

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.15.029

芪术胶囊联合穴位贴敷对糖尿病肾病III-IV期患者血脂、肾功能和血清 TGF- β 1、CTGF 水平的影响*

康慧霞¹ 邢建月¹ 郭二华¹ 邢大庆¹ 郭晓霏²

(1 山西省中医院肾病二科 山西 太原 030012; 2 山西省中医院内分泌科 山西 太原 030012)

摘要 目的:观察芪术胶囊联合穴位贴敷对糖尿病肾病(DN)III-IV期患者血脂、肾功能和血清转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、结缔组织生长因子(CTGF)水平的影响。**方法:**选择2018年3月~2020年8月期间我院收治的DN患者90例,将患者按随机数字表法分为对照组(n=45)和研究组(n=45),对照组予以常规西医治疗,研究组在对照组的基础上给予芪术胶囊联合穴位贴敷治疗,均治疗4周。比较两组患者的疗效、中医证候积分、血脂、肾功能和血清TGF- β 1、CTGF水平。**结果:**治疗4周后,研究组的临床总有效率88.89%(40/45)高于对照组68.89%(31/45)($P<0.05$)。治疗4周后,研究组中医证候积分、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、TGF- β 1、CTGF、尿白蛋白排泄率(UAER)低于对照组($P<0.05$),高密度脂蛋白(HDL)高于对照组($P<0.05$)。**结论:**芪术胶囊联合穴位贴敷治疗DN III-IV期患者,可有效改善患者血脂及肾功能,促进症状缓解,降低血清TGF- β 1、CTGF水平。

关键词:芪术胶囊;穴位贴敷;糖尿病肾病;III-IV期;血脂;肾功能;TGF- β 1;CTGF

中图分类号:R587.2;R243 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)15-2939-04

Effect of Qizhu Capsule Combined with Acupoint Application on Blood Lipid, Renal Function and Serum TGF- β 1, CTGF Levels in Patients with Diabetic Nephropathy Stage III-IV*

KANG Hui-xia¹, XING Jian-yue¹, GUO Er-hua¹, XING Da-qing¹, GUO Xiao-fei²

(1 Second Department of Nephrology, Shanxi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan, Shanxi, 030012, China;

2 Department of Endocrine, Shanxi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan, Shanxi, 030012, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effect of Qizhu capsule combined with Acupoint Application on blood lipid, renal function and serum levels of transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) and connective tissue growth factor (CTGF) in patients with diabetic nephropathy (DN) at stage III-IV. **Methods:** 90 patients with DN in our hospital from March 2018 to August 2020 were selected, and they were randomly divided into control group (n=45) and study group (n=45). The control group was treated with conventional western medicine, and the study group was treated with Qizhu capsule combined with Acupoint Application on the basis of the control group, with 4 weeks of treatment. The curative effect, TCM syndrome score, blood lipid, renal function, serum TGF- β 1 and CTGF levels were compared between the two groups. **Results:** After 4 weeks of treatment, the total effective rate of the study group was 88.89% (40/45), which was higher than 68.89% (31/45) of the control group ($P<0.05$). After 4 weeks of treatment, the TCM syndrome score, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL), serum creatinine (SCR), blood urea nitrogen (BUN), TGF- β 1, CTGF and urinary albumin excretion rate (UAER) of the study group were lower than those of the control group ($P<0.05$), and the high density lipoprotein (HDL) of the study group was higher than that of the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Qizhu capsule combined with acupoint application can effectively improve the blood lipid and renal function of patients with DN stage III-IV, promote the remission of symptoms, and reduce the levels of serum TGF- β 1 and CTGF.

Key words: Qizhu capsule; Acupoint application; Diabetic nephropathy; Stage III-IV; Blood lipid; Renal function; TGF- β 1; CTGF

Chinese Library Classification(CLC): R587.2; R243 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)15-2939-04

前言

糖尿病肾病(DN)是糖尿病患者最常见的微血管并发症,

同时也是导致人体肾功能衰竭的主要原因之一,病残率和病死率均较高^[1]。据统计^[2],全球约40%肾功能衰竭患者来自于DN。该病初期发病临床症状不明显,随着病程的延长,肾小球长期

* 基金项目:山西省科技厅科技攻关计划(141078)

作者简介:康慧霞(1985-),女,硕士,主治医师,研究方向:糖尿病肾病,E-mail: k13546382623@126.com

(收稿日期:2021-02-03 接受日期:2021-02-28)

处于高滤过状态,表现出微量或持续蛋白尿,最终恶化为肾功能不全甚至尿毒症^[3]。关于该疾病的治疗西医主要以糖尿病饮食控制、降糖药物服用、运动疗法及健康教育等,但治疗效果欠佳^[45]。芪术胶囊是以健脾活血、清热燥湿立法总结出的复方制剂,既往已经进行大量基础性的研究^[67],基本上实现预期的稳定性及可控性。穴位贴敷疗法是以中医经络学为理论依据,通过将药物研磨成粉末,以药液调成糊状,直接贴敷穴位,用来治疗疾病的一种无创痛穴位疗法^[8]。目前临床关于穴位贴敷用于DN的报道并不多见,但经临床验证疗效较好^[9]。近年来有研究发现在糖尿病中许多细胞生长因子表达升高,如结缔组织生长因子(CTGF)、转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)等,均可能在DN发病机制中起重要作用^[10,11]。基于此,本研究通过探讨芪术胶囊联合穴位贴敷对DN III-IV期患者的血脂、肾功能和TGF- $\beta 1$ 、CTGF水平的影响,以期临床治疗提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2018年3月~2020年8月期间我院收治的DN患者90例,诊断标准:参考《糖尿病肾病防治专家共识(2014年版)》^[12]、《中药新药临床研究指导原则》^[13]。纳入标准:(1)符合Mogensen DN分期标准^[12],属临床III-IV期的DN患者,III期:以出现持续性微量白蛋白尿,尿白蛋白排泄率(UAER)持续升高,在30~300 mg/d,IV期:尿中出现大量的蛋白,以UAER>200 μ g/min,或持续尿蛋白>0.5 g/d;(2)患者及其家属知情本研究,且签署同意书;(3)中医辨证分型为湿热瘀阻型,主症:气短懒言,腰膝酸痛,疲倦乏力,面色晦暗,纳少,或浮肿;次症:尿频或夜尿多,大便溏,肢体麻木或疼痛,小便浑浊,舌紫暗或有瘀点、瘀斑,边有齿痕,脉细涩。排除标准:(1)合并有心、肝、造血系统等原发性疾病者;(2)妊娠或哺乳期妇女;(3)伴有急性高血压、尿路感染者;(4)未能按照规定治疗或者疗程未滿者;(5)近2个月内接受输血或免疫抑制剂治疗者;(6)合并糖尿病其他并发症者。将患者按随机数字表法分为对照组($n=45$)和研究组($n=45$),其中对照组男24例,女21例,年龄35~70岁,平均(53.91 $\pm$ 5.36)岁;糖尿病病程1~10年,平均(5.82 $\pm$ 0.94)年;DN病程6个月~5年,平均(2.84 $\pm$ 0.57)年;体质量指数20~27 kg/m²,平均(23.69 $\pm$ 0.73)kg/m²;DN分期:III期25例,IV期20例。研究组男26例,女19例,年龄37~70岁,平均(54.18 $\pm$ 6.02)岁;糖尿病病程1~9年,平均(5.77 $\pm$ 0.81)年;DN病程10个月~6年,平均(2.91 $\pm$ 0.62)年;体质量指数21~27 kg/m²,平均(23.52 $\pm$ 0.68)kg/m²;DN分期:III期23例,IV期22例。两组患者的一般资料对比无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。我院伦理委员会已批准本研究。

1.2 治疗方法

对照组患者给予常规西医治疗,包括运动疗法,并给予低盐低脂优质低蛋白糖尿病饮食,降糖、降压等对症治疗。研究组则在此基础上给予芪术胶囊联合穴位贴敷治疗,芪术胶囊(晋药制字AZ20080200),0.25 g/粒,口服,2粒/次,3次/d。穴位贴敷膏由我院自制,主要拟方成分:大黄、丹参、白芥子、红花,选穴:肺腧、肾腧、关元、足三里,每次贴敷2~3小时,1次/d。均治疗4周。

1.3 观察指标

(1)治疗4周后,观察两组临床疗效。疗效参考《中药新药临床研究指导原则》^[13]制定。显效:UAER较治疗前下降 $\geq 50\%$,临床症状、体征完全消失。有效:UAER较治疗前下降 $<50\%$,临床症状、体征明显减轻。无效:尿白蛋白排泄率无变化或增高,临床症状、体征无改善。总有效率=100%-无效率。(2)参考《中药新药临床研究指导原则》^[13],依据患者主症、舌象及脉象等方面制定DN中医证候积分评价标准。根据症状严重程度由无轻中重评分0分、3分、6分、9分。(3)抽取两组治疗前、治疗4周后的空腹肘静脉血4 mL,经离心处理后,采用7060型全自动生化分析仪(日本日立公司生产)检测血脂指标:总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)以及肾功能指标:血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)。采用酶联免疫吸附试验(试剂盒购自深圳子科生物工程有限公司)检测血清TGF- $\beta 1$ 、CTGF水平。治疗前、治疗4周后尿常规检查UAER。

1.4 统计学方法

选用SPSS23.0对数据进行分析 and 处理,计数资料以率(%)表示,组间对比行 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间对比采用t检验,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 疗效比较

治疗4周后,对照组显效9例,有效22例,无效14例,临床总有效率为68.89%(31/45)。研究组显效15例,有效25例,无效5例,临床总有效率为88.89%(40/45)。研究组的临床总有效率高于对照组($\chi^2=5.404, P=0.020$)。

2.2 两组中医证候积分对比

治疗前,对照组的中医证候积分为(28.61 $\pm$ 4.52)分,研究组的为(28.35 $\pm$ 4.19)分,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗4周后,对照组的中医证候积分为(19.64 $\pm$ 3.91)分,研究组的为(12.67 $\pm$ 3.45)分;两组治疗4周后中医证候积分均降低,且研究组低于对照组($t=8.967, P=0.000$)。

2.3 两组血脂指标对比

两组治疗前血脂各项指标对比无统计学差异($P>0.05$),两组治疗4周后TC、TG、LDL均降低,且研究组低于对照组($P<0.05$),HDL均升高,且研究组高于对照组($P<0.05$),详见表1。

2.4 两组肾功能指标对比

两组治疗前肾功能各项指标对比无差异($P>0.05$),两组治疗4周后Scr、BUN、UAER均降低,且研究组低于对照组($P<0.05$),详见表2。

2.5 两组血清TGF- $\beta 1$ 、CTGF水平对比

两组治疗前血清TGF- $\beta 1$ 、CTGF水平对比无统计学差异($P>0.05$),两组治疗4周后血清TGF- $\beta 1$ 、CTGF水平均降低,且研究组低于对照组($P<0.05$),详见表2。

3 讨论

随着生活方式及习惯的改变,越来越精细化、高热量的饮食和缺乏足够的运动,以及其它因素使我国糖尿病患者逐年增多,DN也逐渐成为导致糖尿病患者死亡的主要原因之一,给社

表 1 两组血脂指标对比($\bar{x} \pm s$)Table 1 Comparison of blood lipid indexes between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	TC(mmol/L)		TG(mmol/L)		HDL(mmol/L)		LDL(mmol/L)	
	Before treatment	4 weeks after treatment	Before treatment	4 weeks after treatment	Before treatment	4 weeks after treatment	Before treatment	4 weeks after treatment
Control group (n=45)	5.98± 0.46	4.46± 0.57*	3.14± 0.46	2.25± 0.38*	1.47± 0.29	1.72± 0.33*	3.51± 0.35	2.62± 0.37*
Study group (n=45)	6.04± 0.58	3.54± 0.62*	3.18± 0.41	1.63± 0.52*	1.51± 0.32	1.94± 0.35*	3.46± 0.49	1.95± 0.24*
t	0.544	7.328	0.435	6.458	0.621	3.068	0.557	10.191
P	0.5884	0.000	0.664	0.000	0.536	0.003	0.579	0.000

Note: compared with the same group before treatment, * $P < 0.05$.

表 2 两组肾功能指标对比($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of renal function indexes between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	Scr($\mu\text{mol/L}$)		BUN(mmol/L)		UAER(mg/24 h)	
	Before treatment	4 weeks after treatment	Before treatment	4 weeks after treatment	Before treatment	4 weeks after treatment
Control group(n=45)	115.23± 19.57	93.13± 12.49*	6.34± 0.52	4.75± 0.42*	235.62± 19.83	159.27± 22.26*
Study group(n=45)	113.18± 17.29	72.98± 9.81*	6.49± 0.47	3.32± 0.37*	233.61± 20.74	96.38± 14.65*
t	0.527	8.511	1.436	17.138	0.470	15.831
P	0.600	0.000	0.155	0.000	0.640	0.000

Note: compared with the same group before treatment, * $P < 0.05$.

表 3 两组血清 TGF- β 1、CTGF 水平对比($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of serum TGF- β 1 and CTGF levels between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	TGF- β 1($\mu\text{g/L}$)		CTGF(pg/L)	
	Before treatment	4 weeks after treatment	Before treatment	4 weeks after treatment
Control group(n=45)	60.95± 8.14	52.16± 7.91*	225.07± 14.64	174.01± 15.35*
Study group(n=45)	60.68± 7.25	38.49± 6.78*	224.32± 16.74	121.42± 14.09*
t	0.166	8.802	0.226	16.931
P	0.898	0.000	0.822	0.000

Note: compared with the same group before treatment, * $P < 0.05$.

会及国家带来了较重的医疗负担^[14]。DN 患者的早期病理特征为基膜增厚、肾小球肥大以及系膜基质扩张,进展至 III-IV 期则表现为蛋白尿增多,而大量蛋白尿又进一步激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统和激活致病基因,从而加重肾血流动力学紊乱和增加细胞因子的产生,影响肾脏细胞的增殖周期,最终导致肾功能的进一步受损^[15,16]。DN 的发病机制复杂,高糖诱导的胞内信号通路的激活可造成细胞外基质增多或纤维化^[17]。TGF- β 1 可通过自分泌和旁分泌作用直接促进肾小球固有肥大,并可直接诱导肾小管上皮细胞 CTGF 表达增加,刺激纤维连接蛋白、胶原等多种成分合成^[18,19]。CTGF 是 TGF- β 1 的重要的下游因子,健康人体内的 CTGF 少量表达,而在高糖环境下会大量表达^[20]。CTGF 可促进细胞表面整合蛋白的表达,加速炎症和纤维化的形成^[21]。因此,本研究将 TGF- β 1、CTGF 设为观察指标之一,以期从细胞因子水平判断治疗方案的效果。

既往常见的西医治疗方案已经逐渐步入瓶颈期,仅仅能暂

时缓解症状,对于疾病的改善尚不理想。近年来,中医治疗方案在 DN 的作用中逐渐凸显。中医上认为糖尿病肾病是脾肾功能失调,肾为先天之本,脾为后天之本,肾藏精,脾主运化水谷,水谷无以化则精无以生,日久出现湿热瘀阻的虚实夹杂症候^[22]。故中医治疗主张以健脾补肾、燥湿化热为宜。芪术胶囊为纯中药制剂,主要由白术、黄芪、苍术、水蛭、大黄、当归等组成,以往的动物实验表明芪术胶囊对 DN 大鼠有保护肾功能,减少尿蛋白的作用^[23]。但有关其在临床实践中的应用价值仍需进一步的样本量证实。穴位贴敷作为中医治疗方案的一种,本研究使用的穴位贴敷组方主要由大黄、丹参、白芥子、红花等成分组成,其中大黄通腑排浊,丹参、红花活血化瘀,白芥子利气豁痰,同时引药透入皮肤增强疗效,诸药合用共奏益气通腑、利水消瘀之功,同时选用肺腧、肾腧、关元、足三里穴位,肾腧配关元、三阴交行气利水^[24,25]。本次研究结果显示,与常规西医治疗相比,芪术胶囊联合穴位贴敷治疗 DN III-IV 期患者,可有效改善患者

血脂及肾功能,促进症状缓解,同时血清 TGF- β 1、CTGF 水平更低。TGF- β 1 是目前公认的最主要的肾脏促纤维化因子,可直接诱导肾小管上皮细胞结缔组织生长因子 CTGF 表达增加,直接参与肾间质纤维化。药理研究结果显示^[7],当归、黄芪能够有效减少尿蛋白,改善糖脂代谢紊乱,延缓肾功能恶化。水蛭可改善微循环,发挥良好的血脂调节作用,抑制血栓形成和溶栓,修复内皮细胞,改善肾功能。大黄具有降低血糖,并有降低 Scr、BUN 的功效。同时杨劲松等人^[26-31]研究也证实,黄芪可在高糖作用下直接或间接的降低 TGF- β 1、CTGF 水平,因此而起到抗炎效果,延缓肾纤维化,发挥肾保护作用。而穴位贴敷有益气消瘀的功效,促进了患者症状的缓解。对本次研究的不足之处在于样本量偏少、没有对患者的远期预后进行考察等,后续报道将增加样本量、设置随访以获取更为准确的数据指导。

综上所述,芪术胶囊联合穴位贴敷治疗 DN III-IV 期患者,疗效显著,可有效改善患者血脂及肾功能,促进症状缓解,具体作用机制可能与调节 TGF- β 1、CTGF 水平有关。

参考文献(References)

- [1] Meza Letelier CE, San Martín Ojeda CA, Ruiz Provoste JJ, et al. Pathophysiology of diabetic nephropathy: a literature review[J]. Med-wave, 2017, 17(1): e6839
- [2] 谢席胜, 艾娜, 王宝福, 等. 糖尿病肾病流行病学研究进展 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(10): 937-940
- [3] Tang SC, Yiu WH, Lin M, et al. Diabetic nephropathy and proximal tubular damage[J]. J Ren Nutr, 2015, 25(2): 230-233
- [4] Nagib AM, Elsayed Matter Y, Gheith OA, et al. Diabetic Nephropathy Following Posttransplant Diabetes Mellitus [J]. Exp Clin Transplant, 2019, 17(2): 138-146
- [5] 白双, 郭莉, 王瑜. 运动结合饮食疗法对糖尿病肾病患者 FPG、HbA1c、TG、25 羟维生素 D 等指标的影响 [J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(4): 79-80
- [6] 陈曦, 赵怡蕊. 芪术胶囊对糖尿病肾病大鼠的影响研究 [J]. 中国中医急症, 2016, 25(11): 2081-2082, 2103
- [7] 侯燕琳, 赵怡蕊, 赵建平. 芪术胶囊对糖尿病肾病大鼠肾组织 TGF- β 1 和 CTGF 表达的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2013, 8(11): 1117-1120
- [8] 吴雅梨, 刘忻, 宁丽. 穴位贴敷疗法在视网膜脱离复位术后热毒血瘀型患者中的应用[J]. 浙江临床医学, 2020, 22(10): 1494-1496
- [9] 李玉棉, 张丽琴. 健脾固肾祛浊通络饮联合中药穴位贴敷治疗糖尿病肾病 40 例疗效观察[J]. 河北中医, 2015, 37(4): 514-515
- [10] Dai HY, Ma LN, Cao Y, et al. Protection of CTGF Antibody Against Diabetic Nephropathy in Mice Via Reducing Glomerular beta-Catenin Expression and Podocyte Epithelial-Mesenchymal Transition[J]. J Cell Biochem, 2017, 118(11): 3706-3712
- [11] Voelker J, Berg PH, Sheetz M, et al. Anti-TGF-beta1 Antibody Therapy in Patients with Diabetic Nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(3): 953-962
- [12] 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
- [13] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 156-162, 233
- [14] 赵芳芳, 王季猛, 程灿. 糖尿病肾病发病机制研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(24): 4796-4798
- [15] Ioannou K. Diabetic nephropathy: is it always there Assumptions, weaknesses and pitfalls in the diagnosis[J]. Hormones (Athens), 2017, 16(4): 351-361
- [16] Flyvbjerg A. The role of the complement system in diabetic nephropathy[J]. Nat Rev Nephrol, 2017, 13(5): 311-318
- [17] Kishore L, Kaur N, Singh R. Distinct Biomarkers for Early Diagnosis of Diabetic Nephropathy[J]. Curr Diabetes Rev, 2017, 13(6): 598-605
- [18] Voelker J, Berg PH, Sheetz M, et al. Anti-TGF-beta1 Antibody Therapy in Patients with Diabetic Nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(3): 953-962
- [19] Gewin LS. TGF-beta and Diabetic Nephropathy: Lessons Learned Over the Past 20 Years[J]. Am J Med Sci, 2020, 359(2): 70-72
- [20] Turk T, Leeuwis JW, Gray J, et al. BMP signaling and podocyte markers are decreased in human diabetic nephropathy in association with CTGF overexpression [J]. J Histochem Cytochem, 2009, 57(7): 623-631
- [21] Ramzy MM, Abdalla AM, Zenhom NM, et al. Therapeutic effect of liraglutide on expression of CTGF and BMP-7 in induced diabetic nephropathy[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(10): 17512-17519
- [22] 苏保林, 李敬, 汤水福, 等. 糖尿病肾病患者的中医证型及其与实验室指标的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(1): 70-74
- [23] 赵怡蕊, 陈磊, 侯燕琳. 芪术胶囊治疗糖尿病肾病大鼠的代谢组学疗效评价[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(4): 335-338
- [24] 金真, 黄晴茵, 郑绍源, 等. 芪桂散穴位贴敷治疗 IV 期糖尿病肾病 40 例[J]. 河南中医, 2018, 38(3): 404-407
- [25] 朱学雷. 益肾消浊利水汤联合穴位贴敷治疗糖尿病肾病 III-IV 期临床疗效观察[J]. 四川中医, 2019, 37(4): 121-123
- [26] 杨劲松, 李正红, 张旭, 等. 黄芪甲苷对高糖腹膜透析液诱导人腹膜间皮细胞表达致纤维化因子的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(7): 36-39
- [27] Kadowaki T, Nangaku M, Hantel S, et al. Empagliflozin and kidney outcomes in Asian patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: Results from the EMPA-REG OUTCOME() trial [J]. J Diabetes Investig, 2019, 10(3): 760-770
- [28] Chen Y, Liu Z, Zhou F, et al. Evaluating Pharmacological Effects of Two Major Components of Shuangdan Oral Liquid: Role of Danshen-su and Paeonol in Diabetic Nephropathy Rat[J]. Biomol Ther (Seoul), 2016, 24(5): 536-42. doi: 10.4062/biomolther.2015.191
- [29] Barutta F, Bernardi S, Gargiulo G, et al. SGLT2 inhibition to address the unmet needs in diabetic nephropathy[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2019, 35(7): e3171. doi: 10.1002/dmrr.3171. Epub 2019 May 9
- [30] Ayinde KS, Olaoba OT, Ibrahim B, et al. Diabetic Nephropathy Following Posttransplant Diabetes Mellitus [J]. Exp Clin Transplant, 2019, 17(2): 138-146. doi: 10.6002/ect.2018.0157
- [31] AMPK allosteric: A therapeutic target for the management/treatment of diabetic nephropathy [J]. Life Sci, 2020; 261:1 18455. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118455. Epub 2020 Sep 18