

· 实验研究 ·

基于 TGF-β/Smad7 信号通路探讨针灸对大鼠 溃疡性结肠炎的影响[※]

曾于恒 林丽珠 吴小云 吴 锋[▲]

摘要 目的:研究针灸对大鼠溃疡性结肠炎(UC)的疗效及作用机制。方法:将 40 只 SPF 级 SD 雄性大鼠随机分成空白组、模型组、电针组、隔药灸组。空白组予生理盐水灌肠,其余三组均予 TNBS-50% 乙醇液灌肠,建立 UC 模型。造模成功后,电针组及隔药灸组均选取天枢穴(双侧)、气海穴,分别进行电针及隔药灸治疗,每日 1 次,空白组、模型组不干预。干预 14 d 后,进行大鼠疾病活动性指数(DAI)评分及结肠黏膜损伤指数(CMDI)评分,并检测血清转化生长因子-β(TGF-β)、信号转导分子 7(Smad7)、白介素-10(IL-10)及结肠组织 TGF-β mRNA、Smad7 mRNA、IL-10 mRNA 表达量。结果:空白组大鼠 DAI、CMDI 评分显著低于其他三组($P<0.05$),电针组、隔药灸组大鼠 DAI、CMDI 评分均明显低于模型组($P<0.05$);空白组大鼠结肠组织 TGF-β mRNA、Smad7 mRNA、IL-10 mRNA 及血清 TGF-β、Smad7、IL-10 表达量明显低于其他三组($P<0.05$),电针组、隔药灸组低于模型组($P<0.05$)。结论:电针、隔药灸能通过调节 TGF-β-Smad7-IL-10 信号通路而达到治疗 UC 的目的。

关键词 溃疡性结肠炎;电针;隔药灸;转化生长因子-β;白介素-10

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)为非特异炎症性肠病,以腹泻、便次增多、黏液脓血便等为主要症状。至目前为止,其病因和发病机理尚未完全阐明^[1],由于其病变范围累及全部肠黏膜,并且病情易反复,迁延难愈,世界卫生组织将其归为难治性疾病,一般认为胃肠道免疫功能的紊乱是其主要病因^[2]。流行病学调查^[3]显示,近年来该病在亚洲的发病率明显升高。相关研究^[4]表明,TGF-β 为多效性细胞因子,具有抗炎活性,TGF-β 的活化与受体结合,TGF-β/Smad7 信号通过通路调节黏膜免疫作用,促使组织的修复,是治疗 UC 的关键靶标。多项研究表明^[5-8],针灸能有效治疗 UC,本研究通过观察针灸对 UC 的疗效,并从黏膜组织基于 TGF-β/Smad 信号通路方面研究其作用机制。

1 材料与方 法

1.1 实验动物及分组 斯莱克景达公司(湖南省长沙市)提供的 40 只 SPF 级 SD 雄性大鼠(体重:180 ~

200 g),质量合格证号为 43004700032111,许可证号为 SCXK(湘)2014-0002。动物饲养于该公司 SPF 级实验室,温度为 20 ~ 26 °C,相对湿度为 40% ~ 70%,适应性饲养 1 w 后,按随机分组法,将其分成空白组、模型组、电针组、隔药灸组各 10 只。

1.2 实验用药及器材 TNBS(SLBG2766W);乙醇(国药集团,批号:20181017);水合氯醛(国药集团,批号:20200917);石蜡切片机(KW2148,浙江温州);显微镜(奥林巴斯 BF52);实时荧光定量 PCR 仪(艾华德 replex3);PCR 扩增仪(Bio-Rad T110 thermal cycler);化学发光凝胶成像(Bio-Rad);台式高速冷冻离心机(HERNLEZ33HK);核酸水平电泳仪(武汉百达生物 BG-SUHWIDI);核酸蛋白浓度测定仪(BioDrop BD1106);Elisa 试剂盒(重庆基因美生物,批号:E-EL-R0016c、E-AB-16094、E-AB-12904)。

1.3 模型制备 禁食、不禁水 2 d,空白组予 0.6 mL 生理盐水灌肠;其余三组于腹腔用 10% 的水合氯醛 350 mg/kg 进行注射麻醉,用灌胃针取 0.6 mL TNBS-50% 乙醇造模剂注入肛门 8 cm。灌肠后提尾倒置 30 s,然后归笼,取头低脚高位。模型制备后第 2 d,每组随机选取 3 只大鼠,观察耸毛、拱背、进食和活动等情况,并处死大鼠取结肠组织,观察结肠病理变化来判

※基金项目 国家自然科学基金面上项目(No.81673986);厦门市医疗卫生指导性项目(No.3502Z20209125)

▲通讯作者 吴锋,男,副主任医师。研究方向:肛肠疾病的防治研究。E-mail:87170256@qq.com

• 作者单位 北京中医药大学厦门医院(福建 厦门 361009)

定UC模型是否成功^[9]。

1.4 干预方法 空白组、模型组:无干预。

电针组:造模成功后,将大鼠固定在特制的鼠架上,暴露腹部,根据《实验针灸学》^[10]选取天枢(双侧)、气海等穴位(见图1),天枢穴予毫针刺入13 mm,气海穴予毫针刺入7~10 mm,接G6805II型电针仪,选择疏密波,20 min/次,每日1次,共14 d。

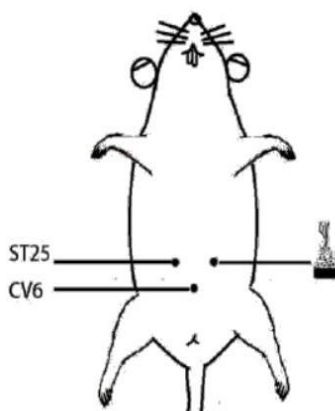
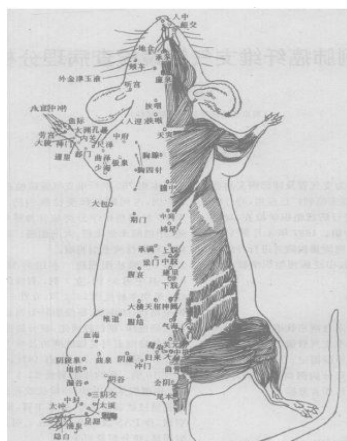


图1 大鼠气海、天枢(双侧)解剖示意图

1.5 标本采集 干预结束后禁食、不禁水1d,麻醉后解剖腹主动脉,抽取动脉血5 mL,用于ELISA检测;取3 cm结肠,剖开,分成2段,1段用于RT-PCR检测,1段用于HE染色。

1.6 观察指标

1.6.1 一般情况 整个实验过程,每日观察并记录大鼠精神、活动、体重、饮食、毛色、排便等情况。

1.6.2 大鼠疾病活动性指数(DAI)评分 参考Murthy标准^[11],DAI评分为干预后大鼠体重下降率、大便性状、便血程度这3个指标评分的均值。见表1。

表1 大鼠疾病活动性指数(DAI)评分细则

评分	体重下降率	大便性状	便血程度
0	无	正常	隐血(-)
1	1%~5%	软便	隐血(±)
2	5%~10%	半稀便	隐血(+)
3	10%~15%	稀便	少许便血
4	15%以上	水稀样便	肉眼血便

1.6.3 结肠黏膜损伤指数(CMDI)评分 根据结肠黏膜的病理改变情况进行评分。0分为结肠黏膜无损伤;1分为结肠黏膜轻度水肿,无溃疡;2分为结肠黏膜充血且粗糙呈颗粒状;3分为结肠黏膜形成<1 cm的溃疡;4分为结肠黏膜溃疡1~2 cm,但和外

隔药灸组:造模成功后,将肉桂5 g、附子5 g研末,用黄酒混合调制,并用模具做成厚度约0.2 cm、直径约1 cm的药饼,中间用针刺小孔,将药饼置于大鼠的气海穴、天枢穴(双侧),并选择清艾条内的艾绒制成重约1 g、底面直径约1 cm的圆锥形艾炷,隔药饼灸,每次灸1壮,每日1次,共14 d。

周脏器没有粘连;5分为结肠黏膜溃疡1~2 cm,肠管增厚,且肠管和周围脏器粘连严重。

1.6.4 病理学观察 取各组大鼠结肠组织,经石蜡包埋切片后进行苏木素-伊红(HE)染色,结肠组织通过显微镜下观察病理学改变。

1.6.5 血清TGF-β、Smad7及IL-10表达量 将结肠黏膜置于玻璃匀浆器中,加入PBS匀浆,离心15 min,取上清液,采用ELISA法,检测各孔的吸光度值,计算TGF-β、Smad7及IL-10表达量。

1.6.6 结肠组织 TGF-β mRNA、Smad7 mRNA、IL-10 mRNA 表达量 采用RT-PCR法检测。步骤:取100 mg组织于EP管,加1 mL Trizol匀浆,200 μL三氯甲烷,离心,取500 μL上清液于新EP管,加500 μL异丙醇,离心15 min,弃上清液,取RNA沉淀干燥至透明状,加150 μL RNase,溶解,混匀,取2 μL用于测定RNA浓度、质量。当OD260/OD280为1.8~2.0时质量较好,取2 μL进行逆转录,合成cDNA,用Real-time PCR检测。PCR扩增:95 °C预变性2 min;95 °C 15 s,60 °C 1 min,40次循环,凝胶成像仪检测质量。用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算TGF-β mRNA、Smad7 mRNA、IL-10 mRNA表达量。基因TGF-β、Smad7、IL-10的引物序列见表2。

表2 基因TGF-β、Smad7、IL-10引物序列

基因	正向引物	反向引物
TGF-β	5' -ATACGCCTGAGTGGCTGTCTTT-3'	3' -AAAGCCCTGTATTCCTCTCCT-5'
Smad7	5' -CAGATTCCCAACTTCTTCTG-3'	3' -GTTGAAGATGACCTCCAGCC-5'
IL-10	5' -CCGAACAGCCAACGAATCC-3'	3' -ACATCCTTCCATCCTTCACAGA-5'
GAPDH	5' -AGACAGCCGCATCTTCTTGT-3'	3' -TGATGGCAACAATGTCCACT-5'

1.7 数据统计方法 采用SPSS 20.0进行统计,各组数据均以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间数据经方差齐性检验后,采用单因素方差分析进行两组间比较,检验水平 $\alpha=0.05, P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

造模后,空白组大鼠神情自然,灵活度好,肛周毛发干净,进食、二便无异常;各模型组大鼠都有耸毛、拱背、进食减少、活动减少甚至不动,伴有稀便。结合病理结果,判定UC造模成功^[9]。

2.1 各组大鼠DAI及CMDI评分比较 空白组大鼠DAI、CMDI评分显著低于其他三组($P<0.05$);电针组、隔药灸组大鼠DAI、CMDI评分均明显低于模型组($P<0.05$);电针组、隔药灸大鼠DAI、CMDI评分比较,无统计学差异($P<0.05$)。见表3。

表3 各组大鼠DAI、CMDI评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

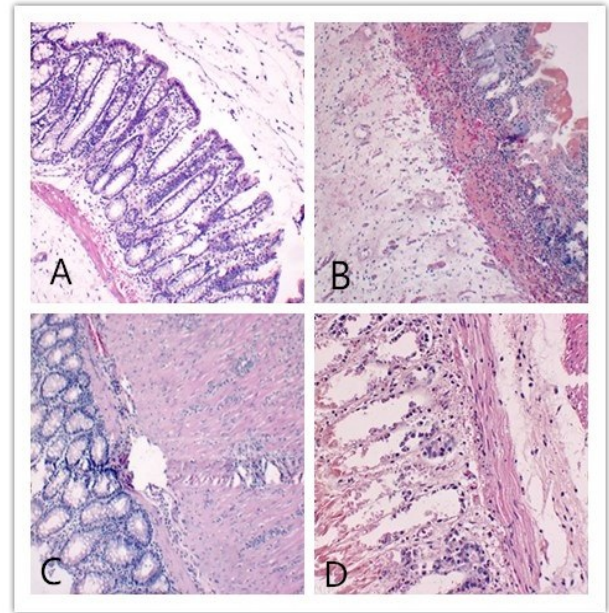
组别	n	DAI	CMDI
空白组	7	0.19±0.11	0.42±0.18
模型组	7	1.55±0.69*	3.79±0.38*
电针组	7	0.61±0.21*#	1.82±0.43*#
隔药灸组	7	0.66±0.27*#	2.14±0.35*#

注:与空白组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,# $P<0.05$

2.2 光镜下各组大鼠的结肠病理组织比较 空白组大鼠结肠黏膜结构完整,无炎性细胞浸润、充血;模型组大鼠结肠黏膜结构较模糊,排列紊乱,腺体结构不完整,大量炎性细胞浸润,并坏死、出血;电针组和隔药灸组大鼠结肠黏膜结构相对较完整,明显黏膜病变减少,腺体排列较连续,少量炎性细胞浸润。见图2。

2.3 各组大鼠TGF-β mRNA、Smad7 mRNA、IL-10 mRNA表达量比较 模型组、电针组、隔药灸组大鼠TGF-β mRNA、Smad7 mRNA及IL-10 mRNA表达量显著高于空白组($P<0.05$),电针组、隔药灸组低于模型组($P<0.05$)。见表4。

2.4 各组大鼠血清TGF-β、Smad7及IL-10表达量比较 与空白组比较,其他三组TGF-β、Smad7及IL-



注:A. 空白组;B. 模型组;C. 电针组;D. 隔药灸组

图2 光镜下各组大鼠的结肠病理组织(10×10)

表4 各组大鼠结肠组织TGF-β mRNA、Smad7 mRNA及IL-10 mRNA表达量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TGF-βmRNA	Smad7mRNA	IL-10mRNA
空白组	7	1.03±0.11	2.77±0.23	6.98±1.08
模型组	7	3.16±0.19*	4.26±0.31*	15.03±0.29*
电针组	7	1.57±0.14*#	3.01±0.19*#	9.11±0.27*#
隔药灸组	7	1.46±0.15*#	2.79±0.26*#	8.31±0.36*#

注:与空白组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,# $P<0.05$

10表达量升高;与模型组比较,电针组、隔药灸组TGF-β、Smad7及IL-10表达量降低($P<0.05$)。见表5。

表5 各组大鼠血清TGF-β、Smad7及IL-10表达量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TGF-β(pg/mL)	Smad7(pg/mL)	IL-10(pg/mL)
空白组	7	1532.56±269.57	1156.14±37.03	35.71±1.23
模型组	7	3998.69±61.37*	1957.75±41.58*	109.28±0.41*
电针组	7	1951.35±171.43*#	1321.58±17.47*#	52.28±1.44*#
隔药灸组	7	1849.75±159.34*#	1284.21±26.49*#	48.32±1.67*#

注:与空白组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,# $P<0.05$

3 讨论

根据 UC 的临床症状及体征,当归属于中医学“泄泻”“久痢”范畴。《证治汇补》曰:“泄者,大便溏薄;泻者,大便直下,略分轻重,总属脾虚。”可见,UC 的发病根本乃脾胃虚弱^[12-14]。刘欢等^[15]认为,脾虚不运贯穿于 UC 疾病过程的各个阶段。脾胃虚弱最终可发展为脾肾阳虚,导致清阳下陷,从而使魄门失主,泻下无度,发为久泻,正如《景岳全书》所言:“脾弱者,因虚易泻,因泻愈虚,盖关门不固,则气随泻去,气去则阳衰,阳衰则寒从中生……阴寒性降,下必及肾……所以久泻不愈,必自太阴传于少阴而为肠澼。”因此,UC 病位在肠,与脾、肾关系密切。综合其病因病机,治疗当以温补脾肾、通调肠腑为法。

天枢穴归足阳明胃经,乃阳明脉气所发之处,且其为大肠经募穴,参考腑病取募的取穴原则,天枢穴不仅可以有效通调大肠腑气、降浊化湿,而且还有益胃健脾、强身止泻作用。《素问·六微旨大论》云:“天枢之上,天气主之;天枢之下,地气主之。”说明此穴为升清降浊的穴位,可通调脏腑。《千金要方》记载:“大便泄数,并灸天枢。”《针灸大全》曰“泄泻不止,里急后重……天枢二穴。”《针灸大成》描述天枢主“主奔豚,泄泻……水痢不止,食不下,水肿腹胀肠鸣……冬月感寒泄痢”。气海穴乃全身气血汇集之所,可生发元气、培元益肾、扶正固本、益气温阳。《千金翼方》曰“水泄痢,灸气海百壮,三报之”“胀满痲聚滞下疼冷,灸气海百壮”。天枢、气海相配,可以达到温养脾肾、通调气血、调和阴阳之功效。

电针是将电与针两种刺激方式相结合而防治疾病的一种方法,可以代替人做较长时间的持续运针,且能较客观地控制刺激量。相关研究^[16]表明,电针具有促进血液新陈代谢、止痛、调理人体生理机能等作用。对于本研究中电针治疗时所选择的疏密波,李晓璐等^[17]认为,该波形具有增强人体代谢、促进血液循环、有效改善组织营养、抗炎、消除水肿等功效。

隔药灸是将中药及艾灸的优势高度结合的一种灸法。本研究中,药饼的组成为附子、肉桂,二者皆大热,味辛,归脾、肾经,善补火助阳,相须为用则功效益彰,可健脾温肾以治其本。其中,附子为补助元阳之要药,具有温补肾阳、回阳救逆之功,《本草正义》曰:“附子辛温大热,性善走,故为通行十二经纯阳之要药。”肉桂具有温经通脉、引火归元、补火助阳之功效,乃治疗命门火衰之要药,《本草求真》曰其“大补命门相火,益阳治阴”。该法集穴、药、灸作用于一体,药

物、艾灸对穴位可起到双重刺激作用。

本研究结果发现,空白组上皮结肠黏膜完整,未见充血、水肿,具有完整的腺体性结构,未见炎性细胞浸润;而模型组结肠黏膜破损,伴充血,腺体排列紊乱,炎性细胞大量浸润;电针组、隔药灸组上皮结肠黏膜组织损伤有不同程度修复,腺体量增多,排列较整齐,炎性细胞明显下降,表明电针及隔药灸均能促进黏膜修复且有效抑制炎症反应。

相关研究^[18]表明,在免疫缺陷、易感性基因及环境等多方面因素综合作用下,人体分泌过多的炎症介质及炎症因子,导致大肠黏膜受损,发为 UC。发病时,黏膜通透性升高,肠内物质通过黏膜固有层进入,激活免疫,导致炎症。课题组前期研究发现^[19],UC 的发病机制可能与 NOXs 信号通路途径有关,大量 ROS 活化产生,使 NLRP3 小体激活,导致促炎因子大量分泌,而电针及隔药灸治疗溃疡性结肠炎可抑制 NOXs-ROS-NLRP3 炎症小体信号通路,从而发挥作用。TGF-β 因子可有效抑制肠道炎症性反应,诱导免疫耐受性,恢复受损组织,因而可通过 TGF-β 信号通路途径来治疗炎症性肠病^[20]。在此通路依赖 Smad 途径, p-Smad2 与 p-Smad3 结合,并与 Smad4 产生复合物,进入细胞核,靶基因进行调节转录^[21]。研究显示^[22],UC 肠内炎症性特征由 p-Smad2/3 表达量降低和 TGF-β 信号传导性受损以及 Smad7(磷酸化抑制剂)、IL-10 表达升高所引起^[23]。本实验发现,模型组大鼠结肠组织 TGF-β mRNA、Smad7 mRNA、IL-10 mRNA 及血清中 TGF-β、Smad7 及 IL-10 的表达量均明显高于空白组,电针及隔药灸干预后,这些指标均较模型组明显降低,表明电针及隔药灸可能通过 TGF-β/Smad7 信号通路抑制炎症性反应,促进黏膜修复。

综上所述,电针及隔药灸可促使 UC 大鼠结肠黏膜损伤修复,抑制炎症性反应,其作用机制可能与 TGF-β/Smad7 信号通路有关。电针及隔药灸如何调控 TGF-β/Smad7 信号通路发挥其治疗作用有待今后进一步研究。

参考文献

- [1] ZHOU J, LIU J, GAO Y, et al. MiRNA-based potential biomarkers and new molecular insights in ulcerative colitis[J]. Front Pharmacol, 2021, 12(2): 757-776.
- [2] DANIAO A, QUEIROZ N. Medical therapy in chronic refractory ulcerative colitis: when enough is enough[J]. Clin Colon Rectal Surg, 2022, 35(1): 32-43.
- [3] LI C, WANG J, MA R, et al. Natural-derived alkaloids exhibit great potential in the treatment of ulcerative colitis[J]. Pharmacol Res, 2022, 175(12):

105-111.

[4] NAGHDALIPOUR M, MORADI N, FADAEI R, et al. Alteration of miR-21, miR-433 and miR-590 tissue expression related to the TGF-β signaling pathway in ulcerative colitis patients[J]. Arch Physiol Biochem, 2022, 128(5): 1170-1174.

[5] 秦亚梅. 针灸结合白头翁汤治疗溃疡性结肠炎大鼠的实验研究[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(21): 9-11.

[6] 高艺格, 姚玉璞, 张丽杰, 等. 基于数据挖掘技术研究针灸治疗溃疡性结肠炎的取穴规律[J]. 北京中医药, 2020, 39(11): 1203-1206.

[7] 张新鹭, 包永欣, 郝长宏, 等. 针灸对溃疡性结肠炎肠道菌群调节作用[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(4): 183-186.

[8] 丛龙玲, 吕永慧, 詹原泉. 针刺联合肠炎清治疗大肠湿热证活动期溃疡性结肠炎临床价值分析[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(4): 811-815.

[9] 曾于恒, 杨芳, 何永恒. 2,4,6-三硝基苯磺酸与不同浓度乙醇诱导大鼠溃疡性结肠炎模型的建立及其稳定性评价[J]. 中南药学, 2017, 15(12): 1665-1669.

[10] 郭义. 实验针灸学附录四常用实验动物针灸穴位[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 360.

[11] 欧阳钦, 潘国宗, 温忠慧, 等. 对炎症性肠病诊断治疗规范的建议(2000年)[J]. 现代实用医学, 2003, 10(5): 656-659.

[12] 李梓茵, 曹晖. 中医温阳健脾法联合西药治疗溃疡性结肠炎的Meta分析[J/OL]. 实用中医内科杂志, (2022-03-11)[2022-04-25]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1187.R.20220309.1948.006.html>.

[13] 苏晓兰, 杨晨, 张涛, 等. 魏玮从“虚、滞、郁、瘀”论治溃疡性结肠炎经验[J]. 中医药导报, 2021, 28(4): 185-187.

[14] 董倩. 隔药灸治疗溃疡性结肠炎的疗效观察[D]. 福建: 福建中医药大学, 2011.

[15] 刘欢, 白小雪, 李聚林. 基于以平为期论治溃疡性结肠炎[J]. 江苏

中医药, 2022, 54(8): 53-56.

[16] 沈翠翠. 近5年针灸治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 江西中医药, 2022, 53(9): 74-77.

[17] 李晓璐, 贾文睿, 吴小丽, 等. 手针和不同刺激参数电针干预溃疡性结肠炎小鼠的疗效差异研究[J]. 环球中医药, 2022, 15(6): 949-957.

[18] ZHONG Y, XIAO Q, KANG Z, et al. Astragalus polysaccharide alleviates ulcerative colitis by regulating the balance of Tfh/Treg cells[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 111(3): 108-109.

[19] 曾于恒, 杨芳, 何永恒. 针灸通过NOXs-ROS-NLRP3信号通路治疗大鼠溃疡性结肠炎的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(4): 1002-1004.

[20] YU J, WANG S, YUAN H, et al. Expression of th17/treg cells in peripheral blood and related cytokines of patients with ulcerative colitis of different syndrome types and correlation with the disease[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 42(4): 460-472.

[21] RUFINO MN, COSTA ALDA, et al. Synbiotics improve clinical indicators of ulcerative colitis: systematic review with meta-analysis[J]. Nutr Rev, 2022, 80(2): 157-164.

[22] HU LH, LIU JY, YIN JB. Eriodictyol attenuates TNBS-induced ulcerative colitis through repressing TLR4/NF-kB signaling pathway in rats[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2021, 37(9): 812-818.

[23] CUI M, PANG G, ZHANG T. Optotheranostic Nanosystem with Phone Visual Diagnosis and Optogenetic Microbial Therapy for Ulcerative Colitis At-Home Care[J]. ACS Nano, 2021, 15(4): 7040-7052.

(收稿日期: 2022-05-06)

(本文编辑: 蒋艺芬)

(上接第44页)

[1] 《中国高血压基层管理指南》修订委员会. 中国高血压基层管理指南(2014年修订版)[J]. 中华高血压杂志, 2015, 23(1): 24-43, 15.

[2] 周雁花, 刘红阳, 周慧. 阿托伐他汀钙片联合氨氯地平对中老年高血压合并冠心病患者血脂及血清Apelin水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(8): 1587-1589.

[3] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2018年修订版)[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24-56.

[4] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. 中华全科医师杂志, 2017, 16(1): 15-35.

[5] 王永炎. 中医内科学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1997: 68-240.

[6] 董元刚, 余瑞华. 心血管疾病的中医治疗与分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5(14): 70-71.

[7] 田颖, 周鹏, 陆峰, 等. 基于真实世界的高血压住院患者临床特征及中药处方用药分析[J]. 中草药, 2021, 52(2): 469-482.

[8] 夏婷. 类风湿关节炎患者血浆纤维蛋白/纤维蛋白原降解产物和D-二聚体水平与病情活动性的相关性研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2012.

[9] 华承磊. 血管性痴呆瘀血阻络证与SCD40L、hs-CRP的关系研究[D].

福州: 福建中医药大学, 2012.

[10] 丁萌, 张青云, 景阳, 等. D-二聚体和纤维蛋白原联合检测在下肢深静脉血栓诊断中的应用价值[J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(16): 1885-1888.

[11] 陈达理, 周立红. 不同证型血浆纤维蛋白原水平及功能变化的研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2002, 28(9): 49-50.

[12] QIN L, YANG Z, GU H, et al. Association between serum uric acid levels and cardiovascular disease in middle-aged and elderly Chinese individuals[J]. BMC Cardiovascular Disorders, 2014, 14(1): 26.

[13] 张倩倩. 高血压合并冠心病的危险因素及相关性[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2018.

[14] PERTICONE M, TRIPEPI G, MAIO R, et al. Risk reclassification ability of uric acid for cardiovascular outcomes in essential hypertension[J]. Int J Cardiol, 2017, 243: 473-478.

[15] 韩学杰, 李娜, 丁毅, 等. 高血压病痰瘀互结证与炎症因子相关的动态临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(8): 1205-1207.

(收稿日期: 2022-06-22)

(本文编辑: 黄明愉)