· 临床论著 ·

川黄 1 号方对慢性肾脏病 3 期患者肾功能及微炎症状态的影响

龚学忠[1] 周令芳[2] 王 骞[1] 汤晓春[1] 钱玉润[2] 王跃荣[3] 吕 岚[3] 周家俊[1]

摘要 目的 观察川黄 1 号方对慢性肾脏病(CKD)3 期患者肾功能及微炎症状态的影响。**方法** 采用 SAS 软件随机程序将 60 例 CKD 3 期患者分为川黄 1 号方组(治疗组)及氯沙坦组(对照组),每组 30 例。两组患者除基础治疗外,治疗组予川黄 1 号方汤剂 400 mL,每日 1 剂;对照组予氯沙坦钾片治疗,每日 50 ~ 100 mg,均用药 24 周。比较两组治疗前后血清肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、肾小球滤过率(eGFR)、尿酸(UA)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素 -6(IL-6)水平、24 h 尿蛋白定量(24 h U-pro)及尿微量白蛋白(U-Alb)变化,并比较两组疗效。**结果** 与治疗前比较,治疗组治疗后 SCr、BUN 明显下降 ($P<0.05$, $P<0.01$),同时 eGFR 上升($P<0.05$);对照组仅 UA 明显下降($P<0.05$),SCr、BUN、eGFR 改变不明显。两组治疗后 SCr、BUN、eGFR、UA 水平比较,差异均有统计学意义 ($P<0.05$, $P<0.01$)。与治疗前比较,治疗后治疗组 24 h U-pro 降低($P<0.05$),但降低程度不及对照组,对照组 U-Alb 明显降低($P<0.01$),两组治疗后 24 h U-pro 及 U-Alb 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。与治疗前比较,治疗后两组 hs-CRP 均明显降低($P<0.05$),但仅治疗组血清 TNF-α、IL-6 明显下降($P<0.05$)。治疗组总有效率(70.00%,21/30)明显高于对照组(43.33%,13/30),差异有统计学意义($P<0.01$)。**结论** 川黄 1 号方能有效保护 CKD 3 期患者的肾功能,改善微炎症状态。

关键词 慢性肾脏病;微炎症;川黄 1 号方;肿瘤坏死因子-α;白细胞介素 -6

Effect of Chuanhuang No. 1 Recipe on Renal Function and Micro-inflammation in Phase 3 Chronic Kidney Disease Patients

GONG Xue-zhong[1], ZHOU Ling-fang[2], WANG Qian[1], TANG Xiao-chun[1], QIAN Yu-run[2], WANG Yue-rong[3], LU Lan[3], and ZHOU Jia-jun[1] *1 Department of Nephrology, Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai (200071), China; 2 Department of Nephrology, Shanghai Municipal No. 3 People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University (201999), China; 3 Unit of Laboratory Testing, Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai (200071), China*

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of Chuanhuang No. 1 Recipe (CHR) on renal function and micro-inflammation in phase 3 chronic kidney disease (CKD) patients. **Methods** Totally 60 phase 3 CKD patients were randomly assigned to the treatment group (treated by CHR) and the control group (treated by Losartan Potassium), 30 in each group. All patients received basic treatment. Patients in the treatment group took CHR decoction, 400 mL each time, one dose per day, while those in the control group took Losartan Potassium, 50 –100 mg per day. All medication lasted for 24 weeks. Changes of serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), estimated glomerular filtration rate (eGFR), serum uric acid (UA), 24 h urinary protein excretion (24 h U-pro), urinary microalbumin (U-Alb), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), serum tumor necrosis factor (TNF)-α, and serum IL-6 were detected

基金项目:国家自然科学基金青年项目(No. 81001509);国家自然科学基金面上项目(No. 81373614)

作者单位:1.上海市中医医院肾内科(上海 200071);2.上海交通大学医学院附属第三人民医院肾内科(上海 201999);3.上海市中医医院检验科(上海 200071)

通讯作者:龚学忠,Tel. 021 –56639828,E-mail:shnanshan@hotmail.com

DOI: 10.7661/CJIM.2015.02.0137

中国中西医结合杂志

and compared before and after treatment. Efficacy was also compared. Results　Compared with before treatment, SCr and BUN significantly decreased in the treatment group ($P<0.05$, $P<0.01$); eGFR increased ($P<0.05$). Only UA obviously decreased in the control group ($P<0.05$), but with no obvious change in SCr, BUN, or eGFR. Compared with before treatment, 24 h U-pro decreased after treatment in the treatment group ($P<0.05$), but with less decreased level when compared with the control group. U-Alb was also significantly decreased in the control group ($P<0.01$). There was statistical difference in 24 h U-pro and U-Alb between the two groups after treatment ($P<0.05$). Compared with before treatment, hs-CRP obviously decreased after treatment in the two groups, but serum levels of TNF-α and IL-6 obviously decreased only in the treatment group ($P<0.05$). The total effective rate was obviously higher in the treatment group than in the control group (70.00% *vs* 43.33%, $P<0.01$). Conclusion　CHR could efficiently improve the renal function of phase 3 CKD patients and alleviate the micro-inflammation.

KEYWORDS　chronic kidney disease; micro-inflammation; Chuanhuang No. 1 Recipe; tumor necrosis factor α; IL-6

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)已成为威胁人类健康的重要公共卫生问题,受到全球范围的广泛关注。2012 年发表的"中国慢性肾脏病患病率的横断面调查"数据显示,虽然我国 CKD 3、4 期的患病率略低于欧美等发达国家,但 CKD 的总患病率已达 10.8%,和欧美相近,总人数将近 1.2 亿[1]。加强 CKD 的防治势在必行。中医中药在保护肾功能、延缓 CKD 进展等方面具有独特优势[2],值得重视。

CKD 除了最终诱使终末期肾病(ESRD)外,另一个显著危害在于增加心血管病风险。近期发表的一项超过 100 万受试者的临床荟萃分析显示,CKD 3 期患者的心血管病死率和全因病死率均显著增加[3]。在此过程中,全身微炎症扮演了重要角色[4]。

川黄 1 号方是上海市中医医院治疗急、慢性肾功能不全的经验方,以制大黄、川芎为主药,具有扶正泄浊、解毒化瘀的功效。前期动物实验研究表明,制大黄—川芎药对具有防治造影剂诱发的急性肾损伤,抑制炎症因子等作用[5,6]。本课题组于 2011 年 1 月—2013 年 10 月开展川黄 1 号方对 CKD 3 期患者肾功能及全身微炎症影响的随机、对照临床研究,现将结果报道如下。

资料与方法

1　诊断标准　参照美国肾脏病基金会[kidney disease outcome quality initiative(K-DOQI)]指南中的 CKD 3 期诊断标准[7],即肾小球滤过率(eGFR)在 30 ~ 60 mL/(min · 1.73 m^2)之间。

2　中医辨证分型标准　参照《中药新药临床研究指导原则》[8]及中华中医药学会肾病分会"慢性肾衰竭的诊断、脾肾气虚、毒瘀互结证型辨证分型及疗效评定(试行方案)"[9]制定症状积分评定标准。主症:(1)倦怠乏力或气短懒言;(2)恶心呕吐;(3)面色晦暗;(4)腰膝酸软。次症:(1)脘腹胀满;(2)食少纳呆;(3)肌肤甲错;(4)舌苔厚腻;(5)舌质紫暗或有瘀点瘀斑。辨证符合主证 4 项;或符合主证(1)、(2)、(4)项兼次症(1)、(4)或(1)、(5);或符合主证(1)、(4)兼次症(1)、(4)、(5)或(1)、(3)、(4);或符合主证(1)、(3)、(4)兼次症(2)、(4)即可诊断。

3　纳入、排除、脱落及剔除标准　纳入标准:(1)符合西医诊断及中医辨证分型标准的 CKD 3 期患者,MDRD 公式计算 eGFR 在 30 ~ 60 mL/(min · 1.73 m^2)之间;(2)年龄 18 ~75 岁;(3)自愿接受治疗,签署知情同意书;(4)24 h 尿蛋白定量(24 h U-pro)0.5 ~2.0 g/24 h;(5)血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(angiotensin Ⅱ receptor antagonists, ARB)治疗者已完成 2 周洗脱期,或入组前未使用 ACEI/ARB;(6)感染、酸中毒、电解质紊乱等加重因素得到有效控制;(7)中医辨证符合脾肾气虚、毒瘀互结证型。排除标准:(1)妊娠或计划妊娠及哺乳期妇女;(2)合并有其他脏器严重原发性疾病急需立即治疗,或有恶性肿瘤、活动性结核等消耗性系统疾病;(3)严重感染、水、电解质及酸碱平衡紊乱未纠正;(4)急性肾功能衰竭者,肾移植术后;(5)精神病患者、不能合作者;(6)正在参加其他药物临床试验者或 3 个月内参加过其他临床试验者。脱落标准:(1)观察中自然脱落、失访者;(2)受试者发生并发症或特殊生理变化等不宜继续接受试验,自行退出。剔除标准:(1)对本药过敏者;(2)纳入后发现不符合纳入标准者。

4　一般资料　选择上海市中医医院肾内科、上海

市第三人民医院肾内科 2011 年 1 月—2013 年 10 月门诊和住院收治的 CKD 3 期患者。基于氯沙坦片对 CKD 3 期患者 24 h U-pro 下降的预期为(0.30 ± 0.10)g/24 h 进行样本量估算[10]。采用双侧 t 检验,α =0.05、检验效能 =80%,每组需 29 例患者。本研究共纳入 60 例患者,采用统计软件产生随机编号,根据患者进入临床观察顺序,选择相应随机编号并随机分为川黄 1 号方组(简称治疗组)与氯沙坦钾片组(简称对照组),每组 30 例。其中治疗组慢性肾小球肾炎 19 例,糖尿病肾病 3 例,高血压性肾病 6 例,多囊肾 2 例;对照组慢性肾小球肾炎 20 例,糖尿病肾病 4 例,高血压性肾病 6 例。两组年龄、性别构成、血清肌酐(SCr)、24 h U-pro 等比较(表 1),差异无统计学意义(P >0.05)。本研究经本院伦理委员会批准。

5 治疗方法 洗脱期遵照纳入标准(5),进入正式试验的所有患者均接受低盐、优质低蛋白质饮食[蛋白质摄入量为 0.6 ~0.8 g/(kg · d)],纠正水、电解质、酸碱平衡紊乱,控制血压(90/60 mmHg < 血压靶目标值 <140/80 mmHg),改善贫血,纠正肾性骨病等基础治疗。治疗组在基础治疗基础上加服川黄 1 号方(制大黄 15 g 川芎 10 g 黄连3 g 党参 10 g 虎杖 15 g 山茱萸10 g 鬼箭羽18 g)。每日 1 剂,煎 400 mL,分 2 次服,每次200 mL。治疗组控制血压首选钙离子拮抗剂,并禁用 ARB 或 ACEI 类药物。对照组在基础治疗的基础上予氯沙坦钾片(商品名:科素亚,默沙东制药有限公司,批号:B01007076),每日 50 ~100 mg,以使血压达到靶目标;如科素亚每日 100 mg 仍不能血压达标,则联用钙离子拮抗剂。两组均连续用药 24 周。

6 观察指标 (1)中医临床症状积分、eGFR、24 h U-pro、U-Alb、SCr、血清尿素氮(BUN)、血尿酸(UA),每 4 周随访 1 次,留取血、尿标本。(2)炎症指标:超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)及肿瘤坏死因子-α(TNF-α)。其中 SCr、BUN、UA、hs-CRP 采用全自动生化分析仪(德国西门子,型号:AOVIA 1800)进行测定,血清 IL-6、TNF-α 采用 ELISA 方法(试剂盒购自 R&D Systems, Minneapolis, MN)检测。安全性指标包括血、便常规及肝功能。

7 疗效判定标准 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》[8]制定。显效:(1)临床症状积分减少≥60%;(2) SCr 降低≥20%;有效:(1)临床症状积分减少≥30%;(2) SCr 降低≥10%;稳定:(1)临床症状有所改善,积分减少 <30%;(2)SCr 无增加或降低 <10%;无效:(1)临床症状未改善或反而加重;(2) SCr 增加。总有效率 =(显效例数 + 有效例数)/各组总例数。

8 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验。计数资料以百分比表示,两样本率比较采用 χ^2 检验。P <0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 病例完成情况 本研究共纳入 60 例患者,均完成整个临床试验,无脱落。

2 两组治疗前后肾功能比较(表 2) 与治疗前比较,治疗后治疗组 eGFR 明显升高(P <0.05),SCr、BUN 明显下降(P <0.05, P <0.01),治疗组治疗前后 UA 水平比较,差异无统计学意义(P >0.05)。与治疗前比较,对照组治疗后 UA 明显降低(P <0.05),治疗前后 SCr、BUN 及 eGFR 比较,差异无统计学意义(P >0.05)。两组治疗后 SCr、BUN、eGFR 及 UA 水平比较,差异均有统计学意义(P <0.05, P <0.01)。

表 1 两组一般情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	SCr(μmol/L)	eGFR [mL/(min · 1.73 m²)]	24 h U-pro (g/24 h)
治疗	30	13/17	62.35 ±12.50	186.59 ±30.43	38.77 ±6.75	1.08 ±0.39
对照	30	15/15	60.48 ±13.08	179.23 ±28.95	39.85 ±7.60	1.15 ±0.50

表 2 两组治疗前后肾功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	eGFR [mL/(min · 1.73 m²)]	SCr (μmol/L)	BUN(mmol/L)	UA(μmol/L)
治疗	30	治疗前	38.77 ±6.75	186.59 ±30.43	9.36 ±0.77	517.24 ±60.43
		治疗后	44.90 ±8.33 *△	150.50 ±15.70 *△	6.10 ±0.32 **△△	487.24 ±37.25△
对照	30	治疗前	39.85 ±7.60	179.23 ±28.95	9.17 ±0.65	502.60 ±55.10
		治疗后	38.12 ±7.50	182.30 ±20.46	9.65 ±0.58	390.32 ±25.36 *

注:与本组治疗前比较,*P <0.05,**P <0.01;与对照组同期比较,△P <0.05,△△P <0.01

中国中西医结合杂志

3　两组治疗前后 24 h U-pro 及 U-Alb 水平比较（表 3）　与治疗前比较，治疗后两组 24 h U-pro 均明显降低，其中对照组较治疗组降低程度更明显（$P<0.05$，$P<0.01$）。治疗后对照组 U-Alb 水平明显降低（$P<0.01$），治疗组治疗前后比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。两组治疗后 24 h U-pro 及 U-Alb 水平比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。

表 3　两组治疗前后 24 h U-pro 及 U-Alb 水平比较　（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	时间	24 h U-pro（g/24 h）	U-Alb（mg/L）
治疗	30	治疗前	1.08 ±0.39	286.59 ±40.43
		治疗后	0.81 ±0.14 *△	307.50 ±65.70△
对照	30	治疗前	1.15 ±0.50	279.23 ±68.95
		治疗后	0.54 ±0.20 **	227.30 ±20.46 **

注：与本组治疗前比较，*$P<0.05$，**$P<0.01$；与对照组同期比较，△$P<0.05$

4　两组治疗前后炎症指标比较（表 4）　治疗前两组炎症指标均较正常值明显升高。与治疗前比较，两组治疗后 hs-CRP 明显下降（$P<0.05$）。治疗组 TNF-α、IL-6 亦较治疗前明显下降（$P<0.05$），而对照组治疗前后 TNF-α、IL-6 水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

表 4　两组治疗前后炎症指标比较　（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	时间	hs-CRP（mg/L）	TNF-α（pg/mL）	IL-6（pg/mL）
治疗	30	治疗前	4.27 ±0.84	6.51 ±1.02	5.17 ±1.80
		治疗后	3.09 ±0.35 *	5.20 ±0.77 *	4.20 ±1.19 *
对照	30	治疗前	4.45 ±0.46	6.37 ±0.95	5.09 ±1.22
		治疗后	3.70 ±0.30 *	6.08 ±0.66	4.88 ±1.37

注：与本组治疗前比较，*$P<0.05$

5　两组治疗后疗效比较（表 5）　经 24 周治疗后，治疗组总有效率为 70.00%（21/30），对照组总有效率为 43.33%（13/30），两组比较，差异有统计学意义（$P<0.01$）。

表 5　两组治疗后疗效比较　［例（%）］

组别	例数	显效	有效	稳定	无效	总有效
治疗	30	13(43.33)	8(26.67)	7(23.33)	2(6.67)	21(70.00) *
对照	30	6(16.67)	7(23.33)	8(26.67)	9(31.03)	13(43.33)

注：与治疗组比较，*$P<0.01$

6　安全性指标情况　整个观察周期内未见有安全性指标异常的病例。

讨　论

根据 CKD 临床症状的发生、发展和转归，应属于中医学“关格”、“溺毒”等范畴。对于 CKD 的中医病机认识，笔者遵从沪上已故中医肾病名家郑平东教授的学术观点，认为本病存在着“虚、浊、瘀、毒”四大病机[11]；与 4、5 期（终末期）CKD 患者相比，1—3 期（早、中期）CKD 患者病情相对较轻、正虚相对轻微、邪气可轻可重，虽邪气侵凌，但因正气尚存，犹可攻补兼施。基于上述病机认识，拟定了针对 1—3 期 CKD 患者的川黄 1 号方。该方以制大黄、川芎为主药，辅以党参、山茱萸、黄连、虎杖、鬼箭羽。方中制大黄解毒化瘀、泄浊毒为君；川芎活血化瘀、行气，党参补气健脾，共为臣；佐以黄连、虎杖清利湿热，山茱萸滋肾填精，鬼箭羽化瘀除湿。诸药同用，通腑泄浊、解毒化瘀兼健脾益肾。现代药理研究表明，大黄及其相关制剂能有效改善机体氮质代谢，促进尿素、肌酐排泄，改善肾功能等作用[5,6]；川芎及其相关制剂能抑制血小板聚集，改善微循环及肾组织缺血、缺氧，延缓肾小球硬化进展，进而保护肾功能[5,6]。在本研究中，本课题组采用具有补益脾肾、化瘀解毒作用的川黄 1 号方治疗 CKD 3 期患者，显示了较好的保护肾功能效用，与本课题组前期的临床和动物实验结果类似[5,6,12]。

以氯沙坦钾片为代表的肾素－血管紧张素－醛固酮（renin-angiotensin-aldosterone system，RAAS）系统阻断剂被认为能降低 CKD 患者尿蛋白排泄，具有肾脏保护效应，但对于 RAAS 阻断剂使用后对 SCr 及 BUN 的影响报道结果并不一致[2]。本研究中笔者采用 eGFR、SCr、BUN 及 UA 4 个指标评价肾功能。结果发现，治疗组治疗后上述指标均明显改善；对照组 CKD 3 期患者 UA 水平明显降低，而 eGFR、SCr、BUN 与治疗前比较，差异不明显。此结果与国内数个临床试验一致[2,13]，提示 CKD 3 期患者除控制血压等基础治疗外，单用 RAAS 阻断剂治疗，具有一定局限性。

蛋白尿是 CKD 进展的主要危险因素之一[7]。在本研究病例中，两组患者治疗 24 周后 24 h U-pro 明显下降，其中对照组治疗前后差异更明显（$P<0.01$）；并且也仅对照组能降低 U-Alb。这些结果提示，川黄 1 号方虽具有一定的减少蛋白尿作用，但其降蛋白尿效应可能不及 100 mg 剂量的氯沙坦钾片。中医学认为，蛋白尿主要责之于肾虚封藏失职、精微下泄，湿热浊毒、风邪和瘀血在其中亦扮演一定角色。川黄 1 号方中以川芎行气通血络，党参补脾土，山茱萸滋肾填精，鬼箭羽化瘀除湿兼祛风邪，4 药合用专门针对 CKD 患者蛋白尿。在临床或动物实验中亦有川芎制剂、鬼箭羽降低蛋白尿的报道[14,15]。

中国中西医结合杂志

综合两组治疗前后 eGFR、SCr、BUN、24 h U-pro、U-Alb 5 个指标变化,笔者发现虽然氯沙坦钾片在降低蛋白尿和 U-Alb 方面优于川黄 1 号方,但是其对 SCr、BUN 的降低效果不及后者。这也提示川黄 1 号方可能具有除降蛋白尿外的其他肾保护机制。

研究显示,微炎症在 CKD 患者中常见,并在 CKD 进展中起重要作用[4]。本研究中,笔者采用检测血清 hs-CRP 及 IL-6、TNF-α 的方法评价患者的微炎症状态,结果发现两组患者均存在微炎症,表现为上述 3 个指标较正常值均明显上升。经川黄 1 号方治疗后炎症指标均明显下降。有趣的是,氯沙坦钾片对照治疗 24 周后,除 hs-CRP 有明显降低外,TNF-α、IL-6 均无明显改善。由于 CKD 患者微炎症状态会诱使多个炎症因子上调,笔者尚不清楚氯沙坦钾片是否在降低其他炎症因子方面不及或优于川黄 1 号方,对此尚有待进一步研究。

基于上述临床观察数据,笔者认为以制大黄、川芎为主药的川黄 1 号方对于 CKD 3 期患者而言,具有一定的肾保护效应,表现为治疗后 SCr、BUN 降低以及 eGFR 的部分恢复。其肾保护效应,可能具有除降低尿蛋白以外的其他机制,如可能通过抑制炎症因子 TNF-α/IL-6,改善 CKD 患者微炎症状态等。对于川黄 1 号方治疗对 CKD 3 期患者肾功能的长期疗效,尚需进一步研究和探讨。

参 考 文 献

[1] 张路霞,王芳, 王莉, 等. 中国慢性肾脏病患病率的横断面调查[J].世界临床医学, 2012, 6(3): 171 -179.

[2] 王永均,何立群, 孙伟, 等. 中药辨证组方对慢性肾脏病 3 期的肾保护作用[J].世界中医药, 2013, 8(9): 1001 -1009.

[3] Currie G, Delles C. Proteinuria and its relation to cardiovascular disease[J]. Int J Nephrol Renovasc Dis, 2013, 7(1): 13 -24.

[4] Chang FC, Lai TS, Chiang CK, et al. Angiopoietin-2 is associated with albuminuria and microinflammation in chronic kidney disease[J]. PLoS One, 2013, 8(3): e54668.

[5] 龚学忠,王跃荣, 符丹,等. 制大黄—川芎药对对造影剂肾病大鼠肾小管上皮细胞凋亡的影响[J].中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(8): 675 -677.

[6] 龚学忠, 王骞,符丹,等. 制大黄—川芎“药对”抑制造影剂肾病大鼠肾小管上皮细胞凋亡信号通路的机制研究[J].上海中医药杂志, 2013, 47(3): 69 -71.

[7] De Vinuesa SG, Goicoechea M, Kanter J, et al. Insulin resistance, inflammatory biomarkers, and adipokines in patients with chronic kidney disease: effects of angiotensin Ⅱ blockade[J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17 (12 Suppl 3): S206-S212.

[8] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药出版社, 2002: 156 -161.

[9] 中华中医药学会肾病分会. 慢性肾衰竭的诊断、辨证分型及疗效评定[J]. 上海中医药杂志, 2006, 40(8): 8 -9.

[10] Abe M, Okada K, Maruyama T, et al. Antiproteinuric and blood pressure-lowering effects of a fixed-dose combination of losartan and hydrochlorothiazide in hypertensive patients with stage 3 chronic kidney disease[J]. Pharmacotherapy, 2009, 29(9): 1061 -1072.

[11] 郑平东. 慢性肾衰竭病因病机与临证辨治[J].上海中医药大学学报, 2008, 22(2): 1 -3.

[12] 龚学忠. 从“毒瘀互结”论治造影剂肾病[J]. 上海中医药杂志, 2012, 46(2): 57 -59.

[13] 高建明,朱强, 朱为瑗. 黄芪与川芎嗪联合治疗慢性肾小球肾炎蛋白尿[J]. 江苏大学学报(医学版), 2005, 15(6): 509 -510.

[14] 张威, 甄仲,黄文政,等. 鬼箭羽对 IgAN 肾小球硬化大鼠生化及病理形态学的影响[J].深圳中西医结合杂志, 2009, 19(1): 1 -7.

[15] 华跃如,王小琴, 袁军,等.“补脾益肾”法治疗早期慢性肾脏病的随机对照临床研究[J].临床肾脏病杂志, 2013, 13(2): 87 -90.

(收稿:2014 -07 -19 修回:2014 -10 -20)

中国中西医结合杂志 中国中西医结合杂志 中国中西医结合杂志 中国中西医结合杂志 中国中西医结合杂志