

综 述

糖尿病肾病研究进展

张舒媛¹ 王东超² 李 博² 徐瞰海^{2,3,4} 刘铜华^{3,4}

(1 北京中医药大学管理学院,北京,100029; 2 北京中医药大学中药学院,北京,100029; 3 北京中医药大学中医养生学教育部重点实验室,北京,100029; 4 北京中医药大学中医养生学北京市重点实验室,北京,100029)

摘要 近年来,随着糖尿病患病率的升高,糖尿病肾病也已经成为危害人类健康的危险疾病。糖尿病肾病既是糖尿病的常见并发症之一,也在肾病中占据重要的位置。糖尿病肾病的发病机制非常复杂,因其涉及到的人体生物代谢的分子层面,固对其研究也是比较困难的,至今尚无明确的发病机制。现在多数研究表明,糖尿病肾病的发病机制多与遗传、糖代谢异常、脂代谢异常、微循环障碍、细胞因子作用、炎症作用、激肽释放酶-激肽系统等有关。据研究发现,中医药治疗糖尿病肾病具有明显的疗效。

关键词 糖尿病肾病;发病机制;中医药治疗

Researching Progress of Diabetic Nephropathy

Zhang Shuyuan¹, Wang Dongchao², Li Bo², Xu Tunhai^{2,3,4}, Liu Tonghua^{3,4}

(1 College of management, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2 Collage of Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 3 Health Cultivation laboratory of the Ministry of education, Beijing 100029, China; 4 Health Cultivation laboratory of the Ministry of Beijing, Beijing 100029, China)

Abstract In recent years, diabetic nephropathy has become a threat to human health with increasing prevalence rate of diabetes. Diabetic nephropathy is one of the common complications of diabetes, also occupies an important position in nephropathy. The pathogenesis of diabetic nephropathy is very complex, as it relates to the molecular level human biological metabolism. Therefore the research on it is more difficult and so far there is no clear pathogenesis. Nowadays, most studies show that the pathogenesis of diabetic nephropathy is related to heredity, abnormal glucose metabolism, abnormal lipid metabolism, microcirculatory disturbance, the role of cytokines, inflammation, kallikrein-kinin system, and so on. According to researches, the treatment of diabetic nephropathy with traditional Chinese medicine has obvious curative effect.

Key Words Diabetic nephropathy; Pathogenesis; Traditional Chinese Medicine

中图分类号:R587.1;R285 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.10.044

糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)是指糖尿病微血管病变导致的肾小球硬化,又称糖尿病肾小球硬化症。根据流行病学统计研究,预计到2030年,世界范围内的糖尿病患者将达到3.66亿,而糖尿病肾病患者将超过1亿^[1]。我们对糖尿病肾病的发病机制及中医药治疗研究进行综述,希望为以后研究糖尿病肾病及其防治提供参考。

1 发病机制

1.1 遗传因素 糖尿病肾病并不一定是后天因素引发的,据研究遗传因素在糖尿病肾病的发生机制上也占有重要作用,这也说明不是所有的糖尿病患

者都有肾病的并发症。遗传因素在糖尿病肾病易感性方面发挥重要作用。现已研究表明,在世界人群中,终末期肾病、蛋白尿和慢性肾病疾病等家族聚集性疾病的发病过程的蛋白尿和肾小球滤过率与遗传有密切关系^[2]。还有研究表明^[3],微小RNA通过主要信号转导通路以及基因调节机制导致了糖尿病患者肾病理特征的形成。参与血管紧张素系统的ACE基因;参与多元醇通路的AKR1B1基因;参与脂代谢通路的APOE基因;参与炎症反应的CCR5基因、VEGFA基因和EPO基因;参与氧化应激反应的HP基因,这些都会影响糖尿病肾病的发生发展^[4]。其

基金项目:国家科技重大专项项目(编号:2011ZX09101-004-04);治疗糖尿病肾病新药芪卫颗粒临床研究(编号:2011ZX09101-004-04)

作者简介:张舒媛(1993.9—),女,北京中医药大学管理学院在读学生,研究方向:中药感应糖尿病及其并发症研究及新药创制, E-mail: 18629952005@163.com

通信作者:徐瞰海(1969.10—),男,博士,教授,研究方向:中药感应糖尿病及其并发症研究及新药创制, E-mail: thxu@yahoo.com

中,ACE 基因的糖尿病肾病关联研究最多^[5]。

1.2 糖代谢异常

1.2.1 蛋白质非酶糖基化终产物 (Advanced Glycation End products, AGEs) 沉积 糖代谢紊乱引起蛋白质、脂质或核酸等大分子与葡萄糖或其他还原单糖结合形成 AGEs, AGEs 在糖尿病肾病的发生发展中占有重要的地位。据毛永辉^[6]等研究,在 AGEs 中,戊糖苷素在肾小球基底膜上具有明显的沉积,并且是糖尿病肾小球硬化的主要原因。此外,AGEs 对肾脏的影响的部分因素可能是通过肾脏固有细胞的表型转化。AGEs 可激活内质网源性转录因子 ATF4,促进肾小管上皮细胞早衰,ATF4 还通过增加细胞外基质的表达促进糖尿病肾病肾间质纤维化^[7]。现研究表明 AGE 导致糖尿病肾病主要通过 2 种途径:AGEs 对肾脏的直接毒性作用^[8-9]和通过受体的毒性作用。AGEs 还可以增加多种生长因子如转化生长因子- β (TGF- β)、血管内皮生长因子 (VEGF)、黏附分子等基因的表达,从而加速糖尿病肾病的发生发展^[10]。

1.2.2 激活多元醇通路 糖尿病肾病的早期症状是肾小球和肾小管基底膜增厚,在这个过程中,多元醇通路激活往往被认为是糖尿病肾病结构和功能受损的初始阶段。多元醇通路为葡萄糖通过醛糖还原酶形成山梨醇,山梨醇通过山梨醇脱氢酶形成果糖或者是半乳糖通过醛糖还原酶直接形成半乳糖醇的过程。在糖尿病肾病的高血糖的状态下,由于醛糖还原酶表达增强,导致肾脏内山梨醇和果糖积聚过多,减少纤维粘连蛋白的降解,最终导致肾小球或肾小管基底膜增厚,促进糖尿病肾病的发生发展^[11]。

1.2.3 激活蛋白激酶 C (Protein Kinase C, PKC) 在糖尿病肾病的高糖状态下,由葡萄糖代谢引起 3-磷酸甘油醛生成增多,导致二脂酰甘油从头合成增加,二脂酰甘油为 PKC 的内源性激活剂,促使 PKC 移位至细胞膜而被激活。PKC 激活后不仅能够通过改变肾小球毛细血管的收缩性、通透性,增加细胞外基质的生成以及降低 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP 酶的活性等机制,促进糖尿病肾病的发生发展。据研究,PKC- α 可能通过增强肾小球内血管内皮细胞生长因子的表达,而 PKC- β 1 可能通过增强肾小球内转化生长因子- β 1 (Transforming Growth Factor- β , TGF- β 1) 的表达参与糖尿病肾病的发病过程^[12]。

1.2.4 氧化应激增强 在机体正常的情况下,活性氧类如超氧阴离子、羟自由基、过氧化氢等具有刺激细胞增长的作用,并且机体的自由基的产生和清除

是处于平衡状态的,一旦平衡遭到破坏,产生大于清除,就会有大量自由基堆积,从而造成蛋白质、脂肪、核酸等损害,引起氧化应激损伤。

肾脏对氧化应激损伤十分敏感。据研究,活性氧类可以增加血管通透性,破坏足细胞,减少细胞外基质降解,激活蛋白激酶 C 等^[13]。同时活性氧类还可诱导血管紧张素 II 的产生,通过改变肾小球血流动力学促进糖尿病肾病的发生和发展^[14]。

1.3 脂代谢异常 糖尿病患者除了糖代谢异常还常伴有脂代谢异常,这也是导致糖尿病肾病的重要因素。脂代谢异常常表现为三酰甘油 (Triglyceride, TG) 水平升高,高密度脂蛋白胆固醇 (High-density Lipoprotein, HDL-C) 水平下降,低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 升高。据毛红等^[15]研究血脂与糖尿病肾病相关性,发现病人存在明显的脂代谢异常,并且高血脂促进糖尿病的发生发展。此外,脂质过氧化产物能够导致细胞损伤,并参与血管舒缩异常的发生。

1.4 微循环障碍

1.4.1 血流动力学异常 肾脏血流动力学改变对糖尿病肾病的发生发展具有重要作用。据曹晔等^[16]研究,糖尿病肾病发病机制中的代谢异常可能与肾素-血管紧张素-醛固酮系统导致的血流动力学异常有关系。通过检测糖尿病、糖尿病肾病患者及健康人的肾素活性、血管紧张素 II 和醛固酮水平,探讨肾素-血管紧张素-醛固酮系统指标与血流动力学的关系,结果表明糖尿病患者的血糖可能导致肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活,并且血管紧张素 II 水平的上升导致肾血流速度变慢,肾小球过滤受损,肾小球毛细血管内高压,最终发展成为糖尿病肾病。

1.4.2 微血管病变 微血管病变是糖尿病肾病患者肾组织损伤的基础病理,早期主要体现为肾小球肥大、细胞外基质聚集、基底膜增厚。微血管病变的诱因有血糖的毒性作用、氧化应激水平增强、细胞因子作用、肾素-血管紧张素系统、炎症反应等^[17]。随着肾小球的肥大时间延长,细胞外基质聚集量增加,基底膜持续增厚,最终导致糖尿病肾病的恶化,肾小球硬化,肾功能衰竭。

1.4.3 血液流变学异常 糖尿病肾病血液流变学异常的主要特征是血液呈高凝状态,血液流速减慢和微血栓的形成。据刘红^[18]对 140 例糖尿病患者血液流变学指标进行回顾性分析,在患者血液分析中发现全血低切还原黏度增加,红细胞变形性降低,纤维蛋白原增加,可能是糖尿病肾病发生发展的重要因素。

1.5 细胞因子作用 细胞因子的激活可能也是糖尿病肾病发生发展的发病机制之一。目前认为可能与糖尿病肾病有关的细胞因子包括:转化生长因子- β (TGF- β)、血小板源生长因子(PDGF)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血管内皮生长因子(VEGF)、结缔组织生长因子(CTGF)以及核转录因子- κ B(NF- κ B)等^[19]。它们独自发挥作用又相互影响,构成了糖尿病肾病发生发展过程中复杂的细胞因子网,在糖尿病肾病的发生发展中起着重要的作用。

1.6 炎症反应作用 研究表明炎症与糖尿病肾病关系密切,二者相互发展。炎症反应分子包括黏附分子、趋化因子以及前炎症反应因子等,它们发挥着不同的作用机制^[20]。如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、TGF- β 1、IL-1 等各种炎症因子的释放增加,可以促进炎症巨噬细胞的浸润,导致肾小球基底膜增厚,加速肾小球的硬化。此外,细胞黏附分子如 ICAM-1 的增长促进肾小球处白细胞的黏附加速,从而加快肾小球的损伤^[21]。

1.7 激肽释放酶-激肽系统 激肽释放酶-激肽系统(Kallikrein-kinin System, KKS)也参与糖尿病肾病的发病机制。组织激肽释放酶 1 是组织激肽释放酶家族的成员,主要由它介导激肽的产生。目前的证据表明,KKS 在糖尿病肾病有着双向的作用。糖尿病患者体内缓激肽使肾小球系膜细胞增殖减少,起到肾脏保护作用。KKS 有害的作用表现在缓激肽通过胞外信号调节激酶上调肾小管细胞白细胞介素-6、TGF- β 的表达。

2 中医药治疗

中医药治疗糖尿病肾病就有良好的疗效。无论是单方、复方,还是中西医结合治疗都具有很好的疗效。王凡等^[22]以清热化痰方剂治疗糖尿病肾病患者 30 例,有效率达到 83.3%。郑锐平^[23]用清新莲子饮治疗早期糖尿病肾病患者 42 例,有效率达到 90.47%。程瑶等^[24]临床研究发现水丹红注射液同时应用胰岛素治疗早期糖尿病肾病,可以减少尿蛋白和肌酐,有利于糖尿病肾病的治疗。冯骥骋^[25]对 60 例早期糖尿病肾病患者进行试验,发现给予西药合并滋阴通脉饮要比仅仅给予西药有效率提高了 13.4%。李丽萍^[26]研究 80 例糖尿病肾病患者,结果给予常规西药合并中药强肾方要比仅给以常规西药治疗的有效率提高了 36.2%。在糖尿病肾病的发病机制方面,中药具有调节糖脂代谢紊乱、改善肾脏血流动力学异常、保护足细胞、调节血管活性物质及细胞因子、抑制炎症反应等作用。同时可以不仅

考虑糖尿病肾病的某一个生理代谢指标的变化,而尽量着眼于各个因素的相互影响,注重整体作用。

2.1 调节糖代谢 据燕经堂等^[27]研究,在同种方法下,用补肾益气活血方与替米沙坦分别治疗早期糖尿病肾病,补肾益气活血方和替米沙坦治疗前后 $P < 0.05$,差异具有统计学意义,且补肾益气活血方能明显改善患者的血糖水平,有效地降低 24 h 尿蛋白量,改善肾脏功能。芦丁^[28]可抑制糖尿病肾病大鼠氧化应激反应,提高总超氧化物歧化酶(SOD)、减少醛糖还原酶活性及其蛋白表达,保护肾脏。据李敏等^[29]初步研究,黄连多糖可以从糖基化反应阶段来抑制 AGEs 的生成,在不同浓度下均具有很好的抑制作用,并在一定浓度内,抑制率与浓度呈正相关。曹惠芬等^[30]研究灯盏细辛、菊花、女贞子、山药、益母草、生地黄、三七、黄芪 8 种中药对醛糖还原酶活性的影响,发现灯盏细辛的抑制率高达 88.47%,菊花、女贞子的抑制率也在 50% ~ 60% 范围内。充分体现了从中药中寻找高效低毒的醛糖还原酶抑制剂具有很大优势。据崔秀玲等^[31]研究,灯盏花素对糖尿病患者的肾脏具有保护作用,可能与减少肾组织 PKC α 的表达有关。此外,黄芪煎剂可以改善糖尿病肾病大鼠氧化应激,降低肾小球基底膜厚度。其机制可能通过改善氧化应激状态,从而实现对肾小球超微结构的保护作用^[32]。

2.2 调节脂代谢 糖尿病肾病患者的血脂往往代谢紊乱,正因此二者相互作用,导致肾组织损伤,甚至肾衰竭。在调节脂代谢方面,中药能够发挥良好的优势。如含蒽醌类成分的何首乌、虎杖、柴胡等可以减少胆固醇在肠道的吸收,从而起到降低血脂的作用^[33]。如山楂提取物擅山楂总黄酮和山楂三萜酸能显著抑制糖尿病肾病高血脂大鼠的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的水平,明显降低血脂,减少肾组织损害^[34]。如黄酮类成分可以清除患者体内的自由基,减少脂质化达到减低血脂的作用^[35]。三萜类成分可以抑制脂类合成途径,减低胆固醇。如灵芝通过抑制脂质的结合转化作用而使患者血脂降低^[36]。高磊^[37]采用电针和穴位埋线的方法观测其对单纯肥胖大鼠脂代谢的影响,结果治疗组血脂下降。

2.3 改善微循环障碍 据李志强等^[38]研究,益气活血法治疗糖尿病肾病,自拟益气活血方对血液流变学的生化指标全血黏度、血浆黏度、血小板聚集率等均优于对照组,且 $P < 0.05$,差异具有统计学意义,表明自拟益气活血方改善血液流变学具有明显

的作用。据王辉等^[39]研究虎杖总蒽醌对糖尿病肾病早期血瘀模型大鼠血液流变性及脂代谢的影响,发现在虎杖总蒽醌高、中、低剂量组、阳性对照组、模型组、空白组中,虎杖总蒽醌高、中、低剂量组有明显减低模型大鼠的全血黏度、血浆黏度的作用,并对脂代谢异常有一定调节作用。补阳还五汤^[40]能显著降低糖尿病肾病患者血浆比粘度和纤维蛋白原,改善肾脏血流动力,改善肾功能。阮雪玲等^[41]研究160例早期糖尿病肾病患者联用黄芪和丹参注射液对血液流变学和肾功能的影响,发现黄芪和丹参注射液联用能改善早期糖尿病肾病患者血液流变学、血脂和微循环,改善肾功能。

2.4 调节细胞因子 据王郁金等^[42]研究,在正常对照组、糖尿病肾病模型组、贝那普利组、益气活血方大、中、小剂量6组中,益气活血方组对肾组织中的TGF- β 1具有明显的改善,而大剂量组改善最为突出。其机制可能为降低TGF- β 1介导的ECM合成,减少肾小球系膜外基质的增生,从而减缓肾小球硬化。据郑亚萍等^[43]研究,赤芍能够改善肾功能,其机制可能是下调糖尿病肾病大鼠肾脏的内皮素-1(ET-1)和TGF- β 1水平。糖肾宁可明显下调早期糖尿病肾病患者的TGF- β 1水平,延缓肾小球硬化,减轻肾脏病理损害^[44]。刘星星等^[45]研究常规治疗加用黄芪注射液,可显著抑制早期糖尿病肾病患者TGF- β 1的表达,减少尿蛋白量,保护肾脏组织。

2.5 抑制炎症反应 炎症反应是糖尿病肾病发生发展的关键因素,主要涉及IL-6、TNF- α 、TGF- β 1等。据杨平等^[46]对76例早期糖尿病肾病患者分析研究,治疗后,葛根素注射液组患者血清IL-6和TNF- α 水平与与治疗前比较明显下降($P < 0.01$),表明葛根素注射液可以抑制炎症反应,具有保护糖尿病肾病患者肾脏的作用。据邓海鸥等^[47]对黄芪注射液治疗老年早期糖尿病肾病的研究,发现黄芪注射液能够调节患者的免疫功能,并减少炎症反应,改善肾功能。

3 总结

引起糖尿病肾病的因素是多方面的,包括遗传因素,糖代谢异常及由此所致的非酶糖基化、多元醇通路激活、氧化应激、蛋白激酶C激活、脂代谢紊乱、微循环障碍及由此所致的血流动力学异常、微血管病变、血液流变学异常,细胞因子作用,炎症作用,激肽释放酶-激肽系统作用等多种因素,各因素间又相互影响,其发病机制极其复杂。因此,在治疗过程中要尽量在整体考虑,不能只关注某一个指标的变化。

中医药治疗糖尿病肾病具有独特的优势,考虑到整体作用影响。尽管目前尚不能完全弄清楚糖尿病肾病的发病机制以及中医药治疗糖尿病肾病取得一定进展,但对其进一步深入研究将对糖尿病肾病有更新的认识,对指导临床的治疗及预防工作有着重要意义。

参考文献

- [1] Reutens A T, Atkinstkins R C. Epidemiology of diabetic nephropathy [J]. Contrib Nephrol, 2011, 170(1): 1-7.
- [2] Freedman B I, Bostrom M, Daeihagh P, et al. Genetic Factors in Diabetic Nephropathy [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2007, 2(6): 1306-1316.
- [3] 郑林峰, 唐文彬. 微小RNA在糖尿病肾病发病机制及治疗中的研究进展 [J]. 临床与病理杂志, 2014, 34(4): 435-439.
- [4] 李俊燕, 谭英姿, 冯国鄞, 等. 糖尿病肾病遗传学研究进展 [J]. 遗传, 2012, 34(12): 1537-1544.
- [5] Wang FR, Fang QQ, Yu NL, et al. Association between genetic polymorphism of the angiotensin-converting enzyme and diabetic nephropathy: A meta-analysis comprising 26,580 subjects [J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2012, 13(1): 161-174.
- [6] 毛永辉, 大高澈也, 佐藤博, 等. 糖尿病肾病肾脏组织糖化终末产物的沉积及其与细胞表型转化的关系 [J]. 中国糖尿病杂志, 2006, 14(6): 438-441.
- [7] 刘俊. AGEs引起过度内质网应激致肾小管上皮细胞早衰促进糖尿病肾病肾间质纤维化-ATF4-p16/p21的作用 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2011.
- [8] 刘阳, 刘尚喜, 侯凡凡, 等. 晚期糖基化终产物诱导单核细胞产生细胞因子的细胞内信号传导机制 [J]. 解放军医学杂志, 2004, 29(11): 947-950.
- [9] Bucala R, Mitchell R, Arnold K, et al. Identification of the major site of apolipoprotein B modification by advanced glycosylation end products blocking uptake by the low density lipoprotein receptor [J]. J Biol Chem, 1995, 270(18): 10828-10832.
- [10] Yamagishi S, Matsui T. Advanced glycation end products (AGEs), oxidative stress and diabetic retinopathy [J]. Curr Pharm Biotechnol, 2011, 12(3): 362-368.
- [11] 夏城东, 丁学屏, 叶伟成. 糖尿病肾病与多元醇通路 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2001, 2(11): 680-682.
- [12] 姚丽君, 王剑青, 毛艳, 等. 蛋白激酶C- α 、蛋白激酶C- β I和蛋白激酶C- β II在糖尿病肾病患者肾小球中的表达及其意义 [J]. 临床内科杂志, 2007, 24(7): 464-466.
- [13] 郑美玲, 樊均明. 氧化应激对糖尿病肾病时细胞、细胞外基质及血管通透性的影响机制 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(25): 4988-4991.
- [14] 赵芳芳, 王季猛, 程灿. 糖尿病发病机制研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(24): 4796-4798.
- [15] 毛红, 赵湜, 李娜, 等. 血脂与糖尿病肾病相关性的临床研究 [J]. 中华中医药杂志, 2005, 29(4): 235-236.

- [16]曹晔,杨丹,苏津,等.糖尿病肾病患者肾素-血管紧张素-醛固酮系统与血流动力学的关系[J].临床检验杂志,2012,30(12):1004-1005.
- [17]李竞,毛拓华.糖尿病微血管病变[J].微循环学杂志,2013,23(2):1-4.
- [18]刘洪.糖尿病肾病血液流变学的研究[J].现代医药卫生,2012,28(24):3696-3698.
- [19]孙士鹤,刘尚清.糖尿病肾病发病机制研究概况[J].中国医药,2012,7(1):118-120.
- [20]Gerald P, Kihl G L. Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications[J]. Circ Res, 2010, 106(8):1319-1331.
- [21]Hodgkinson A D, Millward B A, Demaine A G. Polymorphisms of the glucose transporter (GLUT1) gene are associated with diabetic nephropathy[J]. Kiney Int, 2001, 59(3):985-989.
- [22]王凡,姜梅玲,朱虹.清热化痰方治疗早中期糖尿病肾病 30 例[J].中国中医药远程教育,2012,10(14):14-15.
- [23]郑锐平.清新莲子饮治疗早期糖尿病肾病 82 例[J].光明中医,2013,28(3):500-501.
- [24]程瑶,吴东红,卢韬,等.丹红注射液治疗糖尿病肾病的临床疗效观察[J].中国实用医药,2011,6(33):178.
- [25]冯骥平.滋阴通脉饮治疗早期糖尿病肾病临床观察[J].光明中医,2012,27(5):950-951.
- [26]李丽萍.中药强肾方治疗糖尿病肾病 80 例[J].中国中医药现代远程教育,2011,9(14):25-26.
- [27]燕经堂,邓海文.补肾益气活血方治疗早期糖尿病肾病疗效观察[J].四川中医,2012,30(9):94-95.
- [28]郝惠惠,汤道权.芦丁对糖尿病肾病大鼠氧化应激及醛糖还原酶的影响[J].江苏医药,2013,39(21):2520-2522.
- [29]唐丽琴,吕飞,刘圣,等.小檗碱对糖尿病肾病大鼠肾小球系膜细胞 TGF- β 1 与 IV 型胶原蛋白表达的影响[J].中国中药杂志,2011,36(24):3494.
- [30]曹惠芬,王威,奥山微.灯盏细辛等 8 种中药对人醛糖还原酶的抑制作用[J].云南中医中药杂志,2008,29(3):42.
- [31]崔秀玲,刘晓健.灯盏花素对糖尿病大鼠肾脏蛋白激酶 C α 和肿瘤坏死因子 α 表达的影响[J].中国医院药学杂志,2012,32(6):417-421.
- [32]潘敏娟,胡泉,杨威英.黄芪煎剂拮抗氧化应激对糖尿病肾病大鼠肾小球超微结构的影响[J].辽宁中医杂志,2012,39(7):1417-1419.
- [33]姜建国.中药治疗高脂血症临床研究进展[J].实用中医药杂志,2008,24(9):614-615.
- [34]李曼,王欣,李晓梅,等.中药调节血脂研究现状[J].医学综述,2010,16(12):1889-1891.
- [35]庄瑞丰.中药降血脂作用研究进展[J].河北医药,2009,31(9):1119-1121.
- [36]齐君,李俊利,常福厚.中药降血脂作用的研究进展[J].内蒙古中医药,2007,26(1):59-60.
- [37]高磊.电针和穴位埋线对单纯性肥胖大鼠脂代谢紊乱的影响[D].北京:军区进修学院军区总医院,2011.
- [38]李志强,常红娟,孙仕润,等.自拟益气活血方治疗糖尿病肾病疗效以及对血液流变学和相关生化指标的影响[J].中国中医基础医学杂志,2013,19(6):657-658.
- [39]陈旭.急性肾盂肾炎合并糖尿病肾病的用药分析和药学监护[J].中国医刊,2012,47(8):84.
- [40]黄宏俊,王文学.补阳还五汤对早期糖尿病肾病肾功能和肾血流动力学的影响[J].山东中医杂志,2012,31(6):398-399.
- [41]阮雪玲,张秀薇,郑东文,等.黄芪和丹参注射液联用对早期糖尿病肾病血液流变学和肾功能的影响[J].中国实用内科杂志,2005,25(2):147-149.
- [42]王郁金,苏衍进,马居里,等.益气活血方对早期 DN 大鼠肾脏 PKC、TGF- β 1 及血清 Cholesterol、TG 的影响[J].现代中医药,2014,34(1):78-79.
- [43]郑亚萍,刘春杰.赤芍对早期糖尿病肾病大鼠肾脏 Ang II、ET-1、PKC 及 TGF- β 1 的影响[J].当代医学,2012,18(23):20-22.
- [44]李屹,曹和欣,张新志.糖肾宁对糖尿病肾病大鼠肾组织 AT1R 及细胞因子表达的影响[J].上海中医药杂志,2014,48(6):85.
- [45]刘星星,孟晓,刘斌.黄芪注射液对早期糖尿病肾病患者尿蛋白及细胞因子的影响[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(9):311-314.
- [46]杨平,王朝阳.葛根素注射液对早期糖尿病肾病患者 TNF- α 和 IL-6 的影响[J].中医药导报,2012,18(2):36-38.
- [47]邓海鸥,林凯,黎映兰,等.黄芪多糖对老年早期糖尿病肾病患者 TNF- α 、IL-6 和免疫功能的影响[J].中药材,2014,37(4):713-716.

(2014-11-30 收稿 责任编辑:张文婷)