

五苓散合真武汤治疗慢性肾病研究进展

冯黎馨,樊旭,黄钰莹

(辽宁中医药大学,辽宁 沈阳 110847)

摘要:五苓散和真武汤出自《伤寒论》,五苓散用于治疗膀胱气化不利引起的水肿,真武汤用于治疗脾肾阳虚引起的水湿积聚。研究发现,两者可用于治疗心脏、肾脏等相关疾病,其中,以治疗肾系疾病最为常见。慢性肾脏病包括慢性肾小球肾炎、肾病综合征、慢性肾功能衰竭、糖尿病肾病、心肾综合征等。总结近年来运用五苓散合真武汤治疗慢性肾脏病的研究,以期能更好地利用和发展其功效,为中医药治疗肾脏疾病提供参考。

关键词:五苓散;真武汤;慢性肾脏病;肾功能;水肿

DOI:10.11954/ytctyy.202402049

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

中图分类号:R256.51

文献标识码:A

文章编号:1673-2197(2024)02-0231-06



Research Progress of Wuling Powder Combined with Zhenwu Decoction in the Treatment of Chronic Kidney Disease

Feng Lixin, Fan Xu, Huang Yuying

(Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China)

Abstract: Wuling Powder and Zhenwu Decoction are from *Treatise on Febrile Diseases*. Wuling Powder is used to treat edema caused by adverse bladder vaporization, and Zhenwu Decoction is used to treat moisture accumulation caused by spleen-kidney Yang deficiency. With the progress of research, it is found that the two can be used in treating heart, kidney, and other related diseases, among which renal diseases are the most common. Chronic kidney disease includes chronic glomerulonephritis, nephrotic syndrome, chronic renal failure, diabetic nephropathy, cardio-renal syndrome, etc. By summarizing the recent studies on treating chronic kidney disease with Wuling Powder and Zhenwu Decoction, we hope to make better use of and develop its efficacy, and provide beneficial ideas for the TCM treatment of kidney disease.

Keywords: Wuling Powder; Zhenwu Decoction; Chronic Kidney Disease; Renal Function; Edema

- [54] LIU X K, ZHAO H M, WANG H Y, et al. Regulatory effect of Sishen pill on Tfh cells in mice with experimental colitis[J]. *Frontiers in Physiology*, 2020, 11: 589.
- [55] 王梦雪, 蒋青青, 黄佳琦, 等. 四神丸挥发油对溃疡性结肠炎小鼠滤泡辅助性T细胞亚群的调节作用[J]. *中药新药与临床药理*, 2022, 33(3): 293-299.
- [56] WANG Y, ZHU X, LIANG Y, et al. Sishen wan treats ulcerative colitis in rats by regulating gut microbiota and restoring the Treg/Th17 balance[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022, 2022: 1432816.
- [57] GE W, ZHOU B G, ZHONG Y B, et al. Sishen pill ameliorates dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis with spleen-kidney yang deficiency syndromes: role of gut microbiota, fecal metabolites, inflammatory dendritic cells, and TLR4/NF- κ B pathway [J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022, 2022: 6132289.
- [58] CHEN F, YIN Y T, ZHAO H M, et al. Sishen pill treatment of

- DSS-induced colitis via regulating interaction with inflammatory dendritic cells and gut microbiota[J]. *Frontiers in Physiology*, 2020, 11: 801.
- [59] ZHANG X Y, ZHAO H M, LIU Y, et al. Sishen pill maintained colonic mucosal barrier integrity to treat ulcerative colitis via Rho/ROCK signaling pathway[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, 2021: 5536679.
- [60] 吴玉泓, 郝民琦, 李海龙, 等. 基于自噬及凋亡探讨理中汤合四神丸对溃疡性结肠炎大鼠的保护作用[J]. *中成药*, 2022, 44(10): 3301-3306.
- [61] 郝民琦, 罗蓉, 王瑞琼, 等. 理中汤合四神丸对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎大鼠 JNK/Beclin 1/Bcl-2 信号通路相关蛋白及基因表达的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2022, 29(1): 65-72.
- [62] 龙健. 四神丸干预 miRNA-200/ZEB 信号通路调控记忆性 T 细胞治疗慢性结肠炎作用机制的研究[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2022.

(编辑: 张 聆)

收稿日期: 2023-04-14

基金项目: 辽宁省教育厅基本科研项目(LJKMZ20221307)

作者简介: 冯黎馨(1998—), 女, 辽宁中医药大学硕士研究生, 研究方向为中医药防治慢性肾病。E-mail: 306470726@qq.com

慢性肾脏病(Chronic kidney disease, CKD)指的是由慢性肾炎、糖尿病、高血压等引起肾功能受损的一种慢性疾病,包括肾脏结构改变和功能异常,且病程不少于3个月,其临床表现以水肿、蛋白尿、血尿为主^[1]。慢性肾脏病无对应的中医概念,在中医理论中,肾为封藏之本,主水液,对其具有调节作用,由CKD的症状和病机可知,其与“水肿”“虚劳”“关格”等中医病名相对应^[2]。在CKD发展过程中,肾阳亏虚会贯穿始终,且随着病情进展,肾阳虚的相关症状也随之加重,且夹杂痰湿、瘀血、浊毒等,故肾阳亏虚的程度与CKD病情进展会相互影响,形成恶性循环,当至病情后期时,肾阳虚证会伴随气虚、阴虚、血瘀等证候出现^[3]。目前,中医药治疗CKD取得良好进展,其以“治未病”思想为基础,对CKD的初期进行干预治疗,可有效延缓向肾衰竭期的发展,以达到未病先防,既病防变。五苓散与真武汤均是汉朝张仲景《伤寒论》中的方剂,两者均以利水渗湿为主要功效,有研究^[4-5]提示,两方可对患有肾系疾病大鼠的肾功能起到保护作用。现以中医学理论为基础,综述近年来以五苓散合真武汤为主的实验和临床研究,以供参考。

1 慢性肾小球肾炎

慢性肾小球肾炎(Chronic glomerulonephritis, CGN)是因各种因素引起肾小球损伤的一种疾病,属于自身免疫病,通常被称为“慢性肾炎”^[6]。CGN的主要临床症状为蛋白尿、血尿、水肿和高血压,在中医学中可将其称为“水肿”“腰痛”等。当前,西医对于CGN的治疗,多采取对症治疗,临床常用降压药和利尿剂,其缺点在于起效慢、疗效差、治疗时间长。近年来,研究发现,中西医结合可弥补单独使用西药治疗的缺点,治疗CGN的疗效优于单独使用西药治疗^[7]。

1.1 五苓散治疗CGN的疗效及机制

杨静等^[8]运用五苓散原方治疗CGN患者52例,结果显示,五苓散可有效降低CGN患者24h尿蛋白定量、血肌酐及尿素氮水平,使肾功能得到明显改善,且通过对比两组患者的炎症因子变化,提示五苓散具备抗炎功能,可以减少副作用,安全性较高。

在有关CGN的发病机制讨论中,有研究发现, NF- κ B作为一种可促进炎症反应发生的多效转录因子,由其主导的通路在接收信号后,会促使人体24h尿蛋白含量升高,造成肾功能损伤,对引发CGN起到关键作用^[9]。仇之森等^[10]发现,五苓散能够抑制NF- κ B的表达,减少炎症反应发生,从而

缓解CGN患者的病情进展。该研究还发现五苓散可能通过对Nrf2的调控来改善肾功能, Nrf2具备抗氧化功能,能够缓解氧化应激反应带来的损害,修复CGN小鼠的肾损伤^[10]。吴君等^[11]发现,五苓散可通过抑制Wnt4/ β -catenin信号通路表达,减缓CGN终末期出现的肾间质持续纤维化。

1.2 真武汤治疗CGN疗效及机制

罗昭强等^[12]选取60例CGN患者,予观察组(30例)服用加减真武汤,治疗后观察组临床总有效率(90.00%)远大于对照组(73.33%),提示真武汤治疗CGN有效。何丽换^[13]观察了70例CGN患者,以西药盐酸贝那普利片为对照组,加减真武汤作为观察组,治疗后两组患者肢体浮肿、畏寒、腰痛等临床症状得以好转,24h尿蛋白定量和尿白蛋白/尿肌酐水平均下降,且观察组各项指标均优于对照组,提示真武汤联合盐酸贝那普利可有效改善肾功能,对CGN的治疗效果更佳。于增利^[14]选取了94例脾肾阳虚型CGN患者,以卡托普利为对照组,观察组加用真武汤加减方,治疗后观察组24h尿蛋白定量和尿红细胞降低更明显,表明真武汤可以缓解患者的临床症状,利于CGN的治疗。

关于真武汤治疗CGN的机制,尹秀花等^[5]发现真武汤通过降低血管内皮生长因子、肿瘤坏死因子 α 、单核细胞趋化蛋白-1、白细胞介素-6水平来抑制炎症反应发生,保护肾脏免受炎性损害,从而使肾功能得到改善。

2 肾病综合征

肾病综合征(Nephrotic syndrome, NS)是一种因肾小球病变而导致的高蛋白尿和低白蛋白血症,以及水肿和高脂血症的疾病^[15]。临床上多用免疫制剂和糖皮质激素治疗NS,但有可能导致患者消化系统出现不良反应,影响治疗效果^[16]。NS属于中医学“水肿”“虚劳”范畴,其病位多在脾、肾,病理因素多以湿邪为主,其病因病机在于外邪侵袭、脾虚失运、肾虚失常、瘀血阻滞,临床以脾肾阳虚证多见。在治疗上,中医主张温肾利水,通阳化气^[17]。在NS的所有临床症状中,水肿最为常见,也是引起患者就医的最主要原因,西医通常使用袪利尿剂缓解,但长期使用有导致肾功能不全的可能^[18]。相较之下,临床研究提示,中药汤剂治疗NS的安全性优于西医激素类药物^[19-20],其中,以五苓散、真武汤最为常见。

2.1 五苓散治疗NS的疗效及机制

王晶晶等^[21]治疗NS患者时,对五苓散方进行了加减,治疗后,观察组患者水肿消退时间较常规

治疗的对照组患者短,且观察组 24 h 尿蛋白定量也相对下降更显著,且观察组血清白蛋白的水平高于对照组,故说明五苓散加减方既改善水肿症状,也很好保护了肾脏功能,减少了白蛋白流失。王瑞等^[19]在对照组患者采用强的松等西医综合治疗的基础上,运用五苓散联合腹针治疗 40 例观察组 NS 患者,治疗后,两组患者血清白蛋白、尿蛋白定量和血脂均有所改善,除水肿等临床症状缓解外,五苓散疗法还降低了使用激素带来的不良反应发生率。李蓓^[22]采用五苓散联合甲泼尼龙治疗 NS 患者,结果显示,治疗组患者总有效率更高,且总胆固醇等结果也显示治疗组的效果优于对照组,提示五苓散与甲泼尼龙联合使用较甲泼尼龙单用疗效更好。

NS 发病基础主要在肾小球滤过率增加和足细胞受损两方面,发病机制集中于由免疫细胞主导的功能紊乱引发免疫失常,李邱梦^[23]通过 Meta 分析得到五苓散对 NS 的作用机制主要集中于调节水液代谢和保护肾功能;五苓散提取物可控制大鼠的水通道蛋白表达,从而调节抗利尿激素水平,减少肾脏对水的重吸收,且猪苓中含有的类固醇和多糖等物质均对肾脏起到保护作用。

2.2 真武汤治疗 NS 的疗效及机制

孙静^[24]对观察组 36 例 NS 患者进行真武汤联合艾灸治疗发现,其总有效率较用速尿片的对照组高,观察组 24 h 尿蛋白定量也明显降低,血清钠和血清白蛋白水平上升幅度更加显著。何丽换^[25]研究了 70 例 NS 患者,予对照组服用醋酸泼尼松片,观察组在此基础上加用真武汤,治疗后发现,观察组患者肾功能各项指标优于对照组患者,提示真武汤联合西药的治疗效果优于单用醋酸泼尼松治疗。

NS 发病机制与炎症反应相关,滕玉霞等^[26]实验发现,患有 NS 的大鼠在服用真武汤后,肾组织的炎症反应明显好转,外周血中 TNF- α 、IL-4、IL-8 含量均出现降低,证明真武汤可通过调节免疫系统,使机体产生抗炎作用。有研究发现,真武汤可通过抑制肾小球和集合管的重吸收作用增加机体排尿量,其机制可能在于真武汤利用“AVP-V2R-AQP2”通路提高水通道蛋白表达,调节水液代谢,控制髓袢升支粗段增加 Na⁺的排放,两者共同运作发挥利尿作用^[27]。

3 慢性肾功能衰竭

慢性肾功能衰竭(Chronic renal failure, CRF)是指某些患者在疾病后期会出现肾小球滤过率下降,从而引发水肿等临床症状的综合征,此类患者多有慢性肾脏病,最终可发展为尿毒症期,危及患

者生命^[28]。CRF 主要表现为肾功能不全、水钠潴留等,CRF 属中医学“肾风”“水肿”“关格”等范畴,其病理因素主要是虚、浊、瘀、毒^[29]。目前,临床上主要使用西药和透析延缓 CRF 进展,但会出现不良反应和肾源不足等问题。随着中医药的不断发展,运用中药汤剂治疗 CRF 的方案备受重视。

真武汤治疗 CRF 的疗效及机制。据研究所示,真武汤可改善 CRF 患者的肾功能指数,降低血流阻力,对动脉流速有所改善,治疗 CRF 有显著疗效^[30-31]。马春成等^[32]运用真武汤联合中药灌肠治疗慢性肾衰竭患者的临床研究发现,真武汤可以抑制抗利尿激素产生,并使肾小球通透性增加,促进血肌酐和血尿素氮排放。CRF 患者随着疾病发展会出现 T 淋巴细胞受损,导致免疫功能异常,从而并发感染,临床常用 CD4⁺/CD8⁺ 的比值评估免疫系统,根据马春成等^[32]试验结果得到,口服真武汤的 CRF 患者在治疗后,外周血中 CD4⁺/CD8⁺ 水平均升高,提示真武汤可通过调节机体的免疫系统以降低感染的发生概率。

陈鸿艳^[33]观察 59 例 CRF 研究组患者使用真武汤发现,治疗后,患者舒张末期血流速度升高,提示真武汤可能通过降低肾脏动脉阻力指数,使得肾功能改善,可见真武汤具备通过改善肾脏动脉血流,以达到提高肾功能指标的作用。

4 糖尿病肾病

糖尿病肾病(Diabetic nephropathy, DN)是以糖尿病为基础,使血流动力学改变而引起肾小球纤维化,是引起终末期肾病的重要因素之一^[34]。DN 以长期白蛋白尿为特征,并伴有高血压和肾功能不全。目前,临床治疗 DN 主要通过控制血糖、血脂,调节尿蛋白排泄,维持肾功能^[35]。中医学将 DN 称为“消渴”“腰痛”“水肿”等,其病位在肾,病及肝、脾、肾三脏,以五脏的气血阴阳亏虚为“本虚”体现,以湿热、气滞、瘀血等作为“标实”体现。DN 病机是气阴亏虚,病由肾起,肾脏无以升清降浊,故有湿热瘀阻,治则为益气养阴、化湿清热。目前,临床上多采用 ARB 联合利尿剂治疗,但长期使用有可能出现电解质紊乱^[36]。由于 DN 发病机制是蛋白、基因等多因素交织,西药仅能从单方面进行干预,因而中医药治疗 DN 更有优势。研究发现,五苓散可以从多个方面治疗 DN,其机制呈现出多靶点、多成分特点,可利用多种通路进行调控^[37]。

4.1 五苓散治疗 DN 的疗效及机制

郝晓博^[38]运用五苓散加减方治疗 DN 患者,治疗后发现,两组患者的尿素氮等肾功能指标、血糖

和血脂均得到改善,且观察组各项数据表现均优于对照组,表明五苓散可提升肾功能,降低血糖和血脂,治疗 DN 有效。陈宁^[39]以 30 例 DN 患者为观察组,运用五苓散联合托拉塞米治疗,结果显示,观察组总疗效(93.3%)优于对照组(73.3%),观察组患者 24 h 排尿量亦多于对照组,且两组患者均未有明显副作用,提示五苓散联合利尿剂治疗 DN 的疗效优于单用利尿剂,安全性较高。敬仁芝等^[40]选取 34 位 DN 患者为观察组,采用五苓散联合罗格列酮治疗,结果显示,观察组患者肾功能改善情况更明显,且该组血糖和血脂亦优于对照组,提示五苓散联合降糖药治疗 DN 效果优于单用降糖药。研究显示,五苓散可促进患者排尿,减少尿蛋白排出,延缓 DN 病情发展^[41-42]。

研究显示,五苓散延缓 DN 发展的机制可能是通过调控细胞凋亡通路及糖尿病并发症中炎症信号通路上的靶点实现^[43]。王诗怡等^[44]发现,五苓散改善糖尿病肾病作用机制靶点集中于 AGE-RAGE 通路、PI3K-Akt 通路等,多是与糖尿病引起的并发症相关的通路;通过数据分析发现,五苓散治疗 DN 过程涉及 CASP3、ESR1、RELA、AR 等基因,起效的主要成分在于 β -谷甾醇、常春藤皂苷元、二氢槲皮素等,此类物质均具有抗炎、抗肿瘤的功效。

4.2 真武汤治疗 DN 的疗效及机制

近年来,研究显示,真武汤治疗 DN 疗效显著,其多用于治疗脾肾阳虚型糖尿病肾病^[45-46]。吕正鑫^[47]发现,加减真武汤具有延缓 DN 病情发展的作用,且改善临床表现,降低尿蛋白和肌酐,对照组(42 例)进行常规治疗,合理饮食并口服氯沙坦,试验组(42 例)加用真武汤,结果得到,患者血肌酐和尿素氮水平下降,且试验组低于对照组,提示真武汤治疗 DN 有效。田华燕等^[48]用真武汤联合贝那普利治疗 60 例 DN 患者,治疗后发现,两组患者肾功能好转,氧化应激指标也有所改善,且观察组效果较对照组更好,观察组副作用控制较对照组好,提示真武汤联合贝那普利疗法具备一定安全性,值得用于临床。

综上,真武汤改善肾功能的方式主要包括降低蛋白尿、改善氧化应激水平、抑制炎症反应、刺激胰岛素分泌等。研究显示,真武汤具备增加肾小球通透性的功能,有利于机体排放尿素氮和肌酐,使白蛋白流失减少,该研究提示,真武汤调节 DN 患者的肾功能可能是通过 TLR4/MyD88 通路基因表达实现^[49]。雷映红等^[50]研究发现,真武汤能够改善 DN 大鼠肾功能的机制在于调节 IGF-1 水平,

IGF-1 是一种可产生胰岛素样代谢反应的细胞因子, DN 患者由于血糖异常导致 IGF-1 水平相对较高,在使用真武汤治疗 DN 大鼠的研究中得到:观察组大鼠的 IGF-1 蛋白及 mRNA 量较对照组明显降低,提示 IGF-1 可能是真武汤治疗 DN 的分子通路之一。

5 心肾综合征

心肾综合征(Cardio-renal syndrome, CRS)是指心或肾出现功能异常时引发另一器官也呈现病理状态的一种综合征,包括 ADQI 在内的学界^[51]于 2010 年提出了 CRS 的 5 个分型,以临床发病特点和病理特征为依据,将 CRS 分为:Ⅰ型(急性心肾综合征)、Ⅱ型(慢性心肾综合征)、Ⅲ型(急性心肾综合征)、Ⅳ型(慢性心肾综合征)、Ⅴ型(继发性心肾综合征)。由于目前临床上并无针对 CRS 治疗的系统方案,西医仅能根据其临床表现和发病机制,以改善心脏和肾脏功能为目的,使用利尿剂、神经激素拮抗剂和促红细胞生成素等,长期使用会引起 GFR 下降,造成严重肾损害^[52]。在中医学中,心肾综合征无相对应的中医病名,根据其胸闷、水肿、喘憋等临床表现,可将其归属于“心悸”“胸痹”“痰饮”等范围。《格致余论》曰:“心为之火居上,肾为之水居下,水能升而火能降,一升一降,无有穷也。”中医学总结 CRS 的病机为“心肾不交”,即心火无法下注于肾,肾水无法上注于心,以心肾阳气亏虚为本,病久水聚成饮,浊积成毒,以痰饮、瘀血为标,逐步加重阳气损耗,形成恶性循环。中医治疗 CRS 以“心肾同治”思想为核心,以“温阳利水,交通心肾”为基本治则,以真武汤等作为经验方。

真武汤治疗 CRS 的疗效及机制。陈文忠等^[53]选取 60 例 CRS 患者,随机分成两组,对照组采用一般疗法,予试验组患者服用真武汤,治疗后两组患者症状明显减轻,BNP、SCr、BUN 水平均有明显降低,且试验组各项指标均较对照组更好,由此说明,真武汤可增强心脏和肾脏功能,改善氧化应激指标,治疗 CRS 有效。方少凡等^[54]选择用真武汤辅助治疗 CRS,治疗后发现,真武汤可以改善肢体浮肿、胸闷、心悸等症状,预后方面也进行了观察统计,加用真武汤的观察组患者在生存率和生存期方面均优于仅采用常规治疗的对照组。牛白璐等^[55]选取 100 例 CRS 患者,以厄贝沙坦等西药治疗作为对照组,加用真武汤为治疗组,结果显示,两组患者 BUN 等肾功能指标、CRP 等炎症因子水平均下降,且观察组指标更优,提示真武汤联合厄贝沙坦、美托洛尔治疗 CRS 的疗效优于单用西药,可明显改善肾脏功能,降低炎症反应,改善循环血量。

CRS 发病过程多是由于心功能不全导致肾小管细胞出现纤维化,从而引起肾功能不全,而肾脏异常又会通过贫血等病理因素加速心脏衰竭,在此恶性循环中,脏器组织纤维化成为关键节点,硫酸吡啶酚(Indoxyl sulphate, IS)是尿毒素的一种,是导致肾脏纤维化的主要原因之一,IS 在正常人体内含量极低,当出现肾脏功能异常时,IS 会在体内积聚,且随着病情发展而升高^[56]。王慧敏等^[57]研究发现,真武汤可通过降低 IS 水平从而对心脏、肾脏起到保护作用。吴奕章等^[58]猜测真武汤通过降低 IS 浓度治疗 CRS 的机制在于随着体内 IS 水平降低,转化生长因子的表达受到抑制, Collagen I 蛋白合成减少,从而减缓心、肾的纤维化速度。

6 结语

五苓散和真武汤虽均有温阳利水之功,但两者针对病机不同,五苓散除治疗太阳经病之水肿外,《金匱要略》中记载其可用治下焦痰湿壅盛之眩晕;真武汤可补命门之火,善治肾阳亏虚之水肿,故对于不同患者,应做到“观其脉证,知犯何逆,随证治之”。综上,对于 CKD 治疗,西医多主张用激素类药物以达到短期内快速好转的目的,但会带来高血压、肥胖等不良反应,且当病情进展至肾衰竭期时,由于肾脏供体短缺,多数患者仅能选择透析疗法,因而会对患者及家属造成极大负担,中医药则会大幅提高治疗 CKD 的有效率。五苓散与真武汤作为中医传统方药,两方药物组成种类少,用药量轻,其可改善肾功能,延缓病情进展。根据中医学“异病同治”思想,两方除可用于治疗 CKD 外,也可用于治疗心力衰竭、肝硬化腹水、脑水肿等疾病。然而,目前关于五苓散合真武汤的临床研究多聚焦于短期观察阶段,多数观察疗程在 6 个月左右,且疗效评定指标较为单一,多以 BUN 等肾功能指标为主,缺乏对原方治疗 CKD 作用机制的探讨,还应重视相关动物药理学实验研究,故通过科学方法深入探索五苓散合真武汤治疗 CKD 的药理机制,开展疗程更长、指标更为全面的医学研究可作为今后的研究方向。

参考文献:

- [1] 白雪莲,张佳宜,项国梁,等.中国成人慢性肾脏病患病率的 Meta 分析[J].中国医药科学,2022,12(9):49-53.
- [2] 刘春柳,励梦迪,刘佳蕊,等.张宗礼教授通调三焦辨治慢性肾脏病经验摘要[J].天津中医药大学学报,2019,38(6):525-527.
- [3] 张新江,张新雪,严祖桢,等.基于数据挖掘分析 256 例慢性肾脏病肾阳虚证候的演变规律[J].中国实验方剂学杂志,2023,29(11):141-150.

- [4] 张倩霞,陈少丽,文小平,等.五苓散要药“桂枝”在五苓散对阿霉素肾病大鼠肾脏保护中的作用[J].中医杂志,2019,60(2):150-154.
- [5] 尹秀花,曲晓媛,陈莉,等.真武汤对脾肾阳虚型肾炎小鼠内皮细胞功能和炎症因子的影响[J].中华中医药学刊,2022,40(10):220-223.
- [6] 郭璐莹,刘洋,纪越,等.2010—2022 年中医药治疗慢性肾小球肾炎研究文献可视化分析[J].中国中医药信息杂志,2023,30(5):58-65.
- [7] 王永丽,杨秀勇.肾康注射液联合缬沙坦对慢性肾小球肾炎肾功能、细胞免疫功能及尿蛋白的影响[J].中华中医药学刊,2020,38(9):72-74.
- [8] 杨静,申世华,刘静静.五苓散治疗肺肾气虚慢性肾小球肾炎患者的临床疗效观察及对炎症因子的影响[J].中药新药与临床药理,2021,32(9):1386-1390.
- [9] SONG N,THAISS F,GUO L. NF- κ B and kidney injury[J]. Front Immunol,2019,10:815.
- [10] 仇之森,陆宾,卫梦娟,等.基于网络药理学和实验验证探讨泽泻改善慢性肾小球肾炎的作用机制[J].药学报,2023,58(6):1430-1440.
- [11] 吴君,于晓斌,刘晓庆,等.五苓散干预小鼠肾间质纤维化 Wnt/ β -catenin 信号通路的研究[J].中药新药与临床药理,2022,33(12):1639-1644.
- [12] 罗昭强,何隆.真武汤改良方联合西药治疗慢性肾小球肾炎的临床疗效观察[J].内蒙古中医药,2021,40(4):46-47.
- [13] 何丽换.真武汤联合贝那普利治疗慢性肾小球肾炎疗效观察[J].实用中医药杂志,2021,37(8):1392-1394.
- [14] 于增利.真武汤治疗脾肾阳虚型慢性肾小球肾炎临床观察[J].光明中医,2019,34(20):3076-3078.
- [15] 杜超,李颖璐,李骧.温阳利水汤治疗对脾肾阳虚型原发性肾病综合征患者临床疗效观察[J].实用医院临床杂志,2021,18(6):59-62.
- [16] 熊玮.强的松结合昆仙胶囊治疗难治性肾病综合征的疗效及安全性分析[J].内蒙古中医药,2021,40(3):38-39.
- [17] 郭杰,冷伟,刘春莹.中医治疗肾病综合征摘要[J].江苏中医药,2020,52(11):57-59.
- [18] PARK E,AHN Y H,KANG H G,et al. NUP107 mutations in children with steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. Nephrol Dial Transplant,2017,32(6):1013-1017.
- [19] 王瑞,毛怀东,向冬枚,等.五苓散配合腹针引气归元治疗肾病综合征的临床观察[J].内蒙古中医药,2022,41(7):90-92.
- [20] 刘俊华,杜维祥,孟超英.加味五苓散口服合金黄膏外敷治疗痛风性关节炎的临床疗效观察[J].中医临床研究,2020,12(7):86-87.
- [21] 王晶晶,柯婷雯,丁倩.加减五苓散联合西医治疗肾病综合征水肿对患者炎症因子、水肿程度的影响[J].四川中医,2022,40(1):124-127.
- [22] 李蓓.五苓散联合甲泼尼龙治疗肾病综合征 42 例[J].陕西中医药大学学报,2018,41(2):107-108.
- [23] 李邱梦.基于 Meta 分析及网络药理学探讨五苓散治疗原发性肾病综合征疗效及机制[D].武汉:湖北中医药大学,2022.
- [24] 孙静.真武汤联合艾灸治疗阳虚型肾病综合征水肿疗效观察[J].医学理论与实践,2019,32(8):1169-1170.
- [25] 何丽换.加味真武汤联合醋酸泼尼松治疗原发性肾病综合

- 征患者的临床效果[J]. 中国民康医学, 2021, 33(22): 88-90.
- [26] 滕玉霞, 于思明. 真武汤对肾病综合征模型大鼠 HMGB1/Beclin-1 信号通路影响及机制研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(5): 388-391.
- [27] 周小杰, 包玉婷, 陈红淑, 等. 真武汤对 NRK-52E 细胞“AVP-V2R-AQP2”通路的调控作用研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(3): 603-608.
- [28] 黄露艳. 益肾泄浊汤辅助西药治疗慢性肾衰竭的疗效和对中医证候积分及 Scr、BUN 的影响[J]. 四川中医, 2020, 38(6): 107-109.
- [29] 师卿杰, 李明晓, 李郑生. 国医大师李振华从虚、浊、瘀、毒、衰论治慢性肾功能衰竭经验介绍[J]. 新中医, 2022, 54(24): 197-201.
- [30] 林恩羽. 真武汤加减延缓肾功能衰竭的效果观察[J]. 医学食疗与健康, 2020, 18(19): 43-44.
- [31] 石梅雪. 真武汤与温脾汤治疗慢性肾功能衰竭临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(11): 94-96.
- [32] 马春成, 伍劲华, 李叶枚. 真武汤联合中药灌肠对慢性肾衰竭的疗效及免疫功能、肾脏血流的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(1): 165-169.
- [33] 陈鸿艳. 真武汤治疗慢性肾功能衰竭的疗效以及对肾动脉血流动力学的影响[J]. 四川中医, 2018, 36(3): 121-123.
- [34] NAGIB A M, ELSAYED MATTER Y, GHEITH O A, et al. Diabetic nephropathy following posttransplant diabetes mellitus[J]. Exp Clin Transplant, 2019, 17(2): 138-146.
- [35] 杨超茅, 程雯, 李园园, 等. 基于真实世界数据探讨中医药治疗糖尿病肾病用药规律的研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2022, 24(10): 3949-3957.
- [36] DUAN J, WANG C, LIU D, et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease and diabetic kidney disease in Chinese rural residents: a cross-sectional survey [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 10408.
- [37] 詹立北. 基于网络药理学探讨五苓散治疗糖尿病肾病的作用机制[J]. 世界中医药, 2020, 15(22): 3383-3390.
- [38] 郝晓博. 五苓散加减治疗糖尿病肾病 49 例[J]. 河南中医, 2017, 37(10): 1715-1717.
- [39] 陈宁. 加味五苓散辅助治疗脾肾阳虚型糖尿病肾病水肿效果观察[J]. 中国乡村医药, 2017, 24(24): 50-51.
- [40] 敬仁芝, 冯静, 郭文利, 等. 五苓散辅助罗格列酮治疗糖尿病肾病的临床疗效观察[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(4): 176-178.
- [41] 孟宪悦, 曲超, 杨宇峰, 等. 五苓散加减方治疗糖尿病肾病疗效评价[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(9): 152-157.
- [42] 龚丽, 陈瑞斌, 王彩娣, 等. 五苓散治疗糖尿病肾病临床疗效的 Meta 分析[C]//中华中医药学会糖尿病分会. 中华中医药学会糖尿病分会 2019 首届全国中青年中医糖尿病论坛论文集. 北京: 中华中医药学会糖尿病分会, 2019: 268-272.
- [43] 申鑫惠, 杨宇峰, 石岩. 五苓散治疗糖尿病肾病潜在靶点及作用机制的网络药理学研究[J]. 中医杂志, 2020, 61(24): 2190-2196.
- [44] 王诗怡, 佟奕霖, 杨宇峰, 等. 基于网络药理学五苓散改善糖尿病肾病作用机制研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(1): 145-150.
- [45] 陈仕飞, 高芳颖, 陆文, 等. 真武汤治疗糖尿病肾病临床效果的 Meta 分析[J]. 中国医药导报, 2021, 18(33): 131-134.
- [46] 张晨宁, 王小雨, 周佳丽, 等. 基于中药整合药理学探究参芪地黄汤与加味真武汤“同病异治”糖尿病肾病作用机制的异同[J]. 沈阳药科大学学报, 2022, 39(3): 283-295.
- [47] 吕正鑫. 加味真武汤治疗糖尿病肾病的疗效及对中医证候积分和肾功能的影响[J]. 医学理论与实践, 2022, 35(8): 1320-1322.
- [48] 田华燕, 闫恒阳. 真武汤联合贝那普利治疗糖尿病肾病临床观察[J]. 光明中医, 2022, 37(4): 677-679.
- [49] 张宇, 李建平, 张元丽. 真武汤加减联合氯沙坦钾片治疗老年早中期糖尿病肾病临床疗效及对 TLR4/MyD88 通路的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(7): 1687-1690.
- [50] 雷映红, 陈辉, 王帆, 等. 真武汤加味对糖尿病肾病大鼠肾功能及其肾组织中 IGF-1 表达的影响[J]. 中医杂志, 2018, 59(20): 1777-1782.
- [51] RONCO C, MCCULLOUGH P, ANKER S D, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative[J]. Eur Heart J, 2010, 31(6): 703-711.
- [52] 应用 β 肾上腺素能受体阻滞剂规范治疗冠心病中国专家共识组应用 β 肾上腺素能受体阻滞剂规范治疗冠心病的中国专家共识[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(2): 108-123.
- [53] 陈文忠, 范智文. CRS 患者应用真武汤辅助治疗的临床效果观察[J]. 哈尔滨医药, 2022, 42(5): 128-130.
- [54] 方少凡, 陈文忠, 唐梁. 真武汤辅助治疗心肾综合征的疗效及预后观察[J]. 广州医药, 2019, 50(5): 97-100.
- [55] 牛白露, 闫行. 真武汤联合厄贝沙坦、美托洛尔治疗心肾综合征患者的临床效果[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(11): 136-138.
- [56] 孙娴, 徐硕, 孙伟. 基于微生态探讨肠源性尿毒症毒素与慢性肾脏病的关系[J]. 中国微生态学杂志, 2022, 34(2): 228-234.
- [57] 王慧敏, 吴英智, 韦震鸣, 等. 真武汤治疗 II 型及 IV 型肾综合征的临床研究[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(13): 2255-2259.
- [58] 吴奕章, 韦震鸣, 吴英智, 等. 真武汤对 2 型肾综合征模型大鼠心脏和肾脏的保护作用[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2017, 37(5): 526-531.

(编辑: 赵 可)