

益肾化瘀汤联合中药免疫抑制剂治疗慢性肾炎患者及对尿蛋白、肾纤维化的影响

何明清¹ 张跃强² 胡彦辉³

(1 河南省周口市中医院糖尿病肾病科, 周口, 466000; 2 河南省周口市中医院肿瘤科, 周口, 466000; 3 郑州大学附属肿瘤医院/河南省肿瘤医院中西医结合科, 郑州, 450000)

摘要 目的:探讨益肾化瘀汤联合中药免疫抑制剂治疗慢性肾炎患者的临床疗效及对尿蛋白、肾纤维化的影响。方法:选取2016年1月至2017年12月周口市中医院收治的慢性肾炎患者78例作为研究对象,采用随机数字表分组法分为对照组和观察组,每组39例。对照组采取低蛋白、低盐摄入、西药抗水肿、抗血小板、降脂、降压等对症治疗;观察组在对照组基础上给予益肾化瘀汤联合雷公藤多苷片治疗。比较2组治疗前后尿蛋白定量、血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原肽(PC-Ⅲ)、Ⅳ型胶原(Col-Ⅳ)、组织金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)、临床疗效及不良反应。结果:观察组总有效率(94.87%)明显高于对照组(79.49%),差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗前,2组尿蛋白定量、Scr、BUN、LN、PC-Ⅲ、Col-Ⅳ及TIMP-1水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);与治疗前比较,2组治疗后尿蛋白定量、Scr、BUN、LN、PC-Ⅲ、Col-Ⅳ及TIMP-1水平均显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗后尿蛋白定量、Scr、BUN、LN、PC-Ⅲ、Col-Ⅳ及TIMP-1水平均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);2组临床不良反应比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:益肾化瘀汤联合中药免疫抑制剂可显著降低慢性肾炎患者尿蛋白量、改善肾功能、降低血清中LN、PC-Ⅲ、Col-Ⅳ及TIMP-1等肾纤维化指标,延缓肾纤维化的进程,临床疗效显著。

关键词 益肾化瘀汤;中药;免疫抑制剂;雷公藤多苷;慢性肾炎;尿蛋白;肾纤维化;临床疗效

Effects of Yishen Huayu Decoction Combined with Traditional Chinese Medicine Immunosuppressant on Chronic Nephritis and Its Effects on Urinary Protein and Renal Fibrosis

He Mingqing¹, Zhang Yueqiang², Hu Yanhui³

(1 Department of Nephropathy, Zhoukou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhoukou 466000, China; 2 Department of Cancer, Zhoukou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhoukou 466000, China; 3 Cancer Hospital, Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China)

Abstract Objective: To investigate the clinical efficacy of Yishen Huayu Decoction combined with traditional Chinese medicine immunosuppressant in treating chronic nephritis and its effects on urinary protein and renal fibrosis. **Methods:** A total of 78 patients with chronic nephritis admitted to Zhoukou Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2016 to December 2017 were selected as the research subjects. The patients were divided into the control group and the observation group by random number table grouping method with 39 patients in each group. The control group received low protein, low salt intake, western medicine anti edema, anti platelet, lipid-lowering, and other symptomatic treatment. The observation group was treated with Yishen Huayu Decoction plus tripterygium glycosides tablets on the basis of the control group. Urine protein quantitation, serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN), laminin (LN), procollagen peptide-III (PC-III), collagen-IV (Col-IV), tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1), clinical efficacy and adverse reactions were compared between the two groups before and after treatment. **Results:** The total effective rate of the observation group (94.87%) was significantly higher than that of the control group (79.49%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in urine protein quantitation, Scr, BUN, LN, PC-III, Col-IV and TIMP-1 levels between the two groups before treatment ($P > 0.05$). Urinary protein quantitation, Scr, BUN, LN, PC-III, Col-IV and TIMP-1 levels in the two groups were significantly decreased after treatment ($P < 0.05$). The levels of urine protein, Scr, BUN, LN, PC-III, Col-IV and TIMP-1 in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in clinical adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Yishen Huayu Decoction combined with traditional Chinese medicine immunosuppressant can significantly reduce the amount of urine protein in patients with chronic nephritis, improve renal function index, reduce the serum LN, PC-III, Col-IV and TIMP-1 renal fibrosis indexes, delay the process of renal fibrosis. The clinical effect is significant, and can be further applied.

Key Words Yishen Huayu Decoction; Chinese medicine; Immunosuppressive agents; Tripterygium wilfordii glycosides; Chronic glomerulonephritis; Urinary protein; Renal fibrosis; Clinical efficacy

中图分类号:R289.4;R593 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.06.032

慢性肾小球肾炎(Chronic Glomerulonephritis, CGN)又称慢性肾炎,是一种起病缓慢、病程迁延、发病形式多样、临床以血尿、蛋白尿、水肿等为主要表现,并伴有不同程度的肾功能不全,最终可导致慢性肾衰竭的一种慢性进展性疾病^[1]。据最新调查数据显示,我国40岁以上人群CGN的发病率接近10%,且近年来呈现出不断上升的趋势,CGN已引起了临床的普遍重视^[2]。研究显示,尿红细胞、尿蛋白、肾性高血压、水肿等均是导致肾损伤的重要因素,而且迁延日久可造成不同程度的肾纤维化,最终导致肾衰竭^[3-4]。目前,虽然西医通过降脂、抗水肿、控制血压等治疗方式可达到减低尿蛋白、改善肾功能的目的,但长期用药存在较大的不良反应。近年来,随着中医在减低CGN患者尿蛋白、改善肾功能以及延缓肾纤维化方面取得的长足进步,中医药治疗已成为临床治疗CGN的重要手段之一^[5]。我院自2016年1月以来,应用益肾化瘀汤联合雷公藤多苷片治疗CGN并取得显著疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年1月至2017年12月周口市中医院肾病科收治的慢性肾炎患者78例作为研究对象,采用随机数字表分组法将患者分为对照组和观察组,每组39例。对照组中男21例,女18例;年龄37~66岁,平均年龄(43.74±5.48)岁;病程3~12个月,平均病程(6.45±1.43)个月;观察组中男22例,女17例;年龄36~66岁,平均年龄(44.34±5.63)岁;病程3~13个月,平均病程(6.75±1.47)个月;2组性别、年龄、病程等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具可比性。

本研究经我院伦理会批准同意(伦理审批号:1633025),患者及家属均知情并签署书面同意书。

1.2 诊断标准 西医诊断符合慢性肾疾病相关诊断标准:患者病情起病缓慢、病情迁延,伴有血尿、蛋白尿、高血压、水肿等一种或多种症状,病程中由于感染等外因偶有肾炎急性发作^[6];中医证候诊断符合《中药新药临床研究指导原则》中脾肾气虚证及血瘀证相关中医辨证诊断标准^[7]:脾肾气虚主证:腰脊酸痛、倦怠乏力、膀胱或纳少,或水肿;次证:尿频、大便溏、苔白、脉细。血瘀主证:面色昏暗或黛黑、腰痛、舌色有瘀点瘀斑、舌苔有齿痕;次证:脉细、肢体

麻木、肌肤甲错。其中脾肾气虚证及血瘀证主证中倦怠乏力必备,其余至少各具备1项,次证中具备1项即可确诊。

1.3 纳入标准 符合西医及中医证候诊断标准,年龄>18岁,血肌酐(Serum Creatinine, Scr)<133 μmol/L,肌酐清除率(Creatinine Clearance Rate, Cr) >80 mL/min,24 h尿蛋白定量>500 mg,肾纤维化指标异常,有独立行为能力。

1.4 排除标准 急性肾炎及其他继发性肾病,合并慢性心肺疾病、肝脏疾病等造成的纤维化指标异常,恶性肿瘤,其他严重疾病,精神疾病,相关药物过敏,妊娠及哺乳期妇女。

1.5 脱落与剔除标准 中途退出治疗者,失访或者死亡病例。

1.6 治疗方法 对照组患者采取控制饮食每日蛋白摄入量不能超过40 g;高血压患者每日摄盐量不超过6 g,采用长效钙通道阻滞剂(Calcium Channel Blockers, CCB)或者血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(Angiotensin Ⅱ Receptor Blocker, ARB)控制血压;水肿严重者给予利尿剂治疗;此外,给予降脂及抗血小板聚集等相应对症治疗,治疗期间调节情志、适当锻炼、注意休息。治疗过程避免使用氨基糖苷类抗生素、非甾体抗炎药以及造影剂等易加重肾损害的药物。观察组在对照组基础上给予益肾化瘀汤+雷公藤多苷片治疗。益肾化瘀汤:黄芪、熟地黄、党参片、丹参及益智仁各15 g,白花蛇舌草、当归、莪术、芡实、白术、金樱子各10 g。随证加减:血尿重者加白茅根及小蓟各10 g,腰痛严重者加菟丝子及桑寄生各10 g,水肿重者加车前子及金钱草各10 g,热毒明显者加金银花及连翘各10 g。以上诸药常规开水煎至300~350 mL,分早晚2次服用,每日1剂;雷公藤多苷片(浙江得恩德制药有限公司,国药准字Z33020422),饭后服用,1~1.5 mg/(kg·d),3次/d。2组治疗时间均为3个月。

1.7 观察指标 比较2组治疗前后:1)24 h尿蛋白定量、血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)情况;2)层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原肽(PC-Ⅲ)、Ⅳ型胶原(Col-Ⅳ)、组织金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1);3)临床疗效;4)不良反应。采用Rayto Chemray240全自动生化分析仪器对24 h尿蛋白定量、Scr及BUN进行分

析;采用放射免疫法测定血清 PC-Ⅲ及 Col-IV 水平,采用酶联免疫吸附试验法(ELISA)测定血清 LN、TIMP-1 水平,本次检测所有试剂及酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒均来自默沙克生物,操作步骤严格按照说明书进行。

1.8 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》进行疗效评价^[7]。治愈:治疗后中医证候基本消失,证候积分减少 95% 以上,尿常规检查结果尿蛋白为阴性,或 24 h 尿蛋白定量低于 0.15 g;显效:中医证候有明显改善,证候积分减少 70%~95%,尿常规检查结果尿蛋白减少 2‘+’以上,或 24 h 尿蛋白定量减少大于 40%;好转:中医证候有改善,证候积分减少 30%~70%,尿常规检查结果尿蛋白减少 1‘+’以上,或 24 h 尿蛋白定量减少 20%~40%;无效:治疗后不符合以上情况,或病情加重。总有效率 = 治愈例数 + 显效例数 + 好转例数 / 总例数 × 100%。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计软件对本研究数据进行处理,对于符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用配对 t 检验,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,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 观察组总有效 37 例,总有效率为 94.87%;对照组总有效 31 例,总有效率 79.49%,观察组总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 2 组患者尿蛋白定量、Scr 及 BUN 比较 治疗前,2 组尿蛋白定量、Scr 及 BUN 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 2 组尿蛋白定量、Scr 及 BUN 水平均显著降低,与治疗前比较差异有统计

学意义($P < 0.05$);观察组治疗后尿蛋白定量、Scr 及 BUN 水平均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组患者肾纤维化比较 治疗前 2 组 LN、PC-Ⅲ、Col-IV 及 TIMP-1 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);与治疗前比较,2 组治疗后 LN、PC-Ⅲ、Col-IV 及 TIMP-1 水平均降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗后 LN、PC-Ⅲ、Col-IV 及 TIMP-1 水平均明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 2 组患者临床不良反应比较 观察组腹不良反应发生率低于对照组不良反应发生率,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 1 2 组患者临床疗效比较

组别	治愈(例)	显效(例)	好转(例)	无效(例)	总有效率(%)
对照组($n=39$)	15	9	7	8	79.49
观察组($n=39$)	20	11	6	2	94.87
χ^2					4.129
P					0.042

表 2 2 组患者尿蛋白定量、Scr 及 BUN 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	尿蛋白定量(g/24 h)	Scr($\mu\text{mol/L}$)	BUN(mmol/L)
对照组($n=39$)			
治疗前	1.98 ± 0.46	112.48 ± 10.75	7.56 ± 1.22
治疗后	1.53 ± 0.41*	89.56 ± 9.63*	6.32 ± 1.13*
观察组($n=39$)			
治疗前	2.03 ± 0.49	110.53 ± 11.23	7.61 ± 1.15
治疗后	1.02 ± 0.42* Δ	76.34 ± 9.42* Δ	5.21 ± 1.04* Δ

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 3 2 组患者肾纤维化指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	LN($\mu\text{g/mL}$)	PC-Ⅲ($\mu\text{g/L}$)	Col-IV($\mu\text{g/L}$)	TIMP-1($\mu\text{g/mL}$)
对照组($n=39$)				
治疗前	76.76 ± 9.42	191.16 ± 22.42	136.45 ± 20.67	1.68 ± 0.34
治疗后	62.44 ± 8.56*	168.22 ± 21.28*	118.77 ± 18.67*	1.43 ± 0.25*
观察组($n=39$)				
治疗前	76.49 ± 9.17	190.32 ± 21.34	137.03 ± 20.33	1.72 ± 0.39
治疗后	54.22 ± 7.37* Δ	144.78 ± 19.43* Δ	94.44 ± 17.76* Δ	1.17 ± 0.22* Δ

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 4 2 组患者不良反应比较

组别	腹胀(例)	恶心呕吐(例)	PLT 减少(例)	WBC 减少(例)	月经紊乱(例)	不良反应发生率(%)
对照组($n=39$)	1	2	1	1	2	17.95
观察组($n=39$)	1	1	0	1	1	10.26
χ^2						0.953
P						0.329

3 讨论

CGN 是一组由多种病因引起的临床以慢性肾小球病变为主的肾小球疾病,该病起病方式呈多样化,临床以蛋白尿、血尿、高血压、水肿为基本表现,并伴有不同程度的肾衰竭。CGN 病情迁延,病变进展缓慢,肾脏纤维化后最终会导致终末期肾病,对患者生命质量造成严重影响,甚至威胁到患者生命安全。目前,CGN 的病因尚不完全明确,该病与链球菌的感染并无直接的关系,临床仅有 15% 左右的 CGN 患者是由急性肾小球肾炎转变而来^[8]。现代医学认为,多数 CGN 发病是由于自身免疫缺陷而导致病毒、细菌及原虫反复感染入侵,机体不能产生足够的相应抗体对致病原进行清除,致病原菌滞留在患者体内并形成免疫复合物,沉积于肾脏内,造成肾小球组织慢性炎症反应^[9-10]。此外,肾单位内代偿性血灌注压过高、肾小球毛细血管跨膜压力及滤过压增高、高血压等非免疫介导因子也是导致 CGN 的重要因素^[11]。

蛋白尿是肾脏功能减退的重要指标,患者蛋白尿水平的高低直接反映肾功能情况^[12]。因此,减少 CGN 患者蛋白尿、延缓正常肾功能及阻断肾脏组织纤维化为该病治疗的关键。当前,西药主要以抗水肿、抗血小板、降脂、降压等为 CGN 的主要治疗手段。临床报道表明,CCB 及 ARB 类药物可有效降低 CGN 患者肾小球囊内跨膜压,从而减轻过高的压力对肾小球基底膜造成的损伤,使得蛋白滤出减少,此外,CCB 及 ARB 还可以抑制肾小球内相关细胞因子的表达,进而延缓肾间质纤维化及肾小球硬化的进程^[13-14]。本研究结果显示,2 组治疗后尿蛋白定量、Scr、BUN 水平均显著降低,表明患者肾功能得到有效改善,这是 CCB 及 ARB 发挥了重要药理作用的结果。

CGN 的病理过程实际上是双肾肾小球弥漫性病变过程,慢性炎症病变过程释放出一系列细胞因子(如:IL-1、TNF- α 等),使得肾间质区不断受到炎症细胞的浸润,造成肾脏固有细胞表型出现转化并开始释放 TGF-B、PDGF 等肾毒性因子,导致肾间质成纤维细胞增殖与分化,并向肌成纤维细胞转化,在细胞因子持续刺激下,肌成纤维细胞持续增殖并分泌 PC-III 及 Col-IV 等细胞外基质成分^[15]。此时的肾脏结构和功能已开始发生变化,但受损的肾组织细胞仍具有部分原有的细胞功能,通过临床有效治疗,可使受损细胞恢复原有的功能,进而阻断肾脏纤维化及形成终末期固缩肾。因此,PC-III 及 Col-IV 等胶

原蛋白为肾间质纤维化过程的中间产物,LN 是胞外基质重要组成部分,与 PC-III 及 Col-IV 等胶原均是诊断肾组织纤维化的重要指标^[16]。金属蛋白酶组织抑制剂(TIMPs)是 MMPs 的特异性抑制剂,目前已被证实与肾间质纤维化有密切关系,过高的 TIMPs 可促进细胞炎症反应递质的浸润和转移,加速肾间质纤维化进程^[17-18]。

中医学认为,CGN 属中医“腰痛”“血尿”“水肿”“虚劳”等范畴,该病主因为各种慢性疾病日久不愈,加之外邪侵袭、饮食不节、情志过极、过度劳累等加重病情恶化,导致毒、瘀、邪、湿等聚集并阻塞经络,损伤脏腑,造成脾肾虚损,乃为本虚标实之证。因此,中医辨证论治以通络、祛瘀、益肾为其指导原则。本研究益肾化瘀汤中,莪术、当归及丹参等活血化痰、清心除烦、凉血消痈,可减轻机体高凝状态,促进血液微循环,改善肾内血流动力学;熟地黄、益智仁、金樱子及芡实收关固摄、温脾止泻、暖肾固精、缩尿;黄芪、白术及党参片健脾、益气、升清;白花蛇舌草清热解毒、消痛散结、利尿除湿祛水肿。以上诸药合用具有清热解毒、扶正祛瘀、暖肾固精之功效。此外,雷公藤多苷是由雷公藤根提取精制而成的一种脂溶性混合物,具有“中草药激素”之称,有祛风解毒、除湿消肿、舒筋通络之功效,同时,在抗炎及抑制细胞免疫和体液免疫等方面具有重要作用^[19-20]。本研究中,观察组治疗后 LN、PC-III、Col-IV 及 TIMP-1 水平均要显著低于对照组,结果表明益肾化瘀汤及雷公藤多苷对缓解肾纤维化进程具有重要作用。

综上所述,益肾化瘀汤联合雷公藤多苷可显著降低慢性肾炎患者尿蛋白量、改善肾功能指标、降低血清中 LN、PC-III、Col-IV 及 TIMP-1 等肾纤维化指标,进而延缓肾纤维化的进程,临床疗效显著,且不良反应少。

参考文献

- [1] 吕冬梅,吕静.中药治疗慢性肾小球肾炎临床对照研究文献分析[J].辽宁中医药大学学报,2016,18(1):181-183.
- [2] 任志龙,张璐,刘杰,等.转铁蛋白和尿微量蛋白应用于慢性肾小球肾炎早期诊断的临床应用价值[J].河北医学,2016,22(12):1987-1989.
- [3] 高正兰,兰运彤,甘华,等.疥疮相关性肾小球肾炎临床特点及病因分析[J].重庆医学,2017,46(10):1330-1332.
- [4] Gao JR, Qin XJ, Jiang H, et al. Potential role of lncRNAs in contributing to pathogenesis of chronic glomerulonephritis based on microarray data[J]. Gene, 2018, 643:46-54.
- [5] 邱波,刘善军,刘志华.淡渗利湿法对慢性肾炎血清肾脏纤维化指标的影响[J].世界中医药,2016,11(11):2314-2316.

(下接第 1515 页)

复方中药制剂因成分复杂、作用靶点多样、有效物质浓度较低等特征,往往有适应证广泛、不易出现耐药等优点,但有时也导致疗效相对缓慢。本次临床试验结果显示:吡美莫司联合氯雷他定在快速控制皮损红斑及鳞屑方面具有优势,总体疗效好,痊愈率高,但用于心火脾虚型皮损易出现不良反应;而复方紫草油联合氯雷他定法起效较缓慢,但在控制轻、中度 AD 的皮损面积、瘙痒程度以及改善丘疹、表皮剥脱、苔藓化等方面均有确切疗效,在安全性方面显著优于吡美莫司。临床对于心火脾虚型 AD 可考虑联合应用复方紫草油法,以取得更好的治疗效果。

参考文献

- [1] 王晓钰,于曦,王燕,等. MicroRNAs: 过敏性疾病的潜在新靶点[J]. 中国药理学通报,2016,32(5):616-619.
- [2] 檀贤. 儿童期特应性皮炎中医证型分布研究及与皮肤屏障相关性分析[D]. 武汉:湖北中医药大学,2013.
- [3] Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, et al. Asher MI: Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three[J]. J Allergy Clin Immunol,2009,124(6):1251-1258.
- [4] Seite S, Bieber T. Barrier function and microbetic dysbiosis in atopic dermatitis[J]. Clin Cosmet Investig Dermatol,2015,8:479-483.
- [5] 白文永. 他克莫司与吡美莫司治疗特应性皮炎的系统评价[D]. 济南:山东大学,2009.
- [6] 李蒙娜,闫言,王宝玺. 紫草素促进皮肤伤口愈合机制研究进展[J]. 中医药学报,2018,46(2):124-128.
- [7] 刘依璐,杨晓红,马丽俐,等. 紫草素抑制表皮生长因子促 HaCaT 细胞增殖的机制[J]. 中华中医药杂志,2017,32(11):5129-5131.
- [8] 解欣然,张蕾,刘欣,等. 紫草素对 IL-17 诱导角质形成细胞增殖及趋化因子表达的影响[J]. 中国中药杂志,2015,40(5):946-949.
- [9] Chen F, Yan X, Ying D, et al. Investigating the potential of Shikonin as a novel hypertrophic scar treatment[J]. Journal of Biomedical Science,2015,22:70.
- [10] 白晓智. 白芷活性提取物对成纤维细胞生物学特性的影响[A]. 中华医学会、中华医学会烧伤外科学分会. 中华医学会烧伤外科学分会 2012 年学术年会论文汇编[C]. 中华医学会、中华医学会烧伤外科学分会,2012:1.
- (2019-03-29 收稿 责任编辑:芮莉莉)
- (上接第 1510 页)
- [6] 冯杜金. 慢性肾脏病患者血清 CYFR21-1 的检测及临床意义[J]. 浙江医学,2016,38(20):1695-1696.
- [7] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:45-47.
- [8] Gao JR, Qin XJ, Jiang H, et al. Screening and functional analysis of differentially expressed genes in chronic glomerulonephritis by whole genome microarray[J]. Gene,2016,589(1):72-80.
- [9] Piyaphanee N, Ananboontarick C, Supavekin S, et al. Renal outcome and risk factors for end-stage renal disease in pediatric rapidly progressive glomerulonephritis[J]. Pediatr Int,2017,59(3):334-341.
- [10] 邓菲,张萍,冯静,等. 来氟米特对慢性肾小球肾炎大鼠炎症介质和免疫功能的影响[J]. 四川大学学报:医学版,2016,47(2):217-221.
- [11] Matsukura H, Sakakibara M, Sakamoto I, et al. Proteinuria rebound in IgA nephropathy associated with obesity-related glomerulopathy[J]. CEN Case Rep,2016,5(2):131-136.
- [12] 王志伟. 尿蛋白/肌酐、24h 尿蛋白及肾功能指标检测在慢性肾病诊断中的临床价值[J]. 中国处方药,2016,14(3):110-111.
- [13] 瓜超君,马淑梅. 血管紧张素 II 受体拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂、钙拮抗剂对原发性高血压患者血尿酸水平的影响[J]. 实用药物与临床,2017,20(7):793-796.
- [14] Kimura S, Sekiya-Soga Y, Kato Y, et al. Effect of the angiotensin II receptor antagonist (ARB), Irbesartan, on urinary markers in hypertensive patients[J]. Nihon Jinzo Gakkai Shi,2016,58(2):104-113.
- [15] 黄继义,林鹰,逯富华,等. 肾小管上皮细胞线粒体氧化损伤在肾间质纤维化中的病理学机制研究[J]. 北方药学,2016,13(1):103-105.
- [16] 颜帆,杨亦彬. 慢性缺氧与糖尿病肾脏疾病的关系[J]. 贵州医药,2016,40(1):97-99.
- [17] 张琳琪,朱建光,汪青,等. 益肾化瘀方对肾间质纤维化大鼠肾组织基质金属蛋白酶 1 及其抑制剂表达的影响[J]. 中医杂志,2016,57(15):1332-1336.
- [18] 解冰,江利萍,王军,等. 基质金属蛋白酶-9、基质金属蛋白酶组织抑制剂-1 测定在慢性肾衰竭患者中的变化[J]. 转化医学(连续型电子期刊),2017,4(2):37-38.
- [19] 王晶晶,蒋媛,储奕,等. 雷公藤多苷抑制二肽酰酶 I 活性及其调节机制的研究[J]. 中国免疫学杂志,2017,33(4):537-541.
- [20] 谢镇林,周全安. 吗替麦考酚酯多靶点免疫抑制联合雷公藤多苷对难治性肾病综合征肾功能的改善作用[J]. 中国医学创新,2016,13(35):117-120.
- (2018-05-23 收稿 责任编辑:杨觉雄)