

中医药在防治小儿肾病综合征中的作用及其机制研究[△]

郑海涛*, 闫永彬, 丁 樱#, 任献青, 张 霞, 李向峰, 孙晓旭, 韩姗姗(河南中医药大学第一附属医院/河南省中西医结合儿童医院肾脏病区, 郑州 450003)

中图分类号 R285;R720.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)22-2812-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.22.22

摘要 目的:综述中医药在防治小儿肾病综合征中的作用及机制,为其进一步的研究提供参考。方法:以“肾病综合征”“糖皮质激素”“免疫抑制剂”“副作用”“中医药”等关键词组合查询中国知网、万方数据等数据库,检索2010年6月—2020年6月发表的中医药治疗小儿肾病综合征的相关文献,就中医药在防治小儿肾病综合征中的作用及其机制进行阐述。结果与结论:共检索到相关文献163篇,其中有效文献52篇。中医药在防止小儿肾病综合征中可减少化学药的副作用,巩固疗效;减少病情反复,降低复发次数等。其作用机制可能与保护下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)的作用、抵抗外源性皮质激素对HPA轴的反馈抑制、增强HPA轴的分泌功能;调节免疫功能,维持免疫稳态,增强机体抵抗力,抵御各类感染;提高骨密度,升高血中钙含量,减少尿钙排泄,防止骨量丢失,防治骨质疏松;促进骨髓造血祖细胞集落生成和粒细胞水平升高,拮抗免疫抑制剂的副作用;抗凝、降脂、降低胆固醇含量等有关。临床在防治小儿肾病综合征的过程中,可采用中西医结合的方法,提高疗效,改善患儿生活质量,降低其易感性,减少病情反复发作。

关键词 小儿;肾病综合征;糖皮质激素;免疫抑制剂;副作用;中医药

肾病综合征(NS)是一种慢性代谢障碍性疾病,是一种由于肾小球滤过膜对血浆蛋白通透性增加而导致的病理生理改变的临床综合征,以大量蛋白尿、低蛋白血症、高脂血症和水肿为主要临床特点。相关研究表明,基因和环境等因素在该病的发生过程中起主要作用^[1]。NS也是儿童最常见的肾小球疾病之一。一项流行病学调查发现,英国北部约克郡地区1987—1998年白人儿童NS的年均发病率约为2/10万^[2];我国2014年发表的一项针对2008年和2011年首次确诊为激素敏感、复发/依赖性NS、年龄≤18岁的住院患儿进行的回顾性调查分析研究指出,我国因泌尿系统疾病住院的患儿中,约有20%为NS^[3];一项基于加拿大安大略省的临床回顾性分析发现,原发性NS约占NS总数的90%^[4]。研究表明,临床上超过85%的NS患儿的肾脏病理改变属于微小病变,对糖皮质激素治疗敏感,故目前西医治疗的首选方案以糖皮质激素和免疫抑制剂为主,具有见效快、疗效肯定的优点;但该病的复发率达80%~90%,其中25%~43%为激素依赖性的频繁复发患儿^[5]。此外,西医疗法的副作用也不容忽视,例如长期使用糖皮质激素可诱发糖尿病和高血压,而免疫抑制治疗则可导致真菌感染、器官衰竭及停用反跳^[5-6]。尽管糖皮质激素和免疫

抑制剂是中华医学会儿科学分会肾脏病学组制定的《激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南》中推荐用于治疗NS的药物,但是上述药物并非对所有患儿都有效^[7-8],因此有必要研究补充替代疗法。近年来,中医药在配合化学药治疗NS方面取得了较好的疗效,例如长期使用免疫抑制剂会导致相关脏器的间质损害,间质损害可进一步发展为间质纤维化,而活血化瘀类的中药具有明显的纤维化改善作用^[9];中药可通过大补元气、脾肾双补的方法,扶助机体的正气,以明显改善NS患儿的症状、提高机体免疫力、降低血浆蛋白水平等^[10],为防治NS提供了新的思路和方法。为探讨中医药治疗小儿NS的优势和研究进展,笔者以“肾病综合征”“糖皮质激素”“免疫抑制剂”“副作用”“中医药”“Nephrotic syndrome”“Glucocorticoids”“Immunosuppressant”“Side effects”“Traditional Chinese medicine”等关键词组合查询中国知网、万方数据等数据库中2010年6月—2020年6月发表的中医药治疗小儿NS的相关文献。结果,共检索到相关文献163篇,其中有效文献52篇。现就中医药在防治小儿NS中的作用及机制进行综述,为其进一步的研究提供参考。

1 降低化学药副作用,巩固疗效

1.1 化学药治疗NS的常见副作用

目前,临床治疗NS常需使用较长时间的激素。随着NS患儿病程的反复和药物治疗时长的增加,糖皮质激素的副作用也逐渐显现出来,常见副作用包括内分泌和代谢问题(糖皮质激素诱导的高血糖、血脂异常、体质

[△] 基金项目:国家自然科学基金面上项目(No.81873343, No.81973903)

* 主治医师,博士。研究方向:中医药防治小儿肺系和肾系疾病。电话:0371-66212322。E-mail:zhenghaitaozz@163.com

通信作者:主任医师,教授,博士生导师。研究方向:中医儿科学。电话:0371-66221361。E-mail:dingying3236@sina.com

量增加、肾上腺抑制和生长抑制)、心血管问题(高血压、冠心病、缺血性心脏病、心力衰竭甚至猝死)、皮肤问题(皮肤萎缩、淤斑、糜烂、皮纹、伤口愈合延迟、紫癜、易瘀伤、痤疮、多毛症和脱发)以及神经精神症状(抑郁、情绪不稳定、易怒、焦虑、认知障碍、注意力和记忆力缺陷)等^[1]。除此以外,还有一些其他副作用。例如,糖皮质激素性骨质疏松是最常见的继发性骨质疏松症,同时也是首要的医源性骨质疏松症。有研究表明,接受糖皮质激素治疗6个月以上的慢性疾病人群,最终会有30%~50%进展为骨质疏松症;对于儿童患者,糖皮质激素的剂量和疗程还会影响其骨强度、骨生长速度以及成年后的骨骼总量^[12-13];在长期系统性应用糖皮质激素的患者中,骨折的发生率可高达30%~50%^[14];糖皮质激素长期超量使用还会对机体内成骨细胞、破骨细胞及骨细胞水平产生较强影响,抑制钙吸收和成骨细胞的增殖、分化功能,诱导破骨细胞的形成,加速骨吸收,并通过干预内分泌代谢中甲状旁腺激素、性激素、降钙素、生长激素等的分泌来调节骨代谢^[15]。

糖皮质激素对免疫系统的影响与其剂量有关,相关研究表明,短期或隔日使用糖皮质激素不会增加患者的感染风险^[11]。但NS患儿需长期应用糖皮质激素和免疫抑制剂,治疗过程中会因药物对机体免疫力的影响而使合并感染的概率明显上升^[16]。有研究表明,长期大剂量使用糖皮质激素可使患儿更易受到病毒、细菌、真菌和寄生虫等的感染,并会增加潜在感染菌(如结核杆菌)重新被激活的风险,其机制可能与长期使用糖皮质激素会抑制细胞介导的免疫应答有关^[11]。另有研究表明,该机制可能是长期大剂量外源性糖皮质激素刺激可通过负反馈抑制下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)分泌,进而抑制垂体促肾上腺皮质激素(ACTH)分泌,导致机体内肾上腺自身分泌糖皮质激素减少,最终导致下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)被抑制,进而出现下丘脑CRH神经元减少、肾上腺皮质细胞凋亡、肾上腺萎缩^[17];此外,糖皮质激素还可通过抑制淋巴细胞活化和促进淋巴细胞凋亡来调节适应性免疫,诱发免疫抑制^[18]。

中医认为,糖皮质激素具有“纯阳”之性,在机体内具有“少火生气”的作用,但是长期超量使用,可致机体阳刚温燥太过,劫阴伤津,造成肾阴亏虚、阴虚火旺,因此长期大剂量使用外源性糖皮质激素的副作用是发越、耗损人体正气的“壮火”^[19]。“壮火食气”“壮火散气”致“壮火之气衰”,即阳亢火壮生气反衰^[20]。阳胜耗阴,阴精不能内敛,失其滋养,患者可出现五心烦热、两颧潮红、口燥咽干、盗汗、少寐、多毛、痤疮、舌红少津、脉细数等一派阴虚火旺之象,病程日久则可致气阴两伤,阴阳

俱虚,出现腰膝酸软、头晕耳鸣肢乏、畏寒怕冷、少气懒言、面色苍白、心烦不舒、纳差、舌苔少、舌边有齿痕、脉沉细等^[19]。细察本病,古有“水病及血”“血水同源”之说,现代病理学则认为NS患儿机体凝血系统被激活,体内抗聚集、抗凝和纤溶机制受损,引发严重的高凝状态^[21]。可见,无论从中医角度还是西医角度均表明,“瘀血”贯穿了本病的始终。若患儿体内湿邪再与糖皮质激素阳热之性相合,湿热互结,可致湿热内蕴、郁而不化,久可形成痰湿困阻之症,则表现为高脂血症。糖皮质激素又因其发越肾气而伤肾终致肾阳亏虚。肾藏精,主生殖、生长发育,肾气不足则精不固摄。研究表明,长期使用糖皮质激素治疗的患儿中约有1/10会出现欣快感、失眠、不安、躁动和易激动等精神症状,还会出现注意力不集中、幻觉、妄想及澹妄、感应性精神病等症状;儿童长期应用糖皮质激素还可诱发癫痫发作,并可导致非癫痫患儿偶尔的癫痫发作^[22]。

1.2 中医药在降低化学药副作用中的作用及其机制

临床治疗NS时使用的激素疗法通常分为激素诱导阶段、激素缓解阶段、剂量维持阶段等。在激素诱导阶段,激素的使用时间长、剂量大,必当耗伤阴液,阴不制阳,则阳热之气相对偏旺而生内热,表现为阴虚火旺的临床特征,治宜滋阴降火。这一阶段可用地黄丸类方药,其既具有类激素样治疗作用,又可拮抗外源性激素导致的阴虚阳亢副作用,起到保护HPA轴的作用^[23]。刘树民等^[24-26]依据益气养阴、清肝散结的辨证原则,将由黄芪、玄参、牡蛎、浙贝和夏枯草组成的芪玄抑甲宁用于治疗阴虚火旺型甲亢模型大鼠(甲亢与激素诱导缓解阶段的NS病机均属于阴虚火旺型,中医疗法具有相通性),发现该方可通过调节大鼠脑垂体轴来控制甲状腺激素的分泌,并调控辅助性T细胞17(Th17细胞)等相关因子;进一步研究发现,方中臣药玄参具有滋阴降火的作用,其作用机制可能是^[27]:(1)玄参可间接抑制单胺氧化酶的活性,抑制5-羟色胺向5-羟吲哚乙酸的转化,进而调节色氨酸代谢以发挥滋阴降火作用;(2)可通过调节嘧啶代谢中胸苷的水平来缓解阴虚火旺相关症状;(3)可通过抑制环磷腺苷的含量来调节嘌呤代谢,进而改善阴虚火旺型甲亢模型大鼠烦躁激怒的状态。此外,滋阴降火补肾类方药对NS患者糖皮质激素性骨质疏松症也具有明显改善作用:肾藏精,主骨生髓。肾精旺盛得以滋养骨髓,骨骼强健有力;反之则生化乏源,失去滋养而痿弱无力^[28]。中医认为,糖皮质激素为外来的“纯阳”之物,在人体内发挥作用的同时易耗损肾精,以致髓海空虚;如果一次性大剂量应用糖皮质激素或者机体处于应激状态下,机体通常会表现出兴奋状态,即中医学中的

肾阴亏虚、阳气亢于外的表现。如果长期应用糖皮质激素,则阳气耗损过度,肾脏“封藏”失司,肾阴不足,就会产生诸多疾病变化。因此,长期应用超过生理量的糖皮质激素会造成肾失封藏、肾阴消耗,肾精不充足则骨骼不能得到养分,易引发骨质疏松症。总之,中医学认为糖皮质激素性骨质疏松症的病机是肾失封藏、阴精亏损、骨空失养,在治疗方面应当治以滋阴降火补肾为主。

在激素缓解阶段,随着激素量的减少,外源性阳刚燥热之品随之减少,此时“壮火食气”的副作用就会表现出来。火易伤气耗阴,可导致气阴两虚,表现为气短乏力、自汗、易感冒、手足心热、纳呆腹胀、大便稀溏、腰膝酸软、舌质淡有齿痕、脉细沉或细数,即激素撤减综合征。治宜益气养阴、补肾健脾,可用参芪类方药。气阴亏虚为疾病发生发展的关键环节:首先,正气虚弱,不能抵御风寒湿等外邪,疾病易反复;其次,正气亏虚,疾病不易恢复,气阴相互影响,病理产物内生,如虚热、水湿、痰饮、血瘀等,虚实夹杂,疾病缠绵难愈;再次,本病患者多用免疫抑制剂、激素等药物,药物亦消耗正气,在正气不充足的情况下不仅会导致药效不佳,且易发生药物不良反应,此时益气养阴则可改善疾病症状,延缓病情,减少化学药的不良反应^[29]。在此阶段配合益气补肾药如人参、黄芪、党参等,可补一身之气,且人参、黄芪、党参三者都有一定的调节免疫力的作用,可增强人体免疫应答,提高抵抗力,有助于减少机体对激素的依赖,防止病情反复,抵抗外源性皮质激素对HPA轴的反馈抑制,增强HPA轴的分泌功能,防止激素撤减综合征的发生,进一步巩固疗效^[30]。

在激素减量至小剂量维持阶段,由于前期大量外源性激素对内源性“少火”产生的抑制,因此该阶段“少火生气”作用减弱,肾阳不足,温煦功能减弱,表现出阳虚症状,如面色苍白、倦怠乏力、肢凉怕冷、纳呆、舌淡胖少苔、脉细沉或细数等。治宜温补肾阳,可用补肾阳类方药。一项有关难治性NS的随机、双盲、安慰剂对照研究表明,加味补阳还五颗粒可明显减少患者的蛋白尿症状,提高血浆白蛋白水平,纠正脂质代谢紊乱,改善血液高凝状态,保护肾功能^[31]。温肾药淫羊藿不仅可明显提高机体内细胞免疫水平^[32],而且还可通过兴奋HPA轴而提高肾上腺皮质功能^[33]。另有研究发现,淫羊藿中的黄酮类化合物具有抗氧化、清除自由基等雌激素样作用,并可通过参与机体内性激素分泌、破骨细胞分化、骨基质降解和活性氧生成相关靶蛋白的相互作用而发挥防治骨质疏松症的作用^[34]。现代药理研究表明,温补肾阳类中药具有类激素样作用,但无激素副作用,能在一定程度上减弱激素对肾上腺的抑制作用,即“补肾药有类

激素作用,而无外源性激素副作用,能有效地减少外源性激素对神经内分泌免疫抑制作用”^[35-37]。

相关研究表明,滋阴降火类、益气养阴类和温补肾阳类方药可通过调控与Th17细胞密切相关的细胞因子,如白细胞介素17(IL-17)、IL-6和肿瘤坏死因子 β (TGF- β)而改善失常的免疫功能^[24,29,34,37-40]。赖满香等^[38]的研究表明,有温补肾阳作用的巴戟天可通过降低D-半乳糖致衰老模型大鼠的胸腺指数、脾脏指数、T/B淋巴细胞转化能力和CD28⁺阳性淋巴细胞的数量,并下调IL-2水平,从而增强模型大鼠的免疫功能。吴斌^[41]的一项研究表明,滋阴降火类中药可通过提高免疫功能低下小鼠的免疫器官指数、巨噬细胞吞噬率及外周血淋巴细胞转化率,从而发挥提高机体免疫力的作用。赵文静等^[39]的研究表明,淫羊藿具有拮抗外源性皮质激素对肾上腺皮质功能的反馈抑制作用,可促进受抑制的肾上腺皮质功能恢复,从而免于腺体萎缩;该药还可通过提高骨密度、升高血中钙含量、减少尿钙排泄、防止骨量丢失等途径发挥防治骨质疏松症的作用。秦丽等^[42]的研究表明,长期应用环磷酰胺等免疫抑制剂易出现骨髓抑制、粒细胞下降,中医辨证属于气血亏虚,可使用益气养血类方药以补益气血从而减轻骨髓抑制,促进骨髓造血祖细胞集落生成和粒细胞水平升高,拮抗免疫抑制剂的副作用。此外,还有学者指出,中药复方中含钾丰富,激素足量应用时若能每日辅以类似中药一剂,则无需再额外补钾^[43]。

2 减少病情反复,降低复发次数

2.1 导致NS复发的因素

NS病程长,患儿易反复发作,即使是激素敏感型NS复发率也有76%~93%^[44],其中频繁复发者(半年中复发2次或1年中复发3次及以上者)占25%~43%^[3],而频繁复发最终导致病程迁延,是造成本病难治的原因之一。NS患儿由于长期口服激素或其他免疫抑制药物,免疫功能处于被抑制状态,抗感染能力差,其感染后可诱发免疫功能紊乱而致NS复发,由此导致的复发比例高达81%^[45],因此感染是引起NS复发的首要因素,预防和控制感染是防治NS复发的重要措施。NS患儿体内凝血和纤溶系统失调,使体内纤维蛋白原、血小板、凝血因子增加,抗凝血因子减少等而处于高凝状态。高凝既是肾病的结果,同时又是肾小球毛细血管内反复凝血使肾小球纤维性硬化而导致肾单位不可逆损伤的原因^[45]。NS发生时,患儿体内低蛋白血症可导致肝脏代偿性合成增加;有研究表明,复发组患儿严重高胆固醇血症发生率高于初发组,说明高胆固醇血症在一定程度上影响了NS的复发^[45]。因此,NS患儿机体内存在的高凝、

高脂、高胆固醇状态也是引起复发的重要因素^[44]。

2.2 中医药在减少病情反复中的作用及其机制

常规治疗使病情缓解后,下一阶段的治疗目的以预防各种感染、提高机体抗病能力、防止肾病反复为主。肺之宣发功能正常则卫气充盛,卫外防御之力强,机体不易感受外邪,这说明卫气的作用与固有免疫应答的功能相近,与免疫系统发挥的效应一致^[45]。其中,脾之生理功能正常则“四季脾旺不受邪”,肾中所藏的先后天之精发挥的功能与现代免疫学中先天性和获得性免疫功能非常相近^[46]。而这一阶段NS患儿肺、脾、肾三脏俱虚,表现为面色苍白、气短乏力、纳呆便溏、自汗、易感冒、腰膝酸软、舌淡胖、脉沉弱等。治宜益气健脾补肾,可用益肺健脾补肾类方药。现代医学认为,患儿反复感染与其机体免疫力低下有关,免疫力属于中医“正气”范畴,而中医药在调整阴阳平衡,调节机体免疫力,扶助人体正气,增强体质,抗凝、降脂等方面均具有明显的整体优势^[45,47]。大量临床研究证实,益气健脾名方玉屏风颗粒可提高原发性NS患儿的免疫水平,对缓解阶段有增强疗效、减少激素用量、预防和控制感染等优势,从而可降低复发率,改善患儿预后^[48-50]。补肾健脾类方药可有效缓解脾肾阳虚型原发性NS患者的高凝状态,有效改善其浮肿、畏寒、腰痛、便溏等症状,降低尿蛋白,提高白蛋白水平,同时改善患者脂代谢,且可能对促进纤维蛋白原溶解、修复内皮细胞从而减少纤维蛋白原生成有一定作用^[51]。补肾益气活血类方药可改善脾肾气虚兼瘀型原发性NS患者血液的高凝状态,降低尿蛋白水平,并且可能通过降低血中IL-6的水平来抑制肾小球系膜细胞的增生,从而达到延缓患者病情进展的目的^[52]。

3 结语

中药在配合化学药治疗小儿NS的过程中不仅可以缓解化学药的副作用及化学药撤减之后的反跳现象,增强机体抵抗力,预防和控制感染,减少复发。中医药从整体观念出发,以辨证论治为法,加减灵活、标本兼顾,对治疗小儿NS具有疗效显著、副作用小的优点,弥补了西医单纯运用激素、免疫抑制剂治疗的不足,显示了其独特的优势。临床在治疗过程中,可将中医的辨证与西医的辨病有机地结合起来,以更好地提高NS患儿的疗效和生活质量,降低其易感性,减少病情反复发作,这将对进一步提高中西医结合治疗小儿NS的水平大有裨益。

参考文献

[1] ORTH SR, RITZ E. The nephrotic syndrome[J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(17): 1202-1211.
[2] LARKINS N, KIM S, CRAIG J, et al. Steroid-sensitive ne-

phrotic syndrome: an evidence-based update of immunosuppressive treatment in children[J]. *Arch Dis Child*, 2016, 101(4): 404-408.

[3] 蒋小云.我国儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊疗现状的多中心研究[J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52(3): 194-200.
[4] 孙锟, 沈颖. 小儿内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 289-294.
[5] KATSUYAMA T, SADA KE, NAMBA S, et al. Risk factors for the development of glucocorticoid-induced diabetes mellitus[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 108(2): 273-279.
[6] YILMAZ S, ATESSAHIN A, SAHNA E, et al. Protective effect of lycopene on adriamycin-induced cardiotoxicity and nephrotoxicity[J]. *Toxicology*, 2006, 218(2/3): 164-171.
[7] GREENBAUM LA, BENNDORF R, SMOYER WE. Childhood nephrotic syndrome: current and future therapies[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2012, 8(8): 445-458.
[8] 王梦然, 封秋竹, 朱晨, 等. 近5年中医治疗肾病综合征现状[J]. *亚太传统医药*, 2017, 13(15): 46-48.
[9] 李树军, 赵德安, 杨达胜, 等. 肾小管间质纤维化大鼠u-PA/PAI-1的表达及桂枝茯苓胶囊对其影响[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2013, 14(10): 890-892.
[10] 侯海晶, 杨霓芝. 中医药在原发性肾病综合征防治中的作用[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2015, 16(6): 537-538.
[11] ORAY M, ABU SK, EBRAHIMIADIB N, et al. Long-term side effects of glucocorticoids[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15(4): 457-465.
[12] TIAN L, YU X. Lipid metabolism disorders and bone dysfunction: interrelated and mutually regulated: review[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(1): 783-794.
[13] 陈佩玲. 2017年美国风湿病协会糖皮质激素性骨质疏松症预防与治疗指南[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2018, 27(2): 161-167.
[14] 姚曼, 林玩福, 程彬彬. 糖皮质激素性骨质疏松症的中西医研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(7): 1606-1609.
[15] 李彦. 巴戟天联合利塞膦酸钠预防糖皮质激素诱导大鼠骨质疏松的实验研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
[16] 马平悦, 徐群红, 魏伟, 等. 应用糖皮质激素治疗肾病综合征发生奴卡菌感染2例并文献复习[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2017, 27(9): 797-798.
[17] 曾洋, 段晓红, 孙伟, 等. 补肾阳方拮抗外源性糖皮质激素HPA轴抑制及分解代谢效应研究[J]. *亚太传统医药*, 2012, 8(8): 5-8.
[18] CAIN DW, CIDLOWSKI JA. Immune regulation by glu-

- cocorticoids[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(4):233-247.
- [19] 赵巍.中医药治疗肾病综合征激素副作用的优势分析[J]. 国医论坛, 2013, 28(2):18-20.
- [20] 张金良,王宪波,曾辉.从中医学角度谈糖皮质激素副作用的药理机制[J].北京中医药, 2010, 29(4):276-279.
- [21] 王付民.肾病综合征中医药治法探析[J].辽宁中医杂志, 2000, 27(9):393-394.
- [22] 乔羽.滋水涵木法防治糖皮质激素致PNS患者HPAA紊乱的临床观察[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2008.
- [23] 韩淑花,唐今扬,周彩云.房定亚教授应用中中药治疗系统性红斑狼疮经验总结[J].中国中西医结合杂志, 2018, 38(7):881-882.
- [24] 刘树民,甄喆,李健英,等.芪玄抑甲宁对甲亢大鼠的Th17细胞相关因子的调控影响[J].中药药理与临床, 2017, 33(1):144-148.
- [25] 刘树民,甄喆,王可心,等.芪玄抑甲宁对Graves病模型药效学研究[J].辽宁中医药大学学报, 2018, 20(6):5-7.
- [26] 刘树民,甄喆,王可心,等.芪玄抑甲宁治疗甲亢的主要药效学研究[J].中医学报, 2017, 45(5):48-51.
- [27] 张宁,李自辉,赵洪伟,等.基于尿液代谢组学研究玄参对阴虚火旺甲亢大鼠的滋阴降火作用机制[J].药学学报, 2018, 53(11):1843-1851.
- [28] 杜嘉怡.滋阴补肾法对肾病综合征患者糖皮质激素性骨质疏松症的临床研究[D].济南:山东中医药大学, 2016.
- [29] 赵夜雨,高明利,王丽敏,等.高明利益气养阴法治疗类风湿关节炎的经验总结[J].中华中医药学刊, 2019, 37(6):1440-1442.
- [30] 任玉娇,张伟.从补肾益气论防治糖皮质激素的不良反应[J].中医杂志, 2016, 57(15):1345-1347.
- [31] 洪岩,冯峰,董秋安,等.加味补阳还五颗粒治疗难治性肾病综合征的随机、双盲、安慰剂对照研究[J].上海中医药杂志, 2018, 52(1):43-47.
- [32] 沈自尹,张玲娟,蔡定芳,等.淫羊藿总黄酮和多糖对大鼠垂体-肾上腺-免疫网络作用的研究[J].中国中西医结合杂志, 1998, 18(S1):196-198.
- [33] 杨连卿,沈自尹,钟慈声,等.滋肾阴、温肾阳中药对大鼠下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴受抑模型的作用:肾上腺皮质束状带超微结构观察[J].中西医结合杂志, 1983, 3(6):353-356.
- [34] 柯志鹏,张新庄,曹泽彧,等.基于网络药理学研究淫羊藿治疗骨质疏松症的分子作用机制[J].中国中药杂志, 2019, 44(18):1-7.
- [35] 查良伦,沈自尹,施凤英,等.补肾中药拮抗皮质激素所致副反应的实验观察[J].上海中医药杂志, 1990, 24(2):1-3.
- [36] 王兴娟.沈自尹在撤减激素中应用补肾药的经验[J].中医杂志, 1999, 40(10):588-590.
- [37] 王水华,陈帮明,刘永芳,等.养阴益肾颗粒对糖皮质激素致肾阴虚证大鼠HPA轴的影响[J].中国实验方剂学杂志, 2016, 22(11):142-147.
- [38] 赖满香,阮志燕,许意平.补肾中药巴戟天药理作用研究进展[J].亚太传统医药, 2017, 13(1):63-64.
- [39] 赵文静,王历,王芝兰,等.淫羊藿的药理作用及临床应用研究进展[J].中医药信息, 2016, 33(2):105-108.
- [40] 鲍悦,高久堂,孙佳明,等.中药鹿角胶的研究进展[J].吉林中医药, 2016, 36(2):173-175.
- [41] 吴斌.糖皮质激素副作用的中医药研究进展[J].时珍国医国药, 2010, 21(3):719-721.
- [42] 秦丽,许成勇,王毓国,等.应用益气养血、健脾补肾法治化疗后骨髓抑制[J].中医杂志, 2017, 58(12):1017-1020.
- [43] 杜倩.可能引起药源性高血钾的中药[C]//中华中医药学会2014年医院药学会学术年会世界中联中药专业委员会2014年国际学术会议.北京:中华中医药学会,世界中医药学会联合会中药专业委员会,北京药师协会, 2014:178-180.
- [44] 叶晓华,林洪洲,陈敏广,等.儿童激素敏感型肾病综合征频发复发临床相关因素分析[J].中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16(9):804-806.
- [45] 郭净,王菊勇,刘忠达.中医药与免疫的思考[J].中华中医药学刊, 2013, 31(9):1982-1984.
- [46] 潘瑞英,黄文娟,覃远汉.小儿原发性肾病综合征复发因素分析及防治[J].现代中西医结合杂志, 2009, 18(23):2799-2800.
- [47] 吴琳,叶峥嵘.谈中医药理论与免疫[J].陕西中医药大学学报, 2016, 39(5):11-12.
- [48] 李晓妍,王华.玉屏风颗粒对儿童肾病综合征患者免疫功能的影响[J].河南医学研究, 2016, 25(11):1927-1929.
- [49] 徐丽.激素撤减期加用玉屏风散治疗小儿肾病综合征的疗效观察[J].实用中西医结合临床, 2018, 18(3):59-60.
- [50] 胡梅.加味玉屏风散治疗小儿原发性肾病综合征(肺脾气虚证)激素撤减期临床观察[D].太原:山西中医学院, 2015.
- [51] 陈雅文.补肾健脾法干预原发性肾病综合征合并高凝状态的临床研究[D].福州:福建中医药大学, 2017.
- [52] 骆俊文.补肾益气活血法对原发性肾病综合征的临床研究[D].昆明:云南中医学院, 2018.

(收稿日期:2020-08-12 修回日期:2020-10-25)

(编辑:孙冰)