

雷公藤多苷联合 α -酮酸治疗慢性肾脏病的系统评价

郭花斌^{1,2}, 彭家清³, 时桂新¹

(1. 汉阴县中医医院, 陕西 汉阴 725100; 2. 长江大学医学部, 湖北 荆州 434023; 3. 荆州中心医院肾内科, 湖北 荆州 434023)

摘要: 目的: 探讨雷公藤多苷(TGs)联合复方 α -酮酸制剂治疗慢性肾脏病的疗效。方法: 通过计算机与手工检索中文及外文数据库, 查找有关雷公藤多苷联合复方 α -酮酸片治疗慢性肾脏病的随机对照和半随机对照试验, 制定文献纳入及排除标准, 按Cochrane系统评价员手册标准对纳入的文献进行质量评价, 应用RevMan 5.4软件进行Meta分析。结果: 共纳入9个对照试验, 1415例慢性肾脏病患者, Meta分析结果显示: (1) 联合组在降低24h尿蛋白、SCr、BUN、CysC的疗效优于对照组(P0.01); (2) 联合组在升高GFR的疗效高于对照组(P0.01); (3) 对炎症因子水平的影响, 联合组在降低CRP、TNF- α 的疗效优于对照组(P0.01); (4) 对氧化应激的影响, 联合组在降低MDA, 提高SOD水平的疗效优于对照组(P0.01); (5) 联合组的整体有效率高于对照组(P0.01)。结论: 雷公藤多苷联合复方 α -酮酸制剂治疗慢性肾脏病患者优于单独应用雷公藤多苷, 在临床上具有良好的应用前景。但由于纳入研究质量较低, 仍需要高质量的随机对照试验加以证实。

关键词: 雷公藤多苷; 慢性肾脏病; α -酮酸

中图分类号: R259

文献标识码: A

文章编号: 2020-SY035-(2021)01-007

慢性肾脏病(CKD)的患病率在全球范围内呈明显上升的趋势, 逐渐成为威胁人类健康的主要疾病之一, 已成为重要的公共卫生问题^[1]。调查显示我国成年人群CKD的患病率为10.8%^[2]。CKD病程迁延, 肾功能损伤呈持续进展, 当进展至终末期肾脏病时所需的医疗资源及费用对国家、社会以及家庭都造成巨大的负担^[3]。临床治疗以控制血压、降低蛋白尿、减少蛋白质摄入来控制病情进展。探寻有效的药物治疗, 保护肾功能, 延缓肾脏病进展, 节省临床治疗费用具有重要的价值, 是目前研究的热点之一。既往研究显示雷公藤多苷联合复方 α -酮酸对多种原因导致的慢性肾脏病的蛋白尿具有较好的治疗效果, 可改善肾功能, 延缓肾间质纤维化, 且安全性高。为雷公藤多苷联合复方 α -酮酸的临床应用提供循证医学证据, 本研究在已有文献的基础上对雷公藤多苷联合复方 α -酮酸治疗慢性肾脏病进行系统评价, 分析雷公藤多苷联合复方 α -酮酸治疗CKD的疗效, 旨在为雷公藤多苷联合复方 α -酮酸治疗CKD的临床应用提供可靠的结论。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究设计随机与半随机对照试验, 不受文种限制。

1.1.2 研究对象纳入标准: 根据美国肾脏病基金会发布的K/DOQI指南^[4]为诊断标准: ①eGFR60 mL/(min·1.73 m²)伴有蛋白尿、血尿或影像学提示肾结构异常等; ②eGFR60 mL/(min·1.73 m²)伴或不伴肾功能及结构异常。排除标准: ①患者处于妊娠期或哺乳期; ②已进行腹膜透析治疗或血液透析治疗的终末期肾病(ESKD)患者; ③严重的心血管、脑血管病变者; ④精神系统疾病者; ⑤肝功能障碍患者。

1.2 干预措施

试验组: 给予雷公藤多苷片联合 α -酮酸片治疗; 对照组: 单用雷公藤多苷治疗。其中试验组雷公藤多苷, 剂量以20 mg tid或1~2 mg/(kg·d)为主, 疗程3~6月。其他干预措施或常规治疗两组一致, 包括低蛋白饮食、抗凝、ACEI/ARB类以及

收稿日期: 2021-02-20

作者简介: 郭花斌(1994—), 男, 硕士, 住院医师, 主要研究方向: 慢性肾脏病的营养防治。

钙离子拮抗剂等药物的应用。所有纳入试验均采用降压治疗, 健康宣教及优质低蛋白饮食控制等基础治疗。

1.3 结局指标

所有纳入试验均在治疗结束进行疗效评价, 分别从尿蛋白、肾功能、炎症因子、氧化应激因子、临床疗效方面进行评价。

主要终点指标: ①治疗结束时患者尿蛋白变化情况, 包括24小时尿蛋白定量; ②治疗结束或随访期患者肾功能变化情况(包括患者治疗前后血清肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、胱抑素C(CysC)变化情况); ③治疗结束或随访期患者肾小球滤过率(GFR)变化情况; ④治疗结束时患者炎症因子变化情况, 包括C反应蛋白(CRP), 肿瘤坏死因子- α (TNF- α); ⑤治疗结束时患者氧化应激变化情况, 包括丙二醛(MDA), 超氧化物歧化酶(SOD); ⑥比较两组疗效: 显效: 临床症状得到较大改善, 内生肌酐清除率或者肾小球滤过率增加超过30%, 血肌酐降低超过30%; 有效: 临床症状有所改善, 内生肌酐清除率或者肾小球滤过率增加超过15%, 血肌酐降低超过15%; 无效: 临床症状无改善, 内生肌酐清除率或者肾小球滤过率降低, 血肌酐持续增加。

1.3 资料检索

1.3.1 计算机检索 PubMed、Web of Science、CNKI、WanFang Data、VIP 和CBM 数据库, 搜集有关雷公藤多苷联合 α -酮酸治疗慢性肾脏病的RCT, 检索时限均为建库至 2020年12月31日。中文检索词包括: 雷公藤多苷片、雷公藤多苷、 α -酮酸、慢性肾脏病、糖尿病肾病等; 英文检索词包括: Tripterygium wilfordii polyglycoside tablets、Tripterygium glycoside、 α -ketonic acid、chronic kidney disease、diabetic nephropathy等。

1.3.2 文献质量评价和数据提取: 按照Cochrane系统评价员手册(5.1.0版)对纳入试验进行方法学质量评价, 文献筛选和资料提取由2名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对。如有分歧, 则通过讨论或与第三方协商解。

2 统计分析

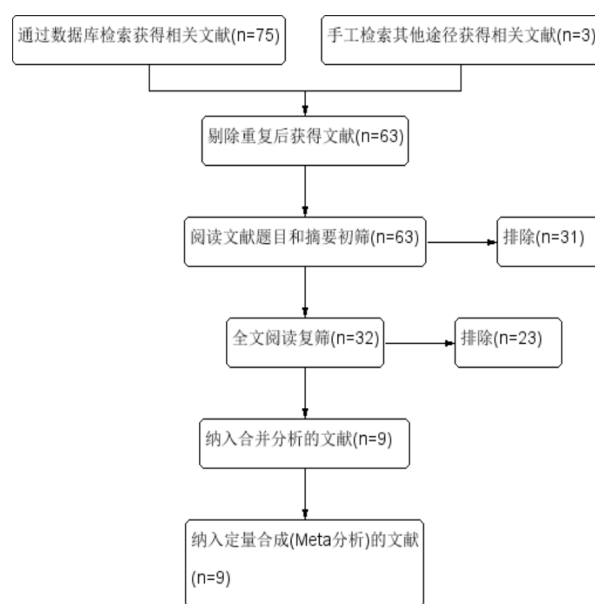
采用 RevMan 5.4软件进行统计分析。计数资料

采用RR及其95%CI为统计效应量, 计量资料以数差(MD)及其95%CI表示, 计量单位不同时采用标准化均数差(SMD)及其95%CI表示。用 I²来反映各研究之间的异质性, 当P>0.1, I²<50% 时采用固定效应模型进行合并分析, 各研究间存在异质性; 当P<0.1, I²>50%时, 根据可能的异质性因素, 采取亚组分析消除异质性。用“漏斗图”对潜在的发表偏倚进行评价。

3 结果

3.1 文献筛选流程及结果

初次检出文献78篇, (CNKI 23篇、万方26篇、维普21篇、手工检索3篇), 阅读文题、摘要及全文后排除54篇, 排除原因主要为基础研究或动物实验、干预措施与本系统评价不一致或综述等, 最终纳入9个RCT^[45-13], 均为中文文献。文献筛选流程及结果见图1。



3.2 纳入研究的基本特征

纳入的研究均在中国进行, 包括糖尿病肾病患者、慢性肾炎患者、高血压肾病患者以及基础疾病不详的慢性肾病患者。纳入研究的基本特征见表1。

3.3 纳入研究的质量评价

各纳入试验患者与对照组基线相似性均较好, 纳入的9个试验均提及随机分组, 5个试验提及随机分组方法采用随机数字表法, 其余试验均以“随机”字样描述试验随机方法。所有试验均未报告分配隐藏及盲法实施的具体方案。结果见(表2)。

表1 纳入文献的基本特征

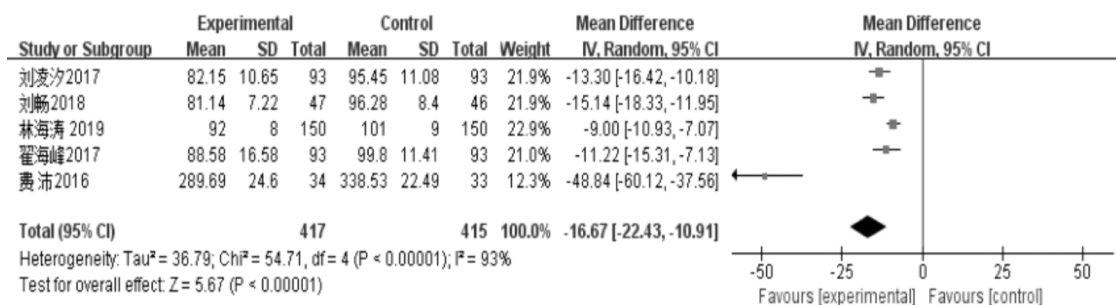
纳入研究	病例 (T/C)	对照组	干预组	疗程 (月)	结局指标	干预时间
刘畅 2018	47/46	TGs 60mg/d	TGs + α 酮酸 3.78g/d bid	3m	1,2,3,4,8,9	6m
金明花 2020	47/46	TGs 60mg/d	TGs + α 酮酸 3.78g/d bid	3m	2,3,6,7	6m
费沛 2016	34/33	TGs 60mg/d	TGs + α 酮酸 3.78g/d bid	6m	1,2,3,5	6m
蒋婵娟 2019	51/51	TGs 60mg/d	TGs + α 酮酸 3.78g/d bid	3m	6,7,8,9	3m
林建美 2019	150/150	TGs 60mg/d	TGs + α 酮酸 3.78g/d bid	3m	6,7,8,9	3m
刘凌汐 2017	93/93	TGs 60mg/d	TGs + α 酮酸 3.78g/d bid	3m	1,2,3,4,5,8,9	6m
翟海峰 2017	93/93	TGs 60mg/d	TGs + α 酮酸 3.78g/d bid	3m	1,2,3,4,5	6m
张学敏 2019	44/44	TGs 60mg/d	TGs + α 酮酸 3.78g/d bid	6m	6,7	3m
林海涛 2019	150/150	1.5 mg/kg	TGs + α 酮酸 3.78g/d bid	3m	1,2,3,4	1m

1.24h尿蛋白定量(mg/24h); 2. SCr(μ mol/L); 3. BUN (mmol/L); 4. CysC(mg/L); 5. GFR(ml/min); 6. CRP(mg/L); 7. TNF-α (ng/L); 8. MDA(μ mol/L); 9. SOD(U/L)

表2 纳入研究的方法学质量评价

纳入研究	随机分配方法	分配隐藏	盲法	结果数据的完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚来源
刘畅 2018	随机数字表	不清楚	单盲	完整	无	不清楚
金明花 2020	提及随机	不清楚	无	完整	无	不清楚
费沛 2016	随机数字表	不清楚	无	完整	无	不清楚
蒋婵娟 2019	提及随机	不清楚	单盲	完整	无	不清楚
林建美 2019	提及随机	不清楚	单盲	完整	无	不清楚
刘凌汐 2017	随机数字表	不清楚	单盲	完整	无	不清楚
翟海峰 2017	随机数字表	不清楚	双盲	完整	无	不清楚
张学敏 2019	提及随机	不清楚	无	完整	无	不清楚
林海涛 2019	随机数字表	不清楚	单盲	完整	无	不清楚

图2 治疗组与对照组治疗慢性肾脏病尿蛋白变化情况Meta分析



3.3 纳入研究的质量评价

各纳入试验患者与对照组基线相似性均较好，纳入的9个试验均提及随机分组，5个试验提及随机分组方法采用随机数字表法，其余试验均以“随机”字样描述试验随机方法。所有试验均未报告分配隐藏及盲法实施的具体方案。结果见（表2）。

4 疗效分析

4.1 尿蛋白变化情况

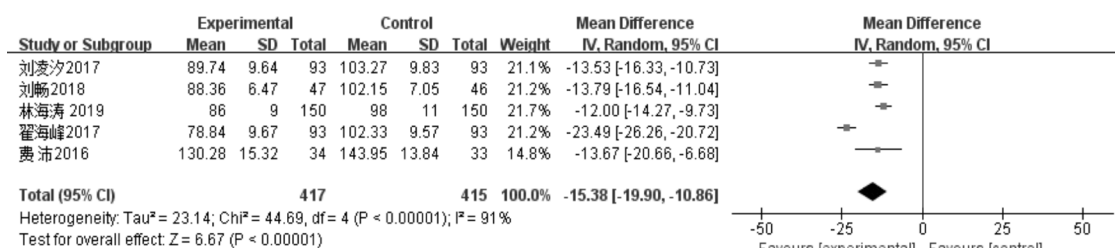
纳入的研究中，共有5^[5,7,10-11,13]项随机对照试验比较了实验组与对照组治疗前后24小时尿蛋白的变化。5项研究纳入的研究对象均为糖尿病肾病患

者, 将结果纳入RevMan5.4软件进行 Meta分析。结果见图2。各试验存在统计学异质性 ($I^2=93\%$, $P<0.0001$), 故采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示对于临床期糖尿病肾病, 使用雷公藤多苷联合 α -酮酸在降低患者24小时尿蛋白方面优于单纯雷公藤多苷治疗 [$WMD=16.67, 95\%CI (-22.43, 10.91)$]。

4.2 肾功能变化情况

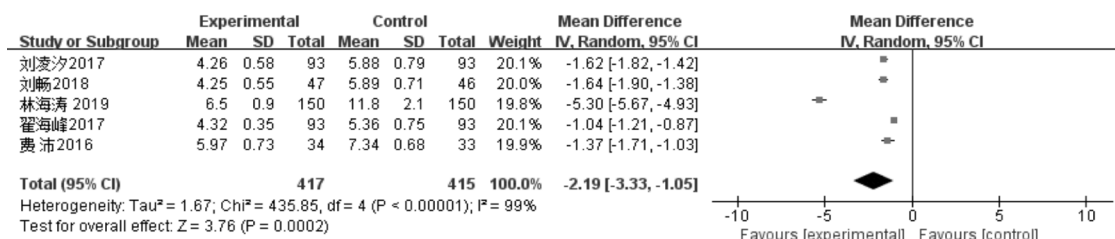
4.2.1 血肌酐变化情况 纳入的研究中, 共有

图3治疗组与对照组治疗慢性肾脏病血肌酐变化情况Meta分析



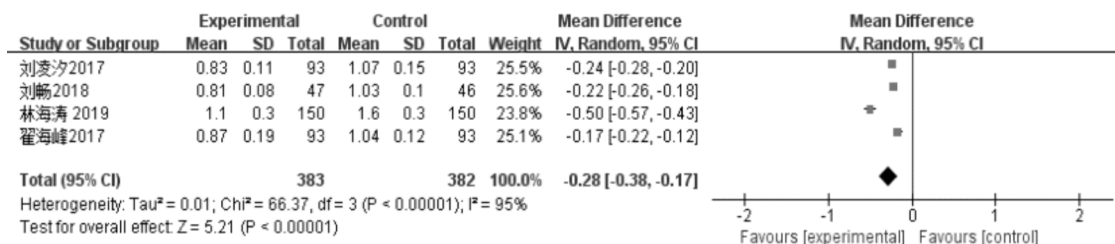
4.2.2 血尿素氮变化情况 纳入的研究中, 共有6^[5-7,10-11,13]项随机对照试验比较了实验组与对照组治疗慢性肾脏病前后血尿素氮的变化。金明花^[6]试验纳入研究者BUN20mmol/L, 未纳入合并分析。将结果纳入RevMan5.4软件进行Meta分析, 结果见图4。5项试

图4治疗组与对照组治疗慢性肾脏病血尿素氮变化情况Meta分析



4.2.3 胱抑素C变化情况 纳入的研究中, 共有4^[5,10-11,13]项随机对照试验比较了实验组与对照组治疗慢性肾脏病前后胱抑素C的变化。将结果纳入RevMan5.4软件进行Meta分析, 结果见图5。4项试验存在统计学异质性 ($I^2=95\%$, $P<0.0001$), 故采用

图5治疗组与对照组治疗慢性肾脏病胱抑素C变化情况Meta分析



4.2.4 肾小球滤过率变化情况 3^[7,10-11]项随机对照试验比较了实验组与对照组治疗慢性肾脏病前后肾小球

6^[5-7,10-11,13]项随机对照试验比较了实验组与对照组治疗前后血肌酐的变化。金明花^[6]试验纳入研究者SCr200 μ mol/L, 未纳入合并分析。结果纳入RevMan5.4软件进行 Meta分析, 结果见图3。5项试验存在统计学异质性 ($I^2=91\%$, $P<0.0001$), 故采用随机效应模型进行 Meta分析。结果显示使用雷公藤多苷联合 α -酮酸在降低慢性肾脏病患者血清肌酐方面优于单纯雷公藤多苷治疗 [$WMD=-15.38, 95\%CI (-19.90, -10.86)$]。

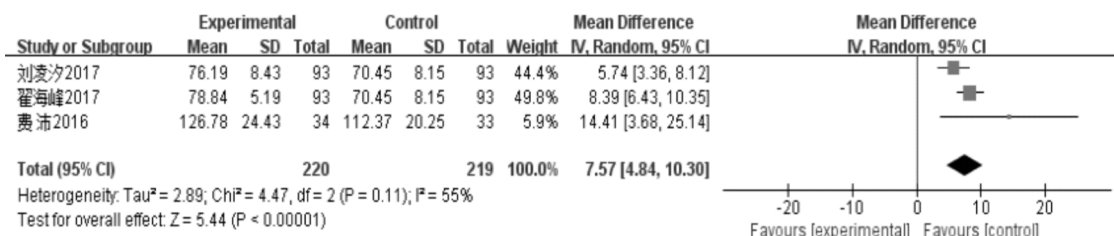
验存在统计学异质性 ($I^2=99\%$, $P<0.0001$), 故采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示使用雷公藤多苷联合 α -酮酸在降低慢性肾脏病患者血尿素氮方面优于单纯雷公藤多苷治疗 [$WMD=-2.19, 95\%CI (-3.33, -1.05)$]。

随机效应模型进行Meta分析。结果显示使用雷公藤多苷联合 α -酮酸在降低慢性肾脏病患者血尿素氮方面优于单纯雷公藤多苷治疗 [$WMD=-0.28, 95\%CI (-0.38, -0.17)$]。

滤过率变化情况。结果纳入RevMan5.4软件进行 Meta分析, 结果见图6。各试验存在统计学异质性

($I^2=55\%$, $P=0.11$)，故采用随机效应模型进行 Meta分析。结果显示使用雷公藤多甙联合 α -酮酸在改善慢性肾脏病患者肾小球滤过率方面优于单纯雷公藤多苷治疗[WMD= 7.57, 95%CI4.84, 10.30]。

图6 治疗组与对照组治疗慢性肾脏病GFR变化情况Meta分析

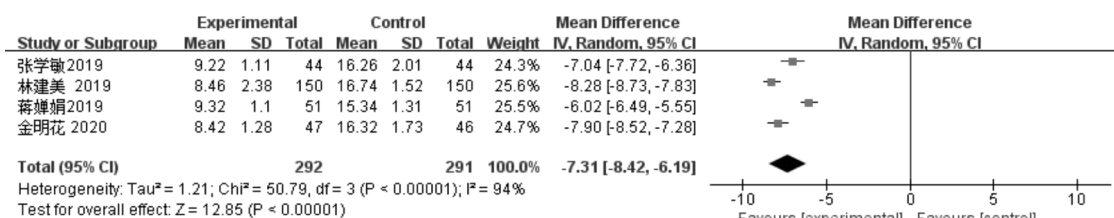


4.3 炎症水平变化情况

4.3.1 CRP变化情况 共纳入4个RCT^[6,8-9,12]，包括583例患者。纳入的研究存在统计学异质性 ($I^2=94\%$, $P=0.00001$)，随机效应模型Meta分析，结果

显示：与单纯雷公藤多苷治疗相比，雷公藤多甙联合 α -酮酸治疗后CRP更小[MD=-7.31, 95%CI (-8.42, -6.19)] (图7)。

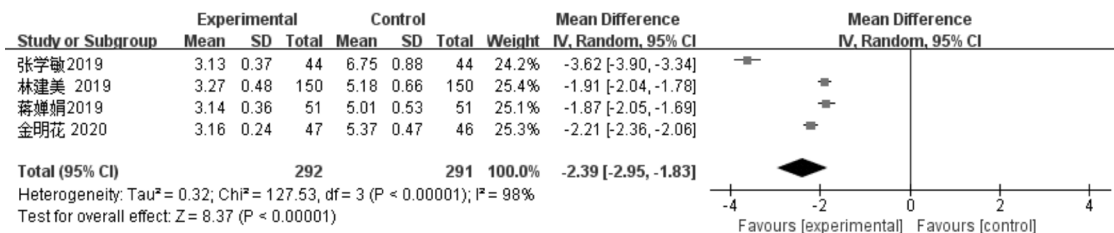
图7治疗组与对照组治疗慢性肾脏病CRP变化情况Meta分析



4.3.2 TNF- α 变化情况 共纳入4个RCT^[6,8-9,12]，包括583例患者。纳入的研究存在统计学异质性 ($I^2=98\%$, $P=0.00001$)，随机效应模型Meta分析，结果

显示：与单纯雷公藤多苷治疗相比，雷公藤多甙联合 α -酮酸在降低慢性肾脏病患者TNF- α 方面具有优势[MD=-2.39, 95%CI (-2.95, -1.83)] (图8)。

图8治疗组与对照组治疗慢性肾脏病TNF- α 变化情况Meta分析

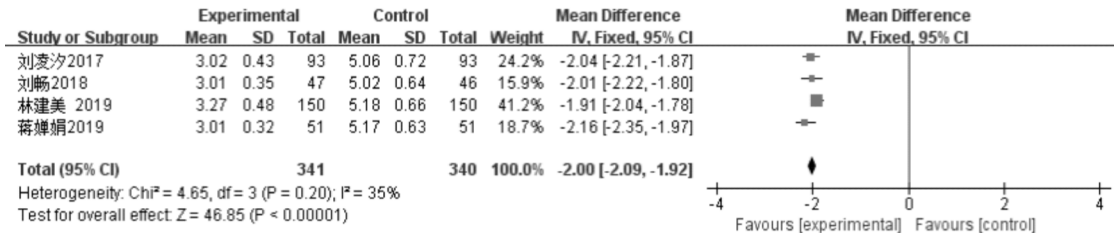


4.4 氧化应激变化情况

4.4.1 MDA变化情况 共纳入4个RCT^[5,8-10]，包括681例患者。纳入的研究存在统计学异质性 ($I^2=35\%$, $P=0.20$)故采用固定效应模型Meta分

析，结果显示：与单纯雷公藤多苷治疗相比，雷公藤多苷联合 α -酮酸在降低慢性肾脏病患者MDA方面具有优势[MD=-2.00, 95%CI (-2.09, -1.92)] (图9)。

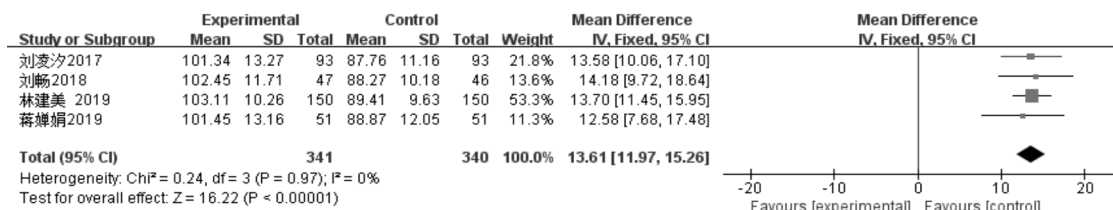
图9治疗组与对照组治疗慢性肾脏病MDA变化情况Meta分析



4.4.2 SOD变化情况 共纳入4个RCT^[5,8-10]，包括681例患者。纳入的研究存在统计学异质性 ($I^2=0.00$, $P=0.97$)，故采用固定效应模型Meta分析，结

果显示：与单纯雷公藤多苷治疗相比，雷公藤多苷联合 α -酮酸在提高患者SOD方面具有优势 [MD=13.61, 95%CI (11.97, 15.26)] (图10)。

图10治疗组与对照组治疗慢性肾脏病SOD变化情况Meta分析

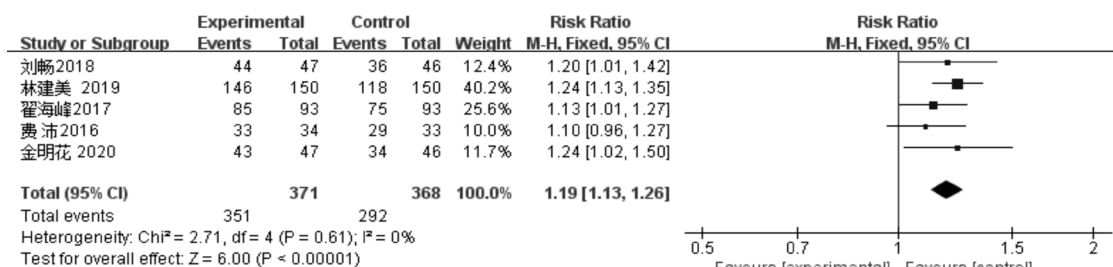


4.5 总有效率

共纳入5个RCT^[5-7,9,11], 包括739例患者。固定效应模型Meta分析结果显示: 与单纯雷公藤多苷治疗

相比, 雷公藤多苷联合 α -酮酸组有效率更高 [RR=1.19, 95%CI (1.13, 1.26)] (图11)。

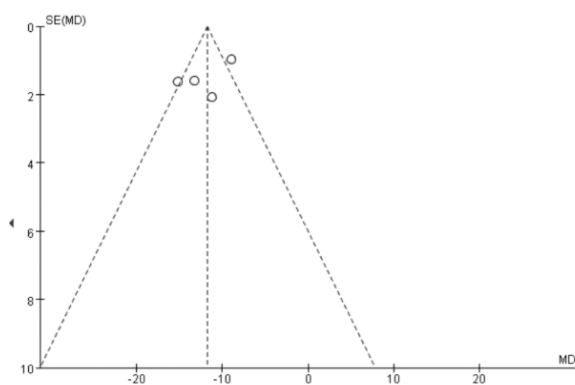
图11治疗组与对照组治疗慢性肾脏病有效率比较的Meta分析



5 文献发表偏倚

以雷公藤多苷联合 α -酮酸治疗慢性肾脏病对24小时尿蛋白定量影响进行倒漏斗图分析, 结果呈对称分布, 提示所纳入试验无明显发表偏倚。结果见图12。

图12 纳入研究关于24h尿蛋白的漏斗图分析



6 讨论

随着我国人口老龄化和高血压、糖尿病患病率增加, 慢性肾脏病 (CKD) 患病率将进一步增加。慢性肾脏病逐渐进展至终末期肾脏病治疗费用高昂, 卫生资源消耗巨大。因此, 防治慢性肾脏病, 延缓CKD进展, 已成为重要的公共卫生问题^[14]。雷公藤是一种传统的中药, 具有免疫抑制作用, 可以有效抑制细胞免疫和体液免疫。其提取物雷公藤多

苷应用在慢性肾脏病具有减少蛋白尿的作用。在治疗类风湿性关节炎、肾小球肾炎、肾病综合征、慢性肾脏病等方面疗效显著。目前研究报道在糖尿病肾病上应用雷公藤多苷亦能获得很好的临床疗效。 α -酮酸片是复方 α -酮酸制剂, 主要由5种氨基酸、1种羟氨基酸钙及4种酮氨基酸钙组成, 在转氨基作用下, α -酮酸与氨基结合可以转化为氨基酸^[15-16]。 α -酮酸制剂不含有氨基氮, 不会增加尿素等物质, α -酮酸在体内转化为氨基酸时, 对非必需氨基酸的氮进行利用, 减少尿素的合成以及肾单位的高滤过。因此具有防治营养不良和保护肾功能的作用, 且被广泛应用在慢性肾脏病的治疗上^[15,17]。本研究显示雷公藤多苷联合 α -酮酸片治疗慢性肾脏病疗效显著, 有理由认为雷公藤多苷联合 α -酮酸片治疗慢性肾脏病具有协同作用。研究结果显示雷公藤多苷联合 α -酮酸片能明显改善慢性肾脏病患者的肾功能、减少蛋白尿、提高肾小球滤过率。在改善炎症状态上, 联合治疗组相比较单纯应用雷公藤多苷组能明显降低C反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 水平。因此有理由认为雷公藤多苷联合 α -酮酸片在改善慢性肾脏病患者的炎症状态上有着一定的作用。微炎症状态在慢性肾脏病患者中普遍存在, 随着肾小球滤过率下降, 炎症因子水平逐渐升高, 在非透析患者中随着肾脏病的进展CRP、TNF- α 等炎症因子的升高常见, 且炎症水平与肾衰进展相互作用

用^[18-19]。氧化应激在慢性肾脏病中普遍存在,肾脏组织内的过氧化反应可直接引起足细胞凋亡,滤过膜结构破坏,抑制细胞外基质降解,促使内皮纤维化以及促进肾动脉硬化等。随着慢性肾脏病的进展,肾小球滤过率不断下降导致氧化物及炎症细胞因子在体内大量蓄积。活性氧增多和抗氧化分子减少或功能下降促进肾脏病进程,应早期进行治疗,对慢性肾脏病预后有着重要的意义^[20]。临床上应用的氧化指标有丙二醛(MDA),抗氧化物有超氧化物歧化酶(SOD)。研究结果显示雷公藤多苷联合 α -酮酸片相比较单纯应用雷公藤多苷治疗慢性肾脏病,能够很好地降低丙二醛(MDA),同时提高超氧化物歧化酶(SOD)。提示联合治疗能够很好的提高机体抗氧化能力,减少氧化应激对肾脏的损伤^[20-21]。

本研究的局限性:①纳入研究方法学有待进一步提升,所有研究均未提及盲法及分配隐藏,可能导致测量偏倚,可能使本系统评价结论的应用受到一定限制;缺乏高质量的临床RCT。②纳入评价的各项研究中的测量指标,观测时间点不完全统计,疗程跨度较大,未能进行时间亚分析,存在一定异质性影响研究结果的客观性;③纳入研究中对慢性肾脏病的分期未明确提及,以及基础治疗中低蛋白饮食的定义标准,实施方法未具体描述,加上纳入研究均为中国人,受到中国饮食的地域差异,喜好差异,使的结论的推广受到一定的限制;④各研究中基础治疗的其他阳性药物的应用缺乏详细描述,对于降压药物、降糖药物应用的信息缺少记录,这在一定程度上掩饰了有效干预措施,放大了无效干预措施的效果,另一方面将使用不同降压、降糖药物的患者纳入统一研究中,造成了潜在异质性,也影响了本系统评价的质量;⑤受原始资料的限制,我们无法准确对雷公藤多苷的药物不良反应进行Meta分析。

综上所述,本研究结果提示,雷公藤多苷联合 α -酮酸能够很好的改善慢性肾脏病的肾功能,延缓肾脏病进程,延长进入终末期肾脏病的时间。但目前缺乏高质量的RCT,加之各纳入研究方法学质量均较低,因此我们期待更多关于雷公藤多苷联合 α -酮酸治疗慢性肾脏病的有效性和安全性的高质量研究问世。

参考文献

- [1]王善志,朱永俊,李国铨,等.中国成人慢性肾脏病患病率的Meta分析结果及对比[J].中华肾脏病杂志,2018,34(08):579-586.
- [2]Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey [J]. Lancet, 2012, 379(9818): 815-822.
- [3]Abedini A, Roomizadeh P. The association between apolipoprotein E polymorphism and diabetic nephropathy in Iranian patients[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2018, 29(2): 478-479.
- [4]National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 3(2 Suppl 1): S1-2.
- [5]刘勃,李桂芳,王英南,等.雷公藤多苷联合复方 α -酮酸对糖尿病肾病肾间质纤维化及氧化应激的影响[J].中国药业,2018,27(21):73-76.
- [6]金明花.雷公藤多苷联合复方 α -酮酸治疗慢性肾功能衰竭临床疗效分析[J].华夏医学,2020,33(1):74-77.
- [7]费沛,张庆红,胡兆雄.雷公藤多苷联合酮酸低蛋白饮食对老年糖尿病肾病患者的肾功能的影响[J].现代中西医结合杂志,2016,25(17):1882-1884.
- [8]蒋婵娟,蒋洁莹.雷公藤多苷片联合复方 α -酮酸片对慢性肾衰竭患者炎症反应、氧化应激及尿TGF- β 1、IV-C水平的影响[J].海南医学院学报,2019,25(2):99-103,106.
- [9]林建美.雷公藤多苷片联合复方 α -酮酸片对慢性肾衰竭患者的影响[J].中国医药导报,2019,16(24):123-126.
- [10]刘凌汐,于洋.雷公藤多苷片联合复方 α -酮酸片治疗糖尿病肾病的临床观察[J].中国药房,2017,28(33):4654-4657.
- [11]翟海峰.雷公藤提取物联合 α -酮酸对糖尿病肾病患者血清同型半胱氨酸及血管内皮生长因子水平的影响[J].中国医药科学,2017,7(16):44-47,83.
- [12]张学敏.用雷公藤多苷联合复方 α -酮酸治疗慢性肾衰竭的效果研究[J].当代医药论丛,2019,17(12):143-144.
- [13]林海涛.雷公藤多苷片加用复方 α -酮酸片对糖尿病肾病患者肾功能及肾间质纤维化指标的影响[J].中国药物与临床,2019,19(14):2387-2388.
- [14]陈香美,孙雪峰,蔡广研.我国慢性肾脏病防治的公共健康政策思考[J].中华医学杂志,2014,94(04):241-243.

(下略)

[责任编辑 王军利]