

养阴清利活血方对肿瘤化疗患者肾功能保护作用的临床研究^{*}

孙美娟

(苏州大学附属第一医院中医科 江苏苏州 215006)

摘要:目的:探讨养阴清利活血方对肿瘤化疗患者肾功能保护、临床症状改善、免疫功能恢复方面的作用,并探讨中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)在早期肾损伤评估中的意义。方法:采用随机对照的设计方案,将入选 60 例非小细胞肺癌患者随机分为化疗联合养阴清利活血方治疗组和单纯化疗对照组。比较两组化疗用药前及用药后第 1 天与第 7 天 NGAL、肾功能相关指标、免疫细胞水平,化疗前和化疗第 7 天中医证候评分。结果:治疗组化疗第 7 天中医证候评分较化疗前降低,且低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。化疗第 1 天、第 7 天两组血清肌酐(Scr)水平与化疗前对比,差异无统计学意义($P>0.05$)。化疗后第 7 天,两组尿蛋白定量(UTP)水平较化疗前升高,内生肌酐清除率(CCr)水平较化疗前下降($P<0.05$),但治疗组化疗后第 7 天 UTP 水平低于对照组,CCr 水平高于对照组($P<0.05$)。化疗第 1 天、第 7 天,两组血、尿 NGAL 水平较化疗前升高,但治疗组化疗第 7 天血、尿 NGAL 水平均低于对照组($P<0.05$)。化疗第 1 天两组尿- β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、尿视黄醇结合蛋白(RBP)水平与化疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$);化疗第 7 天,两组尿 β_2 -MG、RBP 水平均较化疗前升高,但治疗组低于对照组($P<0.05$)。化疗第 1 天与第 7 天两组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$ 水平与化疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示,血、尿 NGAL 水平与 CCr、UTP 水平之间存在线性关系,呈正相关(相关系数 $r_{血}=0.67$ 、 0.72 , $r_{尿}=0.78$ 、 0.82 , $P<0.05$)。ROC 曲线图显示血 NGAL 水平预测早期肾损害曲线下面积(Area Under Curve, AUC)为 0.808,最佳截断值为 86.28 $\mu\text{g/L}$,灵敏度 64%,特异度 100%;尿 NGAL 水平预测早期肾损害 AUC 为 0.888,最佳截断值为 82.12 $\mu\text{g/L}$,灵敏度 92%,特异度 80%。结论:肿瘤化疗过程中联合应用中药养阴清利活血方可以减轻化疗药物导致的肾损害程度,血清和尿液中的 NGAL 在评价早期肾损伤方面具有较好价值。

关键词:恶性肿瘤;早期肾损害;化疗;养阴清利活血方;肾功能;免疫功能

中图分类号:R730.5 文献标识码:B doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2022.07.008

目前肿瘤发病率越来越高,是危害人类健康最严重的一类疾病,特别是恶性肿瘤的治疗尤为艰难且容易留下后遗症。从目前的治疗手段来看,化学治疗仍然是主要方式,其虽然有着较强的治疗效果,但是负面作用也十分显著,特别是对于人体肾脏的伤害。因此预防和减轻肾脏损害成为肿瘤化疗的重要内容。通过早期的筛查和治疗减少化疗对于肾脏的负面影响意义重大。早期无症状的肾脏损害患者需要进行全面检查,仅依靠常规指标可能很难发现,一旦发生病变就可能丧失了最佳的治疗时机。近年来通过基因和蛋白组学技术,研究发现了一系列具有良好应用前景的急性肾损伤早期生物标志物。中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, NGAL)作为新型的

生物学敏感标记物,因其在早期肾脏损害的评测和分析方面具有良好的效用而成为医学研究的热点。中医药防治化疗所致肾损伤具有独特的优势,在临床实践中取得了良好的效果。笔者在前期临床研究中证实养阴清利活血方对肾脏病患者的肾功能改善有确切疗效^[1-2],同时将养阴清利活血方应用于肿瘤化疗患者,发现其对肾脏具有一定的保护作用。本研究旨在观察养阴清利活血方对肿瘤化疗患者早期肾损害指标 NGAL、尿- β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、尿视黄醇结合蛋白(RBP)、血肌酐(Scr)、尿蛋白定量(UTP)等的影响。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取苏州大学附属第一医院 2017 年 1 月至 2019 年 12 月收治非小细胞肺癌患者 60

^{*} 基金项目:江苏省苏州市科学技术局医疗卫生应用与基础研究项目(编号:SYSD2016166)

例为研究对象,病理分期为Ⅲ期~Ⅳ期,化疗方案为 DP(培美曲塞 500 g/m²+ 顺铂 75 g/m²),应用随机对照的研究方法分别为化疗联合中药养阴清利活血方治疗组(简称治疗组)和单纯化疗对照治疗组(简称对照组)。两组一般资料差异无统计学意义 $P>0.05$,具有可比性。见表 1。本研究经医院医学伦理委员会审核[审核编号:(2020)伦研批第 231 号]。患者及家属对研究内容知情并签署知情同意书。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗组	对照组	P
男(例)	18	16	0.795
女(例)	12	14	
年龄(岁)	55.9± 12.3	56.5± 10.63	0.841
分期(例)	Ⅲ期	12	0.789
分期(例)	Ⅳ期	18	

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:恶性肿瘤患者;首次接受含铂类化疗药物治疗;化疗前肾功能正常;化疗中常规使用止吐药,不用利尿剂、脱水剂、氨基糖苷类等有可能造成肾损伤的药物。排除标准:有慢性肾炎及肾功能不全史者;合并严重心脑血管、消化道、内分泌、血液、精神及传染性疾病等者;应用顺铂前或研究期间使用过肾毒性药物者;一个月内应用造影剂者;过敏体质者。

1.3 诊断标准 西医诊断标准:参照高等医药院校教材《内科学》第 5 版恶性肿瘤诊断标准。中医诊断标准及中医证候评分标准根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[3]制定,证见神疲乏力、恶心呕吐、面色晦暗、腰脊酸痛、腹胀肢肿,口苦黏腻、口气臭秽,舌暗淡有瘀点,苔白腻等。其中无症状计 0 分;症状轻或偶尔出现计 1 分;症状时轻时重计 2 分;症状较重计 3 分。

1.4 治疗方法 两组都采用含有顺铂(国药准字 H37021357)为主的 DP 化疗方案,化疗方案中顺铂(DDP)体表面积用量为 75 mg/m²。给予 5-HT₃受体拮抗剂预防性止呕,甘草酸制剂保肝及水化等处理。化疗过程中治疗组加用养阴清利活血制剂(生地黄 15 g,生黄芪 10 g,玄参 10 g,白花蛇舌草 30 g,蛇莓 30 g,茜草 10 g,川芎 10 g,丹参 10 g,三七 6 g。浓缩成 100 ml/包水煎液,真空密封包装),每日 1 剂,每剂 2 包,早晚 2 次温服。从化疗开始服用至化疗结

束,连用 7 d 为 1 个疗程。

1.5 观察指标 在化疗前及化疗第 1 天、第 7 天留取患者血液及尿液标本,使用全自动生化仪检测血常规、尿常规、肝功能、肾功能、UTP、免疫功能(CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺)。尿 β₂-MG、RBP 检测,血清 NGAL 及尿液 NGAL 检测采用双抗体夹心 ELISA 方法测定。对比两组化疗前和化疗第 7 天中医证候评分。

1.6 统计学方法 采用 SPSS25.0 统计学软件处理数据。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验;相关性分析采用非参数 Spearman 等级相关分析或 Pearson 直线相关分析,并绘制受试者工作特征曲线图(Receiver Operating Characteristic Curve, ROC)评价血 NGAL、尿 NGAL 水平对早期肾损害的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组化疗前后中医证候评分比较 两组化疗第 7 天中医证候评分较化疗前降低,且治疗组显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组化疗前后中医证候评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	中医证候评分
治疗组	30	化疗前	17.75± 1.86
		化疗第 7 天	7.40± 1.76**
对照组	30	化疗前	18.10± 1.83
		化疗第 7 天	17.34± 1.65

注:与本组化疗前比较,* $P<0.05$;与对照组化疗第 7 天比较,** $P<0.05$ 。

2.2 两组化疗前后 SCr、CCr 及 UTP 水平比较 化疗第 1 天、第 7 天两组 SCr 水平与化疗前对比,差异无统计学意义($P>0.05$)。化疗后第 7 天,两组 UTP 水平较化疗前升高,CCr 水平较化疗前下降($P<0.05$),但治疗组化疗后第 7 天 UTP 水平低于对照组,CCr 水平高于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组化疗前后 SCr、CCr 及 UTP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	SCr(mmol/L)	CCr(ml/min)	UTP(g/L)
治疗组	30	化疗前	67.71± 11.42	86.99± 6.84	0.16± 0.15
		化疗第 1 天	66.89± 12.36	83.91± 9.26	0.17± 0.13
		化疗第 7 天	65.56± 10.23	75.14± 7.47**	0.53± 0.17**
对照组	30	化疗前	68.63± 11.54	86.67± 7.56	0.16± 0.11
		化疗第 1 天	69.56± 11.68	82.54± 6.73	0.18± 0.12
		化疗第 7 天	68.83± 10.31	69.17± 8.89*	0.98± 0.39*

注:与本组用药前比较,* $P<0.05$;与对照组用药第 7 天比较,** $P<0.05$ 。

2.3 两组化疗前后血 NGAL、尿 NGAL、尿 β_2 -MG 及尿 RBP 水平比较 化疗第 1 天、第 7 天,两组血、尿 NGAL 水平均较化疗前升高,但治疗组化疗第 7 天血、尿 NGAL 水平均低于对照组 ($P<0.05$)。化疗

第 1 天两组尿 β_2 -MG、RBP 水平与化疗前比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$); 化疗第 7 天,两组尿 β_2 -MG、RBP 水平较化疗前升高,但治疗组低于对照组 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组化疗前后血 NGAL、尿 NGAL、尿 β_2 -MG 及尿 RBP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	血 NGAL ($\mu\text{g/L}$)	尿 NGAL ($\mu\text{g/L}$)	尿 β_2 -MG ($\mu\text{g/L}$)	尿 RBP ($\mu\text{g/L}$)
治疗组	30	化疗前	7.35 $\pm$ 1.21	5.76 $\pm$ 1.45	10.38 $\pm$ 2.54	9.45 $\pm$ 1.78
		化疗第 1 天	85.06 $\pm$ 11.74*	67.45 $\pm$ 8.99*	11.76 $\pm$ 2.39	10.23 $\pm$ 2.14
		化疗第 7 天	357.83 $\pm$ 28.23*	203.38 $\pm$ 40.08*	548.65 $\pm$ 31.12*	486.35 $\pm$ 24.36*
对照组	30	化疗前	7.46 $\pm$ 1.32	5.23 $\pm$ 1.48	10.47 $\pm$ 2.36	9.31 $\pm$ 1.88
		化疗第 1 天	112.19 $\pm$ 18.23*	87.35 $\pm$ 9.16*	12.13 $\pm$ 3.24	10.47 $\pm$ 2.23
		化疗第 7 天	582.33 $\pm$ 25.64**	351.44 $\pm$ 45.24**	708.45 $\pm$ 28.46**	643.24 $\pm$ 27.39**

注:与本组化疗前比较,* $P<0.05$;与对照组化疗第 7 天比较,** $P<0.05$ 。

2.4 两组化疗前后 T 淋巴细胞亚群水平比较 化疗第 1 天、第 7 天两组 $\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 及 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ 水平与化疗前比较无显著差异 ($P>0.05$)。见表 5。

表 5 两组化疗前后 $\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 及 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	$\text{CD}3^+$ (%)	$\text{CD}4^+$ (%)	$\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$
治疗组	30	化疗前	53.19 $\pm$ 5.71	22.93 $\pm$ 3.29	0.74 $\pm$ 0.21
		化疗第 1 天	54.47 $\pm$ 4.89	23.19 $\pm$ 3.53	0.77 $\pm$ 0.18
		化疗第 7 天	54.56 $\pm$ 5.16	23.33 $\pm$ 4.11	0.81 $\pm$ 0.22
对照组	30	化疗前	53.08 $\pm$ 5.45	22.86 $\pm$ 3.14	0.73 $\pm$ 0.24
		化疗第 1 天	53.23 $\pm$ 4.76	23.45 $\pm$ 2.97	0.76 $\pm$ 0.19
		化疗第 7 天	54.71 $\pm$ 5.69	24.73 $\pm$ 3.94	0.78 $\pm$ 0.13

2.5 血 NGAL、尿 NGAL 预测早期肾损害 ROC 曲线 ROC 曲线图显示血 NGAL 水平预测早期肾损害曲线下面积 (Area Under Curve, AUC) 为 0.808,最佳截断值为 86.28 $\mu\text{g/L}$, 灵敏度 64%, 特异度 100%; 尿 NGAL 水平预测早期肾损害 AUC 为 0.888,最佳截断值为 82.12 $\mu\text{g/L}$,灵敏度 92%,特异度 80%。见图 1。

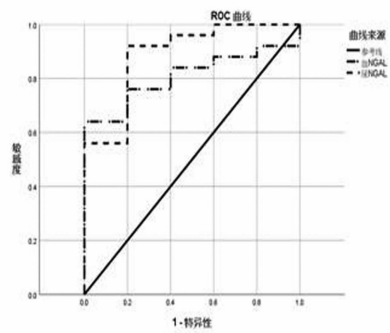


图 1 血 NGAL、尿 NGAL 预测早期肾损害 ROC 曲线图

2.6 NGAL 与 CCr、UTP 的相关性 Pearson 相关性分析结果显示,血、尿 NGAL 水平与 CCr、UTP 水平

之间存在线性关系,呈正相关(相关系数 $r_{\text{血}}=0.67$ 、 0.72 , $r_{\text{尿}}=0.78$ 、 0.82 , P 均 <0.05)。

3 讨论

DDP 作为一线的肿瘤化疗药物,其实质是一类无机重金属,对于肾脏等具有较强的毒性,其剂量的配置不同会导致不同的抗肿瘤效果,这束缚了临床肿瘤科医生化疗方案的制定。作为医学界研究的一个重点和热点,DDP 的致病原理是通过近端肾小管上皮细胞的血氧供应产生阻碍,从而使之丧失功能直至坏死,最早就是对近曲小管直段细胞等肾小管细胞的扰乱性破坏,从而导致其正常功能丧失,所以如何在使用 DDP 的情况下进行预防和早期的监测肾脏的损害越来越受医学界的关注^[4-5]。

早期肾损伤往往无明显症状,只能通过血清学指标以协助诊断。SCr、BUN、肾小球滤过率 (eGFR) 指标是经典的评估肾功能的指标,但是往往肾小球损伤较严重后三者方出现升高。 β_2 -MG、RBP 是由淋巴细胞产生的一类小分子蛋白,能够在早期就反映肾小球的滤过功能;NGAL 是一种损伤诱导的转铁蛋白,它通过改善细胞内辅酶铁的代谢来调节多种参与细胞生命重要蛋白质的合成。正常状态下 NGAL 在人体器官中的表达水平是比较低的,但是一旦出现上皮组织的损害,包括近曲小管上皮细胞受到损害时,其就会呈现一个显著表达的状态,这是在 cDNA 芯片技术的实验中发现的。孟晓燕等^[6]在实验研究中发现,实验鼠在注射 DDP 后 12 h 血、尿 NGAL 均有升高。这些发现都说明,在肾脏疾病的损

害以及修复过程中,NGAL 都能呈现一个快速反应的状态,血清和尿液中的 NGAL 在评价肾功能方面可能优于传统的检测指标,可作为检测早期肾损伤的生物学指标之一^[7-8]。

本研究结果显示治疗组与对照组患者用药前后 SCr 水平无显著性差异,CCr、UTP、尿 β_2 -MG、RBP 水平用药后第 1 天与用药前相比无显著性差异,而用药后第 7 天 UTP、尿 β_2 -MG、RBP 水平与本组用药前相比均明显升高,CCr 水平明显下降 ($P<0.05$)。而 NGAL 用药后第 1 天及第 7 天与本组用药前比较均升高,提示肿瘤患者使用 DDP 化疗后尽管血 SCr 未出现显著异常,但已出现了轻度肾功能损伤。从本研究结果中可以发现应用 DDP 化疗后,肾小管间质损害指标均有升高,血清及尿液 NGAL 升高明显,且与 CCr、UTP 的相关性较好,与肾损害的严重程度相一致。ROC 曲线图显示血 NGAL 水平预测早期肾损害 AUC 值为 0.808,最佳截断值为 86.28 $\mu\text{g/L}$,灵敏度 64%,特异度 100%;尿 NGAL 水平预测早期肾损害 AUC 值为 0.888,最佳截断值为 82.12 $\mu\text{g/L}$,灵敏度 92%,特异度 80%,与李秀珍等^[9]研究结果一致。因此,血清及尿液 NGAL 为肿瘤化疗早期肾小管功能受损的诊断和临床肾脏功能受损情况的评估提供了更敏感、可靠的指标,有利于临床早期干预,以避免化疗药物对肾脏造成不可逆转的重度损伤。

对药物所致急性肾损伤,目前治疗原则为尽早识别、及时干预。即对于病因是否可逆进行判断,并且采取一定的防护措施包括维持水、电解质、酸碱平衡,提供充足营养,降低肾脏进一步受到损害的概率,适时进行肾脏替代治疗。目前常用的药物有多巴胺、甘露醇、利尿剂、心钠素、钙离子拮抗剂等,但这些治疗方法临床效果并不理想。中医药在药物性肾损伤的防治方面具有其独特的认识并在临床实践中取得了良好的效果。高嘉妍等^[10]采用 DDP 诱导复制急性肾损伤模型,并应用补肾活血法组方治疗,实验结果显示模型组小鼠肾组织病理学改变明显减轻,表明补肾活血法组方能有效改善急性肾损伤的症状。中医学认为,化疗药物这种医治手段本身就是优势劣势兼具,其强效的治疗效果显而易见,但是对人体正常器官尤其是肾脏的毒害巨大。化疗药物副作

用的临床表现多与浊邪闭阻于内有关,遵《黄帝内经》中“实则泻之”原则,因此对 DDP 所致肾损害的治疗首先要用清利毒邪之法。同时中医认为化疗药物属于苦寒之品,易伤津耗液,灼伤肾阴,且浊毒日久导致血瘀,肾络痹阻,瘀毒互结,进一步加重肾损伤,故在应用清利之法的同时,需注重活血化瘀、养阴护肾。因此我们选用养阴清利活血方,方中生地黄、玄参、生黄芪益气养阴,茜草、蛇莓、白花蛇舌草清利热毒,川芎、丹参、三七活血化瘀通络,诸药合用达到滋阴凉血、解毒化瘀、补虚泻实之功效。现代药理学研究证实,生黄芪具有清除氧自由基、抑制过氧化物产生的作用,明显改善肾脏损伤的临床症状,减少尿蛋白,改善肾功能及免疫学指标^[11]。实验研究发现,黄芪甲苷可通过激活 FXR 途径抑制 NLRP3 蛋白表达,减轻炎症反应,从而减轻 DDP 诱导的肾损伤^[12]。丹参、川芎嗪通过改善微循环,对受损伤的毛细血管起保护作用,还可以显著增加肾脏的血流量,保护肾组织结构的完整性,减轻近端肾小管损伤^[13-14]。三七的主要成分三七皂苷能促进细胞增殖,稳定尿蛋白损伤的肾小管上皮细胞线粒体膜电位,抑制细胞早期凋亡^[15-16]。白花蛇舌草环烯醚萜化合物能够通过转化生长因子 (Transforming Growth Factor-beta, TGF- β) 信号通路、Janus 激酶 / 信号转导与转录激活子 (the Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Trans-ions, Jak-STAT) 信号通路等治疗肾纤维化作用^[17]。吕高虹等^[18]通过实验研究发现生地含药血清中的效应成分可抑制高糖诱导的人肾小球系膜细胞 (HRMC) 增殖,进而减少细胞外基质 (ECM) 的增生,并可通过调节 TGF- β_1 的表达来改善糖尿病肾病的发生发展,对肾脏具有保护作用。

本研究中,治疗组用药后第 7 天中医证候评分较用药前降低 ($P<0.05$),而对照组治疗前后比较差异不具有统计学意义 ($P>0.05$),且治疗组用药后第 7 天中医证候评分低于对照组 ($P<0.05$)。表明在应用含 DDP 化疗方案基础上加服养阴清利活血方能明显改善患者神疲乏力、口苦腹胀等临床症状,减轻化疗药物引起的不良反应,提高肿瘤患者的生活质量。用药后第 7 天治疗组 NGAL、 β_2 -MG、RBP 及 UTP 水平明显低于对照组 ($P<0.05$),表明采用中药养阴清利活血方治疗后患者尿蛋白 (下转第 86 页)

者中的应用价值。

综上所述,预扩张皮瓣技术治疗能够有效降低面颈部瘢痕挛缩患者再手术率,改善患者外观及功能,具有较好的美容效果,有利于患者预后。

参考文献

[1]Li H,Wang Z,Gu B,et al.Postburn neck reconstruction with preexpanded upper back perforator flaps: free-style design and an update of treatment strategies[J].Ann Plast Surg,2018,81(1):45-49.
[2]许澎,王淑琴,燕辛,等.颈横动脉颈段皮支扩张皮瓣整复面部烧伤后瘢痕挛缩畸形[J].中华烧伤杂志,2017,32(8):458-462.
[3]雷晋,刘慧荣,遆勤勤,等.应用扩张后的颈胸、颈肩皮瓣修复颌颈部瘢痕挛缩畸形[J].山西医科大学学报,2000,31(6):530-531.
[4]陈骥扬,孟晖,何海填,等.应用超量扩张皮瓣修复面颈部瘢痕挛缩畸形的观察[J].中华损伤与修复杂志,2018,8(4):387-389.
[5]李莉,赵宇辉,邢凤梅,等.额部扩张皮瓣修复口周瘢痕挛缩术后并发症发生的原因和对策[J].现代预防医学,2018,40(21):4101-4102,4105.
[6]Fang L,Zhang C,Wang L.Surgical treatment of facial soft-tissue deformities in postburn patients: a proposed classification based on a retrospective study[J].Plast Reconstr Surg,2014,134(3):489e-491e.

(上接第 34 页)漏出减少,NGAL 检测值及尿 β_2 -MG、尿 RBP 降低,CCr 升高,可能与中药养阴清利活血方能有效抑制肾小球系膜细胞的增殖,减少相关细胞因子表达,降低 NGAL 水平,减轻肾脏损伤有关。

《内经》中指出,正气存内,邪不可干,邪气所凑,其气必虚,故中医认为肿瘤患者本身存在正气虚损,阴阳气血失调、气阴两虚,而化疗会使患者的这种机体虚损失调加重。而养阴清利活血方中含有黄芪、生地等药物具有益气滋阴扶正、调节免疫等功效,但是本研究结果显示,治疗组和对照组用药后第 1 天及第 7 天免疫功能($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$)较用药前比较均无显著性差异,推测可能与本研究观察及用药疗程较短有关。综上所述,中药养阴清利活血方可在一定程度上通过减轻蛋白尿、降低 NGAL 水平而保护肾功能,这对探讨化疗药物所致肾损伤的病因病机、临床治疗决策及中医药干预作用机制具有重要意义。检测血、尿 NGAL 水平有助于肿瘤化疗患者肾损伤的早期诊断。当然本研究由于所收集病例数偏少,观察时间短,使得实验结果不可避免存在局限性,以后还需进一步扩大样本量,多中心、多本地去深入研究。

参考文献

[1]魏明刚,何伟明,孙美娟,等.基于“健脾益肾、活血通络法”的中药方剂治疗慢性肾脏病临床疗效[J].中华中医药学刊,2018,36(4):790-792.
[2]孙美娟,熊佩华,费梅,等.中西医结合治疗狼疮性肾炎 20 例临床研究[J].江苏中医药,2014,46(1):28-29,30.
[3]国家食品药品监督管理局.中药新药临床研究指导原则(试行)[S].北

[7]Raposo-Amaral CE,Oliveira YM,Denadai R,et al.Apert hand reconstruction: do partial-thickness skin grafts result in flexion scar contracture?[J].J Craniofac Surg,2021,32(1):184-186.
[8]宋慧锋,柴家科,陈敏亮,等.预扩张颈肩背反流轴型皮瓣及颈胸皮瓣联合修复颈侧部瘢痕挛缩畸形[J].解放军医学杂志,2003,28(10):897-898.
[9]卫东.邻近扩张皮瓣修复手部烫伤后瘢痕挛缩畸形的临床观察[J].实用临床医药杂志,2017,20(19):108-110.
[10]杨荣汇.扩张后颈肩背反流轴型皮瓣修复面颈部烧伤后瘢痕挛缩[J].中国伤残医学,2019,27(7):65-67.
[11]侯健,宋慧锋,陈保国,等.预扩张颈横动脉前穿支皮瓣与预扩张胸部随意皮瓣接力整复大面积面颈部瘢痕的临床效果[J].中华烧伤杂志,2021,37(4):350-355.
[12]陈红波,田佳,李峰永,等.预扩张额部轴型皮瓣修复面颈部大面积良性病变切除后创面[J].中国美容整形外科杂志,2019,30(11):658-661.
[13]毛晓宇,王太玲.预扩张超薄穿支皮瓣在面颈部整形中的进展[J].中国美容整形外科杂志,2021,32(7):442-444.
[14]王占统,余州,丁健科,等.预扩张胸三角皮瓣修复面颈部瘢痕的效果评价[J].中华整形外科杂志,2019,35(10):953-960.
[15]高雅珊,胥涛,李海洲,等.预扩张皮瓣及植皮治疗面颈部及关节部瘢痕挛缩的比较研究[J].中国修复重建外科杂志,2015,29(9):1121-1128.
(收稿日期: 2021-12-17)

京:中国医药科技出版社,2002.173-174.
[4]张启龙,聂克.顺铂致肾损伤中炎症介质作用机制的研究进展[J].山东医药,2016,56(11):90-92.
[5]Gaspari F,Cravedi P,Mandalà M,et al.Predicting cisplatin-induced acute kidney injury by urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin excretion: a pilot prospective case-control study[J].Nephron Clin Pract,2010,115(2):c154-c160.
[6]孟晓燕,王英,黄雯静,等.顺铂致大鼠急性肾损伤肾组织病理与血、尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白的相关性[J].海南医学,2018,29(10):1341-1343.
[7]徐莲,刘健胜,于艳辉,等.血清 Cystain C、尿 NGAL 及尿损伤分子-1 联合检测对儿童过敏性紫癜早期肾损伤的诊断效能[J].山东医药,2017,57(35):79-82.
[8]白云辉.胱抑素 C、NGAL 联合内皮素-1 检测在高血压病早期肾损伤诊断中的价值研究[J].标记免疫分析与临床,2018,25(6):779-782.
[9]李秀珍,谭晓,高逸冰,等.血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白对对比剂肾病的早期预测价值[J].中华老年多器官疾病杂志,2019,18(3):210-213.
[10]高嘉妍,张大宁,张勉之.补肾活血法对顺铂诱导急性肾损伤小鼠的治疗作用[J].中国中西医结合急救杂志,2014,21(6):405-407.
[11]邵勇.穴位注射黄芪注射液治疗慢性肾炎蛋白尿的疗效观察[J].中医临床研究,2015,7(1):44-45.
[12]巩佳威,宋燕青,高欢,等.黄芪甲苷经 FXR-NLRP3 途径保护顺铂诱导的小鼠肾损伤研究[J].中国药理学杂志,2021,56(13):1054-1058.
[13]吕波,杨茂波,肖洪彬.丹参酮 II A 磺酸钠对阿霉素肾病大鼠肾损伤的干预机制研究[J].中华中医药学刊,2015,33(10):2470-2472,2426.
[14]潘险峰,袁仲飞,黄国威,等.丹参川芎嗪注射液联合黄芪注射液对早期糖尿病肾病肾病患者尿 UAER、UACR、 β_2 -MG 及血清 IL-6、IL-18、TNF- α 的影响研究[J].陕西中医,2018,39(7):910-912.
[15]黄家林,田代雄.三七总皂苷抗炎免疫药理研究进展[J].中华中医药杂志,2016,31(11):4657-4660.
[16]席加喜,张华君,陈晓宇,等.三七总皂苷对顺铂致肾损伤大鼠肾组织纤维化的改善作用及对相关因子表达的影响[J].中国药房,2019,30(8):1037-1042.
[17]董雅倩,张佳幸,龚琳娜,等.白花蛇舌草环烯醚萜苷的鉴定及基于网络药理学的抗肾纤维化作用的机制研究[J].药学报,2020,55(12):2934-2941.
[18]吕高虹,许惠琴,吕兴.生地对高糖致人肾小球系膜细胞增殖、氧化应激及细胞外基质的影响[J].南京中医药大学学报,2015(6):551-554.
(收稿日期: 2021-12-10)