

不同时间点观察肝肾同治 IgA 肾病的临床疗效

张昕贤^{1,2} 陈晓农³ 王朝晖³ 路建饶⁴ 胡 静⁴ 高雅婵^{1,2} 何立群^{1,2}

(1 上海市名老中医何立群学术经验研究工作室,上海 200021; 2 上海中医药大学附属曙光医院肾内科,上海 200021;

3 上海交通大学附属瑞金医院肾内科,上海 200025; 4 上海市第七人民医院肾内科,上海 200137)

摘要 目的: 多点观察通过补益肝肾中西医结合优化治疗 IgA 肾病的临床疗效。方法: 选取 2016 年 6 月至 2018 年 6 月多中心收集 IgA 肾病患者 80 例作为研究对象,按照随机对照原则分为观察组和对照组,每组 40 例,观察组采用中药颗粒剂 + 氯沙坦的治疗方案,对照组采用中药模拟剂 + 氯沙坦的治疗方案,每 8 周测定患者 24 h 尿蛋白定量、尿微量白蛋白/肌酐(MA/Cr)、血肌酐(Scr)、肾小球滤过率(eGFR) 并做疗效评估,共观察 24 周。结果: 观察组总有效率为 80.0%,对照组为 35.0% 2 组患者比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组 24 h 尿蛋白定量、MA/Cr、Scr 随治疗时间延长逐渐下降,与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$); eGFR 随治疗时间延长逐渐上升,与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 中西医联合优化治疗方案组在降低蛋白尿、保护肾功能方面明显优于单纯西药观察组,并随时间延长优势进一步显现。

关键词 肝肾同治; IgA 肾病; 重复测量设计; 多中心; 临床疗效; 随机对照; 中药颗粒; 氯沙坦

Observing Clinical Effects of Treatment of Liver and kidney in Treatment of IgA Nephropathy at Different Time Points

Zhang Xinxian^{1,2}, Chen Xiaonong³, Wang Chaohui³, Lu Jianrao⁴, Hu Jing⁴, Gao Yachan^{1,2}, He Liqun^{1,2}

(1 Shanghai Famous Traditional Chinese Medicine Practitioner He Liqun Academic Experience Research Studio, Shanghai 200021, China; 2 Department of Nephrology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China; 3 Department of Nephrology, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China; 4 Department of Nephrology, Shanghai Seventh People's Hospital, Shanghai 200137, China)

Abstract Objective: To multi-point observe the clinical effect of IgA nephropathy in the optimized treatment by tonifying and replenishing liver and kidney integration traditional Chinese and western medicine. **Methods:** A total of 80 patients with IgA nephropathy admitted to multi-centers from June 2016 to June 2018 were selected as subjects. According to the principle of randomized control, they were divided into an observation group and a control group, with 40 cases in each group. The observation group was treated by traditional Chinese medicine granules + Losartan, and the control group was treated by traditional Chinese medicine mimicking agent + Losartan. The 24 hours urinary protein quantitation, urinary albumin/creatinine (MA/Cr), serum creatinine (Scr) and glomerular filtration rate (eGFR) were measured every 8 weeks and perform a therapeutic evaluation for a total of 24 weeks of observation. **Results:** The total effective rate was 80.0% in the observation group and 35.0% in the control group, and the difference between the 2 groups was statistically significant ($P < 0.05$). The 24-hour urine protein quantitation, MA/Cr and Scr in the observation group were decreased gradually with extension of the treatment time, which was statistically different compared with the control group ($P < 0.05$). eGFR in the observation group was gradually increased with the extension of treatment time, which was statistically significant compared with the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The integration traditional Chinese and western medicine optimized treatment group is significantly better than the western medicine alone observation group in reducing proteinuria and protecting renal function, and the advantages are further revealed with extension over time.

Key Words Treatment of liver and kidney; IgA nephropathy; Repeated measurement design; Multi-center; Clinical Effect; Randomized control; Traditional Chinese medicine granules; Losartan

中图分类号: R256.5 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.05.003

IgA 肾病的患者血尿、蛋白尿的发生和变化与不利,是肝经受邪的主要表现之一。肝主疏泄,为三黏膜免疫失调有密切的关系,易出现咽干口苦,小便焦气枢,气能化津、摄液,具推动水液运行之功,对三

基金项目: 上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划项目(CC-3-3003); 何立群上海市名老中医学术经验研究工作室(SHGZS2017027)

作者简介: 张昕贤(1977.02—),女,博士,副主任医师,研究方向: 中西医结合肾脏病临床与基础研究, E-mail: yinglian@sohu.com

通信作者: 何立群(1959.08—),男,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向: 中医药防治慢性肾脏疾病, Tel: (021) 53821650, E-mail: heliqun59@163.com

焦水道有着重要的调节作用。肝经受邪,气机失于调畅,水道失于通调,故有小便不利,甚至水肿等症状。肝藏血,肾藏精,IgA肾病血尿多见,持续性镜下血尿或不伴间歇性肉眼血尿,肝血失养,肾精耗伤。IgA肾病慢性病程,反复难愈,久病入肾入络,肾精亏虚,化生乏源,母病及子,肝肾同病。本研究针对肝肾阴虚型IgA肾病患者开展临床多中心中西医结合优化治疗以重复连续多点观察肝肾同治IgA肾病的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年6月至2018年6月在上海中医药大学附属曙光医院($n=40$)、上海交通大学附属瑞金医院($n=24$)、上海第七人民医院($n=16$)就诊的IgA肾病患者共80例,以随机对照原则分为观察组和对照组,每组40例,本研究遵循的程序符合上海中医药大学附属曙光医院伦理委员会的要求(伦理审批号:2016-457-08-01),所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 诊断标准 IgA肾病诊断参照Lee氏分级及牛津病理分类。中医证型诊断标准参照中国中西医结合肾病分会专家共识(IgA肾病西医诊断和中医辨证分型的实践指南,中国中西医结合杂志,2013年)^[1]。

1.3 纳入标准 1) 年龄18~65岁,性别、民族不限;2) 病理指标:经病理确诊为IgA肾病;3) 中医辨证符合肝肾阴虚型;4) 病理指标:Lee氏分级Ⅲ级或Ⅲ级以上,或病理可见肾小球节段性或球性硬化、肾小管萎缩、间质纤维化病变为主的病理改变;5) $GFR 30-60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 。其中1) 2) 3) 项为必备条件4) 5) 项符合其中1项即可入选。

1.4 排除标准 1) 近3个月内曾接受免疫抑制剂、细胞毒药物治疗大于4周;2) 24 h尿蛋白定量大于3.5 g,近3个月内曾接受糖皮质激素(泼尼松或泼尼松龙)剂量超过20 mg/d,大于4周;3) 患有急性或急性肾盂肾炎者、急性进展性IgA肾病患者;4) 患有活动期乙型肝炎及持续肝功能检测转氨酶异常者;5) 患有恶性肿瘤患者或有恶性肿瘤病史、HIV感染史、精神病史、急性中枢神经系统疾病、严重胃肠道疾病、糖皮质激素使用禁忌证者;6) 糖代谢异常,空腹血糖超过6.2 mmol/L者;7) 妊娠或哺乳期妇女;8) 正在接受其他临床试验研究者;9) 合并危及生命的并发症如严重感染或有其他器官严重疾病及功能障碍者;10) 不符合肾活检免疫病理诊断标准者;11) 年龄小于14岁,或者大于65岁者, $GFR < 30 \geq$

$61 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$;12) 过敏性紫癜肾炎、慢性酒精性肝病、强直性脊柱炎、银屑病、狼疮肾炎等继发性因素所致IgA疾病;13) 合并有心、脑、肝和造血系统等严重原发性疾病者;14) 精神病患者;15) 对试验药物过敏或出现已知不良反应不能耐受者。以上一项为“是”者不能参加试验。

1.5 脱落与剔除标准 1) 不符合入选标准者;2) 资料不全影响疗效和安全性的判断;3) 观察中患者依从性有问题;4) 中途终止治疗或出现不良反应而中途停药者。

1.6 治疗方法 本研究所用的中药颗粒制剂由江阴天江药业有限公司生产,许可证编号:苏20160102;中药模拟剂也由该公司提供,形状、颜色、大小、包装与中药颗粒剂相同。氯沙坦钾片由杭州默沙东制药有限公司提供,国药准字J20130048,100 mg/片。补益肝肾基础方:补益肝肾(1号方):生地黄12 g、山茱萸15 g、枸杞子15 g、女贞子15 g、墨旱莲15 g。随证加减方(2~6号方):平肝潜阳(2号方):天麻12 g、赤芍15 g、白芍15 g、潼蒺藜15 g、白蒺藜15 g;温补脾肾(3号方):党参30 g、生黄芪30 g、炒白术12 g、淫羊藿15 g、菟丝子15 g、祛风胜湿(4号方):鬼箭羽15 g、蝉蜕9 g、蚕茧壳9 g、汉防己15 g、白僵蚕12 g。健脾补肾(5号方):党参30 g、生黄芪30 g、炒白术12 g、云茯苓15 g、陈皮9 g、川续断15 g、杜仲15 g;活血化瘀(6号方):桃仁12 g、红花9 g、丹参30 g、全当归15 g、川芎10 g、制大黄12 g。所用中药和中药模拟剂均委托江苏省江阴天江药业有限公司制成颗粒剂,以保证药物来源和药物质量统一,口服药剂量为1袋/次,2次/d。观察组给予中药颗粒剂和氯沙坦钾片,根据中医辨证论治情况对患者进行基础方加减,氯沙坦钾片100 mg/d。对照组给予补益肝肾中药模拟剂+氯沙坦钾片100 mg/d。总疗程24周。

1.7 观察指标 24 h尿蛋白定量、尿微量白蛋白/肌酐、血肌酐采用常规生化方法测定,eGFR用 $GFR-EPI$ 公式计算。治疗前、后各检测1次。

1.8 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[2]。显效:eGRF上升 $\geq 10\%$ 和24 h尿蛋白定量下降 $\geq 30\%$,血压达标。有效:eGRF下降 $\geq 5\%$ 或无变化(与基线比较 $\leq 5\%$)和24 h尿蛋白定量下降 $\geq 15\%$ 。无效:未达到上述疗效者视为无效。

1.9 统计学方法 采用SPSS 21.0统计软件对数据进行分析。计量资料采用构成比描述,计数资料采用均数 \pm 标准差描述,非正态分布资料采用中位数、

百分位数描述。计数资料各组比较采用 Pearson 卡方检验或 Fisher 检验;重复测量数据资料方差分析,对重复测量数据在各时间点之间的关系是否满足 Huynh-Feldt 条件进行球形检验(Mauchly's test of sphericity) ,当检验的结果为 $P > 0.05$ 时,资料满足 Huynh-Feldt 条件,可以用重复测量资料的单变量方差分析处理资料;当 $P \leq 0.05$ 时,表明资料不满足 Huynh-Feldt 条件,采用 Greenhouse-Geisser 校正方法对单变量方差分析进行校正^[3-5]。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者总体临床疗效比较 观察组总有效率为 80.0% ,对照组为 35.0% 2 组患者比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 2 组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组($n=40$)	8(20.0)	23(57.5)	9(22.5)	31(77.5)*
对照组($n=40$)	3(7.5)	13(32.5)	24(60.0)	16(40.0)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.2 2 组患者不同时间点 24 h 尿蛋白定量比较

1) 观察组 24 h 尿蛋白定量治疗前后比较,差异有统计学意义($F = 5.649, P < 0.001$) ,说明随着治疗时间的延长,24 h 尿蛋白定量均数有降低;对照组 24 h 尿蛋白定量治疗前后比较,差异无统计学意义($F = 0.230, P = 0.875$)。2) 治疗时间与组别之间存在交互作用,Greenhouse-Geisser 系数校正($df = 2.441, F = 7.213, P < 0.001$) ,随着治疗时间的延长,观察组 24 h 尿蛋白定量下降较对照组明显。3) 相同时间点的组间比较结果:0 周、8 周、16 周组间

24 h 尿蛋白定量比较,差异无统计学意义。24 周,组间 24 h 尿蛋白定量比较,差异有统计学意义($F = 7.738, P = 0.007$) ,观察组 24 h 尿蛋白定量低于对照组。见表 2、图 1。

2.3 2 组患者不同时间点 MA/Cr 比较 1) 观察组 MA/Cr 治疗前后比较,差异无统计学意义($F = 0.946, P = 0.420$) ,不能说明随着治疗时间的延长 MA/Cr 均数有降低;对照组 MA/Cr 治疗前后比较,差异无统计学意义($F = 0.687, P = 0.561$)。2) 治疗时间与组别之间存在交互作用,Greenhouse-Geisser 系数校正($df = 2.608, F = 4.059, P = 0.011$) ,随着治疗时间的延长,观察组 MA/Cr 下降趋势而对对照组上升趋势。3) 相同时间点的组间比较结果:0 周、8 周、16 周组间 MA/Cr 比较,差异无统计学意义。24 周,组间 MA/Cr 比较,差异有统计学意义($F = 6.269, P = 0.014$) ,观察组 MA/Cr 低于对照组。见表 3、图 2。

2.4 2 组患者不同时间点血肌酐(Scr)比较 1) 观察组 Scr 治疗前后比较,差异有统计学意义($F = 2.777, P = 0.043$) ,说明随着治疗时间的延长,Scr 均数有降低;对照组 Scr 治疗前后比较,差异无统计学意义($F = 0.146, P = 0.932$)。治疗时间与组别之间存在交互作用,Greenhouse-Geisser 系数校正($df = 1.999, F = 5.918, P = 0.003$) ,随着治疗时间的延长,观察组 Scr 下降较对照组明显。3) 相同时间点的组间比较结果:0 周、8 周、16 周组间 Scr 比较,差异无统计学意义。24 周,组间 Scr 比较,差异有统计学意义($F = 6.347, P = 0.014$) ,观察组 Scr 低于对照组。

表 2 2 组患者治疗不同时间点的 24 h 尿蛋白定量($\bar{x} \pm s$ g/L)

组别	0 周	8 周	16 周	24 周	前后比较	
					F 值	P 值
观察组($n=40$)	1.34 ± 0.75	1.04 ± 0.78	1.08 ± 0.61	0.71 ± 0.49	5.649	<0.001
对照组($n=40$)	1.19 ± 0.53	1.09 ± 0.62	1.01 ± 0.66	1.11 ± 0.76	0.230	0.875
组间比较						
	F 值	1.092	0.123	0.979	7.738	-
	P 值	0.299	0.727	0.325	0.007	-

注:Mauchly 的球形度检验 $W = 0.632, P < 0.0001, \epsilon = 0.814$

表 3 2 组患者治疗不同时间点的 MA/Cr($\bar{x} \pm s$,mg/mmol)

组别	0 周	8 周	16 周	24 周	前后比较	
					F 值	P 值
观察组($n=40$)	239.01 ± 303.24	170.10 ± 239.47	177.36 ± 271.23	144.40 ± 221.43	0.946	0.420
对照组($n=40$)	220.36 ± 259.10	207.49 ± 228.93	259.73 ± 287.97	281.26 ± 265.40	0.687	0.561
组间比较						
	F 值	0.087	0.509	1.734	6.269	-
	P 值	0.768	0.478	0.192	0.014	-

注:Mauchly 的球形度检验 $W = 0.742, P < 0.0001, \epsilon = 0.869$

表 4 2 组患者治疗不同时间点的 Scr(μmol/L)

组别	0 周	8 周	16 周	24 周	前后比较		
					F 值	P 值	
观察组 (n = 40)	113.95 ± 39.60	103.95 ± 37.61	102.08 ± 36.67	91.53 ± 23.16	2.777	0.043	
对照组 (n = 40)	110.98 ± 35.93	109.28 ± 32.69	107.10 ± 31.60	106.75 ± 30.40	0.146	0.932	
组间比较	F 值	0.124	0.457	0.431	6.347	-	-
	P 值	0.726	0.501	0.513	0.014	-	-

注: Mauchly 的球形度检验 $W = 0.383, P < 0.0001, \epsilon = 0.666$

表 5 2 组患者治疗不同时间点的 eGFR [mL/(min · 1.73 m²)]

组别	0 周	8 周	16 周	24 周	前后比较		
					F 值	P 值	
观察组 (n = 40)	67.80 ± 26.85	76.12 ± 26.84	77.00 ± 29.01	88.60 ± 21.05	4.293	0.006	
对照组 (n = 40)	72.55 ± 29.43	73.72 ± 28.03	76.58 ± 28.22	73.77 ± 27.18	0.147	0.931	
组间比较	F 值	0.570	0.153	0.004	7.444	-	-
	P 值	0.453	0.697	0.948	0.008	-	-

注: Mauchly 的球形度检验 $W = 0.590, P < 0.0001, \epsilon = 0.815$

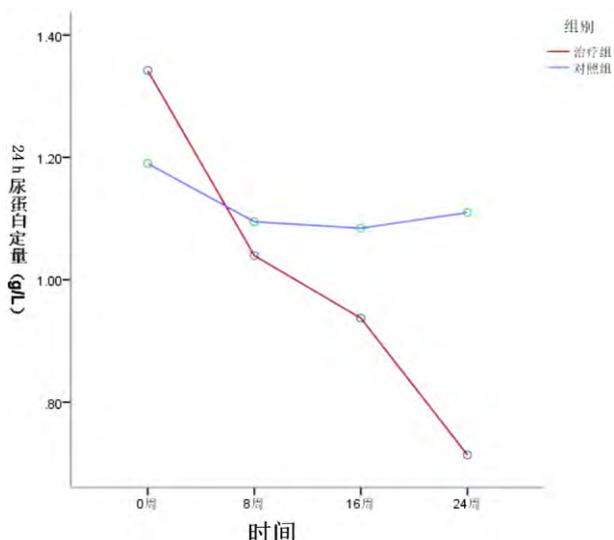


图 1 2 组患者不同时间点 24 h 尿蛋白定量

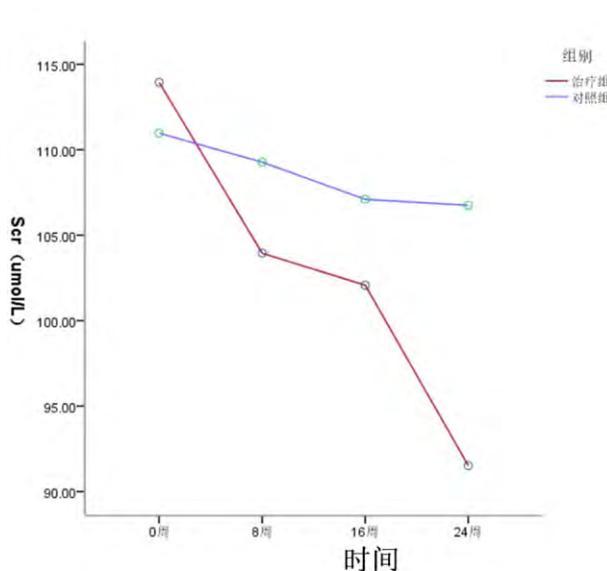


图 3 2 组患者不同时间点血肌酐比较

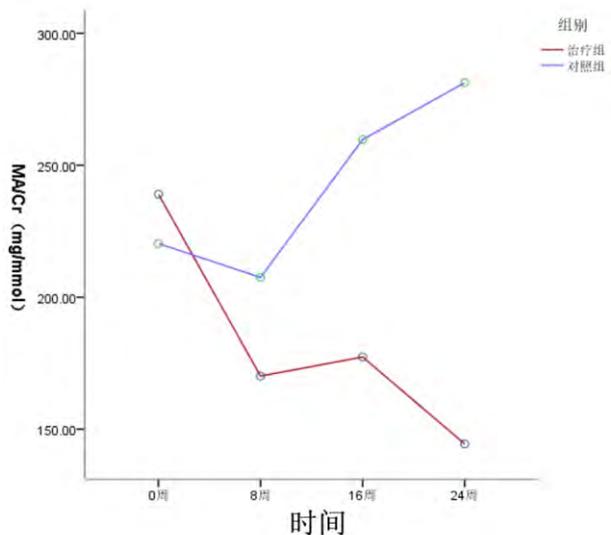


图 2 2 组患者不同时间点 MA/Cr 比较

2.5 2 组患者不同时间点肾小球滤过率 (eGFR) 比较 1) 观察组 eGFR 治疗前后比较, 差异有统计学意义 ($F = 4.293, P = 0.006$), 说明随着治疗时间的延长 eGFR 均数有降低; 对照组 eGFR 治疗前后比较, 差异无统计学意义 ($F = 0.147, P = 0.931$)。2) 治疗时间与组别之间存在交互作用, Greenhouse-Geisser 系数校正 ($df = 2.445, F = 15.192, P < 0.001$) 随着治疗时间的延长, 观察组 eGFR 下降较对照组明显。3) 相同时间点的组间比较结果: 0 周、8 周、16 周组间 eGFR 比较, 差异无统计学意义。24 周组间 eGFR 比较, 差异有统计学意义 ($F = 7.444, P = 0.008$), 观察组 eGFR 低于对照组。见表 5、图 4。

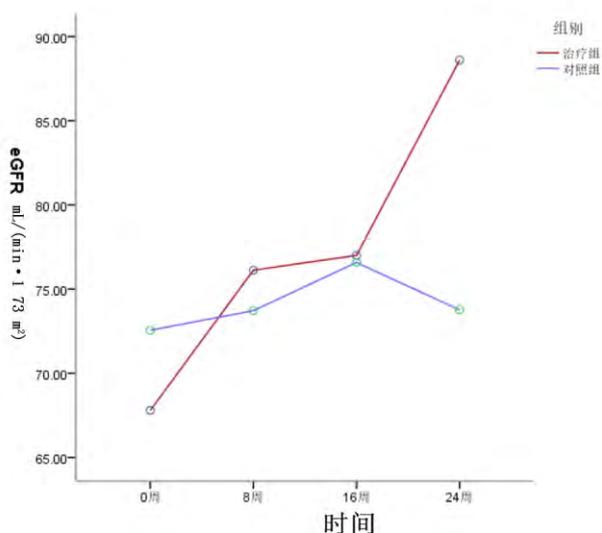


图4 2组患者不同时间点 eGFR 比较

3 讨论

IgA 肾病是临床常见病、多发病,以肾小球系膜细胞增生,基质增多,伴广泛 IgA 沉淀为特点的肾小球疾病,多起病隐匿,呈现慢性病程,临床以血尿多见,大部分患者合并蛋白尿,蛋白尿可轻可重,自明确诊断起约有 50% 的患者会逐渐进展至终末期肾脏病(End Stage Renal Disease, ESRD) [6-7]。临床上肝肾阴虚证在 IgA 肾病患者中多见 [8-10],肾精亏耗、肝失疏泄是 IgA 肾病发生发展的重要病机。

肾为肝之母,肾肝存在母子关系,又以精血经络相连接,《素问·阴阳应象大论》云“北方生寒,寒生水,水生咸,咸生肾,肾生骨髓,髓生肝”,讲明了肝肾同源的生理基础。肾藏精,肝藏血,肾水滋养肝木,以使肝气疏泄条达,肝为三焦气枢,肝之疏泄合宜推动水道通调。《灵枢·经脉》云“肾足少阴之脉……其直者,从肾上贯肝、膈,入肺中,循喉咙,挟舌本”。肝肾两脏通过正经直接贯通,足厥阴肝经与足少阴肾经皆循行于身体内侧,并交会于输穴三阴交。肝肾共同隶属于冲任,奇经八脉如网穿行于肝肾两脏及两经之间,经气归于肾则生精,归于肝则化血,精与血通过经脉输布全身,滋养脏腑组织 [11-15]。

本研究主方补益肝肾方包括生地黄、山茱萸、枸杞子、女贞子、墨旱莲五味药物,皆入肝、肾二经。生地黄味厚气薄,善走血分,功专滋阴凉血,生血益精,能清能补。山茱萸补益肝肾,涩精固脱。枸杞子味甘性平质润多液,入肾可益精充髓助阳,走肝能补血明目,归肺以润肺止咳,凡肝肾不足和肺肾阴虚所致诸症均可使用。女贞子味苦性平无毒,能补中,安五

脏,养精神,除百病。墨旱莲味甘酸而性寒凉,既能滋阴补肾,又能凉血止血。全方补养精血,以补为泄,使肾精充足,肝气调达,三焦水道通调。

现代药理研究标明,地黄煎剂可不同程度提高小鼠免疫功能及调节内分泌的功能,能够显著促进小鼠脾淋巴细胞 IL-2 的分泌,能使周围 T 淋巴细胞数目增多 [16]。山茱萸对免疫系统具有特征性的双向调节作用,随山茱萸的提取物不同,有不同的作用,山茱萸总苷能产生良好的免疫抑制作用 [17],山茱萸多糖具有免疫促进作用。山茱萸多糖能使免疫低下小鼠的碳粒廓清指数和吞噬指数,血清 HC50 值显著升高,使小鼠脾淋巴细胞增殖反应显著提高 [18]。枸杞子的主要成分枸杞多糖能明显提高大鼠血清中免疫球蛋白含量,促进淋巴 T 细胞、巨噬细胞增殖,可以增强免疫力,对机体非特异性免疫功能、细胞免疫功能、体液免疫功能均具有显著的调节作用 [19]。女贞子所含齐墩果酸具有促进动物巨噬细胞吞噬功能,淋巴细胞增殖和迟发超敏反应的效应,与 IL-2 还有协同作用;女贞子多糖对小鼠的非特异性细胞免疫有增强作用 [20-21]。墨旱莲水煎剂可以抑制以环磷酰胺诱导的小鼠胸腺细胞凋亡,也可以抑制氢化可的松诱导的小鼠胸腺细胞凋亡,而对正常细胞几乎没有影响 [22]。

本研究通过应用补益肝肾主方,并随证加减配合平肝潜阳(2号方)、温补脾肾(3号方)、祛风胜湿(4号方)、健脾补肾(5号方)和活血化瘀(6号方),观察到中西医联合优化治疗方案组在降低蛋白尿、保护肾功能方面明显优于单纯西药观察组,并随时间延长优势进一步显现。

参考文献

- [1] 中国中西医结合学会肾脏病专业委员会. IgA 肾病西医诊断和中医辨证分型的实践指南[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(5): 583-585.
- [2] 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]. 中国医药科技出版社, 2002.
- [3] 李灿. 重复测量数据方差分析在 SPSS 16.0 软件中的实现[J]. 统计与决策, 2011, 12(1): 34-36.
- [4] 邱宏, 金国琴, 金如锋, 等. 水迷宫重复测量数据的方差分析及其在 SPSS 中的实现[J]. 中西医结合学报, 2007, 5(1): 101-105.
- [5] 李新, 董丹. 重复测量资料的广义估计方程分析及 SPSS 实现[J]. 数理医药学杂志, 2012, 25(5): 549-551.
- [6] Berthoux F, Mohey H, Laurent B, et al. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(4): 752-761.
- [7] Shu D, Xu F, Su Z, et al. Risk factors of progressive IgA nephropathy which progress to end stage renal disease within ten years: a case-control study[J]. BMC Nephrol, 2017, 18(1): 11.

(下接第 1083 页)

重要的实用价值。

在我们的研究中,IL-10、纤维连接蛋白、层粘连蛋白、Ⅲ型胶原没有显示出组间差异,尿IL-6和尿TGF-β1指标很好的反映出中西医结合优化治疗方案的干预效果,表明免疫调节对改善IgA肾病患者肾纤维化、延缓肾脏病进展有重要意义。

参考文献

- [1]中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会. IgA 肾病西医诊断和中医辨证分型的实践指南[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(5): 583-585.
- [2]Berthoux F, Mohey H, Laurent B, et al. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(4): 752-761.
- [3]Shu D, Xu F, Su Z, et al. Risk factors of progressive IgA nephropathy which progress to end stage renal disease within ten years: a case-control study [J]. BMC Nephrol, 2017, 18(1): 11.
- [4]陈丁, 陈香美. 原发性 IgA 肾病的临床病理特点及少量蛋白尿型 IgA 肾病的预后与治疗分析[D]. 北京: 解放军医学院, 2016.
- [5]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.
- [6]Min L, Wang Q, Cao L, et al. Comparison of combined leflunomide and low-dose corticosteroid therapy with full-dose corticosteroid monotherapy for progressive IgA nephropathy [J]. Oncotarget, 2017, 8(29): 48375-48384.
- [7]王海涛, 张昇, 雷天香, 等. 多靶点疗法治疗慢性进展性中重型 IgA 肾病的临床研究[J]. 黑龙江医学, 2014, 4(7): 763-765.
- [8]聂莉芳, 余仁欢, 于大君. 15 年来我国 IgA 肾病中医证候学研究分析[J]. 上海中医药杂志, 2004, 38(2): 59-61.
- [9]陈香美, 陈以平, 李平, 等. 1016 例 IgA 肾病患者中医证候的多中

心流行病学调查及相关因素分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(3): 197-201.

- [10]王永钧, 陈洪宇, 朱彩凤, 等. 1148 例 IgA 肾病患者的中医证候学研究——附 2 种辨证方案与临床病理相关性分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2009, 10(12): 1054-1058.
- [11]余柯娜, 麻志恒, 钟利平, 等. 何立群从肝论治慢性肾病经验拾萃[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(1): 120-123.
- [12]刘博智. IgA 肾病发病机制与实验室诊断的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(2): 193-195, 256.
- [13]郑志贵. 3 种白细胞介素与 IgA 肾病[J]. 杭州师范学院学报: 自然科学版, 2005, 4(3): 238-241.
- [14]方一卿, 鲁盈, 何红权, 等. 尿 IL-6 检测在 IgA 肾病中的应用价值[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2004, 5(2): 84-87.
- [15]关欣, 郑红光, 左巍, 等. IgA 肾病患者尿白细胞介素 6 水平及临床意义[J]. 沈阳部队医药, 2005, 12(4): 254-255.
- [16]张丽萍, 杨林, 傅淑霞. 尿中 IL-6 测定与 IgA 肾病临床病理改变相关分析[J]. 临床荟萃, 2002, 17(23): 1403-1404.
- [17]冷斌, 尹友生, 韦家智, 等. IgA 肾病大鼠模型血清 IL-2 和 IL-6 变化对肾小管上皮细胞 TGF-β1 表达的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(5): 12-16.
- [18]王文新, 张青霞, 李宏伟, 等. TGFβ1 在 IgA 肾病患者肾组织中的表达[J]. 基础医学与临床, 2002, 22(1): 43-44.
- [19]米存东, 廖蕴华, 杨桢华, 等. 广西 IgA 肾病病理分级与 TGF-β1 表达的关系[J]. 广西医科大学学报, 2006, 23(3): 451-453.
- [20]杜园园, 吕吟秋, 黄朝兴, 等. 血和尿转化生长因子-β1 在预测 IgA 肾病进展中的临床应用价值[J]. 浙江医学, 2008, 30(11): 1173-1175.
- [21]周莹, 吕吟秋. TGF-β1 在 IgA 肾病中的作用[J]. 医学综述, 2008, 14(20): 3072-3075.

(2019-04-10 收稿 责任编辑: 王明)

(上接第 1078 页)

- [8]聂莉芳, 余仁欢, 于大君. 15 年来我国 IgA 肾病中医证候学研究分析[J]. 上海中医药杂志, 2004, 38(2): 59-61.
- [9]陈香美, 陈以平, 李平, 等. 1016 例 IgA 肾病患者中医证候的多中心流行病学调查及相关因素分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(3): 197-201.
- [10]王永钧, 陈洪宇, 朱彩凤, 等. 1148 例 IgA 肾病患者的中医证候学研究——附 2 种辨证方案与临床病理相关性分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2009, 10(12): 1054-1058.
- [11]车志英, 崔丽霞, 王国斌. 从现代医学角度谈“乙癸同源”的科学性[J]. 中医研究, 2007, 20(11): 13-14.
- [12]李忻, 文玉敏, 严美花, 等. 浅谈肝肾同源理论的科学内涵[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(11): 3853-3855.
- [13]贾金花. 中医肝肾同治理论初探[J]. 四川中医, 2017, 35(12): 17-20.
- [14]王耀光. “肝肾同源”论初探[J]. 中医杂志, 2008, 49(1): 5-7.
- [15]罗韵. 肝肾同源理论源流简述[J]. 中医文献杂志, 2012, 32(1):

16-18.

- [16]奚香君, 张永宁, 等. 香菇多糖、地黄煎影响小鼠免疫及内分泌功能的比较研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(2): 50-52.
- [17]邹品文, 赵春景, 李攀, 等. 山茱萸多糖的抗肿瘤作用及其免疫机制[J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(1): 20-22.
- [18]杜伟锋, 王明艳, 蔡宝昌. 山茱萸炮制前后多糖对小鼠免疫功能的影响[J]. 中药材, 2008, 31(5): 715-717.
- [19]邓佩佩, 谢新宇, 王晶珂, 等. 枸杞多糖的研究现状[J]. 化学与生物工程, 2018, 35(4): 7-11, 15.
- [20]魏祥燕, 王国娟, 王梓影, 等. 女贞子药理作用研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(8): 106-108.
- [21]陈鑫, 冯京京. 单味中药对免疫系统的调节作用研究[J]. 中医研究, 2015, 28(4): 78-80.
- [22]席庆菊. 墨旱莲的化学成分、药理作用、加工炮制及临床应用研究进展[J]. 中国处方药, 2018, 16(8): 15-17.

(2019-04-10 收稿 责任编辑: 王明)