

基于“心肾相关”理论研究三黄一龙汤调控水通道蛋白防治佐剂性关节炎模型大鼠心肌纤维化的机制

刘德芳¹, 杨羚¹, 罗婷¹, 张耀雷², 晏姣^{1, Δ}

(1. 中国人民解放军西部战区总医院中西医结合科, 四川 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, 四川 成都 610073)

摘要: 目的 从“心肾相关”理论出发, 探讨三黄一龙汤 (SYD) 对佐剂性关节炎 (AA) 大鼠心血管损伤的改善作用及机制。方法 将 70 只 Wistar 雌性大鼠随机分为正常组、模型组、SYD 低、中、高剂量组 (19.8g/kg、39.6g/kg、79.2g/kg)、来氟米特组 (2.1mg/kg) 和安慰剂组 (等量生理盐水)。将弗氏完全佐剂 (CFA) 注射到除正常组外所有大鼠皮下, 建立 AA 模型。在给药连续灌胃 4 周后, 取每组大鼠血清、心肾组织。通过 Masson 染色观察心脏纤维化程度, 用酶联免疫吸附测定法 (ELISA) 检测外周血成纤维细胞生长因子 23 (FGF23)、 α 平滑肌肌动蛋白 (α -SMA)、纤维连接蛋白 (FN) 蛋白水平, 用蛋白印迹法 (Western Blot) 和免疫荧光染色法检测心脏组织 AQP1 水平, 肾脏组织 AVP 及 AQP2 蛋白含量。结果 (1) Masson 染色结果显示, 模型组大鼠心脏组织出现纤维化改变, 主要以蓝色胶原纤维沉积为主要特征, 促心肌纤维化相关因子 FGF23、 α -SMA 及 FN 蛋白水平显著升高 ($P<0.05$)。 (2) SYD 能够显著减轻心脏组织纤维化改变, 降低 FGF23、 α -SMA 及 FN 蛋白水平, 下调心脏组织 AQP1 和肾脏组织 AVP、AQP2 的表达 ($P<0.05$)。结论 SYD 可能通过抑制 AVP 蛋白活性, 减少肾脏 AQP2 的产生和转运, 降低心脏 AQP1 蛋白的表达, 减轻体内水液潴留, 下调促心肌纤维化相关因子 FGF23、 α -SMA、FN 蛋白表达, 缓解 AA 诱发的心脏损伤以及心肌纤维化改变, 体现了“心肾相关”的中医理论。

关键词: 佐剂性关节炎; 三黄一龙汤; 心肾相关; 心血管损伤; 水通道蛋白

中图分类号: R285

文献标志码: A

文章编号: 1000-3649(2025)05-0103-08

Based on theory of "heart-kidney correlation", to study the mechanism of Sanhuang Yilong Decoction regulating aquaporins and preventing myocardial fibrosis in adjuvant arthritis model rats

LIU Defang¹, YANG Ling¹, LUO Ting¹, ZHANG Yaolei², YAN Jiao^{1, Δ}

(1. Department of Integrated Traditional and Western Medicine, The General Hospital of Western Theater Command, Chengdu 610073, China; 2. Department of Basic Medical Laboratory, The General Hospital of Western Theater Command, Chengdu 610073, China)

Abstract: Objective Based on the "heart-kidney correlation" theory, this article explores the improving effect and mechanism of Sanhuang Yilong Decoction (SYD) on cardiovascular injury in AA model. **Methods** Seventy Wistar female rats were randomly divided into contral group, AA group, SYD low, medium and high dose groups (19.8g/kg, 39.6g/kg, 79.2g/kg), leflunomide group (2.1mg/kg) and placebo group (equal volume of normal saline). Complete Freund's adjuvant (CFA) was injected subcutaneously into all rats except the contral group to establish AA model. After continuous intragastric administration for 4 weeks, the serum, heart and kidney tissues of rats in each group were collected. Masson staining was used to observe the degree of cardiac fibrosis, enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect peripheral blood AQP1, AQP2 and AVP levels, Western blotting and immunofluorescence staining were used to detect AQP1 levels in heart tissue, and kidney Tissue AVP and AQP2 protein level. **Results** Masson staining results showed that the heart tissue of AA rats showed fibrotic changes, mainly characterized by blue collagen fiber deposition, the levels of FGF23, α -SMA and FN protein were significantly increased. SYD can significantly reduce the fibrosis changes in cardiac

基金项目: 四川省应用基础研究基金重点研发项目 (2019YFS0198)。

第一作者: 刘德芳, 博士, 副主任医师, 研究方向: 中西医结合治疗类风湿关节炎, E-mail: liudefang199@163.com。

^Δ通讯作者: 晏姣, 硕士, 主治医师, 研究方向: 中西医结合治疗类风湿关节炎, E-mail: 312859465@qq.com。

引用格式: 刘德芳, 杨羚, 罗婷, 等. 基于“心肾相关”理论研究三黄一龙汤调控水通道蛋白防治佐剂性关节炎模型大鼠心肌纤维化的机制[J]. 四川中医, 2025, 43(5): 103-110.

tissue, decrease the levels of FGF23, α -SMA and FN protein, and down-regulate the expression of AQP1 in cardiac tissue and AVP and AQP2 in renal tissue ($P<0.05$). **Conclusion** SYD can inhibit the activity of AVP, reduce the production and transport of AQP2 in the kidney, inhibit the expression of aquaporin AQP1 in the heart, reduce water retention in the body, down-regulate the expression of FGF23, α -SMA and FN proteins related to promoting myocardial fibrosis, and alleviate the cardiac injury and myocardial fibrosis induced by AA. This reflects the theory of "heart-kidney correlation" in TCM.

Keywords: Adjuvant arthritis; Sanhuang Yilong Decoction; Heart-Kidney correlation; Cardiovascular injury; Aquaporin

类风湿关节炎 (Rheumatoid arthritis, RA) 是一种与慢性炎症相关的, 逐渐导致关节破坏、畸形、残疾, 甚至死亡的系统性自身免疫性疾病^[1]。RA 作为一种全身性疾病, 通常对关节以外的其他组织和器官造成损害, 包括心、肺、肾、消化系统、眼睛、皮肤、神经系统等^[2,3]。研究表明, 30%–60% 的 RA 患者会发生心脏损伤, 主要涉及心包炎、心肌炎、心力衰竭、心肌梗死等^[4,5], 是 RA 患者住院甚至死亡的主要原因^[6]。对无已知心血管疾病的类风湿关节炎患者观察发现, 高达 39% 的 RA 患者存在心肌水肿症状, 容易诱发心血管疾病以及心肌纤维化^[7]。因此, 研究如何防治心肌水肿可能对减缓或阻止 RA 继发心肌纤维化有积极作用, 还可能减少患者住院次数及费用、降低 RA 患者死亡率。

水通道蛋白 (Aquaporin, AQP) 在机体水平衡、细胞信号传导、水和溶质迁移等相关疾病中起着关键作用^[8]。在心脏中差异表达的水通道蛋白 1 (AQP1) 是维持心脏稳态的重要物质^[9]。此外, 肾脏是调节体内水分平衡的重要器官之一, 通过调节尿液的生成与排泄, 维持体内水分的稳定^[10]。RA 的炎症状态促进促炎因子白细胞介素-1 β (Interleukin-1 beta, IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor alpha, TNF- α) 的释放, 并激活下丘脑产生精氨酸抗利尿激素 (Arginine Vasopressin, AVP)^[11]。AVP 与受体结合后促进肾脏细胞内 AQP2 的根尖运输^[12], 进一步导致水潴留并加重心血管损伤^[13,14]。三黄一龙汤 (Sanhuang Yilong Decoction, SYD) 是西部战区总医院中西医结合风湿病诊治中心应用二十年治疗 RA 的经验方^[15], 前期研究发现其不仅可以减轻 RA, 还能防治肾损伤^[16], 但是能否通过调控水通道蛋白, 减轻心肌水肿并抑制 RA 继发心血管损伤尚不清楚。本研究建立佐剂性关节炎 (Adjuvant arthritis, AA) 大鼠模型, 观察 SYD 干预下 AA 大鼠心脏纤维化改变, 血清成纤维细胞生长因子 23 (Fibroblast Growth Factor 23, FGF23)、 α 平滑

肌肌动蛋白 (Alpha-smooth muscle actin, α -SMA)、纤维连接蛋白 (Fibronectin, FN) 水平, 心脏组织中 AQP1、肾脏组织中 AQP2 和 AVP 的表达变化, 探究 SYD 防治 AA 心肌纤维化的作用机制。

1 材料和方法

1.1 实验动物

雌性 6 周龄 SPF 级 Wistar 大鼠 70 只, (165 $\pm$ 15)g, 购自成都达硕实验动物有限公司 (SCXK(川)2015-030), 中国人民解放军西部战区总医院动物伦理委员会批号: 2020ky75。

1.2 主要试剂与仪器

三黄一龙汤由西部战区总医院中药房煎制, 药材购自华润三九医药股份有限公司, 批号: 2112001C。由黄芩、黄连、黄柏、地龙各 9g, 茯苓、威灵仙、秦艽、白芍各 18g, 细辛、甘草各 3g 组成。准确称取处方量药材后煎制, 按照低、中、高剂量浓缩成含生药 0.99、1.98、3.96g/mL 的药液, 4 $^{\circ}$ C 保存。来氟米特片购自福建汇天生物药业有限公司, 批号: 191209, 规格 10mg。大鼠 FGF23 ELISA 试剂盒购自上海研启生物, 货号: YQ-3832; 大鼠 α -SMA ELISA 试剂盒购自上海研启生物科技有限公司, 货号: YQ-3720; 大鼠 FN ELISA 试剂盒 YQ-4428; AQP1 抗体购自美国 Genetex, 批号: GTX132870; AQP2 抗体购自美国 abcam, 批号: ab199975; AVP 购自美国 abcam, 批号: ab213708; 弗氏完全佐剂 (complete freund's adjuvant, CFA) 购自美国 Sigma, 批号: F5881; Masson 染色试剂盒购自碧云天, 批号: C0189S; BCA 蛋白定量试剂盒购自中国凯基生物, 批号: KGPBCA; 全蛋白提取试剂盒购自中国凯基生物, 批号: KGP2100; 羊抗兔二抗购自中国博奥森, 批号: bs-0295G; β -actin 抗体购自 Affinity, 批号: T0022。动物麻醉机 (中国瑞沃德, R580S); 凝胶成像系统 (美国 Bio-Rad, ChemiDoc XRS+); 台式低温高速离心机 (美国 Thermo, ST16R); 超低温冰箱 (日本松下, MDF-U53V); 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)。

2 方法

2.1 构建AA模型并分组

适应性喂养1周后, 将所有大鼠随机分为正常组10只和模型组60只。于第1天及21天在60只大鼠左、右后足跖皮下注射0.15mL/kg CFA, 第28天模型组大鼠足跖部明显肿胀、溃烂, 则造模成功^[17]。随后随机分成模型组、SYD低剂量组、SYD中剂量组、SYD高剂量组、来氟米特组和安慰剂组($n=10$)。在实验过程中对参与实验实施的研究员实施盲法。各组进行灌胃干预4周, 其中SYD高剂量组灌胃生药量 $79.2\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 中剂量组 $39.6\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 低剂量组 $19.8\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 来氟米特组给予来氟米特片 $2.1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ^[16], 安慰剂组每天灌胃等量生理盐水。4周灌胃结束后, 将各组大鼠麻醉, 腹主动脉取血, 心脏和肾脏组织备用。

2.2 心脏Masson染色

将心脏组织浸泡于4%多聚甲醛中固定24h, 石蜡包埋后, 每个样本随机间断切片($4\mu\text{m}$)行Masson染色, 按说明书操作后普通光学显微镜($\times 200$)拍照观察。

2.3 ELISA检测血清FGF23、 α -SMA及FN蛋白表达

各组大鼠血液室温凝固2h, 随后分离血清(4000r/min , 20min)。根据ELISA试剂盒说明书对各组大鼠血清中FGF23、 α -SMA及FN含量进行测定分析。

2.4 免疫荧光染色检测心肾组织AQP相关蛋白表达

用4%多聚甲醛将心、肾组织固定24h, 切片($4\mu\text{m}$), 脱蜡复水后进行抗原修复, 5%山羊血清封闭1h, anti-AQP1、anti-AQP2、anti-AVP稀释比例1:100, 4°C 孵育过夜, PBS清洗。然后加入二抗1:1000, 在室温下黑暗孵育50分钟。细胞核用DAPI反染, 加入自荧光猝灭剂5min, 活水冲洗10min, 干燥后用抗荧光猝灭介质贴片, 荧光显微镜($\times 200$)观察, 紫外激发下细胞核呈蓝色, AQP1、AQP2、AVP呈红色。最后通过Image J软件对每组红/蓝光比值进行统计分析。

2.5 Western Blot检测大鼠心脏组织AQP1和肾脏组织AQP2、AVP蛋白表达

提取蛋白后通过BCA法蛋白定量。分离胶和

浓缩胶浓度分别为10%、5%; 恒压电泳设定80V; 随后300mA转膜恒流湿转; 室温封闭30min; 一抗: AQP1、AQP2、AVP稀释比例1:1000, 4°C 冰箱孵育过夜; 清洗后羊抗兔二抗1:4000室温孵育50min; 再次清洗, 通过凝胶成像系统采集图像, Image J软件对每组灰度值进行统计分析。

2.6 统计学处理

统计学分析采用SPSS 25.0软件, 正态检验后以($\bar{x}\pm s$)表示计量资料。若符合参数检验, 组间比较采用One-Way ANOVA, 两两比较采用LSD检验, 若不符合, 则用非参数检验进行分析, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 心脏组织Masson染色病理学变化

Masson染色结果所示, 与正常组大鼠相比, 其余各组大鼠心脏组织发生不同程度蓝色胶原纤维沉积及纤维灶形, 以模型组和安慰剂组更为明显。与模型组大鼠相比, 来氟米特组及SYD高、中、低剂量组对AA模型大鼠心肌纤维化均有不同程度的改善, 见图1。

3.2 血清FGF23、 α -SMA及FN蛋白ELISA检测结果

如图2所示, 与正常组比较, 模型组血清FGF23、 α -SMA及FN表达水平升高($P<0.05$); 与模型组比较, 来氟米特组和SYD高、中、低剂量组血清FGF23、 α -SMA及FN表达水平降低($P<0.05$)。安慰剂组与模型组相比无明显变化($P>0.05$)。

3.3 心肾组织免疫荧光染色结果

免疫荧光染色结果显示与正常组比较, 模型组心脏组织AQP1、肾脏组织中AQP2和AVP蛋白表达显著升高($P<0.05$)。与模型组比较, 来氟米特组及SYD高、中、低剂量组心脏组织AQP1、肾脏组织中AQP2和AVP表达降低($P<0.05$), 见图3-5。

3.4 心脏组织中AQP1、肾脏组织中AQP2和AVP蛋白表达结果

Western Blot结果同样显示模型组与正常组相比, 心脏组织AQP1、肾脏组织中AQP2和AVP蛋白表达显著升高($P<0.05$)。来氟米特组及SYD高、中、低剂量组心脏组织AQP1、肾脏组织中AQP2和AVP表达较模型组降低($P<0.05$), 见图6。

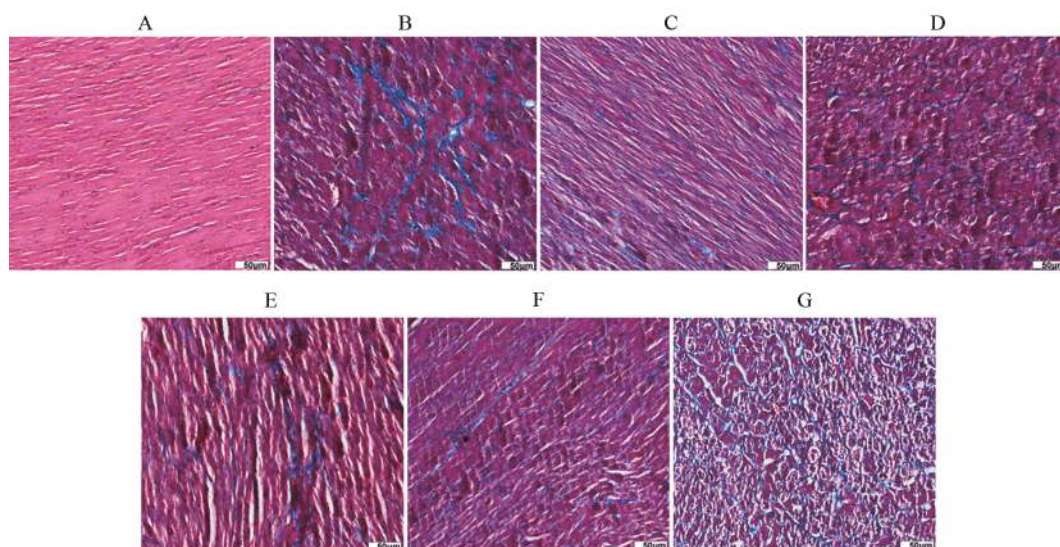


图1 心脏组织 Masson 染色结果

注: A 为正常组; B 为模型组; C 为来氟米特组; D 为低剂量组; E 为中剂量组; F 为高剂量组; G 为安慰剂组。

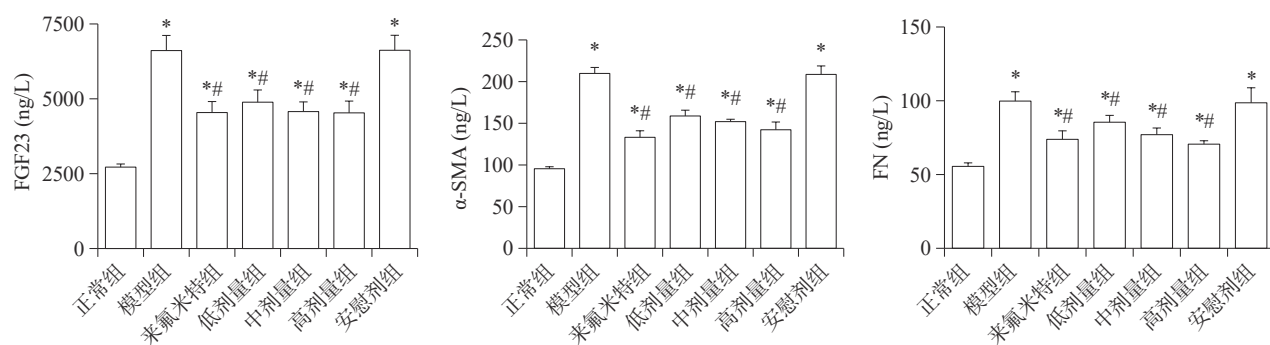


图2 血清 FGF23、α-SMA、FN 蛋白 ELISA 检测结果

注: 与正常组比较, * $P<0.05$; 与模型组比较, # $P<0.05$ 。

4 讨论

RA 属于中医学“痹病”范畴。传统中医理论认为湿邪是 RA 的主要病因之一。从而逐渐形成“湿毒入络”的病因学学说^[18]。心肾在水液代谢过程中具有重要的作用。《针灸甲乙经·五脏六腑官第四》中提出“夫心者火也, 肾者水也, 水火既济”。在正常生理条件下, 心阳(火)下降暖肾水, 使肾水不寒; 肾阴(水)上济于心, 使心阳不亢。但在 RA “湿毒入络”的病理性情况下, 湿毒弥漫三焦, 使心火不能下降暖肾水, 影响肾化气利水, 加重水液潴留, 湿滞更甚; 肾水不能上济于心降心火, 心火更旺, 热与湿结, 进一步阻滞三焦, 形成恶性循环。SYD 中以黄芩、黄连、黄柏为君药, 清三焦之湿热, 恢复心肾交泰, 使肾气化功能正常, 维持水液代谢平衡, 减轻对心脏的损害。现代研究发现, 黄芩苷、黄连素和黄柏可以降低 AQP1、AVP、AQP2 的含量, 发挥调节水液代谢的作用^[19-21]。因此, 本研究推测

SYD 在防治 RA 继发心血管损伤具有一定作用。

本研究建立 AA 大鼠模型, 通过 Masson 染色观察 AA 大鼠心脏病理组织学改变, 主要表现为心脏出现蓝色胶原纤维沉积; 采用 ELISA 检测提示血清中促心肌纤维化相关蛋白 FGF23、α-SMA、FN 表达升高; Western Blot 和免疫荧光染色法发现 AA 模型大鼠心脏组织中 AQP1、肾脏组织中 AQP2 和 AVP 的表达上调。本实验结果说明模型大鼠血清中促心肌纤维化相关蛋白 FGF23、α-SMA、FN 被激活, 心肌出现纤维化趋势。AA 模型大鼠肾组织中 AVP、AQP2 蛋白表达上调, 心肌 AQP1 蛋白表达增加, 机体水液潴留, 心脏负担增加, 进而诱发心脏损伤, 诱导心肌纤维化改变, 体现了“心肾相关”的中医理论。已有文献报道, RA 会导致 AQP1 表达升高^[22], 同时 RA 引起的肾损伤还能导致 AVP 和 AQP2 表达的上升^[23], 与本研究结果基本一致。

AQP1 可介导水、二氧化碳、一氧化氮跨膜转

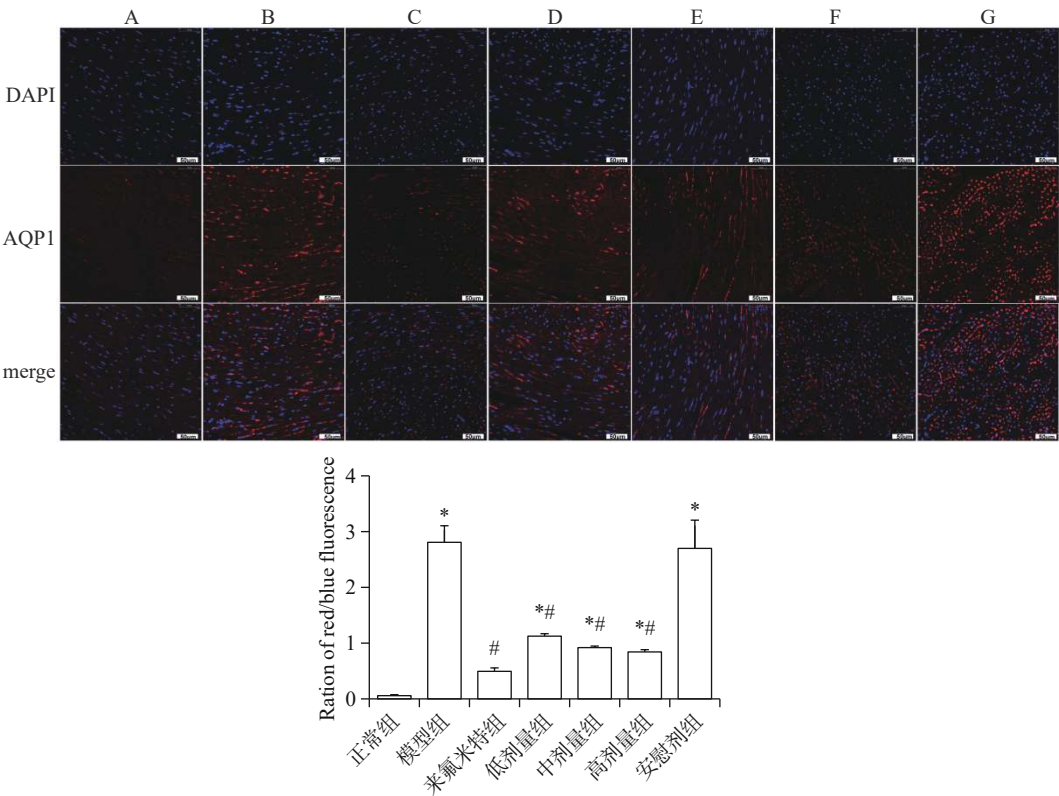


图3 心脏 AQP1 蛋白免疫荧光染色结果

注：A 为正常组；B 为模型组；C 为来氟米特组；D 为低剂量组；E 为中剂量组；F 为高剂量组；G 为安慰剂组；与正常组比较，* $P<0.05$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ 。

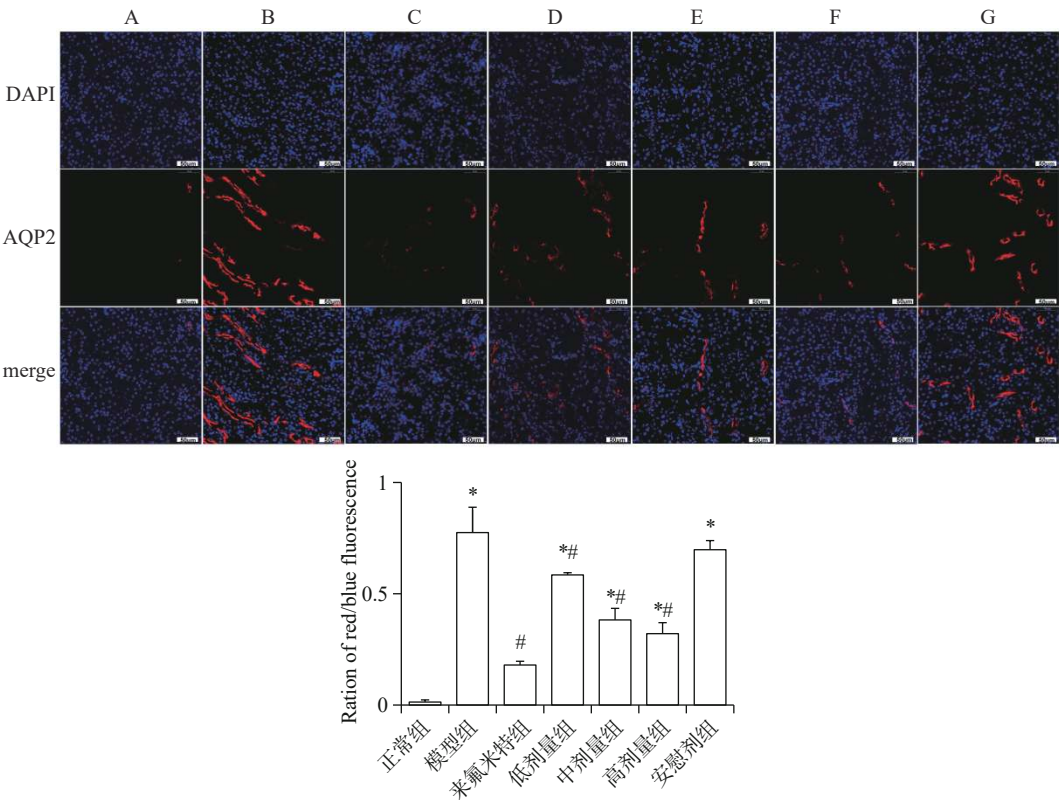


图4 肾脏 AQP2 蛋白免疫荧光染色结果

注：A 为正常组；B 为模型组；C 为来氟米特组；D 为低剂量组；E 为中剂量组；F 为高剂量组；G 为安慰剂组；与正常组比较，* $P<0.05$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ 。

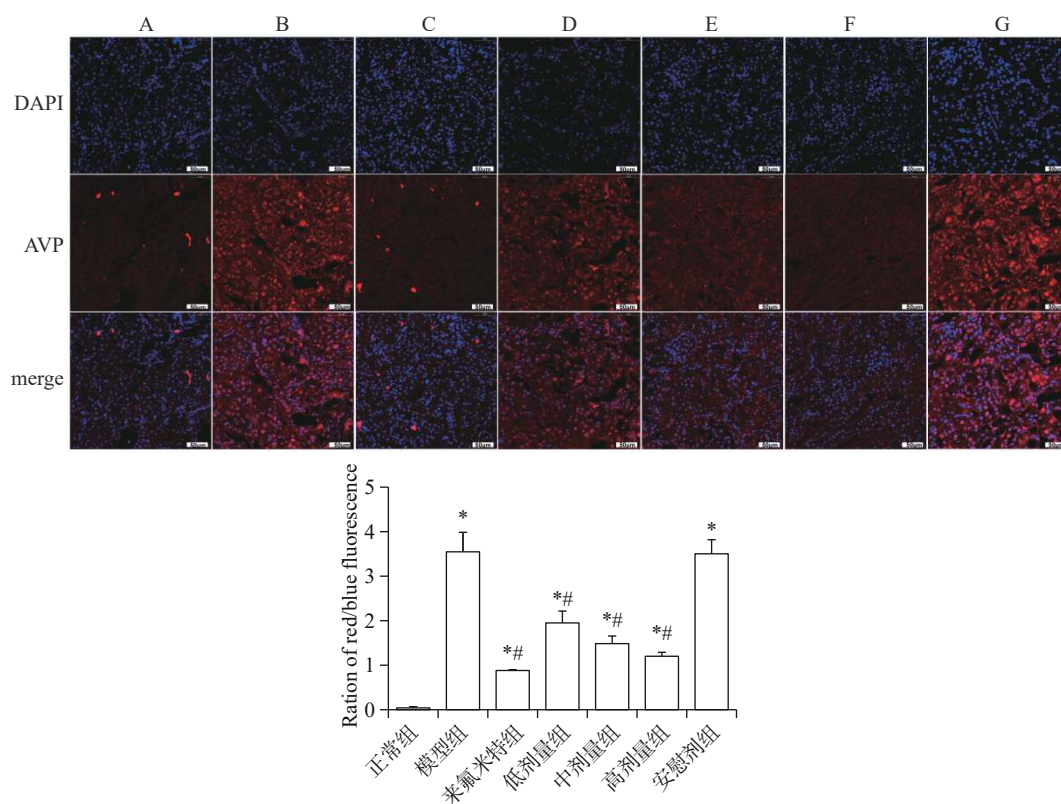


图5 肾脏 AVP 蛋白免疫荧光染色结果

注: A 为正常组; B 为模型组; C 为来氟米特组; D 为低剂量组; E 为中剂量组; F 为高剂量组; G 为安慰剂组; 与正常组比较, * $P<0.05$; 与模型组比较, # $P<0.05$ 。

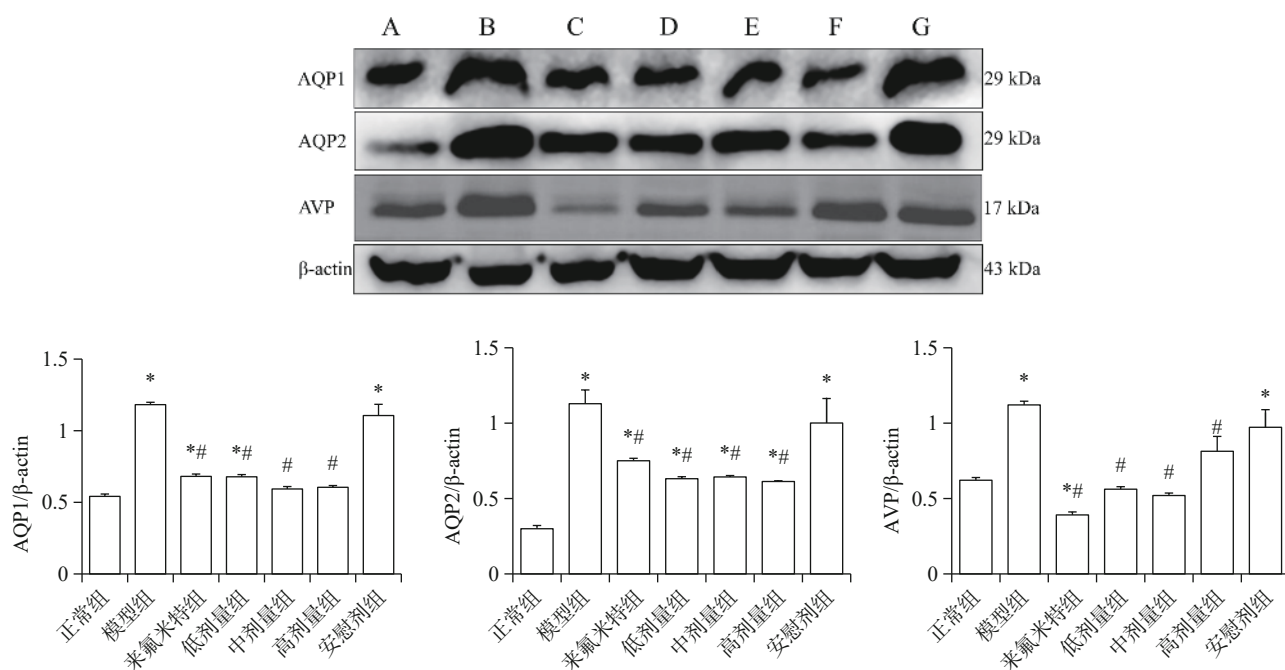


图6 心脏 AQP1、肾脏 AQP2 和 AVP 蛋白 Western Blot 结果

注: A 为正常组; B 为模型组; C 为来氟米特组; D 为低剂量组; E 为中剂量组; F 为高剂量组; G 为安慰剂组; 与正常组比较, * $P<0.05$; 与模型组比较, # $P<0.05$ 。

运进入心血管组织,调节心脏兴奋传导、心血管收缩、舒张等多种心血管功能^[24]。AQP2 通过调节水

钠代谢,影响心力衰竭的发生和发展^[25]。AVP 通过调节 AQP2 的表达和转运,从而增加 AQP2 的蛋

白表达和细胞膜表达,增强水分子的再吸收。本研究观察了SYD低、中、高剂量干预可能通过抑制AVP蛋白活性,减少肾脏AQP2的产生和转运,降低与心血管疾病密切相关的AQP1蛋白的表达,促

进水液代谢,减轻心脏负荷和心肌细胞损伤,下调血清FGF23、 α -SMA及FN蛋白水平,缓解AA诱发的心脏损伤以及心肌纤维化改变,体现了“心肾相关”的中医理论(图7)。

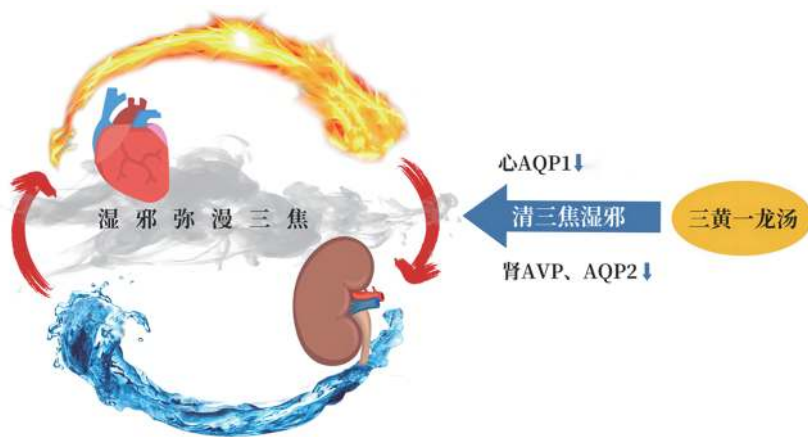


图7 SYD减轻AA大鼠心血管损伤机制示意图

5 小结

综上所述,我们得出初步结论:SYD可以缓解AA诱发的心肌纤维化改变,其机制与调控肾脏AVP/AQP2和心脏AQP1蛋白的表达有关。虽然体现了“心肾相关”的初步结果,但因为AVP蛋白受到神经体液的调节,SYD对机体的整体影响有待后续实验进一步探讨。

参考文献

- [1] LIN YJ, Martina A, Stefan S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis[J]. Cells, 2020, 9(4): 880.
- [2] Derksen VFAM, Huizinga TWJ, Van DWD. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis[J]. Semin Immunopathol, 2017, 39(4): 437-446.
- [3] Jon T Giles. Extra-articular manifestations and comorbidity in rheumatoid arthritis: potential impact of pre-rheumatoid arthritis prevention[J]. Clin Ther, 2019, 41(7): 1246-1255.
- [4] Rezuş E, Macovei LA, Burlui AM, et al. Ischemic heart disease and rheumatoid arthritis-two conditions, the same background[J]. Life, 2021, 11(10): 1042.
- [5] Guo HY, Wang W, Peng H, et al. Bidirectional two-sample mendelian randomization study of causality between rheumatoid arthritis and myocardial infarction[J]. Frontiers in Immunology, 2022, 13: 1017444.
- [6] 周冬梅, 刘春梅, 魏晶, 等. 类风湿性关节炎住院患者结构分析[J]. 医学理论与实践, 2021, 34(17): 3095-3097.
- [7] Malczuk E, Thustochowicz W, Kramarz E, et al. Early myocardial changes in patients with rheumatoid arthritis without known cardiovascular diseases—a comprehensive cardiac magnetic resonance study[J]. Diagnostics, 2021, 11(12): 2290.
- [8] Ala M, Mohammad JR, Hajiabbasi A, et al. Aquaporins and diseases pathogenesis: from trivial to undeniable involvements, a disease-based point of view[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(9): 6115-6135.
- [9] Au GC, Cooper TS, LO PH, et al. Expression of aquaporin 1 in human cardiac and skeletal muscle[J]. J Mol Cell Cardiol, 2004, 36(5): 655-662.
- [10] 邱依婷, 孙欣如, 刘梦超, 等. 基于“肾主水”探讨AVP-V2R-AQP2轴与肾病阴虚水肿的关系[J]. 陕西中医, 2025, 46(1): 72-75.
- [11] Chikanza IC, Petrou P, Chrousos G. Perturbations of arginine vasopressin secretion during inflammatory stress. pathophysiologic implications[J]. Ann N Y Acad Sci, 2000, 917(1): 825-834.
- [12] Olesen ETB, Fenton RA. Aquaporin 2 regulation: implications for water balance and polycystic kidney diseases[J]. Nat Rev Nephrol, 2021, 17(11): 765-781.
- [13] Noda Yumi, Sasaki Sei. Updates and perspectives on aquaporin-2 and water balance disorders[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(23): 12950.
- [14] Nielsen S, Terris J, Andersen D, et al. Congestive heart failure in rats is associated with increased expression and targeting of aquaporin-2 water channel in collecting duct[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997, 94(10): 5450-5455.
- [15] 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.

- [16] 刘德芳, 晏姣, 李莞, 等. 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[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(12): 1469-1475.
- [17] Liu DF, Yan J, Guo MY, *et al.* Effect of methotrexate combined with sanhuang yilong decoction on serum and synovial fluid aquaporin levels in rheumatoid arthritis dampness-heat blockage syndrome[J]. J Tradit Chin Med, 2018, 38(4): 618-624.
- [18] 刘德芳. 三黄一龙汤联合MTX对RA湿毒入络AQP₂表达的调控研究[D]. 中国人民解放军海军军医大学, 2018.
- [19] Li GG, Zhang SY, Cheng YT, *et al.* Baicalin suppresses neuron autophagy and apoptosis by regulating astrocyte polarization in pentylentetrazol-induced epileptic rats and pc12 cells[J]. Brain Res, 2022, 1774: 147723.
- [20] Meng MJ, Geng SN, Du ZH, *et al.* Berberine and cinnamaldehyde together prevent lung carcinogenesis[J]. Oncotarget, 2017, 8(44): 76385-76397.
- [21] 廉莲, 贾天柱. 基于AVP-cAMP-AQP₂探讨黄柏及其不同炮制品的滋阴作用[J]. 沈阳药科大学学报, 2011, 28(5): 400-404.
- [22] 宋献美, 单朋涛, 张艳燕, 等. 防风石油醚提取物对TNF- α 诱导的类风湿关节炎滑膜细胞增殖、凋亡、cAMP/PKA/CREB通路及AQP1表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2023, 39(1): 44-48.
- [23] Chan MJ, Chen YC, Fan PC, *et al.* Predictive value of urinary aquaporin 2 for acute kidney injury in patients with acute decompensated heart failure[J]. Biomedicines, 2022, 10(3): 613.
- [24] Herrera M, Garvin JL. Novel role of aqp-1 in no-dependent vasorelaxation[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2007, 292(5): F1443-1451.
- [25] Zhang SZ, Xie DX, Ma CJ, *et al.* Aquaporins: important players in the cardiovascular pathophysiology[J]. Pharmacological Research, 2022, 183: 106363.

(收稿日期: 2025-01-21; 本文编辑: 叶世英)