DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.06.006

黄芪多糖通过抑制上皮－间充质转化及M2巨噬细胞极化改善腹膜透析相关腹膜纤维化进展

赵君谊[1,2],王梦亚[3],袁梦云[4],周雯[1]
(1. 南京中医药大学,江苏 南京 210023;2. 江苏省中医流派研究院,江苏 南京 210023;
3. 南京医科大学第四附属医院,江苏 南京 210029;4. 南京中医药大学附属医院江苏省中医院,江苏 南京 210029)

摘要:目的 探讨黄芪多糖对小鼠腹膜透析相关腹膜纤维化的干预作用及其可能机制。方法 雄性C57BL/6小鼠随机分为空白对照组(Control组)、模型组(Model组)、黄芪多糖低剂量组(Astragalus Polysaccharide, APS 100 mg/kg)和黄芪多糖高剂量组(APS 200 mg/kg),每组10只。构建高糖腹膜透析液诱导的小鼠腹膜纤维化模型,连续28天给药。末次给药后,检测小鼠腹膜功能(葡萄糖转运量、尿素氮水平);苏木素－伊红(Hematoxylin and Eosin, HE)和马松(Masson)染色观察腹膜组织病理学变化、纤维化情况以及腹膜厚度;Western bolt实验检测腹膜组织中上皮－间充质转化(Epithelial－Mesenchymal Transition, EMT)相关蛋白表达;免疫组化染色和流式细胞术检测腹膜组织中巨噬细胞极化相关蛋白表达。利用巨噬细胞清除剂氯膦酸盐脂质体(Clodronate liposomes,CL)来检测黄芪多糖阻止腹膜纤维化进展是否依赖于巨噬细胞的作用。结果 与Control组相比,Model组小鼠腹膜厚度和胶原纤维沉积显著增加,葡萄糖转运量显著提升,尿素氮水平显著升高;EMT相关蛋白[α－平滑肌动蛋白(Alpha－Smooth Muscle Actin,α－SMA)、Ⅲ型胶原蛋白(Collagen Ⅲ)、纤维连接蛋白(Fibronectin)]表达显著增加,而上皮钙黏蛋白(E－cadherin)蛋白表达显著降低,M2型巨噬细胞标志物[精氨酸酶－1(Arginase 1,Arg－1)、CD163]表达显著增加。与Model组比较,黄芪多糖给药组的小鼠上述指标均显著改善,且高剂量组效果优于低剂量组。巨噬细胞清除后,黄芪多糖对小鼠腹膜纤维化的抑制作用减弱。结论 黄芪多糖通过抑制上皮－间充质转化并调节巨噬细胞M2极化抑制小鼠腹膜纤维化。

关键词:黄芪多糖;腹膜纤维化;上皮－间充质转化;巨噬细胞
中图分类号:R285.5 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)06-0032-07

Astragalus Polysaccharide Inhibited Progression of Peritoneal Dialysis－Related Peritoneal Fibrosis by Counteracting Epithelial－Mesenchymal Transition and Regulating M2 Macrophage Polarization

ZHAO Junyi[1,2], WANG Mengya[3], YUAN Mengyun[4], ZHOU Wen[1]
(1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu, China;
2. Jiangsu Provincial Research Institute of Chinese Medicine Schools, Nanjing 210023, Jiangsu, China;
3. The Fourth Affiliated Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu, China;
4. Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu, China)

Abstract: *Objective* To investigate the intervention effects of Astragalus polysaccharide on peritoneal fibrosis related to peritoneal dialysis in mice and its possible mechanisms. *Methods* Male C57BL/6 mice were randomly divided into a blank control group(Control), a model group(Model), a low－dose group of Astragalus polysaccharide(APS 100 mg/kg) and a high－dose group of Astragalus Polysaccharide(APS 200 mg/kg), with 10 mice in each group. A mouse model of peritoneal fibrosis was established using high－glucose peritoneal dialysis fluid, and the treatment was administered daily for 28 days. After the final treatment, peritoneal function(glucose transport and urea nitrogen levels) was assessed. Hematoxylin－eosin staining(HE) and Masson staining were performed to observe the pathological changes, fibrosis and peritoneal thickness. Western blot analysis was conducted to detect the expressions of epithelial－mesenchymal transition(EMT) related proteins in peritoneal tissue. The immunohistochemistry and flow cytometry methods were used to assess the expressions of macrophage polarization－related proteins in

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(82104703);江苏高校哲学社会科学研究一般项目(2023SJYB0328);江苏省中医流派研究院开放课题一般项目(JSZYLP2024022);南京中医药大学教育发展基金会项目(LLX202201)
作者简介:赵君谊(1990－),女,江苏镇江人,讲师,博士,研究方向:中医文献与中医药改善腹透效能。
通讯作者:周雯(1988－),女,江苏南京人,讲师,博士,研究方向:脾藏象的现代研究。E-mail:zhouwen@njucm.edu.cn。

peritoneal tissue. *Results* Compared to the Control group, the Model group showed significant increases in peritoneal thickness and collagen fiber deposition, elevated glucose transport and higher urea nitrogen levels. The expressions of EMT – related proteins[α – smooth muscle actin(α – SMA), collagen Ⅲ, fibronectin)] significantly increased, while E – cadherin protein expression significantly decreased, and M2 macrophage markers[Arginase – 1 (Arg – 1), CD163] were significantly elevated. In comparison to the Model group, the treatment with Astragalus polysaccharide led to significant improvements in the above indicators, with the high – dose group showing better effects than the low – dose group. After the clearance of macrophages, the inhibitory effect of Astragalus polysaccharide on the peritoneal fibrosis was weakened. *Conclusion* Astragalus polysaccharide inhibits the peritoneal fibrosis in mice by suppressing epithelial – mesenchymal transition and regulating M2 macrophage polarization.

Keywords: Astragalus polysaccharide; peritoneal fibrosis; epithelial – mesenchymal transformation; macrophage

腹膜透析失败(Peritoneal ultrafiltration failure, UFF)是长期腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)中普遍存在的全球性公共问题,且与PD过程中腹膜的结构变化密切相关[1]。其中,腹膜纤维化是最常见且难以治疗的并发症[2]。腹膜间皮细胞作为高糖PD液的首道屏障,在溶质转运、免疫监视、浆膜稳态以及协调腹膜对损伤和炎症的反应中发挥着重要作用[3]。然而,长期暴露于高糖PD液和PD相关的炎症会改变腹膜间皮细胞的结构和功能,逐渐导致纤维化,最终引发PD失败[4]。统计数据显示,腹膜纤维化在开始PD的1~2年内,其发生率高达50%~80%。由于PF的高发生率,限制了PD在终末期肾病患者中的更广泛和长期应用[5]。

近年来,中医药在腹膜纤维化治疗中的研究备受关注[6]。黄芪多糖(Astragalus Polysaccharide, APS)是一种从豆科植物蒙古黄芪或膜荚黄芪的干燥根中提取、浓缩并纯化得到的水溶性杂多糖,呈淡黄色,粉末状,细腻均匀、无杂质,且具引湿性[7-8],其主要成分包括己糖醛酸、葡萄糖、果糖、鼠李糖、阿拉伯糖、半乳糖醛酸和葡萄糖醛酸等[9]。黄芪多糖在作为免疫促进剂或调节剂的同时,还具有抗病毒、抗肿瘤、抗衰老、抗辐射、抗应激、抗氧化等多种生物学作用[10-11]。当前针对黄芪多糖在腹膜纤维化治疗机制方面的研究,主要集中在其通过调节炎症因子、抑制血管生成来发挥作用[12]。本研究拟探讨黄芪多糖通过调节巨噬细胞极化改善小鼠腹膜纤维化的机制,以期为黄芪多糖的临床应用提供理论依据。

1 材料

1.1 *动物* 9周龄雄性C57BL/6小鼠40只,体质量26~28 g购自南京中医药大学,许可证号:SYXK(苏)2023-0077。

1.2 *仪器* 蛋白电泳仪(美国Bio-Rad公司);酶标仪(美国Bio-Tek公司);流式细胞分析仪(美国Beckman);光学显微镜(德国徕卡公司)。

1.3 *试剂* 苏木素-伊红(HE)染色试剂盒、RIPA裂解液(爱必信生物科技有限公司);马松(Masson)染色试剂盒、双吡啶碱酸(Bicinchoninic Acid Protein Assay Kit, BCA)蛋白定量试剂盒、氯膦酸盐脂质体(Clodronate liposomes)(翌圣生物科技股份有限公司);平滑肌动蛋白(α-smooth muscle actin, α-SMA)(#19245)、胶原蛋白(Collagen Ⅲ)(#66887)、纤连蛋白(Fibronectin)(#26836)、E-钙黏蛋白(E-cadherin)(#3195)、精氨酸酶-1(Arginase-1, Arg-1)(#93668)、CD163(#93498)抗体(美国Cell Signaling Technology公司);4%多聚甲醛(武汉塞维尔生物科技有限公司);4.25%腹膜透析液(广州百特医疗用品有限公司);RPMI 1640培养基(大连美仑生物技术有限公司);增强型化学发光试剂(美国Millipore公司);葡萄糖试剂盒、尿素氮测定试剂盒(南京建成生物科技有限公司)。

2 方法

2.1 *动物实验方法* 40只小鼠随机分为空白对照组(Control组)、模型组(Model组)、黄芪多糖低剂量组(APS 100 mg/kg)和黄芪多糖高剂量组(APS 200 mg/kg),每组10只。模型组和黄芪多糖给药组小鼠每天腹腔注射0.1 mL/g的含4.25%葡萄糖的腹膜透析液。黄芪多糖低、高剂量组小鼠分别灌胃100 mg/kg或200 mg/kg的黄芪多糖,1次/d,连续28 d。实验结束后,切取小鼠腹膜,使用4%多聚甲醛液固定,另取样本于-80 ℃冻存。动物伦理编号(202203A055)。

为研究巨噬细胞对小鼠腹膜纤维化的影响,另将40只小鼠随机分为空白对照组(Control组)、模型组(Model组)、黄芪多糖组(APS 200 mg/kg)和黄芪多糖+氯膦酸盐脂质体组(APS+Clodronate liposomes)。通过连续3 d腹腔注射200 μL的氯膦酸盐脂质体以清除小鼠体内的巨噬细胞。腹膜纤维化造模方法与上述相同。

2.2 *腹膜组织病理检测* 小鼠腹膜组织经4%多聚甲醛固定24 h后,进行脱水、包埋和切片处理,随后进行苏木素-伊红和Masson染色。使用光学显微镜进行成像。每张切片随机选取5个高倍视角,并通过平均值判定腹膜厚度。

2.3 *腹膜功能测定* 在小鼠安乐死前的最后1 d,进行腹腔功能测试。空白对照组小鼠注射2 mL的生理盐水,模型组小鼠注射2 mL含4.25%葡萄糖溶液的腹膜透析液,经过2 h后被安乐死,以收集血液和透析液。通过比较注入后2 h(D2)的透析液葡萄糖水平与0 h(D0)的水平,评估腹膜的功能变化。此外,我们还评估了注入透析液后2 h的透析液与血浆尿素氮(D/P)比率。

2.4 *免疫组化(Immunohistochemistry, IHC)检测腹膜组织中蛋白表达* 将组织切片载于玻片上,并在60 ℃烘箱中烘干备用。以1∶100的比例稀释抗体,并用链霉菌亲和素-过氧化氢酶的两步法进行IHC染色。完成染色后,进行脱水处理并封片,在光学显微镜下观察切片并记录图像。

2.5 *蛋白免疫印迹检测腹膜组织中蛋白表达* 称取20 mg腹膜组织,加入含有蛋白酶抑制剂和磷酸酶抑制剂的RIPA裂解液,充分匀浆并裂解细胞,使用BCA法进行蛋白定量。加入Loading Buffer,并在95 ℃下变性蛋白。接下来,进行凝胶电泳,转膜,进行封闭处理后,加入一抗(1∶1000)并孵育过夜。

洗膜后,室温下孵育二抗(1∶10 000),最后进行显影。采用Image J软件分析条带的灰度值。

2.6 流式细胞术检测腹腔巨噬细胞极化状态 在4 ℃条件下,收集小鼠腹腔灌洗液,经过1500 r/min离心后弃去上清液,并用含10%胎牛血清(Fetal Bovine Serum,FBS)的RPMI 1640细胞培养基重悬细胞。调整细胞密度后,将细胞接种至10 cm细胞培养皿中,在37℃的细胞培养箱中孵育4 h,以促使细胞充分贴壁。随后弃去上清液,用PBS洗涤3次以去除未贴壁细胞,此时贴壁细胞即为巨噬细胞。接下来,收集腹腔巨噬细胞并用PBS洗涤重悬。在每1 mL细胞悬液中(1∶1000稀释),加入1 μL活性染料Zombie Violet原液,在避光条件下孵育15 min。随后,加入2 μL Fc Block,在4 ℃下孵育5 min以阻断非特异性结合。最后,加入标记抗体(CD11b-Kro、CD206-PC5.5),在避光条件下孵育15 min。之后,用Staining buffer清洗2次,最后进行流式细胞术检测。

2.7 统计学处理 实验数据采用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,应用GraphPad Prism 8.3软件进行统计学分析并绘制统计图。

3 结果

3.1 黄芪多糖抑制小鼠腹膜纤维化 HE染色结果显示,空白对照组小鼠的腹膜组织光滑、纤薄,腹膜间皮细胞下无明显的胶原纤维堆积,且未见明显的炎性细胞浸润。相比之下,模型组小鼠的腹膜组织显著增厚,间皮细胞部分脱落,间皮下胶原纤维明显增多,并伴有大量炎细胞浸润。经过低剂量和高剂量的黄芪多糖处理后,小鼠腹膜组织明显变薄,胶原纤维堆积减少(插页Ⅶ图1)。Masson染色结果进一步证实,空白对照组小鼠的腹膜纤薄,间皮下胶原纤维量较少;而模型组小鼠的腹膜组织增厚明显,胶原纤维堆积显著增加。经黄芪多糖处理后,无论是低剂量组还是高剂量组,腹膜纤维组织明显变薄,胶原纤维堆积减少。这些结果表明,黄芪多糖在抑制腹膜纤维化方面具有潜在的保护作用。

3.2 黄芪多糖改善腹膜纤维化小鼠的腹膜功能 腹腔平衡测试结果显示,模型组的D2/D0葡萄糖比率低于空白对照组,而不同剂量的黄芪多糖处理组的比率相比模型组有所恢复(插页Ⅶ图2A)。与空白对照组相比,模型组的2 h D/P尿素比率增加,但在低剂量和高剂量的黄芪多糖组中,该比率相较模型组有所下降(插页Ⅶ图2B)。这些结果表明,黄芪多糖在改善腹腔平衡方面具有潜在的积极作用。

3.3 黄芪多糖抑制小鼠腹膜间皮细胞的上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT) Western blotting实验结果表明,与空白对照组相比,模型组小鼠腹膜组织中上皮-间质转化标志蛋白表达水平显著升高,包括α-SMA、Collagen Ⅲ和Fibronectin,同时E-cadherin的表达显著降低。然而,经过低剂量和高剂量的黄芪多糖处理后,EMT过程得到了显著抑制(插页Ⅶ图3)。

3.4 黄芪多糖抑制小鼠腹膜间皮细胞的M2型巨噬细胞极化 免疫组化结果显示,模型组小鼠腹膜组织中CD68的表达水平显著高于空白对照组。经过低剂量和高剂量的黄芪多糖治疗后,小鼠腹膜组织中CD68的表达显著下降(插页Ⅷ图4A)。同时,Western blotting分析结果显示,模型组小鼠的Arg-1和CD163水平上升,这两者均为M2型巨噬细胞的标志物。相比之下,低剂量和高剂量的黄芪多糖有效降低Arg-1和CD163的表达(插页Ⅷ图4B)。

3.5 黄芪多糖调控小鼠腹腔巨噬细胞极化 流式细胞术结果显示,模型组腹腔巨噬细胞中CD206的比例显著高于空白对照组。然而,经过低剂量和高剂量的黄芪多糖治疗后,CD206的比例显著下降(插页Ⅷ图5)。

3.6 黄芪多糖通过巨噬细胞缓解小鼠腹膜纤维化 腹腔注射氯膦酸盐脂质体(Clodronate liposomes)以清除小鼠体内的巨噬细胞,HE和Masson染色结果显示,巨噬细胞被清除后,黄芪多糖对纤维化的抑制作用显著减弱,且小鼠腹膜厚度统计差异不具有统计学意义(插页Ⅸ图6A)。同时,黄芪多糖对D2/D0葡萄糖比率和D/P尿素比率的调控作用也被阻断,同样较模型组未见统计学差异(插页Ⅸ图6B、C)。这些结果进一步证明,黄芪多糖通过巨噬细胞发挥抑制小鼠腹膜纤维化的关键作用。

4 讨论

在全球范围内,约有200万人罹患终末期肾病,且这一数字每年持续上升[13]。虽然肾移植是治疗终末期肾病的最佳选择,但由于供体的短缺,大多数患者只能选择透析治疗[14-15]。腹膜透析作为一种成熟的肾脏替代疗法,已被多项研究证实其安全性和有效性,与血液透析相当[16]。然而,尽管腹膜透析具有较强的优势,其在维护腹膜的完整性和长期疗效方面可能受到一定限制[17-18]。研究表明,约30%的透析技术失败与腹膜功能障碍有关[19]。本研究采用高糖腹膜透析液建立小鼠腹膜纤维化模型,发现黄芪多糖能够有效抑制小鼠的腹膜纤维化,并改善其腹膜功能,其机制可能与抑制上皮-间质转化(Epithelial-Mesenchymal Transition,EMT)和调节M2型巨噬细胞极化有关。

腹膜透析液的非生理性和尿毒症状态被认为是导致腹膜功能下降的主要因素[20]。由于慢性炎症、上皮-间质转化和成纤维细胞的活化,腹膜组织中胶原纤维异常增生和沉积,导致腹膜变厚、硬化和失去弹性[21]。调节腹膜纤维化的机制在腹膜透析领域长期以来备受关注,涉及慢性腹膜炎症、EMT及血管生成等多种因素[4]。本研究结果提示,高糖腹膜透析液能够导致小鼠腹膜纤维化,伴随胶原沉积增加、腹膜增厚以及功能下降。而黄芪多糖则能够抑制小鼠腹膜纤维化,减少胶原沉积并改善腹膜功能。研究表明,EMT是腹膜间皮细胞转化为成纤维细胞的主要途径[22-23]。本研究结果显示,黄芪多糖能够下调α-SMA、Collagen Ⅲ和Fibronectin蛋白的表达,同时上调E-cadherin的表达,从而抑制上皮-间质转化,达到防治腹膜纤维化的效果。

巨噬细胞是腹膜免疫系统的关键组成部分[24]。巨噬细胞通常分为两种功能亚型(M1和M2),在不同的生理和病理环境中发挥不同的作用[25]。对腹膜透析患者样本的实验分析表明,大多数腹膜巨噬细胞在表型和功能上倾向于M2型[26-27]。M2型巨噬细胞的活化促进了EMT的诱导,增加了细胞外基质蛋白的合成,从而进一步促进血管生成和纤维化过程[20,28]。因此,去除腹膜中的M2型巨噬细胞能够有效减轻腹膜纤维化的发生。本研究结果表明,黄芪多糖能够显著抑制小鼠腹膜中

巨噬细胞标志基因 CD68 的表达，并降低 M2 型巨噬细胞标志蛋白 Arg－1 和 CD163 的表达。进一步分析小鼠腹腔中的巨噬细胞，发现黄芪多糖显著减少了 M2 型巨噬细胞的数量。为了进一步验证黄芪多糖改善腹膜纤维化的机制是否依赖于巨噬细胞，我们对小鼠进行了巨噬细胞清除实验，结果显示黄芪多糖对腹膜纤维化的改善作用被逆转。这些结果表明，黄芪多糖通过调节巨噬细胞极化及抑制 EMT 转化，发挥防治腹膜纤维化的作用。

综上所述，黄芪多糖可以通过抑制 EMT 并调节巨噬细胞 M2 型极化来抑制小鼠腹膜纤维化。然而，本研究尚存在一些不足之处，实验主要在小鼠模型中进行，缺乏人类临床样本的验证，临床研究的开展将有助于验证黄芪多糖在腹膜透析患者中的实际应用效果和安全性。此外，未来研究需进一步明确黄芪多糖的生物活性成分及其与细胞信号通路的相互作用。

参考文献

[1] WOJTASZEK E, MAŁYSZKO J, MATUSZKIEWICZ－ROWIŃSKA J. Peritoneal ultrafiltration in end－stage congestive heart failure[J]. Cardiol J, 2014, 21(2): 115－120.

[2] MASOLA V, BONOMINI M, BORRELLI S, et al. Fibrosis of peritoneal membrane as target of new therapies in peritoneal dialysis[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9): 4831.

[3] WANG Y, SHI Y F, TAO M, et al. Peritoneal fibrosis and epigenetic modulation[J]. Perit Dial Int, 2021, 41(2): 168－178.

[4] BALZER M S. Molecular pathways in peritoneal fibrosis[J]. Cell Signal, 2020, 75: 109778.

[5] HUANG Q, SUN Y X, PENG L, et al. Extracellular vesicle－packaged ILK from mesothelial cells promotes fibroblast activation in peritoneal fibrosis[J]. J Extracell Vesicles, 2023, 12(7): 12334.

[6] ZHU Y, CHAI Y L, XIAO G J, et al. Astragalus and its formulas as a therapeutic option for fibrotic diseases: Pharmacology and mechanisms[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1040350.

[7] SHA W J, ZHAO B, WEI H Z, et al. Astragalus polysaccharide ameliorates vascular endothelial dysfunction by stimulating macrophage M2 polarization *via* potentiating Nrf2/HO－1 signaling pathway[J]. Phytomedicine, 2023, 112: 154667.

[8] 陈开艳，杨伟，赵彩，等. 黄芪多糖在宫颈癌化疗中增效作用的研究[J]. 中华中医药学刊，2025，43(11)：74－77，后插 10－后插 12.

[9] LI C X, LIU Y, ZHANG Y Z, et al. Astragalus polysaccharide: a review of its immunomodulatory effect[J]. Arch Pharm Res, 2022, 45(6): 367－389.

[10] ZHANG Z X, ZHANG L, XU H S. Effect of Astragalus polysaccharide in treatment of diabetes mellitus: a narrative review[J]. J Tradit Chin Med, 2019, 39(1): 133－138.

[11] GUO M F, GAO J R, JIANG L, et al. Astragalus polysaccharide ameliorates renal inflammatory responses in a diabetic nephropathy by suppressing the TLR4/NF－κB pathway[J]. Drug Des Devel Ther, 2023, 17: 2107－2118.

[12] 冯雪，彭斌，冯立，等. 黄芪多糖对腹膜透析大鼠腹膜纤维化和血管生成的影响及机制[J]. 中国药房，2024，35(6)：712－717.

[13] WOUK N. End－stage renal disease: medical management[J]. Am Fam Physician, 2021, 104(5): 493－499.

[14] WARK D M. Hypnosis and end－stage renal disease: Review and treatment[J]. Am J Clin Hypn, 2020, 63(1): 36－48.

[15] KANDA H, HIRASAKI Y, IIDA T, et al. Perioperative management of patients with end－stage renal disease[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2017, 31(6): 2251－2267.

[16] TEITELBAUM I. Peritoneal dialysis[J]. N Engl J Med, 2021, 385(19): 1786－1795.

[17] MEHROTRA R, DEVUYST O, DAVIES S J, et al. The current state of peritoneal dialysis[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(11): 3238－3252.

[18] CHUASUWAN A, POORIPUSSARAKUL S, THAKKINSTIAN A, et al. Comparisons of quality of life between patients underwent peritoneal dialysis and hemodialysis: a systematic review and meta－analysis[J]. Health Qual Life Outcomes, 2020, 18(1): 191.

[19] MORELLE J, LAMBIE M, ÖBERG C M, et al. The peritoneal membrane and its role in peritoneal dialysis[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2024, 19(2): 244－253.

[20] ITO Y, SUN T, TAWADA M, et al. Pathophysiological mechanisms of peritoneal fibrosis and peritoneal membrane dysfunction in peritoneal dialysis[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(16): 8607.

[21] VELLOSO M S S, OTONI A, DE PAULA SABINO A, et al. Peritoneal dialysis and inflammation[J]. Clin Chim Acta, 2014, 430: 109－114.

[22] ZHOU X, CHEN H, SHI Y F, et al. Histone deacetylase 8 inhibition prevents the progression of peritoneal fibrosis by counteracting the epithelial－mesenchymal transition and blockade of M2 macrophage polarization[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1137332.

[23] TIAN L F, YU Q L, LIU D, et al. Epithelial－mesenchymal transition of peritoneal mesothelial cells is enhanced by M2c macrophage polarization[J]. Immunol Invest, 2022, 51(2): 301－315.

[24] VEGA－PÉREZ A, VILLARRUBIA L H, GODIO C, et al. Resident macrophage－dependent immune cell scaffolds drive anti－bacterial defense in the peritoneal cavity[J]. Immunity, 2021, 54(11): 2578－2594. e5.

[25] SHAPOURI－MOGHADDAM A, MOHAMMADIAN S, VAZINI H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(9): 6425－6440.

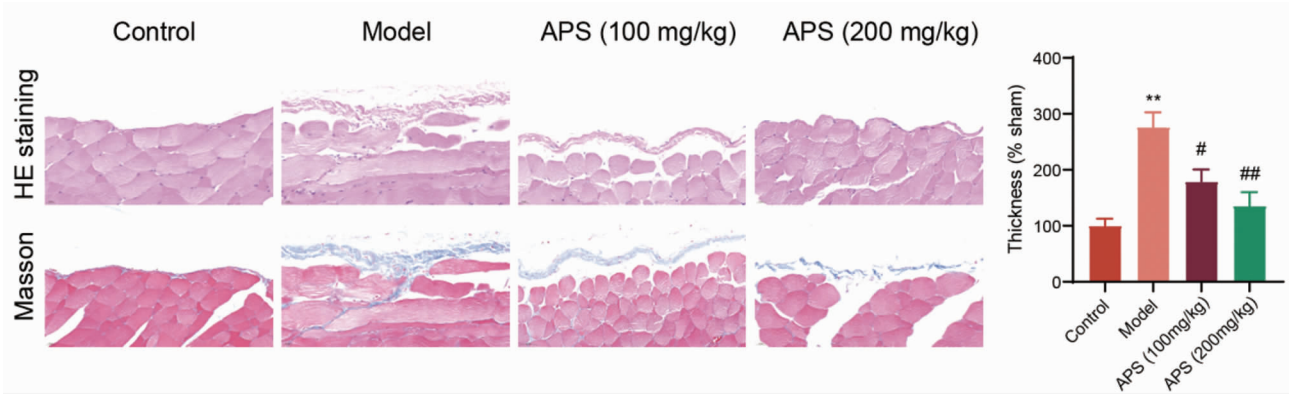
[26] HELMKE A, NORDLOHNE J, BALZER M S, et al. CX3CL1－CX3CR1 interaction mediates macrophage－mesothelial cross talk and promotes peritoneal fibrosis[J]. Kidney Int, 2019, 95(6): 1405－1417.

[27] LIAO C T, ANDREWS R, WALLACE L E, et al. Peritoneal macrophage heterogeneity is associated with different peritoneal dialysis outcomes[J]. Kidney Int, 2017, 91(5): 1088－1103.

[28] SUTHERLAND T E, SHAW T N, LENNON R, et al. Ongoing exposure to peritoneal dialysis fluid alters resident peritoneal macrophage phenotype and activation propensity[J]. Front Immunol, 2021, 12: 715209.

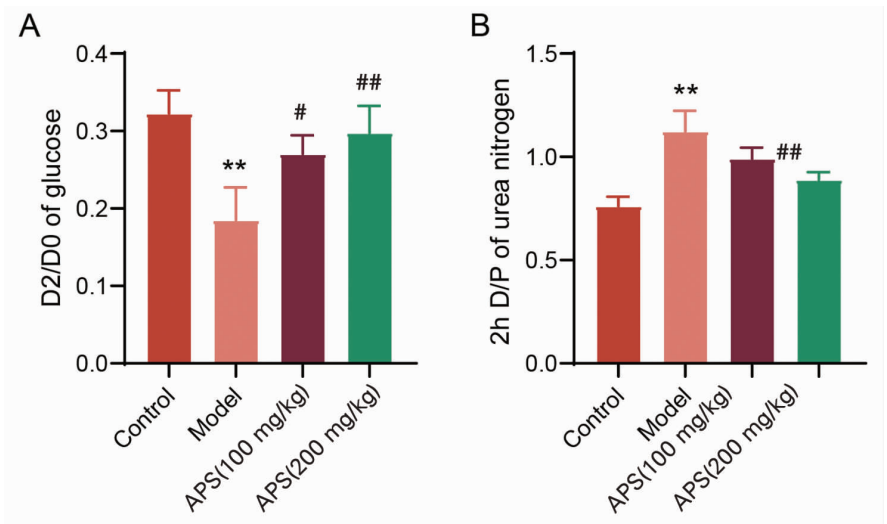
黄芪多糖通过抑制上皮－间充质转化及 M2 巨噬细胞极化改善腹膜透析相关腹膜纤维化机制

（正文见 32－35 页）



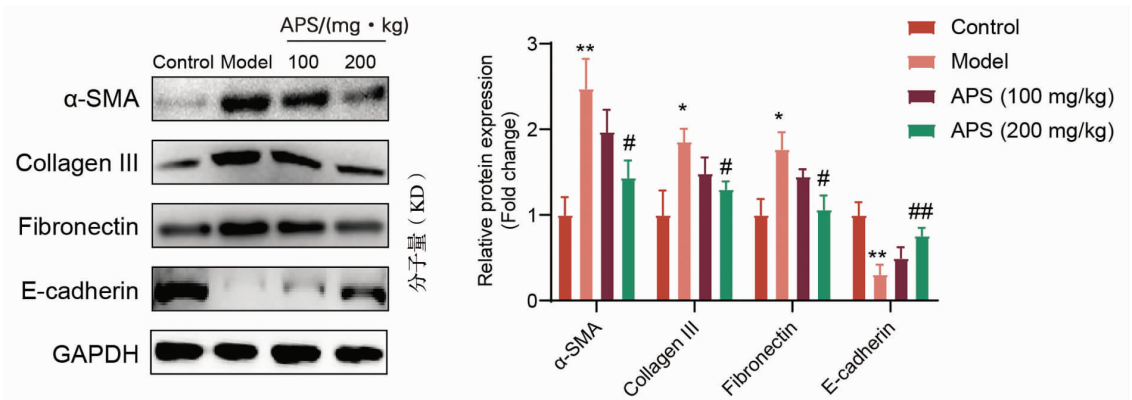
注：＊＊与 Control 组比较，$P<0.01$；#与 Model 组比较，$P<0.05$；##与 Model 组比较，$P<0.01$。

图 1　黄芪多糖抑制小鼠腹膜纤维化比较（HE×200）



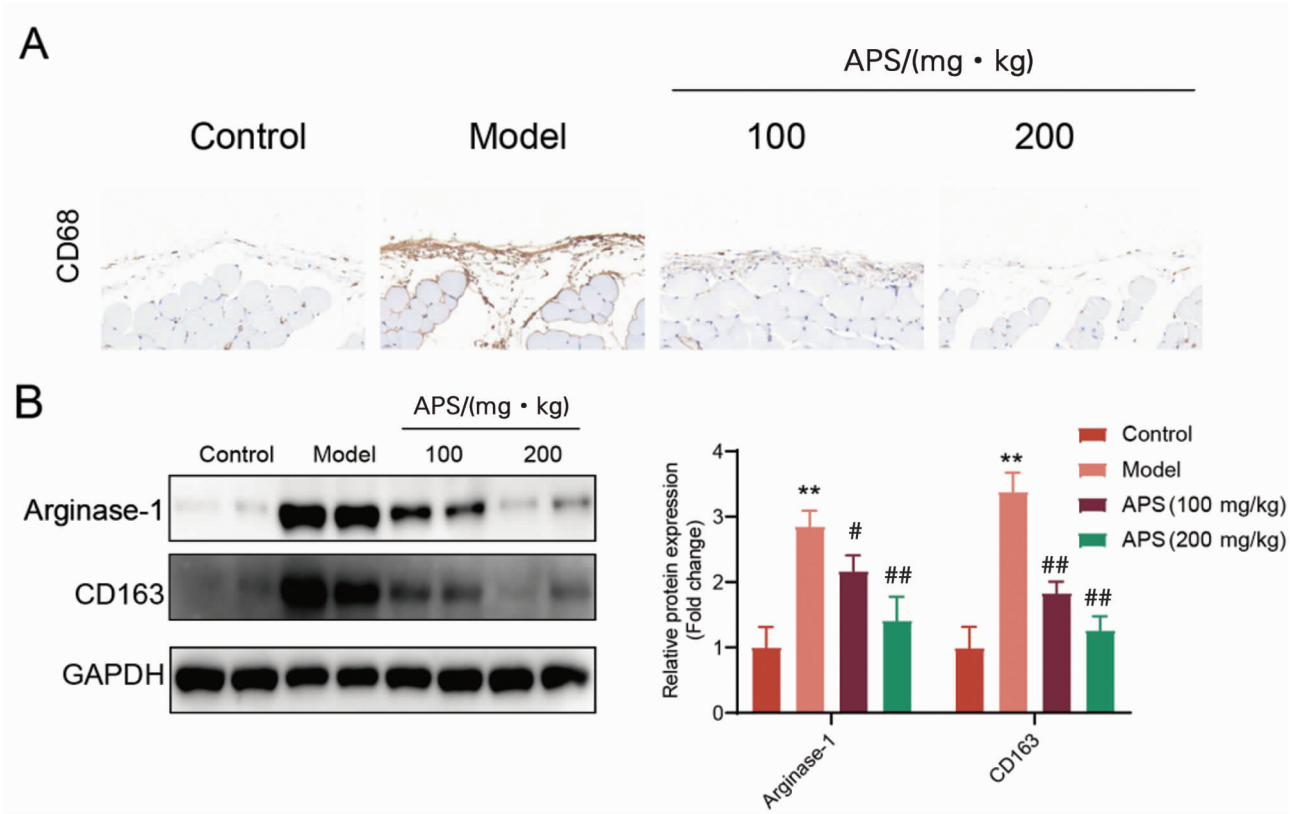
注：A：腹膜透析液注射后 2 h 透析液中葡萄糖与 0 h 透析液葡萄糖比（D2/D0）；B：透析液/血浆尿素氮比（D/P）；＊＊与 Control 组比较，$P<0.01$；#与 Model 组比较，$P<0.05$；##与 Model 组比较，$P<0.01$。

图 2　黄芪多糖改善腹膜纤维化小鼠的腹膜功能比较



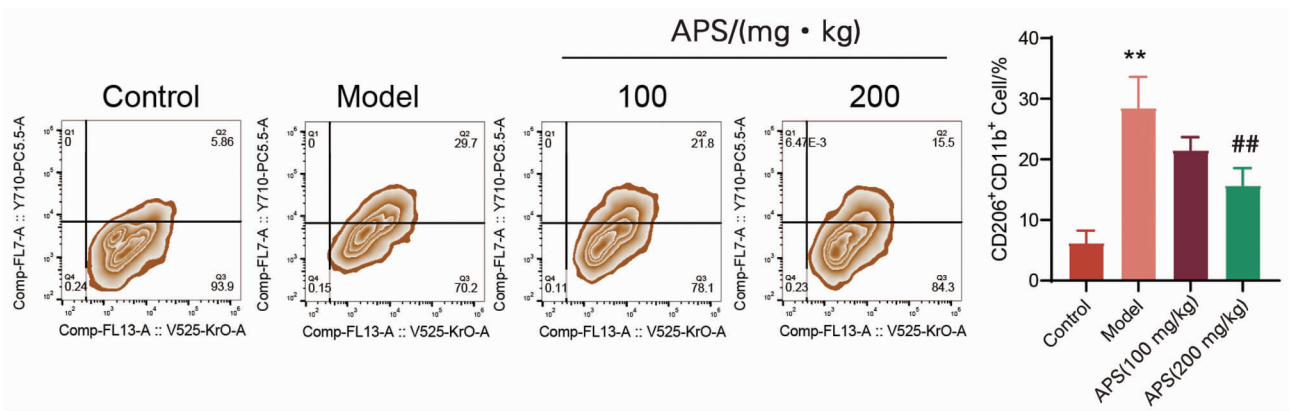
注：＊与 Control 组比较，$P<0.05$；＊＊与 Control 组比较，$P<0.01$；#与 Model 组比较，$P<0.05$；##与 Model 组比较，$P<0.01$。

图 3　黄芪多糖抑制小鼠腹膜间皮细胞的上皮－间质转化比较



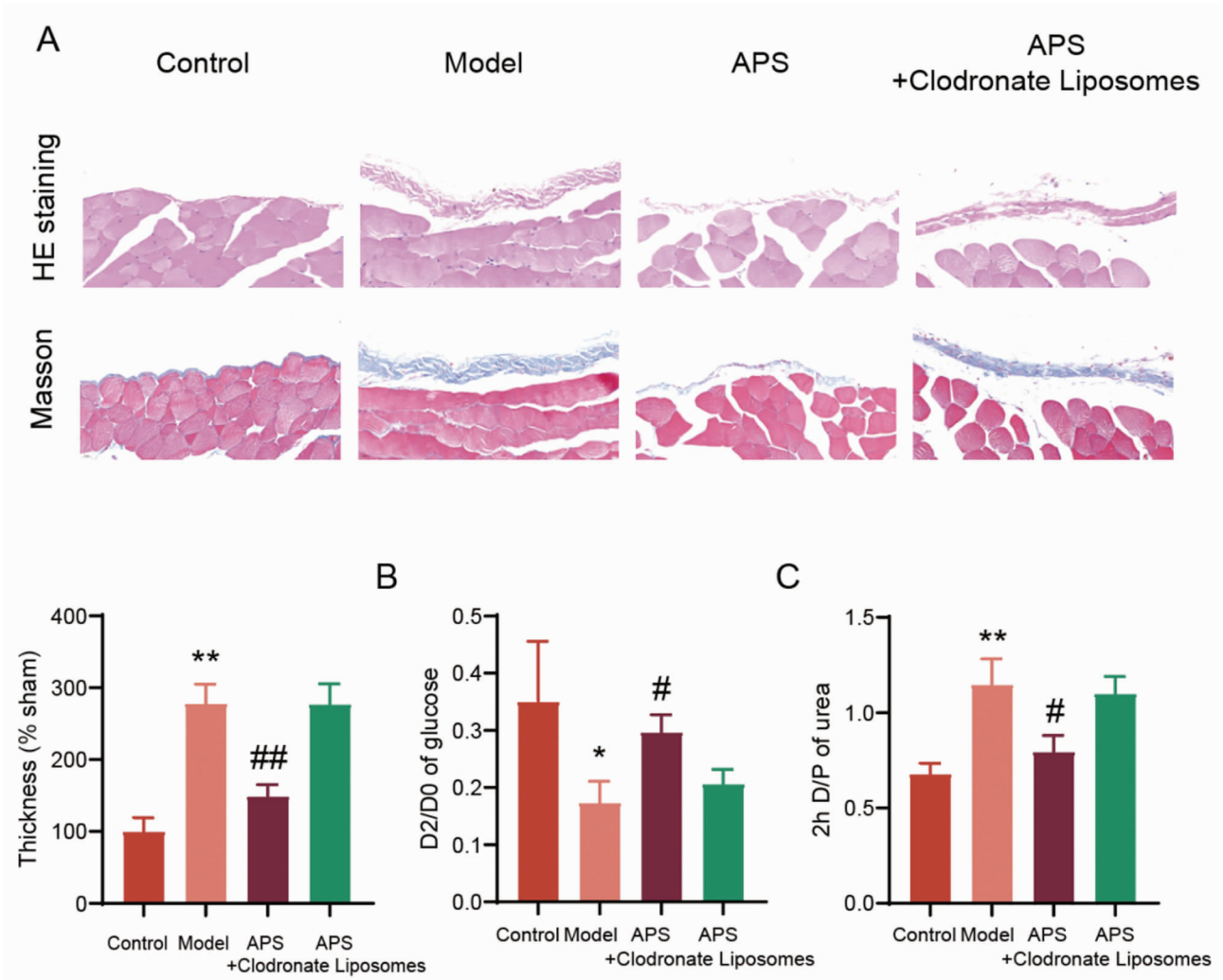
注：A：免疫组化染色检测小鼠腹膜组织中 CD86 蛋白表达（×200）；B：Western blot 实验检测小鼠腹膜间皮细胞中 Arg－1 和 CD163 蛋白表达；＊＊与 Control 组比较，$P<0.01$；#与 Model 组比较，$P<0.05$；##与 Model 组比较，$P<0.01$。

图 4　黄芪多糖抑制小鼠腹膜间皮细胞的 M2 型巨噬细胞极化比较



注：＊＊与 Control 组比较，$P<0.01$；##与 Model 组比较，$P<0.01$。

图 5　黄芪多糖调控小鼠腹腔巨噬细胞极化比较



注：A：小鼠腹膜HE、Masson染色及腹膜厚度统计（HE×200，Masson×200）；B：腹膜透析液注射后2 h透析液中葡萄糖与0 h透析液葡萄糖比（D2/D0）；C：透析液/血浆尿素氮比（D/P）；＊与Control组比较，$P<0.05$；＊＊与Control组比较，$P<0.01$；#与Model组比较，$P<0.05$；##与Model组比较，$P<0.01$。

图6 黄芪多糖通过巨噬细胞极化缓解小鼠腹膜纤维化比较