

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.11.028

健脾益肾活血方联合达格列净对糖尿病肾病患者炎症因子、氧化应激和血清 AGEs、NGAL、MCP-1 的影响 *

薛晓霞^{1,2} 张丽丽² 张丽娟² 钱晓翠² 刘萍莉² 李雨潇² 邓正定² 杨 明^{2Δ}

(1 扬州大学医学院 江苏 扬州 225009; 2 如皋市中医院肾内科 江苏 如皋 226500)

摘要 目的:观察健脾益肾活血方联合达格列净对糖尿病肾病(DN)患者炎症因子、氧化应激和血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、晚期糖基化终末产物(AGEs)、单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)的影响。**方法:**根据随机数字表法将如皋市中医院 2021 年 6 月~2023 年 3 月期间收治的 120 例 DN 患者分为对照组(60 例,常规治疗基础上接受达格列净治疗)和研究组(60 例,对照组基础上接受健脾益肾活血方治疗)。对比两组疗效、炎症因子[白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C 反应蛋白(CRP)]、肾功能[血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、尿微量白蛋白/肌酐比值(UACR)]、氧化应激[丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)]和血清 AGEs、NGAL、MCP-1 水平,同时观察两组治疗期间不良反应发生情况。**结果:**研究组的临床总有效率高于对照组($P<0.05$)。两组治疗 2 个疗程后 Scr、BUN、UACR 下降,且研究组低于对照组($P<0.05$)。两组治疗 2 个疗程后 CRP、TNF- α 、IL-1 β 下降,且研究组低于对照组($P<0.05$)。两组治疗 2 个疗程后 MDA 下降,且研究组低于对照组;SOD 升高,且研究组高于对照组($P<0.05$)。两组治疗 2 个疗程后 NGAL、AGEs、MCP-1 下降,且研究组低于对照组($P<0.05$)。两组不良反应发生率对比未见差异($P>0.05$)。**结论:**健脾益肾活血方联合达格列净可有效减轻 DN 患者氧化应激和炎症反应,调节血清 AGEs、NGAL、MCP-1 水平。

关键词:健脾益肾活血方;达格列净;糖尿病肾病;炎症因子;氧化应激;AGEs;NGAL;MCP-1

中图分类号:R587.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)11-2150-05

Effects of Jianpi Yishen Huoxue Decoction Combined with Dapagliflozin on Inflammatory Factors, Oxidative Stress and Serum AGEs, NGAL and MCP-1 in Patients with Diabetic Nephropathy*

XUE Xiao-xia^{1,2}, ZHANG Li-li², ZHANG Li-juan², QIAN Xiao-cui², LIU Ping-li², LI Yu-xiao², DENG Zheng-ding², YANG Ming²

(1 Medical School of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225009, China;

2 Department of Nephrology, Rugao Hospital of Traditional Chinese Medicine, Rugao, Jiangsu, 226500, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effects of jianpi yishen huoxue decoction combine with dapagliflozin on inflammatory factors, oxidative stress and serum neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), advanced glycation end products (AGEs) and monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) in patients with diabetic nephropathy (DN). **Methods:** 120 DN patients who were admitted to Rugao Hospital of Traditional Chinese Medicine from June 2021 to March 2023 were divided into control group (60 cases, treated with dapagliflozin on the basis of routine treatment) and study group (60 cases, treated with jianpi yishen huoxue decoction on the basis of control group) according to the random number table method. The efficacy, inflammatory factors [interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α), C reactive protein (CRP)], renal function [serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN), Urinary microalbumin/creatinine ratio (UACR)], oxidative stress [malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD)] and serum AGEs, NGAL, MCP-1 levels were compared between two groups, and the occurrence of adverse reactions during treatment was observed. **Results:** The total clinical effective rate in study group was higher than that in control group ($P<0.05$). Scr, BUN and UACR decreased in two groups 2 courses after treatment, and study group were lower than those of control group ($P<0.05$). CRP, TNF- α and IL-1 β in two groups decreased 2 courses after treatment, and study group were lower than those of control group ($P<0.05$). MDA decreased in two groups 2 courses after treatment, and study group was lower than that of control group. SOD increased, and study group was higher than that of control group ($P<0.05$). NGAL, AGEs and MCP-1 decreased in two groups 2 courses after treatment, and study group were lower than those of control group ($P<0.05$). There was no difference in the incidence of adverse reactions between two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Jianpi yishen huoxue decoction combine with dapagliflozin can effectively reduce oxidative stress and inflammatory response in DN patients, and regulate the levels of serum AGEs, NGAL and MCP-1.

Key words: Jianpi yishen huoxue decoction; Dapagliflozin; Diabetic nephropathy; Inflammatory factors; Oxidative stress; AGEs;

* 基金项目:江苏省中医药科技发展计划项目(MS2021062)

作者简介:薛晓霞(1983-),女,在职硕士研究生,副主任医师,研究方向:糖尿病肾病, E-mail: 13912203007@163.com

Δ 通讯作者:杨明(1967-),男,博士,主任医师,研究方向:肾病, E-mail: yzym7907315@163.com

(收稿日期:2023-11-27 接受日期:2023-12-31)

NGAL; MCP-1

Chinese Library Classification(CLC): R587.2 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2024)11-2150-05

前言

糖尿病是一种以慢性高血糖为主要特征的代谢性病变,糖尿病肾病(DN)则是糖尿病患者高发的微血管并发症之一^[1]。临床研究证实,机体炎症反应、氧化应激反应与DN的发生和发展有关^[2,3],其中中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)为肾损伤标志物^[4],晚期糖基化终末产物(AGEs)、单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)均参与肾脏疾病的发生发展,同时被证实参与DN的发生、发展^[5,6]。

目前临床针对DN的治疗多以控制血糖、血压、恢复肾功能为主,达格列净是一种降糖药,可通过降血糖延缓DN病情发展^[7],但长期应用易增加不良反应发生风险。中医学将DN归属于“消渴”、“肾消”范畴,认为DN发病的主要原因在于脾、肾虚所致的血行不畅,故中医治疗主张利湿活血、健脾益肾^[8]。健脾益肾活血方是我科在多年临床防治DN的基础上提出的经验方,取得了不错的疗效^[9,10]。本研究探讨健脾益肾活血方联合达格列净对DN患者炎症因子、氧化应激和血清AGEs、NGAL、MCP-1的影响,旨在为临床治疗方案的选择提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本次研究获得如皋市中医院医学伦理学委员会批准,选择如皋市中医院2021年6月~2023年3月期间收治的DN患者120例。诊断标准:(1)DN西医诊断参考《糖尿病肾病防治专家共识(2014版)》^[11];(2)DN中医诊断参考《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)》^[12];(3)中医证型符合脾肾气虚证。主症:① 疲乏,② 纳呆,③ 小便频数或清长;次症:④ 肢体浮肿,⑤ 腰膝酸软,⑥ 或少尿,⑦ 面色苍白;舌脉:⑧ 苔薄白,⑨ 舌淡胖,⑩ 脉细带滑。纳入标准:(1)符合上述DN中西医诊断标准者;(2)对本次研究用药无过敏、禁忌证者;(3)患者或其家属知情本次研究内容,签署同意书;(4)Mogensen分期:III期~IV期。排除标准:(1)合并有心、脑、肝和造血系统等严重原发性疾病者;(2)妊娠或哺乳期妇女;(3)合并精神疾病、无法配合研究者;(4)近1个月内有糖尿病酮症酸中毒等急性代谢紊乱以及合并感染者;(5)不能按规定服药者。根据随机数字表法,将120例DN患者分为对照组(60例,常规治疗基础上接受达格列净治疗)和研究组(60例,对照组基础上接受健脾益肾活血方治疗)。两组患者一般资料对比未见差异($P>0.05$),见表1。

表1 一般资料

Table 1 General Information

Groups	Male/Female	Age(years)	Course of diabetes(years)
Control group(n=60)	34/26	57.28±5.37	8.69±1.34
Study group(n=60)	36/24	56.68±5.24	8.63±1.28
χ^2/t	0.137	0.619	0.251
P	0.711	0.837	0.802

1.2 方法

两组均进行降血压、血糖、血脂治疗。对照组:在常规治疗基础上使用达格列净[国药准字J20170040,规格:达格列净10 mg(以 $C_{21}H_{25}ClO_6$ 计),Astra Zeneca Pharmaceuticals LP]治疗,起始剂量为5 mg,每日一次,晨服,不受进食限制。对于需加强血糖控制且耐受5 mg每日一次的患者,剂量可增加至10 mg每日一次。研究组在对照组基础上接受健脾益肾活血方治疗,药物组方:山药20 g,菟丝子、茯苓、白术15 g,生黄芪30 g,川断、丹参、生地、川芎、杜仲10 g,党参、山萸肉、葛根20 g,陈皮6 g。每日1剂,由本院制剂室统一水煎后真空包装,每袋150 mL,早晚各温服1袋。4周为1个疗程,两组均治疗2个疗程。

1.3 疗效标准^[13]

总有效率=显效率+有效率。显效:中医证候积分降低 $>60\%$,血肌酐(SCr)改善 $>20\%$;有效:中医证候积分降低 $30\% \sim 60\%$,SCr改善 $10\% \sim 20\%$;无效:未达上述标准。

1.4 观察指标

1.4.1 中医证候积分 根据《中药新药治疗临床研究指导原

则》^[14]对所有研究对象治疗前及治疗后的中医证候症状进行评分,主症按无(0分)、轻度(2分)、中度(4分)、重度(6分)进行评分。次症按无(0分)、轻度(1分)、中度(2分)、重度(3分)进行评分,得分越高提示症状越严重。

1.4.2 血液标本采集 治疗前、治疗2个疗程后抽取患者清晨空腹静脉血6 mL,室温静置半小时后进行离心处理,离心半径6 cm,离心时间12 min,离心转速3100 r/min,离心后收集上清液待检测。

1.4.3 肾功能指标检测 采用全自动生化分析(武汉尚宜康健科技有限公司,型号:KEA-TR100)检测血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)水平。嘱患者留取清晨第一次尿的中段尿,采用HT-6000全自动尿液分析仪(桂林市华通医用仪器有限公司)检测尿微量白蛋白,计算尿微量白蛋白/肌酐比值(UACR)。

1.4.4 炎症因子指标检测 采用胶乳增强免疫比浊法检测C反应蛋白(CRP)水平,试剂盒购自上海信帆生物科技有限公司;采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)水平,TNF- α 试剂盒购自上

海富雨生物科技有限公司,IL-1 β 试剂盒购自武汉菲恩生物科技有限公司。

1.4.5 氧化应激指标检测 采用 ELISA 法检测超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)水平,SOD 试剂盒购自上海乔羽生物科技有限公司,MDA 试剂盒购自上海广锐生物科技有限公司。

1.4.6 血清 AGEs、NGAL、MCP-1 水平检测 采用 ELISA 法检测中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1)、晚期糖基化终末产物 (AGEs) 水平。NGAL 试剂盒购自上海恒科生物科技有限公司;MCP-1 试剂盒购自北京百奥创新科技有限公司;AGEs 试剂盒购自上海广锐生物科技有限公司。

1.4.7 不良反应 观察两组治疗期间出现的不良反应。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 软件 26.0 版本进行统计分析。计量资料如炎症因子、氧化应激指标、肾功能指标等表示为平均值 $\pm$ 标准差,组间比较使用 t 检验。计数资料如疗效、安全性评价例数等以百分比表示,组间比较使用卡方检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 疗效对比

研究组的临床总有效率高于对照组 ($P<0.05$),见表 2。

表 2 疗效对比[例(%)]

Table 2 Comparison of efficacy[n(%)]

Groups	Excellence	Valid	Invalid	Total effective rate
Control group (n=60)	18(30.00)	27(45.00)	15(25.00)	45(75.00)
Study group(n=60)	23(38.33)	32(53.33)	5(8.34)	55(91.66)
χ^2				6.000
P				0.014

2.2 肾功能对比

($P<0.05$),治疗 2 个疗程后,两组 Scr、BUN、UACR 下降($P<0.05$),见表 3。

治疗前,两组 Scr、BUN、UACR 组间对比无差异($P>0.05$)。

治疗 2 个疗程后,研究组 Scr、BUN、UACR 低于对照组同期

表 3 肾功能对比($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of renal function($\bar{x}\pm s$)

Groups	Time point	Scr(μ mol/L)	BUN(mmol/L)	UACR
Control group(n=60)	Before treatment	138.87 $\pm$ 13.22	9.71 $\pm$ 1.26	107.51 $\pm$ 11.62
	2 courses after treatment	111.26 $\pm$ 14.20 ^a	7.60 $\pm$ 0.95 ^a	86.69 $\pm$ 9.84 ^a
Study group(n=60)	Before treatment	139.68 $\pm$ 12.71	9.62 $\pm$ 0.84	108.23 $\pm$ 11.25
	2 courses after treatment	92.12 $\pm$ 11.63 ^{ab}	5.11 $\pm$ 0.83 ^{ab}	71.54 $\pm$ 8.17 ^{ab}

Note: Compare with same group, ^a $P<0.05$. Compare with control group 2 courses after treatment, ^b $P<0.05$.

2.3 炎症因子对比

同期($P<0.05$),治疗 2 个疗程后,两组 CRP、TNF- α 、IL-1 β 下降($P<0.05$),见表 4。

治疗前,两组 CRP、TNF- α 、IL-1 β 组间对比无差异($P>0.05$)。

治疗 2 个疗程后,研究组 CRP、TNF- α 、IL-1 β 低于对照组

表 4 炎症因子对比($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of inflammatory factors($\bar{x}\pm s$)

Groups	Time point	CRP(mg/L)	TNF- α (pg/mL)	IL-1 β (pg/mL)
Control group(n=60)	Before treatment	16.08 $\pm$ 1.29	35.11 $\pm$ 4.96	27.98 $\pm$ 4.79
	2 courses after treatment	11.04 $\pm$ 1.36 ^a	26.79 $\pm$ 3.82 ^a	20.76 $\pm$ 3.48 ^a
Study group(n=60)	Before treatment	16.92 $\pm$ 1.65	35.21 $\pm$ 5.67	28.43 $\pm$ 6.37
	2 courses after treatment	8.87 $\pm$ 0.57 ^{ab}	20.89 $\pm$ 3.79 ^{ab}	15.91 $\pm$ 3.28 ^{ab}

Note: Compare with same group, ^a $P<0.05$. Compare with control group 2 courses after treatment, ^b $P<0.05$.

2.4 氧化应激指标对比

治疗前,两组 SOD、MDA 组间对比无差异($P>0.05$)。治疗 2 个疗程后,研究组 MDA 低于对照组同期,SOD 高于对照组同期($P<0.05$),治疗 2 个疗程后,两组 MDA 下降,SOD 升高($P<0.05$),见表 5。

2.5 血清 AGEs、NGAL、MCP-1 对比

治疗前,两组 AGEs、NGAL、MCP-1 组间对比无差异($P>0.05$)。治疗 2 个疗程后,研究组 AGEs、NGAL、MCP-1 低于对照组同期($P<0.05$),治疗 2 个疗程后,两组 AGEs、NGAL、MCP-1 下降($P<0.05$),见表 6。

表 5 氧化应激指标对比($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison of oxidative stress indicators($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time point	SOD(U/mL)	MDA(nmol/mL)
Control group(n=60)	Before treatment	67.23±6.97	11.21±0.69
	2 courses after treatment	91.08±12.86 ^a	7.13±1.53 ^a
Study group(n=60)	Before treatment	67.34±5.92	11.16±0.58
	2 courses after treatment	104.77±16.89 ^{ab}	4.38±0.94 ^{ab}

Note: Compare with same group, ^a $P < 0.05$. Compare with control group 2 courses after treatment, ^b $P < 0.05$.

表 6 血清 AGEs、NGAL、MCP-1 对比($\bar{x} \pm s$)Table 6 Comparison of serum AGEs, NGAL, and MCP-1($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time point	AGEs(RU/mL)	NGAL(ng/mL)	MCP-1(ng/L)
Control group(n=60)	Before treatment	96.39±7.24	318.28±35.32	391.26±26.54
	2 courses after treatment	72.05±6.13 ^a	242.73±26.92 ^a	273.34±25.81 ^a
Study group(n=60)	Before treatment	96.80±9.89	317.31±30.72	390.73±30.68
	2 courses after treatment	56.84±6.85 ^{ab}	208.26±25.63 ^{ab}	216.54±28.92 ^{ab}

Note: Compare with same group, ^a $P < 0.05$. Compare with control group 2 courses after treatment, ^b $P < 0.05$.

2.6 不良反应发生率对比

对照组治疗期间出现 1 例低血压、2 例低血糖, 研究组治疗期间出现 2 例低血压、2 例低血糖, 两组不良反应发生率对比未见差异($P > 0.05$)。

3 讨论

DN 的病因和发病机制尚不明确, 目前研究认为与炎症反应、氧化应激等因素有关^[2,3,15]。达格列净为广谱的 SGLT-2 抑制剂, 既往已经证实在降血糖、改善肾功能等方面均有显著的疗效, 可用于 DN 的临床治疗^[16], 但 DN 作为一种长期的慢性疾病, 需长期用药, 而长期使用达格列净治疗又易增加不良反应发生风险, 反而降低治疗效果。糖尿病在中医称为“消渴”病, 且与“肾虚”有关, 消渴病进展而并发“腰痛”、“水肿”、“肾瘕”、“尿浊”、“关格”等症状与现今的 DN 似^[17]。如宋·陈无择《三因极一病证方论》言:“消渴属肾……年长肾衰, 唇口干焦, 不饮而利”。指出消渴属于肾病范畴, 即消渴病继发水肿、尿浊、关格等; 隋·巢元方《诸病源候论》也曰:“消渴其久病变, 或成水疾, 或发痼疽”, 明确指出消渴病日久可转变为水肿^[18,19]。中医还认为, 肾虚是 DN 的病机, 血瘀为病机要点, 补肾活血化瘀可延缓 DN 的进展^[20]。健脾益肾活血方为我院自拟药方, 由山萸肉、杜仲、生地、川断、茯苓、葛根、党参、生黄芪、丹参、川芎、菟丝子、白术、山药、陈皮等组成, 具有健脾益肾、活血化瘀的功效, 既往可用于 DN 的治疗^[21]。

本次研究结果显示, 健脾益肾活血方联合达格列净治疗可有效改善 DN 患者的肾功能, 提高临床治疗效果。方中生黄芪、白术、茯苓为君药, 发挥健脾益气、燥湿渗湿的功效。方中川断、党参、陈皮、山萸肉、山药为臣药, 发挥养血生精、补养肝肾、涩精固肾的功效。方中葛根、丹参、川芎、杜仲、生地、菟丝子为佐使药, 发挥活血行气、益气养阴的功效。全方共奏理气活血、健脾益肾之功^[22]。相关研究显示, DN 患者长时间高血糖会导致机体自由基大量增加, 从而对机体肾功能造成影响, 促进疾病进

展^[23,24]。CRP 作为炎症反应的标志性因子, 可对机体造成级联炎症反应而使肾脏功能受损^[25]。IL-1 β 为临床常见的炎症因子, 可促进炎症进展, 基础研究显示, IL-1 β 受体的阻断可对大鼠炎症反应起到抑制作用^[26]。TNF- α 是炎症反应的始动因子, 可激活和募集白细胞, 加重 DN 的炎症反应^[27]。SOD、MDA 为广谱氧化应激指标, 二者水平变化与氧化应激反应严重程度密切相关^[28,29]。本次研究结果显示, 健脾益肾活血方联合达格列净治疗可有效控制 DN 患者的氧化应激、炎症因子反应。药理研究结果证实: 生黄芪、川断、党参、陈皮等均具有抗氧化、保肝、利尿、降血脂等作用^[30]。茯苓及其有效成分具有利尿及抗炎等作用; 健脾益肾活血方的多种药物成分发挥良好的抗炎、抗氧化应激作用^[31]。肾脏纤维化是导致 DN 患者肾功能损伤的主要病理过程之一, 而在这一过程中, 有多种细胞因子参与。MCP-1 是一种炎症趋化因子, 可加速 DN 患者的血管硬化和肾脏纤维化^[32]。NGAL 是一种灵敏的肾脏损伤标志物, 在 DN 患者体内的受损肾细胞中, 其水平迅速升高^[33]。AGEs 可参与肾脏功能及组织结构的变化过程, 加重 DN 患者病情^[34]。本研究结果显示, 健脾益肾活血方联合达格列净治疗可以有效改善血清 AGEs、NGAL、MCP-1 水平, 改善肾功能。药理研究结果证实: 黄芪具有保护肾脏的作用, 黄芪注射液应用于慢性肾功能不全失代偿期和肾衰期, 具有较好的疗效^[35]。煎剂的白术有明显使老年小鼠的肾脏结构特征改善的作用, 延缓肾功能衰竭^[36]。茯苓及其有效成分具有利尿的作用, 有助于发挥肾保护作用^[37]。本研究还发现, 健脾益肾活血方联合达格列净不会增加不良反应发生率, 安全性较好。

综上所述, 健脾益肾活血方联合达格列净可有效减轻 DN 患者氧化应激反应, 调节炎症因子和血清 AGEs、NGAL、MCP-1 水平。

参考文献(References)

- [1] 贾文姬, 李路玲, 秦晓新, 等. 糖尿病肾病维持性血液透析患者低血糖发生情况及其影响因素的 Logistic 回归分析 [J]. 现代生物医学

- 进展, 2023, 23(8): 1473-1476, 1452.
- [2] 杨薪博, 于萧, 高欣. 益气利湿降浊汤治疗糖尿病肾病对患者炎症反应及血管内皮功能的影响[J]. 贵州医药, 2023, 47(8): 1235-1237.
- [3] 尹大鹏, 郭志新. Nrf2 调节氧化应激在糖尿病肾病中的作用机制[J]. 中国临床研究, 2023, 36(5): 646-650.
- [4] Ali H, Abu-Farha M, Alshawaf E, et al. Association of significantly elevated plasma levels of NGAL and IGFBP4 in patients with diabetic nephropathy[J]. BMC Nephrol, 2022, 23(1): 64.
- [5] Tang D, He WJ, Zhang ZT, et al. Protective effects of Huang-Lian-Jie-Du Decoction on diabetic nephropathy through regulating AGEs/RAGE/Akt/Nrf2 pathway and metabolic profiling in db/db mice. Phytomedicine[J]. 2022, 95: 153777.
- [6] Yang Z, Guo Z, Dong J, et al. miR-374a Regulates Inflammatory Response in Diabetic Nephropathy by Targeting MCP-1 Expression[J]. Front Pharmacol, 2018, 10: 9: 900.
- [7] 王玉容, 冷晓晖. 达格列净治疗糖尿病肾病的临床疗效及安全性观察[J]. 山东医药, 2023, 63(2): 47-49.
- [8] 吴瑕, 古秀芬, 黄静婷, 等. 糖尿病和糖尿病肾病的中医体质及中医证型规律分析[J]. 广州中医药大学学报, 2023, 40(8): 1863-1869.
- [9] 李春桂, 苗桂珍. 健脾益肾活血方治疗糖尿病肾病临床观察 [J]. 北京中医药, 2010, 29(8): 611-613.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [11] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(11): 792-801.
- [12] 中华中医药学会肾病分会. 糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)[J]. 上海中医药杂志, 2007, 41(7): 7-8.
- [13] 张曦旭, 张珊珊, 代玉, 等. 健脾补肾温阳方治疗老年糖尿病肾病综合征的疗效及对中医证候评分、血肌酐、尿素氮指标的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(5): 130-132.
- [14] 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) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 206.
- [15] Li X, Lu L, Hou W, et al. Epigenetics in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2022, 54(2): 163-172.
- [16] 白嘉嘉, 陈琪, 陈振杰, 等. 2 型糖尿病或糖尿病肾病患者应用达格列净片治疗后短期尿液生化指标改变研究[J]. 中国医药, 2023, 18(11): 1665-1668.
- [17] 吴倩, 黄帅, 杨静静. 糖尿病肾病中医证型及相关危险因素分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(7): 901-904.
- [18] 刘志超, 高晟玮, 王振兴, 等. 中医药治疗糖尿病肾病机理探讨[J]. 西部中医药, 2021, 34(5): 148-151.
- [19] 吴成态, 杨杰, 吴文静, 等. 基于中医文献分析早期糖尿病肾病的用药规律[J]. 西部中医药, 2021, 34(5): 99-102.
- [20] 代广玉, 修丽梅. 糖尿病肾病中医辨证分型研究进展[J]. 陕西中医, 2021, 42(1): 131-133.
- [21] 赵翠, 贾利敏, 陈保春, 等. 健脾益肾活血中药方治疗不典型膜性肾病的疗效观察及血栓弹力图变化[J]. 中国中医药科技, 2020, 27(1): 62-64.
- [22] 刘刚, 王小强, 张俊峰, 等. 健脾益肾泄浊活血方治疗糖尿病肾病 IV 期临床研究[J]. 新中医, 2022, 54(10): 110-115.
- [23] Hernandez LF, Eguchi N, Whaley D, et al. Anti-Oxidative Therapy in Diabetic Nephropathy[J]. Front Biosci (Schol Ed), 2022, 14(2): 14.
- [24] Tanase DM, Gosav EM, Anton MI, et al. Oxidative Stress and NRF2/KEAP1/ARE Pathway in Diabetic Kidney Disease (DKD): New Perspectives[J]. Biomolecules, 2022, 12(9): 1227.
- [25] 匡蕾, 戴武, 邹玲玲, 等. 血清 CysC、CRP 及 GADA 与糖尿病肾病患者病变严重程度及心血管事件的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(4): 660-664.
- [26] 青梅, 包玉华, 海军, 等. GDF-15 及 IL-1 β 基因多态性与糖尿病肾病患者并发导管感染的关联 [J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(16): 2448-2452.
- [27] 张翠平. 血清 OPG、TNF- α 、IL-6 水平与糖尿病肾病的关系 [J]. 检验医学与临床, 2022, 19(2): 189-192.
- [28] 彭岚竹, 庄兰艮, 金国玺, 等. SOD、CysC 和 GHbA1c 构成的联合因子对早期糖尿病肾病的诊断价值[J]. 新医学, 2020, 51(9): 687-690.
- [29] 杨淑娟, 刘俐, 罗岳西, 等. 妊娠期糖尿病患者血清丙二醛、CA-125 水平与脂代谢及妊娠结局关系 [J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(8): 1852-1855.
- [30] 马艳春, 胡建辉, 吴文轩, 等. 黄芪化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中医药学报, 2022, 50(4): 92-95.
- [31] 左军, 祁天立, 胡晓阳. 茯苓化学成分及现代药理研究进展 [J]. 中医药学报, 2023, 51(1): 110-114.
- [32] He S, Yao L, Li J. Role of MCP-1/CCR2 axis in renal fibrosis: Mechanisms and therapeutic targeting [J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(42): e35613.
- [33] Sacco E, Vittori M, Ferraro PM, et al. Renal effect of severe hypoxia evaluated By NGAL measurements: An in vivo and in vitro study[J]. Urologia, 2022, 89(1): 38-43.
- [34] Sun X, Gan H, Xia Y. Changes of serum advanced glycation end products (AGEs), matrix metalloprotein-2 (MMP-2), and urinary microalbuminuria (mALB) in diabetic nephropathy and their predictive value for heart failure [J]. Transl Androl Urol, 2021, 10(3): 1279-1285.
- [35] 宋建波, 廖晖, 李元平. 基于网络药理学探讨黄芪治疗糖尿病肾病作用机制[J]. 中草药, 2020, 51(11): 2988-2996.
- [36] 郑晓珂, 于洋, 周静, 等. 白术各化学拆分组分及其配伍对大鼠肾病综合征的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27 (4): 467-473, 474.
- [37] 郭金铭, 周峰, 谭洋, 等. 基于网络药理学探讨茯苓治疗糖尿病肾病的研究[J]. 中成药, 2020, 42(6): 1640-1646.