

# 加味防己黄芪汤对原发性肾病综合征微炎状态及血管生成素样蛋白3的影响

毛仁丽 陈 丽 秦盼盼

(四川省广安市人民医院肾内科, 广安, 638000)

**摘要** 目的:观察加味防己黄芪汤对原发性肾病综合征(PNS)患者的临床疗效,分析其微炎状态水平,并探索其对血管生成素样蛋白3(ANGPTL3)的影响。方法:选取2016年6月至2017年6月广安市人民医院收治的PNS患者90例,随机分成对照组和观察组,各45例。2组患者均接受西医关于PNS的基础治疗:PNS教育、PNS饮食,以及抗凝、抗感染、利尿、激素等治疗,观察组在此基础上加用加味防己黄芪汤,2组均以6周为1个疗程,3个疗程后观察疗效、蛋白尿排泄率和各炎症反应指标。结果:2组临床总有效率比较,观察组优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后2组患者UAER均较治疗前改善,观察组改善更为明显( $P < 0.05$ )。2组患者治疗前,检测的血清IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-10及TNF- $\alpha$ 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),而2组治疗后比较,观察组明显低于对照组( $P < 0.05$ )。与对照组比较,治疗后观察组患者血ANGPTL3平均值较高( $P < 0.05$ ),而尿ANGPTL3/Cr差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:加味防己黄芪汤可有效治疗PNS,其治疗机制可能与降低炎症反应水平有关,此外,血ANGPTL3水平可能是反映PNS患者激素药物治疗后蛋白尿转归的重要指标。

**关键词** 加味防己黄芪汤;原发性肾病综合征;临床疗效;肾功能;微炎状态;炎症因子;血管生成素样蛋白3;机制

## Effect of Jiawei Fangji Huangqi Decoction on Microinflammatory State and Angiotensin-like Protein 3 in Primary Nephrotic Syndrome

Mao Renli, Chen Li, Qin Panpan

(Department of Nephrology, Guang'an People's Hospital, Guang'an 638000, China)

**Abstract Objective:** To observe the clinical efficacy of Jiawei Fangji Huangqi Decoction on primary nephrotic syndrome (PNS) patients, and to analyze the level of microinflammatory state and explore its effect on Angiotensin-like Protein 3 (ANGPTL3). **Methods:** A total of 90 cases of PNS patients admitted to our hospital from June 2016 to June 2017 were randomly divided into control group and observation group. The two groups were treated with western medicine of the basic treatment of PNS, including PNS education, PNS diet, anticoagulation, anti-infection, diuretic, hormones and other treatment, while the observation group was added modified Jiawei Fangji Huangqi Decoction on the basis of that. Both groups were treated for 6 weeks as a treatment course. The efficacy, proteinuria excretion rate and the level of inflammation indicators were observed after 3 treatment courses. **Results:** 1) The total effective rate of the two groups was statistically significant ( $P < 0.05$ ), and the observation group was superior to the control group. 2) After treatment, the uAER of the two groups was improved compared with that before treatment and the improvement rate of the observation group was more significant ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in serum IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 and TNF- $\alpha$  between the two groups before treatment. Compared between groups after treatment, the observation group was significantly lower than that of control group ( $P < 0.05$ ). 4) Compared with the control group, the average concentration of ANGPTL3 in the observation group was higher ( $P < 0.05$ ), but there was no significant difference in ANGPTL3/Cr concentration between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Jiawei Fangji Huangqi Decoction can effectively treat PNS. The therapeutic mechanism may be related to the decrease of inflammation level. In addition, the level of ANGPTL3 may be an important index to reflect the prognosis of proteinuria PNS patients after hormone treatment.

**Key Words** Modified Fangji Huangqi Decoction; Primary nephrotic syndrome; Clinical effect; Renal function; Microinflammatory state; Inflammatory factor; Angiotensin-like Protein 3; Mechanism

中图分类号:R289.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.03.019

原发性肾病综合征(Primary Nephrotic Syndrome, PNS)指的是由遗传、代谢、肾血液流变学与氧

化应激共同作用所导致免疫性疾病,临床症状常表现为血尿、蛋白尿、水肿和高血压等<sup>[1]</sup>。该病确诊主

要依靠光镜、电镜下病理检查,其病理类型主要分为以下几种:系膜增生性肾炎、系膜毛细血管性肾炎、膜性肾病、膜增生性肾炎及局灶节段性肾小球硬化<sup>[1]</sup>。研究表明,PNS病因多由体液免疫和细胞免疫共同介导的肾实质损伤,而免疫机制可激活炎症反应细胞释放炎症因子,炎症递质主要以白介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白介素-6(IL-6)、白介素-10(IL-10)及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )居多,这些炎症因子相互作用,效应叠加,引起PNS的微炎性反应状态<sup>[2]</sup>。

中医学认为,原发性肾病综合征属于“水肿”“胀满”“关格”等范畴,该病发病多由气血瘀滞、脾胃虚衰、水湿内停所致,因此其治疗当由中焦起、益气健脾、利水消肿<sup>[3]</sup>。现在医学近几年多采用激素治疗该病,但目前市售的各类激素均有明显不良反应,不可长期、常规使用,不仅价格昂贵,甚至还可加重肾衰竭,患者无法耐受,故寻找疗效好不良反应小的PNS治疗方案尤为重要。研究人员对中药的抗炎和利水作用的探索方兴未艾,近期研究发现,加味防己黄芪汤为温阳利水经典方<sup>[3]</sup>,临床上也显示其对PNS的疗效和安全性良好。本研究采用加味防己黄芪汤为主方,以90例PNS患者为研究对象进行探索。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年6月至2017年6月我科收住的原发性肾病综合征患者90例,男45例,女45例,年龄35~70岁,平均年龄(45.4 $\pm$ 3.2)岁,平均住院时间8~15d,平均(10 $\pm$ 2.3)d,体重指数(22.4 $\pm$ 5.21)kg/m<sup>2</sup>。并发症:肥胖4例,高血压12例,高脂血症8例,病理诊断为微小病变型45例,膜性肾病25例,系膜增生性肾小球肾炎12例,局灶节段性肾小球硬化8例。将90例患者随机分成对照组和观察组,各45例。观察组男21例,女22例,平均年龄(46.1 $\pm$ 6.4)岁,平均病程(5.9 $\pm$ 4.2)年,微小病变型16例,膜性肾病12例,系膜增生性肾小球肾炎7例,局灶节段性肾小球硬化5例;对照组男24例,女23例,平均年龄(45.4 $\pm$ 4.8)岁,平均病程(5.1 $\pm$ 4.4)年,微小病变型19例,膜性肾病13例,系膜增生性肾小球肾炎5例,局灶节段性肾小球硬化3例;2组患者在性别、年龄、病程、并发症及疾病分布比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究方案经过医院伦理学委员会审查批准。

1.2 诊断标准 1)中华医学会2010年颁布的《中医内科常见病诊疗指南》及世界卫生组织(WHO)中

关于原发性肾病综合征的诊断标准:即至少符合以下标准中的1~2项:1)低蛋白血症(血浆白蛋白 $< 30$  g/L);2)24 h尿蛋白定量 $> 3.5$  g;3)水肿;4)高脂血症<sup>[4]</sup>;2)尿蛋白排泄率20~200  $\mu$ g/min<sup>[4]</sup>。

1.3 纳入标准 1)符合1.2诊断标准者;2)对中药耐受者;3)入组患者及家属均知情同意,并签署知情同意书<sup>[5]</sup>。

1.4 排除标准 排除继发性肾病综合征,如糖尿病肾病、狼疮性肾炎、淀粉样变性、过敏性紫癜性肾炎、多发性骨髓瘤肾损害、乙型肝炎相关性肾炎等患者。此外,还应排除:1)严重心、肝、肾脏功能异常者;2)近3个月内有使用抗血小板药物或大动脉出血者;3)恶性肿瘤及严重感染者;4)接受本研究治疗时接受其他相关治疗者;5)妊娠期、哺乳期妇女;6)精神障碍或语言沟通不畅者;7)中药不耐受者;8)不签署知情同意书患者<sup>[5]</sup>。

1.5 脱落与剔除标准 1)在治疗过程中因故中途退出者;2)随访中自然脱落者;3)治疗过程出现明显不良反应者;4)依从性差者<sup>[5]</sup>。

1.6 治疗方法 2组患者均接受西医关于PNS的基础治疗:PNS教育、PNS饮食,以及抗凝、抗感染、利尿、激素等治疗。激素采用甲基泼尼松龙,起始剂量为0.9~1.0 mg/(kg $\cdot$ d),治疗7~12周后逐渐减少甲泼尼松龙的剂量;合并糖尿病者予以口服降糖药物或者皮下注射胰岛素治疗(降糖药和胰岛素剂量均根据患者病情及血糖水平而定);合并高血压者加用硝苯地平缓释片(安徽永生堂药业有限责任公司,国药准字203H88030),10 mg,1次/d;合并高脂血症者加服辛伐他汀(杭州默沙东制药有限公司,国药准字J20090001),40 mg,1次/d。

观察组在上述治疗方案基础上加用加味防己黄芪汤,由本院中药煎药室煎制。具体方剂如下:汉防己18 g、黄芪15 g、白术15 g、茯苓35 g、甘草8 g、生姜皮10 g、大枣6枚。伴瘀血,加益母草20 g、丹参15 g;伴湿热,加白花蛇舌草20 g、石韦15 g;泡沫尿明显加徐长卿20 g、蝉蜕10 g,疗程为12周;伴头晕加天麻10 g;四肢冰冷明显者加肉桂10 g;四肢麻痹明显者加地龙10 g;呕吐者加用半夏8 g、藿香8 g。水煎,口服,1剂/d,150 mL/次,3次/d,2组均以6周作为1个疗程,3个疗程后观察疗效。

1.7 观察指标

1.7.1 炎症因子白介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白介素-6(IL-6)、白介素-10(IL-10)以及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的测量方法 分别于2组患者的治疗前、治疗后抽

取清晨空腹肘静脉血,嘱患者空腹后抽取清晨空腹肘静脉血 10 mL,待其在室温凝固 35 min 之后,以 3 500 r/min 离心 20 min,取上清液保存在 -70 ℃ 冰箱中,采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)(由北京医药科技研究所和南京生物技术中心提供的试剂盒),同时、同批检测 IL-1β、IL-6、IL-10 及 TNF-α 含量,具体操作由专业研究人员严格按照按试剂盒说明书进行<sup>[6]</sup>。

1.7.2 蛋白尿排泄率和尿肌酐 留取患者 24 h 尿液,加入 Dimethylbenzene 进行防腐,采用放射免疫法对尿 Alb 和尿肌酐(Ucr)进行测定,然后根据尿液的容积和所得 Alb 数值计算出蛋白尿排泄率(UAER)。临床总有效率界定方法如下:临床痊愈:临床症状完全消失,各指标基本恢复正常;有效:UAER、Ucr 下降超过一半;肾功能正常;显效:临床症状较治疗前好转;UAER、Ucr 有所下降,但不足显效标准,24 h 尿蛋白定量较治疗前下降不到 1/2,Ucr 和肾功能指标正常;无效:临床症状未改善或恶化;实验室指标无变化或升高<sup>[7]</sup>。

1.7.3 血清及尿液血管生成素样蛋白 3 (ANGPTL3)检测 所有入选者于上午 8:30 和 9:30 2 个时间段之间收集前一日留取的 24 h 尿液,2 mL,置无任何添加剂试管内 30 min 之后,与此同时,分别于 2 组患者的治疗前、治疗后抽取清晨空腹肘静脉血,嘱患者空腹后抽取清晨空腹肘静脉血 10 mL,以 3 000 r/min 离心 20 min(离心半径 14 cm),分离尿液取上清,分装于 EP 管内,冻存在 -80 ℃ 冰箱备用,采用人 ANGPTL3 的 ELISA 试剂盒(英国 Abcam 和美国 R&D 提供)检测血清和尿液中 ANGPTL3 的水平,具体检测方法参照其说明书<sup>[7]</sup>。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 23.0 统计软件对本研究数据进行分析,符合正态分布的计量数据用( $\bar{x} \pm s$ )表示,并用 *t* 检验;不符合正态分布的资料用秩和检验,采用 Mann Whitney U 检验、Kruskal Wallis 检验;计数资料组间比较用  $\chi^2$  检验,用 Spearman 秩

相关检验法分析两变量间的相关性,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床疗效比较 2 组临床总有效率比较,观察组优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

2.2 2 组 UAER 比较 经过治疗后 2 组患者 UAER 均较治疗前改善,其中观察组改善的幅度更为明显( $P < 0.05$ ),说明加味防己黄芪汤可明显改善 PNS 患者的 UAER,一定程度上可延缓了病情恶化和肾功能的衰竭。见表 2。

2.3 2 组患者血清 IL-1β、IL-6、IL-10 及 TNF-α 比较 2 组治疗前,检测的血清 IL-1β、IL-6、IL-10 及 TNF-α 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),而治疗后,观察组明显低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 3。

2.4 2 组患者 ANGPTL3 比较 与对照组比较,观察组患者血 ANGPTL3 平均值较高( $P < 0.05$ ),而尿 ANGPTL3/Cr 平均水平差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 4。

表 1 2 组临床疗效比较

组别	临床痊愈 (例)	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	总有效率 (%)
观察组(n=45)	9	15	15	6	86.67
对照组(n=45)	7	12	12	14	68.89
$\chi^2$					4.34
<i>P</i>					0.029

表 2 2 组 UAER 比较( $\bar{x} \pm s, \mu\text{g}/\text{min}$ )

组别	UAER
对照组(n=45)	
治疗前	148.22 ± 22.34
治疗后	110.34 ± 19.43*
观察组(n=45)	
治疗前	149.31 ± 19.89
治疗后	60.12 ± 11.78* <sup>△</sup>

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$

表 3 2 组血清 IL-1β、IL-6 及 TNF-α 比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	IL-1β	IL-6	TNF-α	IL-10
对照组(n=45)				
治疗前	29.4 ± 5.01	9152.2 ± 240.33	152.2 ± 40.33	1500.07 ± 63.20
治疗后	15.3 ± 5.20*	7102.8 ± 233.14*	102.8 ± 33.38*	1590.32 ± 58.87*
观察组(n=45)				
治疗前	28.8 ± 7.32	9100.9 ± 157.23	157.9 ± 57.23	1499.77 ± 100.20
治疗后	10.3 ± 2.88* <sup>△</sup>	5090.8 ± 129.38* <sup>△</sup>	90.8 ± 29.38* <sup>△</sup>	1722.32 ± 104.39* <sup>△</sup>

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$

表4 2组 ANGPTL3 比较[M(1/4,3/4)]

组别	血清 ANGPTL3 ( $\mu\text{g/L}$ )	尿 ANGPTL3/Cr ( $\text{ng/g}$ )
对照组 ( $n=45$ )	308.20 (230.32, 380.12)	2508.33 (433.32, 2111.12)
观察组 ( $n=45$ )	1222.99 (620.89, 1223.12)*	2308.20 (180.22, 2198.12)

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

### 3 讨论

PNS 作为免疫反应所致疾病,近年来发病率逐年上升。研究发现,PNS 患者存在微炎症反应状态,是指患者无显示全身或局部病原微生物感染临床表现,但机体仍存在持续低炎症反应水平,是由非病原微生物所致的隐性微炎症水平,其以机体循环中的炎症递质、炎症因子和炎症蛋白水平升高为主要表现<sup>[8]</sup>。PNS 患者的微炎症状态的发病机制如下<sup>[9]</sup>:1)晚期 PNS 患者肾功能快速下降,机体代谢产物激发炎症因子如 IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$  等水平升高,且肾脏无法迅速清除,进而致微炎症状态;2)患者氧化应激水平增高,抗氧化能力低,致大量氧自由基水平增高,同时炎症反应反应物质激活单核/巨噬细胞,产生炎症因子;3)患者终末期肾衰竭,免疫力低下,易感性增加,各种隐性和显性感染均可激发炎症反应<sup>[10]</sup>。

中医学认为,PNS 多由先天禀赋不足致“胀满”、脾胃虚衰、瘀血阻滞、水湿内停,因此其治疗应主要益气健脾、利水消肿<sup>[11]</sup>。加味防己黄芪汤对活血补气、消肿化痰、补肾健脾大有裨益,可延缓肾损伤<sup>[3]</sup>。方中防己祛风固表益气利水,黄芪益气固表,二药药效叠加,利水消肿效果无可厚非,且祛风而不坏表,固表而不存邪<sup>[3]</sup>;白术益气祛湿健脾,徐长卿、僵蚕和茯苓健脾利水除湿,丹参化痰活血消肿,益气固表,生姜皮和干姜、益母草祛风利水消肿,白花蛇舌草、石韦清热祛湿,甘草、培土益气固中,上述几种药合用,可调和药性,益气健脾、利水消肿、益肾固涩<sup>[3,12]</sup>。本研究发现,治疗后,观察组疗效明显优于对照组,且其 UAER 改善程度较对照组多。

TNF- $\alpha$  是机体受炎症反应中最早出现的炎症细胞因子,同时为炎症反应的扳机点,可激活和启动细胞激发炎症因子,产生级联瀑布效应,促进炎症反应发生发展<sup>[13]</sup>。TNF- $\alpha$  可诱发单核巨噬细胞产生 IL-6、IL-10,随后可增强 TNF- $\alpha$  的炎症反应效应,催化和放大炎症反应及其毒性作用,起到炎症反应的级联放大效应<sup>[13-14]</sup>。此外,实验动物研究表明,IL-1 $\beta$  可促进增加大鼠肾损伤,一般以静脉为给药途径,有研究揭示,可溶性 IL-1 $\beta$  受体可抑制肾损伤后的反弹<sup>[15-16]</sup>。本研究发现,患者 IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 、IL-

1 $\beta$  水平明显高于正常,但未达到全身炎症反应的诊断水平,提示患者体内存在微炎症状态。采用加味防己黄芪汤治疗后,观察组患者上述指标明显降低。提示该方治疗该病的机制可能与降低其微炎症水平有关。

此外,本研究证实 ANGPTL3 在 PNS 患者肾组织中表达明显增高,提示循环血液中 ANGPTL3 水平与 PNS 有关,此结果进一步验证了本研究之前的结论。同时本研究发现 PNS 患者治疗前后的 24 h 尿 ANGPTL3/Ucr 变化差异无统计学意义。因此我们有理由相信血 ANGPTL3 水平可能是反映 PNS 患者激素药物治疗后蛋白尿转归的重要指标。

综上所述,PNS 的发生与微炎症水平密切相关,而加味防己黄芪汤可以通过降低其炎症因子水平起作用。但由于本研究样本量相对小,且随访时间不足,在后续进一步的研究中尽可能采用大样本量并增加随访时间,进一步证实加味防己黄芪汤对 PNS 患者的明确关系及其机制,以指导临床用药。

### 参考文献

- [1]陈春梅,夏运成.成人原发性肾病综合征激素疗效差异的相关因素[J].中南大学学报:医学版,2015,40(1):78-82.
- [2]曾莉,乐音子,李文林,等.脂多糖对原代大鼠腹膜间皮细胞 IL-1 $\beta$  和 IL-6 表达的影响[J].中国老年学杂志,2016,36(7):1560-1563.
- [3]包艳杰,张立新.防己黄芪汤合胃苓汤加减治疗难治性肾病综合征 34 例[J].中国中医药科技,2014,21(2):204.
- [4]Li E,Zhang Y. DNA methylation in mammals[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol,2014,6(5):a019133.
- [5]叶宜静,鲁盈,杨汝春.防己黄芪汤对于足细胞功能蛋白基因表达的影响[J].云南中医学院学报,2013,36(2):20-23.
- [6]吕彩兰,戴恩来,吴建军,等.中西医结合治疗小儿原发性肾病综合征随机对照试验的 Meta 分析[J].华中科技大学学报:医学版,2013,42(1):87-93,98.
- [7]郭亚春,封桂英,宋鸿儒,等. CIA 小鼠血清中 IL-27、IL-10、IL-17 的动态分析[J].中国免疫学杂志,2015,31(6):803-805,821.
- [8]Kato M,Natarajan R. Diabetic nephropathy--emerging epigenetic mechanisms[J]. Nat Rev Nephrol.,2014,10(9):517-530.
- [9]徐燕舞.防己黄芪汤治疗原发性肾病综合征的临床疗效研究[J].中国医药指南,2012,10(22):286-288.
- [10]Zhang H,Cai X,Yi B,et al. Correlation of CTGF gene promoter methylation with CTGF expression in type 2 diabetes mellitus with or without nephropathy[J]. Mol Med Rep,2014,9(6):2138-2144.

(下接第 631 页)

改善患者神经功能缺损症状,促进患脑功能恢复。

血液流变学异常是导致脑卒中患者高黏血症的主要因素,患者血液黏度升高,血流停滞,脑部血供不足而发病,脑卒中患者在缺血状态下,脑血流速度变慢,脑组织受损,甚至产生脑细胞死亡。补阳还五汤中当归、桃仁、川芎均具有抑制血小板聚集、黏附等功能,可明显延长凝血酶原时间,改善血液黏稠、聚集、停滞状态,改善脑部血液循环<sup>[17]</sup>。相关研究报告,补阳还五汤可有效降低脑卒中患者血液黏度,提高脑组织抗缺氧能力,实现活血化瘀作用<sup>[18-19]</sup>。本研究结果与上述报道相似,治疗后2组全血低切黏度及红细胞聚集指数均降低,观察组全血高切黏度及血浆黏度也降低,且观察组降低幅度明显大于对照组,提示补阳还五汤可更有效地调节脑卒中患者血流变,改善患者脑部血液循环,具有更明显的活血化瘀作用。

综上所述,在常规治疗的基础上,补阳还五汤可有效改善脑卒中患者神经功能缺损及血流变,提高患者临床疗效。

#### 参考文献

- [1] 李兰华,郑健. 中西医结合治疗在脑卒中后疲劳康复中的效果观察[J]. 世界中医药,2014,9(9):1155-1157.
- [2] Saenger AK, Christenson RH. Stroke biomarkers: progress and challenges for diagnosis, prognosis, differentiation, and treatment[J]. Clin Chem,2010,56(1):21-33.
- [3] 郭笑冬. 缺血性脑卒中中西医结合治疗研究进展[J]. 医学理论与实践,2012,25(1):31-33.
- [4] 贾爱明,胡文梅,张红,等. 加味补阳还五汤联合康复训练对脑卒中后急性期肩手综合征的疗效[J]. 广东医学,2013,34(12):1933-1935.
- [5] 李应宏. 补阳还五汤配合依达拉奉治疗急性缺血性脑卒中48例

[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(13):304-307.

- [6] 国家中医药管理局脑病急症协作组. 中风病诊断与疗效评定标准(试行)[J]. 北京中医药大学学报,1996,19(1):55-56.
- [7] 王北婴. 中药治疗中风病的临床研究指导原则[J]. 中华中医药杂志,1988,8(4):70-72.
- [8] 史柯. 中西医结合规范化治疗缺血性脑卒中79例临床探讨[J]. 中国实用医药,2013,8(24):165-166.
- [9] 尚桂梅. 中西医结合辨证分型治疗急性缺血性脑卒中疗效观察[J]. 中医临床研究,2014,6(28):61-62.
- [10] Meairs S, Alonso A, Hennerici MG. Progress in sonothrombolysis for the treatment of stroke[J]. Stroke,2012,43(6):1706-1710.
- [11] 陈维琴. 缺血性脑卒中的中医药治疗[J]. 长春中医药大学学报,2010,26(5):683-684.
- [12] 陈华靖. 补阳还五汤对急性缺血性脑卒中(脑梗死)患者预后的影响[D]. 武汉:湖北中医药大学,2010.
- [13] 邓常青,王敏,贺福元. 补阳还五汤及其有效部位组方对沙土鼠脑缺血再灌注后脑组织热休克蛋白70表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2002,22(3):193-195,210.
- [14] 谭向红. 血栓通联合补阳还五汤对缺血性脑卒中患者NIHSS及血液流变学指标的影响[J]. 中国老年学杂志,2014,34(23):6566-6567.
- [15] 谢彦英. 脑卒中患者加用补阳还五汤辨证施治的效果[J]. 中国临床康复,2003,7(25):3533.
- [16] 钟的灵,王成. 中西医结合治疗缺血性脑卒中的临床疗效及对生化指标的影响[J]. 中国医师杂志,2016,18(3):429-431.
- [17] Hsiu H, Huang SM, Chen CT, et al. Differences in the beat-to-beat parameters of skin-surface pulsatile laser-Doppler waveforms between stroke and normal subjects[J]. Clin Hemorheol Microcirc,2014,58(2):353-362.
- [18] 李文. 补阳还五汤对缺血性脑卒中疗效及对患者脑血流和血液流变学影响的研究[J]. 中国医药指南,2011,9(7):20-22.
- [19] 朱丽,李静. 不同剂量黄芪配伍的补阳还五汤对缺血性脑卒中患者血液流变学及疗效的影响[J]. 陕西中医,2014,35(9):1145-1147.

(2017-05-02 收稿 责任编辑:杨觉雄)

(上接第627页)

- [11] Gilsbach R, Preissl S, Grüning BA, et al. Dynamic DNA methylation orchestrates cardiomyocyte development, maturation and disease[J]. Nat Commun,2014,5:5288.
- [12] Maunakea AK, Chepelev I, Cui K, et al. Intragenic DNA methylation modulates alternative splicing by recruiting MeCP2 to promote exon recognition[J]. Cell Res,2013,23(11):1256-1269.
- [13] 包艳杰,张立新. 防己黄芪汤合胃苓汤加减治疗难治性肾病综合征34例[J]. 中国中医药科技,2014,21(2):204.

- [14] 杜卫军,占爱君. 防己黄芪汤对原发性肾病综合征患者血清TNF- $\alpha$ 、IL-6的影响[J]. 河南中医,2014,34(5):805-806.
- [15] Bashashati MI, Rezaei N, Shafieyou A, et al. Cytokine imbalance in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Neurogastroenterol Motil,2014,26(7):1036-1048.
- [16] 乔铁,马进,刘丽,等. 防己黄芪汤对阿霉素肾病大鼠蛋白尿及水通道蛋白2的影响[J]. 中医药信息,2015,32(4):17-19.

(2017-09-28 收稿 责任编辑:杨觉雄)