

## 临床研究

# 黄葵胶囊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

张康羿 杨洪梅 胡勤锦 江茂春  
(重庆市第七人民医院内分泌肾病科,重庆,400054)

**摘要** 目的:观察黄葵胶囊治疗原发性肾病综合征的临床疗效,及对患者微炎状态和血管生成素样蛋白 3 的表达影响。方法:选取 2016 年 3 月至 2018 年 3 月重庆市第七人民医院收治的原发性肾病综合征患者 120 例作为研究对象,按照随机数字表法随机分为对照组和观察组,每组 60 例,对照组患者予低盐低脂低蛋白饮食,同时给予抗凝、抗 PLT 聚集、降脂、利尿及激素治疗。观察组在对照组的用药基础上,给予黄葵胶囊 5 粒/次,早中晚饭后各 1 次。对照组和观察组均治疗 2 个月作为 1 个疗程。原发肾病综合生化指标分别检测 24 h 尿蛋白定量,血清白蛋白(Alb)含量,和血肌酐(Scr)含量。微炎状态指标检测患者血清内的 IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  含量等;血管生成素样蛋白 3(ANGPTL3):于治疗前和治疗后 2 组患者常规肾活检,将所取的肾组织进行常规石蜡包埋固定,由病理科专人负责进行常规切片和 ANGPTL3 的免疫组化染色,取 10 个视野中得到免疫组化指数取平均值后进行统计学分析。结果:1) 观察组总有效率为 83.33%,而对照组总有效率为 65.00%,经卡方检验分析,2 组总有效率差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),黄葵胶囊对原发性肾病综合征具有一定的临床疗效。2) 治疗后 2 组 3 个指标中,24 h 尿蛋白和 Scr 均明显减少( $P < 0.05$ ),而 Alb 显著升高( $P < 0.05$ ),其中观察组黄葵胶囊对 24 h 尿蛋白和 Scr 的下降程度及 Alb 的提高程度均优于对照组( $P < 0.05$ )。3) 治疗后 2 组 IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  均明显下调( $P < 0.05$ ),观察组黄葵胶囊对 IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  的下调程度优于对照组( $P < 0.05$ )。4) 治疗后 2 组 ANGPTL3 免疫组化指数均明显降低( $P < 0.05$ ),观察组黄葵胶囊对 ANGPTL3 免疫组化指数的降低程度优于对照组( $P < 0.05$ ),且 ANGPTL3 与 IL-6、IL-8 及 TNF- $\alpha$  均存在正相关性。结论:黄葵胶囊治疗原发性肾病综合征抑制患者微炎状态,降低血管生成素样蛋白 3,具有更好的临床治疗效果。

**关键词** 黄葵胶囊;原发性肾病综合征;微炎状态;白细胞介素-6;白细胞介素-8;TNF- $\alpha$ ;血管生成素样蛋白 3;血肌酐

## Effects of Huangkui Capsules on Microinflammatory State and Angiopoietin Like Protein 3 in Primary Nephrotic Syndrome

Zhang Kangyi, Yang Hongmei, Hu Qinjin, Jiang Maochun

(Department of Endocrine Nephrology, Chongqing Seventh People's Hospital, Chongqing 400054, China)

**Abstract Objective:** To observe the clinical efficacy of Huangkui Capsules in treating primary nephrotic syndrome and its effects on the microinflammatory state and the expression of angiopoietin like protein 3. **Methods:** A total of 120 cases of primary nephrotic syndrome in Chongqing Seventh People's Hospital from March 2016 to March 2018 were selected and randomly divided into an observation group and a control group according to random number table, with 60 cases in each group. The control group was given low salt low fat and low protein diet, and also given anticoagulant, anti PLT aggregation, lipid lowering, diuresis, and hormones treatment. On the basis of the control group, the observation group was given Huangkui Capsules, 5 capsules per time, each in the morning, noon, and evening. Both groups were treated for 2 months as one treatment course. The levels of 24 hours urine protein, serum albumin (Alb) and serum creatinine (Scr) were detected for comprehensive biochemical indicators of primary nephrotic syndrome. The level of IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  in the serum of patients was detected for the microinflammatory condition. For angiopoietin like protein 3 (ANGPTL3), routine renal biopsy was performed in the 2 groups of patients before and after treatment. Routine paraffin embedded fixation was carried out in the renal tissue. The routine section and immunohistochemical staining of ANGPTL3 were carried out by the special subjects of the pathology department. The average value of immunohistochemical index was obtained from 10 views, and then the data were analyzed statistically. **Results:** 1) The total effective rate of the observation group was 83.33%, while the total effective rate of the control group was 65.00%. After the chi square test analysis, the total effective rate of the 2 groups had statistical analysis difference ( $P < 0.05$ ), and Huangkui Capsule had certain clinical effects on primary nephrotic syndrome. 2)

Among the 3 indexes of the 2 groups after treatment, 24 h urine protein and Scr decreased significantly ( $P < 0.05$ ), while Alb significantly increased ( $P < 0.05$ ). The decrease degree of 24 h urine protein and Scr and the improvement of Alb in the observation group were better than those of the control group ( $P < 0.05$ ). 3) After treatment, IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  of the 2 groups were all significantly down-regulated ( $P < 0.05$ ). The down-regulation of Huangkui capsule to IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  in the observation group was better than that of the control group ( $P < 0.05$ ). 4) After treatment, the immunization index of ANGPTL3 in the 2 groups decreased significantly ( $P < 0.05$ ). The decrease degree of the ANGPTL3 immunization index in the observation group was better than that of the control group ( $P < 0.05$ ), and there was a positive correlation between the ANGPTL3 and IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$ .

**Conclusion:** Huangkui Capsules has a better clinical effect in treating patients with primary nephrotic syndrome, suppressing micro-inflammatory state and decreasing angiopoietin like protein 3.

**Key Words** Huangkui Capsules; Primary nephrotic syndrome; Microinflammatory state; Interleukin-6; Interleukin-8; TNF- $\alpha$ ; Angiopoietin like protein 3; Serum creatinine

中图分类号: R242; R285.6 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.11.024

肾病综合征是一组以尿蛋白阳性、水肿、脂代谢异常为主要表现的临床征候群,根据病因的不同可分为原发性及继发性<sup>[1]</sup>。其中原发性肾病综合征(Primary Nephrotic Syndrome, PNS)是由免疫介导的肾病综合征,其病情具有持续性进展的特点,随着病情的恶化最终导致终末期肾功能衰竭,甚至引起死亡<sup>[2-3]</sup>。依据 PNS 的病因目前临床多以糖皮质激素联合免疫抑制剂进行治疗,虽可在短期内获得一定效果,但骨髓抑制、肝肾毒性等大量不良反应大大影响了临床依从性<sup>[4]</sup>。

中医药以其疗效显著、安全性高等特质逐渐被临床工作者认可并纳入研究。中医古籍并无 PNS 的病名记载,其属于“水肿”“关格”“胀满”等中医病名范畴,气血阻滞、脾胃亏虚致水湿内停是本病的主要病机,故益气健脾消肿是治疗的重要原则。黄葵胶囊是中药黄蜀葵花提取物,始载于《嘉佑本草》,味甘性苦,如心肾膀胱三经,有显著的清热解毒利湿之功,临床亦不乏其有效治疗 PNS 的报道,但其作用机制尚不明了。

免疫介导肾实质损伤目前 PNS 公认的病因<sup>[5-6]</sup>,而免疫机制可触发机体炎症因子的释放,各类炎症因子相互作用后效应叠加,导致 PNS 机体处于微炎状态,进一步加速肾脏细胞的损害,故有学者指出改善 PNS 机体微炎状态将是有效治疗的靶点。基于此我们设想:黄葵胶囊有效治疗 PNS 的作用机

制是否通过介导机体微炎状态得以实现?由此我们进行一系列研究,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 3 月至 2018 年 3 月重庆市第七人民医院收治的 PNS 患者 120 例作为研究对象,按照随机数字表法随机分为对照组和观察组,每组 60 例,2 组患者年龄范围 18~50 周岁,病程 4~9 个月,2 组患者一般资料经统计学分析,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),具有可比性。见表 1。

1.2 诊断标准 西医参照《肾病综合征》中 PNS 的诊断标准<sup>[7]</sup>,患者出现全身性和/(或)体位性水肿,同时出现 24 h 尿蛋白大于 3.5 g 且 Alb 小于 30 g/L,多伴有高脂血症;中医诊断标准参照湿热内蕴型水肿<sup>[8]</sup>:主证:水肿尿少,热势缠绵,午后热高,身重疲乏,胸脘痞满。次症:大便黏腻不爽,小便黄赤,舌红苔黄腻,脉沉数有力。

1.3 纳入标准 首先所纳入患者符合 PNS 中西医诊断标准;其次患者双肾未见缩小,且血清肌酐  $< 707 \mu\text{mol/L}$ ;同时符合治疗前 1 个月未使用激素或免疫制剂治疗的纳入标准,并自愿签署本研究的知情同意书。

1.4 排除标准 排除合并有严重心、肝、肾功能损害、严重感染的患者;排除合并其他继发性肾病综合征(如过敏性紫癜肾炎、糖尿病肾病等)患者;排除伴有严重精神类疾患无法配合治疗的患者。

表 1 2 组患者基线指标比较

组别	性别		年龄(岁)	病程(月)	肾病类型			
	男(例)	女(例)			微小病变性肾病(MCN)	系膜增生性肾小球肾炎(MsPGN)	局灶节段性肾小球硬化(FSGS)	膜性肾病(MN)
观察组( $n=60$ )	37	23	32.74 ± 11.89	6.34 ± 2.27	19	14	10	17
对照组( $n=60$ )	40	20	33.02 ± 11.47	5.76 ± 1.84	21	13	12	14

1.5 脱落与剔除标准 排除依从性差的患者,如治疗期间使用其他研究中未使用的药物治疗 PNS。

1.6 治疗方法 1)对照组:患者予低盐低脂低蛋白饮食,同时给予抗凝、抗 PLT 聚集、降脂、利尿及激素治疗。激素疗法:根据患者体质量计算用量,予醋酸泼尼松龙片(上海信谊药厂有限公司,国药准字 H31020771),成人开始每天 15~40 mg(根据病情),需要时可用到 60 mg 或每天 0.5~1 mg/kg,发热患者分 3 次服用,体温正常者每日晨起 1 次顿服。病情稳定后逐渐减量,维持量 5~10 mg,视病情而定。2)观察组:在对照组的用药基础上,给予黄葵胶囊(江苏苏中药业集团股份有限公司,国药准字 Z19990040),5 粒/次,早中晚饭后各 1 次。对照和观察组均治疗 2 个月为 1 个疗程。

1.7 观察指标 1)生化指标检测:分别在治疗前、后,取患者晨起静脉血 5 mL,均采用本院检验科的全自动生化分析仪(型号:BS-220;生产厂商:迈瑞生物医疗电子股份有限公司)分别检测 24 h 尿蛋白定量,血清白蛋白(Alb)含量,和血肌酐(Scr)含量。2)微炎状态指标检测:分别在治疗前和治疗后,取患者清晨空腹血液 5 mL,将其以 3 000 r/min 离心 10 min 后,取其血清使用酶联免疫吸附法(ELISA)检测 2 组患者血清内的 IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  含量等微炎状态指标,所有 ELISA 操作严格按照检测试剂盒说明书进行,本研究中所使用的 Human IL-6 ELISA Kits、Human IL-8 ELISA Kits 和 Human TNF- $\alpha$  ELISA Kits 等 ELISA 试剂盒均购自上海西塘生物科技有限公司。3)血管生成素样蛋白 3(ANGPTL3):于治疗前和治疗后 2 组患者常规肾活检,将所取的肾组织进行常规石蜡包埋固定,由病理科专人负责进行常规切片和 ANGPTL3 的免疫组化染色,经过脱蜡、一抗二抗孵育、显色等常规免疫组化染色流程后,观察肾小球中 ANGPTL3 的阳性细胞数,随机选取 10 个不同视野中肾小球中 ANGPTL3 的阳性表达情况进行计数,每个视野中的阳性细胞数该视野中的细胞数得到免疫组织化指数,10 个视野中得到免疫组化指数取平均值后进行统计学分析。

1.8 疗效判定标准 根据《中药新药临床研究指导原则》中“水肿”的相关内容制定<sup>[9]</sup>。分为显效、好转、无效。显效:水肿等临床症状完全消失,24 h 尿蛋白降低程度大于等于 40%,Alb 升高程度大于等于 3 单位;好转:水肿等临床明显改善,24 h 尿蛋白定量降低程度小于 40%、Alb 升高程度小于 3 单

位;无效:患者的临床症状、体征及生化指标均未见明显改善。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 20.00 统计软件进行分析,性别、肾病类型和临床疗效评价等数据采用 Pearson  $\chi^2$  检验;年龄、病程、生化指标、微炎状态和 ANGPTL3 等数据,若符合正态分布则采用两样本  $t$  检验进行组间比较;若不符合正态分布则采用两样本秩和检验;组内比较若符合正态分布采用配对  $t$  检验,若不符合正态分布采用秩和检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 黄葵胶囊治疗原发肾病综合征的临床疗效评价 根据疗效判定标准,临床疗效结果显示:观察组总有效率为 83.33%,而对照组总有效率为 65.00%,经  $\chi^2$  检验,2 组总有效率差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),黄葵胶囊对 PNS 具有一定的临床疗效。见表 2。

表 2 黄葵胶囊治疗原发肾病综合征的临床疗效评价

组别	显效(例)	好转(例)	无效(例)	总有效率(%)
观察组( $n=60$ )	30	20	10	83.33
对照组( $n=60$ )	18	21	21	65.00

2.2 黄葵胶囊对生化指标的影响 2 组患者治疗前 24 h 尿蛋白、Alb 和 Scr 等 3 个指标治疗前差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后 2 组 3 个指标中,24 h 尿蛋白和 Scr 均明显减少( $P < 0.05$ ),而 Alb 显著升高( $P < 0.05$ ),其中观察组黄葵胶囊对 24 h 尿蛋白和 Scr 的下降程度及 Alb 的提高程度均优于对照组( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 2 组患者黄葵胶囊的生化指标比较

组别	24 h 尿蛋白(g/d)	Alb(g/L)	Scr( $\mu$ mol/L)
观察组( $n=60$ )			
治疗前	5.98 $\pm$ 1.62	18.07 $\pm$ 5.63	128.56 $\pm$ 27.62
治疗后	1.29 $\pm$ 0.48 * $\Delta$	32.52 $\pm$ 8.74 * $\Delta$	115.54 $\pm$ 31.20 * $\Delta$
对照组( $n=60$ )			
治疗前	6.06 $\pm$ 1.85	18.14 $\pm$ 5.42	127.70 $\pm$ 28.24
治疗后	3.02 $\pm$ 0.83 *	28.21 $\pm$ 7.53 *	120.64 $\pm$ 32.38 *

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照比较, $\Delta P < 0.05$

2.3 黄葵胶囊对微炎状态的改变情况 2 组患者治疗前 IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  等 2 个微炎状态指标治疗前差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后 2 组 IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  均明显下调( $P < 0.05$ ),观察组黄葵胶囊对 IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  的下调程度优于对照组( $P < 0.05$ )。见表 4。

2.4 黄葵胶囊对血管生成素样蛋白 3 的影响 2

组患者治疗前 ANGPTL3 免疫组化指数未见明显统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 治疗后 2 组 ANGPTL3 免疫组化指数均明显降低 ( $P < 0.05$ ), 观察组黄葵胶囊对 ANGPTL3 免疫组化指数的降低程度优于对照组 ( $P < 0.05$ )。见图 1。

表 4 2 组患者微炎状态的比较

组别	IL-6 (ng/L)	IL-8 (pg/mL)	TNF- $\alpha$ (ng/L)
观察组 (n = 60)			
治疗前	114.68 $\pm$ 30.42	35.97 $\pm$ 4.63	156.78 $\pm$ 46.78
治疗后	57.78 $\pm$ 16.33 * $\Delta$	14.52 $\pm$ 5.11 * $\Delta$	70.24 $\pm$ 30.05 * $\Delta$
对照组 (n = 60)			
治疗前	115.07 $\pm$ 29.39	36.12 $\pm$ 4.72	160.04 $\pm$ 50.11
治疗后	78.06 $\pm$ 23.35 *	22.65 $\pm$ 4.54 *	92.51 $\pm$ 29.43 *

注:与治疗前比较, \*  $P < 0.05$ ; 与对照比较,  $\Delta P < 0.05$

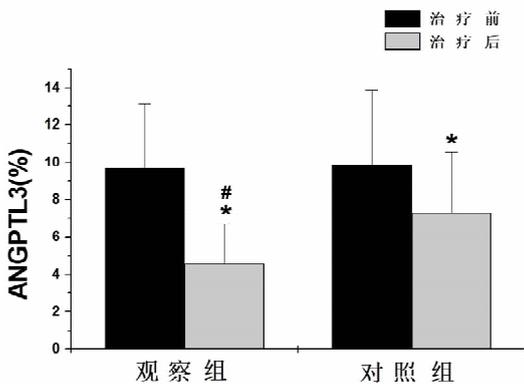


图 1 2 组患者 ANGPTL3 免疫组化指数比较

### 2.5 ANGPTL3 与 IL-6、IL-8 及 TNF- $\alpha$ 相关性分析

ANGPTL3 与 IL-6、IL-8 及 TNF- $\alpha$  均存在正相关性。见表 5。

表 5 ANGPTL3 与 IL-6、IL-8 及 TNF- $\alpha$  相关性分析比较

比较	IL-6		IL-8		TNF- $\alpha$	
	r	P 值	r	P 值	r	P 值
ANGPTL3 观察组 (n = 60)	0.89	0.000	0.90	0.000	0.93	0.000
3 对照组 (n = 60)	0.78	0.002	0.81	0.000	0.89	0.000

### 3 讨论

中医并无肾病综合症的病名记载,其属于“水肿”“关格”“胀满”等中医病名范畴,脾肾两虚是本病的主要病机。脾肾两脏是机体水液代谢的关键,脾气亏虚则水湿运化无权,肾虚则水湿气化不利,脾肾两虚致水湿内停,日久致水液滞留,泛滥于肌表,病久瘀血内生,最终水、湿、瘀血相互交错而成本病,因此健脾补肾、活血化瘀是治疗本病的关键。黄葵胶囊是中药黄蜀葵花提取物,首载于《嘉佑本草》一书。其归属于心、肾、膀胱三经,可有效治疗与此三经相关的疾病。黄葵胶囊可利尿通淋、清热解毒,善治肿胀、淋病、痈疮等病,《中药辞海》中曰:“黄蜀葵

花,性甘凉,可利水,可拔毒”,由此可见清热利湿、解毒消肿是黄葵胶囊的主要功用,其对湿、毒、热引起的病症有显著疗效。现代药理学研究进一步补充了黄葵胶囊的药用特性,研究表明黄蜀葵花是由 5 种黄酮类化合物单体组合而成,其分别是槲皮素、槲皮素-3-杨槐爽糖苷、槲皮素-3-葡萄糖苷、杨梅黄素及金丝桃苷,张晓暄等<sup>[10]</sup>发现槲皮素可明显下调肾脏组织中转化生长因子  $\beta 1$  的水平而发挥抑制肾间质纤维化形成的作用。徐向进<sup>[11]</sup>将糖尿病模型大鼠作用研究对象,发现槲皮素可通过抑制蛋白激酶 C 活性而介导调节模型大鼠的血糖水平,从而通过降血糖而实现改善肾脏组织形态及功能的目的。尹莲芳通过对肾病模型大鼠实验后证实杨梅黄素可抑制肾内髓 ATP 酶的活性,从而减少肾小管对钠的重吸收,与中医通过“治本”治疗肾病水肿的理念一一对应。还有学者<sup>[12-13]</sup>通过体外及体内的实验研究证实黄蜀葵花提取物有明显消炎、抑菌效应,还可抑制血小板聚集、清除氧自由基,通过清除循环系统免疫复合而实现降低蛋白尿、利尿等保护肾脏细胞的功能。由此我们认为黄葵胶囊治疗 PNS 具有临床及实验依据。

PNS 是肾内科常见的临床疾病之一,体液免疫及细胞免疫共同介导肾实质损害,从而导致本病的发生发展。目前临床多以糖皮质激素联合免疫抑制剂对 PNS 进行治疗,但明显肝肾毒性、骨髓抑制等不良反应限制了上述治疗方案的进一步推广,因此如何有效减少不良反应是临床增加 PNS 疗效成功的核心<sup>[14]</sup>。随着对 PNS 研究的不断深入,微炎反应在 PNS 的作用逐渐进入研究者的视线,有研究表明 PNS 机体长期处于微炎反应状态,此乃非病原微生物导致的具有一定隐匿性的微炎性反应状态,以机体体循环中炎性反应因子、炎性递质异常分泌为主要表现<sup>[15]</sup>。PNS 肾功能明显受损,机体代谢能力减弱,导致无法正常清除炎性反应因子如 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  等代谢产物,从而促使机体进入微炎状态;此外,PNS 患者氧化应激反应增强,清除氧自由基能力受损,导致其大量堆积,诱发炎性反应物生成后刺激单核细胞/巨噬细胞,进一步产生炎性反应因子。由此我们认为 PNS 机体长期处于微炎反应状态亦是导致病情发展恶化的关键,如若可纠正 PNS 的微炎状态则可实现病情的有效治疗<sup>[16]</sup>。基于上述考虑本研究在常规肾功能指标、脂代谢指标的基础上对微炎状态指标如 IL-6、IL-8 及 TNF- $\alpha$  进行观察,结果显示 2 组 PNS 治疗前 IL-6、IL-8 及 TNF- $\alpha$  水平确

明显高于正常数值,在经过一定干预手段治疗后2组患者 IL-6、IL-8 及 TNF- $\alpha$  水平均有不同程度下调,其中加用黄葵胶囊的患者下调的趋势更为明显,这提示黄葵胶囊确对 PNS 机体的微炎状态有明显的调节作用。

在研究中我们对2组患者免疫组化中 AN-GPTL3 的表达差异,ANGPTL3 是血管生成素家族的重要成员,与内皮细胞表面的 Perlecan 相结合后介导内皮细胞的黏附迁徙过程,从而影响肾小球内皮细胞的功能而参与蛋白尿的发生。有研究显示 AN-GPTL3 在不同病理改变的 PNS 肾组织中表达存在差异性,ANGPTL3 浓度升高与 PNS 肾功能受损程度呈正相关关系,故抑制 ANGPTL3 的表达可促进肾组织的修复<sup>[17]</sup>。本研究中我们发现加用黄葵胶囊的患者外周血 ANGPTL3 表达下降优于对照组,这提示黄葵胶囊改善 PNS 病情与抑制 ANGPTL3 的表达关系密切,此外我们通过相关性分析可知,AN-GPTL3 与 IL-6、IL-8 及 TNF- $\alpha$  均存在正相关性,这意味着通过抑制 ANGPTL3 表达亦可间接抑制 PNS 机体微炎反应状态,实现 PNS 的治疗。

#### 参考文献

- [1] Kopp J B. Global glomerulosclerosis in primary nephrotic syndrome: including age as a variable to predict renal outcomes[J]. *Kidney Int*, 2018, 93(5):1043-1044.
- [2] Huang WJ, Yang T, Liu CJ, et al. Traditional Chinese Medicine Based on Zheng Differentiation versus Angiotensin Receptor Blocker/Angiotensin converting Enzyme Antagonist in Efficacy of Treating Diabetic Kidney Disease: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials[J]. *World J Tradit Chin Med* 2019, 5(1):18-28.
- [3] 李艳君. 肾病方联合西药治疗原发性肾病综合征脾肾两虚证临床观察[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2017, 27(23):25-27.
- [4] Ku B, Fishbane S. Cyclical cardiorenal syndrome in late-stage kidney disease[J]. *Clin Nephrol*, 2018, 90(3):180-184.
- [5] 李文, 付文静, 邓英辉, 等. 成人原发性肾病综合征病理类型与血脂

代谢紊乱的关系[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(28):5500-5502.

- [6] Wu C, Yang P, Liu H, et al. Increased frequency of CCR7(+) CD4(+) T cells from patients with primary Sjögren's syndrome: An indicator of disease activity rather than of damage severity[J]. *Cytokine*, 2018, 110:9-17.
- [7] 顾莲芝, 卢爱萍, 罗萍, 等. 原发性肾病综合征患者 T 淋巴细胞亚群变化与糖皮质激素疗效的关系[J]. *白求恩医科大学学报*, 1999, 25(5):634-635.
- [8] 国家中医药管理局发布中华人民共和国中医药行业标准——《中医病证诊断疗效标准》[J]. *中医药管理杂志*, 1994, 5(6):2.
- [9] 孙学东. 对《中药新药临床研究指导原则》的理解及体会[J]. *中药新药与临床药理*, 1994, 5(3):1-5.
- [10] 张晓暄, 杨晓春, 远航, 等. 高表达 Klotho 基因对糖尿病大鼠肾脏保护作用的机制[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(15):4248-4251.
- [11] 徐向进, 林忆阳, 李春梅, 等. 瑞格列奈联合甘精胰岛素治疗 2 型糖尿病疗效观察(附 57 例分析)[J]. *福建医药杂志*, 2008, 30(3):116-118.
- [12] 程滢瑞, 陈玉根, 周锦勇, 等. 黄蜀葵花提取物对小鼠 IBD 的治疗作用及 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  表达的影响[J]. *南京中医药大学学报*, 2015, 31(1):32-34.
- [13] 李杰, 于人江, 林霞, 等. 黄蜀葵花提取物对兔口腔黏膜溃疡的药效学研究[J]. *山东中医药大学学报*, 2006, 30(6):497-498.
- [14] 刘长庚. 阿魏酸钠联合黄芪注射液对原发性肾病综合征患者凝血及免疫功能的影响[J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(5):658-661.
- [15] 刘运广, 曹珊, 林娜, 等. 槐杞黄颗粒联合泼尼松治疗儿童原发性肾病综合征疗效及对免疫功能影响的前瞻性随机对照研究[J]. *右江民族医学院学报*, 2017, 39(3):163-167.
- [16] Huh Y, Ji R R, Chen G. Neuroinflammation, Bone Marrow Stem Cells, and Chronic Pain[J]. *Front Immunol*, 2017, 8:1014.
- [17] 毛仁丽, 陈丽, 秦盼盼. 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[J]. *世界中医药*, 2018, 13(3):624-627.

(2019-04-26 收稿 责任编辑:徐颖)