

丹参多酚酸盐治疗慢性肾功能衰竭有效性及安全性的系统评价

姚冲¹, 刘兵兵^{2*}, 黄馥菡¹, 姚金¹

(1. 湖州市中心医院, 浙江 湖州 313000; 2. 长兴县中医院, 浙江 长兴 313100)

[摘要] **目的:**系统评价丹参多酚酸盐治疗慢性肾功能衰竭临床使用的疗效和安全性。**方法:**通过全面检索与丹参多酚酸盐相关的随机对照研究文献,进行质量评价,纳入合格文献进行Meta分析。**结果:**8个随机对照实验纳入系统评价,Meta分析结果显示丹参多酚酸盐联合常规治疗在整体临床症状、肾小球透过率、肾功能的改善和其他相关指标改善方面均优于单纯使用常规治疗。整体临床疗效比较OR值为3.22,95%可信区间为(1.61,6.38);肾小球透过率改善情况比较[WMD=11.36,95%CI(6.64,16.08)];肾功能血肌酐和尿素氮改善水平分别为[WMD=38.35,95%CI(1.47,75.24)]和[WMD=1.84,95%CI(0.97,2.70)];尿微量蛋白改善水平比较[WMD=6.52,95%CI(-1.86,14.90)]; β_2 微球蛋白改善水平比较[WMD=1.41,95%CI(1.04,1.79)];胱抑素C改善水平比较[WMD=0.56,95%CI(0.11,1.01)];尿肌酐改善水平比较[WMD=6.77,95%CI(2.18,11.36)];血红蛋白改善水平比较[WMD=12.60,95%CI(7.44,17.77)]。**结论:**丹参多酚酸盐联合常规治疗用于慢性肾功能衰竭可能取得较单一常规治疗更好的效果,且无明显不良反应发生,但还需要设计良好的随机对照及多中心临床试验做进一步证实。

[关键词] 慢性肾功能衰竭;丹参多酚酸盐;系统评价;Meta分析

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)14-0203-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015140203

System Evaluation and Meta Analysis of Salvianolate on Chronic Renal Failure YAO Chong¹, LIU Bing-bing^{2*}, HUANG Fu-han¹, YAO Jin¹ (1. Huzhou Central Hospital, Huzhou 313000, China; 2. Traditional Chinese Medicine Hospital of Changxin, Changxin 313100, China)

[Abstract] **Objective:** The aim of this study was to systematically assess the effect and safety of salvianolate on chronic renal failure (CRF). **Method:** The reports about randomized controlled trials of Salvianolate were comprehensively search, and the quality was evaluated. Then the Meta analysis of those reports meeting the criteria was carried out. **Result:** In this study, 8 randomized controlled trials were included for the systematic review. A Meta-analysis showed that the combination of salvianolate and conventional treatment had better efficacy on both overall clinical manifestations and GRF than the conventional monotherapy. The odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95% CI) from the comparison of the improvement on overall clinical manifestations were 3.22 and (1.61, 6.38) respectively. The level of GRF was [WMD = 11.36, 95% CI (6.64, 16.08)], the level of SCR and BUN were as following: [WMD = 38.35, 95% CI (1.47, 75.24)] and [WMD = 1.84, 95% CI (0.97, 2.70)] respectively, and the microalbuminuria level was [WMD = 6.52, 95% CI (-1.86, 14.90)], the β_2 -microglobulin level was [WMD = 1.41, 95% CI (1.04, 1.79)], and the levels of cystatin C, UCR and HGB were as the following: [WMD = 0.56, 95% CI (0.11, 1.01)], [WMD = 0.56, 95% CI (0.11, 1.01)] and [WMD = 12.60, 95% CI (7.44, 17.77)], respectively. **Conclusion:** The combination of salvianolate and conventional treatment may have better effectiveness and safety for CRF than the regular conventional treatment, however, well designed randomized controlled multicenter clinical trial are

[收稿日期] 20141104(010)

[基金项目] 浙江省中西医结合学会临床药理学科研专项基金项目(2013LYSX015);浙江省药学会医院药理学科研专项基金项目(2013ZYY17)

[第一作者] 姚冲,硕士,主管中药师,从事中药注射剂疗效评价研究,Tel:0572-2023301-6051, E-mail:hzzsxyy@foxmail.com

[通讯作者] *刘兵兵,硕士,从事中药临床流行病学与安全性研究,Tel:0572-6023401, E-mail:43827554@qq.com

needed for further confirmation.

[Key words] chronic renal failure; salvianolate; systematic review; Meta analysis

慢性肾功能衰竭(chronic renal failure, CRF)是指肾功能在几个月或若干年期间逐渐而难以逆转的衰退。慢性肾功能衰竭如未能及时有效救治,导致病情恶化进展,则随病程迁延,慢性肾功能衰竭患者将发展成为尿毒症。目前研究证实,几乎所有慢性肾脏疾病进展到后期的最终结果都是肾间质纤维化^[1]。在众多的抗纤维化方剂中都含有活血化瘀类中药丹参,研究发现丹参的主要组分之一——丹参多酚酸盐可以延缓心、肝和神经系统的组织纤维化,改善肾功能和肾间质纤维化,进而提高残余肾组织的肾血流量、降低残余肾内氧耗、改善残余肾组织能量代谢以改善肾功能、延缓慢性肾脏疾病的进展^[2-3]。目前,临床研究中虽有使用丹参多酚酸盐治疗慢性肾功能衰竭的报道,但目前尚无相关系统评价报道。笔者采用系统评价的方法,对丹参多酚酸盐治疗慢性肾功能衰竭的资料进行合并分析,研究其有效性和安全性,以期临床用药提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 研究类型:所有随机对照试验(RCT),无论是否采用盲法。患者的年龄、病例来源不限。应符合临床肾脏病学 CRF 诊断标准^[4]。排除透析/肾移植患者和存在其他认为不能应用该药者。

干预措施,试验组:注射用丹参多酚酸盐(上海绿谷制药有限公司,剂量、给药次数及疗程不限)单用或与其他药物联合使用。对照组:西药(剂型、剂量、给药次数及疗程不限)。

结局指标 临床症状改善有效率,血压变化监测,肾功能指标等。

1.2 检索方法与策略 数据库:计算机检索中国医学文献数据库(光盘)CBMdisc,中文生物医学期刊数据库(光盘版)CMCC, VIP 中文科技期刊数据库(Web版),中国期刊全文数据库 CNKI(Web版),万方数据库,中国医学学术会议论文数据库(CMAC);同时检索 Cochrane 图书馆中 Cochrane 系统评价资料库和 Cochrane 临床对照试验中心注册库,以及美国医学索引 Medline;所有数据库均检索至2014年8月。

检索词:以“丹参多酚酸盐(salvianolate)”和“慢性肾功能衰竭(chronic renal failure)”,“慢性肾衰竭(chronic renal failure)”,“慢性肾功能不全(chronic renal insufficiency)”作为中英文主题词进行主题词和自由词检索,并使用相关自由词、款目词进行检索。使用“慢性肾功能不全”和“慢性肾衰竭”作为检索主题词是为了避免遗漏某些将慢性肾功能不全和慢性肾衰竭作为“慢性肾功能衰竭”同义词研究的文献信息。

1.3 文献筛选和质量评价 资料提取:两位评价者首先独立阅读文题和摘要,在排除明显不符合纳入标准的试验后,对可能符合纳入标准的试验阅读全文,以确定是否真正符合

纳入标准。而后交叉核对纳入试验的结果,对有分歧而难以确定其是否纳入的试验通过讨论或由第三位评价者决定其是否纳入。

文献质量评价:综合 Jadad 随机对照试验治疗评分法和 Cochrane 评价手册 Handbook4. 2. 6 中随机对照试验质量的标准进行评价,主要项目有:随机分组;盲法;退出、失访与意向性分析;分配隐藏。

数据分析:纳入计数资料(二分类变量),采用比值比(odds ratio, OR)和 95% 可信区间(95% confidence interval, 95% CI)为疗效分析统计量,计量资料(连续性资料)采用加权均数差(weighted mean difference, WMD)和 95% CI 作为统计量;各纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验。当各研究间有统计学同质性时($P > 0. 10, I^2 < 50%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析;如各研究间存在统计学异质性时($P < 0. 10, I^2 > 50%$),分析其异质性来源,对可能导致异质性的因素进行亚组分析。若两个研究组之间存在统计学异质性的因素而无临床异质性或差异无统计学意义时,采用随机效应模型进行分析。若异质性源于低质量研究,则进行敏感性分析。两组间异质性过大或无法找寻数据来源时,仅作描述性分析。所有统计分析均通过 RevMan 5. 2 软件完成。

2 结果

2.1 研究的一般情况和质量评价 初次检索共检出相关文献 94 篇,其中临床研究文献 13 篇,经阅读文题、摘要和全文,删除非随机对照试验、重复数据或重复发表文献,设计上未体现丹参多酚酸盐单独效应的文献后,最终有 8 篇 RCT 符合纳入标准,见图 1。纳入 RCT 的一般资料见表 1。

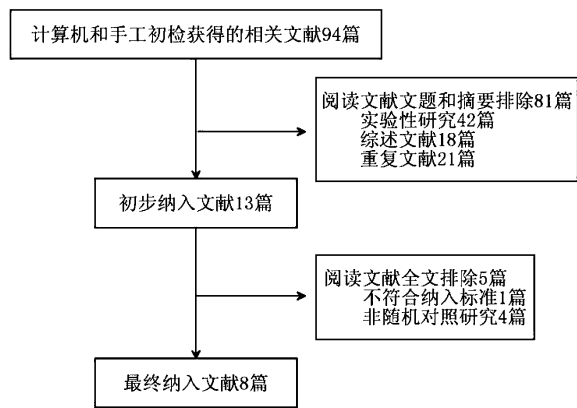


图1 文献检索与筛选流程

Fig. 1 Flow chart of literature collection and screening

2 个研究^[10-11]采用《肾脏病学》CRF 的诊断标准,2 个研究^[7,9]采用美国肾脏基金会(National kidney foundation, NKF)发布的肾脏病诊治指南对 CRF 的诊断标准^[13],其他 4 个研究采用《内科学》CRF 的诊断标准^[14]。由于纳入患者存在心血管系统和循环系统等疾病,所有研究除表 1 所列干

预防措施外,均依据患者的个体病情予以降压、降尿蛋白、营养治疗、纠正酸中毒、必要时予以利尿消肿等对症支持处理。8

篇文献的研究单位所在地区包括上海、重庆、甘肃、河北、陕西、贵州、广东,均为单中心研究。

表 1 纳入研究的一般资料

Table 1 General data of included studies

| 作者 | 试验组 | 对照组 | 例数(试验组/对照组) | 疗效指标 |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------|-------------------|
| 周万先 2013 ^[5] | 常规治疗 ^Δ + 丹参多酚酸盐 200 mg, qd, 15 d 为 1 个周期, 6 个月进行 1 周期, 疗程 1 年 | 常规治疗, 疗程同试验组 | 39/39 | 临床疗效, 血压监测, 肾功能指标 |
| 胡诗年 2013 ^[6] | 常规治疗 + 丹参多酚酸盐 200 mg, qd, 7 ~ 10 d 为 1 个周期, 1 个月进行 1 周期, 疗程 6 个月 | 常规治疗, 疗程同试验组 | 24/24 | 临床疗效, 肾功能指标 |
| 孟华 2012 ^[7] | 常规治疗 + 丹参多酚酸盐 200 mg, qd, 15 d 为 1 个周期, 6 个月进行 1 周期, 疗程 1 年 | 常规治疗, 疗程同试验组 | 26/30 | 血压监测, 肾功能指标 |
| 孙伟刚 2012 ^[8] | 常规治疗 + 丹参多酚酸盐 100 mg, qd, 疗程 14 d | 常规治疗, 疗程同试验组 | 40/38 | 临床疗效, 肾功能指标 |
| 傅鹏 2012 ^[9] | 常规治疗 + 前列地尔 + 谷胱甘肽 + 丹参多酚酸盐 200 mg, qd, 疗程 7 ~ 10 d | 常规治疗 | 14/8 | 血常规、肾功能、电解质指标 |
| 李娟 2011 ^[10] | 常规治疗 + 丹参多酚酸盐 200 mg, qd, 疗程 7 d | 常规治疗 + 丹红注射液 0.5 mL · (kg · d) ⁻¹ , qd, 疗程同试验组 | 35/37 | 临床疗效, 肾功能、血脂指标 |
| 胡英 2011 ^[11] | 常规治疗 + 丹参多酚酸盐 200 mg, qd, 疗程 28 d | 常规治疗, 疗程同试验组 | 27/27 | ET-1 和 CGRP 指标 |
| 彭卫平 2010 ^[12] | 常规治疗 + 丹参多酚酸盐 200 mg, qd, 疗程 14 d | 常规治疗, 疗程同试验组 | 29/28 | 肾功能指标 |

注: ^Δ 常规治疗包括低盐低磷优质低蛋白饮食、供给充足的能量和维生素、降压、补钙、皮下注射促红细胞生成素及抗血小板聚集等治疗, 尿蛋白较多者还可以加用 ACEI 或 ARB。

8 个纳入研究均提及随机分组, 但 6 个未说明具体随机方法, 也未提及隐蔽分组方法以保证随机的严格执行。6 个纳入研究均在报告中指出进行了组间的基线比较且报告基线相似度良好, 具有可比性。仅有 1 个研究^[9]指明随机方法为随机数字表法, 2 个研究^[7,9]报告退出病例, 其余研究均未提及盲法及报告退出、失访病例, 无意向性分析, 且均未提及采取任何措施保证受试者依从性。根据 Jadad 评分标准, 所有纳入研究积分均 ≤ 3 分, 纳入 RCT 方法学质量评价, 见表 2。

表 2 纳入 RCT 方法学质量评价

Table 2 Quality assessment of included RCTs

| 作者 | 随机方法 | 脱落或退出 | Jadad 评分 |
|--------------------------|------|--------|----------|
| 周万先 2013 ^[5] | 不明 | 未提及 | 1 |
| 胡诗年 2013 ^[6] | 不明 | 未提及 | 1 |
| 孟华 2012 ^[7] | 就诊顺序 | 报告退出病例 | 2 |
| 孙伟刚 2012 ^[8] | 不明 | 未提及 | 1 |
| 傅鹏 2012 ^[9] | 随机数字 | 报告退出病例 | 3 |
| 李娟 2011 ^[10] | 不明 | 未提及 | 1 |
| 胡英 2011 ^[11] | 不明 | 未提及 | 1 |
| 彭卫平 2010 ^[12] | 不明 | 未提及 | 1 |

注: 分配隐藏, 盲法均为“未提及”; 基线比较均为“报告基线相似”。

2.2 临床疗效对比 4 项研究有 CRF 的疗效对比研究, 以总有效率(有效和显效)、无效为判定标准, 对此作 Meta 分析, 比较试验组和对照组的疗效结果见图 2。异质性检验结果: $P = 0.15$, $I^2 = 43%$, 采用固定效应模型合并效应量, 临床

疗效对比 OR = 3.22, 95% CI 为 (1.61, 6.38)。结果显示, 丹参多酚酸盐治疗慢性肾功能衰竭的总有效率为 89.86%, 显著高于对照组 (74.63%)。

2.3 肾小球滤过率改善对比 有 2 项研究对肾小球滤过率水平进行了评价, 各研究结果间无统计学异质性 ($P = 0.38$, $I^2 = 0%$), 采用固定效应模型进行合并分析。显示两组的差异具有统计学意义 [WMD = 11.36, 95% CI (6.64, 16.08), $P < 0.000 01$], 见图 3。菱形完全处于垂直线右侧, 故可得丹参多酚酸盐组能显著改善肾小球滤过率的结论。

2.4 肾功能改善水平比较 有 5 项研究对血清肌酐水平进行了评价, 各研究结果间有统计学异质性 ($P < 0.000 01$, $I^2 = 100%$), 其异质性可能和各研究不同 CRF 分期有关。采用随机效应模型进行 Meta 分析, 显示两组的差异具有统计学意义 [WMD = 38.35, 95% CI (1.47, 75.24), $P = 0.04$], 见图 4。3 项研究比较了两种治疗方法的尿素氮改善水平, 各研究结果间有统计学异质性 ($P = 0.010$, $I^2 = 78%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 分析结果, 见图 5。显示两种方法的总有效率差异具有统计学意义 [WMD = 1.84, 95% CI (0.97, 2.70), $P < 0.000 01$], 去除孙^[8]的研究做敏感性分析, 其结果一致。肾功能水平的改变均证实加用丹参多酚酸盐治疗优于常规治疗。

2.5 尿微量蛋白改善水平比较 2 项研究对尿微量蛋白水平进行了评价, 各研究结果间有统计学异质性 ($P = 0.003$, $I^2 = 89%$), 其异质性可能和各研究质量有关。采用随机效应模型进行 Meta 分析, 显示两组的差异无统计学意义

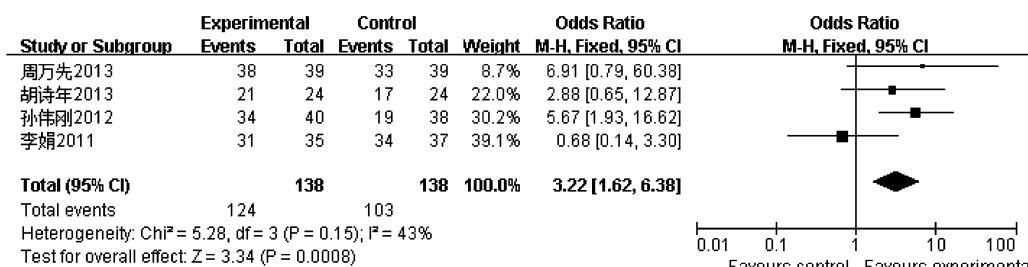


图 2 丹参多酚酸盐治疗慢性肾功能衰竭临床疗效 Meta 分析结果

Fig. 2 Meta analysis results of salvianolate for clinical curative effect in patients with CRF

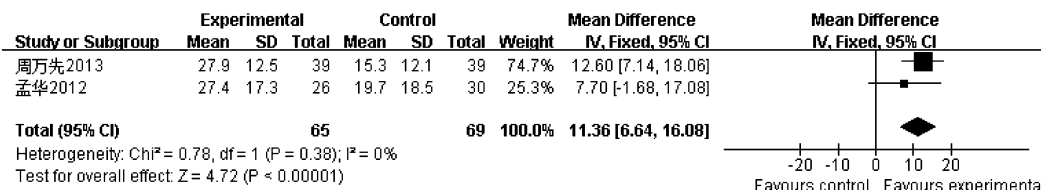


图 3 丹参多酚酸盐治疗慢性肾功能衰竭肾小球滤过率改善情况 Meta 分析

Fig. 3 Meta analysis results of salvianolate for improvement rate of GFR in patients with CRF

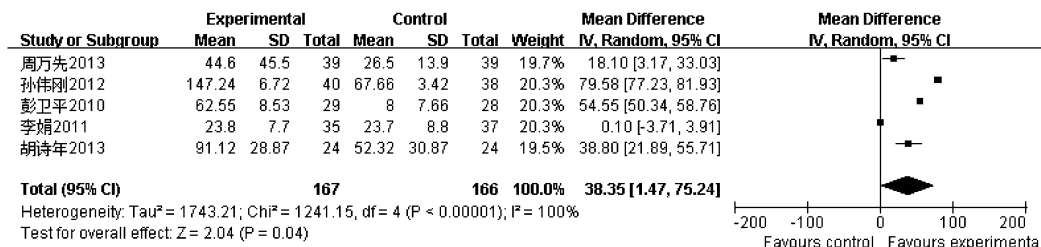


图 4 丹参多酚酸盐治疗慢性肾功能衰竭血清肌酐改善情况 Meta 分析

Fig. 4 Meta analysis results of salvianolate for improvement rate of Scr in patients with CRF

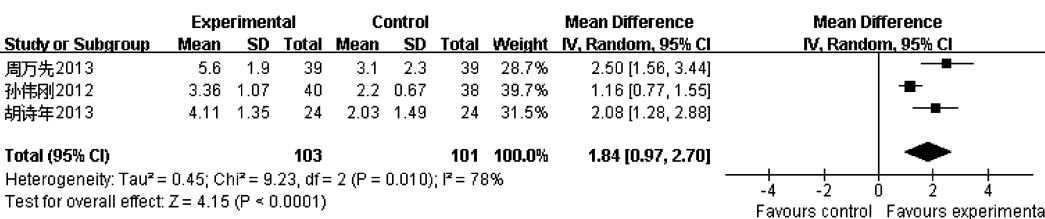


图 5 丹参多酚酸盐治疗慢性肾功能衰竭尿素氮改善情况 Meta 分析

Fig. 5 Meta analysis results of salvianolate for improvement rate of BUN in patients with CRF

[WMD = 6.52, 95% CI (-1.86, 14.90), $P = 0.13$], 见图 6。

2.6 β_2 微球蛋白改善水平比较 2 项研究比较了 β_2 微球蛋白改善水平, 各研究结果间无统计学异质性 ($P = 0.94, I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型进行合并分析, 结果显示两组间差异有统计学意义 [WMD = 1.41, 95% CI (1.04, 1.79), $P < 0.0001$], 见图 7。

2.7 胱抑素 C 改善水平比较 共纳入 3 项研究, 各研究结果间有统计学异质性 ($P < 0.0001, I^2 = 94\%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析。分析结果显示, 丹参多酚酸盐组 CRF 患者胱抑素 C 改善情况好于对照组, 其差异有统计学意义 [WMD = 0.56, 95% CI (0.11, 1.01), $P = 0.01$], 见图 8。

2.8 尿肌酐改善水平比较 共纳入 3 项研究, 各研究结果间有统计学异质性 ($P < 0.0001, I^2 = 91\%$), 采用随机效应模

型进行合并分析。Meta 分析结果显示, 丹参多酚酸盐组 CRF 患者尿肌酐改善情况高于对照组, 其差异有统计学意义 [WMD = 6.77, 95% CI (2.18, 11.36), $P = 0.004$], 见图 9。

2.9 血红蛋白改善水平比较 共纳入 2 项研究, 各研究结果间无统计学异质性 ($P = 0.72, I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型进行合并分析。Meta 分析结果显示, 丹参多酚酸盐组 CRF 患者血红蛋白改善情况高于对照组, 其差异有统计学意义 [WMD = 12.60, 95% CI (7.44, 17.77), $P < 0.0001$], 见图 10。

2.10 安全性分析 纳入的文献仅有 4 篇报道提及不良反应情况, 其余文献均未报道提及不良反应情况。其中周万先^[5], 傅鹏等^[9]报道两组均未发生不良反应, 李娟等^[10]的研究中两组均出现 1 例患者出现一过性静脉炎, 孙伟刚等^[8]在

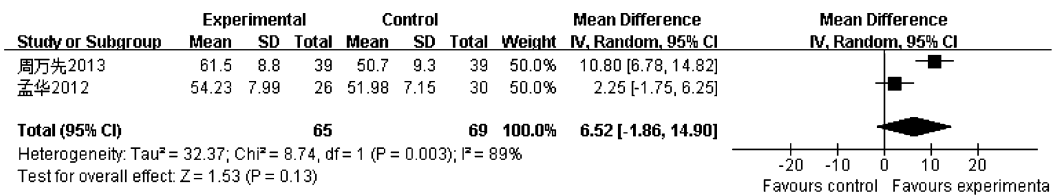


图 6 丹参多酚酸盐治疗慢性肾功能衰竭微量白蛋白改善情况 Meta 分析

Fig. 6 Meta analysis results of salvianolate for improvement rate of MAU in patients with CRF

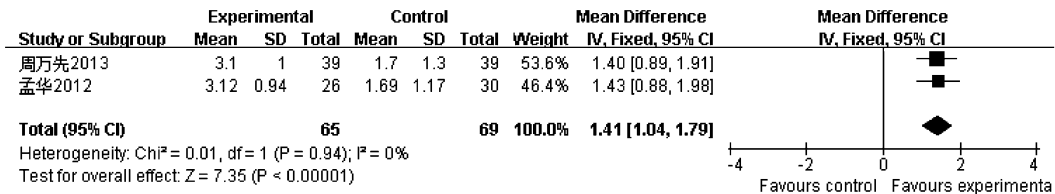


图 7 丹参多酚酸盐治疗慢性肾功能衰竭 β_2 微球蛋白改善情况 Meta 分析

Fig. 7 Meta analysis results of salvianolate for improvement rate of β_2 -microglobulin in patients with CRF

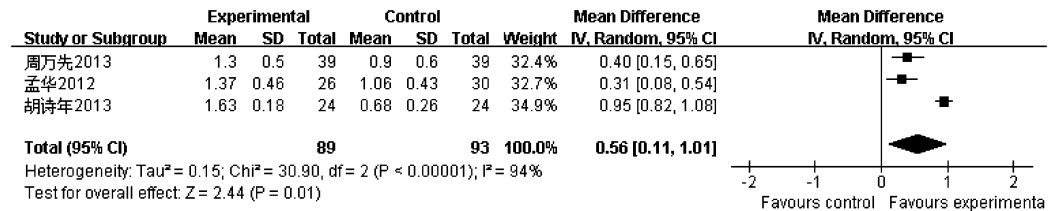


图 8 丹参多酚酸盐治疗慢性肾功能衰竭胱抑素 C 改善情况 Meta 分析

Fig. 8 Meta analysis results of salvianolate for improvement rate of cystatin C in patients with CRF

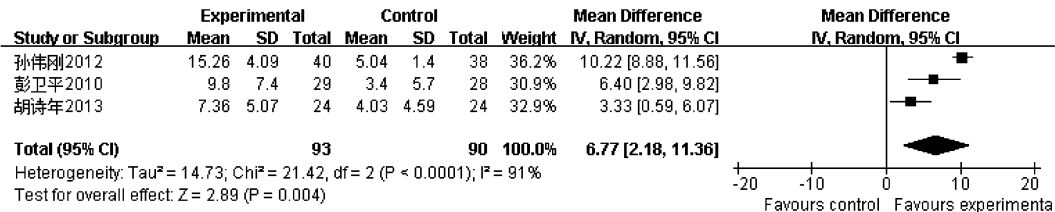


图 9 丹参多酚酸盐治疗慢性肾功能衰竭尿酸肌酐改善情况 Meta 分析

Fig. 9 Meta analysis results of salvianolate for improvement rate of Ucr in patients with CRF

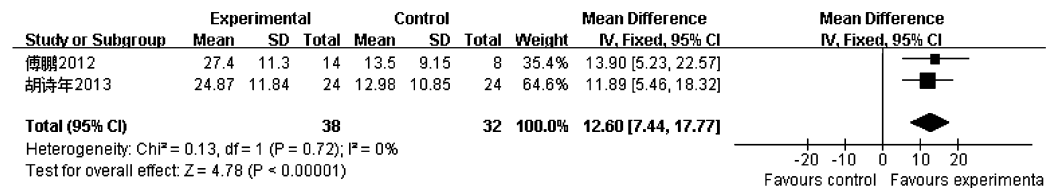


图 10 丹参多酚酸盐治疗慢性肾功能衰竭血红蛋白改善情况 Meta 分析

Fig. 10 Meta analysis results of salvianolate for improvement rate of HGB in patients with CRF

研究中提及丹参多酚酸盐引起的头晕,头昏,头胀痛等不适反应,但反应程度较轻。因此,丹参多酚酸盐在治疗慢性肾功能衰竭过程中并未产生较基础治疗更为显著的不良事件,安全性与对照组相当,且不良反应发生类型多为静脉炎、头痛、头晕,都能自行缓解,临床使用安全性高。

2.11 敏感性分析 随机效应模型和固定效应模型分析的结果基本一致,提示结果稳定性良好。

2.12 发表偏倚分析 对纳入研究进行漏斗图分析,结果显示纳入的研究成非对称分布,提示存在发表偏倚。可能与有阴性结果未发表、纳入的研究质量偏低等有关。

3 讨论

传统活血化瘀中药丹参长久以来被用于治疗冠心病、心绞痛、缺血性中风等疾病。丹参多酚酸盐是从丹参中提取的水溶性多酚类化合物,临床上主要用于心绞痛和冠心病的

治疗^[15-16],研究表明可有效抑制内皮炎症反应,减轻内皮细胞的损伤,从而起到改善内皮功能的作用^[17-18]。此外,丹参多酚酸盐在抗组织器官纤维化、抗氧化应激方面的药理作用也得到证实^[19-20],笔者文献检索发现丹参多酚酸盐能有效改善肾间质纤维化作用^[2],本文在临床研究的基础上,探讨丹参多酚酸盐对 CRF 患者肾功能的改善情况以及对 CRF 的慢性进行性发展进行干预,延缓肾功能继续恶化。通过上述 8 个随机对照试验的结果和分析,丹参多酚酸盐对慢性肾功能衰竭患者的临床疗效、肾小球透过率、肾功能等其他相关的改善情况均优于对照组,且其无显著不良反应事件。但对 CRF 患者治疗的相关文献报道中,由于所有研究均未进行后期的随访,无法进行长期疗效的比较,也是本项研究的局限之一。

在本系统评价中,所有纳入文献未提及分配隐藏和盲法,各研究之间的纳入标准基本一致,对照组和实验组在性别、年龄等基线资料无统计学差异,具有可比性,但总体纳入研究的试验质量普遍较低(Jadad 评分为 1~3 分),缺乏高质量多中心的 RCT 研究。由于慢性肾功能衰竭治疗的特殊性,往往难以采用随机方案的隐藏和盲法,故仅 1 篇描述随机数字分组,1 篇采用就诊顺序分组,其他均未具体描述随机方法,具有发生偏倚的高度可能性。低 Jadad 评分的试验报告也是影响质量评价的一个重要因素,但总体而言,本系统评价纳入研究质量尚可。

纳入资料有 4 篇文献提及了丹参多酚酸盐的不良反应,多为头晕,头昏,头胀痛等非严重的不良反应。大多文献未报道不良反应的发生,可能是由于并未发现不良反应,或者未观察到不良反应发生。在不良反应发生率方面,本研究提示实验组与对照组比较,差异无统计学意义。临床研究提示丹参多酚酸盐不良反应发生率较低,症状轻微,多数情况下给予对症处理后,不良反应便可缓解。

综上所述,本研究结果提示在治疗慢性肾功能衰竭疗效方面,丹参多酚酸盐对肾功能等相关性指标有显著改善作用,且其不良反应发生率较低、安全性高。但由于本系统评价所纳研究数量少、方法学质量低、各实验疗程不一致,观察指标多样,所以尚需设计合理、多中心、以长期随访结果等为观察指标的随机对照试验进一步验证丹参多酚酸盐治疗慢性肾功能衰竭的疗效和安全性。

[参考文献]

[1] Eddy A A. Molecular basis of renal fibrosis[J]. *Pediatr Nephrol*, 2000, 15(3/4):290-301.
[2] 邵命海,王琛,杨婧,等. 丹参多酚酸盐对慢性肾功能衰竭大鼠肾功能和肾内氧耗的影响[J]. *上海中医药大学学报*, 2012, 26(3):66-69.
[3] 徐曼,王逸平,孙伟康,等. 丹参多酚酸盐对大鼠慢性肾衰时肾功能及内源性内皮素释放的影响[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2001, 15(1):39-42.
[4] 王海燕. 肾脏病学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2008:1193.
[5] 周万先,赵云芳,郑慧雅,等. 替米沙坦联合丹参多

酚酸盐治疗老年继发性慢性肾功能衰竭的临床研究[J]. *中国临床医生*, 2013, 41(11):24-26.

[6] 胡诗年. 丹参多酚酸盐联合泼尼松治疗慢性肾功能减退的效果观察[J]. *海南医学院学报*, 2013, 19(5):633-635.
[7] 孟华,郭军,翟雅莉,等. 替米沙坦联合丹参多酚酸盐治疗老年继发性慢性肾脏病的疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(10):2140-2141.
[8] 孙伟刚,罗中翔. 丹参多酚酸盐治疗早中期慢性肾衰的临床观察[J]. *甘肃医药*, 2012, 31(6):443-444.
[9] 傅鹏,黄雪强,原爱红,等. 丹参多酚酸盐联合前列地尔、谷胱甘肽延缓慢性肾脏病患者肾功能减退的小样本随机对照研究[J]. *中西医结合学报*, 2012, 10(6):641-646.
[10] 李娟,郭志勇,吴海洋,等. 丹红注射液和丹参多酚酸盐治疗慢性肾功能不全的随机对照研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2011, 20(9):1048-1050.
[11] 胡英,查艳,颜晓勇. 丹参多酚酸盐治疗早期慢性肾衰竭及对血浆 ET-1 和 CGRP 水平的影响[J]. *贵州医药*, 2011, 35(6):502-504.
[12] 彭卫平,黄颖臻,黄登鹏. 凯时注射液联合丹参多酚酸盐注射液治疗慢性肾功能衰竭 29 例疗效观察[J]. *海南医学*, 2010, 21(5):33-34.
[13] Uhlig K, Berns J S, Kestenbaum B, et al. KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of CKD-mineral and bone disorder (CKD-MBD)[J]. *Am J Kid Dis*, 2010, 55(5):773-799.
[14] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2009:549.
[15] 姚冲,姚金,杨水新,等. 丹参多酚酸盐治疗不稳定型心绞痛的 Meta 分析[J]. *中华中医药学刊*, 2013, 31(7):1721-1724.
[16] 豆利华. 丹参多酚酸盐治疗不稳定型心绞痛[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(16):205-206.
[17] 卢伟波,杨丕坚,李舒敏,等. 丹参多酚酸盐对早期糖尿病肾病患者炎症细胞因子及肾血管内皮功能的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(2):184-187.
[18] 邱雅慧,薛凌,高夏青. 丹参多酚酸盐对慢性心力衰竭患者心功能及炎症因子的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(7):321-323.
[19] 王蓉,潘沛,王彧杰,等. 丹参多酚酸盐对肝纤维化大鼠 NF- κ B 和 I κ B α 表达的影响[J]. *中国新药与临床杂志*, 2011, 30(1):51-55.
[20] 古兴宇,田林娟,吴允萍,等. 丹参多酚酸盐治疗特发性肺纤维化的疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(23):5276-5277.

[责任编辑 邹晓翠]