

DOI:10.16306/j.1008-861x.2021.06.003

消白方治疗脾肾气虚、湿热瘀阻型慢性肾小球肾炎(CKD1~2期)的临床研究

钱祎玲, 周圆, 兰天鹰, 詹恬恬, 曹晓娟, 王琛

上海中医药大学附属曙光医院肾内科, 上海中医药大学中医肾病研究所, 肝肾疾病病证教育部重点实验室(上海 201203)

【摘要】 **目的:** 观察消白方结合西医常规疗法治疗脾肾气虚、湿热瘀阻型慢性肾小球肾炎(CGN)患者的临床疗效。**方法:** 纳入120例脾肾气虚、湿热瘀阻型CGN患者[慢性肾脏病(CKD)1~2期], 随机分为对照组和治疗组, 每组各60例。对照组患者给予西医开放性方案治疗, 治疗组患者在此基础上加用消白方口服, 两组疗程均为6个月。评价两组患者的临床疗效及中医证候疗效, 治疗前后检测所有患者的24 h尿蛋白定量(24 h UP_{ro})、尿微量白蛋白/尿肌酐比值(UACR)、尿N-乙酰-β-D-葡萄糖苷酶(NAG)、尿视黄醇结合蛋白(RBP)、尿α1-微球蛋白(α1-MG)、尿β2-微球蛋白(β2-MG)及血清肌酐(Scr)和尿素氮(BUN)、肾小球滤过率估计值(eGFR)水平。**结果:** 研究过程中, 治疗组4例患者剔除或脱落, 对照组5例患者剔除或脱落, 最终治疗组56例、对照组55例患者纳入统计分析。①临床疗效: 治疗后, 治疗组患者的临床总有效率为92.9%, 对照组为87.3%, 治疗组的疗效优于对照组($P < 0.05$)。②中医证候疗效: 治疗后, 治疗组患者的中医证候疗效总有效率为89.3%, 对照组为54.5%, 治疗组的疗效优于对照组($P < 0.01$)。③实验室指标: 治疗后, 两组患者的24 h UP_{ro}、UACR、NAG、RBP水平较治疗前均明显降低($P < 0.05$), 治疗组患者的α1-MG、β2-MG水平亦明显降低($P < 0.05$), 且治疗组患者的24 h UP_{ro}、NAG、RBP、α1-MG、β2-MG水平低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者的eGFR水平较治疗前明显升高($P < 0.05$)、Scr水平较治疗前明显降低($P < 0.05$), 且治疗组患者的Scr水平低于对照组($P < 0.05$)。④相关性分析: eGFR与24 h UP_{ro}、UACR、NAG、RBP呈负相关。**结论:** 消白方结合西医常规疗法治疗脾肾气虚、湿热瘀阻型CGN(CKD1~2期)患者, 能有效改善患者的临床症状, 降低尿蛋白水平, 改善肾小管损伤相关指标, 延缓肾功能进展。

【关键词】 慢性肾小球肾炎; 消白方; 脾肾气虚、湿热瘀阻型; 蛋白尿; 中西医结合

Clinical research on Xiaobai Decoction in the treatment of chronic glomerulonephritis (CKD at stages 1-2) with syndrome of spleen and kidney qi deficiency and stagnant dampness-heat

QIAN Yiling, ZHOU Yuan, LAN Tianying, ZHAN Tiantian, CAO Xiaojuan, WANG Chen

Department of Nephrology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine; TCM Institute of Kidney Disease, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine; Key Laboratory of Liver and Kidney Diseases, Ministry of Education, Shanghai 201203, China

ABSTRACT Objective: To observe the clinical efficacy of Xiaobai Decoction combined with conventional western medicine in the treatment of chronic glomerulonephritis (CGN) with syndrome of spleen and kidney qi deficiency and stagnant dampness-heat. **Methods:** A total of 120 CGN patients [chronic kidney disease (CKD) at stages 1-2] with syndrome of spleen and kidney qi deficiency and stagnant dampness-heat were included and randomly divided into the control group and treatment group, 60 cases in each group. The patients

[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[ZY-(2018-2020)-FWTX-7005];上海市浦东新区卫生系统重点学科群建设项目(PWZxq2017-07);上海中医药大学附属曙光医院四明青年基金资助项目(SGKJ-201902)

[作者简介] 钱祎玲,女,硕士,主治医师,主要从事中医药防治慢性肾脏病的临床研究

[通信作者] 王琛,主任医师,博士生导师;E-mail: chenwang42@163.com

收稿日期:2021-08-24;修回日期:2021-10-12

in the control group were treated with the open scheme of western medicine, and the patients in the treatment group were orally treated with Xiaobai Decoction based on above. The treatment course of both groups was 6 months. The clinical efficacy and Chinese medical syndrome efficacy of the two groups were evaluated. Before and after treatment, the levels of 24-hour urinary protein quantity (24 h UPro), ratio of urinary microalbumin to urinary creatinine (UACR), urinary N-acetyl- β -D-glucosidase (NAG), urinary retinol binding protein (RBP), urinary α 1-microglobulin (α 1-MG), urinary β 2-microglobulin (β 2-MG), serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN) and estimated glomerular filtration rate (eGFR) were detected. **Results:** During the study, 4 patients in the treatment group were removed or shed off and 5 patients in the control group were removed or shed off, finally 56 patients in the treatment group and 55 patients in the control group were included for the statistical analysis. ①Clinical efficacy: After treatment, the total clinical effective rate was 92.9% in the treatment group and 87.3% in the control group, and the efficacy of the treatment group was better than that of the control group ($P < 0.05$). ②Chinese medical syndrome efficacy: After treatment, the total effective rate on Chinese medical syndrome was 89.3% in the treatment group and 54.5% in the control group, and the efficacy of the treatment group was better than that of the control group ($P < 0.01$). ③Laboratory indexes: After treatment, the levels of 24 h UPro, UACR, NAG and RBP in both groups were significantly decreased compared with those before treatment ($P < 0.05$), the levels of α 1-MG and β 2-MG in the treatment group were also significantly decreased ($P < 0.05$), and the levels of 24 h UPro, NAG, RBP, α 1-MG and β 2-MG in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the level of eGFR in the treatment group was significantly increased compared with that before treatment ($P < 0.05$), the level of Scr was significantly decreased compared with that before treatment ($P < 0.05$), and the level of Scr in the treatment group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). ④Correlation analysis: The eGFR was negatively correlated with 24 h UPro, UACR, NAG and RBP. **Conclusion:** Xiaobai Decoction combined with conventional western medicine can effectively improve the clinical symptoms, reduce the level of urinary protein, improve the related indexes of renal tubular injury and delay the progress of renal function in treating CGN patients (CKD at stages 1-2) with syndrome of spleen and kidney qi deficiency and stagnant dampness-heat.

KEYWORDS chronic glomerulonephritis; Xiaobai Decoction; syndrome of spleen and kidney qi deficiency and stagnant dampness-heat; proteinuria; integrated traditional Chinese and western medicine

慢性肾小球肾炎 (chronic glomerulonephritis, CGN) 简称“慢性肾炎”, 是导致终末期肾病的最常见病因^[1]。蛋白尿是慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 进展过程中的独立危险因素, 持续蛋白尿可导致肾小球毛细血管内出现高灌注、高血压、高滤过的“三高”状态, 并通过一系列机制引起肾毒性, 进而促进肾脏病的发展^[2-3]。因此, 治疗蛋白尿为防治 CKD 的重要方向, 应在早期积极干预蛋白尿水平, 防止病情进一步恶化。上海市名中医郑平东教授采用塞流、澄源、复旧法治疗慢性肾炎蛋白尿, 取得较好疗效。基于郑教授的临床经验, 结合前期对上海中医药大学附属曙光医院协定制剂黄芪消白颗粒的临床研究结果^[4], 曙光医院肾病科团队确立以益气化湿、清热通络为法的消白方, 用于治疗脾肾气虚、湿热瘀阻型慢性肾炎蛋白尿, 在临床实践中获得较好疗效, 现将相关结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

1.1.1 西医诊断标准 参照《肾脏病学》^[5] 拟定慢性肾炎的诊断标准。具体如下: 病程在 3 个月以上, 可见蛋白尿、血尿、管型尿、浮肿、高血压等症状单

独或同时出现。CKD 的分期标准依据“肾脏病预后质量倡议 (Kidney Disease Outcome Quality Initiative, KDOQI)”指南^[6] 拟定: 1 期为肾小球滤过率估计值 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) ≥ 90 ml/(min \cdot 1.73 m²), 2 期为 eGFR ≥ 60 ml/(min \cdot 1.73 m²) 且 < 90 ml/(min \cdot 1.73 m²)。

1.1.2 中医辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[7] 拟定脾肾气虚、湿热瘀阻型的辨证标准。主症: 乏力懒言, 水肿, 腰脊酸痛, 口苦黏腻; 次症: 食少便溏, 夜尿增多, 皮肤干燥, 或四肢麻木等; 舌、脉象: 舌淡红、苔薄白、边有齿痕, 或舌质紫暗或有瘀斑, 脉细涩或滑数。具备主症 2 项、次症 1 项, 结合舌、脉象即可诊断。

1.2 纳入、排除与剔除、脱落标准

1.2.1 纳入标准 ①符合上述西医诊断标准及中医辨证标准; ②年龄在 18 ~ 65 岁, 性别不限; ③eGFR ≥ 60 ml/(min \cdot 1.73 m²); ④血压控制良好, 血压水平控制在 90 ~ 130/60 ~ 80 mmHg; ⑤无明显电解质紊乱; ⑥0.5 g/24 h \leq 24 h 尿蛋白定量 (24-hour urinary protein quantity, 24 h UPro) ≤ 2.5 g/24 h; ⑦患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 ①非原发性慢性肾炎患者; ②近

3个月内用过糖皮质激素、雷公藤或免疫抑制剂者；③妊娠期或哺乳期妇女；④已知对治疗药物过敏者；⑤同时参与其他临床试验者。

1.2.3 剔除、脱落标准 ①用药后出现过敏等不良反应者；②依从性差，观察期间停药，不能连续治疗超过2周，或换药者；③观察期间肾功能进展，进入CKD3期者；④观察期间24 h UPro>2.5 g/24 h或出现大量镜下血尿者；⑤失访者。

1.3 一般资料 纳入病例为2018年4月至2021年3月在上海中医药大学附属曙光医院肾内科门诊就诊或病房住院的CGN患者，共计120例，采用随机数字表随机分为对照组和治疗组，每组各60例。

1.4 治疗方法

1.4.1 对照组 对照组患者给予西医开放性治疗方案^[6]，包括：嘱患者控制蛋白质及钠盐摄入，控制血脂、血压。血脂升高的患者选用阿托伐他汀(立普妥，辉瑞制药有限公司产品，国药准字H20051407)，每次20 mg，每日1次。控制血压选用氯沙坦钾片(科素亚，杭州默沙东制药有限公司产品，国药准字J20130148)作为基础治疗，每次100 mg，每日1次。如血压低于90/60 mmHg则停用降压药物；对血压无法控制在靶目标以内者，首选加用钙离子拮抗剂，若血压仍难以控制者，加用中枢性降压药或 α 受体阻滞剂等。治疗疗程为6个月。

1.4.2 治疗组 治疗组患者在西医开放性治疗基础上加用消白方口服。消白方基础方组成：黄芪30 g，莲须15 g，薏苡根30 g，石韦15 g，青风藤9 g，蚕茧壳9 g，鬼箭羽15 g，泽兰15 g。根据患者的临床症状随症加减，腰脊酸痛者加厚杜仲15 g、怀牛膝15 g；水肿者加车前子(包煎)15 g、玉米须15 g；口燥咽痛者加玄参15 g、牛蒡子15 g。中药汤剂均由上海中医药大学附属曙光医院制剂室制备，采用统一煎药机煎煮2次，每剂混合药液为200 ml，采用真空包装，100 ml/袋，每次1袋，早晚2次温服。治疗疗程为6个月。

1.5 观察项目及方法

1.5.1 临床疗效评价 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]拟定疗效评定标准。临床控制：24 h UPro水平正常，肾功能正常；显效：24 h UPro水平下降 $\geq 40\%$ ，肾功能正常；有效：24 h UPro水平下降 $< 40\%$ ，肾功能正常或较前改善；无效：临床表现无明显变化，实验室检查指标未好转或加重。

1.5.2 中医证候疗效评价 参照《中药新药临床研

究指导原则(试行)》^[7]拟定中医证候相关临床症状的评分标准，按无、轻、中、重度分别计0、2、4、6分，于治疗前后分别进行症状的评分，计算证候总积分。参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]拟定中医证候疗效评定标准。临床痊愈：中医临床症状、体征消失，证候积分减少 $\geq 90\%$ ；显效：中医临床症状、体征明显改善，证候积分减少 $\geq 70\%$ 且 $< 90\%$ ；有效：中医临床症状、体征好转，证候积分减少 $\geq 30\%$ 且 $< 70\%$ ；无效：中医临床症状、体征均无改善或加重，证候积分减少 $< 30\%$ 。证候积分减少(%)=(治疗前总积分-治疗后总积分) \div 治疗前总积分 $\times 100\%$ 。

1.5.3 实验室指标检测 治疗前后检测所有患者的24 h UPro、肾小球损伤相关指标[尿微量白蛋白/尿肌酐比值(urinary microalbumin/urinary creatinine ratio, UACR)]、肾小管损伤相关指标[尿N-乙酰- β -D-葡萄糖苷酶(N-acetyl- β -D-glucosidase, NAG)、尿视黄醇结合蛋白(retinol binding protein, RBP)、尿 $\alpha 1$ -微球蛋白($\alpha 1$ -microglobulin, $\alpha 1$ -MG)、尿 $\beta 2$ -微球蛋白($\beta 2$ -microglobulin, $\beta 2$ -MG)]及肾功能指标[血清肌酐(serum creatinine, Scr)、eGFR、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)]水平。

1.6 统计学方法 本研究数据采用SPSS 22.0软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，符合正态分布者采用 t 检验，不符合正态分布者采用校正 t 检验。等级计数资料采用秩和检验，非等级计数资料采用 χ^2 检验。采用Pearson相关性分析探讨eGFR与尿蛋白指标的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料 研究过程中，治疗组1例患者进入CKD3期、1例患者24 h UPro>2.5 g/24 h、2例患者失访，对照组2例患者进入CKD3期、2例患者24 h UPro>2.5 g/24 h、1例患者失访，最终治疗组56例、对照组55例患者纳入统计分析。治疗组中，女性27例、男性29例，平均年龄为(45.27 \pm 13.18)岁，平均病程为(4.37 \pm 4.21)年；对照组中，女性24例、男性31例，平均年龄为(46.46 \pm 12.87)岁，平均病程为(3.98 \pm 3.58)年。两组患者的年龄、性别构成、病程等资料比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)，具有可比性。

2.2 临床疗效 治疗后，治疗组患者的临床总有效

率为 92.9%, 对照组为 87.3%, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗组优于对照组。见表 1。

表 1 两组患者的临床疗效比较(例)

组别	n	临床控制	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	56	9	35	8	4	92.9
对照组	55	3	30	15	7	87.3

2.3 中医证候疗效 治疗后, 治疗组患者的中医证候疗效总有效率为 89.3%, 对照组为 54.5%, 两组中医证候疗效比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 治疗组的疗效优于对照组。见表 2。

表 2 两组患者的中医证候疗效比较(例)

组别	n	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	56	12	20	18	6	89.3
对照组	55	6	9	15	25	54.5

2.4 实验室指标水平

2.4.1 24 h UPro 及 UACR 治疗前, 两组患者的 24 h UPro、UACR 水平比较差异无统计学意义

表 4 两组患者的肾小管损伤相关指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	观察时点	NAG(U/L)	RBP(mg/L)	$\alpha 1$ -MG(mg/L)	$\beta 2$ -MG(mg/L)
治疗组	56	治疗前	15.67 \pm 9.80	0.30 \pm 0.25	13.47 \pm 7.46	0.25 \pm 0.16
		治疗后	8.08 \pm 7.12 ^{*#}	0.16 \pm 0.20 ^{*#}	6.77 \pm 5.25 ^{*#}	0.13 \pm 0.11 ^{*#}
对照组	55	治疗前	20.37 \pm 16.09	0.46 \pm 0.44	15.04 \pm 8.83	0.25 \pm 0.19
		治疗后	14.59 \pm 13.29 [*]	0.30 \pm 0.35 [*]	12.64 \pm 7.57	0.28 \pm 0.27

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, # $P < 0.05$

2.4.3 肾功能指标 治疗前, 两组患者的 Scr、BUN、eGFR 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 治疗组患者的 eGFR 水平较治疗前明显升高

表 5 两组患者的肾功能指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	观察时点	Scr(μ mol/L)	BUN(mmol/L)	eGFR [ml/(min \cdot 1.73 m ²)]
治疗组	56	治疗前	74.99 \pm 18.96	5.16 \pm 1.25	94.83 \pm 19.75
		治疗后	68.83 \pm 15.69 ^{*#}	4.95 \pm 0.96	100.12 \pm 21.43 [*]
对照组	55	治疗前	79.75 \pm 18.47	5.47 \pm 1.29	91.36 \pm 19.44
		治疗后	77.26 \pm 17.48	5.39 \pm 1.40	92.12 \pm 22.38

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, # $P < 0.05$

2.5 eGFR 与蛋白尿指标的相关性 对 eGFR 与 24 h UPro、UACR、NAG、RBP、 $\alpha 1$ -MG、 $\beta 2$ -MG 进行双变量相关性分析, 结果显示, eGFR 与 24 h UPro、UACR、NAG、RBP 呈负相关。见表 6。

表 6 eGFR 与蛋白尿指标的相关性分析

统计值	24 h UPro	UACR	NAG	RBP	$\alpha 1$ -MG	$\beta 2$ -MG
r 值	-0.301	-0.273	-0.290	-0.253	-0.254	-0.060
P	0.024	0.042	0.030	0.046	0.059	0.663

($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者的 24 h UPro、UACR 水平较治疗前均明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者的 24 h UPro 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者的 24 h UPro、UACR 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	观察时点	24 h UPro(g/24 h)	UACR(mg/g)
治疗组	56	治疗前	1.49 \pm 0.64	520.86 \pm 357.46
		治疗后	0.35 \pm 0.43 ^{*#}	269.42 \pm 219.54 [*]
对照组	55	治疗前	1.38 \pm 0.99	401.29 \pm 267.68
		治疗后	0.74 \pm 0.54 [*]	317.40 \pm 260.24 [*]

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, # $P < 0.05$

2.4.2 肾小管损伤相关指标 治疗前, 两组患者的 NAG、RBP、 $\alpha 1$ -MG、 $\beta 2$ -MG 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者的 NAG、RBP 水平较治疗前均明显降低 ($P < 0.05$), 治疗组患者的 $\alpha 1$ -MG、 $\beta 2$ -MG 水平亦明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者的 NAG、RBP、 $\alpha 1$ -MG、 $\beta 2$ -MG 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

($P < 0.05$)、Scr 水平较治疗前明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者的 Scr 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

3 讨论

在我国, 引起终末期肾病的病因中, CGN 居首位, 占比达 64.1%。蛋白尿是 CGN 的主要临床表现, 持续蛋白尿不仅是肾脏病理损伤的结果, 而且在 CGN 进行性发展中起重要作用^[8]。研究证实, 尿蛋白的程度与进入终末期肾病的风险呈线性相关^[9], 持续蛋白尿可通过激活肾小管上皮细胞内吞受体途径^[10]、补体系统、核因子(nuclear factor, NF)-

κB 信号通路^[11]、凋亡相关途径^[12]、肾素-血管紧张素系统等一系列方式引起肾小管和间质受损^[13]。因此,寻找有效的治疗方法降低尿蛋白、延缓 CGN 进展、改善预后具有重要的现实意义。

基于中医学对慢性肾炎蛋白尿的认识,在“因虚致湿、湿从热化,因虚致瘀、瘀而化水”及“风为百病之长”“风能胜湿”等中医基础理论^[14-15]指导下,结合曙光医院肾病科多年对慢性肾炎蛋白尿的诊治经验,我们认为,慢性肾炎患者以脾肾气虚、湿热瘀阻型为多见,具有脾肾气虚为本、湿热血瘀为标的病机特点。我们遵循郑平东教授精血同源、异病同治的学术理念,参考治疗妇人崩漏的塞流、澄源、复旧法,采用固肾涩精、正本清源、培补脾肾的治疗原则,拟定了具有益气化湿、清热通络功效的消白方治疗慢性肾炎。该方以黄芪为君药,崇土制水,补后天以养先天,具有对亏损精微的补偿及预防蛋白尿复发的复旧作用。莲须为臣药,具有固肾涩精之效,与黄芪并用,可发挥减少蛋白流失的塞流作用。薏苡根、石韦清热通淋、利水渗湿,青风藤祛风通络、利小便、泻下焦血分湿热,蚕茧壳清热凉血、祛风利水,以上4药同为佐药,共引湿热下行,使湿热无所依,湿热去则精微固。鬼箭羽精于血分、破血逐瘀,瘀血去则络脉通;泽兰行血而不峻烈、行水而不伤阴,利水与活血并举,有“血行风自灭”之意;两药共为使药。在组方中,清热化湿及活血化瘀法体现了祛除致病因素(湿热、瘀血)、阻断病机发展、正本清源的澄源作用。全方扶正以治本,清热利湿、活血化瘀以治标,标本同治,共奏益气化湿、清热通络之功效。

尿 NAG、RBP 是肾小管早期损伤的敏感指标,其显著变化可早于肾小管细胞形态学损伤出现。当近端小管功能受损时,尿 α1-MG、β2-MG 水平升高,反映出肾小管的重吸收功能减弱^[16]。本研究结果显示,与西医常规疗法相比,消白方结合西医常规疗法治疗 CGN(CKD1~2 期)脾肾气虚、湿热瘀阻型患者,可显著降低患者的 24 h UPro 水平,且能改善患者的肾小管损伤相关指标,提高肾功能,延缓肾损害进展。此外,本研究结果还提示,患者的 eGFR 随 24 h UPro、UACR、NAG、RBP 水平的降低而升高,说明消白方可能通过降低尿蛋白减轻肾小管

损伤,从而改善患者的肾功能。

参考文献:

- [1] HRICIK D E, CHUNG-PARK M, SEDOR J R. Glomerulonephritis [J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(13): 888-899.
- [2] 中国中西医结合学会肾脏病专业委员会. 慢性肾衰竭中西医结合诊疗指南[J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(9): 1029-1033.
- [3] CORESH J, HEERSPINK H J, SANG Y, et al. Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(2): 115-127.
- [4] 王琛,郑平东,何立群. 消白冲剂治疗气虚湿瘀型慢性肾炎 60 例 [J]. *上海中医药杂志*, 2004, 38(12): 8-10.
- [5] 王海燕. 肾脏病学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2008: 937.
- [6] KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 49(2 Suppl 2): S12-S154.
- [7] 郑筱萸. 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: 156-162.
- [8] 刘俊,陈香美. 蛋白尿加速肾小管损伤的作用机制[J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2014, 3(2): 38-42.
- [9] AMANO H, KOIKE K, HARUHARA K, et al. Time-averaged proteinuria during follow-up and renal prognosis in patients with biopsy-proven benign nephrosclerosis[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2020, 24(8): 688-695.
- [10] CARNEY E F. Endocytosis in the proximal tubule[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(1): 2.
- [11] CHALMERS S A, GARCIA S J, REYNOLDS J A, et al. NF-κB signaling in myeloid cells mediates the pathogenesis of immune-mediated nephritis[J]. *J Autoimmun*, 2019, 98: 33-43.
- [12] TESCH G H, MA F Y, NIKOLIC-PATERSON D J. Targeting apoptosis signal-regulating kinase 1 in acute and chronic kidney disease[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2020, 303(10): 2553-2560.
- [13] MOTOYOSHI Y, MATSUSAKA T, SAITO A, et al. Megalin contributes to the early injury of proximal tubule cells during nonselective proteinuria [J]. *Kidney Int*, 2008, 74(10): 1262-1269.
- [14] 叶进. 叶景华辨治泌尿系病症经验采撷[J]. *上海中医药杂志*, 2018, 52(11): 2-5.
- [15] 焦剑. 国医大师张大宁教授治疗慢性肾炎的经验[J]. *天津中医药*, 2016, 33(6): 321-324.
- [16] 刘辉,孙懿,姚英. 肾小管损伤标志物检测对慢性肾脏病高危人群的意义及影响因素研究[J]. *临床肾脏病杂志*, 2019, 19(9): 672-676.

(编辑:李欣)