中医辨证治疗对糖尿病肾病肾功能不全患者蛋白非酶糖基化和蛋白激酶 C 激活的影响

武永华¹ 黄俊臣¹ 胡彦辉²

(1 河南省濮阳市中医医院内分泌/老年病科,濮阳,457000; 2 郑州大学附属肿瘤医院中西医结合科,郑州,450000)

摘要 目的:探讨中医辨证治疗糖尿病肾病肾功能不全患者对其蛋白非酶糖基化和蛋白激酶 C 激活的影响,为糖尿病肾病肾功能不全患者的临床治疗提供参考。方法:选取 2016 年 3 月至 2018 年 3 月濮阳市中医医院收治的糖尿病肾病肾功能不全患者 96 例作为研究对象,按照随机数字表法随机分为对照组和观察组,每组 48 例,其中对照组患者给予西医常规治疗,观察组患者在上述治疗的基础上外加中医辨证治疗,比较 2 组肾功能、蛋白激酶 C(PKC)活性以及血糖、糖化血红蛋白水平变化,并分析 2 组治疗后肾脏血流相关参数的变化,观察 2 组临床疗效。结果:2 组治疗前肾功能相关指标、PKC 活性以及血糖、糖化血红蛋白水平差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。治疗后观察组患者肌酐(Scr)和尿素氮(BUN)、胞质 PKC 活性、胞膜 PKC 活性以及空腹血糖、糖化血红蛋白水平明显下降,Scr 水平升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组比较,观察组肾动脉(MRA)、段动脉(SRA)的 V_{max} 差异无统计学意义($P > 0.05$), V_{min} 明显升高,RI 明显降低($P < 0.05$);IRA 的 V_{min} 、 V_{max} 明显升高,RI 明显降低($P < 0.05$)。观察组患者的治疗有效率为 95.83%,明显高于对照组的 70.83%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:中医辨证治疗糖尿病肾病肾功能不全患者可以有效的抑制 PKC 通路的激活,减轻蛋白非酶糖基化的发生,纠正肾血流动力学异常,改善肾功能,效果显著。

关键词 中医辨证论治;糖尿病肾病肾功能不全;蛋白非酶糖基化;蛋白激酶 C;肾动脉、肾叶段动脉;肾叶间动脉;阻力指数;舒张期最低血流速度;收缩期最大血流速度

Effects of TCM Syndrome Differentiation on Non Enzymatic Glycosylation of Protein and Activation of Protein Kinase C and the Relationship with Hemodynamic Abnormalities in Diabetic Nephropathy Patients with Renal Insufficiency

Wu Yonghua¹, Huang Junchen¹, Hu Yanhui²

(1 Endocrinology and Geriatrics Department, Puyang Traditional Chinese Medicine Hospital, Puyang 457000, China;

2 Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Cancer Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China)

Abstract Objective: To investigate the effects of dialectical treatment of diabetic nephropathy renal insufficiency on protein non-enzymatic glycosylation and protein kinase C activation and its relationship with hemodynamic abnormalities, and provide reference for clinical treatment of patients with diabetic nephropathy renal insufficiency. **Methods:** A total of 96 patients with renal insufficiency due to diabetic nephropathy were admitted to Puyang Traditional Chinese Medicine Hospital from March 2016 to March 2018 and they were randomly divided into observation group and control group, with 48 cases in each group. The control group was given routine Western medicine treatment, and the patients in the observation group were treated with the dialectical treatment of traditional Chinese medicine (TCM) based on the above-mentioned treatment. The renal function, protein kinase C (PKC) activity, and changes in blood glucose and glycosylated hemoglobin levels before and after treatment were compared between the two groups. The changes of blood flow related parameters after treatment in the two groups of patients were analyzed to observe the clinical efficacy of the two groups after treatment. **Results:** There was no significant difference between the two groups in terms of parameters related to renal function before treatment, PKC activity, and blood glucose and glycosylated hemoglobin levels ($P > 0.05$). After treatment, the SCr, BUN, cytoplasmic PKC activity, membrane PKC activity, fasting blood glucose, and hemoglobin A1c of the patients in the observation group significantly decreased, and Ccr levels significantly increased, which was statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the control group, V_{max} of MRA and SRA in the observation group had no significant difference ($P > 0.05$), and V_{min} increased significantly, RI decreased significantly ($P < 0.05$), while V_{min} , V_{max} of IRA increased significantly and RI decreased significantly ($P < 0.05$). The effective rate in the observation group was 95.83%, which was significantly higher than that in the control group (70.83%). The difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** The dialectical treatment of diabetic nephropathy patients with renal insufficiency can effectively inhibit the activation of PKC pathway, reduce protein non-

enzymatic glycosylation, correct renal hemodynamic abnormalities, improve renal function, the effect is significant.

Key Words Chinese medicine dialectical therapy; Diabetic nephropathy renal insufficiency; Protein non-enzymatic glycosylation; Protein kinase C; Hemodynamics; Renal artery; Renal segmental artery; Renal interlobar artery; Resistance index; Minimum diastolic blood flow velocity; Maximum systolic blood flow velocity

中图分类号: R242; R587.1 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.03.039

随着环境污染的加重以及人们生活饮食习惯的改变,糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)的发病率逐年升高,DM是由于机体不同发病机制以及病因所引起胰岛素相对或者绝对不足,从而造成患者脂肪、蛋白质以及葡萄糖发生代谢性障碍^[1]。然而随着医疗技术的发展,急性DM相关并发症已得到一定程度的控制,患者生命质量得到提高,而以糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)为代表的慢性代谢性疾病的临床诊治效果较差^[2]。DN是目前临床上最为常见的DM并发症之一,占30%~35%,以渐进性以及慢性损伤为主要特征。早期一般无典型的相关症状出现,可出现高血压或者血压无明显变化,早期DM患者会逐渐出现肾体积增大,增加肾小球滤过率,渐渐出现高滤过现象,进而出现微量蛋白尿以及间隙蛋白尿,另外持续性的高血压、水肿以及蛋白尿会随着患者病程的延长逐渐出现,从而发生尿毒症以及肾功能不全等病症^[3]。糖化血红蛋白是20世纪发现的蛋白非酶糖基化的重要产物之一,在DN的发病以及进展过程中发挥着重要的作用^[4]。蛋白激酶C(Protein Kinase C, PKC)是一种在机体各个组织细胞中存在广泛的物质,其中红细胞蛋白激酶C活性与DN病情的发展关系密切,另外对于DN患者进行血流动力学研究,有助于DN患者的早期发现治疗^[5]。故本研究探讨中医辨证治疗DM肾功能不全患者对其蛋白非酶糖基化和蛋白激酶C激活的影响以及与肾血流动力学异常的关系,为DM肾功能不全患者的临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年3月至2018年3月濮阳市中医医院收治的DM肾功能不全患者96例作为研究对象,随机分为观察组和对照组,每组48例,2组在年龄、性别、病程、中医辨证分型等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。本研究经院医学伦理委员会批准[(2016)伦审第(09)号]。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 1)患者空腹血糖(8h内无热量摄入)不低于7.0 mmol/L;2)伴有典型的高血

糖以及高血糖危象症状者,随机测定血糖量不低于11 mmol/L;3)2h耐糖试验显示,血糖水平不低于11 mmol/L;4)糖化血红蛋白水平不低于6.5%者;5)可伴有不同程度的肾功能不全;6)排除其他相关原因引起的持续性以及间歇性临床蛋白尿;7)伴有视网膜病变者;8)必要时进行肾活检检测^[6]。

表1 2组患者一般资料比较($n = 48$)

项目	对照组($n = 48$)	观察组($n = 48$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	30~79	30~80		
平均年龄(岁)	54.26 ± 5.67	53.98 ± 5.71	0.241	0.405
男/女(例)	29/19	28/20	0.043	0.835
病程(年)	6~21	6~22		
平均病程(年)	13.16 ± 2.64	13.25 ± 2.59	0.169	0.433
辨证分型				
心肾阳虚兼瘀毒型	23(47.92)	22(45.83)	0.042	0.838
脾肾阳虚兼瘀毒型	12(25.00)	11(22.92)	0.057	0.811
湿浊兼瘀毒型	13(27.08)	15(31.25)	0.202	0.653

1.2.2 中医诊断标准 1)有DM史;2)患者早期无特异性体征表现,随着病情的进展,表现为血压升高、四肢浮肿、面色苍白、胸水、爪甲色淡以及腹水等;3)早期患者缺乏特异性的症状,主要以DM症状为主,随后表现为腰酸腿痛、水肿、耳鸣头晕、倦怠乏力等;另外合并肾功能不全氮质血症者,表现为皮肤瘙痒、纳差以及手足抽搐、恶心呕吐等症状;合并心力衰竭患者出现憋气、胸闷以及喘憋难以平卧症状;肾病综合征患者出现严重水肿^[7]。

1.2.3 中医辨证分型 主要分为3种类型,1)湿浊兼瘀毒型:主证为舌苔白腻,呕吐频繁,口黏欲饮,并伴有一定程度的尿味;2)脾肾阳虚兼瘀毒型:主证为便溏食少,全身浮肿,闷胀脘腹,呕吐恶心,肢冷畏寒,尿量减少,脉象沉溺,舌苔白滑,舌淡胖润;3)心肾阳虚兼瘀毒型:主证为胸闷失眠,下肢浮肿,乏力神疲,气短心慌,肢冷畏寒,脉象沉细,舌苔薄白,口舌发紫^[8]。

1.3 纳入标准 1)符合上述诊断标准者;2)符合上述中医辨证分型者;3)患者及家属同意并积极配合本研究,签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)病情进展恶化为尿毒症患者;2)合并有精神病以及原发性疾病者;3)合并有心力衰竭等相关性疾病引起的肾功能改变者;4)妊娠哺乳期

患者。

1.5 脱落与剔除标准 1)严重药物不良反应者;2)依从性差,中途退出者。

1.6 治疗方法

1.6.1 对照组 给予常规西医治疗,包括有优质蛋白、低脂、低盐等饮食控制;给予血液透析治疗;胰岛素注射或者口服降糖药控制血糖;降压、降血脂、利尿消肿治疗;严重患者必要时给予补血,对电解质以及酸碱平衡进行调节。

1.6.2 观察组 在上述治疗的基础上外加中医辨证治疗^[9]。1)湿浊兼瘀毒型:土茯苓、党参、车前子各10g,法夏、大黄、泽泻各5g,丹参、金银花各35g,益母草、竹茹各20g,枳实、厚朴、茯苓、连翘各15g,黄芪40g,白茅根45g,地榆、藿香各35g。肢端麻痺者加地龙15g、水蛭10g;舌苔黄腻者加苍术20g、黄柏10g;尿潜血者加泽兰35g。2)脾肾虚兼瘀毒型:连翘、小茴香、肉桂、陈皮、大黄、姜半夏、党参、厚朴各10g,白僵蚕、益母草各15g,丹参、泽泻、茯苓各20g,藿香30g、竹茹25g、黄芪50g、枸杞子40g。便秘者加芒硝20g;恶心重者加紫苏叶20g。3)心肾虚兼瘀毒型:人参、车前子、连翘各5g,桂枝、泽泻、蝉蜕、益母草、土茯苓各10g,茯苓、麦冬、丹参各15g,五味子30g、黄芪45g、仙鹤草35g、白茅根50g,夜尿多者加芡实、肉桂各10g;发热心烦者加青蒿20g,地骨皮15g。所有中药材均购自保定仙德中药销售有限公司,由我院中药房煎药室统一煎煮,患者水煎服,每日1剂,分2次服用,10d为1个疗程,共4个疗程。

1.7 观察指标 1)肾功能指标测定:采用高效液相色谱法(1260型,安捷伦)测定糖化血红蛋白;采用葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖;采用全自动生化分析仪测定肌酐(SCr)、内生肌酐清除率(Ccr)、血清尿素氮(BUN)水平。2)PKC活性测定:采取患者清晨空腹静脉血,红细胞分离,加入缓冲液A(蔗糖0.25mol/L、Tris/HCL20mmol/L、EGTA10mmol/L、EDTA2mmol/L)0℃条件下进行超声粉碎,然后4℃,3000r/min条件下离心1h,取上清液,离心机(DG Spin;北京佰利申科贸有限公司),之后将其加入到DEAE纤维素柱中,再采用缓冲剂B(Tris/HCL20mmol/L、2-ME50mmol/L、LEGTA5mmol/L、EDTA2mmol/L)进行洗涤处理,收集为胞质洗脱液待测。将膜蛋白提取液加入到沉淀物中,超声粉碎,同样条件下离心1h,过柱,收集为胞膜洗脱液。反应体积为50μL,并以组蛋白为底物,参考Lowry法进

行蛋白定量测定,反应混合液位Cold ATP 0.25mmol/L、0.5%Ⅲ-S型组蛋白、1%PS、CaCl₂ 12.5mmol/L、MgAC25mmol/L、pH7.5、0.5mmol/L/Tris/HCl。3)肾脏血流测定:采用彩色多普勒超声诊断仪(5500型,Philips),并以2.5~3.5MHz为探头频率。患者空腹取侧卧或者仰卧位,对肾脏大小进行测量,观察内部情况,于各级肾血管内进行定位,角度为60°,对其两侧主肾动脉(MRA)、叶段动脉(SRA)及叶间动脉(IRA)的阻力指数(RI)、舒张期最低血流速度(V_{dmin})以及收缩期最大血流速度(V_{smax})进行测量。

1.8 疗效判定标准 参考中药新药临床指导原则中关于DN治疗的评价标准^[10]。1)SCr无降低甚至增加,临床相关症状没有改善甚至加重,为无效;2)SCr下降10%~30%左右,临床相关症状有一定程度的改善,为有效;3)患者恢复至代偿期或者SCr下降30%以上,同时临床相关症状基本消失,为显效。治疗有效率=(有效例数+显效例数)/总例数×100%。

1.9 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件对上述资料进行整理分析,其中计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,行t检验,计数资料采用率表示,行 χ^2 检验,以P<0.05差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组肾功能比较 2组治疗前肾功能比较,差异无统计学意义(P>0.05)。治疗后2组SCr、BUN水平均明显降低,Ccr水平明显升高,且观察组上述指标改善更显著,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

表2 2组患者肾功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	SCr(μmol/L)	Ccr(ml/min)	BUN(mmol/L)
对照组(n=48)			
治疗前	482.38±72.65	31.06±9.87	17.68±2.67
治疗后	426.52±68.31*	35.37±10.02*	14.68±3.04*
观察组(n=48)			
治疗前	481.69±73.64	31.15±9.72	17.76±2.71
治疗后	369.74±66.25*△	40.69±10.12*△	10.86±2.38*△

注:与本组治疗前比较,*P<0.05;与对照组治疗后比较,△P<0.05

2.2 2组PKC活性比较 2组治疗前胞质以及胞膜PKC活性比较,差异无统计学意义(P>0.05)。治疗后2组胞质以及胞膜PKC活性均明显下降,且观察组下降更显著,差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

2.3 2组空腹血糖以及糖化血红蛋白比较 2组治疗前空腹血糖以及糖化血红蛋白比较,差异无统计学意义(P>0.05)。治疗后2组空腹血糖以及糖化

血红蛋白水平明显下降,且观察组下降更显著,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表3 2组患者 PKC 活性比较($\bar{x} \pm s, \text{pmol}/\text{min} \cdot \text{mg}$)

组别	胞质	胞膜
对照组 ($n = 48$)		
治疗前	1.87 ± 0.36	1.95 ± 0.38
治疗后	1.39 ± 0.31*	1.36 ± 0.33*
观察组 ($n = 48$)		
治疗前	1.92 ± 0.38	1.93 ± 0.41
治疗后	1.01 ± 0.22* Δ	1.04 ± 0.23* Δ

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

表4 2组患者空腹血糖以及糖化血红蛋白比较($\bar{x} \pm s$)

组别	空腹血糖 (mmol/L)	糖化血红蛋白 (%)
对照组 ($n = 48$)		
治疗前	14.23 ± 3.26	11.36 ± 3.85
治疗后	9.83 ± 2.87*	8.21 ± 2.16*
观察组 ($n = 48$)		
治疗前	14.05 ± 3.29	11.27 ± 3.76
治疗后	7.21 ± 2.69* Δ	6.35 ± 1.37* Δ

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

2.4 2组治疗后肾脏血流参数比较 与对照组比较,观察组 MRA、SRA 的 V_{smax} 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), V_{dmin} 明显升高, RI 明显降低 ($P < 0.05$);IRA 的 V_{dmin} 、 V_{smax} 明显升高, RI 明显降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表5。

表5 2组患者治疗后肾脏血流参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	阻力指数	舒张期最低血流速度 (m/s)	收缩期最大血流速度 (m/s)
对照组 ($n = 48$)			
肾动脉	0.82 ± 0.09	23.15 ± 6.05	75.38 ± 11.26
叶段动脉	0.77 ± 0.05	9.91 ± 4.85	52.67 ± 7.62
叶间动脉	0.78 ± 0.07	6.71 ± 2.83	30.21 ± 7.86
观察组 ($n = 48$)			
肾动脉	0.66 ± 0.07*	25.78 ± 4.43*	73.56 ± 11.28
叶段动脉	0.56 ± 0.06*	19.52 ± 6.18*	52.71 ± 7.64
叶间动脉	0.56 ± 0.05*	11.45 ± 2.85*	35.23 ± 5.98*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.5 2组临床疗效比较 观察组患者的治疗有效率为 95.83%,明显高于对照组的 70.83%,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表6 2组患者临床疗效比较

组别	无效 (例)	有效 (例)	显效 (例)	有效率 (%)
对照组	14	15	19	70.83
观察组	2	13	33	95.83
χ^2 值				10.800
P 值				0.001

3 讨论

中医学中最基本的特色为辨证论治、八纲、五行、阴阳,其中中医阴阳理论可以进行性质的界定,是矛盾统一的辩证哲学理论的体现,另一方面还可用于疾病的分类。阴阳是相互矛盾的 2 个方面,相生相克,协调共生,也是和谐的内涵表达。另外中医学认为人的生命是精神和物质共同形成的整体,中医辨证论治体现了中医的宇宙观,实践了中医辨证理论,有别于目前西医治疗方法,具有独特的优势和鲜明的中国特色^[11]。DM 隶属于中医水肿、消渴证范畴,“久病必虚,久病入络,久病及肾”为我国中医学的病变基础理论之一, DN 患者由于“消渴症,水肿”的作用,病久渐深入络,损伤肾络肾体,引起肾脏功能失调。对于 DN 疾病,在中医阴阳理论角度解释为:病初阴虚,日久病深,耗气伤阴,致其气阴两虚,久之损其阳,致阴阳两虚,浊毒淤结,久之阴阳两衰^[12-13]。中医学认为其基本病机为本虚标实,其中本虚为五脏阴阳气血虚亏,肾为之根本,标实为痰凝、湿阻、血瘀,毒气淤结,伤及肾络。中医病机为邪毒正邪交争^[14]。中医治疗原则为治疗毒邪主体,虚实结合,并根据病势发展,毒邪部位特点进行辨证分析论治。

PKC 是由多种生物活性以及结构功能不同的同工酶形成的多功能苏氨酸和丝氨酸蛋白激酶家族成员,在人体各个组织器官中均可以发现,其在信号由胞外向胞内传导时,起着关键作用^[15]。正常情况下, C 端催化区的底物结合点与相应的 N 端底物相结合, PKC 主要是以失活状态存在,在高血糖等相关外界刺激时特异性底物向胞膜处转移,通过磷酸化的作用改变其构象,进而激活 PKC 的信号通路,参与诸如糖脂代谢异常、血流动力学异常脂质过氧化等 DN 疾病的发生和进展^[16]。研究显示,对于早期 DN 患者其叶间动脉肾内段动脉的阻力相对正常,但其叶间血流峰速延长, V_{dmin} 降低,降低患者肾血管的顺应性^[17]。另外,随着 DN 患者病情的进展恶化,肾小球内部毛细血管的相应基底膜出现增厚现象,从而损伤内皮,外加血栓的作用下,毛细血管管腔进一步变窄。对于 DN 合并肾功能不全患者,其肾小动脉出现弥漫性硬化症状,更为严重的血栓引发相关血管腔变窄甚至完全堵塞,相关血流多普勒信号消失或者减弱,皮质髓质交界处血流相对较为缺乏,超声信号体现为断续样,降低 V_{dmin} 值,升高 RI 值,表现为低速高阻型的血流动力学特征^[18]。而文中结果显示,中医辨证结合西医治疗对患者的血流参数异常

以及抑制 PKC 的激活改善效果较好。这是由于其根据不同的证候类型,给予针对性强的方剂进行治疗,其中丹参可以养阴清热,培本滋养,养血活血,可解燥热,另外还可以化瘀活血,去除壅滞。现代药理学显示,其含有丹参酮,具有抗脂质过氧化,改善微循环以及扩张血管的功效,还具有改善患者血流动力学异常状况,降低血压、减少蛋白尿、增加肾血流量、改善肾功能的功效^[19-20]。黄芪具有养元益气、祛邪扶正之功效。现代药理学研究表明,其可以通过对肾小球基底膜产生作用,起到调节血糖、消除蛋白尿、降血脂的功效。中西医结合治疗更有利于利水活血、养阴益气、滋补脾肝肾,效果更为显著。

综上所述,中医辨证治疗 DM 肾功能不全患者可以有效的抑制 PKC 通路的激活,减轻蛋白非酶糖基化的发生,纠正肾血流动力学异常,改善肾功能,效果显著。

参考文献

- [1] Beisswenger PJ, Drummond KS, Nelson RG, et al. Susceptibility to diabetic nephropathy is related to dicarbonyl and oxidative stress[J]. *Diabetes*, 2005, 54(11):3274-3281.
- [2] 刘苑萃,李恒,包蓓艳,等. 糖尿病肾病患者肾脏组织中尾加压素 II 及转化生长因子 $\beta 1$ 的表达及意义[J]. *浙江医学*, 2018, 40(1):8-11.
- [3] 刘阳桦. 血清 CysC、Hcy、BUN、SCr 水平检测对早期糖尿病肾病诊断的价值[J]. *贵州医药*, 2016, 40(8):863-864, 865.
- [4] Wolf G. New insights into the pathophysiology of diabetic nephropathy: from haemodynamics to molecular pathology[J]. *Eur J Clin Invest*, 2004, 34(12):785-796.
- [5] Shahzad K, Bock F, Dong W, et al. Nlrp3-inflammasome activation in non-myeloid-derived cells aggravates diabetic nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2015, 87(1):74-84.
- [6] Rinno H, Kuramoto T, Iijima T, et al. Measurement of soluble thrombomodulin in sera from various clinical stages of diabetic nephropathy[J]. *J Clin Lab Anal*, 1996, 10(3):119-124.
- [7] 陈盛业,杨凯,董佳妮,等. 益气养阴中药对糖尿病肾病患者炎症因子及血管内皮因子的影响[J]. *中医药信息*, 2016, 33(1):46-49.
- [8] 赵立昌,尚文斌. 糖尿病肾病中医辨证分型与生化指标相关性研究[J]. *山东中医杂志*, 2017, 36(1):13-16.
- [9] 程会兰,洪刘和,许腾飞,等. 中医辨证治疗老年糖尿病肾病的效果及对胰岛素抵抗的影响[J]. *四川中医*, 2015, 33(2):81-83.
- [10] 顾红岩,冯兴中. 中医药辨证治疗早期糖尿病肾病概况[J]. *四川中医*, 2017, 35(6):212-214.
- [11] 杨婉花,张碧瑶,黄菁菁. 糖尿病周围神经病变的中医辨证和治疗进展[J]. *世界中医药*, 2015, 10(9):1448-1452.
- [12] 代丽娟,朱晓明,宋立群,等. 胃肾养阴汤对糖尿病肾病 III 期气阴两虚型患者 UACR、UAER、尿 $\beta 2$ -MG、hs-CRP 的影响[J]. *中医药学报*, 2015, 43(3):111-113.
- [13] 张婷婷,童安荣. 糖尿病肾病中医药研究概况[J]. *中国民族民间医药*, 2017, 26(7):62-65.
- [14] 王晓光,谭婷婷,任迪. 补脾益肾活血法对糖尿病肾病患者氧化应激水平及炎症因子的影响[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2015, 16(12):1063-1067.
- [15] Yang J, Zhang J. Influence of protein kinase C (PKC) on the prognosis of diabetic nephropathy patients[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(11):14925-14931.
- [16] Hayashi D, Ueda S, Yamanoue M, et al. Amelioration of diabetic nephropathy by oral administration of d- α -tocopherol and its mechanisms[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2018, 82(1):65-73.
- [17] Khansari MM, Tan M, Karamian P, et al. Inter-visit variability of conjunctival microvascular hemodynamic measurements in healthy and diabetic retinopathy subjects[J]. *Microvasc Res*, 2018, 118:7-11.
- [18] Jha JC, Thallas-Bonke V, Banal C, et al. Podocyte-specific Nox4 deletion affords renoprotection in a mouse model of diabetic nephropathy[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(2):379-389.
- [19] 毕菲菲,姚岚,王敏,等. 益气养阴活血通络方治疗糖尿病肾病疗效观察[J]. *陕西中医*, 2015, 36(3):304-305.
- [20] 高兵. 丹参的药理作用及临床应用分析[J]. *中国现代药物应用*, 2018, 12(1):196-197.

(2018-06-04 收稿 责任编辑:杨觉雄)