

尿毒康合剂联合非布司他治疗湿热瘀阻型痛风性肾病疗效评价

郭文燕, 李燕林

(广州中医药大学附属中山市中医院, 广东中山 528400)

摘要:【目的】探讨基于“肠-肾轴”理论, 运用尿毒康合剂联合非布司他治疗湿热瘀阻型痛风性肾病的疗效及安全性。【方法】将72例湿热瘀阻型痛风性肾病患者随机分为试验组和对照组, 每组各36例。试验组给予尿毒康合剂联合非布司他片治疗, 对照组给予非布司他片治疗, 疗程均为12周。观察2组患者治疗前后中医证候积分、疼痛视觉模拟量表(VAS)评分及肾小球滤过率(eGFR)、血尿酸(SUA)、尿 β_2 微球蛋白(U β_2 -MG)等肾功能指标的变化情况, 评估2组患者的临床疗效和安全性。【结果】(1)治疗12周后, 试验组的总有效率为94.44%(34/36), 对照组为77.78%(28/36), 试验组的疗效明显优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。(2)治疗后, 2组患者的疼痛VAS评分及中医证候积分均较治疗前降低($P < 0.05$), 且试验组对疼痛VAS评分及中医证候积分的降低作用均明显优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。(3)治疗后, 2组患者eGFR水平均较治疗前提高, SUA、U β_2 -MG水平均较治疗前降低($P < 0.05$), 且试验组对eGFR水平的提高作用及对SUA、U β_2 -MG水平的降低作用均明显优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。(4)观察过程中, 2组患者均未发现明显不良反应。【结论】尿毒康合剂联合非布司他片治疗湿热瘀阻型痛风性肾病患者疗效确切, 能有效改善肾功能, 缓解临床症状, 且其不良反应较少, 安全性较高。

关键词: 尿毒康合剂; 非布司他; 痛风性肾病; 湿热瘀阻型; 肠-肾轴

中图分类号: R259.897

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)07-1335-06

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtm.2021.07.007

Clinical Efficacy Evaluation of *Niaodukang* Mixture Combined with Febuxostat Tablets for the Treatment of Gouty Nephropathy with Damp-heat Obstruction Syndrome

GUO Wen-Yan, LI Yan-Lin

(Zhongshan Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Zhongshan 528400 Guangdong, China)

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy and safety of *Niaodukang* Mixture combined with Febuxostat Tablets for the treatment of gouty nephropathy with damp-heat obstruction syndrome based on the theory of gut-kidney axis. **Methods** A total of the 72 cases of gouty nephropathy with damp-heat obstruction syndrome were randomly divided into control group and trial group, and each group had 36 cases. The trial group was treated with *Niaodukang* Mixture combined with Febuxostat Tablets, and the control group was treated with Febuxostat Tablets alone. The course of treatment for the two groups lasted 12 weeks. Before and after treatment, the scores of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome, pain visual analogue scale (VAS) scores, and the levels of renal function indicators of estimated glomerular filtration rate (eGFR), serum uric acid (SUA) and urine β_2 -microglobulin (U β_2 -MG) in the two groups were observed. And after treatment, the clinical efficacy and safety in the two groups were also evaluated. **Results** (1) After 12 weeks of treatment, the overall effective rate in the trial group was 94.44% (34/36), and that in the control group was 77.78% (28/36). The intergroup comparison showed that the efficacy of the trial group was superior to that of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). (2) After treatment, pain VAS scores and TCM syndrome scores in the 2 groups

收稿日期: 2020-10-11

作者简介: 郭文燕(1995-), 女, 2018级在读硕士研究生; E-mail: 549862546@qq.com

通讯作者: 李燕林(1965-), 男, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 广东省名中医; E-mail: liyanlin10@sina.com

基金项目: 国家临床重点专科建设专项基金(编号: 财社[2013]239号); 李燕林广东省名中医工作室建设项目

were much decreased in comparison with those before treatment ($P < 0.05$), and the trial group had stronger effect on decreasing the pain VAS scores and TCM syndrome scores than the control group, the difference being statistically significant ($P < 0.05$). (3) After treatment, eGFR level in the 2 groups was much increased, and SUA and $U\beta_2$ -MG levels were much decreased in comparison with those before treatment ($P < 0.05$), and the trial group had stronger effect on increasing the eGFR level and on decreasing the SUA and $U\beta_2$ -MG levels than the control group, the difference being statistically significant ($P < 0.05$). (4) During the trial, no obvious adverse reaction was found in the 2 groups. **Conclusion** *Niaodukang* Mixture combined with Febuxostat Tablets has certain effect for the treatment of gouty nephropathy with damp-heat obstruction syndrome by effectively improving the renal function and relieving the clinical symptoms, and the combined therapy is safe with less adverse reaction.

Keywords: *Niaodukang* Mixture; Febuxostat Tablets; gouty nephropathy; damp-heat obstruction syndrome; gut-kidney axis

随着我国人民生活水平的提高和饮食结构的改变,痛风已逐渐成为我国的常见病种,而痛风性肾病作为该病所引起的不良后果之一,其发病率也逐年增加。痛风性肾病又称为尿酸性肾病,是一种由于血液中尿酸盐生成过多或排泄障碍而出现浓度过于饱和,致使肾脏中尿酸盐结晶沉积,导致肾小管上皮细胞坏死、肾小管萎缩、间质纤维化,进而肾单位毁损而引起的病变^[1]。目前,该病的首要治疗方法是抑制尿酸过多生成或促进尿酸排泄,适当碱化尿液,避免应用及摄入引起升高尿酸的药物及高嘌呤食物,从而控制高尿酸血症^[2]。临床上西医治疗多使用非布司他作为主要治疗药物,有研究表明,非布司他可降低肾小球尿酸负荷,并能显著改善患者肌酐清除率^[3]。既往研究^[4]表明,我国传统医药在治疗痛风性肾病中有其独特优势,能有效增强痛风性肾病的治疗作用,延缓疾病的进展过程,使受损的脏器得到恢复。本研究将2018年9月至2019年5月在中山市中医院就诊并确诊为湿热瘀阻型痛风性肾病的72例患者随机分为试验组和对照组,分别采取本院制剂尿毒康合剂联合非布司他治疗和单纯非布司他治疗,通过观察患者的肾小球滤过率(eGFR)、血尿酸(SUA)、尿 β_2 微球蛋白($U\beta_2$ -MG)等肾功能指标及临床症状的改善情况,客观评估尿毒康合剂联合非布司他治疗湿热瘀阻型痛风性肾病的疗效,现将研究结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象及分组 选取2018年9月至2019年

5月在中山市中医院肾内科就诊并确诊为湿热瘀阻型痛风性肾病的患者,共72例。根据治疗方案的不同,采用随机数字表将患者随机分为试验组和对照组,每组各36例。

1.2 诊断标准 西医诊断标准:参照2017版《中国肾脏疾病高尿酸诊治实践指南》^[2]及《2016中国痛风诊疗指南》^[5]。中医辨证标准:参照《中医病证诊断疗效标准》^[6],中医证型为湿热瘀阻证,患者表现为口干,关节漫肿酸痛,舌红有瘀斑,苔黄腻,脉滑等。

1.3 纳入标准 ①符合上述痛风性肾病诊断标准;②中医证型为湿热瘀阻证;③对本研究所使用的中药制剂及非布司他片无过敏情况;④停用其他中药方剂,维持基础治疗方案稳定4周或以上;⑤自愿参加本研究并签署知情同意书,同时能坚持规律服药的患者。

1.4 排除标准 ①不符合纳入标准的患者;②其他系统疾病所引起的痛风性肾病患者;③合并有其他系统严重基础疾病的患者;④妊娠期或哺乳期妇女;⑤精神异常,不能配合治疗的患者。

1.5 治疗方法

1.5.1 对照组 给予非布司他片治疗。用法:非布司他片(商品名:优立通;生产厂家:江苏万邦生化医药股份有限公司;批准文号:国药准字H20130058;规格:40 mg/片),口服,每次40 mg,每天1次。

1.5.2 试验组 给予尿毒康合剂联合非布司他片治疗。①非布司他片的用法用量与对照组相同。②尿毒康合剂(中山市中医院院内制剂,主要成分

为大黄、地榆、白术、黄芪、红花、丹参等;批准文号:粤药制字Z20070605;规格:100 mL/瓶),口服,每次33 mL,每天3次。

1.5.3 疗程及注意事项 2组患者治疗周期均为12周,完成足够疗程后评价疗效。注意事项:患者入组后均接受健康宣教,要求保持低嘌呤的饮食习惯,适当运动,尽量提高每日摄入量以促进尿酸排泄,远离刺激性饮品,同时避免饮酒、吸烟等不良习惯。

1.6 观察指标

1.6.1 中医证候评分 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7],对患者关节红肿热痛、口干、口中黏腻、脘闷腹满、肢体困重、肌肤甲错、尿黄臭、大便黏滞等证候按无、轻度、中度、重度4级分别计为0、1、2、3分;舌暗红苔黄腻、脉数或滑,各计1分。观察2组患者治疗前后中医证候积分的变化情况。

1.6.2 疼痛程度评估 采用视觉模拟量表(VAS)评分法评估2组患者治疗前后的疼痛程度,数值越大,表示疼痛程度越高。

1.6.3 肾功能指标检测 观察2组患者治疗前后的eGFR、SUA、U β_2 -MG等肾功能指标的变化情况。其中,SUA采用尿酸氧化酶法测定,U β_2 -MG采用免疫比浊法测定,eGFR采用改良肾脏疾病膳食(MDRD)公式计算。

1.6.4 安全性评价 观察2组患者治疗过程中的不良反应发生情况,评价2组用药的安全性。

1.7 疗效评价标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]。①临床控制:临床表现(症状、体征)消失;尿酸降低至正常水平,肾功能好转或维持正常;尿常规转阴或24 h尿蛋白定量正常。②显效:临床表现明显改善;尿酸较治疗前下降 $\geq 20\%$,肾功能维持正常或较治疗前改善50%以上;尿蛋白减少“++”;或24 h尿蛋白定量减少 $\geq 40\%$ 。③有效:临床表现有好转;10% \leq 尿酸较治疗前改善 $< 20\%$,肾功能维持正常或较治疗

前改善20%以上但少于50%;尿蛋白减少“+”或24 h尿蛋白定量降低 $< 40\%$ 。④无效:临床表现改善不明显或无变化;尿酸维持治疗前水平,未见明显变化,肾功能较治疗前改善 $< 20\%$ 或病情转恶化,尿蛋白或24 h尿蛋白定量无好转或加剧。总有效率=(临床控制例数+显效例数+有效例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。

1.8 统计方法 运用SPSS 26.0统计软件进行数据的统计分析。计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内治疗前后比较采用配对 t 检验,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料用率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料组间比较采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者基线资料比较 对照组36例患者中,男31例,女5例;年龄43~64岁,平均年龄为(53.97 \pm 3.85)岁。试验组36例患者中,男30例,女6例;年龄45~68岁,平均年龄(54.91 \pm 3.65)岁。2组患者的性别、年龄等基线资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 2组患者临床疗效比较 表1结果显示:治疗12周后,试验组的总有效率为94.44%(34/36),对照组为77.78%(28/36);组间比较,试验组的疗效明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),表明尿毒康合剂联合非布司他治疗湿热瘀阻型痛风性肾病的疗效优于单纯非布司他治疗。

2.3 2组患者治疗前后eGFR、SUA、U β_2 -MG水平比较 表2结果显示:治疗前,2组患者eGFR、SUA、U β_2 -MG水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组患者eGFR水平均较治疗前提高,SUA、U β_2 -MG水平均较治疗前降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);且试验组对eGFR水平的提高作用及对SUA、U β_2 -MG水平的降低作用均明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 2组痛风性肾病患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy in the two groups of gouty nephropathy patients [例(%)]

组别	例数(例)	临床控制	显效	有效	无效	总有效
对照组	36	4(11.11)	13(36.11)	11(30.56)	8(22.22)	28(77.78)
试验组	36	9(25.00)	16(44.44)	9(25.00)	2(5.56)	34(94.44) ^①

① $P < 0.05$,与对照组比较

表2 2组痛风性肾病患者治疗前后eGFR、SUA、U β_2 -MG水平比较Table 2 Comparison of eGFR, SUA, and U β_2 -MG levels in the two groups of gouty nephropathy patients before and after treatment

组别	例数(例)	时间	eGFR(mL·min ⁻¹ ·1.73m ⁻²)	SUA(μ mol·L ⁻¹)	U β_2 -MG(mg·L ⁻¹)
对照组	36	治疗前	40.91 ± 5.30	638.44 ± 50.69	3.58 ± 1.31
	36	治疗后	66.73 ± 17.93 ^①	490.11 ± 82.81 ^①	2.37 ± 1.02 ^①
试验组	36	治疗前	40.67 ± 6.33	631.81 ± 48.21	3.64 ± 1.04
	36	治疗后	84.55 ± 23.08 ^{①②}	444.06 ± 68.47 ^{①②}	1.21 ± 0.85 ^{①②}

① $P < 0.05$, 与治疗前比较; ② $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较

2.4 2组患者治疗前后疼痛VAS评分及中医证候积分比较 表3结果显示: 治疗前, 2组患者的疼痛VAS评分及中医证候积分比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2组患者的疼痛VAS评分及中医证候积分均较治疗前降低($P < 0.05$), 且试验组对疼痛VAS评分及中医证候积分的降低作用均明显优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表3 2组痛风性肾病患者治疗前后疼痛VAS评分及中医证候积分比较

Table 3 Comparison of pain VAS scores and TCM syndrome scores in the two groups of gouty nephropathy patients before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数(例)	时间	VAS评分	中医证候积分
对照组	36	治疗前	7.86 ± 0.80	8.21 ± 0.72
	36	治疗后	4.39 ± 2.30 ^①	5.65 ± 2.82 ^①
试验组	36	治疗前	7.81 ± 0.86	8.67 ± 0.69
	36	治疗后	2.81 ± 2.03 ^{①②}	3.23 ± 2.11 ^{①②}

① $P < 0.05$, 与治疗前比较; ② $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较

2.5 不良反应情况 观察过程中, 对照组出现皮疹1例, 腹泻1例; 试验组出现大便次数增多1例, 每日2~4次, 但未见腹痛、水样便等症状。2组患者均未见过敏及其他系统的不良反应。

3 讨论

3.1 现代医学对痛风性肾病的相关认识 痛风系一种由于尿酸排泄障碍或嘌呤合成异常而引起血尿酸升高, 导致过于饱和的尿酸盐在机体沉积的慢性晶体相关性疾病。痛风常见并发肾脏病变, 逐渐损害肾脏功能, 最终形成痛风性肾病^[5]。该病起病隐秘, 初起时大多临床症状及实验室检查未见明显异常, 且疾病发展过程比较迟缓, 容易被

轻忽。待病程进入中后期, 则可出现持续性蛋白尿、尿量减少、水肿、低蛋白血症、肾功能进行性恶化等慢性肾衰竭的表现, 甚至发展成为尿毒症。

临床上西医多使用非布司他作为主要药物治疗痛风, 其主要通过降低机体内血尿酸(SUA)水平而发挥疗效, 能有效缓解患者的痛风症状, 是临床新面世的黄嘌呤氧化酶(XO)抑制剂^[8]。临床常将该药用于痛风患者的长期治疗, 但该药无法延缓慢性肾脏损害进程, 并对痛风性肾病所形成的病理性改变无明显的逆转作用, 故在治疗痛风性肾病时多联用保肾药物。

3.2 中医对痛风性肾病的相关认识 “痛风”在我国传统医学中, 最早出自于元代医家朱丹溪所著的《格致余论·痛风论》中, 而“痛风性肾病”则无专门记载, 多归属于“关格”“癃闭”“痹证”“水肿”等疾病范畴。该病多因患者先天禀赋不足, 肾中精气匮乏, 又因肾精不能充养脾胃, 致使后天脾肾功能失调而引发。痛风初发, 属于本虚标实, 可因患者平素偏嗜膏粱厚味之品而损伤脾胃, 或因脾胃素虚, 运化失职, 湿邪聚集, 郁久化热, 或体内湿气与热邪相搏结, 湿热浊邪瘀滞, 困于经络, 导致“不通则痛”而发为关节肿痛。病程迁延缠绵, 湿热浊邪瘀滞气血, 气不行则血凝, 日久易使“污浊”之邪积聚于肾络, 耗伤肾脏, 即所谓“穷必及肾”^[9]。

3.3 尿毒康治疗痛风性肾病的相关药理研究 尿毒康合剂为本院制剂, 主要组成为黄芪、大黄、地榆、丹参、红花等。罗清等^[10]的研究表明, 尿毒康合剂对慢性肾功能衰竭(CRF)模型大鼠体内血尿素氮、血肌酐、尿酸等水平有明显改善作用, 可优化CRF模型大鼠的肾脏功能及免疫功能。该方具有祛湿泄浊、排瘀通络、补气健脾的功效, 能

够提高机体的祛毒功能,缓解肾脏功能受损情况。方中以黄芪行补益正气、利小便、托毒外出之效。现代药理学研究^[11]证明,黄芪甲苷作为黄芪的主要提取物之一,其可通过抑制TLR4/NF- κ B信号通路,促进基质金属蛋白酶9、基质金属蛋白酶组织抑制剂降解细胞外过多基质,对肾脏起抗纤维化作用,增强肾脏细胞活性,缓解肾小球损伤,从而对肾功能起有效的保护作用。大黄有泄热解毒、祛瘀通经作用,大黄酸为其主要成分之一。周珊珊等^[12]研究证明,大黄酸可抑制肾脏纤维化,其主要通过调节HIF-1 α /VEGF/PDGF α 信号转导途径,逆转上皮细胞间质转化(EMT),降低肾脏细胞凋亡,延缓慢性肾功能不全的进展。丹参具有活血祛瘀通经的作用,现代药理研究证明,丹参基于多种通路对多种肾损害模型有缓解作用,如顾晖等^[13]证明,丹参中提取物丹参酮II A,在肾缺血再灌注模型中,可能通过抑制AMPK/ULK1通路调控自噬,改善肾脏炎症反应,从而起到保肾护肾之功效;邱鹏等^[14]亦证明,丹参提取物能抑制NLRP3/caspase-1通路,减缓肾脏炎症反应,修复受损的肾功能。红花、地榆凉血散瘀,红花提取物被证明具有扩张血管、抑制炎症反应、抗氧化等作用,具有良好的活血通络之效^[15]。本合剂诸药合用,共奏祛湿泄浊、排瘀解毒、活血通络之功效,能有效缓解肾损害,延缓痛风性肾病进程。

3.4 尿毒康基于“肠-肾轴”理论治疗痛风性肾病的相关研究 随着2011年“肠-肾轴”概念初次被Meijers B K I等^[16]提出并阐述了肠道与肾脏存在相互影响、相互作用的关系后,越来越多的临床医生聚焦于肠道微生态对肾脏疾病进程的影响。2015年Pahl M V等^[17]将该理论细化、完善为“慢性肾脏病-结肠轴”,进一步说明慢性肾脏病会导致肠道菌群失衡进而导致更多肠源性毒素堆积;而愈发蓄积的肠源性毒素会反作用地加剧肾功能减退^[18],造成肠肾之间的恶性循环。有研究^[19]表明,服用益生菌等相关制剂调节肠道微生态平衡,能有效降低慢性肾脏病患者全身炎症反应,减缓疾病进程;另一方面,我国传统中药亦可有效调节肠道菌群,保护肠道屏障^[20],降低内毒素蓄积^[21],延缓肾脏病进程。肠道内环境影响着肾脏病患者毒素水平^[22],故以“肠-肾轴”理论为指导,

通过调节痛风性肾病患者肠道菌群,减缓已受损肾脏的恶化进程,从而帮助恢复肾功能,也不失为一种提高疗效的方法。李李等^[23]研究提出,尿毒康合剂经结肠保留灌肠,能有效降低血尿素氮、血肌酐水平,提高肌酐清除率,改善患者临床症状。韩聪等^[24]研究发现,黄芪与丹参组方可在一定程度上调节肠道微生态结构,丰富肠道菌群多样性,改善肠道菌群失衡。有研究表明,黄芪中的黄酮类物质与肠道微生物作用,可平衡肠道微生态稳态^[25],其肠道代谢产物可维持肠道菌群平衡^[26];另外,黄芪的另一主要有效成分黄芪多糖不仅对肠道菌群有直接调节作用,还可通过对肠道黏膜作用间接平衡肠道微生态^[27]。已有报道证实大黄有增加肠张力,加快肠蠕动,帮助恢复胃肠功能的功效^[28],并可抑制多种肠道致病菌,缓解肠道菌群的失衡,减少肠道内毒素的产生^[29]。钟瑜萍等^[30]研究表明,大黄与黄芪配比时能显著降低CRF模型大鼠的肠道黏膜通透性,改善肠道损伤,减少内毒素,降低肠道菌群移位,缓解肾功能恶化。由此可见,从“肠-肾轴”理论角度出发,尿毒康合剂内多种成分相互组合皆有助于恢复肠道微生态平衡,以肠治肾,延缓痛风性肾病进程。

综上所述,尿毒康合剂联合非布司他治疗痛风性肾病,在改善患者临床症状及肾功能相关检验指标方面均有良好疗效,其疗效优于单纯使用非布司他治疗,且安全性较好,值得在临床上推广应用。

参考文献:

- [1] 王海燕. 肾脏病学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1446.
- [2] 中国医师协会肾脏内科医师分会. 中国肾脏疾病高尿酸血症诊治的实践指南(2017版)[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(25): 1927-1935.
- [3] MA L, WEI L, CHEN H, et al. Influence of urate-lowering therapies on renal handling of uric acid [J]. Clin Rheumatol, 2016, 35(1): 133-141.
- [4] 杨秀飞, 黄传兵, 徐慧敏, 等. 中医辨治痛风性肾病的研究现状[J]. 风湿病与关节炎, 2017, 6(3): 73-76.
- [5] 中华医学会风湿病学分会. 2016中国痛风诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2016, 55(11): 892-899.
- [6] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 256.
- [7] 郑筱蓓. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.

- [8] 刘南平. 非布司他片与别嘌醇片应用于治疗高尿酸血症伴痛风的临床对比[J]. 中外医学研究, 2019, 17(5): 166-168.
- [9] 谢招虎, 解静, 李兆福, 等. 痛风性肾病中西医结合治疗研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(12): 2937-2940.
- [10] 罗清, 顾向明, 苏小茹, 等. 尿毒康合剂改善慢性肾功能衰竭大鼠的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(7): 1421-1423.
- [11] 罗先荣, 彭家清, 熊燕, 等. 黄芪甲苷调控TLR4/NF- κ B通路对系膜增生性肾小球肾炎大鼠发挥保护作用[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(1): 34-39.
- [12] 周珊珊, 艾中柱, 李伟男, 等. 大黄抗肾脏纤维化的网络药理学及其活性成分的作用机制[J/OL]. 中国实验方剂学杂志: 1-13[2020-02-12]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20201002>.
- [13] 顾晖, 汤霆, 李勇, 等. 丹参酮II A对大鼠缺血再灌注肾组织AMPK/ULK1通路的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(2): 120-123, 162.
- [14] 邱鹏, 倪晓娜. 基于NLRP3/caspase-1通路研究丹参提取物对系膜增生性肾小球肾炎大鼠的保护作用[J]. 临床肾脏病杂志, 2020, 20(1): 62-68.
- [15] 袁琴琴, 刘文营. 红花生物活性成分及功能特性研究进展[J]. 食品工业科技, 2020(3): 332-338, 344.
- [16] MEIJERS B K I, EVENEPOEL P. The gut-kidney axis: indoxyl sulfate, p-cresyl sulfate and CKD progression[J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(3): 759-761.
- [17] PAHL M V, VAZIRI N D. The chronic kidney disease - colonic axis[J]. Semi Dial, 2015, 28(5): 459-463.
- [18] TANG W H W, WANG Z, KENNEDY D J, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease[J]. Circul Res, 2015, 116(3): 448-455.
- [19] 吴晨悦, 张树明. 根据“肠-肾轴”理论治疗慢性肾脏病的研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(3): 364-368.
- [20] 杜珊, 周月, 陈斌. 中医药与肠道微生态相关性研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(18): 182-188.
- [21] 韩文贝, 刘莹露, 万毅刚, 等. 慢性肾脏病肠道菌群失调的病理机制、治疗策略及中药的干预作用[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(13): 2425-2432.
- [22] 刁宗礼, 刘文虎, 阴赅宏. 肠道菌群与慢性肾脏病的相关性[J]. 中国医刊, 2019, 54(6): 595-597.
- [23] 李李, 李燕林. 尿毒康合剂保留灌肠治疗慢性肾衰竭临床研究[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(6): 1375-1377.
- [24] 韩聪, 姜月华, 李伟, 等. 基于16S rDNA测序技术探索黄芪-丹参药对干预自发性高血压大鼠肠道菌群的机制[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(5): 2233-2237.
- [25] CUERVO A, HEVIA A, LÓPEZ P, et al. Association of polyphenols from oranges and apples with specific intestinal microorganisms in systemic lupus erythematosus patients [J]. Nutrients, 2015, 7(2): 1301-1317.
- [26] 常化松, 袁雯雯, 玄红专, 等. 黄酮类化合物吸收代谢及其对胃肠道功能影响的研究进展[J]. 食品工业科技, 2019, 40(18): 340-347.
- [27] 田雨, 丁艳平, 邵宝平, 等. 黄芪等药食同源类中药作为功能性食品与肠道菌群的相互作用[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(11): 2486-2492.
- [28] 郑平东, 横泽隆子, 铃木奈绪美, 等. 大黄治疗氮质血症及其作用机制的探讨[J]. 上海中医药杂志, 1985(8): 46-48.
- [29] ZOU C, LU Z Y, WU Y C, et al. Colon may provide new therapeutic targets for treatment of chronic kidney disease with Chinese medicine[J]. Chin J Integr Med, 2013, 19(2): 86-91.
- [30] 钟瑜萍, 郑作亮, 李海燕, 等. 大黄-黄芪不同剂量配比对慢性肾功能衰竭大鼠肠粘膜和肠道菌群移位的影响[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(2): 130-133.

【责任编辑：陈建宏】