·临床研究·

雪莲益肾颗粒在老年脾肾气虚型糖尿病肾病Ⅲ~Ⅳ期患者中的治疗效果研究

王丽芳[1*],董薇[2],邓德强[1],周江[1],何慧[1]
(乌鲁木齐市中医医院:[1]肾病科,[2]心病科,乌鲁木齐 830000)

【摘 要】 **目的** 探讨雪莲益肾颗粒在老年脾肾气虚型糖尿病肾病(DKD)Ⅲ~Ⅳ期患者中的应用价值及对血清炎症因子、尿液中足细胞裂孔膜蛋白(Nephrin)及膜蛋白(Podocin)水平的影响。**方法** 选取2022年8月至2024年9月于乌鲁木齐市中医医院收治的115例DKD分期Ⅲ~Ⅳ期、辨证为肾脾气虚证的老年患者为研究对象。采用随机数字表法将其分为雪莲组(氯沙坦钾片+雪莲益肾颗粒,$n=57$)及对照组(氯沙坦钾片,$n=58$)。连续治疗3个月,观察两组患者治疗后糖代谢指标、肾功能指标、血清炎症因子、尿液中Nephrin及Podocin水平,并比较两组治疗有效率与中医证候治疗疗效。采用SPSS 26.0统计软件进行数据分析。根据数据类型,组间比较分别采用独立样本t检验、配对样本t检验或χ^2检验。**结果** 雪莲组治疗有效率及中医证候治疗有效率均高于对照组,差异均有统计学意义(94.74%和62.07%,94.74%和60.34%;均$P<0.05$);两组治疗后,尿蛋白排泄率、尿微量白蛋白、血尿素氮、血肌酐水平、血清白细胞介素-6、肿瘤坏死因子-α水平、Nephrin及Podocin排泄水平均较同组治疗前下降,且雪莲组治疗后上述指标水平均低于对照组,差异均有统计学意义(均$P<0.05$)。**结论** 雪莲益肾颗粒能有效降低老年肾脾气虚型DKD Ⅲ~Ⅳ期患者尿蛋白水平,改善肾功能,取得了较好的治疗效果。

【关键词】 老年人;糖尿病肾病;脾肾气虚型;雪莲益肾颗粒;足细胞损伤;炎症反应
【中图分类号】 R285.5;R592 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2026.08.121

Therapeutic value of Xuelian Yishen granules in elderly patients with stages Ⅲ-Ⅳ diabetic kidney disease of spleen-kidney qi deficiency pattern

Wang Lifang[1*], Dong Wei[2], Deng Deqiang[1], Zhou Jiang[1], He Hui[1]
([1]Department of Nephrology, [2]Department of Cardiology, Urumqi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Urumqi 830000, China)

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the therapeutic value of Xuelian Yishen granules in elderly patients with stages Ⅲ-Ⅳ diabetic kidney disease (DKD) of spleen-kidney qi deficiency pattern, and explore the effects on the levels of serum inflammatory factors and urinary podocyte slit diaphragm protein (Nephrin) and membrane protein (Podocin). **Methods** A total of 115 elderly patients with stages Ⅲ-Ⅳ DKD and syndrome differentiation of spleen-kidney qi deficiency syndrome admitted to Urumqi hospital of traditional Chinese medicine from August 2022 to September 2024 were enrolled and randomly divided into a Xuelian group (losartan potassium tablets plus Xuelian Yishen granules, $n=57$) and control group (losartan potassium tablet, $n=56$). After 3 months of continuous treatment, glucose metabolism indicators, renal function indicators, serum inflammatory factors, and urinary Nephrin and Podocin levels were compared between groups. The effective rate of treatment and efficacy of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes were also evaluated and compared. Data analysis was performed by using SPSS 26.0 statistics. Depending on data type, independent samples t-test, paired samples t-test or *Chi*-square test was applied for comparisons between groups. **Results** The effective rate of treatment and effective rate of TCM syndromes were significantly higher in the Xuelian group than the control group (94.74% *vs* 62.07%, 94.74% *vs* 60.34%, both $P<0.05$). After treatment, urinary albumin excretionrate, urine microalbumi, blood urea nitrogen, serum creatinine, interleukin-6, tumor necrosis factor-α, Nephrin and Podocin in both groups were all decreased compared with those before treatment, and the above indicators in Xuelian group after treatment were lower than those in control group (all $P<0.05$). **Conclusion** Xuelian Yishen granules effectively reduce proteinuria and improve renal function in elderly DKD patients with stages Ⅲ-Ⅳ and spleen-kidney qi deficiency pattern, with favorable therapeutic efficacy.

收稿日期: 2025-08-15; **接受日期**: 2025-11-17
基金项目: 乌鲁木齐市卫生健康委科技计划(202204)
通信作者: 王丽芳, E-mail: wanglifang899@163.com

【Key words】 aged; nephropathy; spleen-kidney qi deficiency pattern; Xuelian Yishen granules; podocyte injury; inflammatory response

This work was supported by the Project of Science and Technology Plan of Urumqi Municipal Health Commission (202204).

Corresponding author: *Wang Lifang*, *E-mail*: *wanglifang899@163.com*

糖尿病肾病(diabetic kidney disease,DKD)是糖尿病最为常见的慢性微血管并发症之一,流行病学研究数据显示,约有40%的糖尿病患者会并发DKD[1]。DKD可造成肾脏不可逆损伤,是诱发终末期肾脏病(end stagerenal disease,ESRD)的首要原因,因此,积极开展DKD预防、延缓病情进展在临床诊疗中具有重要意义[2]。截至目前,DKD的发病机制尚不明确,临床中仍缺乏能够有效阻断DKD病情进展的特异性治疗方案。中医学将DKD归属于“消渴”“尿浊”“水肿”等病证范畴,认为DKD病位在肾,肾元受损与脉络瘀阻贯穿始终,因此临床治疗以补益肾气、活血化瘀为主[3]。雪莲益肾颗粒是由国医大师吕仁和教授及邓德强博士结合其多年临床诊治经验与学术研究成果,充分考量新疆地域特点与地道药材属性,针对DKD自主拟定的临床经验药方,前期相关研究课题已证实雪莲益肾颗粒联合氯沙坦钾片在治疗糖尿病肾病Ⅲ期中的疗效确切,可显著减少患者蛋白尿产生[4]。但目前仍缺乏雪莲益肾颗粒在治疗DKD中的相关作用机制探讨。DKD致病机制较为复杂,目前尚无统一定论,但现有研究提示足细胞损伤及炎症反应在DKD进展中扮演着重要角色。有研究指出,足细胞损伤是DKD患者产生蛋白尿的必要条件,且足细胞形态与功能的改变与DKD进展密切相关[5]。高糖内环境诱导的炎症因子释放则会进一步促进肾细胞损伤与纤维化形成,参与DKD的病理进程[6]。基于上述研究背景,本研究将探讨雪莲益肾颗粒是否能有效减轻DKD患者机体炎症反应,发挥足细胞保护作用,旨在为雪莲益肾颗粒的临床推广应用提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2022年8月至2024年9月于乌鲁木齐市中医医院收治的116例DKD分期Ⅲ~Ⅳ期、辨证为肾脾气虚证的老年患者为研究对象。本研究经乌鲁木齐市中医医院伦理委员会批准(伦理批号:W-LL-20220804),所有参与者均在入组前签署书面知情同意书。研究符合《赫尔辛基宣言》。

1.1.1 诊断标准 (1)2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)参照《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》[7]诊断标准。(2)DKD参照《中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南》(2019年版)[8]诊断标准。(3)DKD分期参照Mogensen分期标准[9]。Ⅲ期:以持续性微量白蛋白尿为特征,尿蛋白排泄率(urinary albumin excretionrate,UAER)在20~200 μg/min或30~300 mg/24 h,肾小球滤过率(glomerular filtration rate,GFR)正常或轻度下降;Ⅳ期:以显性尿蛋白为特征,常规或尿沉渣蛋白尿阳性(+),UAER>200 μg/min或300 mg/24 h,尿白蛋白/肌酐比值(urine albumin-to-creatinine ratio,UACR)>300 mg/g,早期GFR可在正常范围内,后期则出现进行性下降。

1.1.2 中医辨证标准 参照中华中医学会肾病分会对糖尿病肾病的辨证分型标准[10],选择脾肾气虚证,主证包含:小便频数或清长,或浑浊如高脂,纳呆,疲乏;次证包含:面色苍白,腰膝酸软,或少尿,肢体浮肿;舌脉:舌淡胖,苔薄白,脉细带滑。

1.1.3 纳入标准 年龄≥60岁;符合DKD Ⅲ~Ⅳ期诊断标准;辨证分型为脾肾气虚证。

1.1.4 排除标准 合并急性糖尿病并发症;急慢性肾炎等相关肾脏疾病;泌尿系疾病;近期使用肾脏毒性药物;服用钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂药物;同时服用可能影响本次研究治疗的其它中药制剂或中成药;重要器官严重器质性病变;合并精神类疾病,不能按照要求服药与检查。

1.2 方法

1.2.1 样本量计算 本研究为1∶1随机对照试验,采用两组平行对照试验设计的率的比较公式计算样本量:$n=2\bar{q}\bar{p}(Z_{\alpha}+Z_{\beta})^{2}\times 0.75/(p_{1}-p_{2})^{2}$,其中$n$为所需样本量,$\alpha$为检验水准,$1-\beta$为检验效能,$Z_{\alpha}$、$Z_{\beta}$为对应的$Z$值,本研究双侧检验$\alpha=0.05$,检验效能$1-\beta$取0.9,查表所得$Z_{\alpha}=1.96$,$Z_{\beta}=1.28$;$p_{1}$、$p_{2}$为对照组及雪莲组的有效率,根据预实验得到$p_{1}$取0.68,$p_{2}$取0.9,$\bar{q}$为$1-p_{1}$、$1-p_{2}$均值,$\bar{p}$为$p_{1}$、$p_{2}$均值。根据样本量公式计算得出每组所需样本量为50,考虑到10%~20%的脱落率,每组所需样本量为58例,共需116例受试者。

1.2.2 分组方法 采用随机数字表法,将符合纳入及排除标准的对象随机分为对照组与雪莲组,两组患者均58例。

1.2.3 手术方法 (1)对照组患者严格保持低盐低脂、低蛋白饮食,口服氯沙坦钾片(默沙东公司生产,国药准字 J20130148,规格:50 mg×7)50 mg/d。若合并高血压控制不达标,建议服用钙通道阻滞剂类降压药;若血糖持续控制不达标,建议首选胰岛素降糖,避免服用可能影响尿蛋白的降糖药物。(2)雪莲组患者在对照组基础上加用雪莲益肾颗粒,5 g/次,3 次/d,温开水冲服。雪莲益肾颗粒为乌鲁木齐市中医医院的协定处方,由制剂室加工制备为颗粒剂,经医院医学伦理委员会审批通过,符合临床实验的伦理要求。药方为:雪莲 8 g、黄芪 15 g、狗脊 12 g、杜仲 12 g、续断 12 g、牛膝 15 g、赤芍 12 g、白芍 12 g、牡丹皮 12 g、丹参 12 g、积雪草 12 g、倒扣草 12 g。

1.2.4 观察指标 连续治疗 3 个月后评估患者以下指标。(1)肾功能指标:包括 UAER、尿微量白蛋白(urine microalbumi, UMALB)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, SCr);(2)疗效指标:根据 UMALB 24 h 降低幅度分为显效(降低幅度>50%)、有效(30%≤降低幅度≤50%)及无效(降低幅度<30%)[11];(3)中医证候疗效指标:参照尼莫地平法,分为显效(疗效指数≥60%),有效(30%≤疗效指数<60%),无效(疗效指数<30%),其中中医证候积分根据《中药新药临床研究指导原则》[12]进行评估;(4)糖代谢指标:包括空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c);(5)炎症指标:包括白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α);(6)尿液中足细胞裂孔膜蛋白(Nephrin)及膜蛋白(Podocin)水平。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 26.0 统计软件处理数据。计量资料用均值±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,治疗前后采用配对 t 检验;计数资料用例数(百分率)表示,两组间比较采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者一般资料

本研究共纳入患者 116 例,每组各 58 例,其中雪莲组中有 1 例患者中途退出,对照组所有患者均按要求完成研究。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$;表 1)。

2.2 两组患者治疗疗效

雪莲组治疗有效率为 94.74%,显著高于对照组有效率 62.07%($P<0.001$;表 2)。

2.3 两组患者中医证候疗效

雪莲组中医证候治疗有效率为 94.74%,显著高于对照组有效率 60.34%,差异有统计学意义($P<0.001$;表 3)。

2.4 两组患者治疗前后肾功能

两组患者经过治疗后,UAER、UMALB、BUN 及 SCr 水平均较同组治疗前显著下降,且雪莲组治疗后,上述指标水平均显著低于对照组(均 $P<0.05$;表 4)。

2.5 两组患者治疗前后血糖及血清炎症因子

两组患者经过治疗后,血清 IL-6 及 TNF-α 水平均较同组治疗前显著下降,且雪莲组治疗后,上述两个炎症因子水平均显著低于对照组(均 $P<0.05$;表 5)。

2.6 两组患者治疗前后尿液 Nephrin 和 Podocin 排泄水平

两组患者经过治疗后,尿液 Nephrin 和 Podocin 排泄水平均较同组治疗前显著下降,且雪莲组治疗后,尿液 Nephrin 和 Podocin 排泄水平均显著低于对照组(均 $P<0.05$;表 6)。

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between two groups

Group	n	Gender[n(%)]		Age	BMI	T2DM course	DKD staging[n(%)]		DBP	SBP	HR
		Male	Female	(years, $\bar{x}\pm s$)	(kg/m^2, $\bar{x}\pm s$)	(years, $\bar{x}\pm s$)	Ⅲ	Ⅳ	(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	(times/min, $\bar{x}\pm s$)
Xuelian	57	37(64.91)	20(35.09)	64.49±3.49	23.48±2.19	13.15±2.45	33(57.89)	24(42.11)	80.45±6.38	115.74±11.27	84.46±7.38
Control	58	40(58.97)	18(31.03)	65.33±4.03	23.64±2.05	12.98±2.73	30(51.72)	28(48.28)	81.04±7.71	114.96±10.86	83.47±6.84
t/χ^2		0.214		1.194	0.405	0.351	0.442		0.447	0.378	0.746
P value		0.644		0.235	0.687	0.726	0.506		0.656	0.706	0.457

BMI: body mass index; T2DM: type 2 diabetes mellitus; DKD: diabetic kidney disease; DBP: diastolic blood pressure; SBP: systolic blood pressure; HR: heart rate. 1 mmHg=0.133 kPa.

表2 两组患者治疗疗效比较

Table 2 Comparison of treatment efficacy between two groups [n(%)]

Group	n	Markedly effective	Effective	Ineffective	Total effective rate
Xuelian	57	24(42.11)	30(52.63)	3(5.26)	54(94.74)
Control	58	12(20.69)	24(41.38)	22(37.93)	36(62.07)
χ^2		-	-	-	18.033
P value		-	-	-	<0.001

-: no datum.

表3 两组患者中医证候疗效比较

Table 3 Comparison of TCM syndrome efficacy between two groups [n(%)]

Group	n	Markedly effective	Effective	Ineffective	Total effective rate
Xuelian	57	24(42.11)	30(52.63)	3(5.26)	54(94.74)
Control	58	12(20.69)	23(39.66)	23(39.66)	35(60.34)
χ^2		-	-	-	19.434
P value		-	-	-	<0.001

TCM: traditional Chinese medicine. -: no datum.

表4 两组患者治疗前后肾功能比较

Table 4 Comparison of renal function between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

Group	n	Before treatment				After treatment			
		UAER (mg/24h)	UMALB (mg/24h)	BUN (mmol/L)	SCr (μmol/L)	UAER (mg/24h)	UMALB (mg/24h)	BUN (mmol/L)	SCr (μmol/L)
Xuelian	57	277.95±46.68	160.45±32.15	5.16±1.35	87.45±25.69	213.87±50.31*	77.69±16.37*	4.43±1.02*	74.11±15.63*
Control	58	276.84±44.05	158.96±29.31	5.19±1.25	88.03±24.89	245.96±46.51*	106.42±22.15*	4.91±1.19*	80.23±16.31*
t		0.131	0.260	0.124	0.123	3.553	7.899	2.321	2.054
P value		0.896	0.796	0.902	0.902	<0.001	<0.001	0.022	0.042

UAER: urinary albumin excretionrate; UMALB: urine microalbumin; BUN: blood urea nitrogen; SCr: serum creatinine. Compared with before treatment, * P<0.05.

表5 两组患者治疗前后血糖及血清炎症因子比较

Table 5 Comparison of blood glucose and serum inflammatory factors between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

Group	n	Before treatment				After treatment			
		FBG (mmol/L)	HbA1c (%)	IL-6 (pg/ml)	TNF-α (pg/ml)	FBG (mmol/L)	HbA1c (%)	IL-6 (pg/ml)	TNF-α (pg/ml)
Xuelian	57	6.74±1.16	6.54±1.25	21.65±6.35	38.11±5.24	6.71±1.38	6.31±1.32	15.33±4.02*	22.69±3.79*
Control	58	6.81±1.25	6.61±1.15	22.07±5.97	38.94±5.02	6.79±1.43	6.56±1.21	19.49±4.45*	30.38±4.35*
t		0.311	0.313	0.365	0.867	0.305	1.059	5.258	10.101
P value		0.756	0.755	0.715	0.388	0.761	0.292	<0.001	<0.001

FBG: fasting blood glucose; HbA1c: glycosylated hemoglobin A1c; IL-6: interleukin-6; TNF-α: tumor necrosis factor-α. Compared with before treatment, * P<0.05.

表6 两组治疗前后尿 Nephrin 和 Podocin 排泄水平比较

Table 6 Comparison of urinary Nephrin and Podocin excretion levels between two groups before and after treatment

(mg/L, $\bar{x}\pm s$)

Group	n	Before treatment		After treatment	
		Nephrin	Podocin	Nephrin	Podocin
Xuelian	57	469.15±53.76	712.69±108.48	378.84±40.66*	576.63±103.54*
Control	58	467.77±50.54	713.33±112.18	423.54±42.84*	645.87±116.51*
t		0.142	0.031	5.737	3.367
P value		0.887	0.975	<0.001	0.001

Compared with before treatment, * P<0.05.

3 讨 论

现代医学中针对 DKD 的常规干预手段包括强化血糖控制、血压管理、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统等方法,但上述方法在延缓 DKD 病情进展中的疗效有限。本研究结果显示,在接受常规降糖、降压及饮食干预的基础上联用氯沙坦钾片的对照组 DKD Ⅲ~Ⅳ期老年患者,治疗后临床有效率较低,仅为 62.07%,中医证候疗效仅为 60.34%,与既往研究结论[13]相似,提示常规治疗方案在 DKD Ⅲ~Ⅳ期老年患者中的临床疗效有限。而在常规治疗的基础上加用雪莲益肾颗粒的试验组患者,临床治疗有效率及中医证候治疗有效率均达到 94.74%,显著高于对照组;且雪莲组患者经过治疗后,UAER、UMALB、BUN 及 SCr 水平均明显低于对照组,提示联用雪莲益肾颗粒可有效减少尿蛋白排泄,改善肾功能,提升临床治疗效果。

雪莲益肾颗粒是我院自拟的针对 DKD 的治疗方剂,由雪莲花、黄芪、狗脊、杜仲、续断等多味中药材配伍组成。方中以雪莲花为君药,具温肾壮阳、祛风除湿、补益肾气之效;辅以狗脊、牛膝、杜仲、续断等补肝益肾之药,可起到补肝肾、调气血、利尿通淋、通补督脉之功;黄芪为臣药,可补气健脾、消肿利尿;赤芍、白芍、牡丹皮、丹参为佐药,可柔肝止痛、散淤行气、化瘀生新;积雪草为使药,可清热解毒、消炎消肿。诸药合用能补肾益气、活血化瘀、行气泻浊、补益脾气,可用于治疗脾肾两虚型 DKD[14,15]。

目前,关于 DKD 的致病机理尚处于研究阶段,但有研究表明炎症反应与足细胞损伤是引发 DKD 的重要病机。本研究结果显示,雪莲组患者经过治疗后,其血清炎症指标 IL-6、TNF-α 及尿液中足细胞损伤标志物 Nephrin、Podocin 水平均较同组治疗前显著降低,且上述指标水平均显著低于对照组。足细胞环绕在肾小球毛细血管外侧,可通过分子间的相互作用调控血液滤过与原尿生成过程,足细胞功能障碍是肾小球最早发生的病理损伤,也是导致尿蛋白生成、肾小球硬化以及肾功能损伤的关键原因[16]。炎性反应通路中的信号分子可通过活化并募集纤维细胞介导肾脏损伤,参与肾脏纤维化进程,其中 IL-6 过度表达可抑制胰岛 β 细胞分泌功能,进而促进 DKD 的发生与进展[17]。TNF-α 可刺激系膜细胞收缩与增生,诱导其分泌白细胞介素-1、IL-6 等炎症因子,有研究证据显示,肾组织中的 TNF-α 过表达与肾功能损害程度之间呈正相关[18]。此外,还有研究发现,存在炎性反应的 DKD 动物模型中,肾脏病理损伤更为严重,足细胞数量明显减少,提示炎症反应还可通过损伤足细胞而参与 DKD 的进展过程[19]。上述研究提示,雪莲益肾颗粒可通过减轻机体炎症反应、保护足细胞的角度,发挥对 DKD 的治疗作用。

目前已有较多的研究探讨中草药对改善 DKD 肾功能的疗效,有动物实验结果显示,黄芪可有效抑制 DKD 模型大鼠核因子-κB 信号通路下游炎症因子的表达,降低 DKD 大鼠尿蛋白、SCr 及 BUN 水平[20]。现代药理学研究进一步指出,黄芪多糖还可改善机体血流动力学并发挥降糖功效,进而起到保护肾脏的作用[21]。丹参提取物如丹参酮、丹参酸等,可通过抗炎、抗氧化途径减轻肾脏氧化损伤,抑制炎症级联反应,从而延缓 DKD 病情进展[22]。体外实验结果证实,积雪草提取物积雪草酸可促进足细胞 Nephrin 表达[23]。曹秋夏等[24]研究发现,白芍总苷可有效降低 DKD 患者炎症因子水平。

综上,雪莲益肾颗粒能有效降低老年肾脾气虚证 DKDⅢ~Ⅳ期患者尿蛋白水平,改善肾功能,取得了较好的治疗效果,其作用机制可能与雪莲益肾颗粒能降低患者机体炎症反应、下调 Nephrin 及 Podocin 排泄量相关。但本研究样本均来源于单中心,且样本量较小,所得结论可能存在一定偏倚。后续需开展体外实验研究,进一步明确雪莲益肾颗粒对保护 DKD 患者肾功能中的作用机制。

【参考文献】

[1] Gupta S, Dominguez M, Golestaneh L. Diabetic kidney disease: an update[J]. Med Clin North Am, 2023, 107(4): 689-705. DOI: 10.1016/j.mcna.2023.03.004.

[2] Młynarska E, Buławska D, Czarnik W, *et al*. Novel insights into diabetic kidney disease[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(18): 10222. DOI: 10.3390/ijms251810222.

[3] Wu XQ, Zhao L, Zhao YL, *et al*. Traditional Chinese medicine improved diabetic kidney disease through targeting gut microbiota[J]. Pharm Biol, 2024, 62(1): 423-435. DOI: 10.1080/13880209.2024.2351946.

[4] 杨绍玮, 邓德强, 盛华, 等. 氯沙坦钾片联合雪莲益肾颗粒治疗脾肾两虚型糖尿病肾病Ⅲ期的临床观察[J]. 实用中医内科杂志, 2023, 37(3): 85-87. DOI: 10.13729/j.issn.1671-7813.Z20220693.

[5] Zhao Y, Fan S, Zhu H, *et al*. Podocyte OTUD5 alleviates diabetic kidney disease through deubiquitinating TAK1 and reducing

podocyte inflammation and injury[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 5441. DOI: 10.1038/s41467-024-49854-1.

[6] Efiong EE, Maedler K, Effa E, *et al*. Decoding diabetic kidney disease: a comprehensive review of interconnected pathways, molecular mediators, and therapeutic insights[J]. Diabetol Metab Syndr, 2025, 17(1): 192. DOI: 10.1186/s13098-025-01726-4.

[7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.

[8] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(1): 15-28. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.01.004.

[9] Wasehuus V, Rotbain Curovic V, Tofte N, *et al*. Effect of spironolactone wash-out on albuminuria after long-term treatment in individuals with type 2 diabetes and high risk of kidney disease — an observational follow-up of the PRIORITY study[J]. Diabetes Obes Metab. 2025, 27(1): 387-393. DOI: 10.1111/dom.16037.

[10] 钱琦, 安晓飞. 糖尿病肾病中医辨证分型研究概述[J]. 山东中医杂志, 2024, 43(1): 93-98, 107. DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2024.01.018.

[11] 吕仁和, 赵进喜. 糖尿病及其并发症中西医诊治学(精)[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 23-26.

[12] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 第1版. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 163-164.

[13] Herrington WG, Haynes R. Diabetic kidney disease-semaglutide flows into the mainstream[J]. N Engl J Med, 2024, 391(2): 178-179. DOI: 10.1056/NEJMe2406408.

[14] Elwakiel A, Mathew A, Isermann B. The role of endoplasmic reticulum-mitochondria-associated membranes in diabetic kidney disease[J]. Cardiovasc Res, 2024, 119(18): 2875-2883. DOI: 10.1093/cvr/cvad190.

[15] Liu XJ, Hu XK, Yang H, *et al*. A review of traditional Chinese medicine on treatment of diabetic nephropathy and the involved mechanisms[J]. Am J Chin Med, 2022, 50(7): 1739-1779. DOI: 10.1142/S0192415X22500744.

[16] Lizotte F, Rousseau M, Denhez B, *et al*. Deletion of protein tyrosine phosphatase SHP-1 restores SUMOylation of podocin and reverses the progression of diabetic kidney disease[J]. Kidney Int, 2023, 104(4): 787-802. DOI: 10.1016/j.kint.2023.06.038.

[17] Sánchez-Valencia PE, Díaz-García JD, Leyva-Leyva M, *et al*. Frequency of tumor necrosis factor-α, interleukin-6, and interleukin-10 gene polymorphisms in Mexican patients with diabetic retinopathy and diabetic kidney disease[J]. Pathophysiology, 2025, 32(2): 14. DOI: 10.3390/pathophysiology32020014.

[18] El-Tahir F, Esh A, Ghorab A, *et al*. Chemerin, TNF-α and the degree of albuminuria in patients with diabetic kidney disease[J]. Cytokine, 2024, 184: 156772. DOI: 10.1016/j.cyto.2024.156772.

[19] Sunilkumar S, Subrahmanian SM, Yerlikaya EI, *et al*. REDD1 expression in podocytes facilitates renal inflammation and pyroptosis in streptozotocin-induced diabetic nephropathy[J]. Cell Death Dis, 2025, 16(1): 79. DOI: 10.1038/s41419-025-07396-4.

[20] 许飞, 洪梦颖. 黄芪活性成分治疗糖尿病肾病机制探究[J]. 湖北中医药大学学报, 2025, 27(3): 125-129. DOI:10.3969/j.issn.1008-987x.2025.03.34.

[21] 乔琳, 高志强, 郭兆安, 等. 黄芪活性成分调控NLRP3炎症小体延缓糖尿病肾病机制[J]. 国际老年医学杂志, 2025, 46(3): 360-364. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7593.2025.03.019.

[22] 张莹琪, 潘祥宾, 夏兆晨, 等. 丹参对糖尿病肾病保护作用及机制研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(2): 145-150. DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2024.02.027.

[23] 朱晓东, 王晓雨, 姜川, 等. 积雪草苷通过调节Hippo-YAP/TAZ信号通路缓解糖尿病肾病大鼠肾纤维化[J]. 广州中医药大学学报, 2025, 42(6): 1472-1477. DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2025.06.025.

[24] 曹秋夏, 杨发奋, 庞君, 等. 白芍总苷对糖尿病肾病患者的治疗作用及对炎症因子水平的影响[J]. 广西医学, 2019, 41(18): 2292-2296. DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2019.18.05.

(编辑: 龚志忠)