

黄芪及含黄芪经方在治疗肾病方面的药理作用及临床应用研究进展

杨 柳, 李爱平*, 张王宁, 秦雪梅*

地产中药功效物质研究与利用山西省重点实验室, 山西省科技创新重点团队, 山西 太原 030006

摘要: 黄芪为临床常用中药, 具有托毒生肌、补气升阳、利水消肿、益卫固表等功效。近年来黄芪及含黄芪经方在肾病方面的研究成为热点。查阅近 5 年国内外文献, 针对黄芪及含黄芪经方的药理作用和临床应用方面的研究, 进行系统地梳理与综述, 旨在了解黄芪在不同复方中针对肾病的药效及其作用机制以及基于有效性合理评价黄芪资源提供理论基础, 以促进黄芪治疗肾病的现代化研究进程。

关键词: 黄芪; 含黄芪经方; 肾脏疾病; 药效物质基础; 作用机制

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)14-3419-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.14.031

Research progress on pharmacological effects and clinical application of single *Astragali Radix* and classical formulae containing *Astragali Radix* in treatment of kidney disease

YANG Liu, LI Ai-ping, ZHANG Wang-ning, QIN Xue-mei

Science and Technology Innovation Team of Shanxi Province, Key Laboratory of Effective Substances Research and Utilization in TCM of Shanxi Province, Taiyuan 030006, China

Abstract: *Astragali Radix* with the functions of promoting pus discharge and tissue regeneration, tonifying *qi* and elevating *yang*, inducing diuresis to alleviate edema, and replenishing *wei* and consolidating exterior, has been widely used in clinics. The study of *Astragali Radix* and the classical formulae containing *Astragali Radix* in kidney disease is a hot topic in recent years. According to vast information from literatures in the last five years, this paper systematically reviewed the pharmacological activities and clinical applications of *Astragali Radix* and the classical formulae containing *Astragali Radix*, aiming at understanding the effect and mechanism of *Astragalus Radix* on kidney disease in different compatibilities. This study is expected to provide the theoretical basis for the reasonable evaluation of *Astragalus Radix* resources based on the effectiveness and promote the modernization of *Astragali Radix* in the field of kidney disease.

Key words: *Astragali Radix*; classical formulae containing *Astragali Radix*; kidney disease; pharmacodynamic material basis; mechanism of action

黄芪为豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 或膜荚黄芪 *A. membranaceus* (Fisch.) Bge. 的干燥根。黄芪的药用历史迄今已有 2 000 多年, 其味甘、性温, 具有补气固表、利水消肿、托毒生肌等功效^[1]。黄芪临床上主要用于治疗心血管疾病、泌尿系统疾病、血液肿瘤疾病和消化系统疾病等, 因其疗效显著而被历代医家所用。肾脏疾病作用机

制复杂, 存在多个作用靶点和环节, 化学药疗效单一且不良反应较多, 而中药具有多成分、多途径、多靶点、协同增效的整体作用特点, 在治疗肾脏疾病方面具有独特的作用。经文献调研^[2], 治疗肾病的经方大多含有黄芪, 包括防己黄芪汤、参芪地黄汤、当归补血汤和补中益气汤等。近年来, 国内外学者对黄芪及含黄芪经方在治疗肾病方面的药理作用和临床已有大量研究^[3-4]。为更加明确黄芪及含黄

收稿日期: 2018-02-25

基金项目: 国家自然科学基金资助项目: 多效中药黄芪的定向药效化学成分研究 (3157010673)

作者简介: 杨 柳 (1993—), 女, 硕士在读, 研究方向为中药体内药物分析。Tel: 15735653961 E-mail: m15735653961@163.com

*通信作者 秦雪梅, 女, 博士, 教授, 主要从事中药质量控制及新药研发方面的工作。Tel: (0351)7011501 E-mail: qinxm@sxu.edu.cn

李爱平, 女, 博士, 讲师, 主要从事中药质量评价及中药药理研究方面的工作。Tel: (0351)7018379 E-mail: aipingli@sxu.edu.cn

芪经方在防治肾脏疾病中的作用,明确其可能的作用机制,以及探究其在不同配伍环境中针对不同肾病发挥药效的差异,笔者查阅近 5 年国内外文献,对黄芪及含黄芪经方针对肾病发挥药效的机制及临床疗效进行综述,并展望了中药药效物质基础与作用机制的研究方法,以期开展黄芪针对肾病的相关研究提供理论依据和指导。

1 黄芪及黄芪经方在保护肾脏方面的实验药理研究

1.1 黄芪保护肾脏的药理作用

目前关于黄芪治疗肾脏疾病的研究较为系统,可能的药效成分包括皂苷、多糖及黄酮类成分,其中黄芪皂苷类成分报道最多。黄芪甲苷能够改善链脲佐菌素(STZ)诱导的大鼠糖尿病肾病(DN),其机制可能与抑制内质网应激、改善肾内氧自由基的氧化损伤及降低肾组织转化生长因子(TGF- β 1)mRNA 表达和影响 TGF- β 和 Smads 信号通路有关^[5-7]。黄芪甲苷对阿霉素肾病也具有保护作用,可以降低尿蛋白水平,主要是通过上调足细胞结构相关蛋白 nephrin 和 podocin 的表达发挥作用^[8]。黄芪甲苷还可改善肾纤维化,可能是通过抑制 Toll 样受体 4 (TLR4) 和核转录因子- κ B (NF- κ B) 介导的炎症起作用^[9]。黄芪杂多糖^[10]可降低 DN 大鼠空腹血糖,减少 24 h 尿蛋白,机制可能与抑制 TGF- β 1 的表达和促进肝细胞生长因子(HGF)表达有关。黄芪多糖^[11]、黄芪甲苷、毛蕊异黄酮可通过下调血小板源性生长因子-BB (PDGFBB) 的表达抑制肾系膜细胞的增生而发挥肾保护作用。黄芪针对 IgA 肾病,不仅可上调外周血 B 淋巴细胞 Cosmc 的表达,还可逆转 IgA1 异常的 O-糖基化水平^[12]。黄芪还能够降低 DN 大鼠血糖,减少尿蛋白,其机制可能是下调肾组织脂联素蛋白及 mRNA 的表达^[13]。

由此可见,黄芪及其成分改善肾脏疾病的机制可能是(1)在 DN 方面,抗过氧化作用、调节内皮素、改善血小板功能、调节糖代谢;(2)在阿霉素肾病方面,改善蛋白质及脂代谢、利尿消肿;(3)免疫调节作用、抗纤维化作用。黄芪皂苷类成分可能是发挥药效的主要成分,其中黄芪甲苷报道最多,但其作用机制研究不够全面和深入。

1.2 含黄芪的经方保护肾脏的药理作用

1.2.1 防己黄芪汤 防己黄芪汤出自张仲景的《金匱要略》,主要含皂苷类、多糖类、生物碱类、黄酮类等化学成分,具有除湿行水、益气固表的功效^[14]。陈春艳等^[15]发现防己黄芪汤可改善阿霉素致肾病

大鼠模型的症状,表现为降低其 24 h 尿蛋白、升高血浆蛋白水平、降低胆固醇和三酰甘油水平、改善足细胞受损,表明防己黄芪汤保护肾脏作用可能是通过改善脂质代谢紊乱和提高肾小球足细胞特异性蛋白 Nephrin 表达而实现的。研究表明^[16-18],防己黄芪汤可以降低阿霉素肾病大鼠的尿蛋白,可能的机制是调节肾组织肾小球足细胞裂隙膜蛋白 podocin 和肾组织乙酰肝素酶(HPA)表达,并与调节血脂及肾组织水孔蛋白 2 (AQP2) 水平有关。

由此可见,防己黄芪汤对肾脏疾病具有一定的保护和治疗作用,特别是针对阿霉素肾病有独特的疗效,机制可能是调节脂质代谢和保护足细胞表型和结构,以及与足细胞相关基因表达有关,为以阿霉素肾病为模型,研究黄芪在防己黄芪汤中对肾病综合征发挥药效的定向药效成分及机制提供研究基础。

1.2.2 当归补血汤 当归补血汤为益气补血的方剂,主要是由黄芪和当归 2 味药组成,主要含有黄芪甲苷、藁本内酯、多糖、芒柄花素、阿魏酸、毛蕊异黄酮等有效成分,其中黄芪味甘、性温,有补气升阳和益气固表的功效;当归味甘,性温,可以补血行血^[19]。目前研究发现当归补血汤对肾小球的超微结构具有保护作用并且可降低 HPA 的表达,从而起到保护肾脏的作用^[20]。当归补血汤对 STZ 诱导的 DN 大鼠具有保护作用,降低尿蛋白,能够有效改善其代谢紊乱,其机制可能与调控 GRP78 表达抑制内质网应激反应有关^[21]。姚琼等^[22]采用 MTT 法检测当归补血汤不同配比及黄芪、当归单方水煎剂对高糖刺激下的大鼠肾小球系膜细胞的影响,结果显示原方作用最强,可以抑制高糖刺激下的大鼠肾小球系膜细胞增殖,加强滤过屏障的保护作用;2 种单味药相比较,黄芪作用较强,提示发挥作用的主要药物是黄芪,其立法理论在于补气,同时配伍少量当归,可使药效最佳。

由此可见,黄芪与当归配伍的当归补血汤对 DN 大鼠有一定的疗效,其中,黄芪发挥补气作用,表现为降低尿蛋白、抑制系膜细胞增殖、改善代谢紊乱。

1.2.3 参芪地黄汤 参芪地黄汤的组方为党参、黄芪、茯苓、地黄、山药、山萸肉、牡丹皮、泽泻,其中黄芪与党参配伍,可补脾益肺并大补元气;黄芪与地黄配伍,可益气养阴^[23]。朱勤等^[24]采用尾静脉一次性注射阿霉素溶液 6.5 mg/kg 制备阿霉素肾病大鼠模型,ig 给予浓缩汤药 1 mL/100 g,结果显

示该方可减少尿蛋白,其机制可能是参芪地黄汤通过保持 Nephrin 蛋白和基因表达的完整性减小足细胞的损伤进而保护肾脏。史佳丽^[25]采用 ig 牛血清白蛋白(BSA)和尾 iv 脂多糖(LPS)的免疫复合法复制 IgA 肾病大鼠模型,并研究了参芪地黄汤对模型大鼠的生化指标和肾脏病理的影响,结果显示参芪地黄汤能够减少尿蛋白、足突融合和 IgA 沉积,改善肾组织系膜增生,其作用机制可能与调节足细胞相关因子如 podocin 的表达有关。

由此可见,参芪地黄汤对阿霉素肾病和 IgA 肾病的药理研究报道较多,主要是通过调节足细胞相关蛋白的表达达到保护肾脏的目的,提示多效黄芪在相同的方剂中针对不同病症发挥不同的药效。

1.2.4 补中益气汤 补中益气汤出自《内外伤辨惑论》,方中重用黄芪,味甘、微温入脾肺经,补中益气、升阳固表^[26]。补中益气汤在针对胃炎的药理研究居多,但近年来发现其在肾病方面也有着独特的作用。郭继光等^[27]采用阿霉素 2 次尾 iv 法制备肾病大鼠模型,通过血清生化和组织病理学检测,结果发现补中益气汤可在中剂量条件下减少大鼠尿蛋白的分泌,改善阿霉素所致的肾病损伤情况,机制可能是通过减少尿蛋白分泌,从而减轻尿蛋白对肾小球系膜细胞和上皮细胞的刺激。

补中益气汤方中重用黄芪,对阿霉素肾病具有改善作用,主要是通过减少尿蛋白的分泌,提示黄芪在不同的配伍环境下对同一病症发挥药效作用不同。

据文献调研,以上 4 种含黄芪经方在治疗肾病药理方面研究较为广泛,且黄芪均为方中君药。(1)防己黄芪汤在临床上多用于治疗肾病综合征,药理模型多以阿霉素肾病为主,方中黄芪可益气固表兼利水,防己可祛风利水,白术则补气健脾,与黄芪配伍后可使风湿除去、表虚得固,并增强黄芪益气固表的功效;(2)当归补血汤多用于治疗 DN 肾病,模型多是由 STZ 诱导建立,此方由黄芪和当归 2 味药组成,且重用黄芪,黄芪可益卫固表、补脾肺之气,再配以少量当归可使气旺血生;(3)参芪地黄汤对阿霉素肾病和 IgA 肾病的研究较多,其中黄芪益气补脾,党参、山药、地黄益气补虚、滋阴补肾,配伍后可增强黄芪益气补肾的功效;(4)补中益气汤多用于阿霉素肾病,方中黄芪补中益气、升阳固表,炙甘草、白术、人参则补气健脾,与黄芪合用,可增强补肾

益气的功效。可以看出不同方剂配伍对黄芪药效产生不同的影响。

2 黄芪及黄芪经方在肾病方面的临床研究

2.1 肾病综合征

肾病综合征病因复杂,主要临床表现为严重蛋白尿、明显水肿、高脂血症和低蛋白血症^[28]。目前肾病综合征在临床上的治疗主要是采用糖皮质激素或免疫抑制剂抑制免疫和炎症反应,但由于肾病综合征病理类型、临床因素和并发症等特征的影响使得预后难以取得很好的效果。而中医药治疗可以有效改善患者的临床症状,减少激素治疗引起的副作用,近年来,黄芪及黄芪经方在治疗肾病综合征方面研究报道较多。

2.1.1 单味黄芪 张雷等^[29]研究表明,黄芪注射液可通过降低红细胞、网织细胞、血小板参数等指标,改善患者的血液高黏度状态和避免血栓的形成,达到保护肾脏的作用,其作用机制可能与黄芪对花生四烯酸代谢的调节作用以及对红细胞的影响有一定的关系。崔冰等^[30]治疗原发性肾病综合征(PNS)患者发现,治疗组在对照组基础上加用黄芪颗粒,治疗 3 个月后发现黄芪颗粒辅助治疗 PNS 可增加体内 CD3⁺淋巴细胞数量,提高 CD4⁺/CD8⁺值,增强患者的免疫功能,提高血浆白蛋白水平。孙成峰^[31]和龚晓^[32]发现在常规治疗的基础上,加用黄芪注射液可降低总胆固醇和三酰甘油水平、减少 24 h 尿蛋白、提高血浆白蛋白,从而减轻肾脏损害并保护肾脏。

2.1.2 黄芪经方 防己黄芪汤、参芪地黄汤等对肾病综合征有独特疗效。聂静涛^[33]研究了防己黄芪汤治疗肾病综合征水肿期的疗效,表明防己黄芪汤有利于缓解水肿症状,提高白蛋白和调血脂,对血液高凝状态及凝血时间均具有改善作用。汪永国^[34]探讨了 150 例难治性肾病综合征患者,观察组给予对症处理及标准激素并加用参芪地黄汤治疗,结果表明可改善患者尿白蛋白量、内生肌酐清除率、尿素氮(BUN)、血浆白蛋白等肾功能指标,改善临床症状,并可降低药物不良反应。

2.2 DN

DN 是一种以持续性蛋白尿为特征的临床综合征,是全身微血管病变的一部分,其主要病理改变为系膜扩张、细胞外基质积聚,最终导致肾小球间质纤维化和肾小球硬化^[35]。目前中医药针对 DN 研究报道较多,临床上应用黄芪也较为广泛。

2.2.1 单味黄芪 蔡然等^[36]研究发现黄芪注射液可降低早期 DN 患者的尿蛋白及白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血管内皮生长因子 (VEGF) 水平等指标, 机制可能与改善 DN 患者机体微炎症和减轻炎症损伤有关, 对肾脏功能具有一定的保护作用。内皮功能障碍是 DN 的发病环节, 而内皮素 (ET-1) 和降钙素基因相关肽 (CGRP) 起到了重要作用, 黄芪针对早期 DN 患者, 通过改善 ET-1、NO、CGRP、尿液白蛋白等指标, 达到改善肾小球血流动力学以及血管内皮功能障碍的作用^[37]。

2.2.2 黄芪经方 当归补血汤、补阳还五汤、参芪地黄汤等在临床上用于治疗 DN 研究较为广泛。董萍等^[38]研究参芪地黄汤对 DN 患者的临床疗效, 采用基础治疗并进行药物控制, 治疗组在此基础上加用参芪地黄汤, 结果显示治疗组的总有效率优于对照组, 分别为 94.3% 和 71.4%, 表现为减少尿蛋白、降低糖化血红蛋白等指标, 表明参芪地黄汤对糖脂代谢起到一定调节作用, 从而发挥防治早期 DN 的作用。加味当归补血汤不仅可以改善糖代谢紊乱、调节机体免疫功能及血管内皮功能, 还可以减少尿蛋白的排泄, 达到保护肾脏的目的^[39]。袁艳丽^[40]研究早期 DN 患者, 发现补阳还五汤可以改善患者的血液流变学、降低患者的血液黏度, 起到调血脂和降胆固醇的作用。

2.3 IgA 肾病

IgA 肾病是全球肾小球肾炎最常见的形式之一, IgA 肾病的特征在于含有 IgA1 的免疫复合物的系膜积累, IgA 肾病最初被认为是一种良性的慢性肾小球肾炎, 但越来越多的证据表明^[41], 30%~40% 的患者在诊断后的 20 年内发展为终末期肾脏疾病。目前 IgA 肾病临床和病理表现多样性, 目前无特效药物治疗, 而中医药具有一定优势, 在初期阶段可控制病情的发展, 应用激素和免疫抑制治疗时可减毒增效。

2.3.1 单味黄芪 梁一鸣^[42]研究黄芪颗粒对 IgA 肾病患者的疗效, 在基础治疗上加用黄芪颗粒, 结果显示黄芪颗粒可明显改善 IgA 肾病患者蛋白尿和血尿, 其机制可能是可通过降低血清中单核趋化因子-1 (MCP-1)、TNF- α 和 IL-6 等炎症因子来达到保护肾脏的作用。沈世忠等^[43]研究表明, 在 RPMI 1640 培养基中培养 IgA 肾病患者外周血 B 淋巴细胞, 加入黄芪注射液, 结果显示高剂量黄芪注射液可显著

降低培养基上清 IgA1 水平, 其机制可能是通过上调 Cosmc 基因表达水平, 来调控患者免疫球蛋白分子 IgA1 异常糖基化。

2.3.2 黄芪经方 据报道, 在治疗 IgA 肾病方面, 黄芪桂枝五物汤、补阳还五汤、黄芪当归合剂等表现出较好的疗效。燕玉军^[44]研究 82 例脾肾阳虚型 IgA 肾病患者, 对照组给予雷公藤多苷片等常规中医药治疗, 研究组给予黄芪桂枝五物汤, 结果显示黄芪桂枝五物汤可显著改善患者腰背酸痛、疲倦困乏、面肢浮肿和畏寒肢冷等临床症状, 并提高患者生存质量, 比常规的中医疗法具有更好的疗效。刘垠浩等^[45]观察补阳还五汤对 70 例 IgA 肾病患者的临床疗效, 治疗组除针对降低尿蛋白、消除血尿、控制血压等指标进行西医常规对症治疗, 并加用补阳还五汤, 结果显示补阳还五汤结合化学药常规治疗可明显改善患者肾功能、降低 24 h 尿蛋白及尿红细胞计数水平等, 且无明显毒副作用。吴宇红等^[46]针对 IgA 肾病加用黄芪当归合剂 (黄芪、当归各 30 g), 治疗后 24 h 尿蛋白、血肌酐 (SCr)、BUN 等指标较治疗前下降, 表明黄芪当归合剂在减低蛋白尿和改善肾功能等方面具有较好疗效。

2.4 高血压肾病

高血压肾病是临床上常见的高血压并发症之一, 血压长期升高可导致肾小球动脉发生病变, 引起动脉管腔狭窄、闭塞, 西医主要是采用作用于肾素-血管紧张素-醛固酮系统的药物, 但预后效果差, 而西医结合中医治疗可以取得满意效果^[47]。

2.4.1 单味黄芪 郭佳音等^[48]研究 94 例高血压肾病患者, 发现在厄贝沙坦基础治疗中, 联用黄芪能够显著降低患者的血压, 改善 SCr、BUN 与血清胱抑素 C 等肾功能指标, 同时降低 24 h 尿蛋白、尿 N-乙酰- β -D-葡萄糖苷酶 (NAG)、尿 α_1 -微球蛋白 (α_1 -MG) 等表征蛋白尿的相关指标, 对患者的肾脏起到保护作用。郭炜^[49]对黄芪注射液治疗原发性高血压肾损害的有效性及其安全性进行评价, 按照 Meta 分析的要求从数据库中检索出 63 篇文献, 按照纳入标准筛选出 9 篇, 结果表明黄芪注射液治疗原发性高血压肾损害临床效果确切、安全性好。

2.4.2 黄芪经方 马丽^[50]研究 160 例高血压肾病患者, 实验组给予硝苯地平缓释片和卡托普利并加用参芪地黄汤, 结果显示, 实验组对血清胱抑素 C (一种反映肾小球过滤率较为理想的内源性标志物) 具有良好的修复作用, 且能够降低尿微量白蛋白浓度。

通过文献调研黄芪及含黄芪经方的临床应用现状,发现黄芪及含黄芪经方在治疗肾病综合征、DN、IgA 肾病和高血压肾病等肾脏疾病方面具有确切的疗效。且临床上多采用中西医联合用药的方式进行辅助治疗,这样一方面可以降低化学药治疗的不良反应和毒副作用;另一方面,中药对肾功能指标具有一定的改善作用,最终提高临床疗效。但因对黄芪及含黄芪经方发挥药效的物质基础和机制缺乏系统深入的研究,限制了黄芪资源的利用及现代化研究进程。

3 结语与展望

黄芪及其有效成分和含黄芪经方保护肾脏具有多个靶点和机制,且作用之间往往存在交叉,如黄芪可同时降低尿蛋白和改善脂质代谢,也可通过调控 TGF- β 信号通路同时改善炎症反应和纤维化。黄芪作为大宗药材,素有“十方八芪”之称,在临床上治疗肾病的经方中大多含有黄芪,并具有确切的疗效,可见其重要性。目前黄芪及黄芪经方的实验和临床研究已经取得了较大的进展,但是关于其保护肾脏作用的有效成分及作用机制的研究目前还处于初级阶段,存在以下不足:(1)黄芪在不同经方配伍中针对肾脏疾病发挥药效的物质基础不明确;(2)经方治疗肾脏疾病的机制研究不足,很少涉及到细胞、分子、基因等层面的研究;(3)黄芪及其经方的毒理研究较少,是一个值得关注的方面。因此,深入研究黄芪发挥药效的成分和机制至关重要,有利于寻找治疗肾病的新方法和新途径,为进一步指导黄芪在肾病方面的应用指明方向,为药用植物资源质量评价提供依据。目前中药药效物质基础研究方法包括:(1)基于体内药理活性追踪,寻求有效部位、最佳配伍,以及分析经过体内代谢成分与入血成分;(2)基于体外筛选与体外模型,借助新技术如谱图分析、仿生技术、细胞膜色谱等;(3)基于现代计算机技术辅助的网络药理学筛选活性成分。预测中药药效物质基础和研究中药作用机制的方法包括:(1)基于组学技术的作用机制研究,包括基因组学、蛋白质组学、代谢组学、转录组学,而组学技术目前多以联用为主;(2)基于计算机辅助技术的中药作用机制的预测和识别途径,包括网络药理学、计算机辅助药物设计;(3)基于实验方法的中药作用机制的识别和确证途径,包括生物芯片技术、分子对接技术。以上为黄芪药效物质基础挖掘和机制探究奠定了一定基础。

参考文献

- [1] 熊明彪. 黄芪的药理作用及临床研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2013, 9(10): 70-71.
- [2] 谢席胜, 汪明. 冯志荣应用黄芪经方治疗肾脏病经验 [J]. 四川中医, 2015, 33(4): 1-2.
- [3] Kim J, Moon E, Kwon S. Effect of *Astragalus membranaceus* extract on diabetic nephropathy [J]. *Endocrinol Diab Metab Case Rep*, 2014, 2014: 140063.
- [4] Chen X, Wang D D, Wei T, et al. Effects of astragalosides from *Radix Astragali* on high glucose-induced proliferation and extracellular matrix accumulation in glomerular mesangial cells [J]. *Exp Therap Med*, 2016, 11(6): 2561-2566.
- [5] Wang Z S, Xiong F, Xie X H, et al. Astragaloside IV attenuates proteinuria in streptozotocin-induced diabetic nephropathy via the inhibition of endoplasmic reticulum stress [J]. *BMC Nephrol*, 2015, 16(1): 44-52.
- [6] 黄晓东, 沈楠, 路倩, 等. 黄芪甲苷对糖尿病肾脏病变大鼠氧自由基代谢和转化生长因子 $\beta 1$ mRNA 表达的影响 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2016, 42(1): 48-53.
- [7] Wang Y, Lin C, Ren Q, et al. Astragaloside effect on TGF- $\beta 1$, SMAD2/3, and α -SMA expression in the kidney tissues of diabetic KKAy mice [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(6): 6828-6834.
- [8] Na W, Wei R B, Li Q P, et al. Protective effects of astragaloside in rats with adriamycin nephropathy and underlying mechanism [J]. *Chin J Nat Med*, 2016, 14(4): 270-277.
- [9] Zhou X, Sun X, Gong X, et al. Astragaloside IV from *Astragalus membranaceus* ameliorates renal interstitial fibrosis by inhibiting inflammation via TLR4/NF- κB *in vivo* and *in vitro* [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 42(1): 18-24.
- [10] 吕松洁. 黄芪杂多糖对试验型糖尿病肾病大鼠的治疗作用及其机制的研究 [J]. 上海畜牧兽医通讯, 2015 (4): 2-8.
- [11] 胡营杰, 陈沙沙, 王广洋, 等. 黄芪有效组分对大鼠肾小球系膜细胞血小板源性生长因子-BB 表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(7): 2797-2799.
- [12] Ji L, Chen X L, Zhong X, et al. *Astragalus membranaceus* up-regulate Cosmc expression and reverse IgA dys-glycosylation in IgA nephropathy [J]. *BMC Compl Altern Med*, 2014, 14(1): 195-201.
- [13] 傅天啸, 黄益麒, 马红珍. 黄芪注射剂对糖尿病肾病大鼠肾脏脂联素表达的实验研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(2): 106-109.
- [14] 李梦乔, 刘宇翔, 罗勇兵. 防己黄芪汤临床研究进展 [J]. 实用中西医结合临床, 2016, 16(7): 92-94.
- [15] 陈春艳, 王闻婧, 纪宝华, 等. 防己黄芪汤对阿霉素肾病大鼠蛋白尿和肾组织 Nephrlin 的作用 [J]. 中国中医急症, 2013, 22(3): 361-362.

- [16] 王闻婧, 陈春艳, 符 强. 防己黄芪汤对阿霉素肾病大鼠肾组织 Podocin 表达的影响 [J]. 中医学报, 2014, 42(6): 57-59.
- [17] 符 强, 黄亚仙, 王闻婧. 防己黄芪汤对阿霉素肾病大鼠肾组织乙酰肝素酶表达的影响 [J]. 中国中医急症, 2016, 25(3): 387-389.
- [18] 乔 铁, 马 进, 刘 丽, 等. 防己黄芪汤对阿霉素肾病大鼠蛋白尿及水通道蛋白 2 的影响 [J]. 中医药信息, 2015, 32(4): 17-19.
- [19] 彭 敏, 张莹雯. 当归补血汤对糖尿病肾病的辅助治疗作用 [J]. 河北中医, 2016, 38(11): 1702-1705.
- [20] Ye T S, Zhang Y W, Zhang X M. Protective effects of Danggui Buxue Tang on renal function, renal glomerular mesangium and heparanase expression in rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus [J]. *Exp Therap Med*, 2016, 11(6): 2477-2483.
- [21] 张曼玲, 王秀萍, 李亚容, 等. 当归补血汤对糖尿病肾病大鼠 GRP78 的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(10): 858-861.
- [22] 姚 琼, 叶太生, 黄 蓓. 当归补血汤不同配比对高糖作用下大鼠肾组织系膜细胞增殖的影响 [J]. 湖北中医杂志, 2015, 37(10): 11-13.
- [23] 徐伶俐. 闫镛教授应用参芪地黄汤治疗糖尿病肾病经验 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2017, 15(12): 83-85.
- [24] 朱 勤, 陈洪宇. 参芪地黄汤对阿霉素肾病大鼠足细胞 Nephron 蛋白和 mRNA 表达的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(2): 296-299.
- [25] 史佳丽. 参芪地黄汤对 IgA 肾病模型大鼠肾小球足细胞保护作用的研究 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2014.
- [26] 闫世杰. 补中益气汤浅析 [J]. 河南中医, 2017, 37(9): 1670-1672.
- [27] 郭继光, 张海燕, 李朝鹏, 等. 补中益气汤对阿霉素诱导的大鼠肾病的作用 [J]. 河北大学学报: 自然科学版, 2015, 35(3): 298-304.
- [28] Pal A, Kaskel F. History of nephrotic syndrome and evolution of its treatment [J]. *Frontiers Pediatrics*, 2016, 4: 56-61.
- [29] 张 雷, 徐福胜, 乔 梁, 等. 黄芪注射液对原发性肾病综合征患者红细胞, 网织红细胞及血小板参数的影响 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(2): 157-159.
- [30] 崔 冰, 任永朋, 李星锐, 等. 黄芪颗粒对肾病综合征患者免疫力的影响 [J]. 中医研究, 2017, 30(1): 19-21.
- [31] 孙成峰. 黄芪注射液治疗原发性肾病综合征的临床疗效观察 [J]. 中国处方药, 2015, 13(9): 47-48.
- [32] 龚 骁. 黄芪注射液治疗原发性肾病综合征 64 例临床观察 [J]. 中国实用医药, 2014, 9(6): 128-129.
- [33] 聂静涛. 防己黄芪汤对原发性肾病综合征水肿期患者的疗效及对 24 h 尿蛋白, 血清白蛋白, 血脂的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(1): 48-51.
- [34] 汪永国. 参芪地黄汤对难治性肾病综合征患者肾功能的影响 [J]. 西部中医药, 2016, 29(5): 76-78.
- [35] Sun G, Li C, Cui W, *et al.* Review of herbal traditional chinese medicine for the treatment of diabetic nephropathy [J]. *J Diab Res*, 2016, 2016: 5749857.
- [36] 蔡 然, 崔建华. 黄芪注射液对早期糖尿病肾病患者尿白蛋白及细胞因子的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(28): 3117-3119.
- [37] 董晓光, 赵旭涛. 黄芪对早期糖尿病肾病患者内皮素及降钙素基因相关肽的影响 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(20): 3957-3958.
- [38] 董 萍, 安 琳. 参芪地黄汤治疗早期糖尿病肾病 35 例临床观察 [J]. 天津中医药, 2017, 34(4): 239-241.
- [39] 侯小雪, 杨秀炜, 周 微, 等. 加味当归补血汤对糖尿病肾病临床疗效及血清免疫因子水平影响研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(12): 115-118.
- [40] 袁艳丽. 补阳还五汤对早期糖尿病肾病患者血脂水平及血液流变学指标的影响 [J]. 河南医学研究, 2017, 26(19): 3574-3575.
- [41] Suzuki H, Suzuki Y, Novak J, *et al.* Development of animal models of human IgA nephropathy [J]. *Drug Discov Today: Disease Models*, 2014, 11(1): 5-11.
- [42] 梁一鸣. 黄芪颗粒对 IgA 肾病患者血清中 MCP-1, TNF- α 和 IL-6 水平的影响 [J]. 新中医, 2015, 47(5): 115-117.
- [43] 沈世忠, 杨忠民, 蔡佳盈, 等. 黄芪注射液对 IgA 肾病患者免疫球蛋白分子异常糖基化及 Cosmc 基因表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(11): 2788-2789.
- [44] 燕玉军. 黄芪桂枝五物汤治疗脾肾阳虚型 IgA 肾病的临床分析 [J]. 光明中医, 2017, 32(5): 619-621.
- [45] 刘垠浩, 陈丽贞, 蓝元隆, 等. 补阳还五汤加减治疗 IgA 肾病 35 例临床观察 [J]. 湖南中医杂志, 2016, 32(10): 68-70.
- [46] 吴宇红, 陈茂盛, 卢 冰. 黄芪当归合剂联合基础治疗对 IgA 肾病的疗效观察 [J]. 浙江中医杂志, 2013, 48(6): 412-413.
- [47] 杜凯琼. 中西医结合治疗高血压肾病 74 例 [J]. 中医临床研究, 2017, 9(20): 59-60.
- [48] 郭佳音, 裴 克, 朱晶晶, 等. 黄芪注射液联合厄贝沙坦治疗高血压肾病的效果及作用机制分析 [J]. 中国当代医药, 2017, 24(7): 76-78.
- [49] 郭 炜. 黄芪注射液治疗原发性高血压肾损害的系统评价 [J]. 山东中医药大学学报, 2013, 37(5): 375-377.
- [50] 马 丽. 高血压肾病患者血清胱抑素 C 含量变化与加味参芪地黄汤疗效的关系探讨 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(10): 2526-2528.