

益肾逐瘀解毒法治疗维持性血液透析患者 营养不良-炎症-动脉粥样硬化综合征临床观察

马婷婷, 王斌, 厉兆春

(潍坊市中医院, 山东 潍坊 261000)

【摘要】目的:观察益肾逐瘀解毒法治疗维持性血液透析(MHD)伴营养不良-炎症-动脉粥样硬化(MIA)综合征的临床疗效及对心脑血管事件发生情况的影响。方法:选取91例MHD伴发MIA综合征患者,按照随机数字表法分为观察组47例、对照组44例。对照组行常规西药治疗,观察组在对照组基础上加用益肾逐瘀解毒中药。比较两组治疗前后炎症指标[白细胞介素-6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]、营养状况[血清白蛋白(ALB)、体质指数(BMI)、上臂肌围(AMC)]、颈动脉硬化指标[内膜中层厚度(IMT)、斑块面积]、心脑血管事件及不良反应的发生情况。结果:治疗后,两组患者IL-6、CRP和TNF- α 水平均较治疗前降低($P<0.05$),且观察组低于对照组($P<0.05$);两组患者ALB、BMI、AMC均较治疗前升高($P<0.05$),且观察组高于对照组($P<0.05$);两组患者颈动脉IMT和双侧颈动脉斑块面积均较治疗前降低($P<0.05$),且观察组低于对照组($P<0.05$);观察组心脑血管事件发生率为22.22%,低于对照组的43.90%,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组均未发生严重不良反应。结论:益肾逐瘀解毒中药制剂可以改善MHD伴发MIA综合征患者的营养不良、炎症、动脉粥样硬化状况,降低心脑血管事件发生率。

【关键词】 益肾逐瘀解毒法;维持性血液透析;营养不良;炎症;动脉粥样硬化;心脑血管事件

【中图分类号】 R256.51 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 0257-358X(2024)03-0271-06

DOI:10.16295/j.cnki.0257-358x.2024.03.010

Clinical Observation of Yishen Zhuyu Jiedu Therapy in Treatment of Malnutrition-Inflammation-Atherosclerosis(MIA) Syndrome in Maintenance Hemodialysis Patients

MA Pingping, WANG Bin, LI Zhaochun

(Weifang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Weifang 261000, China)

【收稿日期】 2024-01-04

【基金项目】 潍坊市卫生健康委员会中医药科研计划项目(编号:2021-4-091)

【作者简介】 马婷婷(1989—),女,山东潍坊人,医学硕士,主治医师,主要从事肾病的中西医结合临床研究。邮箱:mpp89041@163.com。

【通信作者】 厉兆春(1979—),男,山东临沂人,医学硕士,副主任医师,主要从事肾病的中西医结合临床研究。电话:15166469252;邮箱:lili22700@163.com。

Abstract Objective: To observe the clinical effect of Yishen Zhuyu Jiedu therapy in the treatment of maintenance hemodialysis (MHD) with malnutrition-inflammation-atherosclerosis (MIA) syndrome and its effect on occurrence of cardiovascular and cerebrovascular events. **Methods:** A total of 91 MHD patients with MIA syndrome were selected and divided into the observation group (47 cases) and

the control group(44 cases) according to random number table method. The control group was treated with conventional western medicine, and the observation group was treated with Yishen Zhuyu Jiedu Chinese medicine on the basis of the treatment of the control group. The inflammatory indexes [interleukin-6(IL-6), C-reactive protein(CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α)], nutritional status [serum albumin(ALB), body mass index(BMI), upper arm muscle circumference(AMC)], carotid atherosclerosis indexes [intima-media thickness(IMT), plaque area] and occurrence of cardiovascular and cerebrovascular events and adverse reactions of two groups before and after treatment were compared. **Results:** After treatment, the levels of IL-6, CRP and TNF- α in both groups were lower than those before treatment ($P<0.05$), and the observation group was lower than the control group ($P<0.05$). ALB, BMI and AMC in both groups were higher than those before treatment ($P<0.05$), and the observation group was higher than the control group ($P<0.05$). Carotid IMT and bilateral carotid plaque area in both groups were lower than those before treatment ($P<0.05$), and the observation group was lower than the control group ($P<0.05$). The incidence of cardiovascular and cerebrovascular events in the observation group was 22.22%, lower than 43.90% in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). No serious adverse reactions occurred in both groups. **Conclusions:** Yishen Zhuyu Jiedu Chinese medicine preparation can relieve the malnutrition, inflammation, atherosclerosis of MHD with MIA syndrome patients, and reduce the incidence of cardiovascular and cerebrovascular events.

Keywords Yishen Zhuyu Jiedu therapy; maintenance hemodialysis; malnutrition; inflammation; atherosclerosis; cardiovascular and cerebrovascular events

营养不良和微炎症状态在维持性血液透析(MHD)患者中普遍存在。既往研究已证实,营养不良和炎症互为因果,共同加速了心脑血管粥样硬化的进展,并提出了营养不良-炎症-动脉粥样硬化(MIA)综合征的概念^[1]。心脑血管疾病、感染及营养不良是MHD患者的三大死亡原因^[2],预防及针对性治疗MIA综合征可以减少心脑血管事件的发生,使MHD患者的生存率和生活品质得到提高。近年来一些研究发现,益气健脾类中药可以改善MHD患者的营养不良状况^[3],益肾活血利湿解毒法可以改善慢性肾脏病(CKD)患者的微炎症状态^[4],活血化瘀中药制剂可以抑制动脉内膜中层增厚和斑块形成^[5]。但以上多为营养不良、炎症、动脉粥样硬化三者的单独研究,未对三者的系统关系进行综合探讨,中医整体观念优势未能得到充分发挥。本研究采用益肾逐瘀解毒法治疗MHD患者出现的MIA综合征,临床疗效满意,现报道如下。

1 资料

1.1 一般资料

选取2021年6月至2022年8月就诊于潍坊市中医院血液透析室的91例MHD并发MIA综合征患者,

按照随机数字表法分为观察组47例,对照组44例,两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。观察组47例,实际完成45例(因交通意外死亡1例,转外院透析1例);对照组44例,实际完成41例(转外院透析3例)。本研究通过潍坊市中医院伦理委员会审核批准(伦理审核批号2023YX022)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准

MIA综合征诊断应同时具备微炎症、营养不良、动脉粥样硬化3项诊断标准。①微炎症状态:C反应蛋白(CRP) ≥ 8 mg/L^[6];②营养不良:符合国际肾脏营养与代谢学会(ISRNM)专家小组提出的低饮食摄入、肌肉量减少、低体质量和脂肪减少、生化指标[如白蛋白(ALB)、前白蛋白]降低标准,满足4项标准中的3项即判定为营养不良^[7];③动脉粥样硬化斑块被定义为内膜中层厚度(IMT)大于1 mm^[8],且本研究只纳入软斑(低回声)和混合斑(不均质回声)。

1.2.2 中医诊断标准

参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[9]制

表1 两组维持性血液透析伴营养不良-炎症-动脉粥样硬化综合征患者一般资料比较

项目	观察组	对照组
例数	47	44
年龄($\bar{x} \pm s$)/岁	53.8 ± 8.9	50.9 ± 7.8
透析龄($\bar{x} \pm s$)/月	39.1 ± 7.6	38.1 ± 6.2
性别(男/女)/例	25/22	21/23
病种/例		
原发性肾脏病	18	16
高血压肾病	14	15
糖尿病肾病	12	11
其他	3	2

定肾虚血瘀、浊毒内蕴证诊断标准。①主症:神疲乏力,腰膝酸软,食少纳呆,身重困倦,面色晦暗,痛有定处(腰痛为主),肢体浮肿。②次症:脘腹胀满,恶心呕吐,口中黏腻,大便干结,舌暗红,脉沉。同时具备以上主症5项+次症2项,结合舌脉即可诊断。

1.3 纳入标准

①符合中西医诊断标准;②诊断为CKD 5期,规律透析时间≥3个月;③年龄≥18岁;④同意参加本研究,并签署知情同意书。

1.4 排除标准

①2周内应用抗感染药物,以及应用有益气活血、清热解毒作用的中药制剂;②3个月内发生感染性疾病、急性心脑血管事件或行手术者;③患有活动性感染、肝病、自身免疫性疾病或恶性肿瘤的患者;④有精神疾病或中途不配合的患者。

2 方法

2.1 治疗方法

2.1.1 对照组

采用Lops15聚砜膜透析器(德国费森尤斯医疗用品有限公司),贝朗710200T血液透析机(德国贝朗梅尔松根有限公司),透析液流量设为500 mL/min,血流量为200~220 mL/min,透析频率为3次/周,每次4 h。根据病情给予胰岛素控制血糖、阿托伐他汀调脂、降压药(钙离子拮抗剂、β受体阻滞剂、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂)降压、促红细胞生成素改善贫血,按需调整钙磷代谢,均未予α-酮酸片治疗。要求研究对象进行低盐、优质蛋白、低磷低脂、低嘌呤饮食,每日摄入钠3~5 g、蛋白质1.2 g/kg。连续治疗3个月。

2.1.2 观察组

观察组在对照组治疗的基础上服用中药。组方:黄芪30 g,当归15 g,酒大黄(后入)9 g,地龙10 g,水蛭3 g,川芎15 g,丹参15 g,杜仲10 g,六月雪30 g,土茯苓30 g,金银花12 g,柴胡10 g,郁金10 g,黄芩9 g,白术15 g,甘草6 g。合并失眠多梦的患者,加用酸枣仁15 g、珍珠母30 g;合并腰膝酸软者,加用怀牛膝15 g、菟丝子12 g;皮肤瘙痒者,加用白鲜皮30 g、僵蚕15 g;明显恶心呕吐者,加用生姜20 g、清半夏15 g。每日1剂,配方颗粒温水冲服,分早晚2次服用。连续治疗3个月。

2.2 观察指标

①炎症指标:采用酶联免疫吸附法检测白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α);采用酶联免疫吸附双抗夹心法检测C反应蛋白(CRP)。②营养状况:通过美国贝克曼AU5800全自动生化分析仪采用溴甲酚绿法检测血清ALB;记录体质量指数(BMI)、上臂肌围(AMC)。③颈动脉硬化指标:使用彩色多普勒超声仪(深圳开立生物医疗科技股份有限公司)测量颈动脉IMT、双侧颈动脉斑块面积。④心脑血管事件(包括急性心肌缺血、持续性房性或室性心律失常、中风和猝死)的发生率。

2.3 统计学方法

采用SPSS 25.0软件进行数据分析。若计量资料符合正态分布,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内治疗前后的比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验。若计量资料不符合正态分布,则用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组内治疗前后的比较采用Wilcoxon秩和检验,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以例(%)

表示,采用Pearson卡方检验。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后炎症因子水平比较

治疗前两组患者CRP、IL-6、TNF- α 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者CRP、IL-6和TNF- α 水平均较治疗前降低($P<0.05$),且观察组低于对照组($P<0.05$)。见表2。

3.2 两组患者治疗前后营养状况比较

治疗前两组患者ALB、BMI、AMC水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者ALB、BMI、AMC均较治疗前升高($P<0.05$),且观察组高于对照组($P<0.05$)。见表3。

3.3 两组患者治疗前后颈动脉硬化指标比较

治疗前两组患者颈动脉IMT和双侧颈动脉斑块面积比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者颈动脉IMT和双侧颈动脉斑块面积均较治疗前降低($P<0.05$),且观察组低于对照组($P<0.05$)。见表4。

3.4 两组患者心脑血管事件发生率比较

治疗后观察组10例患者发生心脑血管事件,心

脑血管事件发生率为22.22%;对照组18例患者发生心脑血管事件,心脑血管事件发生率为43.90%。两组心脑血管事件发生率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

3.5 不良反应

两组均未发生过敏、皮疹、胃肠道反应、高钾血症、凝血功能异常等不良反应。

4 讨论

CKD患者体内糖基化终末产物和晚期氧化蛋白产物的积聚,以及透析治疗过程中透析液微生物和内毒素、生物不相容的透析膜等因素均可以激活多形核白细胞,导致活性氧自由基(ROS)的产生增加;ROS可以诱导核因子 κ B(NF- κ B)的激活,刺激IL-6、TNF- α 等细胞因子的产生,进而引发炎症^[10]。有研究发现,促炎介质可以抑制肝脏产生ALB和前白蛋白^[11];终末期肾病患者体内毒素蓄积、酸中毒和炎症标志物(如CRP、IL-6和TNF- α)的血清浓度增加可导致MHD患者的食欲下降^[12],可见微炎症状况可以加重营养不良。同时营养不良可以导致患者免疫力受损,感染风险增加,从而诱发炎症^[13]。炎症和营养不

表2 两组维持性血液透析伴营养不良-炎症-动脉粥样硬化综合征患者治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	C-反应蛋白/(mg/L)		白细胞介素-6/(ng/L)		肿瘤坏死因子- α /(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	14.83 \pm 3.71	10.15 \pm 2.72 ^{*#}	55.46 \pm 7.77	30.35 \pm 6.97 ^{*#}	35.14 \pm 6.82	15.34 \pm 4.57 ^{*#}
对照组	41	15.78 \pm 3.48	12.82 \pm 3.25 [*]	55.86 \pm 10.00	44.63 \pm 11.95 [*]	35.25 \pm 7.68	29.04 \pm 6.82 [*]

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$ 。

表3 两组维持性血液透析伴营养不良-炎症-动脉粥样硬化综合征患者治疗前后营养状况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	白蛋白/(g/L)		体质量指数/(kg/m ²)		上臂肌围/cm	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	29.49 \pm 4.04	35.84 \pm 4.57 ^{*#}	18.04 \pm 3.29	24.46 \pm 3.03 ^{*#}	22.68 \pm 2.98	26.88 \pm 3.36 ^{*#}
对照组	41	30.91 \pm 2.73	32.45 \pm 3.44 [*]	17.21 \pm 2.03	21.05 \pm 1.94 [*]	21.90 \pm 3.28	24.16 \pm 3.11 [*]

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$ 。

表4 两组维持性血液透析伴营养不良-炎症-动脉粥样硬化综合征患者治疗前后颈动脉硬化指标比较

组别	例数	颈动脉IMT($\bar{x} \pm s$)/mm		双侧颈动脉斑块面积 $M(P_{25}, P_{75})/mm^2$	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	1.36 \pm 0.16	1.00 \pm 0.17 ^{*#}	24.42(22.05, 27.60)	18.34(14.85, 20.08) ^{*#}
对照组	41	1.30 \pm 0.14	1.19 \pm 0.16 [*]	23.32(20.61, 25.53)	19.94(17.00, 22.31) [*]

注:IMT为内膜中层厚度。
与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$ 。

良可以改变内皮细胞和脂蛋白的功能和结构,增加血清内纤维蛋白原和脂蛋白的含量,加快动脉粥样硬化的进程^[14-15]。营养不良和炎症两种CKD特异性危险因素与动脉粥样硬化之间相互作用,最终诱发的心脑血管事件可能是终末期肾病患者高心血管病死率的原因之一^[16]。

MHD患者营养不良主要表现为面色萎黄、形体消瘦、恶心纳差等,属中医虚劳、关格范畴,其根本在于脾肾两虚,精微不藏,化血不利。肾精虚少,脾失健运,浊毒内生,毒损肾络,导致微炎症状态,炎症同中医所论“毒随邪生,毒损肾络”相符;血管内壁的慢性炎症损伤导致的动脉粥样硬化和瘀血致病相关。由于正气亏虚,脏腑功能失调,浊毒内生,或入络成瘀,或内蕴于肾。毒为因,瘀为果,毒生瘀,瘀蕴毒,毒瘀互结,导致真元虚损,浊毒内生,阴阳失调,脏腑衰败,而虚、毒、瘀与营养不良、炎症、动脉粥样硬化分别对应。综上,本病属本虚标实,久病入络则致瘀,湿、痰、瘀之邪长期留于体内则成毒素,治疗当以益肾逐瘀解毒为主。

本研究利用益肾逐瘀解毒法组方治疗MHD伴MIA综合征。方中黄芪补益精气,当归补血活血,二药相合补气生血,阳生阴长;酒大黄泻火解毒、凉血化瘀,使毒解、瘀去、浊降,推陈出新,正气得生,与黄芪、当归配伍攻补兼施,共为君。水蛭破血逐瘀,川芎行气活血,丹参凉血活血,地龙引诸药通行肾络,四药合用行气活血、逐瘀通络;杜仲补肝肾强筋骨,合黄芪补气助阳;以上共为臣药。六月雪、土茯苓利湿化浊,金银花轻清透散,宣散浊毒,兼以畅达上焦气机;柴胡疏散肝郁,郁金既解气郁又散瘀结,二药相伍,则疏肝理气之功更强;黄芩苦寒,泻火解毒,配伍柴胡、郁金透外清利,和解少阳,少阳和则全身气机得以通畅,气机条畅则水道通利,脉络通畅;白术健脾助运使全方资而能化,驱邪不伤正,以上为佐药。甘草调和诸药。纵观全方攻补兼施,在平衡阴阳、益气补肾的基础上清热解毒、祛瘀通络。药理研究显示黄芪-当归以及大黄均可以有效降低血脂水平,改善CKD患者的营养状况,此外当归可明显增加冠脉血流量,降低心肌耗氧量^[17-18]。水蛭、地龙能够改善脂质代谢,减少脂质在血管内膜下沉积^[19-20];川

芎可以保护血管内皮、抗氧化^[21];丹参可调节血管内膜修复因子^[22]。土茯苓可以调节炎症微环境^[23];金银花、郁金可以减少炎症因子的释放^[24-25]。白术可以增强胃肠的吸收和分泌功能,改善营养状况^[26]。

本研究证实益肾逐瘀解毒中药组方可以改善MHD患者的营养不良状况、微炎症水平和动脉粥样硬化程度,这与既往研究结果一致。张祖洪等^[3]研究发现,益气健脾中药可以改善MHD患者的血红蛋白、免疫球蛋白、血清ALB水平;范伟等^[4]发现,益肾活血解毒方药能够降低CKD患者超敏C反应蛋白(hs-CRP)、IL-6、TNF- α 等炎症因子水平;刘锦焕等^[5]研究发现,活血化瘀中药制剂可以改善颈动脉粥样硬化患者的血脂和炎症状况,降低颈动脉IMT,抑制斑块形成。同时在营养不良与动脉粥样硬化方面,靳子硕等^[27]发现,营养不良和维生素的缺乏可引起血管内皮细胞损伤,从而引发动脉粥样硬化;微炎症与动脉粥样硬化方面,万鸣宏^[28]研究发现益气降浊中药通过改善CKD患者体内微炎症状态,降低IMT,缩小斑块面积,达到防治动脉粥样硬化的目的。但既往未对营养不良、炎症、动脉粥样硬化三者进行整体性研究。营养不良与炎症相互影响,共同加速了MHD患者动脉粥样硬化的进展。本研究基于三者相互关系,发现治疗后两组患者的营养状况、炎症指标水平、颈动脉粥样硬化情况均优于治疗前,且联合应用益肾逐瘀解毒中药组方治疗后以上指标的改善优于对照组。对心脑血管不良事件的跟踪观察显示,益肾逐瘀解毒中药可以改善MHD伴MIA综合征患者心脑血管事件的发生情况,值得临床推广。

[参考文献]

- [1] STENVINKEL P, HEIMBÜRGER O, LINDHOLM B, et al. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome) [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2000, 15(7): 953-960.
- [2] 李明, 李灿明, 叶增纯, 等. 维持性血液透析患者死亡及其危险因素的单中心分析[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2020, 41(4): 620-626.
- [3] 张祖洪, 黄柳莺, 吴斌璇, 等. 参苓白术散对尿毒症患者透析后营养不良的疗效分析[J]. *中外医疗*, 2021, 40(20): 5-8.

- [4] 范伟,胡路,柳志猛,等. 益肾活血利湿解毒法对CKD3-4期患者微炎症状态影响的临床研究[J]. 时珍国医国药, 2018,29(7):1669-1672.
- [5] 刘锦焯,郑炳雄,赖春汉,等. 通心络联合阿托伐他汀对颈动脉粥样斑块的影响分析[J]. 智慧健康,2022,8(28):121-124.
- [6] TIAN J W, HOU X Y, HU L P, et al. Efficacy comparison of atorvastatin versus rosuvastatin on blood lipid and microinflammatory state in maintenance hemodialysis patients[J]. *Ren Fail*, 2017,39(1):153-158.
- [7] FOUQUE D, KALANTAR-ZADEH K, KOPPLE J, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2008,73(4):391-398.
- [8] ALLAWI A A D. Malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome) in patients with end stage renal disease on maintenance hemodialysis (a single centre experience) [J]. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*, 2018,12(2):91-97.
- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002:163-164.
- [10] BISWAS S K. Does the interdependence between oxidative stress and inflammation explain the antioxidant paradox? [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016:5698931.
- [11] MARAJ M, HETWER P, Kuśnierz-Cabala B, et al. α 1-Acid glycoprotein and dietary intake in end-stage renal disease patients[J]. *Nutrients*, 2021,13(11):3671.
- [12] AGUILERA A, CODOCEO R, BAJO M A, et al. Eating behavior disorders in uremia: a question of balance in appetite regulation[J]. *Semin Dial*, 2004,17(1):44-52.
- [13] OBI Y, QADER H, KOVESDY C P, et al. Latest consensus and update on protein-energy wasting in chronic kidney disease[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2015,18(3):254-262.
- [14] 杨爽,刘锋,李森,等. 慢性肾脏病患者微炎症致动脉粥样硬化的机制研究进展[J]. 中国实验诊断学, 2020,24(3):530-532.
- [15] MAŁGORZEWICZ S, HELENIAK Z, LICHODZIEJEWSKA-KA-NIEMIERKO M, et al. Protein-energy wasting and asymmetric dimethylarginine in peritoneal dialysis patients[J]. *Acta Biochim Pol*, 2018,65(4):581-584.
- [16] SARAN R, ROBINSON B, ABBOTT K C, et al. US renal data system 2017 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States[J]. *Am J Kidney Dis*, 2018,71(3):A7.
- [17] 苏醒,徐建龙,包蓓艳. 黄芪当归汤辅助治疗慢性肾脏病(3期~4期)的临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2015,33(2):495-497.
- [18] 刘红. 大黄复方及其有效成分治疗慢性肾衰竭的临床和机理研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2016.
- [19] 苏斌,王志斌,宋程程,等. 水蛭抗凝血作用实验研究[J]. 山东中医杂志, 2014(11):920-923.
- [20] 黄敬文,高宏伟,段剑飞. 地龙的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中医药导报, 2018,24(12):104-107.
- [21] WEI S J, WANG H. RETRACTED: Ligustrazine promoted hypoxia-treated cell growth by upregulation of miR-135b in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Exp Mol Pathol*, 2019,106:102-108.
- [22] 曹程浩,董晓瑞,黄斌. 丹参饮合二陈汤加减对颈动脉粥样硬化血管内膜损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021,7(7):86-91.
- [23] 黄意婷,赵艺蔓,庾雪鹰,等. 基于网络药理学的土茯苓治疗痛风性肾病的作用机制研究[J]. 中国医药, 2020,15(7):1063-1066.
- [24] WU T, LI J J, LI Y, et al. Antioxidant and hepatoprotective effect of swertiamarin on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity via the Nrf2/HO-1 pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017,41(6):2242-2254.
- [25] 裘关关,蔡渊,方亮莲,等. 温郁金乙酸乙酯提取物的抗炎镇痛作用[J]. 温州医科大学学报, 2014,44(9):660-663.
- [26] 李尧,李伟,王琳,等. 麸炒白术研究述要[J]. 山东中医药大学学报, 2018,42(2):182-185.
- [27] 靳子硕,田一岚,曾琪瓔,等. 饮食营养与动脉粥样硬化[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019,7(14):18,20.
- [28] 万鸣宏. 肾衰方对CKD3-4期合并动脉粥样硬化患者脂联素及微炎症影响的研究[D]. 南昌:江西中医药大学, 2021.