

培元通络方对脾肾气阴两虚兼毒瘀互结型糖尿病肾病临床疗效及氧化应激的影响

刘洪¹ 黎颖¹ 张玲¹ 龙梅¹ 骆言¹ 熊维建¹ 李平²

(1 重庆市中医院肾内科,重庆,400021; 2 中日友好医院临床医学研究所,北京,100029)

摘要 目的:观察培元通络方对糖尿病肾病早中期临床疗效及氧化应激的影响,探讨培元通络方治疗 DKD 的作用机制。方法:选取2014年10月至2017年10月重庆市中医院肾内科门诊及住院收治的DKD早期患者106例。采用SAS软件随机程序,将符合诊断标准的DKD早中期患者106例患者,随机分为观察组(培元通络方组)和对照组(尿毒清颗粒组),每组53例,实际完成98例,观察组和对照组各49例。2组患者除基础治疗外,观察组予培元通络方颗粒,20 g,3次/d,对照组予尿毒清颗粒,10 g,3次/d,疗程均为8周。观察2组患者中医临床症状积分、24 h尿蛋白排泄率(24 h UAER)、血肌酐(SCr)、估算肾小球滤过率(eGFR)、超氧化物歧化酶(SOD)、活性氧(ROS)、丙二醛(MDA)、晚期糖基化终产物(AGEs)的变化情况,并进行统计分析。结果:观察组总有效81.63% (26/49),对照组总有效53.06% (26/49),观察组疗效明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组治疗后中医临床症状积分、24 h UAER均下降,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。2组治疗后血清SOD活性显著升高,血清ROS、MDA、AGEs水平均明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$),但观察组血清氧化应激指标改善优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。试验过程中2组患者均未出现明显不良反应情况。结论:培元通络方是治疗早中期DKD患者的安全有效药物,其机制可能与改善机体的氧化应激有关。

关键词 培元通络方;糖尿病肾脏病;脾肾气阴两虚;毒瘀互结;氧化应激;活性氧;丙二醛;晚期糖基化终产物

Clinical Efficacy of Peiyuan Tongluo Recipe on Patients with Diabetic Kidney Disease of Spleen Kidney Qi Yin deficiency and Binding of Toxin and Blood Stasis Syndrome

Liu Hong¹, Li Ying¹, Zhang Ling¹, Long Mei¹, Luo Yan¹, Xiong Weijian¹, Li Ping²

(1 Department of Nephrology, Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing 400021, China;

2 Clinical Medicine Research Institute, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

Abstract Objective: To observe the effects of Peiyuan Tongluo Recipe (PTR) on clinical efficacy and oxidative stress for patients in early and middle stage of diabetic kidney disease (DKD), and investigate the mechanism of PTR in treatment of DKD. **Methods:** A SAS software random program was performed in our study. A total of 106 patients, who had been diagnosed with early stage of DKD, were randomly divided into 2 groups: the normal control group (treated by Niaoduqing Granule) and the treatment group (treated by PTR), with 53 cases in each group. The study was completed actually in 98 patients, and 49 in each group. All patients received basic treatment. Moreover, the patients of control group were treated with Niaoduqing Granule (10 g, tid), and the patients of treatment group were treated with PTR (20 g, tid). The treatment was lasted for 8 weeks. The Traditional Chinese Medicine (TCM) patterns efficacy and changes of 24 hours urine albumin excretion rate (24 h UAER), serum creatinine (SCr), estimated glomerular filtration rate (eGFR), superoxide dismutase (SOD), reactive oxygen species (ROS), malonaldehyde (MDA) and advanced glycation end-products (AGEs) were observed and analyzed statistically in 2 groups. **Results:** The total effective rate of treatment group was 81.63% (26/49), and the control group was 53.06% (26/49) ($P < 0.05$). Compared with the control group, the treatment group significantly relieved the clinical signs of DKD patients and effectively decreased the UAER ($P < 0.01$). Compared with the control group, the level of serum SOD was significantly increased and the level of ROS, MDA, AGEs was significantly decreased in the treatment group ($P < 0.05$, $P < 0.01$), which were superior to those in control group at the same term ($P < 0.05$). No adverse reactions and side effects were observed during the trail. **Conclusion:** PTR is a safe and effective drug for the treatment of early and middle DKD, and its mechanism might be related to the improvement of oxidative stress.

Key Words Diabetic kidney disease; Peiyuan Tongluo Recipe; Spleen kidney qi yin deficiency; Binding of toxin and blood stasis; Oxidative stress; Reactive oxygen species; Malonaldehyde; Advanced glycation end-products

基金项目:国家青年科学基金资助项目(81603611);重庆市自然科学基金资助项目(cstc2017jcyjA0217;cstc2017jcyjAX0465)

作者简介:刘洪(1975.10—),女,硕士,副主任医师,E-mail:cqliuhongt@163.com

通信作者:熊维建(1968.12—),女,硕士研究生导师,主任医师,研究方向:中医治疗慢性肾脏病,E-mail:xwj950806@126.com

中图分类号:R587.1;R285.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.06.002

糖尿病肾脏病(Diabetic Kidney Disease,DKD)已成为中国^[1]及发达国家^[2]终末期肾病(End Stage Renal Disease,ESDR)的首要病因,其发病机制十分复杂,是代谢紊乱、氧化应激、炎性反应、肾小球血流动力改变和遗传易感性等多种因素共同作用的结果^[3]。近年来,氧化应激-微炎症学说成为其发病机制热点之一,越来越多的证据表明氧化应激在DKD发病中起重要作用^[4]。目前,单纯西医治疗出现“瓶颈”效应。由于中药复方具有多途径、多靶点及整体调节等优势,前期研究表明,培元通络方在降低DKD患者尿蛋白、血脂、空腹血糖,改善血液流变学异常等方面均有显著疗效^[5]。为进一步研究本方治疗DKD的具体机制,本课题组开展了培元通络方颗粒对DKD早中期患者临床疗效、中医证候及氧化应激指标的随机对照研究,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年10月至2017年10月重庆市中医院肾病科门诊及住院收治的DKD早期患者106例。采用SAS软件随机程序,将符合诊断标准的DKD早中期患者106例患者,随机分为观察组(培元通络方组)和对照组(尿毒清颗粒组),每组53例,实际完成98例,观察组和对照组各49例。本研究共纳入106例DKD早中期患者,实验过程中剔除8例(因中途停药4例,因肺部感染和尿路感染换服其他中药汤剂4例),实际完成98例,观察组和对照组各49例。2组一般资料包括性别、年龄、病程、收缩压、舒张压、24UAER、糖化血红蛋白A1C(HbA1C)等治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$),2组资料具有可比性。见表1。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 按照世界卫生组织1999年

修订的诊断分类标准确定的2型糖尿病,DKD分期按照Mogensen诊断分期标准,DKD分期属于III-IV期患者^[6],即3个月内尿检连续2次24h尿白蛋白排泄率(24 hours Urine Albumin Excretion Rate,24hUAER)在30~300mg/24h之间或以上,可伴有eGFR开始下降,并排除原发性高血压、心力衰竭、泌尿系感染、酮症酸中毒、剧烈运动、发热等引起尿白蛋白增加的因素。

1.2.2 中医辨证标准 参照2011年中华中医药学会制定的《糖尿病肾病中医防治指南》^[7],辨证为脾肾气阴两虚兼毒瘀互结型,证见神疲乏力,气短懒言,面色晦暗,腰脊酸痛,口黏欲饮,五心烦热,口干咽燥,舌淡苔白或舌暗淡有瘀点,苔白腻,等。中医证候量化评分标准:参照《中药新药临床研究指导原则》^[8]中消渴病及慢性肾小球肾炎等中的评分表的制定。

1.3 纳入标准 凡诊断为早中期DKD,证属脾肾气阴两虚兼毒瘀互结型,年龄在35~75岁之间,本研究经过重庆市中医院伦理委员会批准伦理委员会批准并经患者及其家属知情同意后方可纳入试验。

1.4 脱落与剔除标准 1)年龄<35岁或>75岁;2)妊娠期、哺乳期妇女及准备妊娠者;3)过敏体质;4)近1月内出现糖尿病酮症酸中毒及泌尿系感染者;5)患有严重的心、脑、肝、肾、造血系统等原发性疾病者。剔除标准:1)对本方和氯沙坦钾过敏患者。3)患者依从性差,中途换药、停药或加用其他影响疗效判定及安全性判定的相关药物。

1.5 研究方法

1.5.1 分组 采用SAS软件随机程序,将符合诊断标准的DKD早中期患者106例患者,随机分为观察组(培元通络方组)和对照组(尿毒清颗粒组),每组53例,实际完成98例,观察组和对照组各49例。

表1 2组一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(男/女)	年龄(岁)	病程(年)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	24hUAER(mg/24h)	HbA1C(%)
观察组($n=49$)	49(26/23)	50.7 $\pm$ 2.3	8.6 $\pm$ 0.3	147.5 $\pm$ 5.4	87.6 $\pm$ 3.7	1876.78 $\pm$ 8.76	8.3 $\pm$ 0.4
对照组($n=49$)	49(25/24)	50.5 $\pm$ 2.1	8.4 $\pm$ 0.2	145.5 $\pm$ 5.2	86.6 $\pm$ 3.5	1853.88 $\pm$ 8.58	8.3 $\pm$ 0.5

表2 2组一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(男/女)	年龄(岁)	病程(年)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)
观察组($n=49$)	49(26/23)	50.7 $\pm$ 2.3	8.6 $\pm$ 0.3	147.5 $\pm$ 5.4	87.6 $\pm$ 3.7
对照组($n=49$)	49(25/24)	50.5 $\pm$ 2.1	8.4 $\pm$ 0.2	145.5 $\pm$ 5.2	86.6 $\pm$ 3.5

1.5.2 治疗 1)一般治疗:2 组患者均进行 DKD 教育,适度运动,DKD 饮食,即低盐、低蛋白(0.6 ~ 0.8 g),低胆固醇、低脂肪饮食;2)血糖管理:目标值糖化血红蛋白(HbA1c)控制 $\leq 7\%$,中老年放宽至 7%~9%,口服瑞格列奈等降糖药,若控制不达标,可予门冬胰岛素降血糖;3)血压管理:若血高者,控制目标值 $<140/90$ mmHg(年轻患者目标值 $<130/80$ mmHg),均口服氯沙坦钾 50 mg/d 降压,若不达标,可联合其他非 ARB 降压药;4)血脂管理:目标值 LDL-C ≤ 2.6 mmol/L,TG ≤ 1.5 mmol/L,以 LDL-C 升高者选择他汀类,以 TG 升高者选择贝特类,二者不联合使用。5)干预措施:观察组加服培元通络方颗粒,20 g,3 次/d,温水冲服。处方组成:黄芪 12 g、熟地黄 10 g、党参 10 g、茯苓 10 g、山药 10 g、水蛭 2 g、蚤休 2 g、熟大黄 2 g、黄蜀葵花 2 g。对照组予尿毒清颗粒(康臣药业有限公司,国药准字 20073256),10 g/次,3 次/d,2 组均连续用药 8 周。

1.6 观察指标

1.6.1 一般性指标 血糖(空腹及餐后 2 h 血糖,即 FBG 和 PBG)采用美国 Lifes Can 公司 One Touch II 血糖仪,每 2 周检查 1 次;HbA1C 采用德国拜耳公司生产的糖尿病专分析仪(DCA2000+)及试剂盒,治疗前后各检测 1 次。

1.6.2 安全性指标 血常规、尿常规、肝功、心电图治疗前后各检测 1 次,记录用药期间的不良反应。

1.6.3 临床疗效指标 24 h 尿蛋白排泄率(24 h UAER)、血肌酐(SCr)、估算肾小球滤过率(eGFR);其中 24 h UAER 采用德国拜耳公司生产的糖尿病专分析仪(DCA2000+)试剂盒进行检测,SCr 采用酶法检测,eGFR 采用我国 eGFR 协作组发布的改良 MDRD 公式^[6]计算:eGFR(mL/min/1.73 m²)=175 $\times$ [Scr(mg/dL)]^{-1.234} $\times$ [年龄(岁)]^{-0.179} $\times$ 性别,其中,男性=1,女性=0.79。各项指标治疗前后各检测 1 次。

1.6.4 中医临床症状积分 中医症状改善采用中医证候积分的方法评价治疗前后总积分,根据脾肾气阴两虚兼毒瘀互结型主要症状的有无和轻中重度分别记 0、1、2、3 分,比较治疗前后症状总积分。

1.6.5 氧化应激指标 超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase,SOD)应用黄嘌呤氧化酶测定,丙二醛(Malonaldehyde,MDA)应用硫代巴比妥酸法测定,活性氧(Reactive Oxygen Species,ROS)和晚期糖基化终产物(Advanced Glycation End-products,AGEs)

应用 ELISA 法测定(上海卡迈舒生物科技有限公司提供试剂盒),各项指标治疗前后各检测 1 次。

1.7 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[8]及国家中医药管理局医政司发布的关于《消渴病肾病(糖尿病肾脏疾病)临床路径与诊疗方案》(2011 年版),将疗效分为显效、有效、稳定、无效,具体如下,显效:1)中医证候积分减少 $\geq 70\%$;2)SCr 降低 $\geq 25\%$ 或 eGFR 升高 $\geq 15\%$,24 h UAER 降低 $\geq 30\%$;有效:1)中医证候积分减少 $<70\%$ 、 $\geq 50\%$;2)SCr 降低 $<25\%$ 、 $\geq 10\%$ 或 eGFR 升高 $<15\%$ 、 $\geq 5\%$,24 h UAER 降低 $<30\%$ 、 $\geq 10\%$;稳定:1)中医证候积分减少 $<50\%$ 、 $\geq 30\%$;2)SCr 降低 $<10\%$ 或 eGFR 升高 $<5\%$,24 h UAER 降低 $<10\%$;无效:1)中医证候积分减少 $<30\%$ 或反而加重;2)SCr 不变或升高,或 eGFR 下降;24 h UAER 不变或增加。临床总有效率(%)=(显效例数+有效例数)/各组总例数 $\times 100\%$ 。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后自身对照用配对 *t* 检验,组间比较用两独立样本 *t* 检验,非正态分布资料取自然对数后分析;计数资料采用 χ^2 检验,等级资料用 Ridit 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组一般资料比较 本研究共纳入 106 例 DKD 早中期患者,实验过程中剔除 8 例(因中途停药 4 例,因肺部感染和尿路感染换服其他中药汤剂 4 例),实际完成 98 例,观察组和对照组各 49 例。2 组一般资料包括性别、年龄、病程、收缩压、舒张压、24UAER、糖化血红蛋白 A1C(HbA1C)等治疗前比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05),2 组资料具有可比性。见表 2。

2.2 2 组疗效比较 观察组总有效率 81.63%;对照组总有效率 53.06%。2 组经 Ridit 检验比较,观察组疗效优于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 3。

表 3 2 组疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	稳定	无效	总有效率(%)
对照组(<i>n</i> = 49)	7	19	15	8	53.06
观察组(<i>n</i> = 49)	11	29	7	2	81.63*

注:与对照组比较,**P* < 0.05

2.3 2 组中医临床症状积分 2 组治疗后症状积分均降低,差异有统计学意义(*P* < 0.05,*P* < 0.01),表明 2 组均可减轻 DKD 临床症状;组间比较,2 组比

较差异有统计学意义($P < 0.01$),提示培元通络方减轻早中期 DKD 临床症状方面显著优于对照组。见表 4。

表 4 2 组治疗前后中医临床症状积分比较($\bar{x} \pm s$,分)		
组别	治疗前	治疗后
对照组($n=49$)	24.27 $\pm$ 2.13	18.48 $\pm$ 1.78 *
观察组($n=49$)	24.65 $\pm$ 2.24	13.65 $\pm$ 1.43 * * $\Delta\Delta$

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组同期比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

2.4 2 组治疗前后 24 h UAER、SCr 及 eGFR 比较
2 组治疗后 24 h UAER 较治疗前明显降低,差异有统计学意义($P < 0.01$),观察组优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),表明培元通络方明显减少 DKD 患者 24 hUAER。对照组治疗前后 Scr、eGFR 无明显变化,观察组 Scr 有降低趋势,eGFR 有升高趋势,但差异均无统计学意义($P > 0.05$)。2 组治疗前后 Scr、eGFR 无明显变化,组间比较差异亦无统计学意义($P > 0.05$),可能与 DKD 早中期肾功损害不显著有关。见表 5。

2.5 2 组治疗前后 SOD、ROS、MDA 及 AGEs 比较
2 组治疗后血清 SOD 活性显著升高,血清 ROS、MDA 及 AGE 水平均明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$),提示 2 组治疗后机体的抗氧化能力显著提升,氧化应激状态明显改善。组间比较,观察组血清氧化应激指标改善优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示培元通络方在改善机体氧化应激方面优于对照组。见表 6。

表 5 2 组 24 h UAER、SCr 及 eGFR 比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	24 h UAER(mg/24 h)	SCr(μ mol/L)	eGFR(mL/min/1.73 m ²)
对照组($n=49$)			
治疗前	1853.88 $\pm$ 8.58	145.55 $\pm$ 8.26	78.73 $\pm$ 8.82
治疗后	1236.38 $\pm$ 5.57 * *	136.42 $\pm$ 7.86	77.34 $\pm$ 7.76
观察组($n=49$)			
治疗前	1876.78 $\pm$ 8.76	147.48 $\pm$ 8.77	78.75 $\pm$ 8.92
治疗后	910.63 $\pm$ 4.23 * * $\Delta\Delta$	120.79 $\pm$ 7.16	72.26 $\pm$ 8.97

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组同期比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

表 6 2 组治疗前后 SOD、ROS、MDA 及 AGEs 比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	SOD(NU/mL)	ROS(NU/mL)	MDA(nmol/mL)	AGEs(μ g/mL)
对照组($n=49$)				
治疗前	60.65 $\pm$ 7.43	502.34 $\pm$ 65.16	8.63 $\pm$ 0.54	19.87 $\pm$ 7.55
治疗后	78.43 $\pm$ 8.27 *	465.48 $\pm$ 57.23 *	6.84 $\pm$ 0.56 *	17.73 $\pm$ 6.43 *
观察组($n=49$)				
治疗前	59.23 $\pm$ 7.26	507.47 $\pm$ 68.47	8.75 $\pm$ 0.57	19.91 $\pm$ 7.68
治疗后	88.42 $\pm$ 8.82 * * $\Delta\Delta$	416.43 $\pm$ 49.54 * * $\Delta\Delta$	5.32 $\pm$ 0.48 * * $\Delta\Delta$	14.87 $\pm$ 5.42 * * $\Delta\Delta$

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组同期比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

3 讨论

自从 Brownlee^[9] 提出“氧化应激”是糖尿病慢性并发症发生、发展的“共同土壤”学说以后,越来越多的证据表明,反应性氧化物过多是造成 DKD 各种损害的共同机制^[10-11]。目前研究证实^[12],DKD 患者和实验性糖尿病动物模型肾脏中存在显著的氧化应激反应,机体氧化能力显著超过抗氧化能力,造成肾组织氧化损伤。临床上观察到,抗氧化治疗能改善 DKD 氧化应激反应,减轻肾组织氧化损伤,保护肾功能,因此,抗氧化治疗成为 DKD 防治领域的新策略和新思路^[13-14]。

古代医籍中没有 DKD 具体病名,但其症状与中医“肾消”“水肿”“关格”“肾劳”等病证相合。对于 DKD 中医病机认识,笔者遵从国医大师郑新教授的学术思想,认为 DKD 病机基本特征是元禀赋素亏,本虚标实,其中本虚是以气阴两虚为先、为主,以脾肾亏虚为关键;标实是以瘀血痰浊为重、为始终,即以“虚”“瘀”“痰湿”“浊毒”为主要病理要素,认识到“脾肾亏虚、气阴两虚、肾络瘀阻”是 DKD 病机总特征^[15]这与中医经典及各医家著作观点一致。

培元通络方是郑新治疗 DKD 传承经验方(国家专利申请号 2015101931109),本方通过补脾来培益肾元、滋养阴精(补虚);通过渗湿、降浊、化瘀、行气等宣通肾络(攻邪)。方中黄芪,甘温,健脾以培育元气为君药,早在《本草求真》有云:“黄芪为补气诸药之最”,李东垣曾指出“肾元气之充足,皆由脾胃之气充盈,而后滋养元气”,故本方重用;熟地黄,

厚味而微温,峻补肾阴、滋肾填精,肾精足则肾气化;党参、茯苓、山药,味甘而平淡,健脾益气、渗湿利水,均为臣药,佐以味苦寒的水蛭、蚤休、熟大黄、黄蜀葵花,活血祛瘀,清热解毒,搜风通络,且黄蜀葵花兼使药,有行气利水,防补药之滋腻,助动药之通络功效,诸药合用,共奏健脾补肾,益气养阴,祛瘀解毒,搜风通络(攻补兼施)之功。现代研究表明,方中君药黄芪的多种有效成分通过不同途径减轻 DKD 足细胞损伤,减少尿蛋白^[16]。黄蜀葵花为药效成分的黄葵胶囊具体显著的抗氧化和肾脏纤维化作用^[17]。

本试验采用随机对照研究,发现培元通络方显著改善 DKD 患者中医临床症状,明显减少早期 DKD 患者尿白蛋白,提高临床疗效,且无任何不良反应,证明培元通络方是治疗早中期 DKD 安全有效的药物。近年研究发现,氧化应激(Oxidative Stress, OS)在 DKD 发生发展中扮演着重要角色,一方面因糖代谢紊乱直接刺激机体产生大量的活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)、丙二醛(Malonaldehyde, MDA),另一方面,机体清除自由基能力下降如超氧化物歧化酶(SOD),使肾脏严重而持久的细胞氧化应激损伤,同时,因高糖环境诱导细胞多种代谢紊乱,次生大量的晚期糖基化终产物(Advanced Glycation End-products, AGEs)、晚期氧化蛋白产物(Advanced Oxidation Protein Products, AoPPs)等多种病理产物,会加重肾脏的病理性损伤^[18],我们认为,机体这些病理变化及病理产物与中医学的“虚”“瘀”“痰湿”“浊毒”为 4 个病理要素有关。

本实验采用的培元通络方是从 DKD 的“脾肾亏虚、气阴两虚、肾络瘀阻”这一主要病机出发,发现本方能显著减轻 DKD 的氧化应激反应,降低血清 ROS、MDA 及 AGEs 水平,同时提高 SOD 活性,因此,笔者可以推测,培元通络方降低 DKD 尿蛋白的机制可能与抗氧化氧化应激有关。由于中医药治疗疾病具体多途径、多靶点等特点,因此培元通络方治疗 DKD 的分子机制和调控的关键靶点,有待于进一步深入研究,以便揭示本方治疗 DKD“攻补兼施”的科学内涵。

参考文献

[1] Zhang L, Long J, Jiang W, et al. Trends in chronic kidney disease in

China[J]. N Engl J Med, 2016, 375(9):905-906.

- [2] Forbes JM, Coughlan MT, Coor ME. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes[J]. Diabetes, 2008, 57(6):1446-1454.
- [3] Li HY, Hou FF, Zhang X, et al. Advanced oxidation protein products accelerate renal fibrosis in a remnant kidney model[J]. J Am Soc Nephrol, 2007, 18(2):528-538.
- [4] Jha JC, Banal C, Chow BS, et al. Diabetes and Kidney Disease: Role of Oxidative Stress[J]. Antioxid Redox Signal, 2016, 25(12):657-684.
- [5] Liu H, Zheng J, Li RH. Clinical efficacy of Spleenkidneycare Yiqi Huayu and Jiangzhuo traditional Chinese medicine for the treatment of patients with diabetic nephropathy[J]. Experimental and therapeutic medicine, 2015, 10(3):1096-1102.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾脏防治专家共识(2014 年版). 中华糖尿病杂志, 2014, 6(11):792-801.
- [7] 高彦彬, 刘铜华, 李平. 糖尿病肾病中医防治指南[J]. 中华中医药学会:中国中医药现代远程教育, 2011, 9(4):151-153.
- [8] 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:中国医药出版社, 2002:156-161.
- [9] Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications a unifying mechanism[J]. Diabetes, 2005, 54:1615-1618.
- [10] Arellano-Buendía AS, Tostado-González M, García-Arroyo FE, et al. Anti-inflammatory therapy modulates nrf2-keap1 in kidney from rats with diabetes[J]. Oxidative Medicine & Cellular Longevity, 2016, 2016:4693801.
- [11] 王薇彬, 谢白敬, 阿依努尔, 等 2 型糖尿病患者氧化应激状况及影响因素分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2007, 15(8):487-489.
- [12] 张并璇, 孔勤, 张浩军, 等. 糖肾方对 db/db 小鼠肾脏氧化损伤的保护作用[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(6):2150-2153.
- [13] 王艳彬, 徐向进, 陈频氧化应激研究进展及其在糖尿病肾病发病中的作用[J]. 医学综述, 2010, 16(11):1681-1682.
- [14] 唐英, 陈刚, 曹和欣, 等. 糖尿病肾病抗氧化治疗的中医药研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(1):202-204.
- [15] 刘洪, 熊维建, 郑新. 国医大师郑新论治糖尿病肾病的学术思想和临证经验[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(11):4547-4549.
- [16] 石格, 毛志敏, 万毅刚, 等. 糖尿病肾病足细胞损伤的病理机制及中药的干预作用[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(13):2416-2421.
- [17] 毛志敏, 万毅刚, 孙伟, 等. 黄葵胶囊抑制糖尿病肾病肾组织氧化应激和 p38MAPK 信号通路活性改善肾纤维化的作用和机制[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(21):4110-4117.
- [18] Mima A. Inflammation and oxidative stress in diabetic nephropathy: new insights on its inhibition as new therapeutic targets[J]. J Diabetes Res, 2013, 2013:248563.

(2018-05-10 收稿 责任编辑:张文婷)