

· 临床论著 ·

清肾颗粒对慢性肾功能衰竭湿热证患者 NF- κ B 信号通路的干预作用

王 东 王亿平 程 敏 程 皖 胡顺金 吕 勇 魏 玲 金 华 王立媛 任克军

摘要 目的 观察清肾颗粒对慢性肾功能衰竭(chronic renal failure, CRF)湿热证患者核转录因子(NF- κ B)信号转导通路中 NF- κ B p65、磷酸化 NF- κ B 抑制蛋白(p-I κ B α)表达的影响,探讨清肾颗粒治疗 CRF 患者的作用机制。**方法** 68 例 CRF 湿热证患者,按随机数字表法分为对照组和治疗组,每组 34 例,实际完成 63 例,治疗组 32 例,对照组 31 例,并设正常组 20 名。治疗组与对照组均给予西医基础治疗及中药保留灌肠,治疗组加服清肾颗粒,每日 3 次,每次 1 袋,疗程均为 8 周。观察患者临床疗效、治疗前后血肌酐(SCr)、肾小球滤过率估算值(eGFR)以及外周血中 NF- κ B p65、p-I κ B α 的水平变化及其与正常组比较。**结果** 治疗组临床疗效和中医证候疗效总有效率为 84.38% (27/32) 和 81.25% (26/32), 优于对照组的 54.84% (17/31) 和 51.61% (16/31), 差异有统计学意义($P < 0.01$)。与本组治疗前比较,治疗后治疗组 SCr 水平明显下降($P < 0.01$), eGFR 水平明显升高($P < 0.01$), 且优于对照组同期($P < 0.05$)。与正常组比较,治疗组和对照组治疗前 NF- κ B p65、p-I κ B α 水平升高($P < 0.01$); 与本组治疗前比较,治疗后治疗组 NF- κ B p65、p-I κ B α 水平均明显降低($P < 0.01$), 且均优于对照组同期($P < 0.01$)。**结论** 清肾颗粒能改善 CRF 湿热证患者的临床症状,降低 SCr、升高 eGFR 水平,具有保护肾功能的作用,其作用机制可能与降低外周血中 NF- κ B p65、p-I κ B α 水平有关。

关键词 慢性肾功能衰竭;清肾颗粒;湿热证;核转录因子- κ B p65、磷酸化 NF- κ B 抑制蛋白

Intervention of Qingshen Granule on NF- κ B Signal Pathway of Chronic Renal Failure Patients with Damp-heat Syndrome WANG Dong, WANG Yi-ping, CHENG Min, CHENG Wan, HU Shun-jin, LV Yong, WEI Ling, JIN Hua, WANG Li-yuan, and REN Ke-jun Department of Nephrology, First Affiliated Hospital, Anhui University of TCM, Hefei (230031)

ABSTRACT Objective To observe the effect of Qingshen Granule (QG) on expressions of nuclear factors- κ B p65 (NF- κ B p65) and phosphonated inhibitor of nuclear factor- κ B (p-I κ B α) in peripheral blood NF- κ B signal transduction pathway of chronic renal failure (CRF) patients with damp-heat syndrome (DHS), and to study possible mechanism. **Methods** Totally 68 CRF patients with DHS were assigned to the control group and the treatment group by random digit table, 34 in each group. Actually 63 patients completed, 32 in the treatment group and 31 in the control group. A normal group (20 cases) was set up. All patients received basic treatment of Western medicine (WM) and retention enema of Chinese medicine (CM). Patients in the treatment group additionally took QG, 1 package each time, 3 times per day. The therapeutic course for all was 8 weeks. The clinical efficacy, level of serum creatinine (SCr), estimated glomerular filtration rate (eGFR), the levels of NF- κ B p65 and p-I κ B α in peripheral blood were observed and measured before and after treatment. They were also compared with those of the normal group. **Results** The clinical efficacy and the total effective rate of CM syndrome were 84.38% (27/32) and 81.25% (26/32), superior to those of the control group [54.84% (17/31), 51.61%

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81473673, 81403372);安徽省自然科学基金资助项目(No. 1508085MH198)

作者单位:安徽中医药大学第一附属医院肾内科(合肥 230031)

通讯作者:王亿平, Tel: 0551-62850082, E-mail: Wypwyp54@aliyun.com

DOI: 10.7661/CJIM.2017.01.0023

(16/31); $P < 0.01$]. Compared with before treatment, the level of SCr was obviously lower, and eGFR was obviously higher in the treatment group after treatment ($P < 0.01$). They were better than those of the control group after treatment ($P < 0.05$). Compared with the normal group, the levels of NF- κ B p65 and p-I κ B α were significantly higher in the treatment group and the control group before treatment ($P < 0.01$). Compared with before treatment, the levels of NF- κ B p65 and p-I κ B α were obviously lowered in the treatment group after treatment ($P < 0.01$). They were also better than those of the control group after treatment ($P < 0.05$). Conclusions QG could improve clinical symptoms of CRF patients with DHS, decrease SCr level, and increase eGFR level. It could protect renal function. Its mechanism might possibly be related with reducing peripheral blood levels of NF- κ B p65 and p-I κ B α .

KEYWORDS chronic renal failure; Qingshen Granule; damp-heat syndrome; nuclear factors- κ B p65; phosphonated inhibitor of nuclear factor- κ B

慢性肾功能衰竭 (chronic renal failure, CRF) 的进展是一个不可逆转的过程, 最终导致终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 的发生, 其病理基础是肾脏纤维化。研究证实核转录因子- κ B (nuclear factors- κ B, NF- κ B) 信号通路作为免疫和炎症反应的主要信号通路, 直接参与肾脏纤维化的发生、发展过程中^[1,2]。清肾颗粒作为本院院内制剂, 前期研究发现清肾颗粒可以降低 CRF 湿热证患者纤维连接蛋白、 α -平滑肌肌动蛋白、转化生长因子- β_1 等炎症因子的水平, 改善肾脏纤维化^[3-7]。本研究以 CRF 湿热证患者为研究对象, 进一步观察清肾颗粒对 CRF 湿热证患者外周血 NF- κ B 信号转导通路中核转录因子- κ B p65 (nuclear factors- κ B p65, NF- κ B p65)、磷酸化 NF- κ B 抑制蛋白 (phosphonated inhibitor of nuclear factors- κ B, p-I κ B α) 表达的影响, 深入探讨其作用机制, 现将结果报告如下。

资料与方法

1 诊断标准 西医诊断标准参照 2012 年国际肾脏病组织“肾脏病: 改善全球预后” (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) 诊断及分期标准^[8]。中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[9] 制定。恶心、呕吐、食少纳呆、身重困倦、口干、口苦、脘腹胀满、口中黏腻、舌苔黄腻。具备 3 项及以上 (其中舌苔黄腻必备) 即可辨证为湿热证。中医症状量化评分标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[9] 的标准, 按轻、中、重度分别记 2、4、6 分。

2 纳入标准 (1) 年龄 18 ~ 70 岁; (2) 慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 3 ~ 5 期, 未行肾脏替代治疗; (3) 符合中医 CRF 湿热证辨证标准; (4) 血压、感染、代谢性酸中毒得到有效控制, 病情稳

定 2 周以上; (5) 自愿参加临床试验, 并签署知情同意书。

3 排除标准 (1) 孕妇或哺乳期患者; (2) 无法配合治疗, 如精神病患者; (3) 正在服用免疫抑制剂或患有严重疾病, 影响疗效判定者; (4) 已知对该研究中某种药物过敏者; (5) 正在参加其他临床试验者。

4 一般资料 68 例为 2013 年 4 月—2014 年 8 月在安徽中医药大学第一附属医院住院的 CRF 湿热证患者, 按入院顺序分为 1 ~ 68 号, 取随机数字表第 28 行第 1 列 ~ 第 30 行第 17 列计 68 个随机数字, 单数为治疗组, 双数为对照组。因出差断服清肾颗粒 2 例, 加服金水宝剔除 3 例, 实际完成病例 63 例, 治疗组 32 例, 对照组 31 例。治疗组 32 例中, 男性 18 例, 女性 14 例, 平均年龄 (50.20 ± 12.43) 岁, 平均病程 (5.49 ± 3.01) 年; 基础疾病中慢性肾炎 17 例, 高血压肾病 8 例, 糖尿病肾病 6 例, 多囊肾 1 例; CKD 3 期 9 例, CKD 4 期 15 例, CKD 5 期 8 例。对照组 31 例中, 男性 17 例, 女性 14 例, 平均年龄 (51.21 ± 10.92) 岁, 平均病程 (6.53 ± 4.19) 年, 基础疾病中慢性肾炎 16 例, 高血压肾病 9 例, 糖尿病肾病 5 例, 多囊肾 1 例; CKD 3 期 6 例, CKD 4 期 16 例, CKD 5 期 9 例。两组患者性别、年龄、基础疾病、病程等比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。从同期来本院体检的健康人中选取 20 名作为正常组, 其中男性 8 名, 女性 12 名, 平均年龄 (49.59 ± 13.43) 岁。本研究方案经安徽中医药大学第一附属医院伦理委员会批准 (批准号: 2013AH-028)。

5 治疗方法 治疗组和对照组患者均给予中药保留灌肠及西医基础治疗。中药保留灌肠: 黄芩解毒泄浊颗粒 II 号 (由生大黄 20 g 六月雪 30 g 土茯苓 30 g 槐花米 30 g 煅龙骨 30 g 煅牡蛎 30 g 组

成,院内制剂,合卫药批字(92)0089),配液 150 mL,保留灌肠 30 min 以上,每日 1 次。西医基础治疗:积极治疗 CRF 的原发病、控制血压、加强饮食指导^[10]等。治疗组加服清肾颗粒(院内制剂,生产批号:20121108,每袋由生大黄 8 g 白花蛇舌草 30 g 益母草 20 g 白豆蔻 10 g 茵陈 20 g 车前草 10 g 扁豆 10 g 白术 10 g 泽泻 10 g 猪苓 10 g 茯苓 10 g 丹参 30 g 薏苡仁 15 g 黄连 10 g 组成,安徽中医药大学第一附属医院制剂中心加工而成),每次 1 袋,每日 3 次。两组疗程均为 8 周(如患者出院可以自行将灌肠药用温水配制成 150 mL 进行灌肠)。

6 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[9]制定。临床疾病疗效分显效、有效、稳定和无效。显效:肾小球滤过率估算值(estimated glomerular filtration rate, eGFR)增加 $\geq 20\%$ 。有效:eGFR 增加 $\geq 10\%$ 。稳定:eGFR 无降低,或增加 $< 10\%$ 。无效:eGFR 降低。临床疗效有效率(%)=(显效病例数+有效病例数+稳定病例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。中医证候疗效分临床痊愈、显效、有效和无效。临床痊愈:证候积分减少 $\geq 95\%$ 。显效:证候积分减少 $\geq 70\%$ 。有效:证候积分减少 $\geq 30\%$ 。无效:证候积分减少 $< 30\%$ 。计算公式(尼莫地平法):证候积分减少率(%)=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。证候有效率(%)=(临床痊愈病例数+显效病例数+有效病例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。

7 血肌酐(serum creatinine, SCr)及 eGFR 检测 采用常规生化法检测治疗前后两组患者 SCr 水平,并用 MDRD 公式估算 eGFR^[11]。

8 NF- κ B p65、p-I κ B α 检测 采用双抗体夹心酶联免疫吸附(ELISA)法检测治疗前后所有患者外周血中 NF- κ B p65、p-I κ B α 水平,主要试剂 NF- κ B p65 和 p-I κ B α 均来源于上海凯博生化试剂有限公司,批号

分别为 KB1384 和 KB1367。

9 安全性指标 安全性指标有血、尿、便常规,肝功能,心电图等。

10 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布及方差齐性,采用 t 检验和单因素方差分析,否则采用非参数检验。计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组患者临床疾病疗效比较(表 1) 治疗组临床疾病疗效总有效率为 84.38%(27/32)高于对照组 54.84%(17/31),差异有统计学意义($\chi^2 = 6.522, P < 0.01$)。

2 两组患者中医证候疗效比较(表 2) 治疗组中医证候总有效率 81.25%(26/32)高于对照组 51.61%(16/31),差异有统计学意义($\chi^2 = 6.224, P < 0.01$)。

3 两组患者治疗前后 SCr 及 eGFR 水平比较(表 3) 两组治疗前 SCr、eGFR 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗前后对照组 SCr、eGFR 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与本组治疗前比较,治疗后治疗组 SCr 水平明显下降($P < 0.01$),eGFR 水平明显升高($P < 0.01$),且优于对照组同期($P < 0.05$)。

4 各组外周血中 NF- κ B p65 及 p-I κ B α 水平比较(表 4) 与正常组比较,治疗组和对照组治疗前 NF- κ B p65、p-I κ B α 水平升高($P < 0.01$);与本组治疗前比较,治疗后治疗组 NF- κ B p65、p-I κ B α 水平均明显降低($P < 0.01$),且均优于对照组同期($P < 0.01$)。

5 安全性指标及不良事件观察 服用清肾颗粒患者治疗后安全性指标检测无异常变化,临床未见不良反应。

表 1 两组患者临床疾病疗效比较 [例(%)]

组别	例数	显效	有效	稳定	无效	总有效
对照	31	1(3.23)	2(6.45)	14(45.16)	14(45.16)	17(54.84)
治疗	32	16(50.00)	7(21.88)	4(12.50)	5(15.62)	27(84.38)*

注:与对照组比较,* $P < 0.01$

表 2 两组患者中医证候疗效比较 [例(%)]

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照	31	3(9.68)	6(19.35)	7(22.58)	15(48.39)	16(51.61)
治疗	32	8(25.00)	10(31.25)	8(25.00)	6(18.75)	26(81.25)*

注:与对照组比较,* $P < 0.01$

表 3 两组患者治疗前后 SCr 及 eGFR

水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	SCr ($\mu\text{mol/L}$)	eGFR [$\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]
对照	31	治疗前	321.34 $\pm$ 147.78	23.95 $\pm$ 12.15
		治疗后	338.33 $\pm$ 168.12	20.83 $\pm$ 13.42
治疗	32	治疗前	310.53 $\pm$ 152.61	25.17 $\pm$ 15.74
		治疗后	220.62 $\pm$ 134.43 ^{*△}	38.52 $\pm$ 15.38 ^{*△}

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.01$;与同期对照组比较,[△] $P < 0.05$ 表 4 各组外周血中 NF- κ B p65 及 p-I κ B α 水平比较 (ng/mL , $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	NF- κ B p65	p-I κ B α
正常	20	治疗前	0.11 $\pm$ 0.08	0.13 $\pm$ 0.01
对照	31	治疗前	0.89 $\pm$ 0.39 [*]	0.97 $\pm$ 0.04 [*]
		治疗后	0.85 $\pm$ 0.43	0.97 $\pm$ 0.05
治疗	32	治疗前	0.87 $\pm$ 0.42 [*]	0.95 $\pm$ 0.03 [*]
		治疗后	0.53 $\pm$ 0.37 ^{△▲}	0.47 $\pm$ 0.02 ^{△▲}

注:与正常组比较,^{*} $P < 0.01$;与本组治疗前比较,[△] $P < 0.01$;与同期对照组比较,[▲] $P < 0.01$

讨 论

肾脏纤维化是各种肾脏疾病进展到 CRF 的共同途径和主要病理基础,主要包括肾小球硬化和肾间质纤维化(renal interstitial fibrosis, RIF),而 RIF 与肾功能的减退尤为密切^[12-14]。NF- κ B 信号通路是 RIF 的中心环节之一^[15],活化的 NF- κ B 可能启动了肾小管上皮细胞转分化的发生^[16]。NF- κ B 的经典激活途径与 NF- κ B/Rel 蛋白家族中的 p65、c-Rel 和 p50 有关;该条途径由 I κ B 激酶(I κ B kinase, IKK)、I κ B 及 NF- κ B 组成。其中 IKK α 结构的改变是 IKK 激活的重要因素之一;I κ B α 是 I κ B 的家族成员,其本身是 NF- κ B 的反应基因,是调控 NF- κ B 活性的结构基础,其磷酸化形式(p-I κ B α)是在上游激酶 IKK 作用下的产物^[17]。检测 NF- κ B 的 p65 亚基(NF- κ B p65 蛋白)、磷酸化 NF- κ B p65 的抑制蛋白(p-I κ B α 蛋白)的表达,是探讨 NF- κ B 信号转导通路的重要基础。该条途径在受到缺血缺氧、感染等刺激时, I κ B 即被蛋白激酶磷酸化后降解, NF- κ B 活化后进入细胞核与相应的靶基因相结合,启动下游靶基因转录,导致促炎细胞因子、自由基等炎症介质的产生,引起肾脏的病变^[18]。本研究结果显示:CRF 湿热证患者治疗前 NF- κ B p65、p-I κ B α 水平均高于正常组($P < 0.01$);治疗后治疗组 NF- κ B p65、p-I κ B α 水平均较治疗前明显降低,治疗组优于对照组($P < 0.01$)。

中医学虽无“肾纤维化”一词,但“肾纤维化”与中医学中“久病入络”、“久病必瘀”理论相吻合。正虚、湿热、湿浊、瘀血等均是导致和促进慢性肾纤维化的重要病理因素^[19-21]。中医药在防治肾纤维化方面有一定的疗效,中药具有抗肾纤维化延缓 CRF 进展的作用。陈晔等^[22]发现健脾清化方可下调肾纤维大鼠肿瘤坏死因子- α 的表达,从而减轻肾脏炎症反应,实现抗肾纤维化的作用。张琳琪等^[23]研究发现,益肾化瘀方可能通过抑制单侧输尿管梗阻模型大鼠肾组织中转化生长因子- β_1 的高表达,上调 Smad7 的表达,从而减轻 RIF^[24]。通过多年的临床经验,研制出清肾颗粒,方中生大黄清热、化瘀、泄浊为君药;黄连、白花蛇舌草、茵陈为臣药,加强清热利湿之力;佐以猪苓、茯苓、车前草、扁豆、白豆蔻、薏苡仁、白术、泽泻健脾利湿及丹参、益母草活血化瘀。诸药合用,具有清热化湿祛瘀之功效,已显示良好的临床疗效^[3-7]。本研究结果显示:治疗组临床疾病疗效和中医证候疗效总有效率为 84.38% 和 81.25%,优于对照组的 54.84% 和 51.61% ($P < 0.01$);亦可降低 SCr、升高 eGFR 水平($P < 0.01$),优于对照组($P < 0.05$)。

NF- κ B 信号通路作为免疫和炎症反应的主要信号通路,直接参与 RIF,本研究采用随机对照的研究方法并通过 ELISA 法检测外周血中 NF- κ B p65 和 p-I κ B α 水平,结果显示清肾颗粒能调节 NF- κ B 信号通路,数据真实、可靠。本研究的局限性为观察时间短、样本量不够多,下一步有待于大样本、多中心的临床研究进一步证实。综上所述,清肾颗粒可改善患者的临床症状,具有保护肾功能的作用,安全性好,其作用机制可能与抑制 NF- κ B 信号通路,降低外周血中 NF- κ B p65、p-I κ B α 水平有关。

参 考 文 献

- [1] Huang W, Xu L, Zhou X, et al. High glucose induces activation of NF- κ B inflammatory signaling through I κ B α sumoylation in rat mesangial cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 438 (3): 568-574.
- [2] Danilewicz M, Wagrowska-Danilewicz M. The immunoexpression of glomerular NF- κ B in proteinuric patients with proliferative and non-proliferative glomerulopathies [J]. Pol J Pathol, 2013, 64 (2): 78-83.
- [3] 王亿平,王东,程皖,等.清肾颗粒对湿热型慢性肾衰竭急剧加重患者血浆 P-选择素及细胞间黏附分子-1 的干预作用 [J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(11):

- 982-985.
- [4] 王亿平,司燕燕,吕勇,等. 清肾颗粒对湿热型慢性肾衰竭急剧加重患者肾功能及 TGF- β 1 和 BMP-7 的干预作用[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014, 15(3): 242-244.
- [5] 王亿平,戴昭秋,王东,等. 清肾颗粒对慢性肾衰竭湿热证患者血清纤维连接蛋白和 α -平滑肌肌动蛋白的影响[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(3): 872-875.
- [6] 王亿平,丁仁华,王东,等. 慢性肾衰竭急剧加重湿热证患者血清 FGF23 水平变化与钙磷代谢的相关性及清肾颗粒的干预作用[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16(8): 687-690.
- [7] 王亿平,章雪莲,王东,等. 清肾颗粒对慢性肾衰竭湿热证患者肾纤维化的治疗作用及其机制[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22(6): 561-564.
- [8] Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report[J]. *Kidney Int*, 2011, 80(1): 17-28.
- [9] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:163-168.
- [10] α 酮酸制剂在肾内科应用专家协作组. 慢性肾脏病蛋白营养治疗共识[J]. 中华肾脏病杂志, 2005, 21(7): 421-424.
- [11] 全国肾小球滤过率估算课题协作组. MDRD 方程在我国慢性肾脏病患者中的改良和评估[J]. 中华肾脏病杂志, 2006, 22(10): 589-595.
- [12] Murugavel P, Xiaoxu Z, Yanli Y, et al. Blocking Sirtuin 1 and 2 inhibits renal interstitial fibroblast activation and attenuates renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2014, 350(2): 243-256.
- [13] Elisabeth S, Veronika W, Jens S. Cyclic nucleotide signaling in kidney fibrosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(2): 2320-2351.
- [14] Alton BF, Robert BC. Renal interstitial fibrosis: mechanisms and evaluation in current opinion in nephrology and hypertension [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2012, 21(3): 289-300.
- [15] Chen P, Shi Q, Xu X, et al. Quercetin suppresses NF- κ B and MCP-1 expression in a high glucose-induced human mesangial cell proliferation model [J]. *Int J Molec Med*, 2012, 30(1): 119-125.
- [16] 陈伟,梁东,姚翠微,等. IL-18 对 HK-2 细胞 E-钙粘蛋白表达的作用及其可能的胞内信号途径[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2009, 25(7): 609-611.
- [17] 陈晨,金玉. 氧化苦参碱对阿霉素大鼠慢性肾纤维化组织中核因子- κ B 表达的影响[J]. 南方医科大学学报, 2007, 27(3): 345-349.
- [18] Zhang NN, Sun QS, Chen Z, et al. Homeostatic regulatory role of Pokemon in NF- κ B signaling: stimulating both p65 and I κ B α expression in human hepatocellular carcinoma cells [J]. *Mol Cell Biochem*, 2013, 372(2): 57-64.
- [19] 高坤,孙伟,周栋,等. 慢性肾脏病中医证型分布及演变规律研究[J]. 江苏中医药, 2008, 40(6): 33-35.
- [20] 聂莉芳,欧阳晃平,韩东彦. 200 例慢性肾功能衰竭证候分布特点与分析[J]. 中医研究, 2006, 19(4): 29-31.
- [21] 吕勇,魏玲,金华,等. 曹氏益肾方辨治慢性肾衰竭 68 例[J]. 安徽中医药大学学报, 2014, 33(3): 9-12.
- [22] 陈晔,何立群. 健脾清化方在肾小球硬化大鼠中抗肾纤维化的作用及其机制[J]. 中国医学科学院学报, 2014, 36(5): 461-465.
- [23] 张琳琪,赵永钦,刘瑞勇. 益肾化瘀方对单侧输尿管结扎大鼠转化生长因子 β 1、Smad7 信号蛋白表达的影响[J]. 中医杂志, 2014, 55(17): 1498-1501.
- [24] 王水华,陈帮明,刘永芳,等. 排毒保肾丸对 5/6 肾切除大鼠肾纤维化的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(1): 71-78.

(收稿:2016-06-26 修回:2016-10-26)