

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.21.006

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210923.1153.006.html\(2021-09-23\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210923.1153.006.html(2021-09-23))

黄芪甲苷对局灶节段性肾小球硬化小鼠尿蛋白的影响^{*}

于晓霞,吴 华,边 艳,郑明楠,朴明姬,朱 虹,高弼虎[△]
(大连大学附属中山医院肾内科,辽宁大连 116001)

[摘要] **目的** 观察黄芪甲苷对局灶节段性肾小球硬化(FSGS)小鼠尿蛋白的影响。**方法** 将 30 只雄性 BALB/c 小鼠采用抽签法随机分为对照组、模型组和黄芪甲苷组,每组 10 只。采用球后注射阿霉素建立 FSGS 小鼠模型,黄芪甲苷组从造模后第 2 周开始每天灌胃给药,共给药 8 周。10 周时检测各组小鼠尿清蛋白/肌酐(ACR)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)及纤维蛋白原(Fg)。肾组织行过碘酸雪夫反应、苏木精-伊红染色,并计算肾小球硬化指数(GSI)。**结果** 与对照组比较,模型组小鼠第 10 周末 ACR 明显升高,黄芪甲苷治疗后小鼠 ACR 较模型组明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与模型组比较,黄芪甲苷组小鼠 TC、TG、LDL-C 水平明显降低,PT、APTT 明显延长,Fg 明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。模型组小鼠可见多处肾小球硬化,GSI 明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),黄芪甲苷组小鼠 GSI 较模型组明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 黄芪甲苷可降低 FSGS 小鼠尿蛋白量,同时降低 FSGS 小鼠血脂水平,改善 FSGS 小鼠的高凝状态,减轻肾小球硬化程度,发挥肾脏保护作用。

[关键词] 黄芪甲苷;局灶节段性肾小球硬化;尿蛋白
[中图法分类号] S941.42 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)21-3629-04

Effect of astragaloside Ⅳ on urine protein in focal segmental glomerular sclerosis mice^{*}

YU Xiaoxia,WU Hua,BIAN Yan,ZHENG Mingnan,PIAO Mingji,ZHU Hong,GAO Bihu[△]
(Department of Nephrology,Affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University,Dalian,Liaoning 116001,China)

[Abstract] **Objective** To observe the effects of astragaloside Ⅳ on the urine protein in focal segmental glomerular sclerosis(FSGS) mice. **Methods** Thirty male BALB/c mice were randomly divided into the control group,model group and astragaloside Ⅳ group by adopting the lottery method,10 cases in each group. The FSGS mouse model was established by the retrobulbar injection of adriamycin. In the second week after modeling,the astragaloside Ⅳ group began to intragastric administration per day for 8 weeks. The urine albumin to creatinine(ACR),serum TC,TG,LDL-C,HDL-C,PT,APTT and fibrinogen (FIB) were detected in 10 weeks. The renal tissue conducted the PAS and HE staining. The glomerular sclerosis index (GSI) was calculated. **Results** Compared with the control group,ACR at the 10 weekend in the model group was significantly increased,ACR after the astragaloside Ⅳ treatment was significantly decreased,and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Compared with the model group,serum TC,TG and LDL-C levels in the astragaloside Ⅳ group were significantly decreased,PT and APTT were significantly prolonged,Fg was significantly decreased,and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Multiple glomerulosclerosis were observed in the model group,GSI was significantly higher than that in the control group,and the differences were statistically significant ($P<0.05$),GSI in the astragaloside Ⅳ group was significantly decreased compared with the model group with statistical difference ($P<0.05$). **Conclusion** Astragaloside Ⅳ can reduce the urinary protein amount and blood lipid level,improve the high blood coagulation state,alleviate the glomerular sclerosis degree and play the renal protective effect.

[Key words] astragaloside Ⅳ;focal segmental glomerular sclerosis;urine protein

^{*} 基金项目:辽宁省自然科学基金项目(2019-ZD-0307);辽宁省大连市中医药医学科学研究计划项目(20Z11001)。 作者简介:于晓霞(1980—),副主任医师,博士,主要从事中医药治疗足细胞病的研究。 [△] 通信作者,E-mail:gaobihu@126.com。

局灶节段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)是全球范围内终末期肾脏病的重要病因之一^[1]。病理主要表现为局灶、节段肾小球硬化及小管间质纤维化,以蛋白尿或肾病综合征为主要特征。FSGS为难治性肾病综合征的主要病理类型,对激素治疗不敏感,预后不佳,多数患者 5~10 年后进展为终末期肾脏病^[2],因此,迫切需要有效的治疗手段。

黄芪是我国传统中药,具有补益脾肾、益气升阳、行气利水等功效,已被广泛用于治疗慢性肾脏病。黄芪甲苷是黄芪的主要药理活性成分之一,具有抗炎、抗免疫、抗凝等作用^[3-4]。近年来有研究发现,黄芪甲苷能从多种途径减少足细胞损伤,发挥肾脏保护作用^[5-6]。因此,本研究通过眼球后注射阿霉素建立 FSGS 小鼠模型,通过观察黄芪甲苷对其尿蛋白的影响,初步探讨了黄芪甲苷对 FSGS 小鼠的保护作用,旨在为其进一步临床应用提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 动物及分组

健康 SPF 级雄性 BALB/c 小鼠 30 只,体重(20.62±2.41)g,由辽宁长生生物技术有限公司提供[实验动物生产许可证号:SCXK(辽)2020-0001]。在大连大学附属中山医院动物实验中心饲养[实验动物使用许可证号:SYXK(辽)2018-0005]。采用抽签法分为对照组、模型组和黄芪甲苷组,每组 10 只。实验过程严格按大连大学附属中山医院动物实验伦理委员会的条例执行。

1.2 药物及试剂

阿霉素注射粉剂购自北京索莱宝科技有限公司(批号:D8740),异氟烷购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司(批号:B2028066),戊巴比妥那购自美国 Sigma 公司(批号:P3761),尿清蛋白/肌酐(albumin to creatinine, ACR)检测试剂盒购自南京建成有限公司(批号:20190722)。

1.3 仪器

全自动生化分析仪(日本 Olympus 公司 AUA640)、光学显微镜(日本 Olympus 公司 CX41)、切片机(德国徕卡公司 UC7)、低温离心机(德国 Sigma 公司 8K)等。

1.4 方法

1.4.1 模型制备及给药

(1)FSGS 模型组:经眼球后注射阿霉素(10 mg/kg)建立实验 FSGS 小鼠模型。术前及注射阿霉素后第 1 周(实验第 1 周)开始留取尿液,模型组小鼠 ACR 与正常组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)为造模成功。(2)对照组:眼球后注射与阿霉素同等剂量生理盐水。(3)黄芪甲苷组:造模方法同模型组相同。参考文献^[7]报道的剂量,实验第 2 周开始每天给予黄芪甲苷 $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (用 1%羧甲基纤维素钠溶解)灌胃,共 8 周。对照组及 FSGS 模型组均给予含 1%羧甲基纤维素钠的生理盐水灌胃。

1.4.2 ACR 检测

造模前,实验第 1、10 周末分别收集各组小鼠尿液,低速低温离心,去除沉渣,按试剂盒说明书采用酶联免疫吸附测定法测定小鼠尿清蛋白和肌酐,计算 ACR。

1.4.3 生化指标检测

第 10 周末用 3%戊巴比妥那麻醉各组小鼠后心脏穿刺采血,血液标本置于含抗凝剂乙二胺四乙酸的离心管中,离心取上清液置于-20℃冰箱保存,使用全自动生化分析仪测定总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density liprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density liprotein cholesterol, HDL-C)等。使用全自动血凝分析仪检测凝血酶原时间(prothrombin, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fg)等。

1.4.4 肾脏取材及病理学检查

10 周末将各组小鼠麻醉后处死,取左侧肾脏用磷酸盐缓冲溶液冲洗后去除包膜,左肾经 4%多聚甲醛固定 24 h,75%~100%乙醇逐步脱水,浸蜡,石蜡包埋,连续切片(厚度 $2 \mu\text{m}$),行过碘酸雪夫反应染色(PAS),光镜观察肾组织形态学改变。

1.4.5 计算肾小球硬化指数(GSI)

取各组小鼠包埋好的肾脏石蜡标本进行连续切片(厚度 $2 \mu\text{m}$),行苏木精-伊红染色,并应用半定量法评估肾小球硬化程度^[8]。肾小球硬化的定义为肾小球毛细血管腔塌陷和(或)玻璃样变性,每张切片观察大于或等于 30 个肾小球,依据肾小球硬化面积占肾小球比例分为 0~4 级:(1)0 级为肾小球基本正常;(2)1 级为肾小球硬化面积小于 25%;(3)2 级为肾小球硬化面积占 25%~<50%;(4)3 级为肾小球硬化面积占 50%~75%;(5)4 级为肾小球硬化面积大于 75%。 $\text{GSI} = [(1\text{N}_1 + 2\text{N}_2 + 3\text{N}_3 + 4\text{N}_4) / \text{每张切片肾小球总数}] \times 100\%$, N_1 、 N_2 、 N_3 、 N_4 分别为 1、2、3、4 级肾小球硬化个数。

1.5 统计学处理

采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

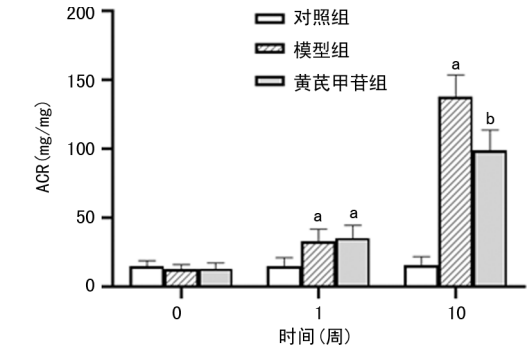
2.1 生存情况

对照组小鼠在实验中未出现死亡;模型组小鼠于注射阿霉素后第 2 天死亡 1 只,第 5 周死亡 1 只;黄芪甲苷组小鼠于实验第 3 周死亡 1 只。

2.2 ACR 变化

各组小鼠造模前 ACR 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);模型组和黄芪甲苷组小鼠造模后第 1 周末 ACR 均较对照组明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$),提示造模成功。与对照组比较,模型组小鼠第 10 周末 ACR 明显增加,黄芪甲苷治疗后小鼠

ACR 水平明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见图 1。



^a: $P < 0.05$, 与对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与模型组比较。

图 1 各组小鼠 ACR 比较

2.3 3 组小鼠血脂水平比较

与对照组比较,模型组小鼠第 10 周末 TC、TG、LDL-C 水平均明显增加,HDL-C 水平下降,差异均有统计学意义($P < 0.05$);黄芪甲苷组小鼠 TC、TG、LDL-C 水平均较模型组明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),HDL-C 水平略升高,但差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 各组小鼠血脂水平比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	n	TC	TG	LDL-C	HDL-C
对照组	10	1.63±0.17	0.82±0.13	0.34±0.20	1.37±0.32
模型组	8	4.77±0.82 ^a	1.35±0.23 ^a	3.52±1.28 ^a	0.88±0.27 ^a
黄芪甲苷组	9	3.73±1.26 ^{ab}	0.99±0.17 ^{ab}	2.28±1.04 ^{ab}	0.91±0.18 ^a

^a: $P < 0.05$, 与对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与模型组比较。

2.4 3 组小鼠凝血功能比较

与对照组比较,模型组小鼠第 10 周末 PT、APTT

明显缩短,Fg 明显增加,差异均有统计学意义($P < 0.05$);黄芪甲苷组小鼠 Fg 较对照组略升高,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。与模型组比较,黄芪甲苷组小鼠 PT、APTT 明显延长,Fg 明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 各组小鼠凝血功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PT(s)	APTT(s)	Fg(g/L)
对照组	10	14.53±1.87	21.92±3.13	2.21±0.70
模型组	8	13.13±1.82 ^a	16.82±1.13 ^a	3.82±1.38 ^a
黄芪甲苷组	9	16.83±2.13 ^{ab}	19.97±2.17 ^{ab}	2.71±0.72 ^{ab}

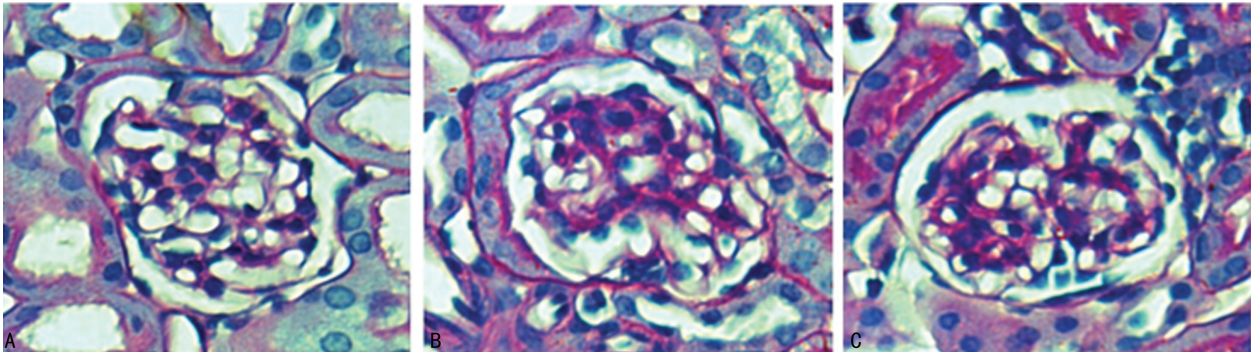
^a: $P < 0.05$, 与对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与模型组比较。

2.5 肾脏组织形态学观察

对照组小鼠肾小球偶见局灶、节段性肾小球系膜细胞及系膜基质增生,偶见肾小球局灶、节段性硬化,小管间质未见明显异常。模型组小鼠可见弥漫肾小球系膜细胞及系膜基质增多,多个肾小球局灶、节段性硬化,肾间质可见灶状单个核细胞浸润,肾小管上皮细胞空泡变性,部分肾小管上皮细胞脱落。黄芪甲苷组小鼠肾小球见轻度系膜细胞及系膜基质增生,部分肾小球可见局灶、节段性硬化,肾小管及肾间质未见明显病理改变,见图 2。

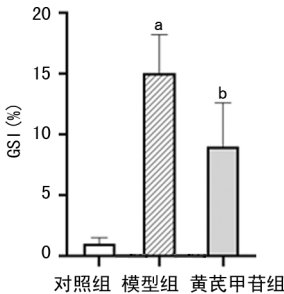
2.6 3 组小鼠 GSI 比较

对照组小鼠肾小球毛细血管袢开放良好,每个系膜区不超过 3 个系膜细胞,偶见肾小球硬化。与对照组比较,模型组小鼠肾小球硬化数量明显升高,GSI 明显增加,差异有统计学意义($P < 0.05$);黄芪甲苷组小鼠可见部分肾小球硬化,GSI 较模型组明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 3。



A: 对照组; B: 模型组; C: 黄芪甲苷组。

图 2 3 组小鼠肾脏组织形态学观察(PAS, 400×)



^a: $P < 0.05$, 与对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与模型组比较。

图 3 3 组小鼠 GSI 比较

3 讨论

FSGS 是难治性肾病综合征和终末期肾病的常见原因。目前,原发性 FSGS 虽然有大量的治疗手段,如糖皮质激素、免疫抑制剂、血管紧张素转换酶抑制剂/受体拮抗剂等,但很多患者对糖皮质激素及免疫抑制剂治疗反应不佳,导致疾病进展出现肾小球硬化和肾间质纤维化,最终发展至 ESRD,严重影响患者的生活质量^[9-10]。近年来,随着中医药的优势逐渐被重视,中西医结合治疗肾小球疾病已在临床广泛应用。

中医认为,FSGS 属本虚标实,肾虚为主,常将其归属于“肾风”“尿血”等范畴^[11]。吕静等^[12]认为,FSGS 病变初期病机为肾络虚滞,病变后期病机转为肾络瘀阻,治疗方面应以益气化瘀疗法为治则。作为补气中药的代表,黄芪性甘,微温,归脾、肺经,具有补气健脾、升阳举陷、益胃固表、利尿消肿、托毒生肌等功效,已被广泛用于治疗各类肾脏疾病^[12-13]。黄芪甲苷作为黄芪的主要活性成分,其药效也被大量的临床观察所证实,因此,本研究观察了黄芪甲苷对 FSGS 模型小鼠尿蛋白等指标的影响。

本研究采用注射阿霉素的方法建立 FSGS 小鼠模型,也是目前常用的模拟人类 FSGS 的动物模型。阿霉素是一种强效的细胞毒类抗肿瘤药,可同时抑制细胞 DNA、RNA 合成,诱导细胞凋亡,对肾小球脏层上皮细胞、毛细血管内皮细胞、肾小管上皮细胞均具有明显毒性损伤,最终导致 FSGS。本研究给予阿霉素球后静脉注射后模型组小鼠病理学检查可见多个肾小球局灶节段性硬化,支持造模成功。

FSGS 的主要临床特征为大量蛋白尿。蛋白尿既是慢性肾脏病的始动因素又是慢性肾脏病的加重因素,因此,积极防治蛋白尿一直是 FSGS 研究的重点。目前认为,24 h 尿蛋白定量或过夜时段尿清蛋白排泄率是诊断蛋白尿的金标准,但上述 2 种检查不仅耗时耗力,而且尿液留取及测量的准确性较难保障。ACR 是分别检测尿液中微量清蛋白和肌酐含量,计算二者比值来反映清蛋白的排泄情况,ACR 具有很好的稳定性,检测结果与尿清蛋白排泄率具有一致性,而且留取方便,是一项简单、快捷、准确反映尿微量清蛋白排泄的指标^[14]。本研究结果显示,模型组小鼠 ACR 水平较对照组明显升高,应用黄芪甲苷治疗后 ACR 水平明显下降,肾脏的病理损伤程度及 GSI 均明显降低。表明黄芪甲苷治疗具有降低 FSGS 小鼠尿蛋白,并减轻肾脏病理损伤的作用,与 HE 等^[15]研究结果一致。

1982 年 MOORHEAD 等^[16]首次提出,高脂血症是肾小球硬化发生、发展的独立致病因素。低密度脂蛋白升高是高脂血症的重要表现,而在体内氧化低密度脂蛋白是低密度脂蛋白的氧化修饰形式,氧化低密度脂蛋白可通过引起脂质积累、炎症反应等直接或间接损伤足细胞,导致 FSGS 的发生。本研究也发现,模型组小鼠 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平均明显高于对照组,而黄芪甲苷治疗可一定程度降低 FSGS 小鼠的血脂水平。

凝血是机体重要的生理过程,目前,大量临床资料已证实,凝血与纤溶功能平衡紊乱是肾小球硬化及间质纤维化病变发展过程中的重要病理生理改变。PT、APTT 分别反映外源性凝血系统和内源性凝血系统功能状况,Fg 是血浆中含量最高的凝血因子,其水平增高提示血液处于高凝状态。本研究结果显示,

模型组小鼠 PT、APTT 明显缩短而 Fg 明显升高,提示 FSGS 小鼠血液处于高凝状态,黄芪甲苷可延长 FSGS 小鼠 PT 及 APTT,降低 Fg,改善模型小鼠的高凝状态。

综上所述,黄芪甲苷可降低 FSGS 小鼠尿蛋白水平,减轻肾脏病理损伤,降低其血脂水平,还能改善模型小鼠的高凝状态,为黄芪甲苷进一步在临床合理应用提供了实验依据。

参考文献

[1] ROSENBERG A Z,KOPP J B. Kopp. Focal segmental glomerulosclerosis[J]. Clin J Am Soc Nephrol,2017,12(3):502-517.

[2] SHABAKA A,RIBERA A T,GEMA F J. Focal segmental glomerulosclerosis: state-of-the-art and clinical perspective[J]. Nephron Physiol, 2020,144(9):1-15.

[3] XU C,TANG F,LU M L,et al. Pretreatment with Astragaloside IV protects human umbilical vein endothelial cells from hydrogen peroxide induced oxidative stress and cell dysfunction via inhibiting eNOS uncoupling and NADPH oxidase-ROS-NF-κB pathway[J]. Can J Physiol Pharmacol,2016,94(11):1132-1140.

[4] ZHANG J,WU C,GAO L,et al. Astragaloside IV derived from Astragalus membranaceus: a research review on the pharmacological effects[J]. Adv Pharmacol,2019,87:89-112.

[5] WANG X,GAO Y,TIAN N,et al. Astragaloside IV inhibits glucose-induced epithelial-mesenchymal transition of podocytes through autophagy enhancement via the SIRT-NF-κB p65 axis[J]. Entific Reports,2019,9(1):323.

[6] SONG,G,HAN P,SUN H,et al. Astragaloside IV ameliorates early diabetic nephropathy by inhibition of MEK1/2-ERK1/2-RSK2 signaling in streptozotocin-induced diabetic mice[J]. J Int Med Res,2018,46(7):2883-2897.

[7] JU Y,SU Y,CHEN Q,et al. Protective effects of Astragaloside IV on endoplasmic reticulum stress-induced renal tubular epithelial cells apoptosis in type 2 diabetic nephropathy rats[J]. Biomed Pharmacothe,2019,109:84-92.

[8] SCHWARTZ M M,LEWIS E J. Focal segmental glomerulosclerosis: the cellular lesion[J]. Kidney Int,1985,28(6):968-974. (下转第 3638 页)

- [6] WU X. Expressions of miR-21 and miR-210 in breast cancer and their predictive values for prognosis[J]. Iran J Public Health, 2020, 49(1):21-29.
- [7] XU J H, ZHAO J X, JIANG M Y, et al. MiR-193 promotes cell proliferation and invasion by ING5/PI3K/AKT pathway of triple-negative breast cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(6):3122-3129.
- [8] UMEH-GARCIA M, SIMION C, HO P Y, et al. A novel bioengineered miR-127 prodrug suppresses the growth and metastatic potential of triple-negative breast cancer cells[J]. Cancer Res, 2020, 80(3):418-429.
- [9] HONG Y G, XIN C, ZHENG H, et al. miR-365a-3p regulates ADAM10-JAK-STAT signaling to suppress the growth and metastasis of colorectal cancer cells[J]. J Cancer, 2020, 11(12):3634-3644.
- [10] LI M, GUAN H, LIU Y, et al. LncRNA ZEB1-AS1 reduces liver cancer cell proliferation by targeting miR-365a-3p [J]. Exp Ther Med, 2019, 17(5):3539-3547.
- [11] GENG J, LIU Y, JIN Y, et al. MicroRNA-365a-3p promotes tumor growth and metastasis in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. Oncol Rep, 2016, 35(4):2017-2026.
- [12] KAPADIA C H, IOELE S A, DAY E S. Layer-by-layer assembled PLGA nanoparticles carrying miR-34a cargo inhibit the proliferation and cell cycle progression of triple-negative breast cancer cells[J]. J Biomed Mater Res A, 2020, 108(3):601-613.
- [13] YIN L, XIAO X, GEORGIKOU C, et al. MicroRNA-365a-3p inhibits c-Rel-mediated NF- κ B signaling and the progression of pancreatic cancer[J]. Cancer Lett, 2019, 28(452):203-212.
- [14] KNUTTI N, HUBER O, FRIEDRICH K. CD147 (EMMPRIN) controls malignant properties of breast cancer cells by interdependent signaling of Wnt and JAK/STAT pathways[J]. Mol Cell Biochem, 2019, 451(1/2):197-209.
- [15] IREY E A, LASSITER C M, BRADY N J, et al. JAK/STAT inhibition in macrophages promotes therapeutic resistance by inducing expression of protumorigenic factors [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(25):12442-12451.

(收稿日期:2021-03-08 修回日期:2021-05-22)

(上接第 3632 页)

- [9] YAO C C, LI Z, YU W, et al. Astragaloside IV attenuates renal fibrosis through repressing epithelial-to-mesenchymal transition by inhibiting microRNA-192 expression; in vivo and in vitro studies[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(8):5029-5038.
- [10] BOSE B, CATTRAN D. Glomerular diseases: FSGS [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2014, 9(3):626-632.
- [11] WADA T, NANGAKU M. A circulating permeability factor in focal segmental glomerulosclerosis; the hunt continues[J]. Clin Kidney J, 2015, 8(6):708-715.
- [12] 吕静, 庞立健, 吕晓东. 运用肾络理论论治肾小球硬化[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(9):1928-1929.
- [13] 徐蕾, 任现志. 黄芪对足细胞损伤修复作用的研究进展[J]. 江苏中医药, 2017, 49(3):82-85.
- [14] Kidney Disease Outcomes Quality Initiative(K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease[J]. Am J Kidney Dis, 2004, 43(5 Suppl 1):S1-290.
- [15] HE K Q, LI W Z, CHAI X Q, et al. Astragaloside IV prevents kidney injury caused by iatrogenic hyperinsulinemia in a streptozotocin-induced diabetic rat model[J]. Int J Mol Med, 2018, 41(2):1078-1088.
- [16] MOORHEAD J F, CHAN M K, EI-NAHAS M, et al. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease[J]. Lancet, 1982, 2:1309-1311.

(收稿日期:2021-02-16 修回日期:2021-07-12)