

复方蝉花片对2型糖尿病患者的临床疗效及安全性评价

孙长胜^{1,2,3,4}, 王玉芹^{3,4}, 兰小燕⁵, 李春如^{3,4}, 龙文君^{3,4}, 王静春^{3,4}, 陈桃宝^{3,4}, 周宏灏^{1,2*}, 刘伟敬^{6*}

1. 中南大学湘雅医院 临床药理研究所, 湖南 长沙 410008

2. 遗传药理学湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410078

3. 浙江泛亚生命科学研究院, 浙江 平湖 314200

4. 浙江泛亚生物医药股份有限公司, 浙江 平湖 314200

5. 华东理工大学, 上海 200237

6. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700

摘要: **目的** 评价复方蝉花片对2型糖尿病患者的治疗作用及安全性评价。**方法** 选择中国人民解放军第二四五医院血糖偏高的成年2型糖尿病患者109例, 随机分为2组, 对照组($n=54$)采用常规治疗, 治疗组($n=55$)在常规治疗基础上口服复方蝉花片2片/次、2次/d, 服用量2.4 g/d, 连续服用2个月, 评价其疗效与安全性。**结果** 两组治疗前空腹血糖、餐后2 h血糖、尿糖比较无差异。治疗后, 两组空腹血糖、尿糖均较治疗前降低, 治疗组餐后2 h血糖降低; 治疗组空腹血糖降低率(13.50 ± 6.71)%与对照组比较差异显著($P<0.01$)、餐后2 h血糖降低率(13.85 ± 8.74)%, 与对照组比较差异显著($P<0.01$); 治疗组尿糖积分下降率72.2%, 对照组尿糖积分下降率10.52%, 两组比较差异有显著性($P<0.001$); 且两组无不良反应发生。**结论** 复方蝉花片对于2型糖尿病患者具有治疗作用, 且比较安全, 值得推广应用及深入开发。

关键词: 复方蝉花片; 2型糖尿病; 空腹血糖; 临床疗效

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)04-0655-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.04.012

Clinical efficacy and safety evaluation of Compound Cicada Flower Tablets on patients with type 2 diabetes

SUN Changsheng^{1,2,3,4}, WANG Yuqin^{3,4}, LAN Xiaoyan⁵, LI Chunru^{3,4}, LONG Wenjun^{3,4}, WANG Jingchun^{3,4}, CHEN Taobao^{3,4}, ZHOU Honghao^{1,2}, LIU Weijing⁶

1. Department of Clinical Pharmacology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China

2. Hunan Key Laboratory of Pharmacogenetics, Changsha 410078, China

3. Zhejiang Bioasia Life Science Institute, Pinghu 314200, China

4. Zhejiang Bioasia Pharmaceutical Co., Ltd., Pinghu 314200, China

5. School of Pharmacy, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China

6. Dongzhimen Hospital of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China

Abstract: Objective To evaluate the clinical effect and safety of Compound Cicada Flower Tablets on patients with type 2 diabetes

Methods One hundred and nine patients with type 2 diabetes mellitus (DM) who had high blood glucose in the 245th Hospital of the Chinese People's Liberation Army were randomly divided into 2 groups. The control group ($n = 54$) received conventional treatment and treatment group ($n = 55$) received onventional treatment and oral administration Compound Cicada Flower Tablets 2 tablets/times, 2 times/d, taking a dose of 2.4 g/d, and taking it continuously for 2 months to evaluate its efficacy and safety. **Results** There was no difference in fasting blood glucose, blood glucose 2 h after meal, and urine glucose between two groups. After treatment, the fasting blood glucose and urine glucose of two groups were lower than those of before treatment, and the blood glucose 2 h after meal of treatment group was lowered. The freduction rate of asting blood glucose in treatment group was (13.50 ± 6.71)%, significantly different from the control group ($P < 0.01$), and the reduction rate of blood glucose 2 h after meal in treatment group was (13.85 ± 8.74)%, significantly different from ontrol group ($P < 0.01$). The decrease rate of urine glucose score in the treatment group and the control group were 72.2% and 10.52%, respectively and there was a significant difference between the two

收稿日期: 2019-12-23

基金项目: 国家星火计划(2015GA700011)

第一作者: 孙长胜(1964—),男,在读博士研究生,研究方向为遗传药理学。E-mail: davidsun@bioasia.com.cn

*通信作者: 周宏灏,中国工程院院士,研究方向为遗传药理学和临床药理学。E-mail: hhzhou2003@163.com

刘伟敬,男,医学博士,主任医师,硕士生导师,研究方向为糖尿病肾病、糖尿病。E-mail: liuweijing-1977@hotmail.com

groups ($P < 0.001$); and no adverse reactions occurred in the two groups. **Conclusion** The Compound Cicada Flower Tablet is an clinical therapy for patients with type 2 diabetes, and it is safer, and it is worthy of promotion and further development.

Key words: Compound Cicada Flower Tablet; type 2 diabetes; 2 h postprandial blood glucose; clinical efficacy

我国2型糖尿病的患病率很高,肥胖者是高发人群,因为其发病机制仍不清楚,所以治疗上以生活方式干预结合控制体质量、降糖、降压、调脂等综合治疗为主,以预防并发症^[1]。有效地控制空腹血糖和餐后2 h血糖是目前治疗中的主要目标,而且多数患者在家庭中也比较容易检测。

蝉花为麦角菌科真菌蝉花菌 *Isaria cicadae* Miquel 寄生形成的干燥复合体,中医认为蝉花性味甘寒,具有散风热、定惊镇痉的功效^[2]。已有研究发现蝉花主要含多糖、核苷类、氨基酸等物质^[3],具有调节免疫、调节脂质代谢、抑制肥胖、解热镇痛、镇静催眠及降血糖的药理作用,其既可降血糖,又可抑制肥胖,调血脂^[4-12],适合有多种基础疾病、需要多种药物联合治疗的2型糖尿病患者,具有开发为降血糖新药和大健康产品的潜力。由于野生蝉花资源稀缺,目前主要采用人工培养的蝉花子实体应用。

复方蝉花片是根据中医理论并经动物试验筛选出的有效降糖复方,主要成分是人工培养的蝉花子实体和葛根提取物。蝉花具有降糖、调脂、改善肾功能、防治糖尿病肾病的作用^[13],葛根能清胃健脾、养阴生津,在多个治疗糖尿病的经典方剂中有应用。本文通过人体试验评价了复方蝉花片对2型糖尿病患者的治疗效果及其安全性,以期能为糖尿病患者提供一种安全、且兼顾血脂与血糖的血糖控制产品。

1 材料

1.1 一般材料

选择2016年7月—10月中国人民解放军第二四五医院收治的成年2型糖尿病患者109例。

纳入标准:(1)符合中华人民共和国卫生部《中药新药治疗消渴病(糖尿病)的临床研究指导原则》^[14]的诊断标准;(2)有糖尿病症状(口渴多饮、消谷易饥、尿多而甜、形体渐渐消瘦等症候);(3)空腹血糖 ≥ 7 mmol/L或餐后2 h血糖 ≥ 11.1 mmol/L;(4)年龄在18~65岁;(5)均知情同意,并签署知情同意书。

排除标准:(1)1型糖尿病病人;(2)年龄 < 18 岁或 > 65 岁;(3)妊娠或哺乳期妇女,对受试样品过敏者;(4)有心、肝、肾等主要脏器并发症,或合并有其他严重疾病,精神病患者,服用糖皮质激素或其他影响血糖药物者;(5)不能配合饮食控制而影响观

察结果者;(6)近3个月内有糖尿病酮症、酸中毒以及感染者;(7)短期内服用与受试功效有关的药品,影响到对结果的判断者。

1.2 药物及主要试剂

复方蝉花片,浙江泛亚保健食品有限公司提供,规格0.6 g/片,生产批号15090201。

利德曼生化试剂盒,北京利德曼生化股份有限公司产品,批号130722,用来检测患者的生化指标。

1.3 主要仪器

7180日立全自动生化分析仪(日本株式会社日立高新技术);DIRUIH-300尿八项分析仪(长春瑞迪公司);KX-21全自动血液分析仪(日本希森美康公司)。

2 实验方法

2.1 试验设计与分组

采用自身和组间两种对照设计,根据随机双盲法的要求进行分组。依照纳入标准将109例2型糖尿病患者随机分为治疗组与对照组。治疗组55例,其中男性16例、女性39例,年龄22~65岁,平均年龄 (56.15 ± 6.04) 岁,病程1~15年,空腹血糖7.8~9 mmol/L;对照组54例,男性12例、女性42例,年龄20~65岁,平均年龄 (58.19 ± 5.00) 岁,病程0.5~15年,空腹血糖7.8~9 mmol/L。两组患者在性别、年龄、病程、空腹血糖、尿糖、血常规、心率、血压、肝肾功能等基线水平比较无显著差异($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 给药剂量及时间

试验前对每位受试者按性别、年龄、不同劳动强度、理想体质量,参照原来生活习惯规定相应的饮食,试验期间两组均坚持饮食控制,原用药物种类和剂量不变。对照组采用常规治疗,试验组在常规治疗基础上口服复方蝉花片2次/d、2片/次,均连续治疗2个月。

2.3 观察指标^[14]

2.3.1 疗效指标 (1)临床症状积分:详细询问病史,了解饮食情况,用药情况,活动量,观察口渴多饮、多食易饥、倦怠乏力、多尿等主要临床症状,按症状轻重积分(重症3分、中症2分、轻症1分)于试验前后计算积分值。(2)空腹血糖:记录治疗前后空腹血糖值,计算空腹血糖下降率、空腹血糖有效

率。(3)餐后2 h血糖:记录治疗前后食用100 g精粉馒头的餐后2 h血糖值、计算餐后2 h血糖下降率。(4)尿糖:检测空腹晨起尿糖,定性结果-、±、+、++、+++、++++分别赋积0、0.5、1、2、3、4分,计算试验前后尿糖改善率。

血糖下降率=(疗前血糖-疗后血糖)/疗前血糖

尿糖改善率=(疗前尿糖-疗后尿糖)/疗前尿糖

2.3.2 安全性指标 (1)一般情况:观察患者精神状态、睡眠、饮食、大小便、血压等。(2)血、尿、便常规检查:红细胞计数(RBC)、血红蛋白(Hb)、白细胞计数(WBC),尿、大便常规检查。(3)肝肾功能:检测谷氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血清总蛋白(TP)、白蛋白(Alb)、尿素(Urea)、肌酐(Cre)。(4)影像学检查:腹部B超、心电图、X线胸部透视。指标(2)~(4)在用药前后各检查1次。

2.4 疗效判定

参照《中药新药治疗消渴病(糖尿病)的临床研究指导原则》^[14]制定疗效判定标准。显效:治疗后症状基本消失,空腹血糖<7.2 mmol/L、餐后2 h血糖<8.3 mmol/L,或血糖、尿糖较治疗前下降30%以上。有效:治疗后症状明显改善,空腹血糖<8.3 mmol/L,餐后2 h血糖<10 mmol/L,或血糖、尿糖较治疗前下降10%以上。无效:治疗后症状无明显改变,血糖、尿糖下降未达上述标准。

有效率=(显效+有效)/总例数

2.5 统计方法

用SPSS 16.0软件对数据进行分析,自身对照资料采用配对 t 检验,两组均数比较采用成组 t 检验,后者需进行方差齐性检验,对非正态分布或方差不齐的数据进行适当的变量转换,待满足正态方差齐后,用转换的数据进行 t 检验;若转换数据仍不满足正态方差齐要求,改用 t' 检验或秩和检验;方差齐但变异系数太大的资料应用秩和检验。

3 结果

3.1 疗效观察

3.1.1 临床症状积分 治疗组治疗后临床症状明显改善,临床症状积分的变化,无论与试验前比较,还是与对照组比较,差异均有显著性($P<0.01$ 、 0.05),见表1。

3.1.2 空腹血糖 两组治疗后空腹血糖均较治疗前下降,治疗组与治疗前比较差异有显著性($P<0.05$);治疗后对照组空腹血糖下降率(9.25 ± 10.78)%、治疗组空腹血糖下降率达($13.50\pm$

表1 治疗前后临床症状积分变化($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Changes in clinical symptom scores before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	临床症状积分	
		治疗前	治疗后
对照	54	5.41±1.39	5.61±1.45
治疗	55	5.69±1.44	4.96±1.90 ^{**}

与同组治疗前比较:^{**} $P<0.01$;与对照组治疗后比较:[#] $P<0.05$

^{**} $P<0.01$ vs same group before treatment; [#] $P<0.05$ vs control group after treatment

6.71)% ,两组比较差异有显著性($P<0.01$),见表2。治疗组有效39例、无效16例,有效率达70.9%,与对照组16.7%比较差异非常显著($P<0.001$),见表3。

表2 治疗前后空腹血糖的变化($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Changes in fasting blood glucose before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	空腹血糖/(mmol·L ⁻¹)		血糖降低百分率/%
		治疗前	治疗后	
对照	54	7.89±1.34	7.16±1.74	9.25±10.78
治疗	55	8.22±1.23	7.11±0.84 ^{***}	13.50±6.71 ^{##}

与同组治疗前比较:^{*} $P<0.05$,与对照组治疗后比较:^{##} $P<0.01$

^{*} $P<0.05$ vs same group before treatment; ^{##} $P<0.01$ vs control group after treatment

表3 治疗前后空腹血糖有效率的比较

Table 3 Comparison on fasting blood glucose effectiveness before and after treatment

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	54	0	9	45	16.7
治疗	55	0	39	16	70.9 ^{###}

与对照组比较:^{###} $P<0.001$

^{###} $P<0.001$ vs control group

3.1.3 餐后2 h血糖 治疗后治疗组餐后2 h血糖较治疗前下降($P<0.05$),对照组反而升高;治疗组餐后2 h血糖下降率为(13.85 ± 8.74)%,对照组的降低率为(-2.75 ± 2.95)%,两组比较差异有显著性($P<0.01$),见表4。

3.1.4 尿糖积分 治疗后两组尿糖积分均下降,且治疗组较治疗前下降明显($P<0.01$);治疗组尿糖积分下降率72.2%,对照组尿糖积分下降率10.52%,两组比较差异有显著性($P<0.001$),见表5。

3.2 安全性评价

3.2.1 血、尿、便常规及肝肾功能 两组受试者治

表4 治疗前后餐后2 h血糖的变化($\bar{x} \pm s$)Table 4 Changes in blood glucose at 2 h after meal before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	餐后2 h血糖/(mmol·L ⁻¹)		血糖降低率/%
		治疗前	治疗后	
对照	54	11.59±2.80	11.83±2.75	-2.75±2.95
治疗	55	11.62±3.02	9.81±2.46*	13.85±8.74 ^{##}

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组比较: ^{##} $P < 0.01$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; ^{##} $P < 0.01$ vs control group表5 治疗前后尿糖积分的变化($\bar{x} \pm s$)Table 5 Changes in urine glucose before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	尿糖积分		尿糖积分下降率/%
		治疗前	治疗后	
对照	54	0.48±0.19	0.42±0.17	10.52
治疗	55	0.43±0.18	0.23±0.05**	72.2 ^{###}

与同组治疗前比较: ** $P < 0.01$; 与对照组比较: ^{###} $P < 0.001$ ** $P < 0.01$ vs same group before treatment; ^{###} $P < 0.001$ vs control group

疗前后尿常规除尿糖降低外,其余基本正常;便常规基本正常;血常规及肝肾功能相关各项检测指标也基本在正常范围,见表6、表7。

3.2.2 腹部B超、心电图、X射线胸部透视 治疗前后受试者腹部B超、心电图、X射线胸部透视结果基本正常。

3.2.3 心率与血压 治疗前后受试者心率、收缩压和舒张压(1 mmHg=0.133 kPa)基本在正常范围,说明对患者心率与血压没有影响,见表8。

3.2.4 不良反应 2组治疗过程中未见过敏及其他不良反应(恶心、胀气、腹泻、腹痛等)。

4 讨论

糖尿病是一种易并发心血管、肾、视网膜、神经系统疾病等慢性病,其发病率高,致残率高,在发达国家本病已被列为继心血管疾病及肿瘤之后的第3大严重威胁人类健康的疾病^[15]。西医治疗以强调降低血糖,防止高血糖对机体内脏组织器官的损害为主。2型糖尿病在中医学里属于“消渴”范畴,古人所述消渴病,多以“三多一少”为主要表现,分为脾瘅(肥胖型)和消瘅(消瘦型)两大类型,脾瘅多以过食肥甘、久坐少动为始动因素,以中满内热为核心病机,包括大部分的2型糖尿病^[16],因此中药及其有效成分治疗2型糖尿病在关注血糖改善的同时,注重中医辨证,对机体功能进行整体调节,包括症状

表6 治疗前后血常规变化比较($\bar{x} \pm s$)Table 6 Comparison on changes in blood routine before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时间	RBC/($\times 10^{12} \cdot L^{-1}$)	WBC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	T/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	HGB/(g·L ⁻¹)
对照	54	治疗前	4.54±0.34	6.09±1.47	209.58±50.77	138.65±12.98
		治疗后	4.58±0.28	5.90±1.19	213.02±48.75	140.15±10.52
治疗	55	治疗前	4.74±0.29	6.15±1.26	246.41±44.90	142.33±10.38
		治疗后	4.76±0.33	6.15±1.26	252.81±48.98	143.80±10.78

表7 治疗前后肝肾功能指标变化比较($\bar{x} \pm s$)Table 7 Comparison on changes in liver and kidney function indexes before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时间	TP/(g·L ⁻¹)	Alb/(g·L ⁻¹)	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	Urea/(mmol·L ⁻¹)	Cre/(mmol·L ⁻¹)
对照	54	治疗前	75.01±4.52	45.99±3.30	20.39±6.96	19.87±5.83	5.60±1.30	62.13±11.91
		治疗后	75.88±3.57	46.77±2.97	20.37±6.34	19.35±5.46	5.42±1.04	61.40±10.72
治疗	55	治疗前	74.64±5.66	46.35±1.63	19.04±7.74	20.91±7.62	5.05±0.91	55.39±12.57
		治疗后	75.45±5.03	45.94±1.90	20.21±6.14	21.97±5.91	5.22±1.16	56.81±11.51

表8 治疗前后心率和血压变化比较($\bar{x} \pm s$)Table 8 Comparison on heart rate and blood pressure before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时间	心率/(次·min ⁻¹)	收缩压/mmHg	舒张压/mmHg
对照	54	治疗前	76±10	139±19	81±11
		治疗后	77±10	136±16	80±10
治疗	55	治疗前	79±12	133±19	79±14
		治疗后	78±8	133±17	78±11

的改善、肝肾功能指标,血、尿、便常规等,在降低血糖的同时兼顾并发症的调节,故而在糖尿病的整体体质改善上效果明显^[17],并且药效温和,毒副作用小,有独特的优势^[18],逐渐被大众认同。

复方蝉花片是由人工培养的蝉花子实体和葛根提取物制成的片剂。蝉花作为一种药用菌,其降血糖作用收入日本2008年版的《健康食品词典》。已有动物研究发现野生蝉花水提物对高血糖小鼠具有降低血糖作用^[4],韩国学者Chen等^[5]通过单盲、随机、平行和安慰剂组试验评估了人工培养的蝉花虫草菌丝体粉(1.05 g/d)持续3个月的降糖效果,结果证实蝉花虫草菌丝粉能较好地维持高血糖患者或2型糖尿病患者的血糖水平,但所用剂量未显示明显的降糖作用。本试验采用相近剂量的人工培养蝉花子实体,配伍葛根提取物制成中药小复方,经55例2型糖尿病患者试验证明,有效39例,总有效率为70.9%,说明其降血糖疗效确切,且无毒副作用,值得进一步推广。

药理研究显示蝉花及其有效成分具有免疫调节、改善机体营养状况、降低血糖、滋补强壮等作用^[2]。蝉花在辅助降血糖方面,一方面可通过降低空腹血糖和餐后2小时血糖,延缓糖尿病症状发展;另外一方面可有效延缓肾小球硬化和肾纤维化,起到保护肾脏、预防糖尿病肾病的作用^[6-7]。中药葛根主要含有葛根素、大豆苷、大豆苷元等成分,药理研究表明葛根及其有效成分具有改善脂肪细胞的胰岛素抵抗,从而增强脂肪细胞对葡萄糖摄取利用的能力,能够降低糖尿病大鼠血糖、改善糖耐量,对糖尿病并发症也有一定的改善作用^[19-20]。

复方蝉花片借鉴了现代药理研究成果,将蝉花与葛根提取物配伍,蝉花在降低血糖的同时能够改善脂质代谢,抑制肥胖,改善肾功能,从而抑制糖尿病并发症;葛根可改善胰岛素抵抗,降低胰岛素、血糖和糖化血红蛋白的含量,二者合用从多方面发挥作用,而且未见不良反应,开发成辅助治疗2型糖尿病的新药或者保健品具有广阔的应用前景。后续将在药理作用机制及与临床应用方面进行深入研究,如进行大样本、多中心、安慰剂对照的临床研究,以及基于分子水平的药理作用靶点的研究,以使更多的2型糖尿病患者受益。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会,国家基层糖尿病防治管理办公室.国家基层糖尿病防治管理手册(2019)[J].中华内科杂志,2019,58(10):713-735.
- [2] 江苏新医学院.中药大辞典[M].上海:上海科学技术出版社1999:2557.
- [3] 王春雷,芦柏震,侯桂兰.中国蝉花的研究进展[J].中国药理学杂志,2006,41(4):244-247.
- [4] 宋捷民,忻家础,朱英.蝉花对小鼠血糖及造血功能影响[J].中华中医药学刊,2007,25(6):1144-1145.
- [5] Chen C C, Wong T C, Huang C L. Clinical evaluation of blood glucose regulation and safety of *Cordyceps cicadae* Mycelium [J]. J Food Nutr Res, 2017, 5(2): 137-143.
- [6] Kiho T, Nagai K, Miyamoto I, et al. Polysaccharides in fungi. XXV. Biological activities of two galactomannans from the insect-body portion of *Chánhua* (fungus: *Cordyceps cicadae*)[J]. Yakugaku Zasshi, 1990, 110(4): 286-288.
- [7] 刘伟敬,唐阳敏,谢淑华,等.蝉花菌丝对糖尿病肾病大鼠的肾脏保护作用机制研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2014,15(8):665-668.
- [8] 贾奇,邓健锟,冯振东,等.蝉花通过抑制肾小管NADPH氧化酶/氧化应激治疗糖尿病肾病的研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2018,19(12):1043-1047.
- [9] 赵晓露,谢淑华,潘庆军,等.蝉花对糖尿病大鼠肾小球沉默信息调节因子1表达的影响[J].中华实用诊断与治疗杂志,2014,28(12):1168-1171.
- [10] 王东东,祝响响,高亮,等.蝉棒束孢(蝉花)不同提取物抑制小鼠肥胖的比较[J].菌物学报,2019,38(10):1689-1701.
- [11] Wang X H, Qin A Q, Xiao F, et al. N⁶-(2-hydroxyethyl)-adenosine from *Cordyceps cicadae* protects against diabetic kidney disease via alleviation of oxidative stress and inflammation [J]. J Food Biochem, 2018, 43(8): e12727.
- [12] Zhang Q P, Olatunji O J, Chen H X, et al. Evaluation of the anti-diabetic activity of polysaccharide from *Cordyceps cicadae* in experimental diabetic rats [J]. Chem Biodivers, 2018, 15: e1800219.
- [13] 何亚红,何晓青,杨渊,等.蝉花对治疗糖尿病肾病的研究进展[J].黑龙江医药,2012,25(6):868-869.
- [14] 中华人民共和国卫生部药政局.新药(中药)治疗消渴病(糖尿病)临床研究的技术指导原则[J].中国医药学报,1990,5(4):76-78.
- [15] 林兰.中西医结合糖尿病学[M].北京:中国医药科技出版社.1999:91.
- [16] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J].中华糖尿病杂志,2018,10(1):4-67.
- [17] 徐锋,黄旭龙,吴红梅,等.基于网络药理学的肾气丸治疗糖尿病作用机制研究[J].中草药,2019,50(16):3880-3890.
- [18] 廖翠平,赵鹿,董世奇,等.小檗属植物抗糖尿病及糖尿病并发症的研究进展[J].药物评价研究,2019,42(5):1027-1032.
- [19] 陈光耀,方锦颖,郑思思,等.中药葛根对糖尿病的相关研究进展[J].时珍国医国药,2017,28(11):2716-2718.
- [20] 张再超,叶希韵,徐敏华,等.葛根黄酮降血糖防治糖尿病并发症的实验研究[J].华东师范大学学报:自然科学版,2010(2):77-126.