

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.15.010

• 临床研究 •

血管紧张素受体阻断剂联合冬虫夏草对肾小球肾炎临床疗效观察*

韩雪纯^{1#} 张 烨^{2#} 栾军军¹ 冉孟萍¹ 周 华^{1Δ}

(1 中国医科大学附属盛京医院第一肾脏内科 辽宁 沈阳 110000 ; 2 河北省人民医院 河北 石家庄 050000)

摘要 目的:探讨血管紧张素受体阻断剂联合冬虫夏草对肾小球肾炎的临床疗效。**方法:**选取 2011 年 1 月至 2015 年 3 月期间我院收治的 340 名尿检符合蛋白尿或血尿的患者作为研究资料,按治疗方式将研究对象分为 A 组(单纯百令组)、B 组(奥美沙坦组)、C 组(除去奥美沙坦外的其他 ARB 组)、D 组(所有 ARB 组)、E 组(奥美沙坦联合百令组)、F 组(除去奥美沙坦外的其他 ARB 联合百令组)、G 组(所有 ARB 联合百令组),于服药 1、2、3 个月跟踪随访尿微量白蛋白、尿 $\alpha 1$ 微量球蛋白、血尿、血生化等指标的变化。**结果:**与单纯百令组相比,单独应用 ARB 组或 ARB 联合百令胶囊组在降低肾小球性蛋白尿方面显示出了良好的疗效($P < 0.05$);在降低肾小管蛋白尿方面,单独应用 ARB 仅在 1 月组显示出明显效果,而 ARB 联合百令治疗则在 1-3 个月均显示出持续的缓解($P < 0.05$);无论单用 ARB 还是 ARB 联合百令对于血生化指标的显著影响仅体现在治疗 1 个月内($P < 0.05$)。**结论:**常规应用 ARB 类药物治疗同时,加用冬虫夏草治疗,可以更加有效的降低蛋白尿,保护肾小管功能,对于改善患者病情及延缓疾病发展具有重要意义。

关键词:血管紧张素受体阻断剂;冬虫夏草;肾小球肾炎;尿微量白蛋白;尿 $\alpha 1$ 微量球蛋白

中图分类号:R692.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)15-2853-05

A Clinical Observation of the Effect of ARB Combining with Cordyceps Sinensis during Therapy Towards Glomerulonephritis*

HAN Xue-chun^{1#}, ZHANG Ye^{2#}, LUAN Jun-jun¹, RAN Meng-ping¹, ZHOU Hua^{1Δ}

(1 Department of nephrology, The Affiliated Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning, 110000, China;

2 Hebei General Hospital, Shijiazhuang, Hebei, 050000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical effect of ARB combining with cordyceps sinensis during therapy towards glomerulonephritis. **Methods:** From January 2011 to March 2015, 340 cases of proteinuria or hematuria patients in our hospital were selected as the research data. According to different treatments, subjects can be divided into group A (bailing capsule); group B (olmesartan); group C (other ARBs except for olmesartan); group D (all ARBs); group E (olmesartan + bailing capsule); group F (other ARBs except for olmesartan + bailing capsule); group G (all ARBs + bailing capsule). Urinary microalbumin, $\alpha 1$ microglobulin, hematuria, serological characteristics were followed up for 1, 2 and 3 months after taking medicine. **Results:** Contrast with bailing group, ARBs or ARBs + bailing capsule showed excellent efficacy in reducing glomerular proteinuria ($P < 0.05$). ARBs showed significant efficacy in reducing tubular-proteinuria only within 1 month of treatment, whereas ARBs + bailing revealed sustained remission in 1-3 month ($P < 0.05$). The significant influence on serological characteristics in either ARBs or ARBs + bailing was only reflected within 1 month of treatment ($P < 0.05$). **Conclusion:** The routine application of ARB + cordyceps sinensis therapy can reduce proteinuria more effective as well as protect renal tubular function, which has significance in improving patients' conditions and delaying the development of disease.

Key words: ARB; Caterpillar fungus; Glomerulonephritis; Microalbuminuria; $\alpha 1$ microglobulin

Chinese Library Classification(CLC): R692.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)15-2853-05

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81770698;81370835);辽宁省重点研发指导计划项目(2019JH8/10300009);

辽宁省攀登学者资助项目(2013222)

为共同第一作者

作者简介:韩雪纯(1996-),硕士研究生,主要研究方向:肾脏病学,E-mail: hansally_cmu@163.com;

张烨(1990-),硕士研究生,主要研究方向:肾脏病学,E-mail: 982405999@qq.com

Δ 通讯作者:周华(1967-),博士生导师,教授,主要研究方向:肾脏病学,E-mail: huazhou_cmu@163.com,电话:18940251607

(收稿日期:2019-12-28 接受日期:2020-01-23)

前言

肾小球肾炎是以蛋白尿、血尿等为主要临床表现的疾病,随着疾病的发展,会逐渐出现不同程度的肾功能障碍。但因其常常隐匿发展,早期临床症状不典型,有时发现时已至终末期肾脏病阶段(end stage renal disease, ESRD)。在我国,肾小球肾炎仍是 ESRD 发生的重要疾病来源^[1]。除了遗传及生活方式,高血压和尿蛋白逐渐成为导致肾小球疾病进展为 ESRD 的主要因素^[2]。有文献报道,蛋白尿通过系膜毒性和小管毒性不断加重肾脏病的进展,其减少对延缓 ESRD 有着重要的作用^[3]。血管紧张素受体阻断剂(angiotensin receptor blocker, ARB)被证实不仅有降压效果,还对肾小球疾病患者具有不依赖降压的降低尿蛋白的作用,从而使 ARB 成为治疗慢性肾脏病(CKD)患者高血压的首选用药^[4]。冬虫夏草是一种纯天然的植物成份,研究报告冬虫夏草可在治疗原发性肾病综合征、糖尿病肾病及减少腹膜透析患者腹膜纤维化中发挥作用^[5-7],同时也有多项临床试验证实其在慢性肾脏病辅助治疗中的良好效果^[8-10]。百令胶囊化学组成成分与天然冬虫夏草类似,具有多种有益成分如核苷、碱基、氨基酸、多糖、甘露醇、维生素等^[11]。其主要通过①调节免疫,减少免疫复合物在肾小球中的沉积^[12]。②促进受损小管细胞修复^[13,14]、减轻肾间质纤维化^[15,16]。③降低血脂血症、改善血管收缩、降低肾小球内压^[17,18]等延缓慢性肾脏病进展。但如何用药能最大限度地控制蛋白尿仍然是减缓 CKD 进展的主要话题。本研究应用不同的血管紧张素受体阻断剂联合冬虫夏草(本文以百令胶囊为例)治疗原发病为肾小球肾炎,进展为 CKD 的患者。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选择我院 2011 年 1 月至 2015 年 3 月收治的 340 例尿检符合蛋白尿或血尿的患者作为研究资料,按治疗方式分为 A 组(单纯百令组)、B 组(奥美沙坦组)、C 组(除去奥美沙坦外的其他 ARB 组)、D 组(所有 ARB 组)、E 组(奥美沙坦联合百令组)、F 组(除去奥美沙坦外的其他 ARB 联合百令组)、G 组(所有 ARB 联合百令组)。纳入标准:经尿检符合蛋白尿或血尿的肾小球肾炎患者;患者年龄大于 16 岁,小于 85 岁;排除标准:未用 ARB 治疗的高血压患者;已应用激素及免疫抑制剂治疗的患者;诊断为糖尿病肾病的患者。7 组患者一般临床资料比较(年龄、性别、原发病、并发症)的比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 治疗方案

按肾小球肾炎患者接受的治疗方案分为单纯血管紧张素受体阻断剂(ARB),单纯冬虫夏草(百令胶囊),及 ARB 联合百令胶囊治疗蛋白尿 3 大组别。由于调查过程中存在奥美沙坦临床应用量大,且患者使用 ARB 类的药物不全相同的情况,进一步完善 ARB 类别下各种不同药物疗效比较,根据所接受治疗方案分为如下 7 组:

A 组 单纯百令组,应用百令胶囊(杭州中美华东制药),1.5 g,3 次/d。

B 组 单纯奥美沙坦组,应用傲坦 20 mg,1 次/d。

C 组 其他 ARB 组(除奥美沙坦外应用其他任何一种 ARB 类药物),应用缬沙坦 80 mg,1 次/d,替米沙坦 80 mg,1 次/d,氯沙坦 50 mg,1 次/d,坎地沙坦 8 mg,1 次/d。

D 组 所有 ARB(奥美沙坦组与其他 ARB 组的总和)。

E 组 奥美沙坦联合百令组,单纯傲坦 20 mg,1 次/d 联合百令胶囊 1.5 g,3 次/d。

F 组 其他 ARB 联合百令组,在除奥美沙坦外应用其他 ARB 的基础上联合应用百令胶囊 1.5 g,3 次/d。

G 组 所有 ARB 联合百令组,在所有 ARB 组基础上联合应用百令胶囊 1.5 g,3 次/d。

1.3 实验室指标

观察 7 组患者治疗前及治疗后 1-3 个月化验指标差异。

(1)尿的指标:尿微量白蛋白(uMA, mg/L)、尿 $\alpha 1$ 微量球蛋白($\alpha 1$ -MG, mg/L)、尿常规:红细胞每高倍视野(uRBC, 个数/HPF)(2)血液指标:血白蛋白(sAlb, g/L)、肾功能指标:血肌酐(sCr, μ mol/L)、血尿素氮(BUN, mmol/L)、血清胱抑素 C(sCys-C, mg/L)、估算肾小球滤过率(eGFR, mL/min)、以及血尿酸(sUA, μ mol/L)。

1.4 统计学分析

实验结果采用 GraphPad Prism 统计软件进行统计学分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,每组治疗方案治疗前后采用配对 t 检验,两组之间采用独立样本 t 检验;多组之间差异采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般临床资料介绍

7 组患者一般临床资料比较(年龄、性别、原发病、并发症)的比较差异无统计学意义,具有可比性($P > 0.05$),见表 1。

2.2 ARB 联合百令对尿微量白蛋白的疗效比较

单纯百令胶囊组未见统计学差异($P > 0.05$)。单纯血管紧张素受体阻断剂,以奥美沙坦为代表可在开始治疗 1-3 月内明显缓解肾小球性蛋白尿($P < 0.05$,其他 ARB 组未显示统计学意义,可能与样本量过小有关)。血管紧张素受体阻断剂联合冬虫夏草百令胶囊在 1-3 月内均可以明显缓解肾小球性蛋白尿($P < 0.05$)。当 ARB 联合百令治疗与各自单纯 ARB 治疗组相比较,尿蛋白的降低幅度显著增高,组间统计学差异明显增大。ARB 联合百令治疗三个月后与各自单纯 ARB 治疗组相比较,尽管组间样本量相近,但是尿蛋白的降低表现出显著的统计学差异($P < 0.05$),见表 2。

2.3 ARB 联合百令对尿 $\alpha 1$ 微球蛋白的疗效比较

单纯百令胶囊组未见统计学差异($P > 0.05$)。单纯血管紧张素受体阻断剂在开始治疗 1 月内明显缓解肾小管性蛋白尿($P < 0.05$),但在 2-3 个月时未见类似效果。而 ARB 联合百令组 1-3 个月都显示出可以明显降低 $\alpha 1$ 微球蛋白($P < 0.05$),见表 3。

2.4 ARB 联合百令对肾小球肾炎血尿的疗效

无论是单用 ARB 或是 ARB 联合百令都无显著性差异($P > 0.05$),见表 4。

2.5 ARB 联合百令对肾小球肾炎血生化指标的影响

单用 ARB 组在 1 个月时对血肌酐降低有统计学意义($P < 0.05$),在 2、3 个月时未再显示有统计学意义($P > 0.05$),可能

与疾病进展有关,ARB 联合百令组在 1 个月时显示有增效作用($P<0.05$),但是在 2、3 月时未显示此作用($P>0.05$)。无论是单用 ARB 或是 ARB 联合百令对于尿素氮、胱抑素 -C、血清白蛋白及尿酸都无显著性差异($P>0.05$),见表 5。

3 讨论

我国慢性肾脏疾病(CKD)的患病率高达 10.8%,CKD 如不能在早期及时有效地进行控制,将不可避免地发展为终末期肾病(ESRD),进而导致患者必须依赖肾脏替代疗法(RRT)维持生命,造成巨大的患者家庭及社会经济负担^[9]。肾脏纤维化是所有慢性肾脏病患者的最终结局,而肾小管间质纤维化的程

表 1 每组患者基本信息

Table 1 Some general information of patients in each group

Treatment groups	N	Sex Ratio (male : female)	Age	Protopathy	Complications
A group	27	13:14	44.15±14.44	GN	No
B group	110	53:57	47.50±14.85	GN	No
C group	40	24:16	44.73±14.83	GN	No
D group	150	77:73	46.76±14.59	GN	No
E group	142	77:65	45.66±14.37	GN	No
F group	21	7:14	43.44±17.28	GN	No
G group	163	84:79	45.36±14.74	GN	No

Note: A group: bailing capsule; B group: olmesartan; C group: other ARBs(any other ARB except for olmesartan); D group: all ARBs; E group: olmesartan+bailing capsule; F group: other ARBs+bailing capsule; G group: all ARBs+bailing capsule, * $P<0.05$.

表 2 7 组患者对不同药物治疗 1—3 月后尿微量白蛋白测定结果(mg/L)

Table 2 Urinary microalbumin (mg/L) after 1-3 months of different drug treatment in 7 groups(mg/L)

Treatment groups	1 month		2 month		3 month	
	Before	After	Before	After	Before	After
A group	674.4±193.3	534.8±150	298.8±12.8	346.9±113.7		
B group	402.5±57.28	253±44.12*	396.3±67.37	238.3±43.8*	484.2±104.4	321.8±61.3
C group	496.1±141	349.9 ±120.1	993.3±350.2	392.6±141*	594±274.1	279.9±97.43
D group	427±55.92	278.4 ±45.14*	523±99.41	267±45.04*	465.7±75.47	294.2±52.5*
E group	831.7±103	500±80.96*	848.5±167.4	395.1±97.78*	455.6±86.51	223.8±76.2*
F group	686.7±163.6	512.3±146.7	537.6±137.6	352.2±149.7	1004±527.1	260.5±100.3*
G group	812.6±91.9	501.6±72.75*	831.6±141.1	398.6±85.79*	569±116.2	281.3±64.53*

Note: A group: bailing capsule; B group: olmesartan; C group: other ARBs (any other ARB except for olmesartan); D group: all ARBs; E group: olmesartan+bailing capsule; F group: other ARBs+bailing capsule; G group: all ARBs+bailing capsule, * $P<0.05$.

表 3 7 组患者对不同药物治疗 1—3 月后尿 a1 微球蛋白测定结果(mg/L)

Table 3 Urinary a1 microglobulin (mg/L) after 1-3 months of different drug treatment in 7 groups(mg/L)

Treatment groups	1 month		2 month		3 month	
	Before	After	Before	After	Before	After
A group	41.35±14.07	24.98±4.22				
B group	32.45±9.89	22.7±5.85*	29.7±5.8	31.88±12.25	27.2±7.71	35.24±14.17
C group	22.78±2.66	20.82±3.44	34.36±7.18	23.82±4.36	24.83±4.65	19.83±3.81
D group	29.98±7.39	22.22±4.43*	29.82±3.98	26.52±7.52	23.37±4.57	26.42±8.08
E group	29.32±2.8	21.3±2.71*	31.75±4.37	18.79±2.86*	33.19±9.34	21.39±5.01
F group	23.59±8.3	14.53±2.66	20.9±7.38	10.93±3.17	21.5±11.35	12.3±3.56
G group	28.6±2.65	20.45±2.41*	30.32±3.94	17.76±2.54*	30.22±7.26	19.37±3.84*

Note: A group: bailing capsule; B group: olmesartan; C group: other ARBs (any other ARB except for olmesartan); D group: all ARBs; E group: olmesartan+bailing capsule; F group: other ARBs+bailing capsule; G group: all ARBs+bailing capsule, * $P<0.05$.

表 4 7 组患者对不同药物治疗 1—3 月后尿常规红细胞测定结果 (/HP)
Table 4 Urine erythrocyte assay after 1-3 months of different drug treatment in 7 groups (/HP)

Treatment groups	1 month		2 month		3 month	
	Before	After	Before	After	Before	After
A group	19.71±9.62	30.04±18.15				
B group	14.63±3.24	11.45±2.82	9.1±3.28	5.43±1.42	17.16±7.49	9.32±2.78
C group	10.59±3.35	5.55±1.49*	18.14±7.05	11.72±3.5	10.36±6.39	5.82±3.18
D group	13.45±2.49	9.73±2.06	10.76±2.73	7.4±1.34	15.18±4.38	7.8±1.68
E group	9.77±3.6	7.19±2.09	5.01±1.39	2.53±0.53	9.37±4.07	8.64±3.12
F group	10.44±4.46	15.13±6.14	5.34±2.18	10.92±7.15		
G group	9.87±3.1	8.49±2.03	5.05±1.21	3.8±1.27	10.76±4.15	8.17±2.63

Note: A group: bailing capsule; B group: olmesartan; C group: other ARBs (any other ARB except for olmesartan); D group: all ARBs; E group: olmesartan+bailing capsule; F group: other ARBs+bailing capsule; G group: all ARBs+bailing capsule, * $P<0.05$.

表 5 药物治疗 1-3 个月各组血生化指标的比较
Table 5 serological characteristics after 1-3 months of different drug treatment

Test index	Treatment groups	1 month		2 month		3 month	
		Before	After	Before	After	Before	After
sCr							
male	D group	96.1±4.3	87.6±4.1*	105.5±12.3	93.8±10.5*	94.4±8.4	90.2±8.16
	G group	107.7±6.5	93.6±4.78*	112.9±10.7	101±7.24	116±14.4	104±6.66
female	D group	97.9±9.5	89.5±6.98	96.8±11.4	90.3±7.61	91.3±15	104±13.5
	G group	92.5±10.2	81.1±7.74	103±26.6	90.3±15.9	98.8±23.3	81.6±12.3
eGFR	D group	77.3±4.3	83.8±4.3*	73.2±6.08	77.5±5.85	82.02±6.6	80.05±7.34
	G group	76.8±4.14	87.3±3.8*	71.56±5.9	78.34±6	72.4±7.78	78.04±5.96
BUN	D group	6.8±0.34	7.2±0.36	7.7±0.56	7.5±0.61	7.1±0.79	7.6±0.76
	G group	7.2±0.59	7.2±0.49	6.6±0.56	6.9±0.61	6.8±0.68	7.8±0.82
sCys-C	D group	1.44±0.1	1.42±0.1	1.61±0.16	1.65±0.17	1.52±0.23	1.49±0.22
	G group	1.36±0.08	1.34±0.08	1.4±0.16	1.38±0.15	1.42±0.17	1.5±0.17
uAlb	D group	42.2±1.5	42.12±1.48	43.96±1.49	42.73±1.68	44.67±2.7	42.43±4.31
	G group	40.4±1.6	40.6±1.53	44.2±1.8	45.71±1.02	42.08±1.8	44.88±1.05
sUA	D group	436±19.4	402.5±19.3*	449.4±38.2	405.9±38.9	397.1±39.4	387.3±37.5
	G group	503±23.3	440.8±20.2	499.9±40.4	463.7±28.5	478±57.2	414.1±31.4

Note: D group: all ARBs; G group: all ARBs+bailing capsule, * $P<0.05$.

度是促进 CKD 进展的关键^[20],发病机制可能与高代谢所致肾小管耗氧量增加、活性氧自由基增多、补体旁路激活引起的免疫损伤等因素有关^[21]。

肾小球性蛋白尿的控制对于延缓肾功能恶化至关重要,肾素-血管紧张素系统(RAS)在慢性肾脏损害的发病机制中有重要作用。血管紧张素 II 受体在肾脏的系膜区有广泛分布,具有调节肾脏的血流量、水钠重吸收的功能^[22]。大量实验证明 ARB 不仅有降压作用,还被证实具有不依赖血流动力学降压效应的降尿蛋白作用,因此血管紧张素受体阻断剂已广泛应用于肾小球蛋白尿的治疗^[23]。通过本实验,我们发现单独应用

ARB 组在降低肾小球性蛋白尿方面显示出了良好的疗效,其降低肾小球性尿蛋白的机制可通过以下几方面来解释:① ARB 能扩张肾小球动脉,与入球小动脉比较其扩张出球小动脉作用更强,由此降低肾小球内高滤过压,改善了肾小球所谓的 "三高" 状态,即高压、高滤过及高灌注状态^[24],并且可以减少缓激肽降解,使其血清浓度升高,缓激肽具有扩血管作用,从而降低尿蛋白的排泄率,减轻蛋白尿^[25],② 具有足细胞保护作用。ARB 类通过降低足细胞损伤相关蛋白的产生来减轻足细胞损伤,降低蛋白尿的产生,蛋白尿的减少进一步减轻了对系膜区及对足细胞的损伤,形成了良性循环^[26]。③ 同时有报道 ARB 还具有缓

解高脂血症,调节免疫炎症系统和肾脏基因表达功能。研究者们发现应用 ARB 及 ACEI 通过稳定高密度脂蛋白(HDL)受体起到了抗氧化作用,对血液动力学不稳定的维持透析(Maintenance hemodialysis, MHD)患者不失为一个良好的治疗方案,而相比于 ACEI 类,ARB 所表现出的 HDL 炎症反应更小^[27]。巨噬细胞在损伤肾小球和介导多种肾炎疾病的发生中起着重要作用,ARB 类药物可通过表达单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1),抑制巨噬细胞向肾小球的浸润,延缓肾脏损害^[28-30],也可通过调控足细胞表达 KLF4 因子起到降低肾素分泌及蛋白尿形成的作用^[31]。

另外,在本实验中,ARB 联合百令胶囊组在降低肾小球性蛋白尿方面都显示出了良好的疗效,但是单用百令胶囊未显示明显降肾小球性蛋白尿的趋势,可能与百令胶囊对 ARB 合用起到协同作用,共同增强降尿蛋白及保护肾脏功能有关,这在苏波等人的研究中也得到了证实^[32]。

在降低肾小管蛋白尿方面,本研究显示单独应用 ARB 并未显示明显降 α_1 -微球蛋白趋势,仅在 1 个月时显示出效果。而联合百令治疗在 1-3 个月均显示出良好的效果,说明 ARB 联合百令治疗能降低肾小管性蛋白尿,有效改善损伤的肾小管功能。有研究发现应用厄贝沙坦联合百令治疗糖尿病肾病患者时,加用百令后肾小管功能蛋白如 α_1 -微球蛋白,NAG 等指标较单用厄贝沙坦有明显降低,这可能是由于百令胶囊对损伤的肾小管细胞的修复作用及抑制肾小管上皮-间充质转变来实现^[33]。本实验入组标准中排除了糖尿病肾病患者,因此联合治疗时百令胶囊是否在非糖尿病导致的肾小球肾炎患者中通过相同机制降低肾小管损伤还有待进一步研究。

综上所述,肾小球肾炎的患者单用百令胶囊的效果不太理想,但是在常规应用 ARB 类药物治疗同时,加用冬虫夏草治疗,可以更加有效的降低蛋白尿,保护肾小管功能,对于改善患者病情及延缓疾病发展具有重要意义,其协同机制有待进一步研究。

参考文献(References)

- [1] Yang C, Wang H, Zhao X, et al. CKD in China: Envolving Spectrum and Public Health Implications [J]. Am J Kidney Dis, 2019 [Online ahead of print]
- [2] 韩全乐, 刘晓莹, 尚小明. 慢性肾病相关危险因素[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(13): 3301-3306
- [3] Angela C Webster, Evi V Nagler, Rachael L Morton, et al. Chronic Kidney Disease[J]. The Lancet, 2017, 389(10075): 1238-1252
- [4] Koppe L, Fouque D. The Role for Protein Restriction in Addition to Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in the Management of CKD[J]. Am J Kidney Dis, 2019, 73(2): 248-257
- [5] 陈娣, 吴甫民. 百令胶囊辅助治疗原发性肾病综合征疗效及对细胞免疫功能、微炎症状态的影响[J]. 陕西中医, 2017, 38(12): 1670-1672
- [6] 牛聪, 李惠. 百令胶囊联合辛伐他汀对糖尿病肾病患者肾功能及氧化应激水平的影响 [J]. 国外医学 (医学地理分册), 2019, 40(3): 275-276, 302
- [7] 姚素花, 麦李明, 石俊婷. 虫草制剂对腹透患者腹透液中 TGF- β 1、VEGF 及 FN 水平的影响分析 [J]. 陕西中医, 2017, 38 (11): 1534-1535
- [8] 康晓静, 谭丽杰. 冬虫夏草制剂治疗慢性肾小球肾炎蛋白尿的应用探讨[J]. 中医临床研究, 2019, 11(12): 1674-7860
- [9] Mo Yi-hao, Wang Li, Zeng Li, et al. Effect of bailing capsules on renal function and clinical effect on primary chronic glomerulonephritis in the patients [J]. World Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2019, 14(8): 1127-1130
- [10] 于童. 替米沙坦与百令胶囊联合用药方案在慢性肾小球肾炎中的临床应用[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(2): 119-120
- [11] 黄雪峰, 黄宝菊, 郑方毅. 冬虫夏草成分及其药理作用研究进展[J]. 福建农业科技, 2015, 8: 69-73
- [12] 石新慧, 李红. 缬沙坦联合百令胶囊治疗肾性蛋白尿的疗效观察 [J]. 中国实用医刊, 2009, 36(3): 30-33
- [13] 李英, 宋淑玲, 郭蓉, 等. 百令胶囊在肾病治疗中的临床应用进展 [J]. 人民军医, 2017, 60(11): 1141-1143
- [14] 李强. 百令胶囊降低尿蛋白的作用机制研究进展 [J]. 中国医药指南, 2014, 12(8): 32-33
- [15] 李暖, 杨胜达. α -平滑肌肌动蛋白在大鼠肾小管间质纤维化中的表达及意义[J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 17(22): 1311-1312
- [16] Zhu Ge-li, Yu Ye-an, Chen Wan-xian, et al. Effect of Bailing Capsule Combined with Reduced Glutathione on Renal Fibrosis in Rats with Unilateral Ureteral Obstruction[J]. Chinese Journal of Microcirculation, 2019, 29(1): 48-51
- [17] 刘宏伟, 林艺章. 冬虫夏草防止肾脏病实验研究进展[J]. 中医杂志, 1997, 38(9): 63-65
- [18] Chen Tong, Wang Xiao, Xu Bo-jun. Curative effects of the Bailing tablet on 39 patients with chronic kidney disease [J]. Clinical Journal of Chinese Medicine, 2017, 9(36): 106-107
- [19] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey [J]. Lancet, 2012, 379(3): 815-822
- [20] Humphreys, B. D. Mechanisms of Renal Fibrosis [J]. Annual Review of Physiology, 2018, 80(1): 309-326
- [21] Chadban SJ, Brilganti EM, Kerr PG, et al. Prevalence of kidney damage in Australian adults: the AUSDiab kidney study[J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 14 (Suppl 2): 131-138
- [22] 肖兵民, 朱妙珍. 血管紧张素 II 受体在肾脏中的分布与功能 [J]. 医学综述, 2001, 7(4): 212-213
- [23] 孟瑞. 厄贝沙坦联合百令胶囊对肾小管损害保护作用的临床观察 [J]. 西南国防医药, 2014, 12: 1334-03
- [24] Acourciere Y, BelaJlger A. Long-term comparison of Valsartan and enalapril on kidney function in hypertensive type 2 diabetics with early nephropathy[J]. Kidney Int, 2000, 58 (2): 762
- [25] Rall SG. Benefits of blood pressure reduction in diabetic patients[J]. J Hypertens(Suppl), 2003, 21(6): 31-36
- [26] 陈孜瑾. 血管紧张素 II 受体拮抗剂降蛋白尿及肾脏保护研究进展 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2017, 26(5): 467-470
- [27] R Kaseda, Y Tsuchida, JL Gamboa, et al. Angiotensin receptor blocker vs ACE inhibitor effects on HDL functionality in patients on maintenance hemodialysis [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2018, 28 (6): 582-591
- [28] Kluth DC, Erwig LP, Rees AJ. Multiple facets of macrophages in renal injury[J]. Kidney Int, 2004, 66: 542-557
- [29] Dandona P, Dhindsa S, Ghanim H, et al. Angiotensin II anti-inflammation: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition anti-angiotensin II receptor blockade [J]. J Hum Hypertens, 2007, 21: 20-27

- management training[J]. *Psicothema*, 2019, 31(2): 114-120
- [11] 舒良. 精神分裂症防治指南 (第1版)[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2007: 35-76
- [12] Yehya A, Ghuloum S, Mahfoud Z, et al. Validity and Reliability of the Arabic Version of the Positive and Negative Syndrome Scale[J]. *Psychopathology*, 2016, 49(3): 181-187
- [13] 周朝当, 贾淑春, 普建国. 自编住院精神病人《社会功能评定量表》: 信度、效度的初步检验[J]. *四川精神卫生*, 2004, 17(3): 144-146
- [14] Merlin T J, Rajkumar A P, Reem a S, et al. Construct validity and factor structure of Tamil version of Beck Cognitive Insight Scale to assess cognitive insight of patients with schizophrenia [J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2012, 24(1): 43-49
- [15] Lachar D, Bailley S E, Rhoades H M, et al. New subscales for an anchored version of the Brief Psychiatric Rating Scale: Construction, reliability, and validity in acute psychiatric admissions [J]. *Psychol Assess*, 2001, 13(3): 384-395
- [16] 李惠春. 精神分裂症长期药物治疗的评估与监测[J]. *中华精神科杂志*, 2018, 51(1): 66-67
- [17] Guo W, Liu F, Chen J, et al. Treatment effects of olanzapine on homotopic connectivity in drug-free schizophrenia at rest[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2017, 19(3): 5-23
- [18] Jingping Zhao, Kaida Jiang, Qingwei Li, et al. Cost-effectiveness of olanzapine in the first-line treatment of schizophrenia in China [J]. *J Med Econ*, 2019, 22(5): 439-446
- [19] Bighelli I, Salanti G, Reitmeir C, et al. Psychological interventions for positive symptoms in schizophrenia: protocol for a network meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(3): 192-198
- [20] Lorenzo Del Fabro, Giuseppe Delvecchio, Armando D'Agostino, et al. Effects of olanzapine during cognitive and emotional processing in schizophrenia: A review of functional magnetic resonance imaging findings[J]. *Hum Psychopharmacol*, 2019, 34(3): e2693
- [21] 白红娟, 王瑞, 王志忠. 精神分裂症患者实施家庭干预对其预后及照顾者心理状况的影响观察 [J]. *中国全科医学*, 2018, 21(1): 519-521
- [22] Ian Barnett, John Torous, Patrick Staples, et al. Relapse prediction in schizophrenia through digital phenotyping: a pilot study [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43(8): 1660-1666
- [23] 姚建军, 吴越, 杨雀屏, 等. 家庭干预对社区精神分裂症患者暴力行为的疗效及家属心理状况的影响 [J]. *中国康复*, 2016, 31(5): 327-330
- [24] Fujika K, Hiroshi T, Takahiko I, et al. Brief multifamily Psychoeducation for family members of patients with chronic major depression: a randomized controlled trial[J]. *BMC Psychiatry*, 2018, 18(1): 207-208
- [25] 康慧敏, 王斌红, 郝瑞军, 等. 药物联合认知行为疗法对精神分裂症患者自知力及社会功能恢复的对照研究 [J]. *中国药物与临床*, 2019, 19(16): 2814-2816
- [26] Yasuhiro Ogawa, Keita Fukuhara, Hiroyuki Tanaka, et al. Insight Into Illness and Defense Styles in Schizophrenia [J]. *J Nerv Ment Dis*, 2019, 207(10): 815-819
- [27] S de Jong, RJM van Donkersgoed, ME Timmerman, et al. Metacognitive reflection and insight therapy (MERIT) for patients with schizophrenia[J]. *Psychol Med*, 2019, 49(2): 303-313
- [28] 马晓倩, 刘淑妍, 罗兴伟, 等. 心理健康教育多元家庭治疗模式在重性精神疾病中的应用及进展[J]. *中国临床心理学杂志*, 2015, 23(2): 372-377
- [29] 乔云栓, 张士巧, 崔卫东, 等. 心理健康教育多元家庭治疗对严重精神障碍患者病耻感影响效果研究 [J]. *河北医药*, 2017, 39(3): 437-439
- [30] Emsley R, Oosthuizen PP, Koen L, et al. Symptom Recurrence Following Intermittent Treatment in First-Episode Schizophrenia Successfully Treated for 2 Years [J]. *J Clin Psychiatry*, 2012, 73(4): 541-547
- (上接第 2857 页)
- [30] Mii A, Shimizu A, Masuda Y, et al. Angiotensin II receptor blockade inhibits acute glomerular injuries with the alteration of receptor expression[J]. *Lab Invest*, 2009, 89: 164-177
- [31] Hayashi K, Sasamura H, Nakamura M, et al. Renin-angiotensin blockade resets podocyte epigenome through Kruppel-like Factor 4 and attenuates proteinuria[J]. *Kidney Int*, 2015, 88(4): 745-53
- [32] 苏波, 李向东, 李毅, 等. 厄贝沙坦联合百令胶囊治疗慢性肾小球肾炎的疗效观察[J]. *临床肾脏病杂志*, 2018, 18(5): 303-305
- [33] 熊琛. 百令胶囊对糖尿病肾病肾小管标志蛋白的影响[J]. *浙江医学*, 2011, 33(8): 1230-1231