

· 综 述 ·

中医药治疗腹膜透析致腹膜血管新生
基础研究进展黄 钦^{1, 2} 钟 柯^{1, 2} 郭 蕾^{1, 2} 张晓琦^{1, 2} 杨 波^{1, 2}

终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 已成为 21 世纪主要公共卫生问题之一, 严重影响患者生活质量, 给患者和社会带来沉重的经济负担^[1]。腹膜透析 (peritoneal dialysis, PD) 是治疗 ESRD 主要的肾脏替代疗法之一。截至 2019 年中国腹膜透析患者达到 103 348 人, 并以每年约 8% 增长率快速上升^[2]。PD 在保留残存肾功能, 减轻社会经济和医疗负担等^[3] 方面有显著优势。然而长期 PD 患者往往会出现不可逆转的腹膜纤维化 (peritoneal fibrosis, PF), 最终导致腹膜超滤衰竭 (ultrafiltration failure, UFF), 退出 PD。减缓 PF, 改善超滤、保护腹膜功能和延长透析时间成为亟需解决的问题^[4]。腹膜血管新生是 PF 中重要的腹膜病理改变^[5], 同时在 PD 的“三孔模型”中, 毛细血管壁是水 and 溶质在血液与腹膜间质、腹腔液之间交换的主要屏障^[6], 抑制腹膜血管生成可显著减弱 PF、改善超滤。因此抑制腹膜血管生成是防治 UFF 的靶点。近年来国内外研究表明, 中医药在抑制腹膜透析致腹膜血管新生、防治腹膜纤维化方面具有多靶点、多通路的治疗特点。本课题组长期关注和研究中医药防治腹膜血管新生, 将近年相关研究进展综述如下。

1 现代医学对 PD 致腹膜血管新生的认识

腹膜最外层是单层上皮细胞, 深层是含有丰富血管和淋巴管的疏松结缔组织, 其中微血管是 PD 时物质转运的最主要结构。血管新生是指微血管的内皮细胞增殖、分化和迁移, 使血管出芽、成管和延伸形成新血管^[7, 8]。生理状态下, 血管的生成受促 / 抑血管生成因素的双向精细调控; 病理条件下, 促 / 抑血管新生的平衡环境被打破, 从而诱发血管异常新生^[9]。PD 致腹膜血管新生的过程主要包括两方面。一方面,

PD 患者腹腔环境中含有多促血管生成因子。PD 患者腹腔生物不相容腹透液及代谢产物 (葡萄糖、葡萄糖降解产物和晚期糖基化终产物)^[10]、腹膜炎等刺激腹膜细胞 (间皮细胞、内皮细胞、巨噬细胞、肥大细胞、脂肪细胞等)^[11] 产生血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF)、白介素 6 (interleukin-6, IL-6) 等各种促血管生成因子。另一方面, 内皮细胞感受刺激后异常增殖、分化和迁移, 造成腹膜出现以不成熟血管大量生成为重要表现的腹膜形态变化^[5] (图 1)。现代研究表明中医药可能是在调节血管生成因子和抑制内皮细胞异常增殖两个方面防治 PD 致腹膜血管新生。

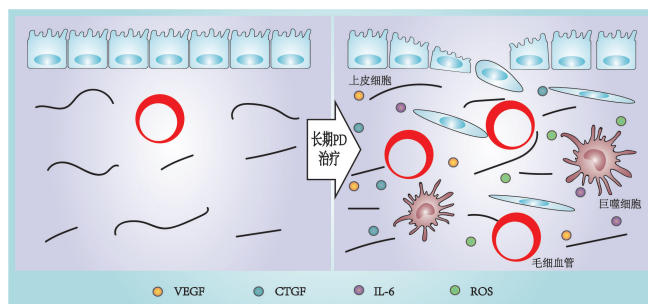


图 1 长期 PD 治疗致腹膜血管新生模式

2 中医学对 PD 致腹膜血管新生的认识

中医学对 PD 致腹膜血管新生尚无系统认识, 目前认为其发病机制为脾肾亏虚, 痰瘀毒互结, 久病入络, 形成了腹络微型癥积^[12], 最终导致腹膜血管新生。“凡脾肾不足, 及虚弱失调之人, 多有积聚之病” (《景岳全书·积聚》)^[13], ESRD 患者脾肾俱虚, 气血化生不足无以灌充腹络, 络失血荣, 易成癥瘕。脾虚运化失权, 肾虚温煦失职, 水液代谢失常, 痰湿形成; 腹透液性阴寒, 加重痰湿结聚, 痹阻腹络, 形成癥积。“久病必瘀”, ESRD 患者可出现阴阳气血俱虚, 瘀血形成, 渐成癥瘕。“毒者, 邪气蕴蓄不解之谓” (《金匱要略心典》)^[14], 腹透日久, 含糖腹透液, 腹膜炎, 毒素等的“糖毒”“热毒”“浊毒”之邪侵袭腹络, 与

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (No.81774065)

作者单位: 1. 天津中医药大学第一附属医院肾内科 (天津 300381); 2. 国家中医针灸临床医学研究中心 (天津 300381)

通讯作者: 杨 波, Tel: 022-27986575, E-mail: yb8203@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20230210.001

痰瘀搏结,加速癥积形成^[15]。总之 PD 致腹膜血管新生为脾肾亏虚,痰瘀毒搏结,黏着难去,损伤腹络,痰湿、瘀血、毒邪在腹络的积聚,最终导致腹络微型癥积形成。

3 中医药防治腹膜血管新生的机制 中医药防治 PD 致腹膜血管新生的机制主要包括调节相关血管生成因子和干预内皮细胞异常增殖、分化和迁移的相关通路。

3.1 抑制促血管新生相关因子的表达

3.1.1 抑制 VEGF 的表达

VEGF 是已知最强大的血管形成刺激因子和血管生成最主要的起始因子,同样 VEGF 在长期 PD 导致腹膜血管新生的过程中也起关键调控作用^[16]。研究发现长期 PD 患者的腹透液中 VEGF 水平显著升高,并与腹膜的损伤程度和腹膜血管数量呈正相关^[17],动物实验发现沉默 VEGF 基因,可以抑制 PD 大鼠腹膜血管新生、改善超滤功能^[18]。因此抑制 VEGF 表达成为防治腹膜血管新生的可能靶点。Lin C 等^[19]临床随机双盲试验发现 PD 治疗患者口服高剂量的反式白藜芦醇可以有效降低腹透液中 VEGF 的含量,同时超滤量和超滤率均优于对照组,表明反式白藜芦醇可能通过抑制 VEGF 的产生抗血管生成,改善超滤。体外实验也表明白藜芦醇及其合成衍生物通过调节 VEGF 抑制间皮细胞依赖性内皮细胞的增殖^[20]。观察灯盏花素^[21]和肾康注射液^[22]两种药物对腹膜损伤相关因子的影响,两者皆可抑制体外培养腹膜间皮细胞 VEGF 和转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 的释放来改善腹膜血管新生。表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)是一种茶多酚,具有预防血管生成、抗炎和抗氧化的作用。Kitamura M 等^[23]用 EGCG 治疗甲基乙二醛诱导的小鼠腹膜纤维化模型,结果显示,与模型组相比,EGCG 组模型小鼠具有较低腹膜厚度和新生血管数,腹膜组织的核转录因子 κ B (nuclear transcription factor-kappa B, NF- κ B) 表达受抑制,同时 VEGF 含量也更低,表明 EGCG 可能通过抑制 NF- κ B 表达减少腹膜组织中的 VEGF 生成,抗腹膜血管新生和 PF。

3.1.2 抑制 CTGF 的表达

CTGF 是基质细胞蛋白 CCN (Cyr61、CTGF 和 NOV) 家族的一员^[24],具有促进细胞外基质(extracellular matrix, ECM) 积累、细胞增殖、黏附和迁移等多种功能^[25]。既往认为在 PD 导致的腹膜纤维化中,CTGF 是转化生长因子促纤维化特性的下游介质,然而 Toda N 等^[25]对 PF 模型小

鼠 CTGF 基因进行敲除,发现模型小鼠除 PF 和炎症得到改善的同时,新生血管也明显低于模型组,CTGF 可能作为防治腹膜血管新生的潜在靶点。研究发现使用三七总皂苷^[26]处理 PF 大鼠,治疗组可以观察到更少的 ECM 沉积,更少的炎性细胞、成纤维细胞、新生血管和更好的滤过功能,这可能与 CTGF、TGF- β 1 和单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 的表达抑制有关。聂祥智等^[27]发现参芎注射液治疗的 PF 大鼠腹膜组织中 CTGF mRNA 和蛋白水平均低于模型组,并与参芎注射液的剂量呈正相关。杨洪涛等^[28]发现对大鼠腹腔注射不同浓度的腹膜透析液,予肾疏宁($43.93 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)灌胃均能降低大鼠血清中的 CTGF 含量,减少腹膜血管数,改善大鼠的腹膜超滤功能,提示肾疏宁可能通过降低 CTGF 的表达来缓解 PF 和腹膜血管新生。

3.1.3 抑制 IL-6 的表达

IL-6 是一种主要来源于单核巨噬细胞、活化的星形胶质细胞、T 细胞、Th17 细胞的促炎细胞因子^[29]。有研究发现 PD 患者引流液中高水平 IL-6 是腹膜高转运的独立危险因素^[30],同样一篇临床研究亦报道炎症的生物标志物 IL-6 与 VEGF 水平在腹膜透析患者的血清中呈正相关^[31]。Catara R 等^[32]研究发现 IL-6 反式信号通过信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription, STAT3) / 受特化蛋白 4 (specialized protein 4, SP4) 信号转导介导透析液诱导腹膜炎的间皮细胞 VEGF 表达。沈理等^[33]用甘草酸二胺治疗 PD 患者时发现,治疗组腹膜功能明显改善,血清和 PD 液中 TGF- β 1、VEGF、CTGF 水平降低,同时炎症因子 IL-6 表达水平也显著下降。

3.2 干预血管新生的相关通路

血管新生相关通路往往依赖 VEGF/VEGFR 通路发挥作用。如前所述,VEGF 是最强大的血管生成因子,它可以特异性的与内皮细胞表面的 VEGFR 结合,激活细胞内参与分裂、增殖和迁移等相关生命活动的信号转导,最终导致血管的生成和旁路血管的形成^[16]。PD 患者的腹膜组织中 VEGFR2 mRNA 和蛋白水平呈高表达,促使腹膜生成幼稚的、不成熟、通透性强的新生血管,这增大了血管的表面积,导致 UFF。

3.2.1 干预 Hippo 信号通路

Hippo 信号通路在哺乳动物中具有维持器官体积、组织稳态和再生的作用^[34],研究表明,该通路在调节细胞增殖、分化和空间形态上扮演重要角色^[35]。

Zhu X 等^[36]发现 Hippo/YAP 与 VEGF/VEGFR 信号通路的串联作用参与 PD 导致的腹膜血管生成。川芎嗪 (tetramethylpyrazin, TMP) 是川芎的主要成分, 具有活血化瘀功效。现代药理研究发现, TMP 有延缓细胞凋亡、抗血管生成、抗炎、抗氧化等多种药理作用^[36, 37]。临床试验表明, 含 TMP 腹透液能提高透析效能^[38]。动物实验发现, 腹透液中长期加入低剂量 (1 mg/d) TMP, 可显著增加超滤, 改善腹膜超滤功能^[39]。另一项研究发现, TMP 腹腔给药可以抑制 PD 诱导的小鼠腹膜血管新生和 PF^[36], 与模型组对比, VEGF/Hippo/YAP 信号的 mRNA 和蛋白水平在 TMP 处理过的小鼠腹膜组织中低表达; 细胞实验证实, TMP 可以减少人腹膜内皮细胞 (human peritoneal endothelial cells, HPVECs) 中 VEGFR 从高尔基体向细胞表面的转移, 从而抑制 HPVECs 迁移和增殖, 敲减 YAP 基因后, HPVECs 的迁移和增殖增加, 这表明 TMP 可能通过降低 VEGF/Hippo/YAP 信号转导抑制 PD 导致的腹膜血管新生和 PF。

3.2.2 干预 Notch 信号通路

Notch 通路是一条高度保守的经典信号通路, 在哺乳动物中由 Notch 受体 (Notch1、2、3、4)、Notch 配体 (DLL1、3、4 及 Jagged1、2) 和下游分子等组成^[7]。DLL4 配体在哺乳动物的血管中表达最为丰富, 对调节血管出芽、维持血管的有序生长、形成血管的正常管腔形态、防止血管过度生长起关键作用。扶肾方 (生黄芪、当归、陈皮、半夏、丹参、鬼箭羽、熟军、仙灵脾) 被广泛研究证实可以减少促血管生成因子的表达, 改善腹膜超滤功能, 预防 PD 导致的腹膜血管新生和 PF^[40-42]。杨波等^[40]用扶肾方治疗 PD 致肾衰大鼠腹膜血管新生模型, 扶肾方可以显著改善腹膜滤过功能, 降低腹膜组织中促血管生成因子 VEGF、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 升高抑制血管生成因子白介素 12 (interleukin-12, IL-12)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)。腹膜 HE 染色显示, 扶肾方组的组织炎性浸润, 小血管新生和结缔组织增生均减轻; 探讨扶肾方对 Notch 通路相关指标影响时发现^[8], 与空白组比较, 模型组和扶肾方组的 Notch/DLL4 通路相关指标 (Notch1、NICD、DLL4、Hes1) mRNA 和蛋白水平呈相反的趋势, 并且扶肾方组较模型组 VEGF 和 VEGFR mRNA 和蛋白表达明显下降, 扶肾方可能通过 VEGF-Notch 信号通路抑制腹膜血管新生。

3.3 其他

氧化应激是指患者体内活性氧 (reaction oxygen

species, ROS) 和活性氮 (reactive nitrogen species, RNS) 的过量产生, 超过自身的清除能力的病理状态^[43], 氧化应激可能通过加重慢性炎症反应、产生大量氧化应激产物参与腹膜血管新生和 PF^[44]。越来越多的证据表明, PD 会增加 ROS 的产生, 使患者处于氧化应激状态, 而改善患者的炎症和氧化应激状态可以提高患者的长期生存率^[45]。Kitamoto M 等^[46]用从柴苓汤筛选出的黄芩苷治疗葡萄糖酸氯己定引起的腹膜纤维化大鼠, 发现黄芩苷可以有效减少模型大鼠腹膜组织中的 4-羟基壬烯酸 (4-hydroxynonenal, HNE), 提高血清中超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 水平, 腹膜 CD31 阳性血管数和面积明显变少, 说明黄芩苷可以抑制氧化应激来改善腹膜血管新生和 PF。Liu RQ 等^[47]观察柴胡皂苷 D 抑制肾功能衰竭大鼠的 PF 时发现, 柴胡皂苷 D 组肾衰大鼠腹膜的血管数量也明显较少, 然而具体机制还需要探讨。

总之, 反式白藜芦醇、灯盏花素、肾康注射液、EGCG、三七总皂苷、参芎注射液、肾疏宁、甘草酸二胺、黄芩苷和柴胡皂苷 D 等通过调节血管生成因子的水平参与抑制腹膜血管新生, 而川芎嗪和扶肾方分别通过干预腹膜内皮细胞的 VEGF/Hippo/YAP 信号转导和 VEGF-Notch 信号通路来改善腹膜血管新生 (图 2, 表 1)。

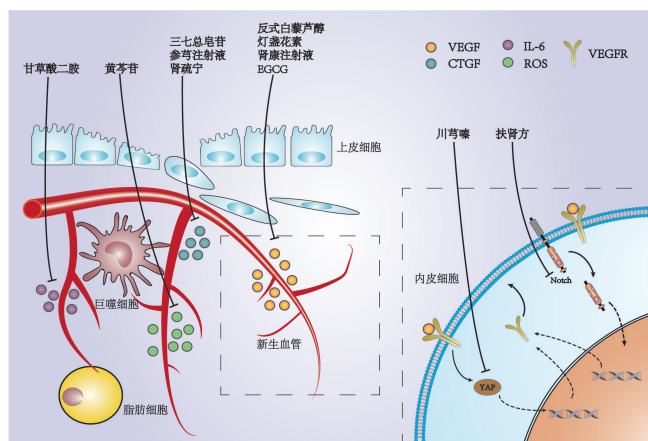


图2 中医药防治PD致腹膜血管新生机制模式

4 小结与展望

综上所述, 临床研究及动物、细胞实验发现单味中药、中药有效成分及复方对防治腹膜血管新生有一定效果, 有利于缓解腹膜血管新生的进程, 延长患者 PD 时间, 从而达到提高患者生活质量的目的。然而现在的研究仍存在许多不足之处, 如中医药防治腹膜血管新生的理论基础不够完善, 不足以完全指导临

表 1 中药防治腹膜血管新生的相关因子及通路

	中药	有效成分	相关因子		相关通路
			下调促血管生成因子	上调抑血管生成因子	
单味中药	虎杖	白藜芦醇及其衍生物	VEGF、Flk-1、Ang-2、IL-8/CXCL8	Tie-2、Tsp-1	—
	灯盏花	灯盏花素	VEGF、TGF-β 1	—	—
	绿茶	EGCG	VEGF、ROS	—	NF-κ B
	三七	三七总皂苷	TFG-β 1、CTGF、MCP-1	—	—
	甘草	甘草酸二胺	TGF-β 1、VEGF、CTGF、IL-6	—	—
	川芎	川芎嗪	VEGF	—	VEGF/Hippo/YAP
	黄芩	黄芩苷	ROS	—	—
	柴胡	柴胡皂苷 D	—	—	—
中药复方	肾康注射液	—	TNF-α、TGF-β 1、VEGF、CTGF	—	—
	参芎注射液	—	CTGF	—	—
	肾疏宁	—	CTGF、VEGF	HGF、BMP-7	—
	扶肾方	—	VEGF、TNF-α	IL-12、IFN-γ	VEGF-Notch

床;中药的有效成分不明确;目前大多数的研究还集中在动物和细胞实验,高质量临床研究证据少见;实验研究缺乏连续性等。因此,在未来的研究中,一方面应以中医病因病机为基础,完善中医药诊疗 PD 患者 PF 及血管新生的理论体系。另一方面,紧密结合临床,进一步从器官、细胞分子及基因水平对中医药防治腹膜血管新生机制进行深入研究,以期探索出有效的单味中药、中药有效成分及复方,为临床防治 PD 致 PF 及血管新生提供中医选择。

利益冲突:作者声明无利益冲突。

参 考 文 献

[1] Sukul N, Zhao J, Fuller DS, et al. Patient-reported advantages and disadvantages of peritoneal dialysis: results from the PDOPPS[J]. BMC Nephrol, 2019, 20 (1): 116.

[2] Li PK, Chow KM, Van de Luijngaarden MWM, et al. Changes in the worldwide epidemiology of peritoneal dialysis[J]. Nat Rev Nephrol, 2017, 13 (2): 90–103.

[3] Gorbatkin C, Bass J, Finkelstein FO, et al. Peritoneal dialysis in austere environments: An emergent approach to renal failure management[J]. West J Emerg Med, 2018, 19 (3): 548–556.

[4] Yang B, Wang M, Tong X, et al. Experimental models in peritoneal dialysis (Review) [J]. Exp Ther Med, 2021, 21 (3): 240.

[5] Stavenuiter AWD, Schilte MN, Ter Wee PM, et al. Angiogenesis in peritoneal dialysis[J]. Kidney Blood Press Res, 2011, 34 (4): 245–252.

[6] Morelle J, Stachowska-Pietka J, Öberg C, et al. ISPD recommendations for the evaluation of peritoneal membrane dysfunction in adults: Classification, measurement, interpretation and rationale for intervention[J]. Perit Dial Int, 2021, 41 (4): 352–372.

[7] 孙肇星, 俞小芳. 腹膜透析中腹膜血管新生机制研究进展 [J]. 中华医学杂志, 2019, 99 (38): 3033–3037.

[8] 杨波, 王孟孟, 孙林, 等. 扶肾方对尿毒症腹膜透析大鼠腹膜超滤功能及 VEGF-Notch 信号通路的影响 [J]. 天津医药, 2021, 49 (7): 699–705.

[9] 李帅, 秦旭平. 血管新生的双向信号调控 [J]. 生命的化学, 2020, 40 (10): 1833–1839.

[10] Nakano T, Mizumasa T, Kuroki Y, et al. Advanced glycation end products are associated with immature angiogenesis and peritoneal dysfunction in patients on peritoneal dialysis[J]. Perit Dial Int, 2020, 40 (1): 67–75.

[11] Schilte MN, Celie JWAM, Wee PMT, et al. Factors contributing to peritoneal tissue remodeling in peritoneal dialysis[J]. Perit Dial Int, 2009, 29 (6): 605–617.

[12] 李林煜, 陈烨, 甘平. 淫羊藿素对腹膜纤维化大鼠糖原合酶激酶 3β、β 连环蛋白的影响 [J]. 陕西中医, 2021, 42 (5): 565–569.

[13] 明·张介宾著. 景岳全书 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 508.

[14] 清·尤在泾著. 金匱要略心典 [M]. 上海: 上海卫生出

- 版社, 1956: 34.
- [15] 薛松, 吴国庆, 范伟, 等. 腹膜透析相关性腹膜纤维化病因病机探析[J]. 光明中医, 2021, 36(12): 2083–2086.
 - [16] Shi Y, Hu Y, Cui B, et al. Vascular endothelial growth factor-mediated peritoneal neoangiogenesis in peritoneal dialysis[J]. *Perit Dial Int*, 2022, 42(1): 25–38.
 - [17] Kariya T, Nishimura H, Mizuno M, et al. TGF- β 1-VEGF-A pathway induces neoangiogenesis with peritoneal fibrosis in patients undergoing peritoneal dialysis[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018, 314(2): F167–F180.
 - [18] Wang Z, Wang Z, Liu Z, et al. Effects of RNA interference-mediated gene silencing of VEGF on the ultrafiltration failure in a rat model of peritoneal dialysis[J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(4): .
 - [19] Lin C, Sun X, Lin A. Supplementation with high-dose trans-resveratrol improves ultrafiltration in peritoneal dialysis patients: a prospective, randomized, double-blind study[J]. *Ren Fail*, 2016, 38(2): 214–221.
 - [20] Mikula-Pietrasik J, Kuczmarska A, Kucińska M, et al. Resveratrol and its synthetic derivatives exert opposite effects on mesothelial cell-dependent angiogenesis via modulating secretion of VEGF and IL-8/CXCL8[J]. *Angiogenesis*, 2012, 15(3): 361–376.
 - [21] 杜飞, 高原, 张文辉, 等. 灯盏花素对腹膜透析相关腹膜间皮细胞 VEGF 及 TGF- β 1 的影响[J]. 山西中医, 2012, 28(9): 40–42.
 - [22] 王荔, 夏天, 张洪震, 等. 肾康注射液抑制体外培养小鼠腹膜间皮细胞中 TNF- α 、TGF- β 1、VEGF、CTGF 的释放[J]. 天津医药, 2018, 46(11): 1166–1170.
 - [23] Kitamura M, Nishino T, Obata Y, et al. Epigallocatechin gallate suppresses peritoneal fibrosis in mice[J]. *Chem Biol Interact*, 2012, 195(1): 95–104.
 - [24] Perbal B. CCN proteins: multifunctional signalling regulators[J]. *Lancet*, 2004, 363(9402): 62–64.
 - [25] Toda N, Mori K, Kasahara M, et al. Deletion of connective tissue growth factor ameliorates peritoneal fibrosis by inhibiting angiogenesis and inflammation[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33(6): 943–953.
 - [26] Hu W, Zhang Y, Sigdel KR. The effects of *Panax notoginseng* saponins on the cytokines and peritoneal function in rats with peritoneal fibrosis[J]. *Ren Fail*, 2015, 37(9): 1507–1513.
 - [27] 聂祥智, 周文祥, 熊飞, 等. 参芎注射液对腹膜纤维化大鼠腹膜组织 CTGF 表达的影响[J]. 华南国防医学杂志, 2014, 28(5): 424–426.
 - [28] 杨洪涛, 尚懿纯, 曹式丽, 等. 肾疏宁抑制腹膜透析腹膜纤维化大鼠基质及新生血管的实验研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(4): 294–298.
 - [29] 杨雯, 董婧, 王益朋, 等. 白细胞介素 6 在视神经脊髓炎谱系疾病中的相关研究进展[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2019, 26(6): 446–450.
 - [30] 金波, 邵秋媛, 张庆燕, 等. 腹膜透析患者固有腹膜高转运的相关因素分析[J]. 东南大学学报(医学版), 2016, 35(1): 16–20.
 - [31] Yuan J, Guo Q, Qureshi AR, et al. Circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) and its soluble receptor 1 (sVEGFR-1) are associated with inflammation and mortality in incident dialysis patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(9): 2356–2363.
 - [32] Catar R, Witowski J, Zhu N, et al. IL-6 trans-signaling links inflammation with angiogenesis in the peritoneal membrane[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(4): 1188–1199.
 - [33] 沈理, 詹思佳, 孙孟颖. 甘草酸二胺对腹膜透析患者腹膜功能和对炎症因子影响[J]. 药物评价研究, 2019, 42(10): 2021–2024.
 - [34] Wang R, Zhu G. A narrative review for the Hippo-YAP pathway in cancer survival and immunity: the Yin-Yang dynamics[J]. *Transl Cancer Res*, 2022, 11(1): 262–275.
 - [35] Fu V, Plouffe SW, Guan K. The Hippo pathway in organ development, homeostasis, and regeneration[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2017, 49: 99–107.
 - [36] Zhu X, Shan Y, Yu M, et al. Tetramethylpyrazine ameliorates peritoneal angiogenesis by regulating VEGF/Hippo/YAP signaling[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 649581.
 - [37] 杨敏, 李慧, 朱博文, 等. 川芎嗪抑制血管重塑的研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(3):

- 379-383.
- [38] 陆才生, 叶任高, 孙林, 等. 含川芎嗪腹透液对腹膜透析效能的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 1998, 18 (12): 709-711.
- [39] 阳晓, 叶任高, 杨琼琼, 等. 川芎嗪对大鼠腹膜超滤功能影响的实验研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 20 (9): 682-684.
- [40] 杨波, 王孟孟, 孙林, 等. 扶肾方对尿毒症腹膜透析大鼠腹膜功能及 VEGF、TNF- α 、IL-12、IFN- γ 的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31 (4): 15-20.
- [41] 唐阁, 杨洪涛, 林燕, 等. 扶肾颗粒改善腹膜超滤功能的分子机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23 (23): 103-108.
- [42] 杨洪涛, 鲁盈, 邓跃毅, 等. 扶肾颗粒辨证干预腹膜透析患者的多中心临床研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13 (5): 410-412.
- [43] Asgharpour M, Alirezaei A. Herbal antioxidants in dialysis patients: a review of potential mechanisms and medical implications[J]. Ren Fail, 2021, 43 (1): 351-361.
- [44] Cho Y, Johnson DW. Peritoneal dialysis-related peritonitis: towards improving evidence, practices, and outcomes[J]. Am J Kidney Dis, 2014, 64 (2): 278-289.
- [45] Roumeliotis S, Eleftheriadis T, Liakopoulos V. Is oxidative stress an issue in peritoneal dialysis?[J]. Semin Dial, 2019, 32 (5): 463-466.
- [46] Kitamoto M, Kato K, Sugimoto A, et al. Sairei-to ameliorates rat peritoneal fibrosis partly through suppression of oxidative stress[J]. Nephron Exp Nephrol, 2011, 117 (3): e71-e81.
- [47] Liu RQ, Ming P, Su QH, et al. Saikosaponin D inhibits peritoneal fibrosis in rats with renal failure by regulation of TGF β 1/ BMP7 / Gremlin1/ Smad pathway[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 628671.
- (收稿: 2022-06-24 在线: 2023-03-21)
责任编辑: 赵芳芳

Chinese Journal of Integrative Medicine (《中国结合医学杂志》)

2022 年 SCI 影响因子为 2.9

2023 年 6 月 29 日, 科睿唯安公布 2022 年 *Journal Citation Reports*, *Chinese Journal of Integrative Medicine* (CJIM, 《中国结合医学杂志》英文版) 影响因子为 2.9。

Chinese Journal of Integrative Medicine 创办于 1995 年, 2007 年被 SCI 收录。杂志由中国中医科学院和中国中西医结合学会主办, 国家中医药管理局主管, 主编为陈可冀院士。本刊 2012—2022 年连续被中国知网评选为最具国际影响力学术期刊之一。2019 年入选中国科技期刊卓越行动计划。

期刊以创办国际化期刊为目标, 不断促进结合医学发展为己任, 欢迎大家积极向我刊投稿、赐稿。在今后的工作中, 我们将力争为广大读者、作者提供更好服务!