

益坤饮对卵巢去势大鼠血压的影响及其作用机制研究

李苗苗 詹群

(南京中医药大学附属南京中医院, 江苏南京 210022)

摘要 目的:以延髓头端腹外侧(RVLM)区氧化应激情况为切入点,分析益坤饮下调卵巢去势(OVX)大鼠血压的作用机制。方法:取35只SD大鼠,随机选择7只作为假手术组行假手术(仅入腹,不切除卵巢),剩余28只行卵巢去势手术。将造模成功的大鼠随机分为模型组、阳性药物组和益坤饮高、低剂量组,每组7只。阳性药物组每日灌胃给予替勃龙0.25 mg/kg,益坤饮低、高剂量组每日分别按3.4 g/kg、6.8 g/kg灌胃中药浓缩液,假手术组与模型组灌胃等量生理盐水,各组均连续给药30 d。末次给药12 h后,通过股动脉检测各组大鼠血压。留取大鼠24 h尿液,使用酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测去甲肾上腺素(NE)含量。处死大鼠,取RVLM组织,检测活性氧簇(ROS)水平(荧光读数),使用ELISA法检测组织超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)含量;使用蛋白质印迹法(Western Blot法)检测各组大鼠RVLM组织活性氧代谢酶,即烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶4(NOX4)蛋白表达。结果:与假手术组比较,模型组大鼠收缩压、舒张压均显著升高($P < 0.05$);与模型组比较,各给药组大鼠收缩压均显著降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),其中阳性药物组降压作用最强,高剂量益坤饮次之。与假手术组比较,模型组大鼠RVLM组织ROS、MDA、NOX4水平均显著增高($P < 0.01$),SOD含量显著降低($P < 0.01$)。与模型组比较,阳性药物组、益坤饮高剂量组大鼠RVLM组织ROS、MDA、NOX4水平均显著降低($P < 0.01$),SOD含量显著升高($P < 0.01$);阳性药物组、益坤饮高剂量组上述指标组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),改善均显著优于益坤饮低剂量组($P < 0.01$)。与模型组比较,益坤饮低剂量组大鼠RVLM组织ROS、NOX4水平显著降低($P < 0.05$)。与假手术组比较,模型组大鼠尿NE含量显著升高($P < 0.01$);与模型组比较,阳性药物组与益坤饮高剂量组尿NE含量均显著降低($P < 0.01$),且改善均显著优于益坤饮低剂量组($P < 0.01$)。结论:OVX大鼠存在中枢氧化应激增强,交感神经亢进情况。益坤饮能够调节OVX大鼠RVLM区氧化应激情况,降低OVX大鼠交感亢进而控制血压波动。

关键词 益坤饮;延髓头端腹外侧区;氧化应激;血压;活性氧簇;超氧化物歧化酶;活性氧代谢酶;去甲肾上腺素

基金项目 南京市卫生科技发展专项资金项目(ZKX19033);全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函〔2022〕75号)

《中国心血管健康与疾病报告2020》显示,中国心血管病死亡占城乡居民总死亡原因的首位,而绝经后女性因激素水平变化患心血管疾病风险增加,预防高血压的发生为心血管健康管理零级预防策略^[1]。因此,有效预防绝经后女性血压升高的发生对于降低绝经后女性心血管疾病患病风险也尤为重要。研究表明,雌激素能够提高抗氧化物水平并增加抗氧化酶的活性,绝经后的雌激素水平低下增强了体内氧化应激^[2-6]。在氧化应激增强状态下,外周循环中增多的活性氧簇(ROS)可诱导炎症因子分泌,导致内皮炎症反应增强,造成内皮损伤,引起血管内皮中内皮素、血栓素A₂等收缩因子升高,血管收缩增强,从而引起血压升高。此外中枢内增多的ROS引起的氧化应激通过刺激延髓头端腹外侧(the rostral ventrolateral medulla, RVLM)区交感

神经元,引起交感神经兴奋性传出增加,导致血压升高^[7-10]。

益坤饮为江苏省名中医陈霞教授治疗围绝经期综合征的经验方,前期研究显示益坤饮能够调节下丘脑-垂体-卵巢性腺轴,提升围绝经期女性血清雌二醇(E₂)水平,调节神经递质,有效改善围绝经期低雌激素水平问题^[11]。围绝经期氧化应激与低雌激素相关,因此本研究制作卵巢去势(ovariectomized, OVX)大鼠,以RVLM区氧化应激情况为切入点,观察益坤饮抗氧化作用以及对OVX大鼠血压的影响。

1 实验材料

1.1 实验动物 35只健康SPF级雌性SD大鼠购自南京青龙山实验动物中心,体重180~200 g。大鼠饲养于恒温(21~23 ℃)、恒湿(45%~65%)的

饲养室,保持12 h明暗循环,自由进食饮水。本实验遵循美国国立卫生研究院动物护理和使用指南,并经南京中医药大学伦理委员会审核通过(202206A045)。

1.2 药物与主要试剂 益坤饮由南京中医药大学附属南京中医院药剂科制剂室制备。药物组成:熟地黄10 g、枸杞子10 g、白芍10 g、生牡蛎15 g、钩藤15 g、合欢皮10 g、黄芪10 g、茯苓10 g、淫羊藿10 g。药物制备为生药浓度1.7 g/mL的浓缩液,临用前用蒸馏水配成0.34 g/mL、0.68 g/mL两种浓度的药液(按生药量计)。

替勃龙片(荷兰欧加农公司生产,南京欧加农制药有限公司分包装,原药批号615557001,分装批号:LE-0991-10),规格:2.5 mg/片,临用前用研钵研碎后用蒸馏水配成0.25 mg/mL的溶液(按制剂量计算)。

超氧化物歧化酶(SOD)活性检测试剂盒(索宝来,批号:BC0175),丙二醛(MDA)含量检测试剂盒(索宝来,批号:BC0025),烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶4(NOX4)活性检测试剂盒(Abcam,批号:ab51254/UOTR1B493),去甲肾上腺素(NE)酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(茁彩,批号:ZC-37121)。RIPA强裂解液、BCA蛋白浓度测定试剂盒(增强型,碧云天生物技术有限公司,批号:P0013B、P0010);膜再生液(Solarbio,批号:SW3022)。

1.3 主要仪器 智能无创鼠尾动脉血压测量仪(日本软隆有限公司,型号:BP-98A);全波长酶标仪、低温离心机(Thermo,型号:Multiskan Sky、Fresco17/17R);电泳及转膜系统(Bio-Rad,型号:1658033);高通量组织匀浆机(宁波新芝生物科技股份有限公司,型号:Scientz-48);凝胶成像系统(上海天能科技有限公司,型号4600)。

2 实验方法

2.1 造模 雌性SD大鼠在无菌条件下麻醉后于下腹正中作一长约1.5 cm的竖切口,逐层切开皮肤、筋膜、腹膜,见子宫呈“Y”字形,周围有脂肪组织包绕;用眼科显微镊提起子宫底,沿输卵管找到双侧卵巢;止血钳钳夹卵巢根部,结扎后完整切除双侧卵巢。术后予肌注青霉素20 000 U/kg,连续3 d。术后第5天开始阴道涂片,连续7 d,阴道涂片显示性周期紊乱即提示OVX造模成功。

2.2 分组与给药 取7只雌性SD大鼠作为假手术组,手术方法、术后处理同2.1部分,但进入腹腔后不

切除卵巢。造模成功的OVX大鼠随机分为模型组、阳性药物组和益坤饮高、低剂量组,每组7只。阳性药物组每日按0.25 mg/kg灌胃给予替勃龙溶液,益坤饮低、高剂量组每日分别按3.4 g/kg、6.8 g/kg灌胃给予益坤饮浓缩液(其中高剂量相当于人体给药剂量),假手术组与模型组大鼠灌胃等量生理盐水,各组均连续灌胃30 d。

2.3 指标检测

2.3.1 血压测定 末次给药12 h后,各组大鼠使用3%戊巴比妥钠腹腔注射麻醉,通过股动脉监测血压,血压稳定30 min后开始记录收缩压、舒张压。

2.3.2 ELISA法检测尿去甲肾上腺素(NE)含量 各组大鼠完成血压测定后当天开始,采用代谢笼法收集大鼠24 h尿量,加入冰醋酸作为防腐剂,并置于-20 ℃低温冰箱保存待测。采用ELISA法检测各组大鼠尿NE含量。

2.3.3 RVLM组织ROS、SOD、MDA水平检测 尿液收集完成后,放血处死大鼠,迅速在冰面上将各组大鼠脑组织中延髓取出,按照第3版Paxinos & Charles Watson大鼠脑图谱,确定RVLM的基本位置。分离RVLM核团区,转移到Eppendorf离心管中,置于-80 ℃冰箱避光保存待测。取出组织标本,投入液氮中,置于-80 ℃冰箱中制成冰冻切片,组化笔画圈,圈内滴入ROS染液,避光孵育30 min,DAPI复染细胞核,避光孵育10 min,封片,于荧光显微镜下观察图像,记录荧光读数。ELISA法检测各组大鼠RVLM组织SOD、MDA含量。

2.3.4 蛋白质印迹法(Western Blot法)检测RVLM组织NOX4蛋白表达 各组随机取3只大鼠的RVLM组织各50 mg,研磨分装于离心管中,加入250 μL的RIPA裂解液匀浆(使用前5 min加入蛋白酶抑制剂),4 ℃过夜裂解,提取蛋白。根据蛋白定量结果,加入蛋白样品及裂解液,轻轻混合后95 ℃变性10 min。制备SDS-PAGE凝胶,依次进行蛋白上样、电泳、转膜,将转移膜置于封闭液中,封闭后的膜放入一抗兔抗人NOX4(封闭液1:1000稀释),4 ℃孵育过夜,将反应膜放入平皿中洗膜,放入二抗羊抗兔(封闭液1:5000稀释),室温下孵育1 h。用ECL显色后,置于凝胶成像仪中观察蛋白表达,用Image J软件对各抗体条带的灰度值进行统计,计算蛋白的相对表达量。

2.4 统计学方法 采用Graphpad Prism 7对数据进行统计学分析。本研究所有计量资料均符合正态分布,以($\bar{x} \pm s$)表示。2组间数值比较采用 t 检验,多

组间比较采用单因素方差分析 (one-way ANOVA)。P<0.05 表示差异具有统计学意义。

3 实验结果

3.1 各组大鼠血压比较 与假手术组比较,模型组大鼠收缩压、舒张压均显著升高 (P<0.05);与模型组比较,各给药组大鼠收缩压均显著降低 (P<0.05, P<0.01);益坤饮高、低剂量组大鼠收缩压均显著高于阳性药物组 (P<0.05, P<0.01), 益坤饮高剂量组大鼠收缩压明显低于低剂量组 (P<0.01)。在舒张压方面,各给药组大鼠与模型组比较,各给药组之间比较,差异均无统计学意义 (P>0.05)。详见表1。

3.2 各组大鼠RVLM组织ROS、SOD、MDA水平比较 与假手术组比较,模型组大鼠RVLM组织ROS、MDA水平显著升高 (P<0.01), SOD含量显著降低 (P<0.01)。与模型组比较,各给药组大鼠RVLM组织ROS水平显著降低 (P<0.05, P<0.01);阳性药物组、益坤饮高剂量组大鼠RVLM组织MDA含量显著降低 (P<0.01), SOD含量显著升高 (P<0.01)。阳性药物、高剂量益坤饮对上述指标的改善显著优于低剂量益坤饮 (P<0.01), 阳性药物组与益坤饮高剂量组上述指标比较差异无统计学意义 (P>0.05)。详见表2。

3.3 各组大鼠RVLM组织NOX4蛋白表达比较 见图1、表3。与假手术组比较,模型组大鼠RVLM组织NOX4蛋白表达显著升高 (P<0.01);与模型组比较,各给药组大鼠RVLM组织NOX4蛋白表达均显著降低 (P<0.05, P<0.01);益坤饮高剂量组、阳性药物组大鼠RVLM组织NOX4水平比较,差异无统计学意义 (P>0.05), 且均显著低于益坤饮低剂量组 (P<0.01)。

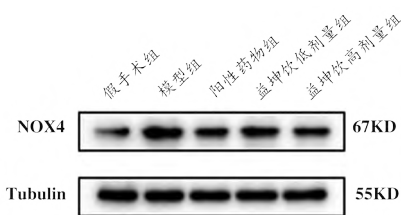


图1 Western Blot法检测各组大鼠RVLM组织NOX4蛋白表达

表1 各组大鼠血压比较 ($\bar{x} \pm s$) 单位: mmHg

组别	动物数/只	剂量	收缩压	舒张压
假手术组	6	-	90.34±1.60	77.55±1.74
模型组	6	-	108.90±1.37 [#]	79.98±1.48 [#]
阳性药物组	6	0.25 mg/kg	93.58±1.75 ^{**}	77.88±1.36
益坤饮低剂量组	6	3.40 g/kg	105.40±2.04 ^{*△△}	79.75±1.20
益坤饮高剂量组	6	6.80 g/kg	96.23±1.86 ^{**△△△}	78.28±0.81

注:与假手术组比较, #P<0.05;与模型组比较, *P<0.05, **P<0.01;与阳性药物组比较, △P<0.05, △△P<0.01;与益坤饮低剂量组比较, ▲▲P<0.01。1 mmHg≈0.133 kPa。

表2 各组大鼠RVLM组织ROS、MDA、SOD水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数/只	剂量	ROS/AU	MDA/ (nmol/mgprot)	SOD/ (U/mgprot)
假手术组	6	-	29.59±7.74	7.88±1.83	35.12±2.91
模型组	6	-	90.08±4.13 [#]	22.83±0.92 [#]	11.91±1.60 [#]
阳性药物组	6	0.25 mg/kg	57.69±5.89 ^{**}	12.99±2.34 ^{**}	28.30±2.99 ^{**}
益坤饮低剂量组	6	3.40 g/kg	81.10±5.52 ^{*△△}	20.13±2.28 ^{*△△}	14.36±1.68 ^{*△△}
益坤饮高剂量组	6	6.80 g/kg	61.63±4.97 ^{**▲▲}	14.65±2.84 ^{**▲▲}	22.65±3.38 ^{**▲▲}

注:与假手术组比较, ###P<0.01;与模型组比较, *P<0.05, **P<0.01;与阳性药物组比较, △△P<0.01;与益坤饮低剂量组比较, ▲▲P<0.01。

表3 各组大鼠RVLM组织NOX4蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数/只	剂量	NOX4
假手术组	3	-	1.00±0.17
模型组	3	-	3.81±0.25 [#]
阳性药物组	3	0.25 mg/kg	1.73±0.18 ^{**}
益坤饮低剂量组	3	3.40 g/kg	3.22±0.27 ^{*△△}
益坤饮高剂量组	3	6.80 g/kg	2.34±0.18 ^{**▲▲}

注:与假手术组比较, ###P<0.01;与模型组比较, *P<0.05, **P<0.01;与阳性药物组比较, △△P<0.01;与益坤饮低剂量组比较, ▲▲P<0.01。

3.4 各组大鼠尿NE含量比较 与假手术组比较,模型组大鼠尿NE含量显著升高 (P<0.01);与模型组比较,阳性药物组、益坤饮高剂量组大鼠尿NE含量显著降低 (P<0.01)。益坤饮各剂量组大鼠尿NE含量显著高于阳性药物组 (P<0.01), 其中高剂量组显著低于低剂量组 (P<0.01)。详见表4。

表4 各组大鼠尿NE含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数/只	剂量	NE/ (ng/mL)
假手术组	6	-	0.87±0.05
模型组	6	-	1.54±0.07 [#]
阳性药物组	6	0.25 mg/kg	1.00±0.07 ^{**}
益坤饮低剂量组	6	3.40 g/kg	1.45±0.07 ^{*△△}
益坤饮高剂量组	6	6.80 g/kg	1.30±0.07 ^{**△△▲▲}

注:与假手术组比较, ###P<0.01;与模型组比较, **P<0.01;与阳性药物组比较, △△P<0.01;与益坤饮低剂量组比较, ▲▲P<0.01。

4 讨论

《素问·至真要大论》记载：“诸风掉眩，皆属于肝。”由此可认为，血压的波动主要责之于肝。肾藏精，肝藏血，精聚为髓，精髓化生为血（精血同源），肝肾同源于精血。女性一生经孕产乳耗伤精血，故女子发病多由“真阴不足”所致。女子七七，任脉虚，太冲脉衰少，天癸竭，肾精亏虚，故而围绝经期肝肾阴分不足。阴分不足，肝阳上亢，故绝经后女性易发生血压升高的情况。益坤饮由《景岳全书》中“归肾丸”化裁而来，方中君药熟地黄、枸杞子、白芍滋阴补肾、养血柔肝；钩藤清降心肝郁火，生牡蛎平肝潜阳、重镇安神，合欢皮行气解郁除烦，共为臣药；淫羊藿补肾阳，于阳中求阴，为佐药；黄芪、茯苓健脾益气，后天气血以养先天，又以茯苓化痰利湿助运，可防止补益药滋腻碍胃，均为使药。全方共奏滋肾养阴、平肝宁心之功。

NADPH氧化酶，即还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸，是中枢神经系统内活性氧的主要来源，其中NOX4是大脑中含量最丰富的NOX同系物，是催化生成ROS的关键酶^[12-14]。NOX4表达上调会产生大量的ROS，ROS与其他物质发生氧化反应时会产生MDA。MDA作为脂质过氧化的产物，其含量反映了体内氧化应激的情况，MDA含量升高说明氧化应激增强。SOD是体内重要的抗氧化酶，可分解清除机体有害氧自由基，起到抗氧化的作用^[15]。本研究结果表明，模型组大鼠RVLM组织NOX4、ROS、MDA水平较假手术组显著升高，SOD含量显著下降，说明OVX大鼠RVLM组织氧化剂抗氧化平衡被打破，存在氧化应激增强。

RVLM区包含了几乎所有的运动前交感神经血管收缩神经元，控制脊髓外侧角的交感神经节前神经元。同时，本研究观察到模型组大鼠尿NE含量、收缩压较假手术组显著升高。因此我们认为，RVLM区氧化应激增强而致交感中枢神经元活性增强，导致交感信号流出^[14]，交感神经系统活性亢进引起血压升高。

研究显示雌激素可通过降低RVLM区氧化应激抑制交感亢进而改善大鼠绝经后的心血管功能^[6]。孙嫫等^[16]研究发现针刺人迎穴可提高自发性高血压大鼠RVLM区抗氧化能力，降低交感神经活性从而有效缓解高血压症状。本研究结果表明，益坤饮各剂量组大鼠RVLM组织ROS及NOX4水平较模型组下降，收缩压较模型组下降，差异均具有统计学意义，说明益坤饮可通过降低NADPH氧化酶降低RVLM组织活

性氧水平从而影响收缩压。本研究发现，与模型组比较，高剂量益坤饮及阳性药物替勃龙均能显著上调RVLM组织SOD水平，降低RVLM组织ROS、MDA水平以及尿NE含量，因此我们推测高剂量益坤饮及替勃龙能够有效提高中枢抗氧化能力，降低中枢氧化应激，减弱交感神经元活性，降低交感神经亢进，从而控制OVX大鼠收缩压的升高。因激素替代存在一定的副作用及远期风险，2018年中国绝经管理与绝经激素治疗指南指出不推荐仅为预防心血管疾病而采用激素替代^[17]，因此中医药用于预防绝经后心血管疾病有较高的研究价值。

本研究中针对交感亢进的情况评估仅进行了尿液NE测定，后期研究可进行RVLM区交感神经活动记录，进一步明确益坤饮对RVLM交感输出的影响，为益坤饮预防心血管疾病的发生提供科学依据。

参考文献

- [1] 《中国心血管健康与疾病报告》编写组.《中国心血管健康与疾病报告2020》要点解读[J].中国心血管杂志, 2021, 26(3): 209.
- [2] MONTOYA-ESTRADA A, VELÁZQUEZ-YESCAS K G, VERUETE-BEDOLLA D B, et al.Parameters of oxidative stress in reproductive and postmenopausal Mexican women[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(5): 1492.
- [3] SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ M A, CASTREJÓN-DELGADO L, ZACARÍAS-FLORES M, et al.Quality of life among post-menopausal women due to oxidative stress boosted by dysthymia and anxiety[J].BMC Womens Health, 2017, 17(1): 1.
- [4] SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ M A, ZACARÍAS-FLORES M, ARRONTE-ROSALES A, et al.Association between hot flashes severity and oxidative stress among Mexican postmenopausal women: a cross-sectional study[J].PLoS One, 2019, 14(9): e0214264.
- [5] STUBBINS R E, NAJJAR K, HOLCOMB V B, et al.Oestrogen alters adipocyte biology and protects female mice from adipocyte inflammation and insulin resistance[J].Diabetes Obes Metab, 2012, 14(1): 58.
- [6] 郝璠.中枢氧化应激参与卵巢切除大鼠交感神经活动亢进的作用机制研究[D].上海:第二军医大学, 2015.
- [7] MACHI J F, DIAS D, FREITAS S C, et al.Impact of aging on cardiac function in a female rat model of menopause: role of autonomic control, inflammation, and oxidative stress[J].Clin Interv Aging, 2016, 11: 341.
- [8] GAO L, ZIMMERMAN M C, BISWAL S, et al.Selective Nrf2 gene deletion in the rostral ventrolateral medulla evokes hypertension and sympathoexcitation in mice[J].Hypertension, 2017, 69(6): 1198.

针灸疗法为主治疗糖尿病抑郁临床研究进展

符喆 陈欢 周静珠 徐万里 周帅 张朝晖

(南京医科大学第一附属医院, 江苏南京 210029)

摘要 糖尿病抑郁是指易发生于糖尿病患者的一种心理障碍疾病,近年来以针灸疗法为主治疗糖尿病抑郁已显示出其安全性高和疗效稳定的独特优势,其治疗方法主要分为传统针法、特色针法、灸灸疗法、耳针疗法、耳穴埋丸、穴位敷贴、联合疗法等。但针灸治疗本病的临床研究仍存在一些不足之处,如样本量较少,缺少多中心的随机对照试验研究,也少有客观性评价指标等。因此,未来应进行高质量的针灸临床与机制研究,以增加更多可靠可信的循证依据。

关键词 针灸;耳穴疗法;糖尿病;抑郁;临床研究;综述

基金项目 江苏省卫生健康委科研立项项目(NO.ZD2021032);江苏省第三批省名老中医药专家传承工作室建设项目(苏中医科教〔2019〕10号)

糖尿病抑郁是一种因长期生理变化引起心理变化的身心疾病,除糖代谢水平较差以外,还带有情绪低落、精神困顿以及乐趣丧失等主要临床特征,严重者甚至有自杀倾向^[1]。糖尿病抑郁是在糖尿病基础上继发抑郁,被现代医家称之为“消渴郁证”^[2],也可将其归于中医学“脾瘕”“百合病”“脏躁”“梅核气”“癡证”等范畴。本病基本病机可归纳为以消渴为本,郁证为标,逐渐累及肝、心、脾、肾等脏器,继而产生痰饮、瘀血等病理产物,导致脾失健运、气血亏虚、肝

肾阴虚等证。现代医家治疗消渴郁证多从肝、肝肾、肝脾、心肺、痰浊、瘀来论治,均能改善患者的抑郁障碍,获得较好的临床疗效^[3]。众多研究表明,针灸在治疗糖尿病抑郁方面疗效明显,还能减轻抗抑郁药物的不良反应及其带来的经济负担^[4]。现将近年来针灸疗法为主治疗糖尿病抑郁的临床研究进展综述如下。

1 针刺疗法

针刺疗法是在中医辨证论治指导下,根据患者

- [9] HUANG Y P, JIN H Y, YU H P. Inhibitory effects of alpha-lipoic acid on oxidative stress in the rostral ventrolateral medulla in rats with salt-induced hypertension[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 39 (2): 430.
- [10] 王嘉祺,李志超,张应锐.红花黄色素对老年H型高血压患者心率变异性等的影响[J].*西北药学杂志*, 2022, 37 (5): 147.
- [11] 王俊,陈霞.益坤饮治疗绝经综合征64例临床疗效观察[J].*实用老年医学*, 2011, 25 (5): 404.
- [12] ZHENG S L, ZHU J R, LI J, et al. Leonurine protects ischemia-induced brain injury via modulating SOD, MDA and GABA levels[J]. *Front Agr Sci Eng*, 2019, 6 (2): 197.
- [13] 赵亚云,方敬,刘海平,等.基于NOX4/ROS/p38信号通路探讨三焦祛湿方对膜性肾病小鼠的抗氧化应激作用[J].*中草药*, 2022, 53 (4): 1076.
- [14] GAO X, YANG T, LIU M, et al. NADPH oxidase in the renal microvasculature is a primary target for blood pressure-lowering effects by inorganic nitrate and nitrite[J]. *Hypertension*, 2015, 65 (1): 161.
- [15] 梁庆华,何本进,韦勇,等.阿尔茨海默病患者血清同型半胱氨酸、超氧化物歧化酶水平及其临床意义[J].*广西医学*, 2019, 41 (3): 300.
- [16] 孙嫫,郑婕,徐建超,等.针刺人迎穴对自发性高血压大鼠血压及延髓头端腹外侧区氧化应激反应的影响[J].*中医药导报*, 2019, 25 (2): 101.
- [17] 陈蓉,彭雅婧.《中国绝经管理与绝经激素治疗指南(2018)》在临床的实践[J].*中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36 (3): 202.
- 第一作者:**李苗苗(1987—),女,医学硕士,主治中医师,妇科内分泌方向。
- 通讯作者:**詹群,医学硕士,主任中医师。januaryfirst@163.com
- 修回日期:**2022-08-29
- 编辑:**吴宁