

真武汤对渗透泵恒释ADR肾病综合征大鼠的干预作用

梁春玲, 周玖瑶*, 周园, 吴俊标, 丑安, 华静
(广州中医药大学药理学教研室, 广州 510006)

[摘要] 目的:通过渗透泵恒释技术建立阿霉素肾病综合征(NS)模型,以真武汤干预治疗,评价真武汤对NS大鼠的治疗效果。方法:阿霉素($14.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)按渗透泵灌注要求填充,手术植入大鼠腹腔,通过渗透压恒释阿霉素诱发肾病综合征模型,将大鼠随机分为真武汤高、低剂量组($24, 12 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$),地塞米松组($0.9 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$),给药4周,观察动物一般情况,尿蛋白、血压、血脂、血清蛋白及肾功能指标变化,肾小球IgG表达,评价阿霉素渗透泵肾病综合征模型以及真武汤的干预作用。结果:阿霉素渗透泵NS大鼠成活率显著提高,实验过程中无动物死亡;模型组大鼠第2周出现典型的肾病综合征症状,与空白组比较,24 h尿蛋白、血压、血脂明显升高,血清蛋白及肾功能明显降低($P < 0.01$);与模型组比较,真武汤高、低剂量组能显著改善NS大鼠精神、活动、摄食量、毛色等状况,明显减轻NS大鼠24 h尿蛋白(109.85 ± 14.65), (49.75 ± 5.14), (51.43 ± 4.46) mg,恢复大鼠血清总蛋白(TP):(57.64 ± 3.64), (61.26 ± 2.21), (60.85 ± 1.91) $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,白蛋白(ALB):(21.70 ± 2.18), (25.93 ± 2.74), (25.00 ± 2.64) $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 水平,降低大鼠血清总胆固醇(2.91 ± 0.50), (2.17 ± 0.26), (2.12 ± 0.31) $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、甘油三酯(1.05 ± 0.29), (0.49 ± 0.12), (0.61 ± 0.15) $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 水平,降低大鼠血压、血清尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);减少大鼠肾小球系膜区IgG的沉积。结论:通过渗透泵恒释阿霉素建立肾病综合征模型,可提高造模成功率和模型稳定性,真武汤能减少NS大鼠尿蛋白,提高血浆蛋白水平,减少血液高凝状况,恢复肾功能及肾小球结构,改善NS症状。

[关键词] 肾病综合征; 阿霉素; 渗透泵; 真武汤

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)06-0215-05

Efficacy of Zhenwu Decoction on Adriamycin-caused Nephritic Syndrome by Osmotic

LIANG Chun-ling, ZHOU Jiu-yao*, ZHOU Yuan, WU Jun-biao, CHOU An, HUA Jing

[收稿日期] 20120829(015)

[基金项目] 广东省自然科学基金委重点项目(S2011020005170);教育部博士点基金项目(20114425110011)

[第一作者] 梁春玲,在读硕士, Tel:020-39358084, E-mail:lvchuanlynn@163.com

[通讯作者] *周玖瑶,教授,博士生导师,从事中药防治肾脏病学研究, Tel:020-39358084, E-mail:zhoujiuyao@tom.com

- [6] 谢春燕,李强翔. 脂联素在肥胖、胰岛素抵抗中作用的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(11):2141.
- [7] 沈丽雅,钟卫鸿,沈寅初. 天然来源减肥用脂肪酶抑制剂的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2006, 37(1):62.
- [8] 郭晓红,吴立玲,李丽. 脂联素调节糖脂代谢相关信号通路的研究进展[J]. 生理科学进展, 2010, 41(6):471.
- [9] 贾玫,乔博明,张正,等. 脂联素启动子基因多态性和脂联素水平与高血压及并发症的相关性研究[J]. 中国实验诊断学, 2008, 12(2):222.
- [10] 余其美,王佑民. 重组脂联素真核表达质粒的构建与鉴定[J]. 安徽医科大学学报, 2004, 39(3):189.
- [11] 李建平,赵峰. 脂联素水平与运动及机体肥胖的相关性[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(51):10339.
- [12] 时照明,王佑民,周剑. 人脂联素基因全长cDNA克隆[J]. 安徽医科大学学报, 2004, 39(2):116.
- [13] 黄玉,杨波,迟小华,等. 真核生物启动子的研究及应用[J]. 生物技术通讯, 2010, 21(2):275.
- [14] 高兴,蔡云,辛海明,等. 人 Bax 启动子荧光素酶报告基因的构建和鉴定[J]. 肿瘤学杂志, 2009, 11(1):46.

[责任编辑 聂淑琴]

(Pharmacology Department of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China)

[Abstract] Objective: Based on rat adriamycin-caused model of nephritic syndrome (NS) by constant release technology using osmotic pump, to evaluate the efficacy of Zhenwu decoction on NS. **Method:** Osmotic pump filled with adriamycin ($14.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) was implanted into rats enterocoelia, then induced the NS on rats by constant release of adriamycin with osmotic pump, and after intervention of Zhenwu decoction, the urine protein, blood pressure, serum lipid parameters, plasmaprotein, renal function indicators, and IgG expression in glomerulus were detected, which was to assess the establishment of model of NS rat and the efficacy of Zhenwu decoction on it. **Result:** The survival rate of rats with adriamycin-caused NS using osmotic pump was improved significantly, no rats died during experiment. The NS occurred in the rats of model group at second week after giving driamycin, and compared with control group, the urine protein on 24 h and blood pressure were increased significantly after model establishment, and blood lipid, as well as markedly decreased serum protein and renal hypofunction were detected ($P < 0.01$). Compared with model group, the mental state, activity, food intake and hair colour of rats were observably improved after administrating lower and higher doses of Zhenwu decoction ($24, 12 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), and both doses were capable of significantly decreasing urine protein and blood pressure ($P < 0.01$), recovering rats serum protein level ($P < 0.05$), improving blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine (Scr) levels, decreasing the content of total cholesterol (TC) and triglycerides (TG) ($P < 0.01$), and the notably decreased IgG deposition in rats mesangial area. **Conclusion:** The stable model of rat with NS could be successfully established using constant release function of osmotic pump and after intervention with Zhenwu decoction, it showed the efficacy on improving NS from the aspects of decreasing the urine protein, increasing plasma protein level, relieving hypercoagulable state, the decline in contents of BUN and Scr and restoring glomerular structure.

[Key words] nephritic syndrome; adriamycin; osmotic pump; Zhenwu decoction

肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)是由多种病因引起肾小球疾病的一组临床综合征,其临床具有四大特征:蛋白尿、低白蛋白血症、高脂血症和水肿,以大量蛋白尿为其最基本特征^[1]。中医药治疗 NS 具有良好的疗效,温阳利水法是治疗 NS 的重要治法之一,真武汤为《伤寒论》中温阳利水法的代表方剂^[2-3]。现有临床和实验研究均证实真武汤对 NS 有确切疗效。目前,肾病综合征模型常采用一次性静脉注射阿霉素,但静脉给药会导致血药浓度瞬时波动使得 NS 模型病理损伤不均,甚至因药峰浓度过高而引起动物死亡。渗透压缓释泵是一种恒速缓释新型给药系统,其通过渗透压提供释药驱动力恒释给药,维持平稳血药浓度,延长药物在动物体内的作用时间,以微渗泵长期恒速微量释放阿霉素持续破坏肾小球,更加符合临床大多数肾病综合征的发病机制^[4-5]。本实验引入微渗泵技术建立阿霉素肾病综合征大鼠模型,以临床验方真武汤进行干预,评价真武汤对 NS 的治疗作用。

1 材料

1.1 药物 真武汤(茯苓-芍药-白术-生姜-附子 3:

3:2:3:3),药材购自广州致信药材公司,批号 091010。附子先煎,然后合并药材加 8 倍水煎煮 1.5 h,过滤,药渣加 4 倍水再煮 1 h,合并煎液,滤过,浓缩至相当生药 $2.4 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$,置于冰箱 $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存备用。地塞米松,批号 0930113,北京同仁堂科技发展股份有限公司。

1.2 动物 SPF 级 SD 大鼠,雄性,体重 $180 \sim 200 \text{ g}$,购自广东省医学实验动物中心,合格证号 SCXK(粤)2003-0002,粤监证字 2008A023。所有大鼠均行动活跃、毛发光泽,两次尿蛋白定性试验阴性(试纸条法)。

1.3 试剂 盐酸阿霉素(批号 0901E,深圳万乐药业有限公司),氯化钠(批号 20100730,广东总华化药厂有限公司),水合氯醛(批号 20080118,天津津南区咸水沽工业园区),多项尿液检测试纸条(干式化学法)(批号 201109144,艾康生物科技有限公司),考马斯亮蓝试剂盒(批号 20111107,南京建成科技有限公司),FITC 荧光素标记兔抗大鼠 IgG(批号 990603,北京博奥森生物科技有限公司)。

1.4 仪器 ALZET 2004 型渗透缓释泵(美国

DURECT公司),代谢笼(苏州市艾可林实验动物器材厂),T6新世纪紫外-可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司),T1000型电子天平(常熟市双杰测试仪器厂),EL204型电子分析天平(梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司),65-12manul动物无创血压测试仪(美国IITC公司),全自动生化分析仪(日立-7180);冰冻切片机(Leica CM1800);荧光倒置显微镜(NIKON TE2000-S)。

2 方法

2.1 模型的制备

2.1.1 阿霉素渗透泵的准备 Alzet 2004D渗透泵(0.25 ± 5) $\mu\text{L} \cdot \text{h}^{-1}$, 28 d)。填充前称取各渗透泵质量并记录,按渗透泵填充要求灌充阿霉素生理盐水溶液($14.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$),称量灌注后各渗透泵质量并记录,以灌注前后渗透泵质量的差值计算灌注体积,灌注体积小于要求填充体积90%,抽空重新填充;填充合格的透泵浸入37℃无菌生理盐水中,备用。

2.1.2 渗透泵的植入^[7-8] SD大鼠60只,雄性,适应性喂养1周,随机挑选50只大鼠以10%水合氯醛麻醉,大鼠背部朝上固定,于右肾下方2 cm位置开口并将阿霉素渗透泵植入肾脏上方,缝合肌肉层及皮层,术后每只老鼠肌注青霉素0.2 mL/只;另外10只,同样操作,仅置入渗透泵同样大小塑胶,假手术处置作为空白对照组。造模期间以尿蛋白试纸监测造模情况,造模两周后,收集24 h尿液,考马斯亮蓝法测定尿蛋白含量,造模组和正常组比较无差异的予以剔除,造模成功大鼠随机分为模型组、地塞米松组($0.9 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)、真武汤高、低剂量组($24.0, 12 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),空白组和模型组ig等量的生理盐水,持续给药4周。

2.2 样本收集及指标测定

2.2.1 24 h尿蛋白测定 于造模前、造模2周及给药4周后将各组大鼠装入代谢笼收集24 h尿液,考马斯亮蓝法定量测定24 h尿蛋白量,观察各组大鼠尿蛋白变化。

2.2.2 血清指标 末次给药后1 h,麻醉大鼠,腹主动脉取血,分离血清,全自动生化分析仪检测血液生化指标:①总胆固醇(TC);②甘油三酯(TG);③尿素氮(BUN);④肌酐(Cr);⑤总蛋白(TP);⑥白蛋白(ALB)。

2.2.3 肾脏免疫学检测 腹主动脉取血后,摘取肾脏于液氮中迅速冷冻,取肾皮质部分OCT包埋,在冷冻切片机上切5 μm 切片用于免疫荧光检测。荧

光强度分为6级:(-)无荧光;(±)高倍镜下似乎可见;(+)低倍镜下似乎可见,高倍镜下明显可见;(++)低倍镜下明显可见,高倍镜下清晰可见;(+++)低倍镜下清晰可见,高倍镜下耀眼可见;(++++)低倍镜下耀眼可见,高倍镜下刺眼可见。

2.3 统计分析方法 所有资料均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,运用统计学软件SPSS 18.0进行统计学分析,采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 为具有统计学意义。

3 结果

3.1 一般情况 自造模起第3天开始出现尿蛋白,第5天尿蛋白量开始增加,造模2周后出现大量尿蛋白,造模4周后模型组大鼠喜卧少动,精神萎靡,体毛杂乱,下肢、腹部及睾丸出现水肿。真武汤治疗组和阳性对照组大鼠给药后活动量增加,摄食量增多,水肿等情况均改善。各组大鼠体重均有不同程度的增加,空白组增加最明显,各治疗组次之,模型组大鼠增加略小。见图1。

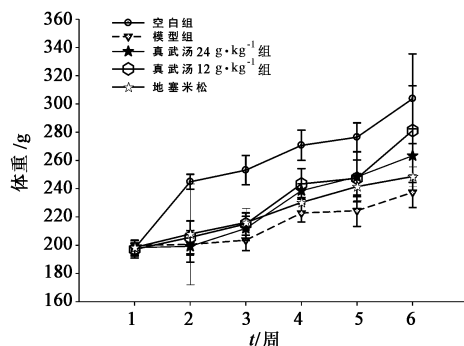


图1 真武汤对大鼠体积增长的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

3.2 对NS大鼠血压的影响 造模4周后,模型组大鼠血压与空白组比较明显升高,真武汤治疗组大鼠血压与模型组相比明显降低,基本恢复至空白组水平,具有统计学意义($P < 0.05$),地塞米松组大鼠血压降低无统计学意义。见表1。

表1 真武汤对NS大鼠血压的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$) mmHg

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	造模前	给药4周
空白	-	250.17 ± 16.49	252.58 ± 20.46
模型	-	249.92 ± 15.58	282.50 ± 23.40 ¹⁾
真武汤	24	251.80 ± 17.87	259.28 ± 15.01 ²⁾
真武汤	12	247.72 ± 20.47	251.15 ± 17.78 ²⁾
地塞米松	0.92×10^{-3}	251.61 ± 18.59	277.7 ± 17.72

注:与空白组比较¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$; 1 mmHg = 0.133 kPa。

3.3 对NS大鼠尿蛋白的影响 结果显示,动物造模两周,各组大鼠24 h尿蛋白显著升高,与空白组

比较,具有统计学意义($P < 0.01$);给药 4 周后,与模型组比较,各治疗组大鼠尿蛋白均显著性地减少($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 真武汤对 NS 大鼠 24 h 尿蛋白的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$) mg

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	24 h 尿蛋白		
		造模前	造模 2 周	给药 4 周
空白	-	7.69 ± 2.25	7.89 ± 1.92	7.43 ± 1.66
模型	-	7.40 ± 1.58	69.50 ± 31.85 ¹⁾	109.85 ± 14.65 ¹⁾
真武汤	24	7.80 ± 1.87	70.47 ± 30.74 ¹⁾	49.75 ± 5.14 ²⁾
	12	7.72 ± 1.47	70.97 ± 30.07 ¹⁾	51.43 ± 4.46 ³⁾
地塞米松	0.92 × 10 ⁻³	8.25 ± 1.59	71.25 ± 30.02 ¹⁾	49.52 ± 7.41 ³⁾

注:与空白组比较¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$ (表 4 同)。

3.4 对 NS 大鼠血脂及血清蛋白的影响 结果显示,与空白组比较,NS 模型组大鼠血清 TC, TG 显著升高, TP, ALB 降低,具有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P <$

0.01)与模型组比较,真武汤给药组血清 TC, TG 含量显著降低, TP, ALB 含量显著升高具有统计学意义($P < 0.01$),地塞米松仅对血脂的降低作用有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 3。

3.5 对 NS 大鼠肾功能指标的影响 与空白组相比,模型组大鼠 BUN, Cr 水平明显上升,具有统计学意义($P < 0.01$);与模型组比较,各治疗组大鼠 BUN, Cr 水平显著降低,具有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 4。

3.6 NS 大鼠肾脏免疫荧光检查肾小球 IgG 的表达 空白组样本在高倍镜下肾小球系膜区可见极其微弱的荧光(±),模型组样本在肾小球系膜区均有大量荧光沉积(卅),与模型组比较,各治疗组荧光强度均有不同程度减弱,真武汤高、低剂量组荧光强度分为(++) ,地塞米松组荧光强度为(+)。见图 2。

表 3 真武汤对 NS 大鼠血脂及血清蛋白的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	TC/mmol·L ⁻¹	TG/mmol·L ⁻¹	TP/g·L	ALB/g·L
空白	-	1.51 ± 0.22	0.40 ± 0.09	63.19 ± 3.41	27.01 ± 6.42
模型	-	2.91 ± 0.50 ²⁾	1.05 ± 0.29 ²⁾	57.64 ± 3.64 ²⁾	21.70 ± 2.18 ¹⁾
真武汤	24	2.17 ± 0.26 ⁴⁾	0.49 ± 0.12 ⁴⁾	61.26 ± 2.21 ³⁾	25.93 ± 2.74 ³⁾
	12	2.12 ± 0.31 ⁴⁾	0.61 ± 0.15 ⁴⁾	60.85 ± 1.91 ³⁾	25.00 ± 2.64 ³⁾
地塞米松	0.92 × 10 ⁻³	1.98 ± 0.73 ⁴⁾	0.75 ± 0.31 ⁴⁾	61.34 ± 2.18	26.80 ± 4.92

注:与空白组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与模型组比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ 。

表 4 真武汤对 NS 大鼠肾功能指标的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

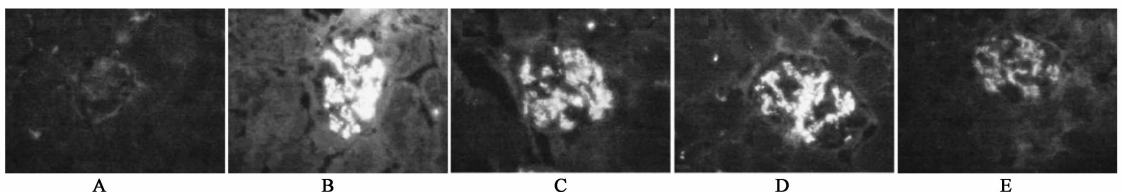
组别	剂量/g·kg ⁻¹	BUN/mmol·L ⁻¹	Scr/ μ mol·L ⁻¹
空白	-	7.33 ± 0.76	23.25 ± 2.37
模型	-	10.0 ± 1.15 ¹⁾	26.0 ± 2.27 ¹⁾
真武汤	24	8.00 ± 0.74 ³⁾	22.75 ± 2.76 ²⁾
	12	8.65 ± 0.59 ³⁾	23.38 ± 1.84 ²⁾
地塞米松	0.92 × 10 ⁻³	8.31 ± 0.82 ³⁾	20.87 ± 2.53 ³⁾

势,而系膜性 IgA 肾病呈增加趋势^[6]。阿霉素诱发大鼠肾病综合征是一个较经典的模型,阿霉素在体内相关酶的作用下,使细胞膜和细胞器生物膜脂质过氧化,对肾小球和肾小管上皮产生直接毒性作用而产生大量的蛋白尿。

渗透压缓释泵技术是一种新型的恒速缓释给药方式,由药物、渗透压剂和半透膜组成,通过渗透压提供药物释放的驱动力,将所需试剂溶液按要求的、定量定点缓释到需要给药的部位^[7-8]。渗透压泵植入实验动物体内针对特定部位给药(如脊髓、颅腔、血管、肝脏、脾脏等),已成功运送上百种药剂,包括蛋白质、多肽、生长因子、抗生素、化疗药、激

4 讨论

肾病综合征常见的病理组织学改变是局灶节段性肾炎、膜性肾病和微小病变,近年来成人肾病综合征中微小病变肾病综合征及膜增殖性肾炎呈减少趋



A. 空白组;B. 模型组;C. 真武汤 24 g·kg⁻¹组;D. 真武汤 12 g·kg⁻¹组;E. 地塞米松 0.9 mg·kg⁻¹组

图 2 NS 大鼠肾脏免疫荧光检查肾小球 IgG 的表达(免疫荧光, × 400)

素、类固醇、siRNA^[9-11]。在动物给药、动物模型构建、药物筛选等众多领域发挥着不可替代的作用。本实验采用微渗泵技术恒释阿霉素诱发肾病综合征模型,将阿霉素装入微渗泵里植入到大鼠腹腔,对阿霉素进行长期恒速微量释放,延长阿霉素在动物体内的作用时间,避免因注射引起的浓度波动。

真武汤出自张仲景《伤寒论》,为温阳利水治法中首选之方,广泛用于肾病的治疗。由茯苓、芍药、白术、生姜、附子5味中药组成。临床应用真武汤治疗脾肾阳虚NS病症,降低蛋白尿,减轻血尿,降低SCr,升高血清ALB,提高患者体质,防止疾病向重症发展,疗效确切^[12-15]。本实验研究发现,NS大鼠经真武汤治疗一个月后,肾病综合征各项病理指标均有不同程度的改善,明显减轻NS大鼠24h尿蛋白,恢复大鼠血清蛋白水平,降低大鼠血清SCr,TC,TG水平,减少大鼠肾小球系膜区IgG的沉积,能明显改善肾脏功能,提示温阳利水法在肾病综合征的临床治则中值得借鉴。

[参考文献]

- [1] 章友康,刘刚,谌贻璞.肾病综合征的治疗进展和展望[J].临床肾脏病杂志,2008,8(3):137.
- [2] 侯兆辉,侯志敏.《伤寒论》真武汤方证浅析[J].中国中医急症,2010,19(3):487.
- [3] 姜岳,邱模炎,孙慧,等.真武汤对慢性肾衰竭大鼠肾功能影响的实验研究[J].中国实验方剂学杂志,2008,14(11):42.
- [4] Huang C C, Bazant M Z, Thorsen T. Ultrafast high-pressure AC electro-osmotic pumps for portable biomedical microfluidics [J]. Lab Chip, 2010, 10(1):80.
- [5] Tuntikulwattana S, Sinchaipanid N, Ketjinda W, et al. Fabrication of chitosan-polyacrylic acid complexes as polymeric osmogents for swellablemicronanoporous osmotic pumps [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2011, 37(8):926.
- [6] 姚磊,黄翔兵.现代肾病学[M].北京:人民军医出版社,2001:318.
- [7] Guillermo B, Silva Jeffrey L, Garvin. Angiotensin II-dependent hypertension increases Na transport-related oxygen consumption by the thick ascending limb [J]. Hypertension, 2008,52(6):1091.
- [8] Pritam Kanagale, Braj Bhushan Lohray, Ambikanandan Misra, et al. Formulation and optimization of porous osmotic pump-based controlled release system of oxybutynin [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2007, 8(3):53.
- [9] Ebrahimian T, Li M W, Lemarie C A, et al. Mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2 in angiotensin II-induced inflammation and hypertension: regulation of oxidative stress [J]. Hypertension, 2011, 57(2):245.
- [10] Ljuca F, G Drevensek, E Zerem. Contribution of Rasfarnesyltransferase, MAP kinase and cytochrome P-450 metabolites to endothelin-1 induced hypertension [J]. Bosn J Basic Med Sci, 2011,11(2):84.
- [11] Yamada M, Katsuma S, Adachi T, et al. Inhibition of protein kinase CK2 prevents the progression of glomerulonephritis [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(21):7736.
- [12] 何岚,蔡宇,陈朝晖,等.真武汤对大鼠阿霉素肾病的治疗作用及其机理研究[J].中国实验方剂学杂志,2006,12(2):51.
- [13] 梁华龙,李姗姗,郭芳.真武汤温阳机理的实验研究[J].中国实验方剂学杂志,2000,6(3):44.
- [14] 杨冬梅.中西医结合治疗原发性肾病综合征48例疗效观察[J].云南中医中药杂志,2012,33(1):37.
- [15] 邱模炎,姜岳,赵宗江,等.真武汤抗大鼠肾间质纤维化作用的研究[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(17):177.

[责任编辑 聂淑琴]