

· 抗纤灵方治疗肾纤维化疾病专题 ·

[编者按] 肾纤维化是一种病理生理改变,由于创伤、感染、免疫反应等一系列致病因素,如药物中毒、糖尿病、高血压、感冒等刺激,肾功能从健康到损害到丧失的逐步渐进过程。肾间质纤维化以成纤维细胞的过度激活,细胞外基质(ECM)的产生和沉积为特点,致肾实质破坏,丧失肾功能的逐步渐进过程。在长期临床实践中,中医学形成了对肾纤维化独特的认识,抗纤灵方临床上也取得了良好疗效。中药具有多方位、多途径、多环节、多靶点、多成分的作用特点,在预防和治疗肾纤维化这类复杂性疾病方面有独特的优势和广阔的应用前景。“肾纤维化”归属于中医学里的“关格”“水肿”“虚劳”“腰痛”“癃闭”等范畴,病机主要是体虚、瘀、痰湿和浊毒,肾脏络脉阻滞,瘀血内阻,导致脾肾衰败。抗纤灵方是经典的活血化瘀方药,具有活血化瘀、补益脾肾等功效。临床试验发现抗纤灵方在治疗血肿、肾病综合征、慢性肾炎、早中期慢性肾衰(CKD)2~3期方面效果明显。上海中医药大学曙光医院何立群名医工作室围绕肾纤维化病机瘀血邪毒阻滞经络,采用抗纤灵方(丹参15g,桃仁12g,当归12g,牛膝9g,制大黄15g组成)对肾纤维化模型大鼠进行干预,从抗炎、抗氧化应激、减轻蛋白尿、扩张血管,影响细胞因子、炎症因子的合成与分泌等方面进行了深入研究,发现抗纤灵方具有抑制肾素-血管紧张素(RAS)系统激活、减轻ECM大量沉积、减少血清中血肌酐和尿素氮、减轻蛋白尿等作用,这些研究成果进一步解释中药复方的作用机制,提高肾纤维化治疗的临床疗效均具有重要意义。

抗纤灵方抗肾纤维化作用研究进展

吉晶^{1,2}, 何立群^{1,2*}

(1. 上海中医药大学, 上海 200123; 2. 上海中医药大学附属曙光医院, 上海 200021)

[摘要] 肾纤维化是一切肾脏疾病后期的共同病理改变,是多细胞因子、多信号通路、多因素驱动的慢性肾脏疾病。它包括肾脏间质纤维化、肾小管硬化、肾小球硬化,最终导致肾功能衰竭。肾脏从健康,到损伤,到逐步失去功能,病变过程与肾功能恶化程度及慢性肾脏病的预后密切相关。肾纤维化在临床上并无有效的西药可以治疗,上海中医药大学附属曙光医院何立群教授通过几十年长期实践经验总结出抗纤灵方,丹参15g,桃仁12g,当归12g,牛膝9g,制大黄15g组成,功效健脾益气、清化湿热、活血化瘀、扶正泻浊,通过扩张血管,影响细胞因子、炎症因子的合成与分泌,可改善肾小管纤维化,多途径、多靶点、多方位保护肾功能;通过显著改善慢性肾纤维化患者乏力浮肿等症状,降低患者的血肌酐、尿素氮和尿蛋白,延缓慢性肾纤维化的进展。文中采用5/6肾切除、缺血再灌注损伤、阿霉素诱导肾病、单侧输尿管结扎等不同的造模方式,对抗纤灵方拮抗肾纤维化的作用机制进行了深入探讨和总结归纳,进一步为今后的临床和科研提供新的思路 and 方向。

[关键词] 肾纤维化; 抗纤灵方; 5/6肾切除; 缺血再灌注损伤; 阿霉素肾病; 单侧输尿管结扎; 桃红四物汤

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284.1;R289 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2019)01-0051-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.20190121

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181015.1716.001.html>

[网络出版时间] 2018-10-18 17:05

Progress in Research of Kangxianling Decoction in Delaying Renal Fibrosis

Ji Jing^{1,2}, HE Li-qun^{1,2*}

(1. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shanghai 200123, China;

2. Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM, Shanghai 200021, China)

[收稿日期] 20180827(015)

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(81403358);上海市名老中医学术经验研究工作室项目(SHGZS-2017027);上海市科学技术委员会科研计划项目(15401970300);上海中医药大学研究生“创新能力培养”专项科研项目(Y201804)

[第一作者] 吉晶,在读博士,从事中医药防治慢性肾脏疾病的研究,E-mail:jj664758895@qq.com

[通信作者] *何立群,主任医师,博士生导师,教授,从事中医药防治慢性肾脏疾病的研究,Tel:021-53821650,E-mail:heliquan59@163.com

[Abstract] Renal fibrosis is a common pathological change in the later stages of all kidney diseases. It is a multi-cytokine, multi-signal pathway, multi-factor driven chronic kidney disease. It includes renal interstitial fibrosis, tubular sclerosis and glomerular sclerosis, which eventually leads to chronic renal failure. From health through injury to loss of function, the disease process is closely related to the degree of deterioration of renal function and the prognosis of chronic kidney disease. There is no effective western medicine for the treatment of renal fibrosis. Professor HE Liqun from Shuguang Hospital affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine has summarized the Kangxianling decoction through decades of long-term practical experience. It has the effects in strengthening the spleen and replenishing Qi, clearing away dampness and heat, promoting blood circulation and removing phlegm, and strengthening turbidity. It is composed of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* 15 g, *Persicae Semen* 12 g, *Angelicae Sinensis Radix* 12 g, *Achyranthis Bidentatae Radix* 9 g, *Rhei Radix et Rhizoma* 15 g. Kangxianling can affect the synthesis and secretion of cytokines and inflammatory factors by expanding blood vessels, and can improve renal tubular fibrosis. It has a good multi-channel, multi-target and multi-directional protective effect on renal function. It also can delay the progress of chronic renal fibrosis by significantly alleviating such symptoms as fatigue and edema in patients with chronic renal fibrosis, and reducing serum creatinine, urea nitrogen and urine protein. In this paper, 5/6 nephrectomy, ischemia reperfusion injury, adriamycin-induced nephropathy, unilateral ureteral obstruction and other different modeling methods are listed. The mechanism of Kangxianling decoction in antagonizing renal fibrosis is discussed and summarized, which further provided new ideas and directions for future clinical and scientific research.

[Key words] renal fibrosis; Kangxianling decoction; 5/6 nephrectomy; ischemia reperfusion injury; adriamycin-induced nephropathy; unilateral ureteral obstruction; Taohong Siwutang

肾纤维化是所有形式的慢性肾脏疾病(CKD)的共同特征和最终途径^[1-5]。特点在于肌成纤维细胞持续增殖,合成不被降解的 I 型, III 型胶原蛋白等,造成细胞外基质(ECM)合成增快,降解变慢,导致肾脏间质纤维化,肾小球硬化^[6-10]。正是由于 ECM 蛋白加速积累,改变了肾脏结构,并导致随后的肾功能障碍,最终导致肾功能衰竭^[11]。患者需要终身透析或肾移植来维持生命。上海中医药大学附属曙光医院何立群教授对肾纤维化患者进行了临床多中心随机对照样本观察,发现血瘀症贯穿慢性肾脏病的始终,因此活血化瘀治疗应当贯穿肾纤维化的整个过程,研制出抗纤灵方,是由著名的活血化瘀方桃红四物汤去红花、熟地黄、川芎、白芍,加补气的丹参、补肾的牛膝、清热的制大黄改编而来,其可抑制 CKD 3 期患者血管紧张素 II 等血管活性因子的表达,减少 ECM 的大量沉积改善肾纤维化^[12];改善 CKD 3-4 期患者神疲、纳呆、浮肿、乏力等症状,降低患者血清中甘油三酯、胆固醇,减少蛋白尿,延缓肾衰^[13]。全方补益脾肾,补气通络,通腑泻浊,活血化瘀,其在临床上效果显著^[14-16]。现为深入研究肾纤维化以及中药复方抗纤灵方治疗肾纤维化奠定基础,将抗纤灵方延缓肾纤维化的动物实验研究进展概括如下。

1 抗纤灵方对 5/6 肾切除肾纤维化大鼠模型的干预作用

钟利平等^[17]观察抗纤灵方对 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA), I 型胶原蛋白(Col I), III 型胶原蛋白(Col III)的影响,结果发现抗纤灵方益气、活血化瘀、补肾,能减少炎症细胞浸润,抑制系膜细胞增生,改善肾小球滤过率,降低 α -SMA 的表达,抑制 Col I 和 Col III 沉积,保护肾脏,拮抗肾脏纤维化,作用与抗纤灵方呈量效关系。唐英等^[18]观察抗纤灵方有效组分对 5/6 大鼠肾切除肾功能和 ECM 的影响,结果发现丹参多酚酸 A, 大黄酚都可以改善肾功能,降低肾组织中层黏蛋白(LN), Col-III, Col- I 的表达,从而可以通过降低 ECM 表达起到抗纤维化作用。王东等^[19]观察抗纤灵方对 5/6 肾切除大鼠骨髓来源的成纤维细胞表型转化的影响,从基因和蛋白方面都发现抗纤灵方能有效降低骨髓来源的肾间质成纤维细胞 α -SMA 的表达,抑制表型转化,减少肌成纤维细胞的积聚和 Col I 的沉积,延缓肾纤维化,保护大鼠残肾功能。符强等^[20]观察抗纤灵方对肾组织核转录因子- κ B (NF- κ B), 血管紧张素 II (Ang II) 及其受体(AT1R)表达时,发现模型组 NF- κ B, Ang II, AT1R 与正常组比较明显升高,抗纤灵方可以通过降低 NF- κ B 的表达来抑制 Ang II 的活性,延缓肾

脏纤维化进展。有学者在探讨抗纤灵方对 TGF- β_1 /p38 丝裂素活化蛋白激酶 (p38MAPK) 通路的干预机制时,发现抗纤灵方组及氯沙坦组 p38 MAPK, β -肌动蛋白(β -actin)和 TGF- β_1 明显下降,同时抗纤灵方组的表达水平低于氯沙坦组,提示抗纤灵方正是通过调节 TGF- β_1 与 p38MAPK 通路延缓了肾小管间质纤维化的进展^[21-22]。王怡等^[23]观察抗纤灵方组及其拆方(丹参组、大黄组)具有明显降低实验大鼠的血清血肌酐(SCr),尿素氮(BUN),层粘连蛋白(LN),Ⅲ型前胶原(PC-Ⅲ),Ⅳ型前胶原(C-Ⅳ)和升高纤维连接蛋白(FN)的作用,并能降低慢性肾衰大鼠肾小球硬化指数(GI)和肾脏组织 FN, C-Ⅳ的表达,揭示抗纤灵方能延缓肾衰竭,减轻肾纤维化。邵命海等^[24]发现抗纤灵方可以显著降低 SCr, BUN, 与人参白术汤相比较,减轻肾小球病理硬化指数(GSI)和马松(Masson)染色蓝染纤维阳性面积率更明显,说明其改善肾纤维化的效果更优。吉晶等^[25]发现大鼠 5/6 肾切除术后,肾脏 RAS 系统被激活,且血管紧张素转化酶(ACE)-Ang II-AT1R 轴被激活,肾纤维化模型组 ACE, Ang II, AT1R 蛋白表达均升高。经过抗纤灵方干预后,与模型组相比,抗纤灵方组肾脏组织中 ACE, Ang II, AT1R 蛋白表达都显著下降,说明抗纤灵方可抑制 RAS 系统的激活,进而延缓肾纤维化的进展。5/6 肾切除造模后,随着时间推移,残肾相应代偿性增生,术后 8 周肾小球增大,肾小管扩张,系膜细胞轻度增生;16 周肾小球局灶节段性硬化,肾间质炎症细胞浸润,轻度纤维化;24 周时肾小球硬化,肾间质重度纤维化,肾功能衰竭。5/6 肾切除引起肾纤维化,最明显的指标在于 24 h 尿蛋白和 ECM 表达增多,抗纤灵方可以显著减少尿蛋白和 Col I, Col III, FN 等 ECM 的合成来延缓肾纤维化^[26-29]。

2 抗纤灵方对缺血再灌注(is-chemic-reperfusion, I-R)肾纤维化大鼠模型的干预作用

I-R 会引起急性肾脏损伤,严重的 I-R 会导致肾小管间质纤维化,上皮细胞管型伴有炎症,其与氧化应激、炎症反应、细胞凋亡、血流动力学等密切相关^[30-31]。张长明等^[32]观察抗纤灵方对肾缺血再灌注大鼠血浆和肾脏组织超氧化物歧化酶(SOD),丙二醛(MDA),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的影响,发现抗纤灵方可增加 SOD, GSH-Px 的表达,降低 MDA 的含量,得出结论抗纤灵方有较强的抗氧化作用,抑制肾小球扩大和肾小管上皮变性、坏死、脱落,减少纤维组织增生。黄中迪等^[33]通过对急性 I-R

后血流动力学的干预,观察大鼠肾功能,一氧化氮(NO),内皮素(ET),一氧化氮合酶(NOS),血栓素 B₂(TXB₂)和 6-酮-前列腺素 F_{1 α} (6-Keto-PGF_{1 α})的变化,发现抗纤灵方可明显降低 SCr, BUN, ET, 升高 TXB₂, 6-Keto-PGF_{1 α} ,同时使得肾脏组织匀浆 NO 和血浆 NO, NOS 变得稳定平衡,减轻 I-R 引起的血流动力学紊乱,保护肾脏功能。陆晓东等^[34]在对急性缺血再灌注的肾组织匀浆中研究中发现,抗纤灵方能促进细胞合成抗氧化酶(SOD, GSH-Px),增强内源性抗氧化能力,减轻了缺血再灌注产生的大量氧自由基对肾脏组织的损伤。缺血再灌注造模后第 1 天,肾脏间质局部出血,肾小管上皮细胞出现管型;第 3 天肾脏严重损伤,上皮细胞甚至变性坏死脱落,肾小管扩张;第 7 天上皮细胞脱落减少,肾脏损伤趋于平稳,淋巴细胞浸润。抗纤灵方抗氧化作用较强,能抑制肾小球扩大,减少纤维组织增生,减轻 I-R 所致的肾组织损伤,从而改善肾功能^[32]。

3 抗纤灵方对阿霉素诱导的大鼠肾纤维化的干预作用

张悦等^[35]探讨抗纤灵方治疗阿霉素诱导的大鼠肾纤维化,发现模型组大鼠 SCr, BUN, T β R I, Smad2 均有显著上升,内生肌酐清除率(Ccr)下降,模型组大鼠肾小球基底膜增厚、节段性硬化,硬化的肾小球周围部分肾小管萎缩或消失;肾小管蛋白管型严重,间质纤维增生和大量炎症细胞浸润。抗纤灵方组 Ccr 上升, SCr, BUN, T β R I, Smad2 表达下降,病理改变明显比模型组减轻。单侧肾脏切除,尾静脉分两次注射阿霉素溶液引起的局灶节段性肾小球硬化是典型的肾小球硬化模型,表现为肾小管蛋白管型严重且组织肿胀浑浊,肾小球基底膜增厚、节段性硬化伴随玻璃样变,皮质出现纤维增生,肾组织逐步坏死形成炎性病灶。抗纤灵方干预后,可以显著改善阿霉素诱导的肾纤维化大鼠肾功能,减轻肾纤维化。抗纤灵方对不同模型肾纤维化大鼠的作用总结见表 1。

4 抗纤灵方对单侧输尿管梗阻(unilateral ureteral obstruction, UO)大鼠肾纤维化的干预作用

吴锋等^[36]发现 UO 模型中,模型组总胆固醇(TC),甘油三酯(TG),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)随梗阻时间的延长逐渐升高,而高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)随梗阻时间的延长逐渐降低,在 28 d 时与正常组比较有显著差异,说明抗纤灵方能够降低 TC, TG, LDL-C, 升高 HDL-C 改善脂质

表 1 抗纤灵方对不同模型肾纤维化大鼠的作用

Table 1 Effect of Kangxianling decoction on different models of renal fibrosis in rats

造模方法	病理特点	抗纤灵方功效	抗纤灵方对 ECM 的作用	抗纤灵方对细胞合成抗氧化酶的作用	抗纤灵方对 Ccr 的作用	抗纤灵方对 TC, TG, LDL-C 的作用
5/6 肾切除	肾小球局灶节段硬化, 肾间质炎症细胞浸润	活血化瘀, 补脾肾益气	明显减少	增加不明显	上升不明显	下降不明显
缺血再灌注损伤 (IRI)	上皮细胞管型伴有炎症, 甚至变性坏死脱落, 淋巴细胞浸润	改善血流动力学紊乱, 增强抗氧化能力	下降不明显	明显增加	上升不明显	下降不明显
阿霉素诱导	肾小管蛋白管型严重兼组织肿胀浑浊, 肾小球节段性硬化伴随玻璃样变, 皮质出现纤维增生, 肾组织逐步坏死形成炎性病灶	通腑泻浊, 促进毒素排泄 缓解肾脏水肿, 提高机体免疫力, 保护肾脏	下降不明显	增加不明显	明显上升	下降不明显
单侧输尿管结扎 (UUO)	肾小管严重扩张, 炎症细胞弥漫性浸润, 细胞空泡变性	减轻输尿管梗阻	明显减少	明显增加	上升不明显	明显下降

代谢紊乱。张新志等^[37-38]发现抗纤灵方可以降低 UUO 模型组大鼠的尿微量白蛋白 (MA), 尿 β_2 微球蛋白 (β_2 -MG) 和尿-乙酰- β -D 氨基葡萄糖苷酶 (NAG 酶), 改善肾小管间质纤维化; 还发现 UUO 组大鼠肾脏组织 NO 含量降低, 结构型一氧化氮合酶 (cNOS) 活力下降, NOS 活力升高, 与正常组对比有统计学意义, 而抗纤灵方可以逆转 NO, cNOS 和 NOS 的含量变化, 保护肾功能, 延缓肾小球硬化。董飞侠等^[39]发现抗纤灵方能显著降低组织内 TGF- β_1 , Smad2, Smad3 mRNA 水平, 升高 Smad 7 mRNA 水平, 说明抗纤灵方可以抑制 TGF- β_1 /Smads 信号通路来抑制肾纤维化。刘煜敏等^[40-41]发现抗纤灵方组肾小球和肾小管基底膜仅仅轻度增厚, 抗纤灵方可减少平滑肌肌动蛋白 (α -SMA), T β R I, T β R II 表达, 下调 Smad2 和 p-Smad2, 并上调肝细胞生长因子 (HGF) mRNA 的水平来改善肾功能。张悦等^[42]发现抗纤灵方能减轻 SCr, BUN, 上调 HGF, 抑制 p38, 磷酸化 p38 (p-p38), 细胞外调节激酶 (ERK1/2), p-ERK 1/2 的表达以改善肾纤维化大鼠肾功能。UUO 模型术后第 7 天, 肾小管扩张, 肾小管细胞空泡变性, 肾间质增宽; 术后第 14 天, 肾小管严重扩张, 炎症细胞弥漫性浸润。抗纤灵方具有多通路、多靶点、多基因、多方位的作用机制, 能够减轻 UUO 动物模型的肾脏纤维化, 减少炎症细胞浸润和细胞外基质积累^[43-44]。

5 讨论

肾纤维化属于中医“虚劳”“关格”“水肿”等范畴, 病机属于脾肾亏虚^[45-46]。脾脏虚弱不能运化水谷, 肾脏虚弱不能气化司开合, 导致水湿储留, 阻滞气机, 气滞血瘀, 日久则正气日渐亏虚, 脾肾衰败, 瘀

血阻滞脉络^[47-53]。抗纤灵方主要功效健脾益气, 清化湿热, 活血化瘀, 扶正泄浊, 方中丹参活血益气调经, 大黄清热活血, 桃仁活血泄浊, 当归补血活血, 牛膝补肝肾活血。纵观全方, 泻不伤正, 补不滞邪, 扶正泄浊, 攻补兼施^[8, 14, 54-57]。诸药合用, 共奏活血化瘀、清热泄浊、补气升清之功。文章从动物实验研究方面总结了抗纤灵方可减轻 5/6 肾切除引起的肾小球局灶阶段硬化, 明显减少 24 小时尿蛋白和 ECM 合成; 能够改善 IRI 引起的血流动力学紊乱, 增强抗氧化能力; 减少阿霉素诱导的肾纤维化皮质纤维增生, 肾组织肿胀浑浊; 缓解 UUO 引起的肾小管严重扩张, 炎症细胞弥漫性浸润。全文涉及了 ECM、信号转导、细胞因子、炎症介质合成与分泌、血管活性物质等多种因素, 结果表明抗纤灵方能够通过活血化瘀, 补脾肾益气, 通腑泻浊, 促进毒素排泄缓解肾脏水肿, 提高机体免疫力, 改善血流动力学紊乱, 抗炎, 减轻输尿管梗阻, 调节血脂代谢等延缓慢性肾纤维化。

国内用 5/6 肾切除诱发肾纤维化模型较多, 术后稳定性差, 残余肾脏组织负荷增加, 肾小球压力增大损害肾脏, 容易出现肾单位减少、肾功能减低、尿蛋白增加、残余肾脏代偿及肾小管间质纤维化等改变, 该模型会引起“三高”等血流动力学变化^[58]。UUO 引发肾纤维化模型于中下 2/3 处以 4-0 线结扎左侧输尿管, 这 2 个模型都有弊端: 单侧肾脏被结扎, 健康的一侧会代偿, 肾功能会表现为一段时间减退^[59]。肾 IRI 后常常发生肾小管不完全修复, 肾小管间质伴持续炎症反应等, 可引起肾组织纤维化^[60]。文中归纳了肾纤维化造模方式、常见指标和信号通路, 由于信号通路系统工程庞大, 再加之研究的药物是复方抗纤灵方, 给研究提出了很大考验^[61]。今后

建议可以通过测序做出基因筛选,然后根据结果,采用基因敲除的动物或者细胞转染实验方法,更深层次的研究抗纤灵方的机制,提高临床疗效。

[参考文献]

[1] Duffield J S. Cellular and molecular mechanisms in kidney fibrosis [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124 (6): 2299-2306.

[2] Leung K C, Tonelli M, James M T. Chronic kidney disease following acute kidney injury-risk and outcomes [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2013, 9(2): 77-85.

[3] CHEN J, DU L, LI J, et al. Epigallocatechin-3-gallate attenuates cadmium-induced chronic renal injury and fibrosis [J]. *Food Chem Toxicol*, 2016, 96: 70-78.

[4] Morinaga J, Kadomatsu T, Miyata K, et al. Angiopoietin-like protein 2 increases renal fibrosis by accelerating transforming growth factor-beta signaling in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2016, 89(2): 327-341.

[5] 熊荣兵,张婷,何立群,等. 中药肾毒宁颗粒对慢性肾衰大鼠肾保护作用及其机制的实验研究 [J]. *中国中医急症*, 2017, 26(5): 775-778.

[6] 钟利平,麻志恒,余柯娜,等. 抗纤灵方对 5/6 肾切除小鼠肾衰模型肾纤维化作用及机制研究 [J]. *时珍国医国药*, 2015, 26(7): 1547-1549.

[7] 苏兆亮,王映梅,刘嫣方,等. IL-17 对小鼠心肌成纤维细胞 I/III 胶原表达的作用研究 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2012, 28(9): 897-898.

[8] 陈建,应汝炯,盛昭园,等. 抗纤灵方对肾纤维化小鼠肾组织 CD68、CD45、VCAM-1 表达的影响 [J]. *中医杂志*, 2018, 59(9): 781-785.

[9] Souza M K, Neves R V P, Rosa T S, et al. Resistance training attenuates inflammation and the progression of renal fibrosis in chronic renal disease [J]. *Life Sci*, 2018, 206(206): 93-97.

[10] Miyata K N, Nast C C, DAI T, et al. Renal matrix Gla protein expression increases progressively with CKD and predicts renal outcome [J]. *Exp Mol Pathol*, 2018, 105(1): 120-129.

[11] SHEN Y, MIAO N, XU J, et al. Metformin prevents renal fibrosis in mice with unilateral ureteral obstruction and inhibits Ang II-induced ECM production in renal fibroblasts [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(2): 146.

[12] 张长明,周家俊,何立群,等. 从血管活性因子角度研究抗纤灵方改善肾功能抑制肾纤维化的作用机制 [J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(2): 405-407.

[13] 张长明,周家俊,何立群,等. 抗纤灵方对 CKD3~4 期患者疗效及机制的临床多中心随机对照研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2013, 40(1): 122-124.

[14] 吉晶,何立群. 抗纤灵方对肾纤维化大鼠 TGF- β_1 /

Smad 信号通路表达的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(1): 69-75.

[15] 吉晶,何立群. 抗纤灵方对肾纤维化大鼠肾功能及肾组织 ECM 表达的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(1): 63-68.

[16] 陈建,应汝炯,盛昭园,等. 抗纤灵方对肾纤维化小鼠肾组织 CD68、CD45、VCAM-1 表达的影响 [J]. *中医杂志*, 2018, 59(9): 781-785.

[17] 钟利平,麻志恒,余柯娜,等. 抗纤灵方对 5/6 肾切除小鼠肾组织纤维化作用机制研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(2): 118-121.

[18] 唐英,朱祎,何立群,等. 抗纤灵方有效单体对 5/6 肾切除大鼠细胞外基质成分的影响 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2014, 21(3): 43-46.

[19] 王东,张江,陈刚,等. 抗纤灵对 5/6 肾切除大鼠骨髓来源的成纤维细胞表型转化的影响 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2012, 19(9): 33-35.

[20] 符强,何立群. 抗纤灵对 5/6 肾切除大鼠肾组织核因子 κ B、血管紧张素 II 及其受体表达的影响 [J]. *中医药信息*, 2010, 27(1): 65-68.

[21] 张新志,黄迪,吴锋,等. TGF- β_1 /p38MAPK 通路对肾间质纤维化影响及抗纤灵冲剂干预机制的实验研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2011, 26(2): 245-248.

[22] 张长明,顾耀东,符丹,等. 活血化痰通络方对 5/6 肾切除大鼠肾功能及肾组织 p38MAPK 信号转导途径的干预作用 [J]. *河北中医*, 2012, 34(11): 1704-1706.

[23] 王怡,何立群,高建东. 抗纤灵颗粒剂改善慢性肾衰竭肾纤维化的研究 [J]. *中成药*, 2003(10): 46-49.

[24] 邵命海,何立群,谢婷婷,等. 应用 5/6 肾切除模型研究 7 首临床有效方抗肾纤维化作用 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2012, 18(6): 662-664.

[25] 吉晶,何立群. 抗纤灵方对 5/6 肾切除大鼠肾纤维化及 ACE-Ang II-AT1R 轴的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(1): 57-62.

[26] 王东,王云满,彭文,等. 抗纤灵对 5/6 肾切除大鼠肾组织 α -SMA 和 I 型胶原的影响 [J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2012, 6(23): 7790-7793.

[27] 麻志恒,钟利平,余柯娜,等. 抗纤灵对 5/6 肾切除诱导的慢性肾纤维化小鼠模型不同时期 Col I、 α -SMA、FN 的影响 [J]. *中成药*, 2017, 39(1): 181-184.

[28] 王瑞鑫,陈刚,何立群. 抗纤灵方抑制肾络病慢性肾衰竭大鼠 TGF- β /P13K/Akt 信号旁路的实验研究 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2016, 17(6): 480-483.

[29] 王水华,陈帮明,刘永芳,等. 排毒保肾丸对肾纤维化大鼠肾组织 TGF- β_1 /Smad 信号通路的影响 [J]. *中医杂志*, 2015, 56(9): 792-795.

[30] 成月英. 肾缺血再灌注损伤机制研究与药物影响 [J]. *医学研究与教育*, 2013, 30(5): 75-78.

[31] 钱盈盈,严玉澄,沈玥,等. Klotho 在急性缺血再灌注

- 性肾损伤中的变化及其与凋亡的关系[J]. 上海交通大学学报:医学版,2014,34(6):788-793.
- [32] 张长明,何立群,黄中迪. 抗纤灵冲剂对肾缺血-再灌注大鼠抗氧化系统的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2002,3(2):74-76.
- [33] 黄中迪,何立群,张长明. 抗纤灵冲剂对肾脏急性缺血再灌注大鼠血流动力学的影响[J]. 上海实验动物科学,2002,22(4):218-222.
- [34] 陆晓东,何立群. 抗纤灵冲剂对肾缺血再灌注的实验研究[J]. 中医药研究,2000,16(6):40-41.
- [35] 张悦,李靖,刘克剑,等. 抗纤灵对阿霉素肾病大鼠 Smads 信号通路分子的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2007,27(12):1094-1098.
- [36] 吴锋,张新志,黄迪,等. 动态观察抗纤灵冲剂对单侧输尿管梗阻及再通后大鼠血脂变化的影响[J]. 中华中医药杂志,2011,26(4):675-678.
- [37] 张新志,吴锋,黄迪,等. 抗纤灵冲剂对单侧输尿管梗阻模型大鼠肾功能的影响[J]. 时珍国医国药,2010,21(10):2451-2453.
- [38] 张新志,黄迪,何立群,等. 抗纤灵颗粒对单侧输尿管梗阻模型大鼠肾组织 NO、cNOS、iNOS 的影响[J]. 辽宁中医杂志,2010,37(7):1382-1384.
- [39] 董飞侠,张新志,吴锋,等. 抗纤灵对单侧输尿管梗阻大鼠肾脏纤维化基因与蛋白表达的影响[J]. 中华中医药学刊,2010,28(7):1380-1382.
- [40] 刘煜敏,张悦,何立群,等. 抗纤灵抗大鼠肾间质纤维化的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志,2007,27(10):901-904.
- [41] 刘煜敏,张悦,何立群,等. 抗纤灵方对单侧输尿管梗阻大鼠 TGF- β_1 -Smad 通路的影响[J]. 中国病理生理杂志,2008,24(12):2423-2427.
- [42] 张悦,刘煜敏,陆海英,等. 抗纤灵方对单侧输尿管梗阻大鼠肾组织肝细胞生长因子 mRNA 及细胞外信号调控蛋白激酶 1/2 和 p38 磷酸化的影响[J]. 中西医结合学报,2007,5(6):656-660.
- [43] DONG F X, ZHANG X Z, WU F, et al. The effects of kangxianling on renal fibrosis as assessed with a customized gene chip[J]. J Tradit Chin Med, 2012, 32(2):229-233.
- [44] 吴锋,何立群. 单侧输尿管梗阻模型肾纤维化的中医药研究进展[J]. 辽宁中医杂志,2010,37(6):1168-1171.
- [45] 姚兰,李均. 肾纤维化 MAPK 相关信号通路及中医药干预的研究进展[J]. 中华中医药杂志,2015,30(7):2431-2433.
- [46] 王水华,陈帮明,刘永芳,等. 排毒保肾丸对 5/6 肾切除大鼠肾纤维化的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2015,35(1):81-87.
- [47] 王超,杨翠,汤水福,等. 从三因制宜理论探讨岭南地区慢性肾衰竭的病机与治疗[J]. 新中医,2017,49(8):189-191.
- [48] 杨婧,严睿俊,王琛,等. 肾衰 II 号方对慢性肾脏病患者肾功能及炎症因子的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2014,21(12):15-18.
- [49] 王超,黎志彬,肖幸,等. 升降浊胶囊对 5/6 肾切除大鼠肾功能及炎症损伤的影响[J]. 广州中医药大学学报,2018,35(4):679-683.
- [50] 吉晶,何立群. 中西医防治肾纤维化的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(19):221-228.
- [51] 付旭,李均,阳小敏,等. 黄芪丹参颗粒药对干预肾纤维化 Wnt/ β -catenin 信号通路的实验研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2014,16(1):103-108.
- [52] 孙亭如,姚源璋. 肾纤维化中西医治疗进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2014,15(12):1126-1128.
- [53] 秦军燕,王琛. 扶正化痰法防治肾纤维化的研究进展[J]. 中华中医药杂志,2014,29(10):3180-3183.
- [54] 王颖,麻志恒,钟利平,等. 抗纤灵方对 5/6 肾切除小鼠 p38MAPK/NF- κ Bp65 介导的炎症因子的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2017,37(3):365-370.
- [55] 麻志恒,钟利平,余柯娜,等. 抗纤灵对 5/6 肾切除诱导的慢性肾纤维化小鼠模型不同时期 Col I、 α -SMA、FN 的影响[J]. 中成药,2017,39(1):181-184.
- [56] 陈建,曾莉,陈刚,等. 抗纤灵方对 Ang II 诱导肾纤维化小鼠肾组织 α -SMA 和 I 型胶原的影响[J]. 中华中医药杂志,2017,32(2):739-742.
- [57] 王瑞鑫,陈刚,何立群. 抗纤灵方抑制肾络病慢性肾衰竭大鼠 TGF- β /PI3K/Akt 信号旁路的实验研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2016,17(6):480-483.
- [58] 贺雨,吴俊标,肖博允,等. 芪丹方对 5/6 肾切除所致慢性肾衰竭大鼠的保护作用及机制[J]. 中药新药与临床药理,2018,29(4):393-398.
- [59] 余柯娜,麻志恒,钟利平,等. SD 大鼠与 C57 小鼠 5/6 肾切除慢性肾功能衰竭模型的比较[J]. 中国比较医学杂志,2015,25(8):48-53.
- [60] 王来亮,罗群. 缺血性急性肾损伤病理生理研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2013,14(10):924-926.
- [61] 麻志恒,钟利平,余柯娜,等. 抗纤灵治疗慢性肾功能衰竭的动物实验研究述评[J]. 河南中医,2017,37(4):605-608.

[责任编辑 周冰冰]