

Pharmacological Research and Clinical Trial of Chinese Medicine Compound to Treat Diabetic Nephropathy

Lap-Yee Chan¹, Chun-Wang Yip¹, Hei Wen¹, Hei-Yi Man¹, Kwun-Hung Liu¹, Ming-Ngai Lau¹, Chun-Hei Cheung¹, Lik-Hang Wong¹, Jun Shi¹, Sydney Chi-Wai Tang², Zhang-Jin Zhang¹, Wei Meng¹, Par-Sim He¹, Yan-Bo Zhang^{1*}

¹School of Chinese Medicine, The University of Hong Kong, Hong Kong

²Department of Medicine and Queen Mary Hospital, LKS Faculty of Medicine, The University of Hong Kong, Hong Kong

Email: scwtang@hku.hk, zhangzj@hku.hk, bmeng@hku.hk, *ybzhang@hku.hk

Received: Nov. 12th, 2018; accepted: Nov. 22nd, 2018; published: Nov. 29th, 2018

Abstract

This study purposes to explore the research progress and clinical trial of Chinese medicine compound in the treatment of diabetic nephropathy (DN) for guiding to clinical medication at the present. DN is a kidney damage results from long term diabetes. The basic pathogenesis of DN is Shen-xu-uo-yu (Stagnation of blood stasis in kidney collateral due to kidney deficiency) according to the theory of Chinese medicine. Some Chinese medicine compounds for DN have been investigated including Tang Shen Fang, Bu Yang Huan Wu Decoction, Zhen Wu Decoction and so on. Moreover, the action mechanism of Chinese medicine compounds in DN has also been explored. This is very important for evaluating the efficacy of Chinese medicine compound for DN. The study results show that Chinese medicine compounds treat DN in many ways, including reducing ECM (extracellular matrix) deposition, improving immune response, increasing antioxidant capacity to inhibit oxidative stress, repressing inflammatory response and protect vascular endothelial cell function.

Keywords

Diabetic Nephropathy, Chinese Medicine Compound, Pharmacology, Clinical Trial

中医复方治疗糖尿病肾病的药理研究及临床实践

陈立义¹, 叶俊宏¹, 温熙¹, 文曦儿¹, 廖冠雄¹, 刘明艺¹, 张俊曦¹, 黄历恒¹, 石军¹, 邓智伟², 张樟进¹, 孟炜¹, 何柏婵¹, 张艳波^{1*}

*通讯作者。

文章引用: 陈立义, 叶俊宏, 温熙, 文曦儿, 廖冠雄, 刘明艺, 张俊曦, 黄历恒, 石军, 邓智伟, 张樟进, 孟炜, 何柏婵, 张艳波. 中医复方治疗糖尿病肾病的药理研究及临床实践[J]. 中医学, 2018, 7(6): 407-413. DOI: 10.12677/tcm.2018.76068

¹香港大学中医药学院, 香港

²香港大学李嘉诚医学院, 内科系及玛丽医院, 香港

Email: scwtang@hku.hk, zhangzj@hku.hk, bmeng@hku.hk, *ybzhang@hku.hk

收稿日期: 2018年11月12日; 录用日期: 2018年11月22日; 发布日期: 2018年11月29日

摘要

本文目的是探讨中医复方治疗糖尿病肾病的研究进展及临床实践, 以便更好的指导临床用药。糖尿病肾病的主要中医病机是肾虚络瘀, 中药复方治疗糖尿病肾病已经通过药理和临床的方法被研究, 包括复方糖肾方、补阳还五汤、真武汤等。更有对该病的药物作用机理也被探索, 这对正确评价中医药疗效有重要意义。研究结果显示中医药可从多途径治疗糖尿病肾病, 包括减少ECM (extracellular matrix) 沉积、改善免疫应答、提高抗氧化能力以抑制氧化应激、抑制炎症反应、保护血管内皮细胞功能等, 治疗作用显著。

关键词

糖尿病肾病, 中医复方, 药理, 临床实践

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病肾病(Diabetic nephropathy, DN)是因长期糖尿病导致的肾脏毛细血管损伤的肾病变, 为糖尿病重要的微血管并发症之一, 早期大多无症状, 后期渐见水肿、蛋白尿、疲劳、食纳减少、恶心呕吐、不适感等, 严重者可演变成肾衰竭, 甚或死亡。在美国, DN 是导致末期肾病的最主要原因, 并有上升的趋势[1]。其病理改变可见血糖升高, 引发肾小球超滤, 导致肾小球基底膜增厚, 破坏内皮细胞完整性, 出现微量蛋白尿, 一氧化氮传输受影响, 入、出球小动脉失去调节, 肾小球过滤速度逐渐下降[2]。DN 的高风险因素包括糖尿病视网膜病变、糖尿病神经病变、高血压、高血脂、肥胖[3], 所以, 控制血糖、血压、血脂为预防及病变早期的处理方法[2] [3]。Mogensen 将 DN 分为 5 期, I 期可见肾小球超滤及肾脏肥大; II 期可见正常 UAER; III 期可见 UAER 持续升高(30~299 mg/24h, 即见微量蛋白尿); IV 期可见显性蛋白尿(>300 mg/24 h); V 期即末期肾病[4]。现时西医治疗以血管张力素转化酶抑制剂(ACE inhibitors)合并血管紧张素受体阻滞剂(Angiotensin II receptor blockers)或肾素抑制剂(Renin inhibitors), 抑制肾素-血管张力素-醛固酮系统(Renin-angiotensin-aldosterone system)以减低 24 小时尿白蛋白排泄(Urinary albumin excretion, UAE)定量, 但伴随不同程度的副作用, 效果并不理想[5]。近年研究显示, 中医药治疗可预防病情恶化, 推迟病情进入末期肾病[6]。本文就中医药治疗 DN 的研究进展及临床实践作综合论述。

2. 中医对糖尿病肾病的认识

病因方面, 在中医角度可因先天禀赋不足, 后天饮食不节, 过食肥甘, 或情志失调, 导致消渴病, 正如《灵枢·五变》:「五脏皆柔弱, 善病消瘵.....怒则气上逆, 胸中蓄积, 血气逆留, 髓皮充肌, 血

脉不行，转而为热，热则消肌肤，故为消瘿」、《素问·奇病论》：「肥者令人内热，甘者令人中满，故其气上溢，转为消渴」，消渴病以阴虚为主，久病及肾，阴损及阳，阴阳两虚，久病入络，从而导致本病。本病属本虚标实，虚为阴阳两虚，实则为瘀阻肾络[7] [8]，其病位主要在肾[9]，与中医的肾消、水肿、肾劳、关格等疾病有关[6]。《素问病机气宜保命集·消渴论第二十三》：「肾消者。病在下焦。初发为膏淋。下如膏油之状。至病成而面色黧黑。形瘦而耳焦。小便浊而有脂」，《太平圣惠方》卷第十三：「饮水随饮便下，小便味甘而白浊，腰腿消瘦者，肾瘕也」。古籍中亦有记载肾消久病不愈，可并发水肿，如《圣济总录·卷第五十八·消渴门》：「三曰肾消，以渴而复利，肾燥不能制约言之。此久不愈，能为水肿痲疽之病」。临床可见肾气不固，封藏固摄失职，精微下泄而见蛋白尿；肾虚不能温化水饮，水湿内停泛滥肌肤，而见水肿；脾气虚不能化生水谷精微，五脏六腑、四肢百骸失于濡养，而见疲劳；脾胃虚弱，纳化无权，而见纳差、恶心呕吐等。张岩认为局部肾组织变化、全身血液高凝倾向，则属于相应的瘀血症候[8]。

3. 糖尿病肾病的中医临床辨证论治

DN 的主要病机为肾虚、络瘀[9]。戴京璋等按中医辨证论治，以肾功能作为指针，分为早期、中期、晚期，早期为肾功能正常及不全代偿，包括肝肾气阴虚证、脾肾气阳虚证、阴阳气虚证，可兼夹肝郁气滞证、血脉瘀阻证、湿热瘀滞证、痰湿不化证、外感热毒证、胃肠结滞证，中期为肾功能不全失代偿及肾衰竭，包括气血阴虚，浊毒内停证、气血阳虚，浊毒内停证、气血阴阳俱虚，浊毒内停证，可兼夹浊毒伤血证、水凌心肺证、肝风内动证、毒犯心包证，晚期为尿毒症期，分证与中期相同，但病情更为严重[10]。中医着重整体观念，治疗时需扶正兼祛邪，中药、方剂以益肾补气、活血通络为主，如金匱肾气丸、六味地黄丸、抵当汤等[9]。亦需根据相应证候作加减，虚则补之，实则泻之。

4. 中药复方治疗糖尿病肾病的实验与药理研究

4.1. 糖肾方

糖肾方是一首临床经验方，由黄芪、生地、三七、山茱萸、卫矛、大黄、山药组成，从中医角度有益气、养阴、活血的作用。

全方实验研究方面，有研究将单侧肾切除、亚剂量 STZ 诱导 DN 大鼠模型，给予大剂量糖肾方灌胃 20 周，发现大鼠 TGF- β 1、IV 型胶原显著下降，并能显著抑制 TGF- β 1 mRNA 表达、上调 MMP-9 mRNA 表达，认为糖肾方可降低 IV 型胶原表达，从而抑制肾小球内的 ECM 堆积，改善 DN 所致的病理改变[11]。另一研究将高脂肪饮食、亚剂量 STZ 诱导 DN 大鼠模型，口服糖肾方 20 星期，可有效抑制蛋白尿形成、缓解 DN，研究发现糖肾方可抑制 TGF- β /Smad 3 信号通路：抑制糖尿病肾组织 TGF- β 1、T β RI, p-T β RI 的表达、Smad 3 蛋白磷酸化及核转位，从而抑制肾间质纤维化[12]。郭景珍等以自发性 2 型 DN 模型 OLETF 大鼠为研究对象，以糖肾方灌胃 44 周后，发现 IL-10 水平显著升高，TNF- α 水平显著降低，从而减轻肾损伤，减少蛋白尿[13]。有学者就 JAK/STAT 信号通路研究 DN 病理变化，db/db 小鼠口服糖肾方 12 星期后，血糖指数及尿白蛋白定量有显著下降，同时研究小鼠肾脏组织的基因表达的影响，发现治疗组的 Jak 1 水平显著增加，Stat 4 水平显著下降，Socs 1、Socs 3、Socs 7 水平过度增加，而控制组各指标的水平则相反，认为 JAK/STAT 信号通路可能是糖肾方作用目标[14]。

糖肾方中个药实验研究方面，有分子机制研究显示，黄芪治疗 DN 的机制可包括：① 降糖作用：黄芪多糖可提高蛋白激酶 B (PKB/Akt)活性和葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4)转位，以及降低蛋白酪氨酸磷酸酯酶 (Protein tyrosine phosphatase, PTPase)活性，改善胰岛素信号传导，从而提升机体对胰岛素的敏感性，认为其降糖作用可能与此机制有关；② 调脂作用：黄芪可调节脂肪代谢紊乱，从而改善胰岛素抵抗；③ 调

节内皮素(ET-1)与一氧化氮(NO)平衡:黄芪可显著提高糖尿病患者 NO 水平,降低 ET 含量,保护血管内皮细胞功能以改善肾功能;④ 改善血小板功能:黄芪可降低血小板活性、聚集性,减少血栓形成,改善血液高凝状态;⑤ 改善水钠代谢:黄芪可改善阿霉素肾病大鼠水钠潴留状态,其机制可能与其降低 AVP2 受体和 AQP2 的表达有关;⑥ 抗过氧化作用:黄芪可提高细胞内的抗氧化酶、阻止自由基诱导的过氧化反应、促进 Bcl-2 对细胞的保护作用[15]。赵玲等研究三七对糖尿病肾病(DN)大鼠的治疗效果,探讨其作用机制,通过不同剂量,观察三七对 STZ 诱导的 DN 大鼠肾脏功能及结构的影响和各组血脂、血糖、体重、24 h 尿蛋白定量、肾脏 VEGF 表达水平,结果显示三七治疗 DN 大鼠有一定疗效,其机制可能与改善相关代谢异常及改善组织缺血有关[16]。

临床研究方面,有学者就糖肾方对于 DN 的疗效及安全性进行临床研究,治疗 98 例 DN 病人,均为气阴两虚夹瘀证型,其中 56 例有微量蛋白尿(即 III 期),42 例有显性蛋白尿(即 IV 期),于西药常规治疗基础上给予糖肾方 24 周后,发现 III 期病人的 UAER 显著下降,但与对照组无统计学差异,而 IV 期病人的 UAE 定量显著下降,并与对照组比结果有显著差异,而且可改善增进肾小球过滤率,说明常规治疗基础上给予糖肾方,比只用西药治疗,尤其对于 IV 期患者更为有效[17]。

4.2. 补阳还五汤

补阳还五汤出自清·王清任《医林改错》,其组成为黄芪、当归尾、赤芍、地龙、川芎、桃仁、红花,此方中重用黄芪,可达 120 克,有补气、活血、通络的作用。现代药理研究认为补阳还五汤有改善血液流变学和血流动力学、抑制血小板聚集和抗血栓、抗氧化、调节免疫等的作用[18]。

在实验研究方面,王秀芬等以 STZ 诱导 DN 大鼠模型,予以补阳还五汤加减,为补阳还五汤加翻白草、丹参、熟大黄、党参、甘草,水煎服治疗 12 周,发现治疗组大鼠肾组织中的 MMP-9 的表达显著上升,PAI-1 的表达显著下降,且与对照组有显著差异[19]。

临床研究方面,叶仁群等治疗 30 例 DN 患者,在常规西药治疗基础上,加以补阳还五汤煎剂,治疗 2 个月,发现治疗组血清血管内皮生长因子(VEGF)及其受体 Flt-1 水平、UAE 定量均较治疗前显著下降,且与对照组比较有显著差异。VEGF 及其受体 Flt-1 可促进血管内皮细胞迁移、血管通透性的升高,诱导新生血管形成、侧支循环建立,可能参与了 DN 的发展。研究认为补阳还五汤抑制 VEGF 及其受体 Flt-1 水平可能是防治 DN 的机制[20]。他在另一类似的临床研究中,以补阳还五汤治疗 30 例 DN 患者 4 周,发现治疗组患者治疗后 UAE 定量、IL-6、TNF- α 水平均显著下降,且与对照组有显著差异[21]。李作森纳入 17 个补阳还五汤治疗 DN 的临床研究文献进行 Meta 分析,指出① 补阳还五汤对 DN 的肾功能有一定的改善作用,其肾功能指针包括 UAER、UAE 定量、BUN;② 补阳还五汤在治疗 DN 的总有效率较常规治疗疗效优胜;③ 补阳还五汤在降低 Scr、控制血糖与常规治疗疗效相约[22]。

4.3. 真武汤

真武汤为一首著名的经方,出自《伤寒论》,其组成为茯苓、芍药、白朮、生姜、附子,有温阳利水之功效,是治疗肾阳衰微,脾失健运的常用方。

石宝成总结了真武汤治疗肾病的实验研究:① 保护肝肾功能,降低 NO 含量;② 改善血黏度,降低蛋白尿;③ 改善肾脏组织形态学的病变等[23]。徐中菊等以 STZ 诱导 DN 大鼠模型,予真武汤煎剂灌胃 8 周治疗,发现治疗组大鼠的肾系数、UAE 定量、BUN、Scr、血糖显著下降,且与对照组比较有明显差异,DN 肾脏的病理变化亦较对照组轻。说明真武汤可有效保护肾脏,改善肾功能。另外治疗组丙二醛(Malondialdehyde, MDA)显著下降,诱导型一氧化氮合酶(Inducible nitric oxide synthase, iNOS)明显升高,肾组织中的 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、NF- κ B 蛋白水平明显下降,且与对照组比

较有明显差异。MDA、iNOS 的变化代表大鼠肾脏组织的氧化应激水平降低, DN 高糖情况下可启动 NF- κ B 的活性, 参与肾脏炎性的发生, 而 α -SMA 能促进系膜细胞生成 I、II、III、IV 型胶原、纤连蛋白、层黏连蛋白, 加剧脏纤维化。研究认为真武汤可透过降低血糖, 抑制 NF- κ B 的活性, 从而抑制肾脏组织的氧化应激水平而保护肾脏, 改善肾纤维化、肾功能, 可能为防治 DN 的机制[24]。

临床研究方面, 胡昌珍等治疗 DN 患者 68 例, 在西医常规治疗基础上, 加以加減真武汤, 其组成在《伤寒论》真武汤的基础上, 加泽泻、猪苓、玉米须、丹参、黄芪、大黄、党参、肉桂、木香、益母草、白僵蚕, 并作出适当的加減: ① 伴恶心呕吐, 加竹茹、藿香; ② 手足麻痹者, 加地龙、桑枝; ③ 四肢厥冷: 加肉桂、小茴香; ④ 头晕、肢体无力, 加天麻、钩藤。连续治疗一个月, 与对照组比较, 可显著降低尿微量白蛋白量, 改善肾功能[25]。

4.4. 其他

现代亦有不少其他复方治疗 DN 的研究, 如桂枝茯苓丸、六味地黄丸、血府逐瘀汤等。

桂枝茯苓丸为一经方, 出自《伤寒论》, 其组成为桂枝、茯苓、牡丹皮、白芍、桃仁, 有活血化瘀, 消积散症的作用。有研究指出以桂枝茯苓丸治疗以 STZ 诱导 DN 大鼠模型, 有以下功效: ① 改善肾功能、肾脏的病理改变; ② 改善因高血糖引起的氧化应激、糖化反应增强等; ③ 抑制脂质过氧化; ④ 抑制肾组织中的 AGEs 蓄积[26]。何灵芝等治疗 DN 伴肾功能不全 20 例, 给予桂枝茯苓丸合用大黄, 治疗 1 个月, 对比治疗前, 其 UAE 定量显著下降, 肾功能显著改善[27]。

六味地黄丸出自宋·钱乙《小儿药证直诀》, 其组成为熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、茯苓、牡丹皮, 有滋补肝肾的功效。刘卿以 STZ 诱导 DN 大鼠模型, 用生理盐水溶化六味地黄丸成积液, 灌胃治疗 24 周, 发现治疗组能明显抑制 NF- κ B、ICAM-1 的表达, 降低 UAE 定量, 改善肾功能[28]。艾瑛萍纳入 6 个六味地黄丸治疗 DN 的临床研究进行 Meta 分析, 认为六味地黄丸治疗 DN 的疗效较常规治疗优胜[29]。

血府逐瘀汤出自清·王清任《医林改错》, 其组成为当归、生地黄、桃仁、红花、枳壳、赤芍、柴胡、甘草、桔梗、川芎、牛膝, 有活血化瘀, 行气止痛的作用。艾淑珍等治疗 60 例 DN 患者, 在西药常规治疗的基础上, 加用血府逐瘀汤为主治疗 8 周, 其总有效率达到 81% [30]。阎奇等亦治疗 48 例 DN 患者, 在同样研究设计上作出治疗, 与对照组比较, 治疗组总有效率显著上升, 空腹血糖、UAE 定量、UAER、Scr 均显著下降[31]。康洁治疗 100 例 DN 患者, 在西药常规治疗的基础上加用血府逐瘀汤, 发现治疗组患者经治疗后, 肾小管上皮细胞 CTGF 与对照组比较显著下降, BMP-7 与对照组比较显著上升, 肾小管上皮细胞水肿、肾脏纤维化比例、UAE 定量、空腹血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)与对照组比较均显著下降, 说明血府逐瘀汤对 DN 患者肾脏有较好的保护作用, 认为血府逐瘀汤治疗 DN 的机制可能是抑制 CTGF 的表达, 从而提升 BMP-7 的水平, 抑制肾纤维化[32]。

5. 结论

DN 发病机制十分复杂, 单一成分治疗效果可能欠佳, 而中医药含有多种成分, 可以说是治疗 DN 的优胜之处。对 DN 有治疗作用的中药, 都是以补虚、活血为主, 如上述的黄芪、丹参、水蛭。

现时复方研究大多以糖肾方为主, 功效益气、养阴、活血, 补阳还五汤补气、活血、通络, 真武汤温阳利水, 这些复方都是治疗虚实夹杂的病证。DN 病情复杂, 在中医理论指导下, 以辨证为基础, 中医药治疗可取得一定疗效。

中医药治疗 DN 的作用机理十分多元, 总括而言, 可归纳为: 减少 ECM 沉积、改善免疫应答、提高抗氧化能力以抑制氧化应激、抑制炎症反应、保护血管内皮细胞功能等, 从而达到保护肾脏的目的。现在中医药治疗 DN 与现代医学切合点, 是在西医治疗基础上予中医疗法, 治疗上对比常规治疗有优胜之

处,尤其在 IV 期 DN,可有较好的防治作用。

DN 的治疗,不论中医还是西医疗法,越早治疗,疗效越好,治疗 DN 往往只有推迟其进入末期肾病阶段的作用,并不能治愈。中医强调治未病,包括未病先防,既病防变,《黄帝内经素问·四气调神大论》:「圣人不治已病,治未病,不治已乱,治未乱,此之谓也。夫病已成而后药之,乱已成而后治之,譬犹渴而穿井,斗而铸锥,不亦晚乎」,无病的人,应该保持健康生活,预防糖尿病;糖尿病患者,应该预防并发 DN;DN 患者更应早期治疗,并从生活调摄入手,避免病情恶化,正如《圣济总录·卷第五十八·消渴门》所述:「慎此者,服药之外,当以绝嗜欲薄滋味为本」。

中医药疗法是从多个角度治疗疾病,而取得一定的疗效,同时副作用较少。从中药提取新的有效成分、或在现有研究的支持下组成新方,或在经典方上研究等等,可为治疗 DN 的研究方向。

基金项目

香港政府创新科技署创新科技基金委员创新科技支持项目, 号码 No. UIM/321。

参考文献

- [1] United States Renal Data System. 2015 *USRDS Annual Data Report*, **2**, 140-148.
- [2] Nazar, C.M. (2014) Diabetic Nephropathy; Principles of Diagnosis and Treatment of Diabetic Kidney Disease. *Nephroparmacology*, **3**, 15-20.
- [3] Al-Rubeaan, K., Youssef, A.M., Subhani, S.N., Al-Rubeaan, K., Youssef, A.M., Subhani, S.N., Ahmad, N.A., Al-Sharqawi, A.H., Al-Mutlaq, H.M., David, S.K. and AlNaqeb, D. (2014) Diabetic Nephropathy and Its Risk Factors in a Society with a Type 2 Diabetes Epidemic: A Saudi National Diabetes Registry-Based Study. *PLoS ONE*, **9**, e88956. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088956>
- [4] Mogensen, C.E. (1987) Microalbuminuria as a Predictor of Clinical Diabetic Nephropathy. *Kidney International*, **31**, 673-689. <https://doi.org/10.1038/ki.1987.50>
- [5] Waanders, F., Visser, F.W. and Gans, R.O. (2013) Current Concepts in the Management of Diabetic Nephropathy. *The Netherlands Journal of Medicine*, **71**, 448-458.
- [6] Yu, H., Li, L., Liang, Q., Wang, Y., Li, P. and Luo, G. (2011) A Metabonomic Study on the Treatment of Diabetic Nephropathy with Traditional Chinese Medicine Tang-Shen-Fang. *Se Pu*, **29**, 320-324. <https://doi.org/10.3724/SP.J.1123.2011.00320>
- [7] 赵进喜, 邓德强, 李靖. 糖尿病肾病相关中医病名考辨[J]. 南京中医药大学学报(自然科学版), 2005, 21(5): 288-289.
- [8] 张岩. 糖尿病肾病的中医病因病机浅析[J]. 光明中医, 2010, 25(3): 406-407.
- [9] 李小会, 董正华, 丁辉. 糖尿病肾病病因病机的探讨[J]. 陕西中医, 2005, 26(6): 552-553.
- [10] 戴京璋, 吕仁和, 赵进喜, 杨晓晖, 于秀辰, 王世东, 李靖. 糖尿病肾病中医证治[J]. 北京中医药大学学报, 2002, 25(5): 65-66.
- [11] 张浩军, 李平, 赵静波, 赵世萍, 严美花, 罗月会, 刘晖, 李克明, 杨丽平, 郭景珍. 糖肾方对糖尿病肾病大鼠肾组织 TGF- β 1 及 MMP-9 表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2009, 10(4): 290-294.
- [12] Zhao, T., Sun, S., Zhang, H., Huang, X., Yan, M., Dong, X., Wen, Y., Wang, H., Lan, H.Y. and Li, P. (2016) Therapeutic Effects of Tangshen Formula on Diabetic Nephropathy in Rats. *PLoS ONE*, **11**, e0147693. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147693>
- [13] 郭景珍, 李平, 万方, 赵婷婷, 董晞, 李忻, 张浩军, 张韞, 杨鑫, 李鸿, 刘国玲. 糖肾方对 2 型糖尿病肾病模型 OLETF 大鼠 IL-10、TNF- α 、DA 调控作用观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(12): 1044-1047.
- [14] Hu, J., Fan, X., Meng, X., Wang, Y., Liang, Q. and Luo, G. (2014) Evidence for the Involvement of JAK/STAT/SOCS Pathway in the Mechanism of Tangshen Formula-Treated Diabetic Nephropathy. *Planta Medica*, **80**, 614-621. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1368454>
- [15] 王收宝, 田林红. 黄芪治疗糖尿病肾病分子机制研究进展[J]. 中医药学报, 2011, 39(1): 118-121.
- [16] 赵玲, 柯亭羽, 彭嘉睿, 于南南, 李树清. 三七对糖尿病肾病大鼠保护作用的观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(10): 931-934.

- [17] Li, P., Chen, Y., Liu, J., Hong, J., Deng, Y., Yang, F., Jin, X., Gao, J., Li, J., Fang, H., Liu, G., Shi, L., Du, J., Li, Y., Yan, M., Wen, Y. and Yang, W. (2015) Efficacy and Safety of Tangshen Formula on Patients with Type 2 Diabetic Kidney Disease: A Multicenter Double-Blinded Randomized Placebo-Controlled Trial. *PLoS ONE*, **10**, e0126027. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126027>
- [18] 付振, 张念平, 时晓东, 刘舫. 补阳还五汤的药理研究[J]. 中国医学创新, 2010, 7(6): 178-179.
- [19] 王秀芬, 赵苍朵, 顾连方, 李英. 加减补阳还五汤对早期糖尿病肾病的临床疗效及作用机制探讨[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2005, 6(5): 280-281.
- [20] 叶仁群, 谢嘉嘉, 林国彬, 曾纪斌, 宋晓容. 补阳还五汤对早期糖尿病肾病患者血管内皮生长因子及其受体 flt-1 的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2009, 10(2): 137-139.
- [21] 叶仁群, 林国彬, 邓淑玲, 曾纪斌, 潘艳, 彭俊杰, 宋群利, 杨丛意. 补阳还五汤对早期糖尿病肾病患者血清白细胞介素-6 及肿瘤坏死因子- α 的影响[J]. 河北中医, 2011, 33(3): 383-384, 399.
- [22] 李作森. 补阳还五汤治疗糖尿病肾病的 meta 分析[J]. 数理医药学杂志, 2011, 24(5): 585-590.
- [23] 石宝成. 真武汤治疗糖尿病肾病的的研究概况[C]//2015 年糖尿病学术年会暨第十六次中医糖尿病大会论文集. 2015: 373-378.
- [24] 徐中菊, 张悦, 舒适, 张瑞义. 真武汤对链脲佐菌素所致大鼠糖尿病肾病的保护作用[J]. 中国病理生理杂志, 2014(9): 1677-1681.
- [25] 胡昌珍, 姬水英, 王东. 真武汤治疗糖尿病肾病 68 例[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(24): 5565-5566.
- [26] 赵桂芝. 桂枝茯苓丸对糖尿病肾病的治疗作用[J]. 国外医学(中医中药分册), 2005, 27(5): 307.
- [27] 何灵芝, 李学铭. 桂枝茯苓丸治疗糖尿病肾病肾功能不全 20 例[J]. 浙江中西医结合杂志, 2001, 11(9): 584.
- [28] 刘卿, 周于禄, 裴奇, 阳璐, 刘世坤. 六味地黄丸对糖尿病肾病大鼠肾脏保护作用的研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2007, 27(6): 40-43.
- [29] 艾玉萍. 六味地黄丸治疗糖尿病肾病疗效的 Meta 分析[J]. 饮食保健, 2017, 4(26): 77-78.
- [30] 艾淑珍, 郭金荣. 血府逐瘀汤治疗糖尿病肾病 60 例临床观察[J]. 新中医, 2002, 34(6): 32-33.
- [31] 阎奇, 刘鹰. 血府逐瘀汤为主治疗糖尿病肾病 48 例疗效观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2007, 14(4): 70-71.
- [32] 吕泳城. 血府逐瘀汤对 2 型糖尿病肾病 III 期患者 CRP 及尿 CTGF 影响的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 福州市: 福建中医药大学, 2011: 1-33.

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2166-6067, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: tcm@hanspub.org