

· 临床 ·

补阳还五汤合三仁汤加减治疗早期糖尿病肾病脾肾亏虚兼湿热瘀血证的临床观察

黄雅兰¹, 黄国东^{2*}, 蔡林坤¹, 甘佳丽¹, 薛涵予¹, 黄琼荷¹

(1. 广西中医药大学, 南宁 530001; 2. 广西中医药大学附属国际壮医医院, 南宁 530201)

[摘要] **目的:** 观察补阳还五汤合三仁汤加减治疗早期糖尿病肾病(DN)脾肾亏虚兼湿热瘀血证的临床疗效及对糖脂代谢、氧化应激、炎症因子的影响,并探讨其作用机制。**方法:** 将 72 例患者按随机数字表法分为对照组与治疗组,各 36 例。在常规治疗基础上,对照组口服氯沙坦钾片,50 mg/次,1 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上给予补阳还五汤合三仁汤加减内服,1 剂/d。两组疗程均为连续治疗 3 个月。观察两组患者临床疗效,比较两组患者治疗前后 24 h 尿微量白蛋白排泄率(UAER),血肌酐(SCr),血清胱抑素 C(Cys C),尿素氮(BUN),空腹血糖(FBG),餐后 2 h 血糖(2 hPG),糖化血红蛋白(HbA1c),总胆固醇(TC),甘油三酯(TG),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),丙二醛(MDA),超氧化物歧化酶(SOD),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px),白细胞介素-2(IL-2),白细胞介素-4(IL-4),白细胞介素-8(IL-8),白细胞介素-10(IL-10),肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平和安全性指标。**结果:** 治疗组临床总有效率为 88.9%,对照组 61.1%,治疗组优于对照组($P < 0.05$)。两组治疗后 UAER,SCr,Cys C,BUN 水平较本组治疗前均降低($P < 0.05$);且治疗组均明显低于对照组($P < 0.05$)。两组治疗后 FBG,2 hPG 和 HbA1c 水平较本组治疗前均降低($P < 0.05$);治疗后与对照组比较,两组 FBG,2 hPG 和 HbA1c 水平比较差异无统计学意义。两组治疗后 HDL-C 水平较本组治疗前均升高($P < 0.05$);且治疗组明显高于对照组($P < 0.05$)。两组治疗后 TC,TG 和 LDL-C,MDA 水平较本组治疗前均降低($P < 0.05$);且治疗组均明显低于对照组($P < 0.05$)。两组治疗后 MDA 水平较本组治疗前均降低($P < 0.05$);且治疗组明显低于对照组($P < 0.05$)。两组治疗后血清 IL-2,IL-8 和 TNF- α 水平较本组治疗前均降低($P < 0.05$);且治疗组均明显低于对照组($P < 0.05$)。两组治疗后血清 IL-4 和 IL-10 水平较本组治疗前均升高($P < 0.05$);且治疗组均明显高于对照组($P < 0.05$)。**结论:** 补阳还五汤合三仁汤加减治疗早期 DN 脾肾亏虚兼湿热瘀血证的临床疗效显著且安全性好,能够进一步改善早期 DN 患者的肾功能、脂质代谢,抑制氧化应激反应及调节炎症因子分泌平衡。

[关键词] 补阳还五汤; 三仁汤; 早期糖尿病肾病; 糖脂代谢; 氧化应激; 炎症因子

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R287;R587.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)05-0060-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20200425

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20191104.1022.003.html>

[网络出版时间] 2019-11-04 10:52

Clinical Efficacy of Modified Buyang Huanwu Tang Combined with Sanrentang in Treatment of Spleen and Kidney Deficiency and Damp-heat and Blood Stasis Syndrome in Early Diabetic Nephropathy

HUANG Ya-lan¹, HUANG Guo-dong^{2*}, CAI Lin-kun¹, GAN Jia-li¹, XUE Han-yu¹, HUANG Qiong-he¹

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China;

2. International Zhuang Medical Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530201, China)

[收稿日期] 20190809(001)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81560808,81160434);广西中医药大学硕士研究生教育创新计划项目(YCSW20190041)

[第一作者] 黄雅兰,在读硕士,从事中西医结合防治肾脏病研究,E-mail:1352880962@qq.com

[通信作者] * 黄国东,博士,教授,主任医师,从事中西医结合防治肾脏病研究,E-mail:644781538@qq.com

[**Abstract**] **Objective:** To observe the clinical efficacy of modified Buyang Huanwu Tang combined with Sanrentang in treating early diabetic nephropathy (DN) with deficiency of spleen and kidney, damp-heat and blood stasis syndrome and its effect on glucose and lipid metabolism, oxidative stress and inflammatory factors, in order to explore its mechanism. **Method:** A total of 72 early DN atients were randomly divided into control group and treatment group, with 36 cases in each group. The control group was orally treated with losartan potassium tablets (50 mg every time, once/day), while the treatment group was treated with modified Buyang Huanwu Tang combined with Sanrentang orally in addition to the therapy of the control group (1 dose/day). Both groups were treated for 3 months. The changes in clinical efficacy and safety indicators were observed for both groups. The 24 h urine albumin excretion rate (UAER), serum creatinine (SCr), serum cystatin C (Cys C), urea nitrogen (BUN), fasting blood glucose (FBG), 2 h postprandial blood glucose (2 hPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), glutathione Peroxidase (GSH-Px), interleukin-2 (IL-2), interleukin-4 (IL-4), interleukin-8 (IL-8), interleukin-10 (IL-10), tumor necrosis factor- α (TNF- α) of patients in two groups were observed before and after treatment. **Result:** The total clinical effective rate was 88. 9% in therapy group, which was higher than 61. 1% in control group ($P < 0. 05$). After treatment, levels of UAER, SCr, Cys C and BUN were lower in both groups ($P < 0. 05$), and the levels in treatment group were all lower than those in control group ($P < 0. 05$). Levels of FBG, 2 hPG and HbA1c were lower in both groups ($P < 0. 05$). There was no significant difference in FBG, 2 hPG and HbA1c levels between two groups after treatment. The levels of HDL-C were higher in both groups ($P < 0. 05$), and the levels in treatment group were higher than that in control group ($P < 0. 05$). The levels of TC, TG and LDL-C were lower in both groups ($P < 0. 05$), and the levels in treatment group were all lower than those in control group ($P < 0. 05$). The level of MDA was lower in both groups ($P < 0. 05$), and the level in the treatment group was lower than that in control group ($P < 0. 05$). The levels of SOD and GSH-Px were higher in both groups ($P < 0. 05$), and the levels in the treatment group were all higher than those in the control group ($P < 0. 05$). Serum levels of IL-2, IL-8 and TNF- α were lower in both groups ($P < 0. 05$), and the levels in the treatment group were lower than those in control group ($P < 0. 05$). Serum levels of IL-4 and IL-10 were higher in both groups ($P < 0. 05$), and the levels in the treatment group was higher than those in control group ($P < 0. 05$). **Conclusion:** Modified Buyang Huanwu Tang combined with Sanrentang is effective and safe in the treatment of early DN with spleen and kidney deficiency, damp-heat and blood stasis syndrome. They can further improve renal function and lipid metabolism, inhibit oxidative stress reaction and regulate the secretion balance of inflammatory factors in early DN patients.

[**Key words**] Buyang Huanwu Tang; Sanrentang; early diabetic nephropathy; glucose and lipid metabolism; oxidative stress; inflammatory factors

糖尿病肾病(DN)是糖尿病(DM)最主要的微血管水平的并发症之一,也是目前引起终末期肾脏疾病的主要原因^[1]。DN的发病机制目前尚未完全清楚,肾近端小管上皮细胞的凋亡在DN的发病和发展中也起着至关重要的作用^[2]。研究表明,糖脂代谢、氧化应激、细胞因子炎症反应等多种复杂机制相互作用,参与DN的发病过程^[3-6]。DN的主要表现是持续性白蛋白尿、高血压、进行性肾功能受损^[7]。据世界卫生组织估算,目前全球有DM患者约1.171亿人,而在DM患者中约有6.5%~42%可发生肾脏疾病。新近的数据表明,我国DN患者高达2430万^[8],而在亚洲地区的DM患者具有早发和易合并DN的特点^[9]。DN在早期的时候较为隐匿,如果临床上有蛋白尿出现时,提示很大程度上发展到了大量蛋白尿期,此期对于患者的肾脏功能损害进展速度比较快,而且多数已经无法逆转,因此如果能及时尽早发现DN,并且对DN患者施以行之有效的干预措施,那么就可以对DN患者的肾脏功能起到有效保护作用,从而使得DN患者进入终末期肾病的概率大大降低。目前,抗炎、抗氧化、抗纤维

化、拮抗内皮素受体等为早期 DN 的常用治疗方法^[10]。但单纯应用西药对于早期 DN 患者的诊疗特别是糖脂代谢、氧化应激、炎症因子等方面的调节治疗效果不够显著,因此寻找一种更为有效的治疗早期 DN 的方法显得尤为重要。近年来,传统中医药从整体观念和辨证论治的角度对早期 DN 进行干预治疗的临床报道逐渐增多,取得了较好的临床疗效,尤其是运用活血化瘀类中药在改善糖脂代谢紊乱、抗氧化应激、调节细胞因子及抑制炎症反应等方面展现出明显的优势及广阔的应用前景^[11-12]。

DN 属于本虚标实之证,与素体阴虚、正虚瘀血、毒损肾络、禀赋不足等密切相关。DN 发病的基本病理变化为气阴两虚、脾肾亏虚、肾虚血瘀、毒损肾络,其最基本的病机是本虚标实,其中本虚为气阴两虚及脾肾亏虚,标实为湿热、浊毒、瘀血,并且贯穿本病的始终。虚则致实,实则虚甚,DN 的发生发展呈现动态演变的过程,最终形成了脾肾亏虚与湿热瘀血相互夹杂^[13]。因此,本研究针对早期 DN 脾肾亏虚,湿热瘀血证的病机特点,运用健脾益肾,活血解毒,清热利湿之法进行治疗。补阳还五汤出自清代名医王清任《医林改错》,为益气活血的代表方剂,多用于气虚血瘀引起病证的治疗。三仁汤出自清代名医吴鞠通《温病条辨》,有宣畅湿浊,清利湿热之功。随着药代动力学的发展,补阳还五汤和三仁汤新的药效也被不断发掘用于临床治疗。本课题组前期研究发现补阳还五汤能提高早期 DN 患者的临床治疗总有效率,能够有效地降低早期 DN 患者的 24 h 尿微量白蛋白排泄率^[14],且前期临床研究显示脾肾亏虚,湿热瘀血证候显著存在于早期 DN 患者中,并对此证候进行相关的研究^[15]。基于前期研究基础,本研究进一步观察补阳还五汤合三仁汤加减治疗早 DN 脾肾亏虚兼湿热瘀血证的临床疗效及对糖脂代谢、氧化应激、炎症因子的影响,并探讨其可能的作用机制,为补阳还五汤合三仁汤加减治疗早期 DN 提供可靠的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 10 月至 2019 年 4 月在广西中医药大学附属国际壮医医院肾病科就诊的早期 DN 患者 72 例。按照随机数表法分成治疗组和对照组,各 36 例,治疗组女 14 例,男 22 例;年龄 39 ~ 68 岁,平均 (50.84 ± 6.92) 岁,平均病程 (8.26 ± 3.51) 年。对照组女 16 例,男 20 例;年龄 42 ~ 70 岁,平均 (52.45 ± 8.46) 岁,平均病程 (7.48 ± 2.74) 年。两组患者年龄、性别、病程等基

线特征进行组间比较,差异均无统计学意义,具有可比性。整个治疗过程中,未发生剔除、脱落及中止病例。本临床研究经广西中医药大学附属国际壮医医院医学伦理委员会批准,批号 201809-01。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照 2014 年美国 DM 指南^[16]及国际通用的 Mogensen 分期标准^[17],Ⅰ期,肾小球高滤过期。尿微量白蛋白排泄率正常 (<20 μg·min⁻¹)。Ⅱ期,正常白蛋白尿期。尿微量白蛋白排泄率正常 (<20 μg·min⁻¹),应激后可升高,休息后可恢复。Ⅲ期,早期 DN 期。尿微量白蛋白排泄率持续 (20 ~ 200 μg·min⁻¹)。Ⅲ期之前即为早期 DN。

1.2.2 中医诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[18]中的脾肾亏虚、湿热瘀血证的中医证候诊断标准。主证为尿频量多、小便浑浊、腰膝酸软、神疲乏力。次证为五心烦热、肢体沉重、肢体麻木、头晕、视物模糊、口干欲饮、耳鸣等。舌脉象,舌暗红苔黄腻,脉滑或细数。具备以上 4 项主证及舌象或 3 项主证及次证即可诊断。

1.3 纳入标准 ①符合早期 DN 西医诊断标准;②符合早期 DN 中医证候辨证诊断标准;③年龄在 35 ~ 70 岁,男女不限;④经过早期 DN 患者本人及家属知情同意,并且签署了知情同意书。

1.4 排除标准 ①不符合纳入标准者;②合并有心、肝和造血系统等严重原发性疾病患者;③合并有精神疾病,无法独立准确表达疾病情况者;④妊娠或者准备妊娠的妇女,处于哺乳期的妇女;⑤同期接受其他方法治疗而影响观察者;⑥年龄 < 35 岁或者 > 70 岁患者;⑦已知对本研究的受试药物过敏者。

1.5 剔除、脱落及中止标准 ①受试过程中无任何数据记录者则作剔除处理;②纳入后发现不符合纳入标准者则作剔除处理;③受试过程中无法按照原来的计划方案完成全部治疗者则作脱落处理;④受试过程中无法坚持要求主动退出者则作脱落处理;⑤受试过程中出现严重不良反应者及并发症者则作中止处理。

1.6 治疗方法 纳入本研究的患者均行 DM 健康知识及并发症常识教育,指导优质蛋白饮食,并进行适量运动。控制血糖,根据血糖情况,口服降糖药或胰岛素治疗。在常规治疗基础上,对照组口服氯沙坦钾片(缓宁,扬子江药业集团四川海蓉药业有限公司,国药准字 H20080371),50 mg/次,1 次/d;治疗组在常规治疗基础上,给予补阳还五汤合三仁汤

加减小内服,方药组成:黄芪 30 g,薏苡仁 30 g,八仙草 30 g,当归 15 g,赤芍 15 g,川芎 15 g,三七粉 15 g,制大黄 10 g,甘草片 6 g。本研究所用中药均购自广西中医药大学附属国际壮医医院中药房,并经该院黄瑞松主任药师鉴定均为正品,由中药煎药室统一煎煮,水煎至 200 mL,用真空袋包装(100 mL/袋),每日 1 剂,早晚各服 1 次。两组疗程均为连续治疗 3 个月。

1.7 观察指标

1.7.1 疗效评定 参照 2014 年美国 DM 指南^[16],《中药新药临床研究指导原则》^[18]及《中药新药治疗慢性肾小球肾炎的临床研究指导原则》^[19]进行疗效评定。显效,24 h 尿微量白蛋白排泄率(UAER)较治疗前下降≥50%;有效,UAER 较治疗前下降≥20%,但<50%;无效,UAER 较治疗前下降<20%甚或升高。

1.7.2 肾功能指标检测 ①UAER 检测,分别于治疗开始前与治疗 3 个月结束后,嘱受试患者收集 24 h 尿液至干净干燥的固定容器中定量,混合均匀后取尿液 5 mL 作为标本,采用 BA400 型全自动特定蛋白分析仪(西班牙 BioSystems 公司)进行 24 h 尿微量白蛋白定量检测后,再计算出 UAER。试剂盒由 BioSystems 公司提供,批号 25563。②血肌酐(SCr),血清胱抑素 C(Cys C),尿素氮(BUN)检测,分别于治疗开始前与治疗 3 个月结束后,采集所有患者空腹静脉血样本,采用 c16000 型全自动生化分析仪(美国 Abbott 公司),肌氨酸氧化酶法检测 SCr,采用免疫透射比浊法检测 Cys C,采用尿素酶-谷氨酸脱氢酶法检测 BUN。SCr,BUN 试剂盒均由中生北控生物科技股份有限公司提供,批号分别为 92644068,92618094。Cys C 试剂盒由深圳蓝韵生物技术有限公司提供,批号 20190426。

1.7.3 血糖检测 ①空腹血糖(FBG),餐后 2 h 血糖(2 hPG)检测,分别于治疗开始前与治疗 3 个月结束后,采集所有患者空腹静脉血样本,均采用葡萄糖氧化酶法,在 c16000 型全自动生化分析仪(美国 Abbott 公司)上进行检测。试剂盒均由中生北控生物科技股份有限公司提供,批号均为 92613086。②糖化血红蛋白(HbA1c)检测,分别于治疗开始前与治疗 3 个月结束后,采集所有患者静脉血样本,采用离子交换高效液相色谱(HPLC),在 VARIANT II 型糖化血红蛋白分析仪(美国 Bio-Rad 公司)上进行检测。检测 HbA1c 所需的洗脱缓冲液 A,洗脱缓冲液 B 和清洗/稀释液试剂盒由伯乐生命医学产品

(上海)有限公司提供,批号分别为 64244104,64244103,64219651。

1.7.4 血脂检测 分别于治疗开始前与治疗 3 个月结束后,采集所有患者空腹静脉血样本,在 c16000 型全自动生化分析仪(美国 Abbott 公司),采用胆固醇氧化酶-过氧化物酶法(CHOD-PAP 法)检测总胆固醇(TC),采用甘油磷酸氧化酶-过氧化物酶法(GPO-PAP 法)检测甘油三酯(TG),采用直接法-表面活性剂清除法检测低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),采用直接法-过氧化氢酶清除法检测高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。试剂盒均由中生北控生物科技股份有限公司提供,批号分别为 92647161,92648043,92650122,92649107。

1.7.5 氧化应激指标检测 分别于治疗开始前与治疗 3 个月结束后,采集所有患者静脉血样本,采用硫代巴比妥酸比色法(TBA 法)检测丙二醛(MDA),采用黄嘌呤氧化酶法检测超氧化物歧化酶(SOD),采用还原型谷胱甘肽消耗法检测谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)。试剂盒均由南京建成生物工程研究所提供,批号分别为 20190418,20190423,20190418。

1.7.6 炎症因子指标检测 分别于治疗开始前与治疗 3 个月结束后,采集所有患者静脉血样本,在室温静置 30 min,3 000 r·min⁻¹离心 10 min,取上清液,过滤,置于-80℃冰箱保存。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测白细胞介素-2(IL-2),白细胞介素-4(IL-4),白细胞介素-8(IL-8),白细胞介素-10(IL-10),肿瘤坏死因子-α(TNF-α)。试剂盒均由南京建成生物工程研究所提供,批号均为 20190318。

1.7.7 安全性指标 治疗前后分别检查 1 次血、尿、便常规,肝功能,心电图。严格记录两组患者治疗期间出现的不良反应,并对其进行判断及处理。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 治疗后治疗组临床疗效总有效率为 88.9%,对照组为 61.1%,治疗组总有效率高于对照组(*P*<0.05),见表 1。

2.2 两组患者治疗前后 UAER,SCr,Cys C 和 BUN 水平比较 与本组治疗前比较,治疗后两组患者 UAER,SCr,Cys C 和 BUN 水平均明显降低(*P*<0.05);治疗后与对照组比较,治疗组 UAER,SCr,

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	7	15	14	61.1
治疗	14	18	4	88.9 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P<0.05$ 。

表 2 两组患者 UAER,SCr,Cys C 和 BUN 水平比较($\bar{x}\pm s,n=36$)

Table 2 Comparison of levels of UAER,SCr,Cys C and BUN between two groups($\bar{x}\pm s,n=36$)

组别	时间	UAER/ $\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$	SCr/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	Cys C/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	BUN/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$
对照	治疗前	102.74 $\pm$ 24.89	96.41 $\pm$ 16.27	1.45 $\pm$ 0.69	7.75 $\pm$ 2.31
	治疗后	81.42 $\pm$ 20.65 ¹⁾	80.75 $\pm$ 13.45 ¹⁾	1.02 $\pm$ 0.38 ¹⁾	5.68 $\pm$ 1.82 ¹⁾
治疗	治疗前	106.81 $\pm$ 26.32	98.62 $\pm$ 17.83	1.58 $\pm$ 0.52	8.97 $\pm$ 2.76
	治疗后	53.68 $\pm$ 15.74 ^{1,2)}	65.39 $\pm$ 11.64 ^{1,2)}	0.62 $\pm$ 0.17 ^{1,2)}	3.46 $\pm$ 1.18 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P<0.05$ (表 3~6 同)。

表 3 两组患者 FBG,2 h PG 和 HbA1c 水平比较($\bar{x}\pm s,n=36$)

Table 3 Comparison of levels of FBG,2 hPG and HbA1c between two groups($\bar{x}\pm s,n=36$)

组别	时间	FBG/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	2 hPG/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	HbA1c/%
对照	治疗前	7.56 $\pm$ 1.52	11.79 $\pm$ 2.32	7.14 $\pm$ 1.15
	治疗后	6.81 $\pm$ 1.21 ¹⁾	9.12 $\pm$ 1.75 ¹⁾	6.51 $\pm$ 0.86 ¹⁾
治疗	治疗前	7.89 $\pm$ 1.76	12.58 $\pm$ 2.89	7.45 $\pm$ 1.41
	治疗后	6.12 $\pm$ 0.85 ¹⁾	7.86 $\pm$ 1.16 ¹⁾	6.12 $\pm$ 0.35 ¹⁾

表 4 两组患者 TC,TG,LDL-C 和 HDL-C 水平比较($\bar{x}\pm s,n=36$)

Table 4 Comparison of levels of TC,TG,LDL-C and HDL-C between two groups($\bar{x}\pm s,n=36$)

$\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$

组别	时间	TC	TG	LDL-C	HDL-C
对照	治疗前	6.38 $\pm$ 1.57	2.64 $\pm$ 1.38	3.76 $\pm$ 0.94	0.76 $\pm$ 0.31
	治疗后	5.23 $\pm$ 1.36 ¹⁾	2.34 $\pm$ 1.15 ¹⁾	3.04 $\pm$ 0.72 ¹⁾	1.08 $\pm$ 0.41 ¹⁾
治疗	治疗前	6.87 $\pm$ 1.92	2.98 $\pm$ 1.52	3.98 $\pm$ 1.08	0.82 $\pm$ 0.38
	治疗后	2.96 $\pm$ 0.68 ^{1,2)}	1.16 $\pm$ 0.57 ^{1,2)}	2.14 $\pm$ 0.25 ^{1,2)}	1.41 $\pm$ 0.49 ^{1,2)}

2.5 两组患者治疗前后 MDA,SOD 和 GSH-Px 水平比较 与本组治疗前比较,治疗后两组 MDA 水平均明显降低($P<0.05$),两组 SOD 和 GSH-Px 水平均明显升高($P<0.05$);治疗后与对照组比较,治疗组 MDA 水平明显降低($P<0.05$),治疗组 SOD 和 GSH-Px 水平均明显升高($P<0.05$)。见表 5。

2.6 两组患者治疗前后血清 IL-2,IL-4,IL-8,IL-10 和 TNF- α 水平比较 与本组治疗前比较,治疗后两组血清 IL-2,IL-8 和 TNF- α 水平均有降低($P<0.05$),血清 IL-4 和 IL-10 水平均有升高($P<0.05$);治疗后与对照组比较,治疗组血清 IL-2,IL-8

Cys C 和 BUN 水平均明显降低($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者治疗前后 FBG,2 h PG 和 HbA1c 水平比较 与本组治疗前比较,治疗后两组 FBG,2 hPG 和 HbA1c 水平均明显降低($P<0.05$);治疗后两组 FBG,2 hPG 和 HbA1c 水平差异无统计学意义。见表 3。

2.4 两组患者治疗前后 TC,TG,LDL-C 和 HDL-C 水平比较 治疗前两组患者 TC,TG,LDL-C 和 HDL-C 水平无统计学差异。与本组治疗前比较,治疗后两组患者 TC,TG 和 LDL-C 水平均明显降低($P<0.05$),两组患者 HDL-C 水平均有升高($P<0.05$);治疗后与对照组比较,治疗组 TC,TG 和 LDL-C 水平均明显降低($P<0.05$),治疗组 HDL-C 水平明显升高($P<0.05$)。见表 4。

表 5 两组患者 MDA,SOD 和 GSH-Px 水平比较($\bar{x}\pm s,n=36$)

Table 5 Comparison of levels of MDA,SOD and GSH-Px between two groups($\bar{x}\pm s,n=36$)

组别	时间	MDA/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	SOD/ $\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$	GSH-Px/ $\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$
对照	治疗前	10.85 $\pm$ 2.34	70.38 $\pm$ 5.24	91.28 $\pm$ 13.41
	治疗后	9.12 $\pm$ 1.73 ¹⁾	81.65 $\pm$ 7.53 ¹⁾	109.45 $\pm$ 15.28 ¹⁾
治疗	治疗前	10.23 $\pm$ 2.14	73.52 $\pm$ 6.47	94.72 $\pm$ 14.36
	治疗后	5.36 $\pm$ 1.18 ^{1,2)}	95.38 $\pm$ 9.62 ^{1,2)}	138.56 $\pm$ 18.75 ^{1,2)}

和 TNF- α 水平均明显降低($P<0.05$),血清 IL-4,IL-10 水平均明显升高($P<0.05$)。见表 6。

表 6 两组患者血清 IL-2,IL-4,IL-8,IL-10 和 TNF-α 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 36$)

Table 6 Comparison of levels of serum IL-2,IL-4,IL-8,IL-10 and TNF-α between two groups($\bar{x} \pm s, n = 36$)							ng · L ⁻¹
组别	时间	IL-2	IL-4	IL-8	IL-10	TNF-α	
对照	治疗前	23. 79 ± 4. 18	21. 74 ± 3. 56	45. 86 ± 7. 62	34. 58 ± 5. 26	30. 62 ± 6. 48	
	治疗后	18. 52 ± 3. 64 ¹⁾	32. 18 ± 4. 82 ¹⁾	31. 58 ± 5. 76 ¹⁾	49. 52 ± 7. 58 ¹⁾	23. 56 ± 4. 25 ¹⁾	
治疗	治疗前	25. 48 ± 5. 63	20. 65 ± 2. 48	48. 24 ± 8. 61	36. 81 ± 6. 35	32. 84 ± 7. 59	
	治疗后	11. 24 ± 2. 18 ^{1,2)}	47. 42 ± 6. 58 ^{1,2)}	15. 84 ± 3. 47 ^{1,2)}	68. 44 ± 9. 72 ^{1,2)}	14. 35 ± 2. 81 ^{1,2)}	

2.7 两组患者安全性比较 两组患者治疗前后血、尿、便常规、肝功能及心电图等安全性指标均未见明显异常。治疗过程中,两组患者均未出现严重不良反应,对照组发生乏力 1 例,未经处理症状自然缓解,不影响研究情况下继续进行治疗;治疗组发生轻度腹泻 1 例,经对症处理后缓解,不影响继续治疗。组间比较差异无统计学意义。

3 讨论

在中医学医籍中,DN 没有相对应的病名,以其临床表现为依据,可归属于“消渴病肾病”“尿浊”“关格”“水肿”等范畴。DN 的病位在脾肾两脏。《圣济总录》记载:“消渴病久,肾气受伤,肾主水,肾气虚衰,气化失常,开阖不利,能为水肿。”《证治要诀》记载:“三消久而小便不臭及作甜气,在尿中滚涌,更有浮在溺面如猪脂,此精不禁真元竭矣。”《黄帝内经·灵枢》云:“怒则气上逆,胸中蓄积,转而为热,热则消肌肤,故为消瘵。”以上论述均提示消渴日久,脾肾亏损,阴损及阳,阳损及阴,阴损气耗,阳虚水泛,气为血之帅,气虚则无力行血,血行缓慢,停留而致肾络瘀阻,且兼夹湿热浊毒。肾虚致肾精失于封藏而出现蛋白尿等症状,且其临床症状与现代医学中的 DN 相近^[13]。因此,临床治疗 DN 应以健脾益肾,活血化瘀为主轴线,兼顾清热利湿解毒。

本研究运用补阳还五汤合三仁汤加减正体现健脾益肾,活血解毒,清热利湿之法。补阳还五汤合三仁汤加减方由黄芪、薏苡仁、八仙草、当归、赤芍、川芎、三七粉、制大黄、甘草片组成。黄芪味甘,性微温;归脾、肺经,有补气升阳、利水消肿、固表止汗之功。《名医别录》云:“补丈夫虚损,五劳羸瘦,止渴,腹痛,泄痢,益气,利阴气”,《神农本草经》曰:“排脓止痛,大风癰疾,五痔,补虚”,《本草求真》谓:“黄芪为补气诸药之最”,《本草纲目》记载:“元素曰:黄芪甘温纯阳,其用有五:补诸虚不足,一也;益元气,二也;壮脾胃,三也;去肌热,四也;排脓止痛,活血生血,内托阴疽,为疮家圣药,五也”;薏苡仁味甘、淡,性凉,归肺、脾、胃经,功利水渗湿、健脾清热,其性

向下,主利下焦湿邪,又兼化中焦湿邪。《本草纲目》记载:“薏苡仁阳明药也,能健脾,益胃。土能生水除湿,故泄痢水肿用之”,《本草经疏》曰:“利肠胃,消水肿令人能食”,《本草新编》云:“最善利水,不至损耗真阴之气,凡湿盛在下身者,最适用之”;八仙草味苦、辛,性微寒,归少阴、太阴经,有清利湿热、解毒散淤、利尿消肿之功。《滇南本草》云:“治湿热,诸经客热,虚癆,童癆,筋骨疼痛,热淋,赤白便浊”,江西《草药手册》记载:“清热解毒,消肿止痛”;当归味辛、甘,性温,归脾、心、肝经,有补血活血,调经止痛,润肠通便之功。《本草正》曰:“当归,其味甘而重,故专能补血,其气轻而辛,故又能行血,补中有动,行中有补,诚血中之气药,亦血中之圣药也”,《日华子本草》记载:“主治一切风,一切血,补一切劳,破恶血,养新血及主癰癖”;赤芍味苦,性微寒,归肝经,有清热凉血,散瘀止痛之效。《本草求真》记载“赤芍药与白芍药主治略同,但白则有敛阴益营之力,赤则止有散邪行血之意;白则能于土中泻木,赤则能于血中活滞”,《神农本草经》曰:“主邪气腹痛,除血痹,破坚积、寒热、疝瘕,止痛,利小便,益气”;川芎味辛,性温,归肝、胆、心包经,有活血祛瘀,行气开郁,祛风止痛之功。《本草汇言》云:“川芎,上行头目,下调经水,中开郁结,血中气药。尝为当归所使,非第治血有功,而治气亦神验也”,《日华子本草》记载:“治一切风,一切气,一切劳损,一切血,补五劳,壮筋骨,调众脉,破症结宿血,养新血,长肉,鼻洪,吐血及溺血,痔瘻,脑痛发背,癰癧瘰癧,疮疥,及排脓消瘀血”;三七粉味甘、微苦,性温,归肝、胃经,有补血活血止血、散瘀止痛消肿之效。《本草纲目》曰:“止血散血定痛”,《玉揪药解》记载:“三七和营止血,通脉行瘀,行瘀血而敛新血”;大黄味苦,性寒,归脾、胃、肝、大肠、心包经,有破瘀实,通脏腑,降湿浊,清热泻火,凉血解毒,活血逐瘀通经之功,酒制大黄活血化瘀作用更强。《药性论》云:“蚀脓,破留血”,《名医别录》谓:“诸老血留结”,《神农本草经》记载:“下瘀血,血闭,寒热,破症瘕积聚,留

饮宿食,荡涤肠胃,推陈致新”,《日华子本草》云:“通宣一切气,调血脉,利关节,泄塑滞、水气”;甘草甘温,调和药性。诸药合用,共奏健脾益肾,活血解毒,清热利湿之功。

现代药理研究表明,黄芪的主要化学成分黄芪甲苷具有降血脂、降血糖、改善胰岛素抵抗、降低氧化应激、抑制炎症反应等作用^[20];黄芪甲苷还能够改善线粒体调控网络、保护肾脏足细胞损伤、抑制肾间质纤维化、抑制肾小球系膜细胞活化、保护肾小管损伤,从而能够减轻或延缓 DN 的进展^[21];薏苡仁有效成分具有降血糖、调血脂、抗炎、抗氧化等功效^[22-23];八仙草中所含的有效提取物具有抗炎等作用^[24],且其主要成分东叶草苷对有降血糖作用^[25];当归有效成分具有降血糖、降血脂、抗炎、抗氧化、保护血管内皮细胞等作用^[26-27];赤芍有效成分具有抗炎、抗氧化、抗凝、抗血栓等作用^[28],且赤芍在抑制血小板聚集方面效果更强^[29];川芎有效成分具有抗炎、抗氧化、抗血小板聚集等作用^[30];三七的主要活性成分具有调节脂质代谢、调节细胞因子、减轻炎症反应、抗氧化、活血化瘀等作用^[31-32];大黄的主要活性成分蒽醌类化合物能够降血脂、抗氧化、抗炎等生物活性作用^[33];酒制大黄所具有的降血脂、抑制血小板聚集、改善血液凝聚状态等作用更强^[34]。甘草的有效成分三萜皂苷和黄酮类化合物具有抗炎、抗氧化、调节内分泌等作用^[35]。

DN 是一个多通路、多种病理过程相互交联的疾病,随着研究的深入,糖脂代谢、氧化应激、炎症因子和纤维化等病理过程在 DN 的进展中所发挥的作用逐渐清晰。因此合理地设计作用于 DN 发病的各个病理过程的化合物将是未来研究的方向^[36]。研究发现,血糖波动越大,DM 慢性血管并发症的发生率越高,预后越差。提示在临床中,平稳控制血糖,减少氧化应激反应尤为重要^[37]。研究发现,晚期糖基化终产物(AGEs)在 DN 发生发展过程中有着重要影响作用,AGEs 的沉积是引起 DM 肾血管损伤,导致肾小球硬化,产生蛋白尿的重要因素。氧化应激是指机体活性氧(ROS)或活性氮(RNS)过度生成和(或)清除减少,从而导致 ROS/RNS 在体内过度蓄积,造成体内活性氧类生成与抗氧化防御功能之间的平衡紊乱。氧化应激的增加是 DN 发病的关键环节。炎症因子及促炎症因子在 DN 的发生和发展机制中有重要作用,并认为 DN 是一种炎症性疾病。DM 状态下,高血糖、脂类代谢紊乱等都可以刺激炎症介质及炎症因子的产生,加重肾脏组织损伤,促进

DN 的进展^[38]。TNF- α 在肾细胞中的有直接细胞毒性效应,其可以对 DN 发病过程中的细胞因子等的表达或合成具有激活作用。TNF- α 能够促进血管内皮通透性的增加,通过新形成的细胞外基质,炎性细胞的浸润,ROS 和血流阻碍的产生能够明确 TNF- α 在肾脏结构中的作用^[39]。氧化应激与 TNF- α 之间的关系较为复杂,TNF- α 可以增加 ROS 的产生,而 ROS 也可以使 TNF- α 的水平增加^[40]。氧化应激和炎症反应与 DN 的发展之间存在着密切的关系,氧化应激的增加可以使得炎性细胞因子的产生增加,反之,炎性细胞因子的增加又可以刺激自由基的产生,从而使得氧化应激增加^[41]。

研究表明,高血糖是引起氧化应激反应增强,ROS 产生增加的重要原因,ROS 又通过损伤肾细胞,改变肾小球血流动力学,调节细胞外基质代谢参与了 DN 的发生与发展^[42]。糖脂代谢紊乱会促进氧化应激,而氧化应激又会影响糖脂代谢^[43]。氧化应激和炎症反应两者相互作用,主要表现为参与细胞因子的产生、炎性细胞渗入肾脏、促炎因子的产生等方面,在 DN 的发病机制中起着重要作用,共同促进 DN 的发生发展,因此,抗氧化和抗感染反应也成为 DN 治疗的新靶点^[44]。MDA 作为一种脂质过氧化物,是一种能直接反映机体过氧化强度的指标,能反映机体的组织损伤程度^[45],SOD,GSH-Px 属于抗氧化酶,含量或活性是衡量机体抗氧化能力的重要指标,对机体的氧化与抗氧化平衡起着十分重要的作用^[46]。IL-2,IL-8 属于促炎细胞因子,能够反应机体炎症反应状态及损伤程度,IL-4,IL-10 属于抗炎细胞因子,具有拮抗炎症介质的作用,能够降低炎症反应,保护肾脏组织,延缓 DN 进展的作用。研究发现,在 DN 的每个时期都有一些具有活性的分子演化为炎性细胞,细胞因子是生理作用及功能广泛,他们联合作用后能够放大功能效应诱导其他细胞因子的表达或合成,其中炎症性细胞因子在 DN 的发生发展过程中起着重要作用。促炎因子改变细胞通透性、增强细胞外基质、促进其他炎性细胞因子的产生,从而参与 DN 的发病过程^[39]。

本研究结果显示,经补阳还五汤合三仁汤加减治疗 3 个月后,治疗组的临床疗效高于对照组。治疗组 UAER,SCr,Cys C,BUN 水平低于对照组,提示补阳还五汤合三仁汤加减能够有效改善早期 DN 患者的肾功能。治疗组 FBG,2 hPG,HbA1c 水平与对照组相当,提示补阳还五汤合三仁汤加减在改善早期 DN 患者的血糖方面与对照组相当。治疗组

HDL-C 水平高于对照组;治疗组 TC、TG 和 LDL-C 水平均低于对照组,提示补阳还五汤合三仁汤加减能够有效改善早期 DN 患者的血脂代谢功能。治疗组 MDA 水平低于对照组;治疗组 SOD 和 GSH-Px 水平均高于对照组,提示补阳还五汤合三仁汤加减能够有效抑制早期 DN 患者的氧化应激反应。治疗组血清 IL-2、IL-8 和 TNF- α 水平均低于对照组;治疗组血清 IL-4、IL-10 水平均高于对照组,提示补阳还五汤合三仁汤加减能够有效调节早期 DN 患者的炎症因子分泌平衡。

综上,在常规西医治疗的基础上,加用补阳还五汤合三仁汤加减治疗早期 DN 脾肾亏虚兼湿热瘀血证的临床疗效显著且安全性好。能够进一步改善早期 DN 患者的肾功能、脂质代谢,抑制氧化应激反应及调节炎症因子分泌平衡。分析其机制可能是通过抑制氧化应激反应及炎症反应,调节 MDA、SOD、GSH-Px 水平及 IL-2、IL-4、IL-8、IL-10、TNF- α 水平动态平衡起作用,从而抑制肾间质纤维化,抑制肾小球系膜细胞活化,保护肾小管损伤,延缓 DN 的进展。但对其具体的作用靶点机制,尚待进一步深入研究。

[参考文献]

[1] KDOQI. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease [J]. Am J Kidney Dis, 2007, 49 (Suppl2): S12-154.

[2] CAI T, WU X Y, ZHANG X Q, et al. Calcium dobesilate prevents diabetic kidney disease by decreasing bim and inhibiting apoptosis of renal proximal tubular epithelial cells [J]. DNA Cell Biol, 2017, 36 (4): 249-255.

[3] 李敏州, 高彦彬, 马鸣飞, 等. 糖尿病肾病发病机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18 (22): 344-349.

[4] 林子桐, 张超, 沈雪梅. 糖尿病肾病发病机制研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2014, 28 (5): 765-773.

[5] LENZ O, FORNONI A, IJAZ A, et al. Role of inflammation in diabetic nephropathy [J]. Curr Diabetes Rev, 2008, 4 (1): 10-17.

[6] WAKABAYASHI I, MASUDA H. Association of D-dimer with microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. J Thromb Thrombolysis, 2009, 27 (1): 29-35.

[7] YOKOYAMA H, ARAKI S I, HONJO J, et al. Association between remission of macroalbuminuria and preservation of renal function in patients with type 2

diabetes with overt proteinuria [J]. Diabetes Care, 2013, 36 (10): 3227-3233.

[8] 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.

[9] LI H, OLDENBURG B, CHAMBERLAIN C, et al. Diabetes prevalence and determinants in adults in China mainland from 2000 to 2010: a systematic review [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2012, 98 (2): 226-235.

[10] 许倬, 涂晓文, 曹海丽. 糖尿病肾病治疗临床试验的研究进展 [J]. 中国全科医学, 2017, 20 (20): 2535-2538.

[11] 白宇, 贺云, 杨丽霞. 活血化瘀类中药治疗糖尿病肾病机制的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24 (23): 200-206.

[12] 张萌佳, 张洁. 糖尿病肾病中医药临床研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15 (7): 95-97.

[13] 陆世龙, 王龙龙, 黄国东. 中医药治疗早期糖尿病肾病的研究进展 [J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43 (5): 1101-1103.

[14] 黄雅兰, 黄国东, 甘佳丽, 等. 补阳还五汤联合 RAAS 阻断剂治疗早期糖尿病肾病疗效的 Meta 分析 [J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46 (7): 1362-1367.

[15] 黄国东, 陆世龙, 庞宗然. 补阳还五汤合三仁汤加减对早期糖尿病肾病的影响研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26 (24): 66-71.

[16] ASSOCIATION A D. Standards of medical care in diabetes-2014 [J]. Diabetes Care, 2013, 36 (Suppl 1): S11-S66.

[17] 杨霓芝, 刘旭生. 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 (7): 7-8.

[18] 中华人民共和国卫生部. 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: 1-392.

[19] 中华人民共和国卫生部. 中药新药治疗慢性肾小球肾炎的临床研究指导原则 [M]. 1993: 133-136.

[20] 尤良震, 林逸轩, 方朝晖, 等. 黄芪甲苷治疗糖尿病及其并发症药理作用研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42 (24): 4700-4706.

[21] 陈素枝, 檀金川. 黄芪甲苷保护肾脏的分子机制研究进展 [J]. 中草药, 2018, 49 (24): 5973-5979.

[22] 刘雨晴, 梁婧, 杨梓晨, 等. 薏苡仁的药理作用研究进展 [J]. 安徽农业科学, 2010, 38 (20): 10678, 10686.

[23] 刘帆, 侯林, 张晓平, 等. 薏苡仁多糖抗肿瘤作用及免疫作用研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21 (3): 123-126.

[24] 赵锦慧, 赖颖, 胡春红. 八仙草提取物对两种常见致病菌的抑制效果 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24 (2): 67-69.

390-391.

[25] 封宽德. 八仙复肝汤治疗肝源性糖尿病探讨[J]. 中国社区医师,2008(22):44.

[26] 李曦,张丽宏,王晓晓,等. 当归化学成分及药理作用研究进展[J]. 中药材,2013,36(6):1023-1028.

[27] 万晓青,张伟. 当归对血液系统的药理作用研究进展[J]. 中草药,2009,40(12):2018-2020.

[28] 陆小华,马骁,王建,等. 赤芍的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中草药,2015,46(4):595-602.

[29] 王瑞,鲁岚,李颖伟,等. 赤芍与白芍的药理作用比较[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(7):112-114.

[30] 李海刚,胡晒平,周意,等. 川芎主要药理活性成分药理研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学,2018,23(11):1302-1308.

[31] 谭亮,汤秋凯,王守章,等. 三七皂苷 R₁ 药理作用的研究进展[J]. 中国药理学通报,2018,34(5):604-607.

[32] 杨娟,袁一怔,尉广飞,等. 三七植物化学成分及药理作用研究进展[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2017,19(10):1641-1647.

[33] 王亦君,冯舒涵,程锦堂,等. 大黄蒽醌类化学成分和药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(13):227-234.

[34] 魏江存,陈勇,谢臻,等. 中药大黄炮制品的化学成分及药效研究进展[J]. 中国药房,2017,28(25):3569-3574.

[35] 高雪岩,王文全,魏胜利,等. 甘草及其活性成分的药理活性研究进展[J]. 中国中药杂志,2009,34(21):2695-2700.

[36] 吕萌,胡高云,涂志军,等. 糖尿病肾病的发病机制及抗糖尿病肾病化合物的研究进展[J]. 中国新药杂志,2014,23(10):1139-1145.

[37] 刘浩,姜迎萍,李凯利,等. 血糖波动与糖尿病肾病氧化应激的相关性[J]. 中国老年学杂志,2011,31(16):3045-3046.

[38] 闫寒,马博清,付彩雯. 糖尿病肾病发病机制研究进展[J]. 中国老年学杂志,2015,35(20):5973-5975.

[39] 陈小永,宋军营,王自闯. 炎症和氧化应激在糖尿病肾病中的作用[J]. 中国老年学杂志,2017,37(24):6254-6256.

[40] 朱玲娜,唐丽琴. 糖尿病肾病中氧化应激对炎症细胞因子的影响[J]. 安徽医药,2012,16(9):1226-1229.

[41] JEONG K H, LEE T W, IHM C G, et al. Effects of sildenafil on oxidative and inflammatory injuries of the kidney in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Am J Nephrol, 2009, 29(3):274-282.

[42] 张洁,董闪闪,康岩,等. 2 型糖尿病肾病患者血糖波动与氧化应激的相关性研究[J]. 中国全科医学,2013,16(35):3410-3413.

[43] 干军,冯雨,徐宽枫,等. 血清氧化应激指标与早期糖尿病肾病及代谢综合征的关系[J]. 临床荟萃,2007(14):998-1000.

[44] ELMARAKBY A A, SULLIVAN J C. Relationship between oxidative stress and inflammatory cytokines in diabetic nephropathy[J]. Cardiovasc Ther, 2012, 30(1):49-59.

[45] CABISCOL E, TAMARIT J, ROS J. Oxidative stress in bacteria and protein damage by reactive oxygen species[J]. Int Microbiol, 2000, 3(1):3-8.

[46] 毛志敏,黄燕如,万毅刚,等. 糖尿病肾病肾组织氧化应激的调控机制及中药的干预作用[J]. 中国中药杂志,2014,39(19):3707-3712.

[责任编辑 张丰丰]