

益肾化湿颗粒联合雷公藤多苷片治疗糖尿病肾病的疗效研究

傅奕^{1,2}, 陈帮明¹, 李鑫^{2,3*}, 魏林¹, 吴兆东¹, 付义¹, 刘永芳¹

1. 九江市中医院, 江西 九江 332000

2. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410007

3. 湖南中医药大学中医诊断学湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410208

摘要: **目的** 探讨益肾化湿颗粒联合雷公藤多苷片治疗糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)的疗效与安全性。**方法** 筛选九江市中医院 III~IV 期 DKD 患者, 随机分配入对照组(46 例)及治疗组(46 例)。在常规治疗基础上, 对照组给予雷公藤多苷片, 治疗组在对照组基础上施予益肾化湿颗粒, 治疗持续 3 个月。检测并比较各组治疗前后尿微量蛋白、血清白蛋白、尿素氮、肌酐、血脂、尿 IgG4、尿视黄醇结合蛋白改变。评估并记录中医证候积分。检测治疗后血常规、肝功能、细胞免疫, 记录不良反应发生情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别是 73.91%、86.96%, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 对照组和治疗组尿微量蛋白、尿素氮、血肌酐水平较治疗前明显降低。治疗后, 治疗组尿微量蛋白为(178.65 ± 31.72) mmol/L、尿素氮为(7.63 ± 2.15) mmol/L、血肌酐水平为(85.68 ± 14.74) μ mol/L, 较对照组明显降低($P<0.05$)。治疗后, 治疗组和对照组血清白蛋白、三酰甘油、总胆固醇水平均明显改善($P<0.05$)。且治疗组血清白蛋白水平显著高于对照组($P<0.05$), 三酰甘油、总胆固醇水平显著低于对照组($P<0.05$)。治疗后, 治疗组尿 IgG4、尿视黄醇结合蛋白水平较对照组显著降低($P<0.05$); 治疗组白细胞、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平显著高于对照组($P<0.05$), 谷氨酰转氨酶、天门冬氨酸转氨酶及 CD8⁺水平显著低于对照组($P<0.05$)。治疗后, 治疗组中医证候积分显著低于对照组($P<0.05$)。治疗组不良反应发生率低于对照组($P<0.05$)。**结论** 益肾化湿颗粒联合雷公藤多苷片治疗 DKD 具有增效减毒作用。

关键词: 糖尿病肾病; 益肾化湿颗粒; 雷公藤多苷片; 联合用药; 疗效评价; 安全性

中图分类号: R28

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2020)23-6045-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.23.017

Clinical efficacy and safety evaluation of diabetic nephropathy treatment with Yishen Huashi Granule combined with Tripterygium wilfordii polyglycosides Tablet

FU Yi^{1,2}, CHEN Bang-ming¹, LI Xin^{2,3}, WEI Lin¹, WU Zhao-dong¹, FU Yi¹, LIU Yong-fang¹

1. Jiujiang Hospital of Chinese Medicine, Jiujiang 332000, China

2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China

3. Hunan Provincial Key Laboratory of Diagnostics of Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Abstract: **Objective** To study the clinical efficacy and safety of Yishen Huashi Granule (YHG) combined with Tripterygium wilfordii polyglycosides tablet (TWP) in the treatment of diabetic kidney disease (DKD). **Methods** A total of 92 DKD patients in the stage of III~IV were selected from the department of nephropathy of the Jiujiang Hospital of Chinese Medicine. These patients were randomly divided into the observation group (46 cases) and the control group (46 cases). The observation group was treated with conventional therapy combined with TWP, and the control group was treated with TWP combined with YHG based on conventional therapy, both groups were continuously treated for three months. The urinary microprotein, serum albumin, urea nitrogen, creatinine, triglyceride, total cholesterol, urine IgG4, and urinary retinol binding protein were detected before and after treatment. The TCM syndrome score was evaluated and recorded. Blood routine, liver function, cellular immunity were detected after treatment. The recurrence and metastasis events were followed up and recorded. **Results** After treatment, the total effective rate of the control group and the treatment group were 73.91% and 86.96% respectively, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). Moreover, the levels of urinary microprotein, urea nitrogen and creatinine were (178.65 ± 31.72) mmol/L,

收稿日期: 2020-06-25

基金项目: 江西省科技厅一般项目(S2016SFYBG0294); 江西省卫生健康委科技计划(20204305); 江西省中医药科研计划(2019A395)

作者简介: 傅奕, 博士研究生, 研究方向为中医药治疗肾病。E-mail: 17707021828@163.com

*通信作者: 李鑫, 助理研究员, 研究方向为免疫疾病的分子诊断与精准治疗。E-mail: lixin20082005@163.com

(7.63 ± 2.15) mmol/L and (85.68 ± 14.74) μ mol/L, respectively, which were significantly lower in the treatment group when compared with control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum albumin, triglyceride, and total cholesterol in the treatment and control groups were significantly improved ($P < 0.05$). The serum albumin level in the treatment group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$), and the TG and TC levels were significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The urine IgG4, and urinary retinol binding protein in the observation group were significantly reduced than those in the control group ($P < 0.05$). The white blood cell, and $CD4^+$ in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The AST, ALT, and $CD8^+$ in the observation group were significantly reduced than those in the control group ($P < 0.05$). TCM syndrome score in the observation group were lower than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** YHG combined with TWP have the effect of increasing the efficacy and reducing the toxicity in the treatment of DKD.

Key words: diabetic nephropathy; Yishen Huashi Granule; Tripterygium wilfordii polyglycosides Tablet; combination therapy; evaluation clinical efficacy; safety

糖尿病肾病 (diabetic kidney disease, DKD) 是介导终末期肾衰竭的首要病因, 也是糖尿病重要并发症和主要死因^[1]。流行病学调查表明, 中国有30%~50%糖尿病患者因病情迁延而出现 DKD^[2]。DKD 早期病变隐匿, 后期进展迅速^[3]。因此, 延缓 DKD 进展对于改善患者生存质量具重大意义。

肾小球的高滤过是 DKD 始动因素, 蛋白尿及肾纤维化则是 DKD 进展的重要因素^[4]。改善肾小球的高滤过、减少蛋白尿是 DKD 治疗关键策略。当前, 西医治疗措施主要包括生活调摄、降糖和血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体类药物干预, 然而并不能有效延缓 DKD 进展。临床证实雷公藤多苷片可有效控制尿蛋白、延缓 DKD 进展, 但其具肝脏损伤、胃肠道反应、性腺抑制等不良反应^[5]。益肾化湿颗粒具升阳健脾、益肾化湿之功效, 是慢性肾小球肾炎常用治疗药物^[6-7], 新近亦有尝试将其用于 DKD 早期的辅助治疗^[8]。本科室前期小样本研究 (非随机) 显示, 在降糖、调脂、降压等常规治疗基础上, 采用益肾化湿颗粒联合雷公藤多苷片治疗 III~IV 期 DKD, 收效甚佳。因此, 本研究依据随机、平行、对照原则, 全面评价益肾化湿颗粒联合雷公藤多苷片治疗 DKD 疗效与安全性, 为其临床应用提供证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2018年4月—2020年1月九江市中医院肾病科收治的 III~IV 期 DKD 住院患者 97 例, 筛选失败 5 例, 入选 92 例。其中 III 期 24 例, IV 期 68 例; 男 53 例, 女 39 例, 年龄 18~70 岁, 平均年龄 (38.3 ± 23.2) 岁; 病程 10 个月~16 年, 平均 (5.6 ± 4.4) 年。本项目已通过九江市中医院伦理委员会审查通过 (No.JJSZY2018002)。

1.2 分组方法

按就诊时间, 利用随机数字表随机分为治疗组 (46 例) 和对照组 (46 例)。治疗组 III 期 11 例, IV 期 35 例, 其中男 25 例, 女 21 例, 年龄 19~67 岁, 平均年龄 (37.6 ± 22.3) 岁; 病程 11 个月~16 年, 平均 (5.7 ± 4.6) 年; 对照组 III 期 13 例, IV 期 33 例, 其中男 28 例, 女 18 例, 年龄 17~70 岁, 平均年龄 (38.7 ± 23.6) 岁; 病程 10 个月~15 年, 平均 (5.5 ± 4.6) 年。两组性别、年龄、病程、分期等无显著差异。

1.3 纳入与排除标准

1.3.1 纳入标准 ①符合 III~IV 期 DKD 西医诊断; ②年龄 18~70 岁; ③知情同意, 自愿参与。

1.3.2 排除标准 ①原发性及其他继发性肾小球疾病; ②合并有心、脑、肝和造血系统等严重原发性疾病者; ③年龄在 18 岁以下或 70 岁以上者, 对生育有需要者, 妊娠及哺乳期妇女; ④服用其他影响疗效判定药物 (如强的松、环磷酰胺) 者。

1.4 诊断标准

1.4.1 西医诊断 符合 Mogensen 的 DKD 分期诊断标准^[9]。III 期: 尿白蛋白排泄率 (urinary albumin excretion rate, UAER) 持续 $20 \sim 200 \mu\text{g}/\text{min}$, 肾小球滤过率正常。IV 期: 大量蛋白尿, $\text{UAER} > 200 \mu\text{g}/\text{min}$, 大量 $> 0.5\text{g}$, 肾小球滤过率开始下降, 后期可下降至 $20 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 。

1.4.2 中医诊断 符合《中医内科疾病诊疗常规》中 DKD 诊断标准。主症: 神疲乏力、口干咽燥; 次症: 腰膝酸软、自汗盗汗、口唇紫黯、舌胖大有齿痕。

1.5 治疗方法

对照组: 给予基础治疗①采用西医治疗常规方法, 包括饮食疗法、降糖、降压、调脂、调节水电

解质及酸碱失衡；②使用 ACEI/ARB 类药物等控制血压和降低蛋白尿；③口服降脂药以控制脂代谢紊乱。在基础治疗同时，口服雷公藤多苷片（上海复旦复华药业，10 mg/片，批号 20180720、20190605），20 mg/次，3 次/d，维持治疗 3 个月。治疗组：在对照组治疗基础上加益肾化湿颗粒（广东康臣药业有限公司，10 g/袋、批号 20180215、20190508），1 袋/次，3 次/d，维持治疗 3 个月。

1.6 疗效标准^[5]

显效：临床症状、体征基本消失，肾功能改善显著，血清肌酐下降 $\geq 30\%$ ，尿蛋白正常，或尿微量蛋白减少 2/3；有效：临床症状、体征有改善，肾功能有所改善， $10\% \leq$ 血清肌酐下降 $< 30\%$ ，尿微量蛋白减少 1/3；无效：临床症状无变化或加重，肾功能无明显好转或恶化，血清肌酐下降 $< 10\%$ 或升高，尿微量蛋白减少不明显或上升。

总有效率=(显效例数+有效例数)/患者总例数

1.7 观察指标

1.7.1 肝肾功能、血生化和血脂 首次服药前及服药末次结束后，嘱患者次日清晨空腹，采集静脉血，采用全自动生化仪检测尿微量蛋白、尿素氮（BUN）、肌酐（Scr）、血清白蛋白、三酰甘油（triglyceride，TG）、总胆固醇（total cholesterol，TC）以及谷氨酸氨基转移酶（ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（AST）。

1.7.2 尿特异性指标 首次服药前及服药末次结束后，嘱患者次日留晨尿，检测尿 IgG4、尿视黄醇结合蛋白（retinol binding protein，RBP）含量。

1.7.3 血常规、肝功能和淋巴细胞亚群 首次服药前及服药末次结束后，嘱患者次日清晨空腹，采集静脉血，采用血细胞分析仪检测血白细胞。采用 BD 流式细胞仪检测 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺表达量。

1.7.4 中医证候 参照《中药新药临床研究指导原则（2002 年修订）》^[10]，将患者症状及体征分为主症、次症，并根据严重程度分为无、轻、中、重 4 个等级，分别记 0、2、4、6 分。比较两组治疗前后中医证候积分。

上述所有检测均由九江市中医院检验科按照规程操作进行检测。

1.8 不良反应

每月检查血常规、肝功能、细胞免疫 1 次；并记录服药过程中所有不良反应。

1.9 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件包进行统计学处理和

分析。实验指标采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组间对比采用 χ^2 检验，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，用 t 检验。

2 结果

2.1 病例脱落情况

本研究纳入 92 例患者，试验完成时，治疗组病例数为 46 例，病例脱落 0 例，对照组例数为 46 例，病例脱落 0 例，患者依从性好。

2.2 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组显效 23 例，有效 17 例，无效 6 例，有效率达 86.96%；对照组显效 19 例，有效 15 例，无效 12 例，有效率达 73.91%，治疗组总有效率显著高于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	46	19	15	12	73.91
治疗	46	23	17	6	86.96*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.3 两组肾功能、血生化和血脂水平的比较

治疗后，两组尿微量蛋白、BUN、Scr 水平均较治疗前显著降低（ $P < 0.05$ ），且治疗组较对照组改善更显著（ $P < 0.05$ ）。结果见表 2。治疗后，两组血清白蛋白水平升高（ $P < 0.05$ ），TG 及 TC 水平均较治疗前显著降低（ $P < 0.05$ ）。且治疗组血清白蛋白水平显著高于对照组、TG 及 TC 水平显著低于对照组（ $P < 0.05$ ）。结果见表 3。

2.4 两组尿 IgG4、RBP 水平的比较

治疗后，两组尿 IgG4、RBP 水平均较治疗前显著降低（ $P < 0.05$ ），治疗组改善情况显著优于对照组（ $P < 0.05$ ）。结果见表 4。

2.5 两组血白细胞、肝功能、淋巴细胞亚群情况比较

治疗后，对照组 WBC、CD4⁺均较治疗前降低（ $P < 0.05$ ），CD8⁺水平较治疗前升高（ $P < 0.05$ ）。治疗组变化不显著。治疗后，治疗组 WBC、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺表达量显著高于对照组（ $P < 0.05$ ），CD8⁺表达量低于对照组（ $P < 0.05$ ）。治疗后，对照组 AST、ALT 水平均升高，且治疗组水平显著低于对照组（ $P < 0.05$ ）。见表 5。

2.6 两组中医证候积分比较

治疗后，治疗组及对照组中医证候积分均较治疗前降低（ $P < 0.05$ ），且治疗组积分显著低于对照组（ $P < 0.05$ ）。结果见表 6。

表 2 两组尿微量蛋白、肾功能的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 46$)Table 2 Effect on urinary microalbuminuria and renal function ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

组别	时间	尿微量蛋白/(mmol·L ⁻¹)	BUN/(mmol·L ⁻¹)	Scr/(μmol·L ⁻¹)
对照	治疗前	576.62±48.87	14.42±2.33	123.86±23.57
	治疗后	283.67±46.34 [△]	11.64±2.26 [△]	103.63±12.06 [△]
治疗	治疗前	587.30±52.19	14.25±2.46	125.64±25.58
	治疗后	178.65±31.72 ^{△*}	7.63±2.15 ^{△*}	85.68±14.74 ^{△*}

与同组治疗前比较: [△] $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ^{*} $P < 0.05$ [△] $P < 0.05$ vs pre-treatment; ^{*} $P < 0.05$ vs the control group after treatment.表 3 两组血清白蛋白、TG 及 TC 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 46$)Table 3 Effect on serum albumin, triglyceride and cholesterol levels ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

组别	时间	血清白蛋白/(g·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)
对照	治疗前	31.26±4.53	3.29±1.58	6.51±0.85
	治疗后	33.27±4.52 [△]	2.82±0.74 [△]	5.67±0.53 [△]
治疗	治疗前	30.02±5.23	3.35±1.21	6.65±0.79
	治疗后	38.63±4.68 ^{△*}	1.76±0.71 ^{△*}	3.74±0.47 ^{△*}

与同组治疗前比较: [△] $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ^{*} $P < 0.05$ [△] $P < 0.05$ vs pre-treatment; ^{*} $P < 0.05$ vs the control group after treatment表 4 两组治疗前后尿 IgG4、RBP 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 46$)Table 4 Comparison of urinary IgG4 and RBP levels in pre-treatment and after treatment between the control group and the therapeutic group ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

组别	时间	IgG4/(μg·mmol ⁻¹)	RBP/(mmol·L ⁻¹)
对照	治疗前	17.849±4.827	625.87±52.76
	治疗后	9.425±4.573 [△]	213.64±51.38 [△]
治疗	治疗前	18.635±5.168	672.25±53.27
	治疗后	5.247±2.214 ^{△*}	67.63±43.37 ^{△*}

与同组治疗前比较: [△] $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ^{*} $P < 0.05$ [△] $P < 0.05$ vs pre-treatment; ^{*} $P < 0.05$ vs the control group after treatment

2.7 两组不良反应比较

治疗组胃肠道反应 2 例, 肝脏损伤 4 例, 白细胞下降 1 例, 月经紊乱 3 例, 感染 4 例, 不良反应发生率为 30.43%; 对照组胃肠道反应 6 例, 肝脏损伤 8 例, 白细胞下降 2 例, 月经紊乱 9 例, 感染 5 例, 不良发生率为 65.22%。两组不良反应均为轻症, 对症处理后均不影响继续服药。治疗组不良反应发生率低于对照组 ($P < 0.05$)。

3 讨论

依据其临床特征, DKD 属于中医学“水肿”“肾

表 5 两组血白细胞、肝功能、淋巴细胞亚群情况 ($\bar{x} \pm s, n = 46$)Table 5 The status of white blood cell, liver function and lymphocyte subsets in the two groups ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

组别	时间	WBC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	AST/(U·L ⁻¹)	ALT/(U·L ⁻¹)	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照	治疗前	6.79±1.27	21.37±5.31	22.74±11.35	47.22±3.88	24.97±2.65	1.82±0.53
	治疗后	5.34±1.57 [△]	31.51±7.73 [△]	32.73±11.62 [△]	41.31±3.78 [△]	28.73±3.28 [△]	1.61±0.43
治疗	治疗前	6.87±1.33	21.25±5.46	22.61±11.09	47.53±4.17	25.16±2.54	1.79±0.61
	治疗后	6.73±1.25 [*]	23.23±6.17 [*]	23.84±12.43 [*]	46.45±4.62 [*]	23.27±2.67 [*]	1.75±0.52 [*]

与同组治疗前比较: [△] $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ^{*} $P < 0.05$ [△] $P < 0.05$ vs pre-treatment; ^{*} $P < 0.05$ vs the control group after treatment

消”范畴。中医学认为 DKD 以脾肾亏虚为本, 水湿、瘀血、痰浊为标。治疗上多注重补脾益肾、祛湿利水。益肾化湿颗粒化裁于《脾胃论》, 方以黄芪升阳固表、益气利水; 人参、白术、半夏、茯苓、陈皮、炙甘草取自六君子汤, 以人参替党参, 益气健脾、燥湿化痰; 柴胡、独活、羌活、防风为升阳

祛风之药, 发挥升举清阳之功; 泽泻降浊邪, 祛下焦湿浊, 升降相辅, 条畅气机。黄连清热燥湿; 白芍固护阴液, 防升阳祛风燥湿太过; 全方共奏益肾健脾、升阳化湿、祛风利水之功效^[11]。

雷公藤多苷片主要成分为雷公藤多苷, 既是药效成分, 也是毒性成分。循证研究显示, 雷公藤多苷片

表 6 两组中医证候积分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

Table 6 Effect on symptom scores of Chinese Medicine ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

组别	时间	中医证候积分
对照	治疗前	21.14±4.73
	治疗后	18.75±5.43 [△]
治疗	治疗前	20.53±4.87
	治疗后	12.27±5.46 ^{△*}

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

[△] $P < 0.05$ vs pre-treatment; ^{*} $P < 0.05$ vs the control group after treatment

可一定程度降低 DKD 患者 Scr、BUN, 延缓肾功恶化, 但其具有胃肠道反应、肝肾损害等诸多不良反应^[12]。

本研究显示, 益肾化湿颗粒与雷公藤多苷片联合用药组较雷公藤多苷片组显著降低尿微量蛋白、尿素氮、血肌酐, 提示联合用药对于肾功能的改善更显著。血清白蛋白是维持人正常营养状态和维持血管内外胶体渗透压的平衡的重要物质, 白蛋白降低, 提示机体营养状态差, 并出现组织水肿^[13]。研究发现, 治疗组血清白蛋白含量高于对照组, 提示, 联合用药显著改善机体状态, 改善组织水肿。脂代谢紊乱是 DKD 的病理因素之一, TG 及 TC 是常见脂代谢检测指标。研究显示, 益肾化湿颗粒与雷公藤多苷片联合用药组及雷公藤多苷片组 TG 及 TC 含量均显著降低, 提示 TG 及 TC 两者均可改善脂代谢, 联合用药教单用改善明显, 提示联合用药对于血脂的改善更显著。尿 IgG4 是肾小球损伤标志物, 预示肾小球滤过屏障的破坏^[14], 尿视黄醇结合蛋白是肾小球滤过功能受损的标志物^[15], 本研究显示, 治疗组尿 IgG4 及尿视黄醇结合蛋白含量较对照组低, 提示联合用药组在改善肾小球损伤后的滤过功能方面优于对照组。综上, 研究结果提示益肾化湿颗粒联合雷公藤多苷片治疗 DKD 具有协同增效作用。

安全性评价显示, 治疗组 WBC、CD4⁺含量较对照组高, AST、ALT、CD8⁺均较对照组低, 提示益肾化湿颗粒与雷公藤多苷片联合用药对自身免疫系统的抑制作用弱于对照组。研究结果表明, 益肾化湿颗粒联合雷公藤多苷片组的不良反应发生率显著低于对照组, 提示联合用药可降低药物不良反应。

综上, 益肾化湿颗粒联合雷公藤多苷片治疗 DKD 具有增效减毒作用, 由于研究样本量限制, 其详尽作用机制尚有待进一步研究。

参考文献

[1] Hayder Z S, Kareem Z S. Resistin hormone in diabetic

kidney disease and its relation to iron status and hepcidin [J]. *Int Urol Nephrol*, 2020, 52(4): 749-756.

- [2] Cherney D Z, Tuttle K R. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes and safety in diabetic kidney disease: liraglutide and diabetic kidney disease [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020, 15(4): 444-446.
- [3] 中华医学会糖尿病分会微血管并发症工作组. 糖尿病肾病防治专家共识 (2014 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(11): 792-801.
- [4] Harlan S M, Heinz-Taheny K M, Overstreet J M, et al. Pathological and transcriptome changes in the ReninAngiotensin/dbuNx model of advanced diabetic kidney disease exhibit features of human disease [J]. *Toxicol Pathol*, 2018, 46(8): 991-998.
- [5] Ren D, Zuo C, Xu G. Clinical efficacy and safety of *Tripterygium wilfordii* Hook in the treatment of diabetic kidney disease stage IV: A meta-analysis of randomized controlled trials: Erratum. [J]. *Medicine* (Baltimore), 2019, 98(17): e15486.
- [6] 李惠, 刘建林, 王慧超, 等. 益肾化湿颗粒配合贝那普利对慢性肾小球肾炎患者炎症因子与肾功能改善的影响 [J]. *抗感染药学*, 2020, 17(4): 591-593.
- [7] 周娟. 氯沙坦钾联合益肾化湿颗粒治疗慢性肾小球肾炎的临床效果 [J]. *深圳中西医结合杂志*, 2018, 28(19): 51-52.
- [8] 涂元宝, 李传平, 高磊. 益肾化湿颗粒辅助治疗早期糖尿病肾病的疗效及安全性分析 [J]. *世界中医药*, 2020, 15(7): 1042-1046.
- [9] Mogensen C E, Schmitz A, Christensen C K. Comparative renal pathophysiology relevant to IDDM and NIDDM patients [J]. *Diabetes Metab Rev*, 1988, 4(5): 453-483.
- [10] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [11] 李惠, 刘建林, 牛聪, 等. 益肾化湿颗粒治疗糖尿病肾病的效果及对肾小管损伤的影响 [J]. *罕少疾病杂志*, 2020, 27(3): 51-54.
- [12] 张梦久, 柳红芳, 郭燕, 等. 雷公藤多苷治疗糖尿病肾脏病临床疗效及安全性的 Meta 分析 [J]. *医学综述*, 2020, 26(9): 1828-1836.
- [13] Duffy M, Jain S, Harrell N, et al. albumin and furosemide combination for management of edema in nephrotic syndrome: A review of clinical studies [J]. *Cells*, 2015, 4(4): 622-630.
- [14] Jiang X, Zhang Q, Wang H B, et al. Associations of urinary, glomerular, and tubular markers with the development of diabetic kidney disease in type 2 diabetes patients [J]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32(1): e22191.
- [15] Abbasi F, Moosaie F, Khaloo, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and retinol-binding protein-4 as biomarkers for diabetic kidney disease. [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2020, 45(2): 222-232.