

射干麻黄汤对咳嗽变异性哮喘的疗效观察 及其对免疫平衡的影响

喻敏 王慧敏 王少飞

(陕西中医药大学附属医院, 咸阳, 712000)

摘要 目的:评价射干麻黄汤对咳嗽变异性哮喘的临床疗效,观察其在改善细胞免疫功能的作用,并分析其机制。方法:选取咳嗽变异性哮喘患者60例,随机分为对照组及观察组,每组30例。对照组患者口服孟鲁司特钠(10 mg/次,1次/d)及吸入布地奈德(300 μg/次,2次/d),吸入后漱口,观察组在对照组治疗方案基础上加用射干麻黄汤,200 mL煎煮,早晚分服温服,1剂/d。2组均连续治疗14 d,比较治疗前后2组患者咳嗽症状评分、肺功能、诱导痰中性粒细胞计数以及Th1/Th2比值变化。结果:2组患者治疗后咳嗽症状评分均有下降,观察组下降的幅度大于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后2组肺功能指标均有改善,其中观察组各指标优于对照组($P < 0.05$);2组患者治疗后诱导2组中性粒细胞百分比均减少,观察组优于对照组($P < 0.05$);治疗后2组患者Th1/Th2比例均有所上调,观察组提升更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:射干麻黄汤可有效治疗咳嗽变异性哮喘,提高人体细胞免疫功能。

关键词 咳嗽变异性哮喘;射干麻黄汤;临床疗效;证候评分;肺功能;免疫系统

Efficacy Observation on Shegan Mahuang Decoction in the Treatment of Cough Variant Asthma and the Effects on the Immune Balance

Yu Min, Wang Huimin, Wang Shaofei

(Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, China)

Abstract Objective: To evaluate the curative effect of Shegan Mahuang Decoction on the cough variant asthma, and to observe the effects on improving cellular immune function and analyze the mechanism. **Methods:** A total of 60 cases of patients with cough variant asthma were included in research, and randomly divided into the control group and the observation group, with 30 cases in each group. The patients in the control group had oral Montelukast (10 mg/times, 1 time/day) and inhaled budesonide (300 μg/time, 2 times/d), rinse the mouth after inhalation. The observation group had Shegan Mahuang Decoction on the basis of treatment of the control group, with 200 mL decoction, warm-taken separately in the morning and evening, 1 agent/day. Both groups had 14 d continuous treatment. The cough symptom scores, pulmonary function, neutrophil count in induced sputum and Th1/Th2 ratio changes of two groups before and after the treatment were compared. **Results:** 1) Cough symptom scores of the patients in both the two groups decreased after treatment, and the descend range of the observation group was greater than that of the control group. The differences were statistically significant ($P < 0.05$); 2) Pulmonary function index of the two groups improved after treatment, and each index of the observation group was superior to that of the control group ($P < 0.05$); 3) Neutrophil percentage of induced sputum reduced in the patients of the two groups after treatment, and the observation group was superior to that of control group ($P < 0.05$); 4) Proportional of Th1/Th2 increased in the patients of both the two groups after treatment, and the promotion of the observation group was more obvious. The differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Shegan Mahuang Decoction can effectively treat cough variant asthma, and improve cell-mediated immunity function in the human body.

Key Words Cough variant asthma; Shegan Mahuang Decoction; Clinical efficacy; Symptom score; Lung function; Immune system; Pulmonary function; Th1/Th2

中图分类号:R289.5;R562 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.07.016

咳嗽变异性哮喘(Cough Variant Asthma, CVA)主要表现为慢性干咳,伴咽痒,属于临床特殊的哮喘类型。CVA患者多处于气道慢性炎症状态,多种细胞参与此病的发生发展过程,糖皮质激素仍是目前临床治疗CVA的主要药物,尽管糖皮质激素可在一

定程度上改善CVA患者的临床症状,但其并未降低患者对咳嗽的敏感性,故多数患者在停药后出现咳嗽复发^[1-3],因此探寻一种更有效且安全的治疗措施势在必行。中医并无CVA的病名记载,其属于“哮喘”范畴,古代医贤认为“风邪”是本病的主要原因,

肺虚风邪留恋是基本病机,故祛风宣肺,下气止咳是治疗 CVA 的关键^[4-5]。射干麻黄汤是经典名方,始载于张仲景《金匮要略》说:咳而上气,喉中水鸡声,射干麻黄汤主之”。认为该方可宣畅肺气,化饮止咳而治疗哮喘之证。现代临床亦不乏治疗证实射干麻黄汤治疗呼吸系统疾病的报道,但对其作用机制目前尚未被完全证实。呼吸疾病患者存在免疫系统异常,随着免疫功能的逐渐调整疾病可趋于痊愈^[6-7]。本研究探讨射干麻黄汤有效治疗 CVA 是否是通过改善患者免疫功能得以实现的。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 10 月至 2017 年 10 月呼吸科病房或门诊 CVA 患者 60 例,按数字随机法分为对照组及观察组。观察组 30 例,其中男 16 例,女 14 例,年龄 18~62 岁,平均年龄(38.32±9.21)岁,病程 6 周至 1 年,平均病程(7.23±1.24)个月。对照组 30 例,其中男 17 例,女 13 例,年龄 20~63 岁,平均年龄(39.84±9.83)岁,病程 5 周至 11.5 个月,平均病程(7.52±1.32)个月。2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 入组病例诊断参照 2015 年中华医学会颁布的《咳嗽的诊断与治疗指南(草案)》中的诊断标准^[8]。

1.2.2 中医诊断标准 1)发作时应有刺激性干咳,咽痒,伴喉中哮鸣音等;2)反复发作,可因气温突变或饮食不当时发作;3)发作时可有鼻痒、喷嚏、咳嗽等症状;4)形寒肢冷;5)舌苔白滑,脉弦紧或浮紧。

1.3 纳入标准 1)符合 CVA 中西医诊断标准者;2)近半年来未使用免疫抑制剂者;3)无食物或药物过敏史者;4)并签署知情同意书者。

1.4 排除标准 1)对中药过敏者;2)存在免疫缺陷性疾病者;3)合并其他严重感染或重要脏器疾病者;4)存在精神疾病者。

1.5 脱落与剔除标准 1)同时参与多个临床研究项目者;2)未完成整个疗程者;3)依从性差者。

1.6 治疗方法 2 组患者均接受西药常规治疗,口服孟鲁司特钠(杭州默沙东制药有限公司,国药准字 J20130053);10 mg/次,1 次/d。吸入布地奈德(AstraZeneca AB,国药准字 H20130322);300 μg/次,2 次/d,吸入后漱口。

观察组在对照组治疗方案基础上加用射干麻黄汤加减,详方如下:射干 12 g、炙麻黄 10 g、细辛 3 g、

生姜 9 g、大枣 5 枚、紫菀 9 g、款冬花 9 g、五味子 9 g、法半夏 9 g、苏子 9 g、杏仁 9 g。形寒肢冷明显者加桂枝 9 g;咽痛者加连翘 9 g、牛蒡子 9 g;咽部瘙痒者加蝉蜕 9 g、桔梗 9 g;鼻痒明显者加羌活 9 g、辛夷花 9 g。煎煮 200 mL,早晚分服温服,1 剂/d。2 组均连续治疗 14 d。

1.7 观察指标

1.7.1 咳嗽症状评分 评分标准参考 Hus 等^[5]使用的评分标准进行,具体如下:无咳嗽视为 0 分;轻度咳嗽或偶尔咳嗽视为 1 分;每日咳嗽次数≥4 次,夜间偶尔咳嗽视为 2 分;频繁咳嗽,对日常生活无影响视为 3 分;频繁咳嗽,对日常生活造成轻度影响视为 4 分;频繁咳嗽,严重影响日常生活及睡眠视为 5 分。

1.7.2 肺功能指标 对 2 组患者第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)、呼气峰流量(PEF)及第 1 秒用力呼气容积比用力肺活量(FEV₁/FVC)指标进行测定并详细记录

1.7.3 诱导 2 组中性粒细胞计数 采用高渗盐水雾化诱导排痰获得样本痰,操作过程参照 2009 年中华医学会呼吸病分会颁布的《咳嗽的诊断与治疗指南》^[8],对样本痰液进行涂片,并采用苏木精-伊红(HE)对涂片进行染色,并用涂片置于光学显微镜下观察,计算中性粒细胞的百分比。

1.7.4 Th1/Th2 比值变化 采用流式细胞检测法对 2 组患者治疗前后 Th1 及 Th2 的百分比进行检测,并计算 Th1/Th2 比值,具体过程如下:抽血前日 22:00 禁食,次日清晨抽取患者肘静脉血 5 mL,并分离出外周单核细胞置于相应的培养基中进行培养 24 h,随后将工作液加入细胞培养瓶中刺激细胞 4~6 h,此过程在于 37 ℃,5% CO₂ 环境中进行,随后收集细胞并加入 Th1 及 Th2 细胞的相应荧光素标记,利用流式细胞仪进行细胞检测。

1.8 统计学方法 使用 SPSS 20.0 统计软件对本研究所得数据进行分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布用 t 检验进行,不符合正态分布使用秩和检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组咳嗽症状评分比较 2 组患者治疗后咳嗽症状评分均有下降,观察组下降的幅度大于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 2 组肺功能指标比较 治疗后 2 组肺功能指标均有改善,其中观察组各指标优于对照组($P<$

0.05)。见表2。

表1 2组咳嗽症状评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	咳嗽症状评分
观察组(n=30)	
治疗前	4.76 ± 1.23
治疗后	0.84 ± 0.11 * Δ
对照组(n=30)	
治疗前	4.81 ± 1.01
治疗后	2.33 ± 0.85 *

注:与本组治疗前比较, $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

表2 2组肺功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	FEV ₁ (L)	PEF(L)	FEV ₁ /FVC
观察组(n=30)			
治疗前	2.87 ± 0.43	132.11 ± 5.42	3.53 ± 0.44
治疗后	3.54 ± 1.21 * Δ	155.73 ± 8.98 * Δ	6.03 ± 1.24 * Δ
对照组(n=30)			
治疗前	2.88 ± 0.45	129.36 ± 6.03	3.49 ± 0.56
治疗后	3.01 ± 1.04 *	135.74 ± 7.05 *	4.56 ± 1.15 *

注:与本组治疗前比较, $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

2.3 2组诱导中性粒细胞百分比比较 治疗后2组诱导中性粒细胞百分比均减少,观察组优于对照组($P < 0.05$)。见表3。

表3 2组诱导中性粒细胞百分比比较($\bar{x} \pm s$,%)

组别	中性粒细胞百分比
观察组(n=30)	
治疗前	2.31 ± 0.03
治疗后	1.51 ± 0.01 * Δ
对照组(n=30)	
治疗前	2.32 ± 0.03
治疗后	1.89 ± 0.05 *

注:与本组治疗前比较, $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

2.4 2组患者Th1/Th2比例比较 治疗后2组患者Th1/Th2比例均有所上调,观察组提升更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图1和图2。

3 讨论

风邪犯肺,宣降失调是CVA的发病根本,正如《素问·太阴阳明论》书中描述:“伤于风者,上先受之”。肺为华盖,合于皮毛开窍于鼻,风邪首犯卫表自口鼻而入机体,因此首伤肺气,致其宣发肃降功能受损,从而出现咳嗽等症状。风邪有善行数变之特征,由此CVA间断性发作,《素问·阴阳应象大论》中认为“风胜则动”,故CVA发作时肺与气管非常规运动者出现刺激性干咳等。CVA多数病程日久,多兼杂他邪,以寒邪为著,寒邪入侵机体失于散表而入

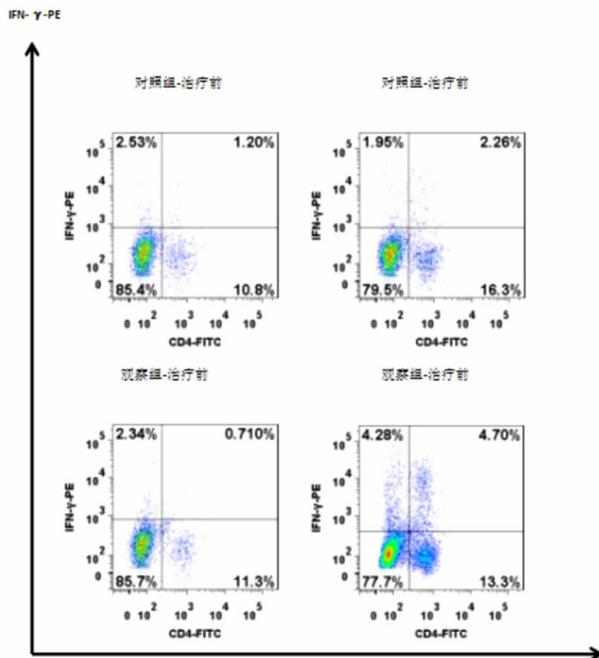


图1 2组患者外周血中Th1细胞百分率变化

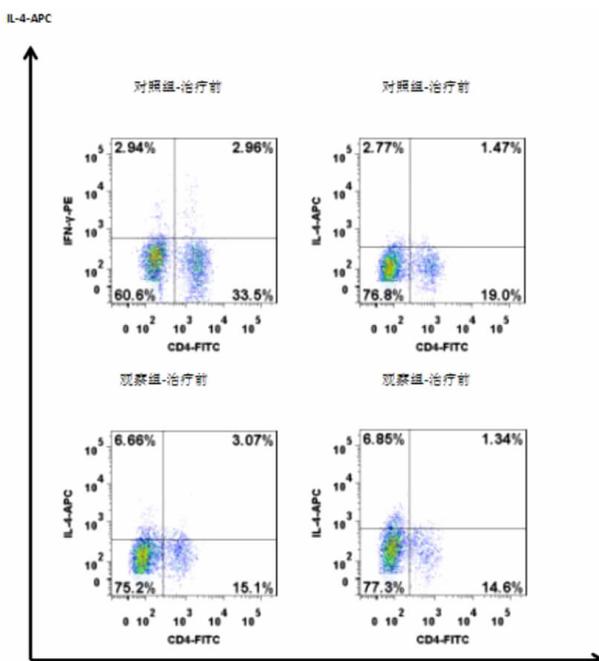


图2 2组患者外周血中Th2细胞百分率变化

里,进一步壅遏肺气,加剧宣降失调之势,肺治百节可通调水道,从而导致津液失布,水饮内停,寒饮相搏结,从而临床可见形寒肢冷、咳嗽夜间为甚,舌苔白滑,脉弦紧或浮紧等风寒邪之证候^[9-11]。由此“风邪”是本病的主要原因,肺虚风邪留恋是基本病机,寒邪深入肺腑是促使本病发作之诱因,故祛风散寒宣肺,下气止咳是治疗CVA的关键。射干麻黄汤乃中医药治疗呼吸道疾病之经典名方,由麻黄汤化裁而来,主治宣肺散寒、化饮止咳之功效。本研究结果证实加用射干麻黄汤的观察组患者不论是在改善患

者临床症状方面,还是改善肺功能方面均明显优于对照组。方中射干、麻黄二药合而共为君药,其中射干苦寒,如肝肺两经,有清热化痰作用,现代药理学检测可知其含有异黄酮类、苯醌类和三萜类化合物复合物,有明显的消炎、抗气道痉挛、清除自由基的生物活性^[12-13]。麻黄以其主要成分麻黄碱而发挥治疗作用,中医认为其有发汗解表、宣肺平喘之功,有研究利用动物模型证实麻黄提取物可有效改善哮喘模型大鼠的咳嗽次数及引喘潜伏期^[14-15]。款冬花是菊科款冬的花蕾,性味辛温而入肺经,是润肺下气、止咳化痰之良品,正如《神农本草经》中认为:“寒束肺经之饮邪喘、嗽最宜”。由此可见款冬花治疗 CVA 可谓直击病因,此外,款冬花含有黄酮、萜类和生物碱等物质,有明显的消炎、平喘止咳的药理特性^[16]。将紫菀及款冬花合用,可见两药醇提液可通过抑制模型小鼠的毛细血管通透性而有效抑制气道炎症急性发作^[17]。细辛是马兜铃科植物,有明显的散寒温肺,通窍化饮之功,近年来临床不乏其有效治疗各类呼吸道疾病的报道,生姜有宣肺化饮的作用,在本方中生姜与细辛同用是实现散寒化饮目的的关键。二药结合有收敛肺气之功的五味子合用,是肺气一开一阖模式的经典搭配,致使肺气升降有节。此外,有药理研究治疗证实细辛提取物可明显缓解气道痉挛,而改善哮喘模型大鼠的症状^[18];五味子的主要成分五味子素有明显祛痰效应^[19]。《主治秘要》认为半夏性温,味辛苦,是燥湿化痰之要药,其水提物有抗病毒及抑制过敏反应的药理特性^[20]。大枣可益脾养胃,整方诸药搭配共奏祛风散寒宣肺,下气止咳之功效。

CD4⁺ Th 细胞在不同因素刺激下转化成 Th1 及 Th2 细胞,而 Th1 及 Th2 细胞之间又可在各类抗原、细胞因子等因素作用下致敏下相互转换,特异性的抗原刺激抗原呈递细胞,由此导致 Thp' 被诱导形成,随即分化成两类 Th 细胞亚型(ThOA 及 ThOB),并分泌大量的 IL-2、IL-4 及 IFN- γ 细胞因子,其中 IL-4ThO 是进一步调控 Th1 或 Th2 形成的关键因素,但机体存在高水平 IL-4 时,CD4⁺ Th 细胞转换成 Th2 的趋势更明显,反之,当 IL-4 分泌缺乏时则 Th1 大量被转化,由于 Th1 的生物活性因子 IFN- γ 与 Th2 生物活性因子 IL-4 均有促进本体细胞分化成熟又有抑制对方细胞成熟的效应,故正常状态下 Th1 及 Th2 处于动态平衡网络中,一旦机体免疫功能受损则 Th1/Th2 平衡受破坏,从而导致患者出现免疫紊乱^[9-11]。在研究中我们发现治疗后 2 组患者 Th1/

Th2 比例均有所上调,观察组提升更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$),由此可见射干麻黄汤可通过纠正 Th1 及 Th2 失衡从而实现治疗 CVA 的目的。

综上所述,随着临床对 CVA 研究的日益深入,中医辨证论治观点已然成为治疗 CVA 的重要手段,更甚者认为中医药可取代糖皮质激素及支气管扩张剂而成为治疗 CVA 的一线用药。本研究显示射干麻黄汤可有效治疗 CVA 的临床症状,并证实其与改善患者免疫紊乱有关,以期进一步完善中医理论的作用机制系统,增加其循证医学证据。

参考文献

[1] 许姬姬,周明娟,梁桂兴,等. 咳嗽变异性哮喘患者规范治疗 2 年的随访研究[J]. 广东医学,2016,37(14):2104-2107.

[2] 王红娟,郭红荣,鲍敏. 孟鲁司特口服联合沙丁胺醇气雾剂喷吸治疗咳嗽变异性哮喘临床观察[J]. 山东医药,2015,3(31):87-88,89.

[3] 张莉,赵玉仙,胡泊,等. 沙美特罗替卡松初治咳嗽变异性哮喘效果分析[J]. 中国急救医学,2016,36(21):69-70.

[4] 陈燕,朱佳. 从内外风合病论治咳嗽变异性哮喘[J]. 南京中医药大学学报,2017,33(2):112-114.

[5] 周洋,张家洪. 苏黄止咳胶囊联合沙美特罗/丙酸氟替卡松对咳嗽变异性哮喘患者气道炎症的影响[J]. 实用医学杂志,2016,32(2):298-299.

[6] 卢国庆,努尔古丽,依斯拉木. 粉尘螨滴剂舌下特异性免疫治疗儿童咳嗽变异性哮喘的疗效[J]. 世界临床医学,2016,10(11):130.

[7] 李春苗. 苏黄止咳胶囊对咳嗽变异性哮喘患者 T 细胞免疫平衡的影响[J]. 医药前沿,2015,5(32):322-323.

[8] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南(2015)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2016,39(5):323-354.

[9] 王学亮,周传麟,刘爱文,等. 氨茶碱对 CVA 患者 Th1/Th2 及 Fe-NO 的影响[J]. 临床肺科杂志,2015,7(5):871-873.

[10] 黄敬青,李向楠,刘秋亮,等. 咳嗽变异性哮喘患者 Th1/Th2 相关上游转录因子及细胞因子的表达[J]. 郑州大学学报:医学版,2009,44(4):824-826.

[11] 李杰,苏惠萍,王琦,等. 清热润肺止咳法对咳嗽变异性哮喘患者临床疗效及纠正 Th1/Th2 失衡状态作用的研究[J]. 北京中医药大学学报,2010,33(10):709-712.

[12] 李俊峰. 孟鲁司特钠联合射干麻黄汤治疗小儿咳嗽变异性哮喘的临床效果[J]. 北方药学,2017,14(10):125,124.

[13] 彭信平. 射干麻黄汤化痰治疗小儿咳嗽变异性哮喘 64 例临床观察[J]. 中国民族民间医药,2015,3(13):82,84.

[14] 姚琳,邓康颖,罗佳波. 麻黄总生物碱与麻黄碱镇咳平喘作用比较研究[J]. 中药药理与临床,2008,24(2):18-19.

[15] 褚襄萍. 药对麻黄-地龙抗哮喘药效物质基础与作用机制研究[D]. 上海:上海交通大学,2008.

[16] 陈雪园,张如松,杨苏蓓. 款冬花化学成分及药理毒理研究进展[J]. 亚太传统医药,2012,8(1):173-174.

[17] 李聪,黄芳,窦昌贵,等. 紫菀、款冬花配伍对抗炎作用的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学,2009,14(2):155-159.

表3 2组肾动脉血流变学比较($\bar{x} \pm s$)

组别	V _{max} (m/s)	V _{min} (m/s)	RI
对照组 (n=45)			
治疗前	103.87 ± 10.42	66.26 ± 8.04	7.04 ± 2.15
治疗后	72.13 ± 10.64*	50.11 ± 5.04*	1.15 ± 0.16*
观察组 (n=45)			
治疗前	103.88 ± 10.39	70.31 ± 7.01	7.12 ± 1.13
治疗后	41.42 ± 10.15* [△]	36.08 ± 4.01* [△]	0.87 ± 0.02* [△]

注:与本组治疗前比较,*P<0.05;与对照组治疗后比较,[△]P<0.05

表4 2组 OPN 灰度值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	OPN 灰度值/ β -actin 灰度值
对照组 (n=45)	
治疗前	0.58 ± 0.64
治疗后	1.47 ± 0.25*
观察组 (n=45)	
治疗前	0.55 ± 0.72
治疗后	2.59 ± 0.44* [△]

注:与本组治疗前比较,*P<0.05;与对照组治疗后比较,[△]P<0.05

而奥,其法简而详”,举一反三才有可能登堂入室^[10]。基于此,詹老总结出“早肾方”对糖尿病肾病进行治疗,在临床大量使用后我们证实该汤方确实对此病有理想疗效,方中黄芪、茯苓、白术、薏苡仁是益气健脾,补气升阳的理想搭配,即可固护生化之源,又可兼保后天之本,气血津液旺盛以祛疲劳。山茱萸、枸杞滋补肝肾,丹参、当归、川芎行气活血,瘀除则气血畅通。芡实、金樱子、沙苑子有固脱收涩,封藏固精之功效,实现减少蛋白排泄的目的。整方共奏益气养阴,健脾补肾之功,通过多脏兼顾,实现治疗目的。

在对作用机制的进一步研讨中,我们发现经过一定手段的干预,患者血清抗衰老蛋白水平有一定上调,且加用早肾方的患者上调的趋势更为明显。

(上接第 1628 页)

[18] 邢桂学. 浅谈细辛脑的临床应用[J]. 求医问药:学术版, 2012, 10(2):420.
 [19] 薛永波. 五味子和翼梗五味子的化学成分及其生物活性研究

Klotho 属于抗衰老基因的重要因子,主要分布于肾脏远曲小管上皮细胞和脑脉络膜^[11-12]。已有动物实验证实^[13],当机体处于氧化应激状态时集合管内 Klotho 水平下降,而上调 Klotho 水平是发挥肾脏保护的重要途径,因此我们认为“早肾方”可有效治疗糖尿病肾病,其作用机制可能与上调血清抗衰老蛋白有关。

参考文献

[1] 林子桐,张超,沈雪梅,等. 糖尿病肾病发病机制研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2014,28(5):765-773.
 [2] 中华中医药学会肾病分会. 糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)[J]. 上海中医药杂志,2007,41(7):7-8.
 [3] 吕仁和,赵进喜,王越. 糖尿病肾病临床研究述评[J]. 北京中医药大学学报,1994,7(2):2.
 [4] 钱荣立. 加强对糖尿病慢性并发症的防治研究[J]. 中国糖尿病杂志,2003,11(4):231.
 [5] 袁钟. 中医辞海·古今度量衡比较表[M]. 北京:中国医药科技出版社,1999:1406.
 [6] 何堂钧. 糖尿病肾病的中医防治思路[J]. 河南中医,2008,28(3):41-42.
 [7] 施进宝,黄宝英. 糖尿病肾病的中医药治疗进展[J]. 中国中医药现代远程教育,2010,8(23):165-166.
 [8] 赵进喜,邓德强,李靖. 糖尿病肾病相关中医病名考辨[J]. 南京中医药大学学报:自然科学版,2005,21(5):288-289.
 [9] 任爱华,阚方旭. 糖尿病肾病三焦辨治[J]. 山东中医杂志,2000,19(6):328-329.
 [10] 南征. 消渴肾病(糖尿病肾病)研究[M]. 长春:吉林科学出版社,2001:3.
 [11] 鲁勤波,高艳青. 糖尿病肾病患者血清抗衰老蛋白 Klotho 表达变化及意义[J]. 山东医药,2017,57(4):85-87.
 [12] 吴灿,王秋月,吕川,等. 2型糖尿病患者血清抗衰老蛋白 Klotho 的临床意义[J]. 中华糖尿病杂志,2015,7(3):177-181.
 [13] 沈玥,严玉澄,路丽明,等. H₂O₂ 抑制小鼠肾小管上皮细胞 Klotho 的表达[J]. 中华肾脏病杂志,2015,31(8):598-603.
 (2017-07-25 收稿 责任编辑:杨觉雄)

[D]. 北京:中国科学院研究生院/中国科学院大学,2011.
 [20] 单靖珊,李军霞,闫彩珍,等. 复方半夏水提取物药理作用研究[J]. 中国药师,2010,13(5):651-653.
 (2018-01-16 收稿 责任编辑:杨觉雄)