

· 基础研究 ·

三黄一龙汤调控 RAAS 防治佐剂性关节炎模型大鼠肾损伤机制研究

刘德芳¹ 晏姣¹ 李莞¹ 刘碧莹¹ 杨敏¹ 刘涛¹ 罗勇¹ 郭明阳¹ 张耀雷²

摘要 **目的** 研究三黄一龙汤对佐剂性关节炎(AA)大鼠肾组织的病理组织学、炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)效应因子血管紧张素II (Ang II)、醛固酮(ALD)表达的影响,探讨三黄一龙汤对AA大鼠继发肾损伤的治疗作用及调节机制。**方法** 将70只Wistar健康雌性大鼠按照随机数字法分为正常组、模型组和干预组,其中,干预组包括三黄一龙汤高剂量组(79.2 g/kg)、中剂量组(39.6 g/kg)和低剂量组(19.8 g/kg)以及阳性药对照组(来氟米特,2.1 mg/kg)和安慰剂组(等量生理盐水),每组各10只。模型组和干预组大鼠双侧足趾于第1天及21天皮下注射弗氏完全佐剂(CFA)建立AA模型,于第28天取正常组及模型组血清、肾组织验证造模效果,干预组建模后连续灌胃给药28天后取大鼠血清、肾组织检测三黄一龙汤治疗效果。通过HE染色观察肾组织的病理组织学变化,采用酶联免疫吸附测定法、蛋白印迹法和免疫组化法检测外周血和肾组织TNF- α 、IL-6、Ang II和ALD蛋白的表达变化。**结果** 病理结果显示,相对于正常组,模型组继发肾损伤,主要表现为局部间质灶性炎细胞浸润及水肿。方药三黄一龙汤能够显著减轻肾组织局部炎症及水肿,下调肾组织Ang II和ALD的表达($P<0.05$),降低TNF- α 、IL-6水平($P<0.05$),其中方药中以低剂量效果最为显著。**结论** 三黄一龙汤可能通过抑制RAAS中Ang II和ALD的表达,减少TNF- α 、IL-6的产生,从而缓解AA后肾损伤。

关键词 佐剂性关节炎;肾素-血管紧张素-醛固酮系统;三黄一龙汤;肾损伤;中药

Mechanism of Sanhuang Yilong Formula Regulating RAAS and Preventing Kidney Injury in Adjuvant Arthritis Model Rats LIU De-fang¹, YAN Jiao¹, LI Wan¹, LIU Bi-ying¹, YANG Min¹, LIU Tao¹, LUO Yong¹, GUO Ming-yang¹, and ZHANG Yao-lei² ¹ Department of Integrated Traditional and Western Medicine of The General Hospital of Western Theater Command, Chengdu (610073); ² Basic Medical Laboratory of General Hospital of Western Theater Command, Chengdu (610073)

ABSTRACT **Objective** To investigate the effects of Sanhuang Yilong Formula on renal tissue histopathology, inflammatory factors involving tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), and renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) effectors involving angiotensin II (Ang II) and aldosterone (ALD) in rats with adjuvant arthritis (AA), to explore the therapeutic effect and regulation mechanism of Sanhuang Yilong Formula on secondary kidney injury in AA model. **Methods** Seventy Wistar healthy female rats were randomly divided into normal group, model group, and intervention group. The intervention group included Sanhuang Yilong Formula high dose group (79.2 g/kg), medium dose group (39.6 g/kg), low dose group (19.8 g/kg), positive drug control group (leflunomide 2.1 mg/kg) and placebo group (equivalent normal saline), with 10 rats in each group. AA models were established by subcutaneous injection of complete Freund's adjuvant (CFA) on both toes of rats in model group and intervention groups on day 1 and 21, respectively. On the 28th

基金项目:四川省科技厅课题重点研发项目(No.2019YFS0198)

作者单位:1. 中国人民解放军西部战区总医院中西医结合科(成都610073);2. 中国人民解放军西部战区总医院基础医学实验室(成都610073)

通讯作者:张耀雷, Tel: 028-86571619, Email: 1449359682@qq.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20220506.015

day, the serum and renal tissue of rats in normal group and model group were taken to verify the modeling effect. After continuous gavage administration for 28 days, the serum and renal tissue of rats in intervention groups were taken to detect the therapeutic effect of Sanhuang Yilong Formula. The histopathological changes of renal tissue were observed by HE staining. TNF- α , IL-6, Ang II and ALD in peripheral blood and renal tissue were detected by enzyme-linked immunosorbent assay, Western Blot and immunohistochemistry. **Results** The rats in model group suffered secondary renal injury compared with normal group, mainly manifested as local interstitial focal inflammatory cell infiltration and edema. Sanhuang Yilong Formula could significantly attenuate local inflammation and edema in renal tissue, down-regulate Ang II and ALD expressions ($P<0.05$), and reduce IL-6 and TNF- α level in serum and renal tissue ($P<0.05$), in which the therapeutic efficacy was better in low doses group. **Conclusion** Sanhuang Yilong Formula may alleviate secondary renal injury after adjuvant arthritis by inhibiting the expression of Ang II and ALD in the RAAS and attenuating IL-6 and TNF- α production.

KEYWORDS adjuvant arthritis; RAAS; Sanhuang Yilong Formula; renal injury; Chinese medicine

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种常见的自身免疫系统性疾病, 女性多发, 以持续的关节滑膜炎为主要特征, 且易合并关节外病变。RA 患者关节外病变对该病的预后影响严重^[1, 2], 合并慢性肾损伤 (chronic kidney disease, CKD) 和心血管并发症与其病死率增加密切相关^[3, 4]。研究报道, 日本 RA 患者 CKD 发生率约为 33.8%^[5], 乌兹别克斯坦 RA 患者 CKD 患病率高达 43%^[6], 孙建等^[7]流行病学调查显示我国漯河市中老年 RA 患者的患病率为 22.17%, 明显高于居住于内陆各省份的非 RA 人群。但是, RA 患者 CKD 尚无有效的治疗手段, 且机制不明。实验证明 RA 患者可出现肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 异常激活, RAAS 调控的机体炎症反应是 CKD 发生发展的重要机制, 多项研究证明 RAAS 抑制剂 (renin-angiotensin system inhibitor, RASI) 能够显著地缓解 CKD^[8-10]。三黄一龙汤是本项目团队经验方, 临床应用治疗 RA 已经 10 余年, 疗效显著^[11], 但其对 RA 肾损伤是否有防治作用, 能否通过调控 RAAS 抑制 RA 继发肾损伤尚不清楚。本研究通过建立佐剂性关节炎 (adjuvant arthritis, AA) 大鼠模型, 观察三黄一龙汤干预下 AA 大鼠肾组织病理组织学变化, 通过检测血液及肾组织炎症因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL6) 表达变化, 以及 RAAS 血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 和醛固酮 (aldosterone, ALD) 的表达变化, 探究三黄一龙汤防治 AA 肾损伤的作用机制。

材料与方法

1 动物 选取 Wistar 健康雌性大鼠 70 只, 6 周龄, 体重 150~180 g, 均为 SPF 级实验动物,

由成都达硕实验动物有限公司提供, 实验动物生产许可证号: SCXK (川) 2015-030。大鼠在西部战区总医院基础医学实验室动物房常温常湿环境下喂养, 自由进食进水。动物实验方案由解放军西部战区总医院动物伦理委员会审核通过 (No.2022EC1-005)。

2 药物制备 三黄一龙汤组成: 黄芩、黄连、黄柏、茯苓、威灵仙、秦艽、地龙、白芍、细辛、甘草, 按照以上顺序的药占比分别为: 3:3:3:6:6:6:3:6:1:1。由华润三九医药股份有限公司生产, 批号: 2112001C。制备工艺: 将以上 10 味药加水浸泡 30 min, 煎煮 2 次, 第 1 次加 3 倍量水煎煮, 水开后文火煎煮 20 min, 第 2 次加 2 倍量水煎煮, 水开后煎煮 30 min, 煎液滤过, 滤液合并混匀, 按照高、中、低剂量浓缩成含生药分别为 3.96、1.98、0.99 g/mL 的药液, 4℃ 保存。来氟米特片, 10 mg/片, 福建汇天生物药业有限公司, 批号: 191209。溶于蒸馏水, 浓度 0.1 g/mL。

3 试剂与仪器 弗氏完全佐剂 (complete freund's adjuvant, CFA, 美国 Sigma, 批号: F5881); 大鼠 IL-6 ELISA 试剂盒 (中国 ExCell Bio, 批号: 22J224); 大鼠 TNF- α ELISA 试剂盒 (中国 ExCell Bio, 批号: 22J157); 大鼠 Ang II ELISA 试剂盒 (中国 Elabscience, 批号: HRIWM8ND2T); 大鼠 ALD ELISA 试剂盒 (中国 Elabscience, 批号: 6531AFU4HT); Ang II 抗体 (中国三鹰, 批号: 18302-1-AP); ALD 抗体 (中国三鹰, 批号: 11159-1-AP); IL-6 抗体 (美国 Genetex, 批号: GTX110527); TNF- α 抗体 (美国 Genetex, 批号: GTX110520); 全蛋白提取试剂盒 (中国凯基生物, 批号: KGP2100); BCA 蛋白定量试剂盒 (中国凯基生物, 批号: KGPBCA); 羊抗兔二抗 (中国博奥森, 批号: bs-0295G); DAB (中国博奥森, 批号: C-0010);

异氰烷(中国瑞沃德,批号:R510-22)。凝胶成像系统(美国 Bio-Rad, ChemiDoc XRS+);动物麻醉机(中国瑞沃德, R580S);台式低温高速离心机(美国 Thermo, ST16R);超低温冰箱(日本松下, MDF-U53V);普通光学显微镜(德国 Leica, DM3000);金属浴(美国 Scilogex, OSE-DB-03);低温离心机(中国恒诺, TGL16M);酶标仪(中国普朗, DNM-9602);电动匀浆器(中国天根, OSE-Y10/Y20);移液枪(芬兰艾斯玛特)。

4 盲法 在实验的不同阶段(分配、实验实施、结局评估、数据分析),仅第一作者及通讯作者知晓分组情况,且两位作者不参与实验实施。

5 动物造模、分组和给药方法 参考前期研究结果^[12],基于功效检验的样本含量估算,考虑造模可能出现的大鼠死亡等原因造成的损耗率(10%),确定每组大鼠的样本量为 10 只。将所有大鼠适应性喂养 1 周后,采用随机数字表法选取 10 只设为正常组,给予普通饲料喂养。其余 60 只首先采用 75% 酒精对 Wistar 大鼠左、右后足跖进行消毒,在大鼠左、右后足跖皮下注射 0.15 mL/kg CFA,于第 21 天等剂量加强免疫 1 次。造模成功后,将模型大鼠按照随机数字表法分成模型组、三黄一龙汤高剂量组、中剂量组、低剂量组、阳性药组和安慰剂组各 10 只。于第 28 天造模大鼠足跖部明显肿胀、溃烂,将正常组和模型组各 10 只通过 4% 水合氯醛(1 mL/100 g)麻醉,取腹主动脉血液,随后空气栓塞处死大鼠取下肾脏。同时将剩余的各组进行灌胃干预,每日 1 次。高剂量组的每日生药量 79.2 g/kg,中剂量组的每日生药量 39.6 g/kg,低剂量组的每日生药量 19.8 g/kg,阳性药组每日给予来氟米特片 2.1 mg/kg,空白对照组给予等量生理盐水。持续灌胃 4 周后,给药组大鼠的关节肿胀明显消退,溃烂愈合,按照上述方法采取各组大鼠的血液及肾脏。

6 肾脏组织病理学观察 持续灌胃 4 周后,4% 水合氯醛(1 mL/100g)麻醉大鼠,随后空气栓塞处死。迅速取下各组大鼠肾脏组织,预冷的 PBS 冲洗血液,放入体积于肾脏组织 10 倍的 10% 甲醛溶液 24 h。每组 6 只,每只随机取 6 张切片(4 μ m)行常规 HE 染色,普通光学显微镜($\times 200$)观察肾脏组织形态学改变。

7 采用 ELISA 法检测血清炎症因子 TNF- α 、IL-6 表达变化 从腹主动脉采血,室温凝固 2 h,4 000 r/min,离心 20 min,分离血清。按照 ELISA 试剂盒(TNF- α 及 IL-6)说明书进行操作。

8 采用免疫组化法检测肾组织 Ang II 和 ALD 表达变化 将肾组织固定于 10 倍体积的 10% 甲醛 24 h,切片(4 μ m),常规脱蜡复水,3% H_2O_2 去除内源性过氧化物,酸修复,5% 山羊血清封闭 1 h, anti-Ang II 稀释比例 1:100、anti-ALD 稀释比例 1:100,4 $^{\circ}C$ 孵育过夜, PBS 洗 2 次,每次 5 min。生物素偶联羊抗兔 IgG 二抗 1:1 000,37 $^{\circ}C$ 孵育 30 min, PBS 洗 2 次,每次 5 min。按照二抗试剂盒操作步骤进行后续操作。DAB 显色,苏木素复染细胞核及中性树胶封片,普通光学显微镜($\times 200$)观察蛋白表达变化。

9 采用 Western Blot 检测肾组织 TNF- α 、IL-6、Ang II 和 ALD 表达变化 采用凯基蛋白提取试剂盒提取全蛋白,采用 BCA 法进行蛋白定量。按 10% 分离胶,5% 浓缩胶;80 V 恒压电泳;300 mA 转膜恒流湿转;5% 脱脂奶粉室温封闭 30 min;一抗: anti-Ang II 稀释比例 1:1 000, anti-ALD 稀释比例 1:1 000,4 $^{\circ}C$ 孵育过夜;羊抗兔二抗 1:4 000 室温孵育 50 min;凝胶成像系统采集及统计各组灰度值并比较组间差异。

10 统计学方法 实验数据采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析,经过正态检验后,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,若符合参数检验,组间比较采用 One-Way ANOVA,进一步两两比较采用 LSD 检验,若不符合,采用非参数检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 模型组大鼠肾脏组织病理学及肾功能变化情况(图 1) 与正常组比较,模型组肾脏组织发生了不同程度损伤,包括局部间质灶性炎细胞浸润,肾小管上皮中度水肿及颗粒变性,局部间质出血;模型组肾功能指标血肌酐和尿素氮差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2 各组大鼠肾脏组织病理学变化比较(图 2) 与模型组比较,阳性药物组可减轻炎细胞浸润,肾小管上皮轻度水肿及坏死。三黄一龙汤高、中、低剂量不同程度的减轻间质灶性炎细胞浸润,其中低剂量效果显著,主要表现为肾小管上皮坏死,中剂量组局部间质充血和小管上皮坏死,高剂量局部肾小管节段性系膜细胞溶解、小管上皮细胞坏死并伴肾小球萎缩。安慰剂组相较于模型组无明显变化。

3 各组大鼠外周血和肾组织 TNF- α 、IL-6 表达比较(图 3) 与正常组比较,模型组血清 TNF- α

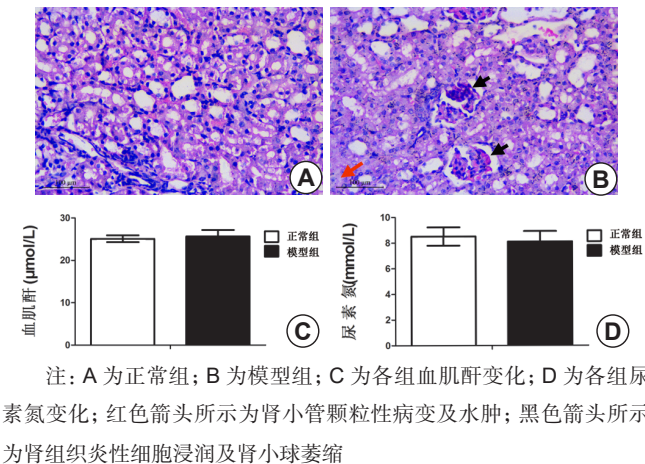
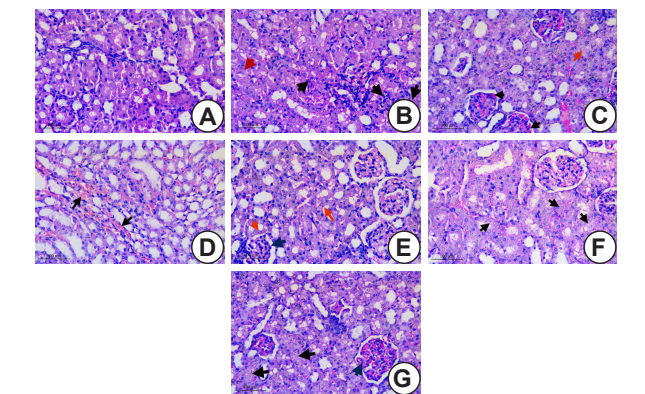


图 1 模型组大鼠肾组织病理及肾功能变化 (HE, $\times 200$)



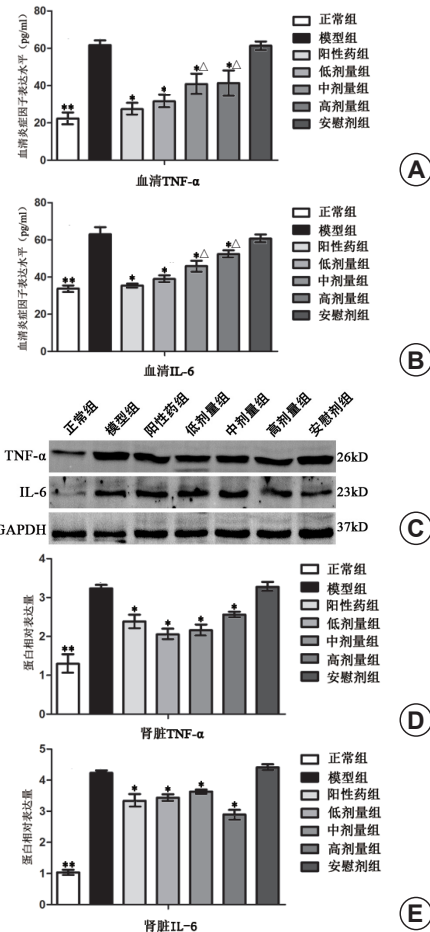
注: A 为正常组; B 为模型组; C 为阳性药组; D 为低剂量组; E 为中剂量组; F 为高剂量组; G 为安慰剂组; 红色箭头所示为肾小管颗粒性病变及水肿; 黑色箭头所示为肾组织炎症细胞浸润; 蓝色箭头所示为肾小球渗血及萎缩

图 2 各组大鼠肾组织病理学变化 (HE, $\times 200$)

及 IL-6 表达水平升高 ($P<0.01$); 肾组织 TNF- α 及 IL-6 表达水平升高 ($P<0.01$)。与模型组比较, 三黄一龙汤高、中、低剂量组血清炎症因子 TNF- α 、IL-6 表达水平降低 ($P<0.05$), 三黄一龙汤中以低剂量最为显著 ($P<0.05$)。与模型组比较, 三黄一龙汤高、中、低剂量肾组织炎症因子 TNF- α 、IL-6 表达水平降低 ($P<0.05$), 阳性药物组血清及肾组织炎症因子 TNF- α 、IL-6 表达水平降低 ($P<0.05$)

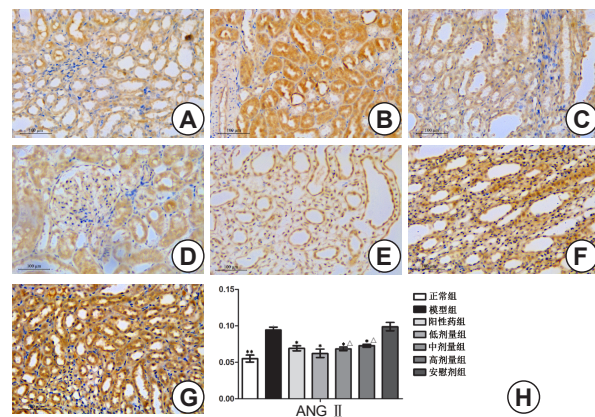
4 各组大鼠肾组织 Ang II 表达比较 (图 4) 与正常组比较, 模型组 Ang II 表达显著升高 ($P<0.05$), 主要集中于肾小管周围。与模型组比较, 阳性药及三黄一龙汤 Ang II 的表达降低 ($P<0.05$), 三黄一龙汤以低剂量组尤为明显 ($P<0.05$)。

5 各组大鼠肾组织 ALD 表达比较 (图 5) ALD 集中表达于肾小管周围, 与正常组比较, 模型组 ALD 表达显著升高 ($P<0.05$)。与模型组比较, 阳性药及三黄一龙汤 ALD 的表达降低 ($P<0.05$), 三黄一龙汤



注: A 为各组血清 TNF- α 含量; B 为各组血清 IL-6 含量; C 为 WB 检测各组蛋白表达量; D 为各组肾组织 TNF- α 含量; E 为各组肾组织 IL-6 含量; 与模型组比较, $*P<0.05$, $**P<0.01$; 与低剂量组比较, $^{\Delta}P<0.05$

图 3 各组外周血及肾组织 TNF- α 、IL-6 表达比较

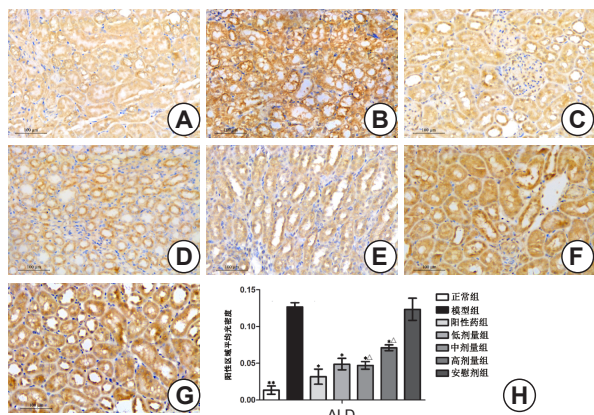


注: A 为正常组; B 为模型组; C 为阳性药组; D 为低剂量组; E 为中剂量组; F 为高剂量组; G 为安慰剂组; H 为各组 Ang II 光密度统计; 与模型组比较, $*P<0.05$; 与低剂量组比较, $^{\Delta}P<0.05$

图 4 各组大鼠肾组织 Ang II 表达比较 (免疫组织化学染色, $\times 200$)

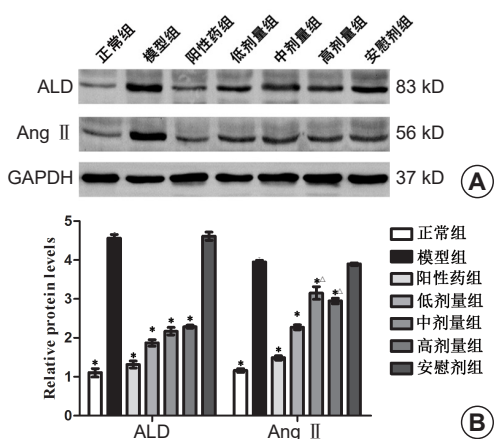
以低剂量组尤为明显 ($P<0.05$)。

6 各组大鼠肾组织 RAAS 因子 Ang II 及 ALD



注: A 为正常组; B 为模型组; C 为阳性药组; D 为低剂量组; E 为中剂量组; F 为高剂量组; G 为安慰剂组; H 为各组 ALD 光密度统计; 与模型组比较, $*P<0.05$; 与低剂量组比较, $^{\Delta}P<0.05$

图 5 各组大鼠肾组织 ALD 表达比较 (免疫组化染色, $\times 200$) 表达比较 (图 6) 与正常组比较, 模型组 Ang II 及 ALD 的表达水平升高 ($P<0.05$)。与模型组比较, 阳性药及三黄一龙汤 Ang II 及 ALD 表达下调 ($P<0.05$), 三黄一龙汤以低剂量组尤为显著 ($P<0.05$)。



注: A 为 WB 检测肾 RAAS 因子变化; B 为各组灰度值统计结果; 与模型组比较, $*P<0.05$; 与低剂量组比较, $^{\Delta}P<0.05$

图 6 各组大鼠肾组织 RAAS 系统 Ang II 及 ALD 表达比较

7 三黄一龙汤缓解 AA 大鼠肾损伤的分子机制示意图 (图 7) AA 大鼠关节 TNF- α 、IL-6 进入循环系统继发远端肾局部损伤。三黄一龙汤能够通过抑制 RAAS 系统下调血液循环及肾组织 TNF- α 、IL-6 表达, 进而缓解肾脏损伤。

讨论

炎性介质 TNF- α 和 IL-6 是 RA 发病的关键因素^[13], 其过表达可导致 RA 肾损伤发病率升高。三黄一龙汤以黄芩、黄连、黄柏三味为君药, 黄芩的主要化学成分黄芩苷可通过改善肾功能、减弱炎症反应和促进肾组织细胞凋亡改善系膜增生性肾炎大鼠肾

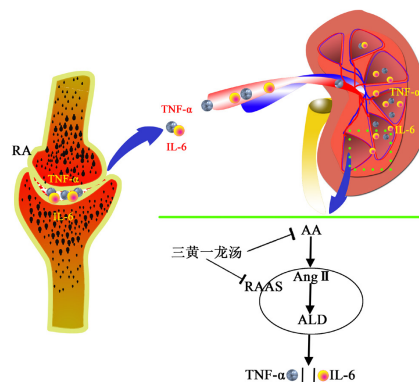


图 7 三黄一龙汤缓解 AA 大鼠肾损伤的分子机制示意图

损伤^[14], 黄连、黄柏中提取的生物碱黄连素可有效降低四氧嘧啶诱导的糖尿病小鼠血尿素氮、血肌酐、24 h 尿蛋白等肾功能指标^[15], 黄柏中的关键生物碱黄柏碱可通过调控 Toll 样受体 4 (toll like receptor 4, TLR4) / 炎症小体 3 (NOD-like receptor, NLRP3) 信号通路降低 IL-6、白介素 -1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 及 TNF- α 水平, 对脓毒症所致急性肾损伤发挥保护作用^[16]。前期研究已证实, 三黄一龙汤可通过抑制 TNF- α 、IL-6、白介素 -17 (interleukin-1 β , IL-17) 等表达而缓解 RA 炎症^[17, 18]。因此, 笔者推测三黄一龙汤对 RA 继发肾损伤具有保护作用。

本实验参考方鉴等^[19]文献的模型制作方法采用 CFA 复制 AA 大鼠模型。通过 HE 染色观察了 AA 大鼠肾组织病理组织学变化, 主要表现为局部间质灶性炎细胞浸润, 肾小管上皮中度水肿及颗粒变性, 局部间质出血; 采用 ELISA 和 Western Blot 检测了 AA 大鼠外周血及肾组织 TNF- α 、IL-6, 表现出 TNF- α 、IL-6 表达上调; 通过 Western Blot 和免疫组化法检测了其 Ang II 和 ALD 的表达, 表现出 Ang II、ALD 表达显著上调。本实验结果说明 AA 可激活 RAAS 导致 Ang II、ALD 表达上调, 促进炎症因子 TNF- α 、IL-6 产生, 进而诱发肾损伤。已有文献报道, RA 继发性肾淀粉样变性血清 TNF- α 高表达存在显著相关性^[20], 早期 RA 肾小管损伤的严重程度与 TNF- α 高表达呈正相关^[21], RA 炎症活动程度与其肾功能障碍程度有直接联系, IL-6 升高也与肾功能改变存在相关性^[22]。Ang II 是 RAAS 中最重要的效应分子, 具有促炎作用, 可以上调 TNF- α 、IL-6 表达^[23], TNF- α 、IL-6 进入循环系统可引起肾损伤, Ang II 高表达可进一步促进巨噬细胞、淋巴细胞活化产生 TNF- α 、IL-6, 加重肾损伤。ALD 也是 RAAS 的主要效应分子, 研究报道 RA 患者关节滑液中 ALD 明显升高^[24], 参与了 RA 的发病过程。说明该实验结果

与文献报道的其他研究结果一致。

本研究还观察了三黄一龙汤对 AA 大鼠肾组织病理组织学, 以及外周血和肾组织 TNF- α 、IL-6、Ang II 及 ALD 表达的影响, 表现出三黄一龙汤高、中、低剂量不同程度地减轻间质灶性炎细胞浸润, 下调血清及肾组织 Ang II 和 ALD 表达, 降低 TNF- α 、IL-6 水平, 三黄一龙汤以低剂量疗效最为显著。说明三黄一龙汤对佐剂性关节炎诱发的肾损伤具有保护作用, 可能通过抑制 RAAS 因子 Ang II、ALD 的激活减少炎症因子 TNF- α 、IL-6 的产生而缓解佐剂性关节炎继发肾损伤。已有研究证实, RA 患者关节滑膜中 Ang II 表达异常升高, 参与了其滑膜增生、相关免疫细胞的活化、细胞因子的生成等病理过程, 拮抗 RAAS 可能是抑制 RA 肾损伤的重要手段^[25, 26]。

本研究的局限性在于样本量偏少, 实验结果能一定程度上证实三黄一龙汤可通过抑制 RA 炎症因子而防治继发性肾损伤, 而对肾损伤防治的具体机制和有效活性成分尚需要进一步探索。

综上, 本研究证实了三黄一龙汤可能通过抑制 Ang II、ALD 表达而减少炎症因子的产生, 从而缓解 RA 继发肾损伤, 但其具体机制和主要有效活性成分还需要进一步阐明, 也需要人体的真实研究来进一步证实。

利益冲突: 本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Hickson LJ, Crowson CS, Gabriel SE, et al. Development of reduced kidney function in rheumatoid arthritis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 63 (2): 206-213.
- [2] Listing J, Kekow J, Manger B, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab [J]. *ARD*, 2015, 74 (2): 415-421.
- [3] Tokoroyama T, Ando M, Setoguchi K, et al. Prevalence, incidence and prognosis of chronic kidney disease classified according to current guidelines: a large retrospective cohort study of rheumatoid arthritis patients [J]. *NDT*, 2017, 32 (12): 2035-2042.
- [4] Kim HW, Lee CK, Cha HS, et al. Effect of anti-tumor necrosis factor alpha treatment of rheumatoid arthritis and chronic kidney disease [J]. *Rheumatol Int*, 2015, 35 (4): 727-734.
- [5] Mori S, Yoshitama T, Hirakata N, et al. Prevalence of and factors associated with renal dysfunction in rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study in community hospitals [J]. *Clin Rheumatol*, 2017, 36 (12): 2673-2682.
- [6] Chebotareva NV, Gulyaev SV, Androsova TV, et al. Clinicopathological variants and risk factors for chronic kidney disease in rheumatoid arthritis [J]. *Ter Arkh*, 2020, 92 (5): 55-60.
- [7] 孙建, 刘东伟, 刘章锁. 漯河市中老年人风湿关节炎与慢性肾脏病流行病学调查 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2012, 28 (7): 534-537.
- [8] 毕江丽, 武嫣斐. 慢性肾脏病中植物性饮食的研究进展 [J]. *中国血液净化*, 2022, 21 (1): 63-65.
- [9] 苏雨田, 许正锦. 慢性肾脏病流行病学研究进展 [J]. *实用中西医结合临床*, 2019, 19 (12): 177-180.
- [10] 中国慢性肾脏病患者合并高尿酸血症诊治共识专家组. 中国慢性肾脏病患者合并高尿酸血症诊治专家共识 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2017, 33 (6): 463-469.
- [11] 刘德芳, 郭明阳, 张俊, 等. 三黄一龙汤治疗类风湿关节炎活动期的临床观察 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2008, 28 (8): 743-746.
- [12] Liu DF, Yan J, Guo MY, et al. Effect of methotrexate combined with Sanhuang Yilong Formula on serum and synovial fluid aquaporin levels in rheumatoid arthritis dampness-heat blockage syndrome [J]. *J Tradit Chin Med*, 2018, 38 (4): 618-624.
- [13] Cheng Q, Wu H, Du Y. The roles of small-molecule inflammatory mediators in rheumatoid arthritis [J]. *Scand J Immunol*, 2021, 93 (3): e12982.
- [14] 刘晶晶, 卢丽, 胡凤琪, 等. 黄芩苷对系膜增生性肾炎大鼠的干预作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42 (2): 450-453.
- [15] 刘慰华, 刘世明, 林双峰, 等. 黄连素通过 S1P2-MAPK 信号通路抗糖尿病肾纤维化作用机制研究 [J]. *中国药理学通报*, 2013, 29 (5): 723-728.
- [16] 姜盈盈, 林岳. 黄柏碱改善脓毒症大鼠急性肾损伤的作用及机制研究 [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2019, 25 (6): 882-887.
- [17] 刘德芳, 罗勇, 晏姣, 等. 三黄一龙汤联合 MTX 对类风湿关节炎湿热痹阻型患者血清白介素-1、6、17 表达的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35 (1): 33-36.
- [18] Liu DF, Yan J, Yun MD, et al. Effect of Sanhuangyilong Formula plus methotrexate on tumor necrosis factor alpha and interferon gamma in serum and synovial fluid in rheumatoid arthritis patients with symptom pattern of damp heat obstruction [J]. *J Tradit Chin Med*, 2016, 36 (5): 625-633.
- [19] 方鉴, 张永祥, 茹祥斌, 等. 佐剂性关节炎大鼠免疫功能的实验研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2000, 6 (10): 525-528.
- [20] Tsybul'ko SV, Baranov AA, Borodin AG, et al. Tumor

- necrosis factor-alpha and kidney damage in rheumatoid arthritis [J]. *Terapevt Arkh*, 2001, 73 (5): 8-11.
- [21] Bek S, Bojesen AB, Nielsen JV, et al. Systematic review and meta-analysis: pharmacogenetics of anti-TNF treatment response in rheumatoid arthritis [J]. *Pharmacogenomics J*, 2017, 17 (5): 403-411.
- [22] Kapoor T, Bathon J. Renal manifestations of rheumatoid arthritis [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2018, 44 (4): 571-584.
- [23] Nobuhiko A, Suganuma E, Babaev VR, et al. Angiotensin II amplifies macrophage-driven atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24 (11): 2143-2148.
- [24] Wang Z, Huang W, Ren F, et al. Characteristics of Ang- (1-7) /Mas-mediated amelioration of joint inflammation and cardiac complications in mice with collagen-induced arthritis [J]. *Front Immunol*, 2021, 17 (12): .
- [25] Arenas IA, Xu Y, Lopez-Jaramillo P, et al. Angiotensin II -induced MMP-2 release from endothelial cells is mediated by TNF-alpha [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2004, 286 (4): C779-784.
- [26] Price A, Lockhart JC, Ferrell WR, et al. Angiotensin II type 1 receptor as a novel therapeutic target in rheumatoid arthritis: *in vivo* analyses in rodent models of arthritis and *ex vivo* analyses in human inflammatory synovitis [J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56 (2): 441-447.

(收稿: 2022-02-17 在线: 2022-07-19)

责任编辑: 赵芳芳

中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会 2022 学术年会成功召开

由中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会主办, 中国中医科学院西苑医院、国家中医心血管病临床医学研究中心承办的“中国中西医结合学会第九届活血化瘀专业委员会 2022 学术年会”于 2022 年 11 月 19-20 日以线上形式召开。本次年会由中国科学院院士、国医大师陈可冀教授担任大会名誉主席, 史大卓教授、徐浩教授担任大会主席, 林谦教授、陆曙教授、田国庆教授、刘中勇教授、李应东教授担任大会副主席。来自全国各地中医药院校、中医医院、科研院所的 2300 余位专家、学者在线参会。

开幕式由活血化瘀专业委员会秘书长高铸桦教授主持。大会名誉主席陈可冀院士做开幕式致辞, 陈院士向长期以来关心支持中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会的各界同仁表示衷心的感谢, 对第九届活血化瘀专业委员会在主任委员徐浩教授带领下取得的成绩表示充分认可, 特别是组织制定和发布《国际血瘀证诊断标准》, 充分发挥了学术引领作用, 对于中医药国际化具有重要意义, 并对活血化瘀专委会被评为中国中西医结合学会优秀专业委员会表示衷心祝贺。

特邀报告环节由活血化瘀专委会副主任委员田国庆教授和刘中勇教授主持。中国中医科学院西苑医院史大卓教授针对活血化瘀的历史源流和现代活血化瘀学派的发展脉络作“前进中的活血化瘀学派”专题报告, 对陈可冀院士带领下西苑医院心血管团队在血瘀证与活血化瘀研究方面的工作进展以及不断前行的现代活血化瘀学派进行了系统地回顾和介绍, 对于中医理论如何与时俱进地传承发展具有重要的借鉴价值。中国中西医结合学会活血化瘀专委会主任委员、中国中医科学院西苑医院徐浩教授作“推动中医传统理论创造性转化、创新性发展: 以冠心病‘瘀毒’创新病因理论体系的构建与转化研究为例”的专题报告。针对习近平总书记关于推动中华优秀传统文化创造性转化、创新性发展提出的一系列新思想新观点新论断进行了梳理, 并以冠心病‘瘀毒’创新病因理论体系的构建与转化研究为例进行了介绍, 对于深刻理解把握其思想内涵, 进一步做好中医药传承创新发展具有重要意义。中国中西医结合学会活血化瘀专委会副主任委员、无锡市中医医院陆曙教授基于其长期的临床经验和基础研究成果, 做了“参芪养心汤治疗扩张型心肌病的功效与机制”的专题报告, 针对扩张型心肌病这一现代医学的治疗难点, 系统介绍了团队的临床与基础研究成果, 用现代科学语言解读中医药作用机制。广东省中医院郭力恒教授立足重症患者的血瘀证特点, 结合临床验案做了“活血化瘀干预心脏重症”的专题报告, 充分彰显了活血化瘀的临床价值, 通过中西医结合优势互补, 活血化瘀方药在心脏重症中的显著疗效给与会者留下深刻的印象。北京中医药大学东直门医院林谦教授针对心血管疾病治疗的难点之一——房颤, 从血瘀证的形成和活血化瘀的应用层面作“房颤的中西医结合研究思路”专题报告, 结合自己的临床经验和研究进展对中医药治疗房颤的优势与策略做了详细介绍。甘肃中医药大学李应东教授针对现代常见的放射所致心肌损伤的现象, 以临床问题为导向, 结合团队的研究成果作“活血化瘀指导辐射致心脏损伤的中医药防治”的主题报告, 对于进一步拓宽活血化瘀的应用范围具有重要意义。

本次大会还设妇科论坛 (坛主: 北京妇产医院马延敏教授)、青年论坛 (坛主: 中国中医科学院西苑医院付长庚教授、中山大学附属第八医院徐丹革教授)、心衰论坛 (坛主: 中国中医科学院西苑医院马晓昌教授), 围绕临床热点、研究进展进行了分享和讨论。会议期间还举办了血瘀证与活血化瘀研究及应用学习班, 就活血化瘀防治常见病、多发病、疑难病临床思路和经验进行了学术分享和深度交流。

(国家中医心血管病临床医学研究中心 供稿)