

• 循证医学与临床用药 •

Meta 分析关联网药理学的补肾活血汤治疗糖尿病肾病的临床评价及其潜在作用机制探析

王倩, 何涛, 周佳丽, 刘宁, 汤爽, 刘传鑫*, 黄建梅*

北京中医药大学中药学院, 北京 100029

摘要: **目的** 整合 Meta 分析和网络药理学策略, 评价补肾活血汤治疗糖尿病肾病的临床疗效, 初步探索其干预机制。**方法** 首先通过 Meta 分析, 全面检索补肾活血汤治疗糖尿病肾病随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 研究的中英文文献, 基于纳排标准, 确定定量文献, 采用 Review Manager 对纳入数据统计分析; 然后基于网络药理学, 筛选补肾活血汤中的化学成分及其作用靶点、疾病靶点、共有靶点等相关信息, 随后基于生物信息学技术, 进行关键通路的相关注释, 探讨补肾活血汤干预糖尿病肾病的潜在机制。**结果** 共纳入 19 篇 RCTs 文献, 共计 1502 例受试者, Meta 分析结果显示, 在有效率、血糖、血脂以及肾功能指标方面, 治疗组优于对照组, 具有统计学差异 ($P < 0.05$); 通过在线数据库共得到 559 个化学成分和 2306 个潜在靶标, 其中 201 个成分、145 个靶标和 185 条通路与干预的糖尿病肾病关系极为密切, 主要涉及晚期糖基化终末产物/AGEs 受体 (advanced glycation end products/AGEs receptor, AGE-RAGE) 信号通路、胰岛素抵抗、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 信号通路等分子过程。**结论** 现有证据表明, 在西医常规治疗基础上加用补肾活血汤能提高糖尿病肾病的临床疗效, 并在降糖、调血脂和保护肾功能方面具有一定优势, 但整体证据级别较低, 仍需进行大规模、多中心的 RCTs 进一步支持; 补肾活血汤干预糖尿病肾病是多成分、多靶标共同作用的综合性结果, 其主要通过干预氧化应激、炎症反应、多元醇通路、胰岛素途径、糖脂代谢、细胞凋亡等途径达到治疗糖尿病肾病的目的。在 Meta 分析和网络药理学联合应用的基础上进行了科研尝试, 也为其他药物的临床评价及机制研究提供参考。

关键词: 补肾活血汤; 糖尿病肾病; Meta 分析; 网络药理学; 临床评价; 潜在作用机制

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)06-1692-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.06.019

Integrated Meta analysis and network pharmacology to investigate clinical evaluation and potential mechanism of Bushen Huoxue Decoction in treatment of diabetic nephropathy

WANG Qian, HE Tao, ZHOU Jia-li, LIU Ning, TANG Shuang, LIU Chuan-xin, HUANG Jian-mei

School of Traditional Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Abstract: Objective Meta analysis and network pharmacology were integrated to evaluate the clinical effect of Bushen Huoxue Decoction (补肾活血汤) in the treatment of diabetic nephropathy. **Methods** First of all, through Meta analysis, the Chinese and English literature on the treatment of diabetic nephropathy RCTs by Bushen Huoxue Decoction was searched comprehensively. Based on the criteria of inclusion and exclusion, the quantitative literature was determined, and the statistical analysis of the included data was carried out by Review Manager. Secondly, based on the network pharmacology, the chemical components were screened out, the target of action, the target of disease, the common target and other related information in Bushen Huoxue Decoction. Then, based on the bioinformatics technology, the key pathway was annotated, and the potential mechanism of Bushen Huoxue Decoction

收稿日期: 2020-09-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81774014)

作者简介: 王倩 (1997—), 女, 蒙古族, 内蒙古锡林郭勒盟人, 硕士研究生, 研究方向为中药质量控制与体内分析。

E-mail: wq970722@163.com

*通信作者: 刘传鑫, 男, 博士, 研究方向为糖尿病及临床用药风险。E-mail: 15222003775@163.com

黄建梅, 女, 教授、博士生导师, 研究方向为中药质量控制及药物代谢。E-mail: huangjm@bucm.edu.cn

in the intervention of diabetic nephropathy was discussed. **Results** A total of 1502 subjects were included in 19 RCTs literature. The results of Meta-analysis showed that the treatment group was superior to the control group in terms of effective rate, blood glucose, blood lipid, and renal function index ($P < 0.05$); A total of 559 chemical components and 2306 potential targets were obtained through online database, including 201 components, 145 targets, and 185 channels, which were closely related to intervention of diabetic nephropathy. It was mainly involved in advanced glycation end products/AGEs receptor (AGE-RAGE) signaling pathway, insulin resistance, tumor necrosis factor (TNF) signaling pathway, mitogen activated protein kinase (MAPK) signaling, and other molecular events. **Conclusion** Conventional western medicine plus Bushen Huoxue Decoction can improve the clinical effect of diabetic nephropathy and show some advantages in reducing blood sugar, lipid, and protecting renal function, but the overall level of evidence is low, still need large-scale, multi-center RCT for further support; Bushen Huoxue Decoction dry pre diabetic nephropathy is a comprehensive result of multi-component, multi-target interaction, the treatment of diabetic nephropathy is mainly achieved by the intervention of oxidative stress, inflammatory response, polyol pathway, insulin pathway, apoptosis and other ways. This study is a research attempt based on the combination of Meta analysis and network pharmacology, and also provides reference for clinical evaluation and mechanism research of other drugs.

Key words: Bushen Huoxue Decoction; diabetic nephropathy; Meta analysis; network pharmacology; clinical assessment; potential mechanism of action

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy) 是一类由糖尿病所诱发的肾脏疾病, 临床表现为肾动脉压增高, 肾小球增生, 基底膜增厚, 肾小球高灌注, 肾脏功能失常等^[1]。现代流行病学的研究表明, 由于糖尿病肾病的隐蔽性, 待其病理活检确诊时多已进入中晚期, 具有较大的治疗难度, 且患者预后较差^[2]。目前, 糖尿病肾病的诊疗环境以西医药为主流, 其通常采取调血脂、降血压、控制血糖、改善微循环等方法以减缓糖尿病肾病的病程。然而, 其治疗往往未能达到满意疗效, 且长期服用会导致肝肾损伤、致敏等诸多副作用^[3]。

补肾活血汤出自《伤科大成》, 方中君药为黄芪, 臣药为丹参, 佐使药为白术、茯苓、山药、菟丝子、川芎、怀牛膝、泽泻, 是典型的补肾活血类方剂^[4], 其具有补肾壮筋、活血止痛之功效。目前, 已有部分研究发现, 补肾活血汤可改善糖代谢, 调控血脂水平^[5], 但仍然缺乏足够的循证依据, 且干预机制尚不明确。

基于以上研究现状, 本研究首先基于 Meta 分析, 以西医常规诊疗为对照组, 补肾活血汤联合常规诊疗为观察组, 对 2 组的治疗效果进行评价, 全面综合地分析其对糖尿病肾病患者的血糖、血脂、血压等结局指标的影响, 为临床应用提供循证支持。此外, 在 Meta 分析的基础上, 进一步应用网络药理学方法, 初步探索补肾活血汤治疗糖尿病肾病的潜在作用机制, 为后续分子生物学研究提供参考。

1 方法

1.1 Meta 分析

1.1.1 文献纳入标准 研究人群应符合 2019 年世

界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 公布的糖尿病诊断标准^[6], 即空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL), 餐后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL); 尿白蛋白/肌酐高于 30 mg/g 持续超过 3 个月或估算肾小球滤过率 < 60 mL/(min \cdot 1.73 m²) (糖尿病肾病) 或尿微量白蛋白排泄率在 20~200 μ g/mL (早期糖尿病肾病)。所有研究人群无年龄、性别以及糖尿病病程的严格限制。所有纳入研究均为临床随机对照试验。

1.1.2 文献排除标准 动物实验、文献综述、回顾性研究、重复发表的文献; 临床研究设计不设对照组, 非临床随机对照试验; 患者具有其他肾脏合并症 (如原发性肾病)。

1.1.3 干预措施 对照组采用西医对症基础方法 (如基础糖尿病教育, 给予卡托普利或缬沙坦等) 治疗糖尿病肾病; 试验组在对照组基础上加用中药补肾活血汤干预糖尿病肾病。

1.1.4 结局指标 空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白、三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白、24 h 尿微量蛋白排泄量、血肌酐。

1.1.5 文献检索策略 全面检索中文期刊 4 大数据库: 中国知网 (CNKI, <https://www.cnki.net/>)、维普资讯中文期刊服务平台 (VIP, <http://www.cqvip.com/>)、万方期刊数据库 (WANGFANG, <http://www.wanfangdata.com.cn/index.html>) 和中国生物医学文献数据库 (Sinomed, <http://www.sinomed.ac.cn/>); 英文 3 大数据库: Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)、Cochrane Library (<https://www.cochrane.org/>)

welcome)和 Web of Science (<http://isiknowledge.com>)。

检索文献语种仅限于中英文,检索时间从各数据库建库至2020年5月。具体检索方式如下:主题词结合自由词(同义词),中文检索词有“补肾活血汤”“糖尿病肾病”等。英文检索词有“Bushenhuoxue Decoction”“diabetic nephropathy”等。

1.1.6 文献筛选及其质量评价 将上述得到的所有文献,通过2位研究人员独立按照纳入和排除标准分别阅读题目和摘要进行首次筛选,进一步查找并阅读全文进行二次筛选。随后,对符合纳入标准的文献基于数据提取表,分别提取相关数据。具体内容包 括:文献的题目、第1作者与通信作者、发表单位、发表时间、干预措施和观察指标等。由2位研究员“背对背”独立的按照Cochrane风险偏倚评估工具^[7]对纳入文献进行评价,其内容包括以下7个方面:①随机序列的产生;②分配隐藏;③对受试者和干预提供者施盲;④对结果评价者施盲;⑤结果数据不完整;⑥选择性结果报告;⑦其他偏倚来源。“low risk”表示低偏倚风险,“high risk”表示高偏倚风险,“unclear risk”表示依据文献提供的信息未能明确的风险判断。

1.1.7 数据统计与分析 采用Review Manager 5.3对上述文献进行Meta分析,首先对纳入文献进行异质性分析,若 $P \geq 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$ 可认为多个同类研究间具有同质性,选用固定效应模型进行分析;若 $P < 0.1$ 或 $I^2 > 50\%$ 时采用随机效应模型进行分析。计数资料采用比值比(odds ratio, OR),计量资料采用标准均数差(standard mean difference, SMD)表示,两者均用95%可信区间(credibility interval, CI)表达其疗效分析统计量。分析结果用森林图表示或在表格中列出结果,发表偏倚用漏斗图表示。

1.2 网络药理学方法

1.2.1 补肾活血汤化学成分库的建立 基于中药分子机制生物信息学分析工具(Bioinformatics Analysis Tool for Molecular Mechanism of Traditional Chinese Medicine, BATMAN-TCM, <http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/>)、中药系统药理学平台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology, TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)、中药综合数据库(Traditional Chinese Medicines Integrated Database, TCMID, <http://183.129.215.33/tcmid/>)等数据库收集补肾活血汤中各中药的化学成分,构建

其化学成分库。

1.2.2 “化学成分-靶标”数据库的构建 “化学成分-靶标”的构建来源于2个方面:(1)基于在线数据进行预测:通过STITCH (<http://stitch.embl.de/>)、DRAR-CPI (<http://cpi.bio-x.cn/drar/>)和Swiss Target Prediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>)预测补肾活血汤中化学成分的作用靶标。(2)基于中药数据库进行预测:通过TCMSP、BANTAMAN-TCM、TCMID等数据库筛选各化学成分作用靶标并进行整合,通过UniProt数据库(<https://www.uniprot.org/>)校正靶标为人源官方的标准基因名。

1.2.3 “糖尿病肾病-靶标”数据库的构建 通过在GeneCards数据库(<http://www.genecards.org/>)、比较基因组学毒理数据库(Comparative Toxicogenomics Database, CTD, <http://ctdbase.org/>)、治疗靶点数据库(Therapeutic Target Database, TTD, <http://db.idrblab.net/ttd/>)搜索栏中键入关键词“糖尿病肾病(diabetic nephropathy、diabetic kidney disease)”筛选已报道的、与糖尿病肾病相关且标记“marker/mechanism”的基因,去除重复项得到“糖尿病肾病-靶标”数据库。

1.2.4 蛋白互作网络的构建与分析 蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)基于String平台得以实现。将所获取的共有靶标导入String数据库,选择人源,打分默认0.4^[8],得到TSV格式,保留节点(Node1、Node)相关信息,随后导入Cytoscape分析相互作用网络。以节点反映网络中连接度(degree)的大小,得到靶标之间相互作用的数据。基于Cytoscape中的“network analyzer”整体网络进行拓扑学研究,degree为重要参考,进一步计算节点的连接度、接近中心性(closeness centrality, CC)和中介中心度(betweenness centrality, BC)共3个拓扑结构特征值,以寻找网络中的关键靶标。

1.2.5 基因本体论(gene ontology, GO)生物分析与京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析 为了揭示互作蛋白在基因功能上的富集情况,通过生物过程(biology process)、分子功能(molecular function)、细胞定位(cellular location)3个维度对基因进行说明与注释。通路分析采用KEGG,其可以直观检测靶标参与的通路。利用Cytoscape软件的Bingo插件和DAVID数据库(

gov/), 基于共有靶标筛选来源为人源、错误发现率 (false discovery rate, FDR) 低 ($P < 0.05$) 的关键通路和生物过程。

2 结果

2.1 Meta 分析结果

2.1.1 文献检索及纳入结果 基于上述检索策略, 共检索到 701 篇中英文文献, 去除重复后, 共得到 347 个唯一项, 其中中文文献 346 篇, 英文文献 1

篇。通过进一步阅读文献的题目、摘要和全文, 最终纳入 19 篇中文文献, 共计 1502 例患者。文献筛选流程及结果见图 1。

2.1.2 纳入文献基本特征 所纳入研究中年龄、性别、病程等基线比较无统计学差异 ($P > 0.05$), 具可比性。共纳入 19 项研究, 合计 1502 例患者, 其中试验组 757 例, 对照组 745 例, 具体信息见表 1。

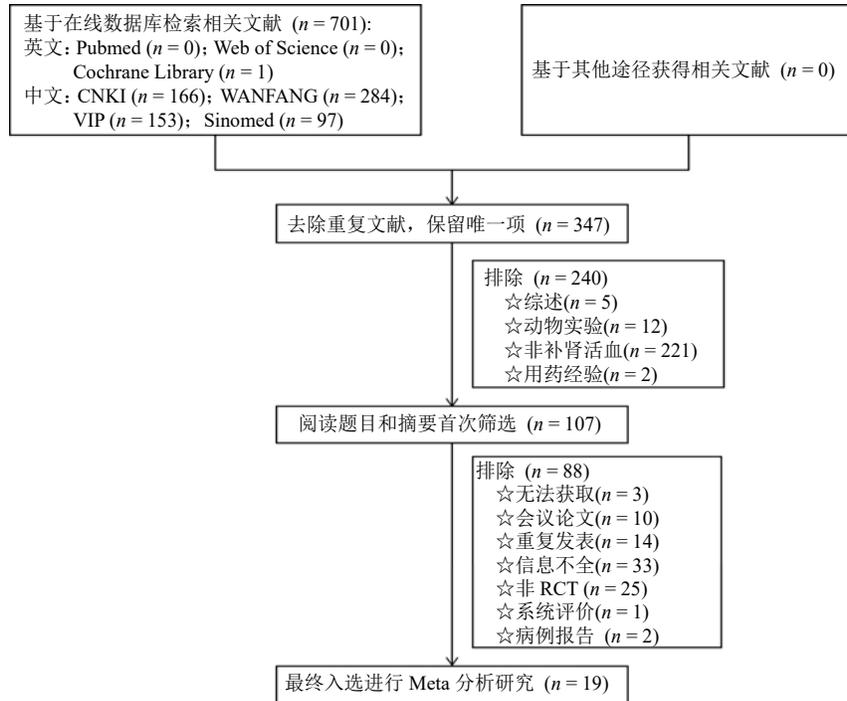


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Process of document screening

表 1 纳入文献的基线表征

Table 1 Baseline characterization of included literature

序号	纳入研究	样本量 (T/C)/例	性别 (M/F)/例	年龄/岁	病史/年	干预措施		疾病分期	结局指标
						T	C		
1	蔡丰穗 ^[8]	80 (40/40)	T: 25/15 C: 22/18	T: 49.0±4.8 C: 45.0±5.2	T: 7.8 (3~15) C: 7.5 (3~13)	常规治疗+补肾活血汤	常规治疗	未知	①②③④⑤⑥
2	高晓婧等 ^[9]	72 (36/36)	T: 22/14 C: 20/16	T: 52.07±5.93 C: 51.52±6.01	T: 5.16±1.57 C: 5.21±1.43	常规治疗+补肾活血汤	常规治疗	未知	⑤⑦⑧
3	郭春芳等 ^[10]	70 (35/35)	T: 17/18 C: 19/16	T: 52.0±2.7 C: 56.5±2.3	T: 7.6±1.5 C: 8.4±1.2	常规治疗+补肾活血汤	常规治疗	未知	①②③④⑩⑪
4	赖延青等 ^[11]	68 (36/32)	T: 21/15 C: 19/13	T: 52 (48~72) C: 53 (47~75)	T: 9.3 (6~20) C: 8.8 (6~22)	常规治疗+补肾活血汤	常规治疗	早期	⑦
5	刘香红等 ^[12]	116 (58/58)	T: 35/23 C: 29/29	T: 57.3±8.5 C: 56.1±9.4	T: 8.70±4.61 C: 9.15±5.73	常规治疗+补肾活血汤	常规治疗	未知	①⑥
6	秦艳等 ^[13]	78 (39/39)	T: 22/17 C: 20/19	T: 56.8±7.5 C: 57.1±7.4	T: 12.4±5.9 C: 12.0±5.7	常规治疗+卡托普利+补肾活血汤	常规治疗+卡托普利	未知	①③④⑤⑥⑨ ⑫⑬

续表 1

序号	纳入研究	样本量 (T/C)/例	性别 (M/F)/例	年龄/岁	病史/年	干预措施		疾病分期	结局指标
						T	C		
7	沈军 ^[14]	75 (38/37)	T: 19/19 C: 20/17	T: 56.73±6.27 C: 56.85±6.43	T: 9.02±2.13 C: 8.84±2.03	常规治疗+卡托普利+补肾活血汤	常规治疗+卡托普利	II~IV	⑤⑥⑦⑩
8	司福全等 ^[15]	65 (35/30)	T: 18/17 C: 17/13	T: 55.2±3.6 C: 56.0±3.5	T: 5.7±2.6 C: 6.2±2.6	常规治疗+补肾活血汤	常规治疗+安慰剂	未知	⑥⑧
9	涂卫民 ^[16]	45 (24/21)	T: 14/10 C: 13/8	T: 48.2±5.8 C: 44.6±4.2	T: 4.5±1.7 C: 5.2±2.1	常规治疗+卡托普利+补肾活血汤	常规治疗+卡托普利	未知	①②⑥
10	王安兴等 ^[17]	90 (45/45)	T: 25/20 C: 24/21	T: 52.13±12.36 C: 60.13±4.36	T: 5.23±2.87 C: 6.63±3.17	常规治疗+贝那普利+补肾活血汤	常规治疗+贝那普利	未知	⑦
11	徐好利 ^[18]	120 (60/60)	T: 35/25 C: 32/28	T: 45~82 C: 46~80	T: 5~22 C: 6~21	糖适平+盐酸贝那普利+补肾活血汤	糖适平+盐酸贝那普利	III、IV	①②③④⑦⑩
12	许成群 ^[19]	92 (46/46)	T: 26/20 C: 22/24	T: 48.8 (30~68) C: 51.2 (27~70)	T: 7.6 (3~16) C: 7.2 (4~17)	常规治疗+补肾活血汤	常规治疗	未知	⑥
13	姚新星 ^[20]	70 (35/35)	T: 17/18 C: 19/16	T: 56.71±0.83 C: 56.28±1.25	T: 8.02±1.05 C: 7.98±1.32	常规治疗+补肾活血汤	常规治疗	未知	①②③④⑬
14	袁沙沙等 ^[21]	100 (50/50)	T: 26/24 C: 25/25	T: 59.75±7.50 C: 58.6±8.1	T: 10.1±5.3 C: 9.8±6.1	常规治疗+补肾活血汤	常规治疗	未知	⑤⑥⑦⑩
15	张进进等 ^[22]	60 (30/30)	T: 16/14 C: 17/13	T: 50.31±6.26 C: 51.73±6.08	T: 16.56±5.92 C: 17.46±6.36	常规治疗+药用炭片+补肾活血汤	常规治疗+药用炭片	IV、V	⑩
16	张新丽等 ^[23]	62 (30/32)	T: 16/14 C: 18/14	T: 54.87±7.15 C: 55.03±7.36	T: 10.12±3.12 C: 9.79±2.73	常规治疗+缬沙坦+补肾活血汤	常规治疗+缬沙坦	III	①②③④⑤⑥ ⑨⑬⑭
17	朱思着 ^[24]	75 (38/37)	T: 24/14 C: 22/15	T: 57.24±2.81 C: 56.11±2.93	T: 6.5±0.6 C: 6.8±0.7	常规治疗+补肾活血汤	常规治疗	未知	⑪
18	房国伟 ^[25]	60 (30/30)	T: 21/9 C: 19/11	T: 60.73±10.19 C: 61.67±9.86	T: 15.87±7.33 C: 13.00±6.36	常规治疗+补肾活血汤	常规治疗	早中期	①②⑤⑦
19	孙毅 ^[26]	104 (52/52)	T: 28/24 C: 26/29	T: 59.75±7.50 C: 58.60±8.10	T: 10.1±5.3 C: 9.8±6.1	常规治疗+补肾活血汤	常规治疗	未知	①②⑤⑩

T-试验组 C-对照组 M-男性 F-女性 ①空腹血糖 ②餐后 2 h 血糖 ③三酰甘油 ④总胆固醇 ⑤糖化血红蛋白 ⑥24 h 尿蛋白排泄量 ⑦24 h 尿微量白蛋白排泄量 ⑧血流动力学 ⑨高密度脂蛋白 ⑩血肌酐 ⑪尿素氮 ⑫尿微量白蛋白与肌酐的比值 ⑬低密度脂蛋白 ⑭炎症因子

T-test group C-control group M-male F-female ①fasting blood sugar ②2 h postprandial blood glucose ③triglyceride ④total cholesterol ⑤glycosylated hemoglobin A1c ⑥24 h urinary albumin excretion rates ⑦24 h microalbuminuria ⑧hemodynamics ⑨high density lipoprotein ⑩serum creatinine ⑪blood urea nitrogen ⑫microalbumin creatinine ratio ⑬low density lipoprotein ⑭inflammatory factor

2.1.3 纳入研究的偏倚风险评价 基于 Cochrane 协作网所提供偏倚风险评估策略,对纳入的 19 篇中文文献进行系统的质量评价,评估结果采用“不清楚”“低风险”“高风险”进行描述。本研究所纳入的所有研究^[8-26]均提及了随机分组,其中 7 项研究^[8-9,12,20-22,26]明确描述了以速记数字表进行随机分组,因此给予“低风险”评价;1 项研究^[25]采用就诊顺序进行分组,属于伪随机范畴,给予“高风险”评价;其余 11 项研究均描述为随机数字的生成方式,无法判断随机方法是否正确,均给予“不清楚”

评价。所纳入的研究中均未提及分配隐藏,均给予“不清楚”评价。有 1 项研究^[15]说明了是否施盲,给予“低风险”评价,其余 18 项研究均未提及对受试者、研究员、结局测量人员施盲的方法,给予“不清楚”评价。

所纳入研究有 3 项^[11,14,15]未明确说明有效率,属结局指标不完整范畴,给予“高风险”评价,其余文献均未有明确的结局指标,数据完整,给予“低风险”评价。所纳入研究未发现有重复发表和已发表偏倚,给予“低风险”评价。其他偏倚未知,给

予“不清楚”评价，具体信息见图2。

2.1.4 临床综合有效率分析 所纳入的研究中，共有16项研究报道了临床综合有效率，同质性检验结果显示具有明确的同质性 [$Chi^2=8.15$, $df=15$ ($P=0.92$)], $I^2=0$], 因此基于固定效应模型进行分

析。结果显示，试验组与对照组比较，2组综合有效率具有统计学差异 [$OR=3.76$, $95\% CI (2.83, 4.99)$], $Z=9.17$, $P<0.000 01$], 即在常规治疗的基础上联合应用补肾活血汤可提高临床综合有效率，见图3。

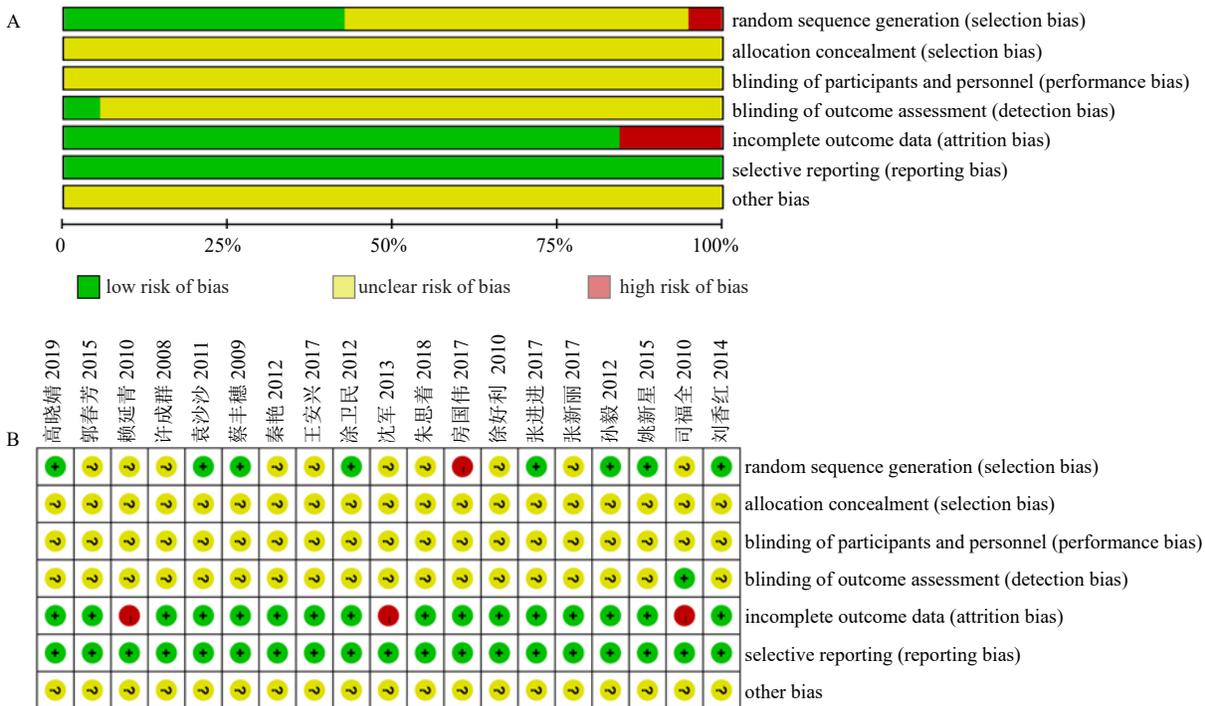


图2 所有纳入研究的整体偏倚风险 (A) 和具体偏倚风险 (B)
Fig. 2 Overall risk (A) and detailed risk (B) of bias in included studies

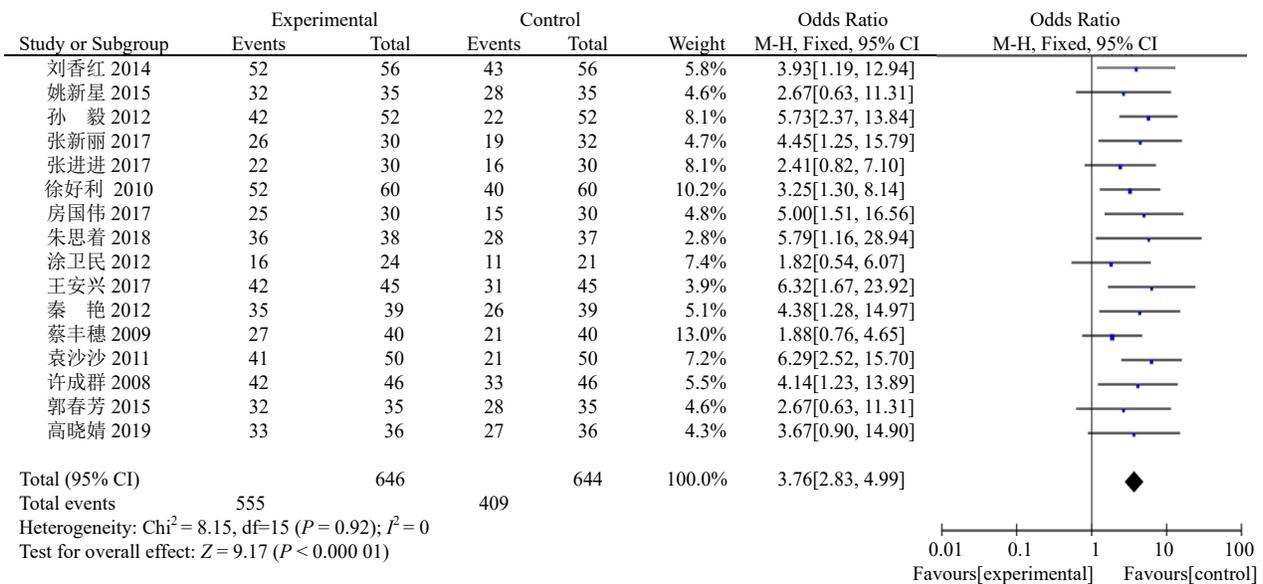


图3 临床综合有效率的组间比较森林图
Fig. 3 Forest plot of overall effective rate comparison among groups

2.1.5 调控血糖的疗效评价 基于 Meta 分析观察补肾活血汤调控糖尿病肾病空腹血糖的指标评价, 共纳入 10 项研究, 异质性检验结果为 $[\text{Chi}^2=40.80, \text{df}=9 (P<0.000\ 01), I^2=78\%]$, 故采用随机效应模型。Meta 分析结果(表 2)显示, 试验组与对照组比较, 2 组空腹血糖水平具有统计学差异 $[\text{SMD}=-0.72, 95\% \text{ CI}(-1.03, -0.41), P<0.000\ 01]$, 即在常规治疗的基础上联合应用补肾活血汤可降低空腹血糖水平。分析餐后 2 h 血糖指标, 共纳入 8 项研究, 异质性检验结果为 $[\text{Chi}^2=24.26, \text{df}=7 (P=0.001), I^2=71\%]$, 故采用随机效应模型。Meta 分析结果(表 2)显示, 试验组与对照组比较, 2 组餐后 2 h 血糖水平具有统计学差异 $[\text{SMD}=-0.65, 95\% \text{ CI}(-0.96, -0.34), P<0.000\ 1]$, 即在常规治疗的基础上联合应用补肾活血汤可降低餐后 2 h 血糖水平。分析糖化血红蛋白指标, 共纳入 7 项研究, 异质性检验结果为 $[\text{Chi}^2=113.95, \text{df}=6 (P<0.000\ 01), I^2=95\%]$, 故采用随机效应模型。Meta 分析结果(表 2)显示, 试验组与对照组比较, 2 组糖化血红蛋白水平具有统计学差异 $[\text{SMD}=-1.21, 95\% \text{ CI}(-2.03, -0.39), P=0.004]$, 即在常规治疗的基础上联合应用补肾活血汤可降低糖化血红蛋白水平。

2.1.6 调控血脂的疗效评价 基于 Meta 分析观察补肾活血汤调控糖尿病肾病三酰甘油的指标评价, 共纳入 6 项研究, 异质性检验结果为 $[\text{Chi}^2=101.04, \text{df}=5 (P<0.000\ 01), I^2=95\%]$, 故采用随机效应模型。Meta 分析结果(表 2)显示, 试验组与对照组比较, 2 组三酰甘油水平具有统计学差异 $[\text{SMD}=-1.24, 95\% \text{ CI}(-2.16, -0.33), P=0.008]$, 即在常规治疗的基础上联合应用补肾活血汤可降低三酰甘油水平。分析总胆固醇指标, 共纳入 6 项研究, 异质性检验结果为 $[\text{Chi}^2=25.48, \text{df}=5 (P=0.000\ 1), I^2=80\%]$, 故采用随机效应模型。Meta 分析结果(表 2)显示, 试验组与对照组比较, 2 组总胆固醇水平具有统计学差异 $[\text{SMD}=-1.30, 95\% \text{ CI}(-1.76, -0.85), P<0.000\ 01]$, 即在常规治疗的基础上联合应用补肾活血汤可降低总胆固醇水平。分析低密度脂蛋白指标, 共纳入 3 项研究, 异质性检验结果为 $[\text{Chi}^2=0.07, \text{df}=2 (P=0.97), I^2=0]$, 故采用固定效应模型。Meta 分析结果(表 2)显示, 试验组与对照组比较, 2 组低密度脂蛋白水平具有统计学差异 $[\text{SMD}=-0.85, 95\% \text{ CI}(-1.13, -0.57), P<0.000\ 01]$, 即在常规治疗的基础上联合

应用补肾活血汤可降低低密度脂蛋白水平。

2.1.7 调控肾功能的疗效评价 基于 Meta 分析观察补肾活血汤调控糖尿病肾病 24 h 尿蛋白排泄量的指标评价, 共纳入 7 项研究, 异质性检验结果为 $[\text{Chi}^2=42.82, \text{df}=6 (P<0.000\ 01), I^2=86\%]$, 故采用随机效应模型。Meta 分析结果(表 2)显示, 试验组与对照组比较, 2 组 24 h 尿蛋白排泄量水平具有统计学差异 $[\text{SMD}=-37.33, 95\% \text{ CI}(-43.66, -30.99), P<0.000\ 01]$, 即在常规治疗的基础上联合应用补肾活血汤可减少 24 h 尿蛋白排泄量。分析血肌酐指标, 共纳入 7 项研究, 异质性检验结果为 $[\text{Chi}^2=164.21, \text{df}=6 (P<0.000\ 01), I^2=96\%]$, 故采用随机效应模型。Meta 分析结果(表 2)显示, 试验组与对照组比较, 2 组血肌酐水平具有统计学差异 $[\text{SMD}=-1.77, 95\% \text{ CI}(-2.77, -0.76), P=0.000\ 6]$, 即在常规治疗的基础上联合应用补肾活血汤可降低血肌酐水平。

2.1.8 安全性评价 所纳入的文献中, 共有 3 项研究^[15,24-25]报道了临床应用过程中的安全性研究与药物警戒, 结果显示, 服用补肾活血汤的过程中, 并未发现明确的肝肾功能 and 心电图异常。其余 16 篇均未见不良反应, 所有纳入的文献均未出现严重的不良反应。

2.1.9 发表偏倚分析 基于临床有效性结局, 共纳入 19 篇文献, 漏斗图显示以对称轴为界, 左侧 6 篇文献, 右侧 13 篇文献, 所纳入的文献不对称, 表明存在发表偏倚, 具体见图 4。

2.1.10 敏感性分析 基于 STATA 软件进行敏感性分析, 对临床总有效率结局指标总体合并效应量运用逐一排除法分别进行检验, 即每次排除 1 个独立研究, 对剩余研究重新进行 Meta 分析, 从而判断结果稳定性。如图 5 所示, 合并效应量未发生质的变化, 说明本研究结果稳定性较好。

2.2 网络药理学结果

2.2.1 补肾活血汤化学成分库的建立 基于各在线数据库, 共收集补肾活血汤中的化学成分 559 个, 其中黄芪 72 个, 丹参 85 个, 白术 31 个, 茯苓 58 个, 山药 41 个, 菟丝子 21 个, 川芎 182 个, 牛膝 22 个, 泽泻 47 个。

2.2.2 “化学成分-靶标”数据库的构建 基于各化学成分数据库, 共筛选和整理出补肾活血汤共计 2306 个靶标, 去除重复项后为 1161 个。其中, 黄芪 227 个, 丹参 446 个, 白术 33 个, 茯苓 338 个,

表 2 临床结局指标的组间比较

Table 2 Comparison of clinical outcome indicators among groups

序号	结局指标	纳入研究	n/例 (T/C)	异质性检验		Meta 分析			参考文献
				<i>I</i> ² /%	<i>P</i> 值	SMD	95% CI	<i>P</i> 值	
1	血糖 空腹血糖	10	401/400	78	<0.000 01	-0.72	-1.03, -0.41	<0.000 01	8,10,12-13,16,18,20,23,25-26
2	餐后 2 h 血糖	8	306/305	71	=0.001	-0.65	-0.96, -0.34	<0.000 1	8,10,16,18,20,23,25-26
3	糖化血红蛋白	7	275/276	95	<0.000 01	-1.21	-2.03, -0.39	=0.004	9,13-14,21,23,25-26
4	血脂 三酰甘油	6	239/241	95	<0.000 01	-1.24	-2.16, -0.33	=0.008	8,10,13,18,20,23
5	总胆固醇	6	239/241	80	=0.000 1	-1.30	-1.76, -0.85	<0.000 01	8,10,13,18,20,23
6	低密度脂蛋白	3	104/106	0	=0.97	-0.85	-1.13, -0.57	<0.000 01	13,20,23
7	肾功能 24 h 尿微量白蛋白排泄量	7	299/300	86	<0.000 01	-37.33	-43.66, -30.99	<0.000 01	8,12-14,19,21,23
8	血肌酐	7	295/296	96	<0.000 01	-1.77	-2.77, -0.76	=0.0006	10,14,18,21-23,26

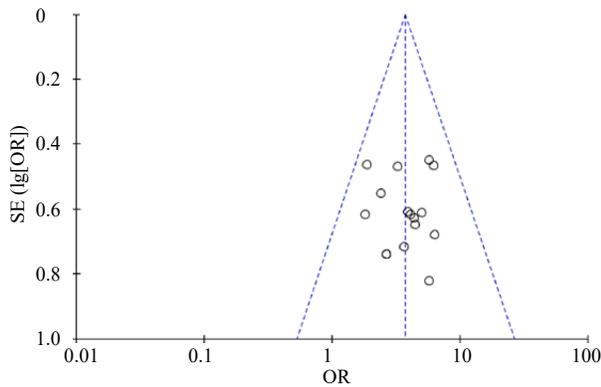


图 4 发表偏倚漏斗图

Fig. 4 Funnel plots of publication bias

山药 401 个, 菟丝子 6 个, 川芎 758 个, 牛膝 54 个, 泽泻 43 个。此外, 在预测过程中, 由于存在部分化合物相对分子质量较大, 无法预测靶标信息, 或无法获取靶标信息, 因此, 实际共有 335 个化学成分参与靶标分析。

2.2.3 “糖尿病肾病-靶标”数据库的构建 以“diabetic nephropathy”“diabetic kidney disease”为关键词, CTD (comparative Toxicogenomics Database, <http://ctdbase.org/>) 中找到 46 个标记有“marker/mechanism”的疾病靶标; TTD (Therapeutic Target Database, <http://db.idrblab.org/ttd/>) 找到 19 个疾病靶标; Genecard (<https://www.genecards.org/>)

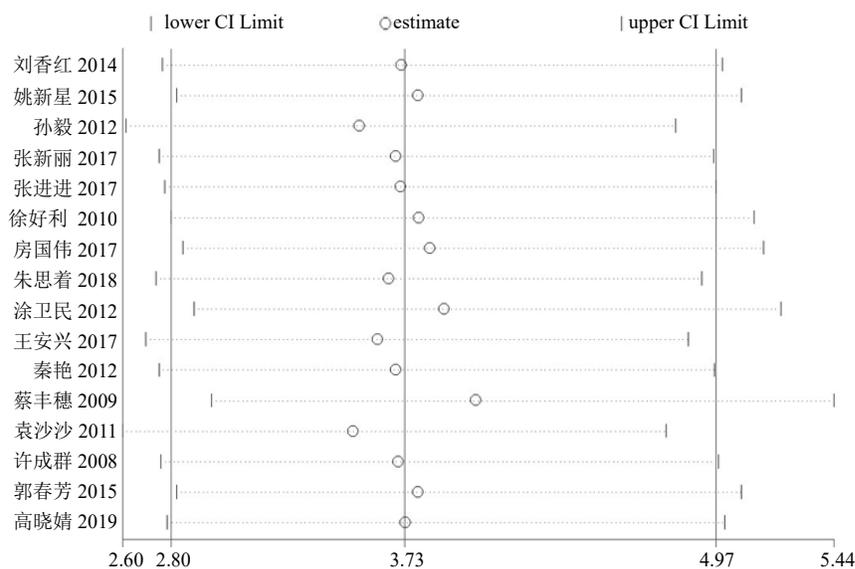


图 5 临床总有效率敏感性分析

Fig. 5 Results of sensitivity analysis

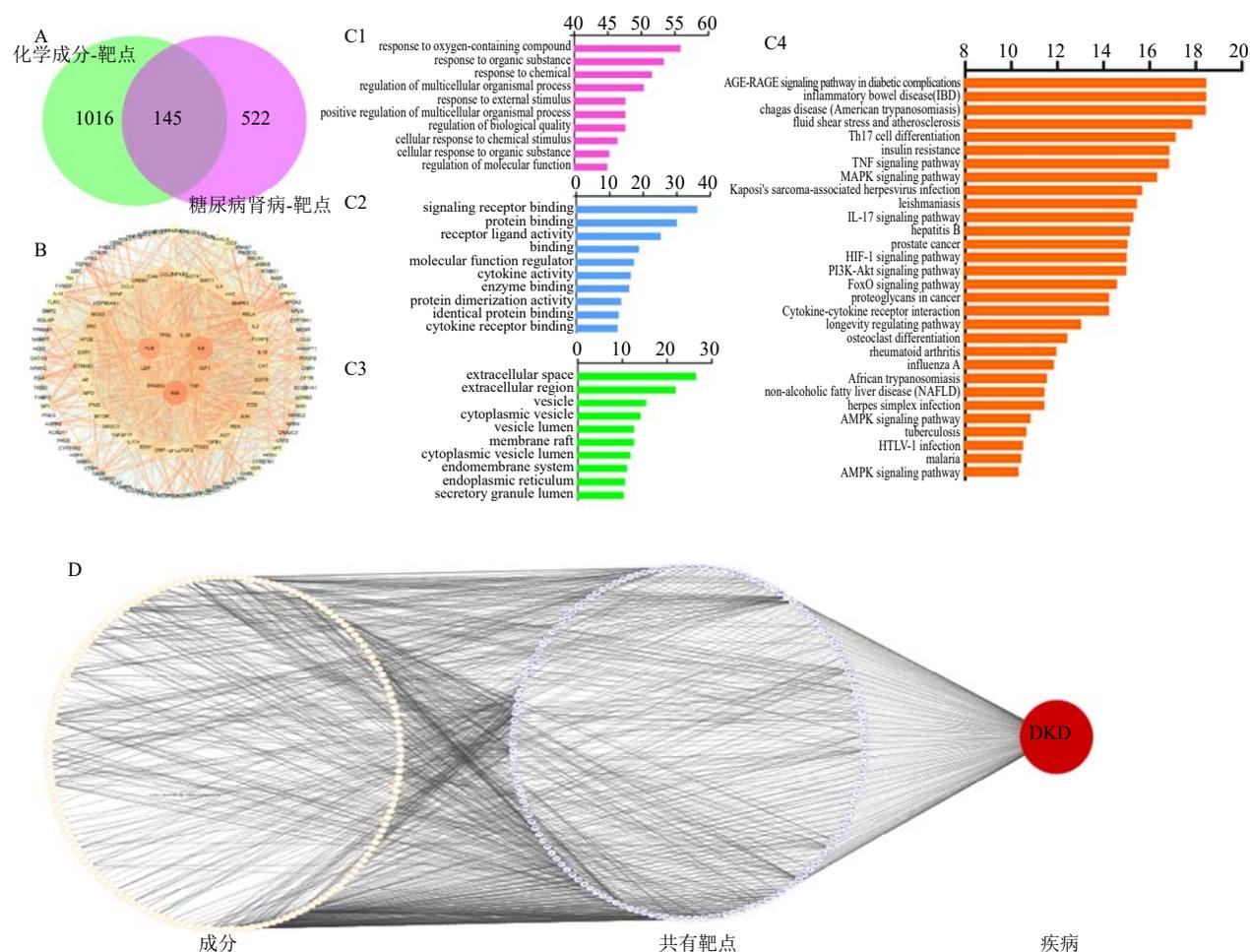
中找到 633 个疾病靶标，合并去重后共得到 667 个疾病靶点。

2.2.4 共有靶点的获取 将得到的 2306 个药物潜在靶标和 633 个疾病靶标进行比对，得到两者的交集靶标，共计 145 个共有靶点，这些靶标被认为是补肾活血汤治疗糖尿病肾病的潜在作用靶标。基于 145 个共有靶点（图 6-A、D），进一步进行反向筛选，发现补肾活血汤中 201 个化学成分与糖尿病肾病关系极为密切，是治疗糖尿病肾病的潜在药效物质基础。

2.2.5 PPI 网络的构建与分析 将上述 145 个作用靶蛋白导入 STRING 蛋白互作数据库，限定来源为人源，获取靶标对相互作用关系，导入 Cytoscape

软件进行 PPI 网络的拓扑学分析，共涉及 136 个节点（不包括 9 个孤立节点）、2249 条边，见图 6-B 和表 3。

2.2.6 GO 生物分析与 KEGG 通路分析 将上述 145 个共有靶点导入 Cytoscape 软件的 Bingo 插件和 DAVID 在线数据库进行通路分析，FDR<0.05 的生物途径。在 GO 分析中，生物过程共得到 2402 条 GO-terms，主要涉及“对含氧化合物的反应”“对有机物的反应”“对化学物质的反应”相关作用途径；分子功能共捕获 209 个 GO-terms，主要与“信号受体结合”“受体配体活性”“细胞因子受体结合”较为密切；细胞成分共富集得到 105 个 GO-terms，



A-共有靶点的获取 B-共有靶点蛋白互作模式图 C-GO 和 KEGG 通路分析 (C1: 生物途径分析, C2: 分子功能分析, C3: 细胞成分分析, C4: KEGG 通路分析) D-补肾活血汤“化学成分-共有靶点-糖尿病肾病”网络图

A-acquisition of common target B-common target protein interaction model diagram C-GO and KEGG pathway analysis (C1: biological pathway analysis, C2: molecule Function analysis, C3: cell component analysis, C4: KEGG pathway analysis) D-network diagram of “chemical composition-common target-diabetic nephropathy” of Bushen Huoxue Decoction

图 6 补肾活血汤治疗糖尿病肾病的网络药理学分析

Fig. 6 Network pharmacology analysis of Bushen Huoxue Decoction in treatment of diabetic nephropathy

表3 蛋白互作的拓扑学参数分析 (前30个)
Table 3 Analysis of topological parameters of protein interaction (top 30)

序号	基因	连接度	中介中心度	接近中心度	拓扑参数
1	<i>INS</i>	108	0.093 085 55	0.828 220 86	0.279 021 56
2	<i>IL6</i>	103	0.059 888 57	0.803 571 43	0.292 566 29
3	<i>ALB</i>	96	0.056 492 16	0.775 862 07	0.299 151 23
4	<i>TNF</i>	87	0.026 166 71	0.733 695 65	0.326 042 20
5	<i>IGF1</i>	77	0.018 145 81	0.695 876 29	0.336 886 99
6	<i>PPARG</i>	77	0.034 532 01	0.695 876 29	0.322 155 46
7	<i>TP53</i>	74	0.033 930 20	0.685 279 19	0.336 224 28
8	<i>LEP</i>	74	0.024 114 97	0.685 279 19	0.330 375 15
9	<i>IL1B</i>	73	0.015 730 40	0.681 818 18	0.345 839 30
10	<i>MAPK1</i>	72	0.017 952 80	0.678 391 96	0.346 911 28
11	<i>EGFR</i>	71	0.018 769 12	0.678 391 96	0.343 244 65
12	<i>JUN</i>	68	0.010 640 03	0.665 024 63	0.367 756 80
13	<i>IL10</i>	68	0.010 160 94	0.665 024 63	0.363 147 50
14	<i>CCL2</i>	68	0.009 354 86	0.665 024 63	0.362 489 03
15	<i>NOS3</i>	68	0.015 770 90	0.665 024 63	0.341 198 42
16	<i>SRC</i>	67	0.013 188 97	0.661 764 71	0.352 528 40
17	<i>PTGS2</i>	67	0.007 265 14	0.661 764 71	0.377 923 81
18	<i>FOS</i>	65	0.013 873 62	0.655 339 81	0.359 471 87
19	<i>CREB1</i>	62	0.015 117 08	0.645 933 01	0.358 208 96
20	<i>CRP</i>	61	0.011 793 83	0.642 857 14	0.344 384 63
21	<i>RELA</i>	56	0.007 725 83	0.622 119 82	0.363 365 80
22	<i>FGF2</i>	56	0.008 546 85	0.627 906 98	0.379 131 13
23	<i>APOE</i>	55	0.011 660 55	0.625 000 00	0.353 731 34
24	<i>CAT</i>	54	0.011 598 16	0.622 119 82	0.381 978 99
25	<i>IL4</i>	54	0.005 608 01	0.622 119 82	0.383 222 78
26	<i>SIRT1</i>	54	0.009 502 36	0.622 119 82	0.379 076 84
27	<i>VCAMI</i>	54	0.006 709 54	0.622 119 82	0.380 044 22
28	<i>EDN1</i>	54	0.014 594 36	0.622 119 82	0.364 980 65
29	<i>TGFBI</i>	54	0.007 409 75	0.622 119 82	0.387 783 31
30	<i>AGT</i>	53	0.022 041 04	0.622 119 82	0.327 044 03

主要参与“细胞外间隙”“细胞外区域”“囊泡”等相关定位。KEGG 通路分析中发现了 187 条相关通路 (pathway), 晚期糖基化终末产物/AGEs 受体 (advanced glycation end products/AGEs receptor, AGE-RAGE) 信号通路、胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 信号通路等相关通路与补肾活血汤治疗糖尿病肾病极为密切, GO 和 KEGG 富集分析见图 6-C。

3 讨论

3.1 临床有效性分析

现代医学研究表明^[29], 糖尿病肾病的发病机制目前普遍认为有糖脂代谢紊乱^[30-31]、氧化应激^[32-34]、炎症介质表达^[35]、细胞因子活化、多元醇途径的激动^[36]、肾脏血流动力学改变^[37-38]及遗传因素^[39-40]等诸多方面。尽管西医临床常采用调血脂、降糖、降压、糖尿病科学教育等多种方式联动, 控制糖尿病肾病病程, 但由于药物耐受性、副作用等因素, 疾病的治疗水平仍然有限。中医学认为, 糖尿病肾病

属于“关格”“尿浊”“水肿”“虚劳”等范畴^[25]，其病因学来源为“初为消渴”，随病程进展渐生变证，“虚劳”为其最终致病结果^[41]。近代研究认为糖尿病肾病的病机学说基本分为脾肾亏虚^[42]、气阴两虚^[43]、肾虚血痹^[44]、络脉癥瘕^[45]、毒损肾络^[46]。绝大多数肾病患者均存在一定程度的“肾虚”“血瘀”，因此临床常采用“补肾”与“活血”的方式进行治疗。本研究所纳入的 16 篇文献均分析了补肾活血汤治疗糖尿病肾病的总有效率，其中评估血糖水平的有 13 项^[9-10,12-14,16,18,20-21,23,25-27]，评估血脂的有 6 项^[10,13,18,20,23,27]，评估肾功能有 9 项^[10,12,14,18-19,21,23,26-27]，所有指标均具有统计学意义。结果提示，在西医常规治疗的基础上联用补肾活血汤治疗糖尿病肾病的疗效优于仅用西医常规治疗，其可提高临床综合有效率，改善血糖、血脂与肾功能水平。

3.2 对临床研究的建议

本研究尽管严格控制共同干预措施，即在常规治疗的基础上联合补肾活血汤。但各研究的治疗疗程及剂量仍有差异，因此终端结局效应仍有一定差别。因此，本研究仍需更多设计精炼、样本较多、操作严格、规模较大、多中心联动的随机对照试验予以支持。故建议临床试验应注重提高方法学质量，清晰明确地描述随机分配、分配隐藏、施盲对象等具体细节，规范临床报告，为后续的临床研究提供更好的循证医学证据。

3.3 潜在的干预机制与临床指标的联系分析

在上述 Meta 分析结果的基础上，为初步探索补肾活血汤治疗糖尿病肾病的潜在作用机制，进一步进行网络药理学实践。结果表明，在明确补肾活血汤共 559 个化学成分的基础上，通过反向筛选发现 201 个潜在药效成分并进一步作用于胰岛素 (insulin, INS)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、血清白蛋白 (albumin, ALB)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF1) 等核心靶标，从而调节相关分子途径，进一步延缓和抑制糖尿病肾病的有害结局事件的发生。

对补肾活血汤中的化学成分分析，从目前的发现可以发现，补肾活血汤中所有中药均有不同程度的防治糖尿病的作用，本研究表明，基于网络药理学的反向筛选，发现黄芪甲苷^[47-58]、丹参酮 II_A^[59]、隐丹参酮、丹皮酚、丹酚酸^[60]、白术内酯 I^[61-62]、

茯苓素^[63-64]、山药多糖^[65-66]、菟丝子多糖^[67-68]、蒿本内酯^[69]、川芎嗪^[70]、蜕皮甾醇^[71-72]、24-乙酰泽泻醇 A^[73-74]等化学成分可以直接调控糖尿病肾病疾病靶标，是治疗糖尿病肾病的潜在药效物质基础。

基于上述文献调研情况，从分子靶点和相关通路的角度分析，本研究基于共有靶点，采用 GO 和 KEGG 富集分析提供了大量的相关通路，其中，AGE-RAGE 信号转导途径、胰岛素抵抗、肿瘤坏死因子信号通路、MAPK 信号通路、IL-17 信号通路等脂质代谢与糖尿病肾病的发生发展极为密切。

炎症反应是糖尿病肾病的发病机制之一，已有研究发现，糖尿病肾病病程与血浆中的炎症介质浓度呈正相关^[75-76]，与尿白蛋白排泄极为密切^[77-78]，因其能吸引循环中的白细胞并促进向肾组织迁移，从而诱发肾损伤^[79]。Meta 分析结果表明尿微量白蛋白排泄率具有统计学差异，同时文献中糖尿病肾病患者血清和尿液中 IL-18 水平明显均升高且与尿白蛋白排泄呈正相关。这与本研究发现的 TNF 信号通路、MAPK 信号通路、IL-17 信号通路、核苷酸寡聚化结构域 (nucleotide oligomerization domain, NOD) 样受体信号通路等典型的炎症信号转导途径相吻合，这说明补肾活血汤可在一定程度上抑制炎症反应，缓解糖尿病肾病的病情。但临床报道炎症指标的文献仅有 1 篇^[23]，仍需要更多证据的支持。

氧化应激反应亦是糖尿病肾病的发病机制之一。本研究发现，尽管并未富集得到 Kelch 样环氧丙烷相关蛋白 1-核转录因子 NF-E2 相关因子 2-抗氧化反应元件 (Kelch-like epichlorohydrin associated protein 1-nuclear transcription factor NF-E2-associated factor 2-antioxidant reaction element, Keap1-Nrf2-ARE) 典型的氧化应激途径，但结果发现黄芪甲苷、川芎嗪、阿魏酸等化学成分可与超氧化物歧化酶 1 (superoxide dismutase 1, SOD1)、SOD2 靶标识别，起到抑制氧化应激的作用。氧化应激在临床指征的反应可能表现为血流动力学参数的改变，但仅有 2 项研究^[9,15]报道了血流动力学参数。

细胞凋亡与自噬亦是糖尿病肾病的发病机制之一。高血糖持续性诱导的代谢异常可促坏死性细胞凋亡途径，加快糖尿病肾病的病程进展。正常肾细胞的过度凋亡或焦亡诱导的肾细胞减少是肾纤维化发展的关键机制^[80]。Meta 分析表明在常规治疗的基础上联合应用补肾活血汤可降低血肌酐水平，

而其与肾损伤程度密切相关。本研究发​​现所富集的通路中磷脂酰肌醇-3-羟激酶/蛋白激酶 B-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase/protein kinase-mammalian target of rapamycin, PI3K-AKT-mTOR) 分子转导途径、Apoptosis 通路、TNF 分子转导通路均是重要的细胞凋亡机制, 补肾活血汤中的多种成分可抑制肾细胞凋亡, 延缓糖尿病肾病病程。

血糖、血脂代谢紊乱是最为公认的糖尿病肾病的发病机制。本研究发​​现 AGE-RAGE 分子转导途径、多元醇通路、鞘脂信号转导途径、色氨酸代谢等生物过程是典型的血糖、血脂代谢紊乱的关键途径, 这提示补肾活血汤可调控机体血糖、血脂水平, 在一定程度上纠正代谢紊乱, 延缓糖尿病肾病病情。事实上这也与 Meta 分析的结果中, 血糖血脂相关指标的统计学差异基本一致。

3.4 不足与局限性

本研究所纳入的研究文献, 存在一定的发表偏倚; 部分研究未报道明确随机分组的方式, 所有的研究均未报道分配隐藏的情况, 有可能具有实施偏倚与测量偏倚等风险; 所有的文献都采用单中心的研究模式, 且总体样本量均在 120 以下, 缺乏多中心、大队列的随机对照试验研究, 说明尽管基于目前的证据, 试验组的总体疗效优于对照组, 但是受到纳入研究整体水平和数量的限制, 上述结论仍需后续的高质量文献进行进一步验证。此外, 网络药理学属于基于虚拟策略的初探技术, 其优点主要是给予研究者相关的分子研究方向, 即一定的提示作用。由于是一种计算与预测的学科, 因此其必然存在一定的假阳性, 所以后续仍需要分子生物学的实验进行进一步的验证; 除此之外, 随着数据库的不断更新和新研究的出现, 网络药理学的结果也会不断变化, 需要即时更新; 且本研究在检索成分时没有对相关文献整合筛选, 这是日后研究需要补充和完善的。

4 结论

本研究整合 Meta 分析和网络药理学研究技术, 对补肾活血汤治疗糖尿病肾病的临床疗效进行了评价, 并对潜在干预机制进行分析。结果显示, 所纳入 19 篇随机对照试验中, 在有效率、血糖、血脂以及肾功能指标方面, 治疗组优于对照组, 具有统计学差异 ($P < 0.05$); 通过在线数据库共得到 559 个化学成分和 2306 个潜在靶标, 其中 201 个成分、

145 个靶标和 185 条通路与干预的糖尿病肾病极为密切, 主要涉及 AGE-RAGE 信号通路、胰岛素抵抗、TNF 信号通路、MAPK 信号通路等分子事件。基于现有证据表明, 西医常规治疗基础上加用补肾活血汤能提高糖尿病肾病的临床疗效, 并在降糖、调脂和保护肾功能方面具有一定优势, 但整体证据级别较低, 仍需大规模、多中心的随机对照试验进行进一步支持; 补肾活血汤干预糖尿病肾病是多成分、多靶标共同作用的综合性结果, 其主要通过干预氧化应激、炎症反应、多元醇通路、胰岛素途径、糖脂代谢、细胞凋亡等途径达到治疗糖尿病肾病的目的。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Shimizu M, Furuichi K, Yokoyama H, *et al.* Kidney lesions in diabetic patients with normoalbuminuric renal insufficiency [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2014, 18(2): 305-312.
- [2] Radcliffe N J, Seah J M, Clarke M, *et al.* Clinical predictive factors in diabetic kidney disease progression [J]. *J Diabetes Investig*, 2017, 8(1): 6-18.
- [3] 陈兰. 五味消渴方对糖尿病肾病气阴两虚夹瘀证患者 VEGF、Hcy 表达的影响 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2019.
- [4] 胡维, 黄娟, 熊丹. 补肾活血汤对糖尿病肾病患者的疗效及血清 CRP 水平的影响 [J]. *解放军预防医学杂志*, 2018, 36(12): 1610-1611.
- [5] 梁洪. 用补肾活血汤治疗糖尿病肾病的效果观察 [J]. *当代医药论丛*, 2015, 13(22): 17-18.
- [6] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2015(10): 379-385.
- [7] Higgins J P T. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [EB/OL]. [2011-03-01]. <http://handbook.cochrane.org>.
- [8] 蔡丰穗. 补肾活血汤治疗糖尿病肾病的临床观察 [J]. *国际医药卫生导报*, 2009, 15(3): 67-69.
- [9] 高晓婧, 马秀宁, 宿德民. 补肾活血汤治疗早期糖尿病肾病的疗效观察及其对血液流变学的影响 [J]. *中国中医药科技*, 2019, 26(6): 879-880.
- [10] 郭春芳, 马秀艳. 补肾活血法治疗糖尿病肾病疗效观察 [J]. *亚太传统医药*, 2015, 11(9): 88-89.
- [11] 赖延青, 卢蓁. 补肾活血方联合厄贝沙坦对早期糖尿病肾病患者尿微量白蛋白的影响 [J]. *赣南医学院学报*, 2010, 30(4): 594-595.
- [12] 刘香红, 杨晨. 补肾活血方治疗早期糖尿病肾病蛋白尿 56 例临床观察 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2014, 20(7): 998-999.
- [13] 秦艳, 庞秀花. 补肾活血方治疗早期糖尿病肾病 39 例 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(15): 311-313.
- [14] 沈军. 补肾活血法治疗糖尿病肾病的临床研究 [J]. *医*

- 学信息, 2013(16): 162-163.
- [15] 司福全, 周世芬, 崔宇辰, 等. 补肾活血法对糖尿病肾病尿蛋白排泄率及血流动力学的干预作用 [J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(6): 979-980.
- [16] 涂卫民. 补肾活血汤联合西药治疗糖尿病肾病随机对照临床研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2012, 26(13): 43-44.
- [17] 王安兴, 田远. 糖尿病肾病应用补肾活血汤配合盐酸贝那普利治疗的效果研究 [J]. 健康必读, 2017(32): 8.
- [18] 徐好利. 补肾活血汤治疗糖尿病肾病 60 例 [J]. 陕西中医, 2010, 31(8): 963-965.
- [19] 许成群. 补肾活血汤治疗早期糖尿病肾病 46 例 [J]. 陕西中医学院学报, 2008, 31(4): 24-25.
- [20] 姚新星. 补肾活血法治疗糖尿病肾病临床期的效果观察 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(92): 119.
- [21] 袁沙沙, 张勉之. 补肾活血法治疗糖尿病肾病 50 例疗效观察 [J]. 天津中医药, 2011, 28(2): 110-111.
- [22] 张进进, 郑仲华. 补肾活血方口服和保留灌肠联合西药治疗糖尿病肾病 30 例 [J]. 中医研究, 2017, 30(12): 28-30.
- [23] 张新丽, 靳锋, 丁文君, 等. 补肾活血方联合缬沙坦胶囊治疗糖尿病肾病 III 期 30 例 [J]. 西部中医药, 2017, 30(10): 99-102.
- [24] 朱思着. 补肾活血汤治疗糖尿病肾病对价值肾功能和尿蛋白的影响观察 [J]. 糖尿病天地, 2018(15): 45.
- [25] 房国伟. 补肾活血汤治疗早中期 2 型糖尿病肾病气虚血瘀证的临床研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2017.
- [26] 孙毅. 补肾活血法治疗糖尿病肾病的临床研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2012.
- [27] 鄢海燕, 邹纯才. 瓜蒌中三萜及其苷类成分的网络药理学研究 [J]. 国际药学研究杂志, 2018, 45(4): 288-294.
- [28] 杨释岑, 刘志强, 刘和波, 等. 利用网络药理学方法研究交泰丸治疗糖尿病的作用机制 [J]. 中国药房, 2018, 29(19): 2656-2661.
- [29] Fiseha T, Tamir Z. Urinary markers of tubular injury in early diabetic nephropathy [J]. *Int J Nephrol*, 2016, 2016: 4647685.
- [30] Mishra R, Emancipator S N, Kern T, et al. High glucose evokes an intrinsic proapoptotic signaling pathway in mesangial cells [J]. *Kidney Int*, 2005, 67(1): 82-93.
- [31] Toth-Manikowski S, Atta M G. Diabetic kidney disease: Pathophysiology and therapeutic targets [J]. *J Diabetes Res*, 2015, 2015: 697010.
- [32] Keshari K R, Wilson D M, Sai V, et al. Noninvasive *in vivo* imaging of diabetes-induced renal oxidative stress and response to therapy using hyperpolarized ¹³C dehydroascorbate magnetic resonance [J]. *Diabetes*, 2015, 64(2): 344-352.
- [33] Tiwari A K, Prasad P, Thelma B K, et al. Oxidative stress pathway genes and chronic renal insufficiency in Asian Indians with type 2 diabetes [J]. *J Diabetes Complicat*, 2009, 23(2): 102-111.
- [34] Himmelfarb J, McMonagle E, Freedman S, et al. Oxidative stress is increased in critically ill patients with acute renal failure [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(9): 2449-2456.
- [35] Hasegawa G, Nakano K, Sawada M, et al. Possible role of tumor necrosis factor and interleukin-1 in the development of diabetic nephropathy [J]. *Kidney Int*, 1991, 40(6): 1007-1012.
- [36] Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, et al. Endoplasmic Reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes [J]. *Science*, 2004, 306(5695): 457-461.
- [37] Mishra R, Emancipator S N, Kern T, et al. High glucose evokes an intrinsic proapoptotic signaling pathway in mesangial cells [J]. *Kidney Int*, 2005, 67(1): 82-93.
- [38] Toth-Manikowski S, Atta M G. Diabetic kidney disease: Pathophysiology and therapeutic targets [J]. *J Diabetes Res*, 2015, 2015: 697010.
- [39] Crook E D, Patel S R. Diabetic nephropathy in African-American patients [J]. *Curr Diab Rep*, 2004, 4(6): 455-461.
- [40] Crook E D, Wofford P, Oliver B. Advanced diabetic nephropathy disproportionately affects African-American females: Cross-sectional analysis and determinants of renal survival in an academic renal clinic [J]. *Ethn Dis*, 2003, 13(1): 28-33.
- [41] 陈建. 肾脏病辨病专方治疗 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 133-136.
- [42] 吕仁和, 赵进喜, 王越. 糖尿病肾病临床研究述评 [J]. 北京中医药大学学报, 1994, 17(2): 2-6
- [43] 邵启慧. 滋肾活血法在治疗消渴兼证中的运用 [J]. 辽宁中医杂志, 1986, 13(5): 19-21.
- [44] 屠伯言, 俞中康, 郑敏宇, 等. 糖尿病肾病用补肾活血法治疗的临床和实验研究 [J]. 上海中医药杂志, 1991, 25(1): 1-4.
- [45] 任爱华, 阚方旭. 糖尿病肾病三焦辨治 [J]. 山东中医杂志, 2000, 19(6): 328-329.
- [46] 沈欣, 罗斌. 论肾虚痰瘀与糖尿病肾病的关系 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(1): 17.
- [47] 王雅宁, 刘云启, 高金祥, 等. 黄芪甲苷对糖尿病 KKAY 小鼠肾组织 TGF- β 1, SMAD2/3 及 α -SMA 表达的影响 [J]. 重庆医学, 2017, 46(5): 596-599.
- [48] 李银, 于晓云, 刘洪涛, 等. 联用黄芪注射液和川芎嗪注射液对糖尿病肾病血脂血液流变性和肾功能影响的观察 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 1999(12): 568-569.
- [49] Zhou X J, Sun X B, Gong X X, et al. Astragaloside IV from *Astragalus membranaceus* ameliorates renal interstitial fibrosis by inhibiting inflammation via TLR4/NF- κ B *in vivo* and *in vitro* [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 42: 18-24.
- [50] Chen X, Wang D D, Wei T, et al. Effects of astragalosides from *Radix Astragali* on high glucose-induced proliferation and extracellular matrix accumulation in

- glomerular mesangial cells [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(6): 2561-2566.
- [51] Kim H J, Vaziri N D. Contribution of impaired Nrf2-Keap1 pathway to oxidative stress and inflammation in chronic renal failure [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010, 298(3): F662-F671.
- [52] He K Q, Li W Z, Chai X Q, et al. Astragaloside IV prevents kidney injury caused by iatrogenic hyperinsulinemia in a streptozotocin-induced diabetic rat model [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(2): 1078-1088.
- [53] Zhou W, Chen Y, Zhang X Y. Astragaloside IV alleviates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury through down-regulating cytokines, CCR5 and p-ERK, and elevating anti-oxidative ability [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 1413-1420.
- [54] Yao X M, Liu Y J, Wang Y M, et al. Astragaloside IV prevents high glucose-induced podocyte apoptosis via downregulation of TRPC₆ [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(6): 5149-5156.
- [55] Guo H, Wang Y, Zhang X, et al. Astragaloside IV protects against podocyte injury via SERCA2-dependent ER stress reduction and AMPK α -regulated autophagy induction in streptozotocin-induced diabetic nephropathy [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 6852.
- [56] 刘长青, 黄书佳, 蒋典, 黄芪甲苷联合氯沙坦对糖尿病大鼠肾组织 PI3K/Akt/NF- κ B 通路的影响 [J]. *中南药学*, 2019, 17(10): 1626-1630.
- [57] 季天娇, 王中元, 朱云峰, 等. 黄芪甲苷调节 PI3K/Akt/FoxO1 通路抑制糖尿病大鼠肝糖异生 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(1): 78-86.
- [58] 何东元, 陈建国, 陈宜方, 等. 黄芪甲苷抑制 p-130Cas 表达缓解糖尿病肾病的作用机制研究 [J]. *浙江医学*, 2018, 40(14): 1532-153.
- [59] 王文娟. 丹参酮 II_A 磺酸钠对糖尿病肾病患者血液流变学状态的影响 [J]. *河南医学高等专科学校学报*, 2019, 31(3): 326-328.
- [60] 王玲, 吴秋枫. 丹参多酚酸对 2 型糖尿病肾病大鼠肾小管间质激活素 A 表达的影响研究 [J]. *环球中医药*, 2017, 10(11): 1312-1317.
- [61] 李翠芹, 贺浪冲. 白细胞膜色谱模型建立与白术中 TL₄ 受体拮抗活性成分筛选研究 [J]. *中国科学 (C 辑): 生命科学*, 2005, 35(6): 545-550.
- [62] Li C Q, He L C, Dong H Y, et al. Screening for the anti-inflammatory activity of fractions and compounds from *Atractylodes macrocephala* Koidz. [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 114(2): 212-217.
- [63] 邓刚民, 许津. 茯苓素: 一种潜在的醛固酮拮抗剂 [J]. *中国抗生素杂志*, 1992, 17(1): 34-37.
- [64] 孙兰, 林楠, 李家春, 等. 桂枝茯苓胶囊治疗原发性痛经的实验研究 [J]. *中医药导报*, 2014, 20(3): 15-17.
- [65] 何云. 山药多糖降血糖作用的实验研究 [J]. *华北煤炭医学院学报*, 2008, 10(4): 448-449.
- [66] 杨宏莉, 张宏馨, 李兰会, 等. 山药多糖对 2 型糖尿病大鼠降糖机理的研究 [J]. *河北农业大学学报*, 2010, 33(3): 100-103.
- [67] 李道中, 彭代银, 徐先祥, 等. 菟丝子多糖降糖作用机制研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2008, 26(12): 2717-2718.
- [68] 于莹, 张功, 韩涛, 等. 基于网络药理学与分子对接方法研究菟丝子对 2 型糖尿病的作用研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 309(7): 87-91.
- [69] Lu Q, Qiu T Q, Yang H. Ligustilide inhibits vascular smooth muscle cells proliferation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 542(1/3): 136-140.
- [70] Lee L M, Liu C F, Yang P P. Effect of tetramethylpyrazine on lipid peroxidation in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *Am J Chin Med*, 2002, 30(4): 601-608.
- [71] 陈秋, 夏永鹏, 邱宗荫. 蜕皮甾酮对 HepG2 细胞葡萄糖消耗的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2005, 21(11): 1358-1362.
- [72] 陈秋, 夏永鹏, 邱宗荫. 蜕皮甾酮对胰岛素抵抗细胞模型胰岛素敏感性和糖代谢的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2006, 22(4): 460-464.
- [73] 周晓茂, 薛偕华. 24-乙酰泽泻醇 A 对 Ox-LDL 诱导的大鼠血管平滑肌细胞基质金属蛋白酶-9 表达的影响 [J]. *亚太传统医药*, 2015, 11(4): 7-9.
- [74] 周晓茂, 魏伟, 陈彤, 等. 24-乙酰泽泻醇 A 对 ox-LDL 诱导大鼠 VSMC 表型转化的影响及其与 ERK1/2 通路的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(4): 342-346.
- [75] Bruno G, Merletti F, Biggeri A, et al. Progression to overt nephropathy in type 2 diabetes: The casale monferrato study [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(7): 2150-2155.
- [76] Festa A, D'Agostino R, Howard G, et al. Inflammation and microalbuminuria in nondiabetic and type 2 diabetic subjects: The insulin resistance atherosclerosis study [J]. *Kidney Int*, 2000, 58(4): 1703-1710.
- [77] Navarro J F, Mora C, Maci \acute{e} a M, et al. Inflammatory parameters are independently associated with urinary albumin in type 2 diabetes mellitus [J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42(1): 53-61.
- [78] Donate-Correa J, Mart \acute{i} n-N \acute{u} ñez E, Muros-De-fuentes M, et al. Inflammatory cytokines in diabetic nephropathy [J]. *J Diabetes Res*, 2015, 2015: 948417.
- [79] Moriwaki Y, Yamamoto T, Shibutani Y, et al. Elevated levels of interleukin-18 and tumor necrosis factor- α in serum of patients with type 2 diabetes mellitus: Relationship with diabetic nephropathy [J]. *Metabolism*, 2003, 52(5): 605-608.
- [80] 张敏杰, 刘畅, 方翼. 糖尿病肾病肾组织的自噬与凋亡及炎症的相互关系 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(19): 1972-1975.

[责任编辑 潘明佳]