

Literature Analysis on Clinical Efficacy of Huangkui Capsule in Treating Diabetic Nephropathy

Baofeng Wang¹, Wenjin Hua^{2*}

¹Wuxi Clinical Medical College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Wuxi Jiangsu

²Department of Endocrinology, Wuxi Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Wuxi Jiangsu

Email: 1434256967@qq.com, *jim64@126.com

Received: Dec. 27th, 2019; accepted: Jan. 14th, 2020; published: Jan. 21st, 2020

Abstract

Abelmoschus manihot is the dry corolla of mallow family okra, sweet and cool, entering the heart, kidney and bladder three channels. The efficacy of *abelmoschus manihot* is to induce diuresis, clear heat and detoxify, and promote blood circulation. Animal experiments and clinical verification show that the drug has the effects of anti-inflammatory, diuretic, vasodilation, vasospasm relief, aggregation of platelet depolymerization, blood hypercoagulability relief, blood viscosity reduction, etc.; the mechanism of its treatment of diabetic nephropathy is mainly to inhibit immune response, reduce inflammatory response, improve renal fibrosis, protect renal tubular epithelial cells, etc.; in clinical, it can effectively reduce proteinuria, protect renal function and improve renal pathological process. In this paper, the literature about the therapeutic effect of Huangkui Capsule on diabetic nephropathy in recent ten years was summarized and analyzed for reference in clinical application.

Keywords

Huangkui Capsule, Diabetic Nephropathy, Clinical Curative Effect, Review

黄葵胶囊治疗糖尿病肾病临床疗效文献分析

王宝凤¹, 华文进^{2*}

¹南京中医药大学无锡中西医结合临床医学院, 江苏 无锡

²无锡市中西医结合医院内分泌科, 江苏 无锡

*通讯作者。

Email: 1434256967@qq.com, *jim64@126.com

收稿日期: 2019年12月27日; 录用日期: 2020年1月14日; 发布日期: 2020年1月21日

摘要

黄蜀葵花为锦葵科秋葵属植物黄蜀葵的干燥花冠, 味甘、性凉, 入心、肾、膀胱三经; 功效利水通淋、清热解毒、活血通络。动物实验及临床验证表明该药具有抗炎、利尿、扩张血管、缓解血管痉挛、使已聚集的血小板解聚、缓解血液高凝状态、降低全血黏度等作用; 其治疗糖尿病肾病的作用机制主要为抑制免疫反应、减轻炎症反应、改善肾纤维化、保护肾小管上皮细胞等; 在临幊上能有效降低蛋白尿, 保护肾功能, 改善肾脏病变进程。本文对近十年有关黄葵胶囊治疗糖尿病肾病疗效观察的文献进行汇总分析, 为临幊应用作一参考。

关键词

黄葵胶囊, 糖尿病肾病, 临幊疗效, 综述

Copyright © 2020 by author(s) 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

近年来糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)的发病率随着人们生活水平的提高、生活方式的改变及人口老龄化日益严重而不断增加。DM 后期易合并多种并发症, 其中 20%~40%可合并糖尿病肾脏病(Diabetic Kidney Disease, DKD) [1]。糖尿病肾病是糖尿病最为常见和严重的微血管并发症之一, 也是目前引起终末期肾功能衰竭(ESRD)的首要原因[2]。现临幊常以优质低蛋白饮食、低盐低脂饮食等生活方式干预及口服药物治疗糖尿病肾病。常用西药多是 ACEI/ARB 类降压药、羟苯磺酸钙、还原性谷胱甘肽等改善微循环药; 中药常用黄葵胶囊/雷公藤多苷、百令胶囊、金水宝胶囊等中成药。其中黄葵胶囊是一种单味植物提取物, 含量为: 80%干浸膏(粉末)、3%硬脂酸镁、17%磷酸氢钙; 药用部位是有雄蕊和花柱的花冠, 于 8 月上旬至 10 月下旬(开花期)采摘, 乙醇浸提成琥珀液浸膏, 真空干燥后粉碎成干浸膏粉末[3]。黄葵胶囊广泛应用于糖尿病肾病、紫癜性肾病等多种先天性慢性肾病, 其控制蛋白尿、保护肾功能、改善患者临床症状等方面显示出良好的疗效。

2. 文献概况

2.1. 各年份文献分布

文献检索时间为 2010~2019 年, 检索数据库包括中国知识资源总库(CNKI), Medline, Pubmed, 中国生物医学文献数据库(CBM), 英文检索词为: “Diabetic nephropathy”; “traditional Chinese medicine”; “Huangkui capsule”; 中文检索词为“糖尿病肾病”、“黄葵胶囊”、“中医药”、“中西医结合治疗”。共筛选相关黄葵胶囊治疗糖尿病肾病文献 51 篇, 其中有效文献 35 篇, 均为采取随机对照方法进行临床

疗效观察研究。本文中涉及到的文献对糖尿病肾病的治疗方案均为在原有治疗基础上联用黄葵胶囊及其他药物, 原有基础治疗包括给予患者控制血糖、血脂、血压及生活方式干预等治疗。其中使用黄葵胶囊联用西药文献 14 篇, 使用黄葵胶囊联用其他中药 19 篇, 单独使用黄葵胶囊文献 2 篇。

2.2. 病例选择

所选文献均以糖尿病肾病患者为研究对象, 纳入标准参照 1999 年世界卫生组织(WHO)糖尿病专家委员会建议的糖尿病诊断标准[4], 糖尿病肾病(DKD)诊断和分期按 Mogensen 标准, 患者在年龄、性别及病情方面比较差异无统计学意义, 具有可比性。考察指标主要包括 24 h 尿蛋白定量、血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、肾小球滤过率(eGFR)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血清胱抑素(Cys-C)、血常规、肝功能、肾功能等相关实验室指标。病例数范围为 19~111 例。给药时间范围为 1~6 个月。每类使用药物均对其有效考察内容、病例数、用法用量、给药时间、观察组总有效率(部分文献中未提及)、不良反应发生率(部分文献中未提及)及考察内容和进行汇总分析。疗效标准: 1) 显效: 临床症状完全缓解; 24 h 尿蛋白定量 $< 0.3 \text{ g}$; 2) 有效: 临床症状明显缓解, 24 h 尿蛋白定量减少 50% 以上; 3) 无效: 症状与体征无明显好转, 尿蛋白无明显减少, 或有肾功能减退。总有效率 = (显效 + 有效)/例数。所有数据应用 SPSS 18.0 (或 SPSS 16.0、SPSS 17.0) 统计软件处理, 计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 治疗前后比较用配对 t 检验, 各组间比较采用独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。所选 35 篇文献中黄葵胶囊组治疗后疗效与对照组治疗后疗效相比, 皆有统计学差异($P < 0.05$)。

3. 黄葵胶囊联用西药

3.1. 联用血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) 或血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin-II receptor blocker, ARB)类降压药

肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(RAAS)在糖尿病肾病的起病及进展过程中起重要作用。血糖升高可以激活 RAAS 系统, 使血流动力学发生变化, 这种变化是触发糖尿病肾病的重要因素之一。血管紧张素 II(Ang II)是肾脏进行性损害的一个病理生理基础; Ang II 可以通过与血管紧张素受体 AT1 结合, 增加肾小球囊内压, 造成肾小球高压、高灌注和高过滤状态, 进而增加尿蛋白排泄[5]。ACEI 和 ARB 保护糖尿病肾病的机制可能为: ① 能够扩张肾小球出球小动脉, 降低肾小球囊内压, 从而改善肾小球的高滤过, 减少尿蛋白的排泄; ② 通过保存肾小球基底膜的负电荷, 改善肾小球膜的机械屏障作用, 从而减少蛋白从基底膜的漏出; ③ 可减轻 Ang-II 对细胞生长因子的刺激, 防止系膜细胞增生和肾小球肥大, 抑制小管间质炎症、阻止肾小球硬化, 从而逆转或延缓早期糖尿病肾病向临床糖尿病肾病发展, 延缓临床糖尿病肾病患者肾功能的下降速度[6][7][8]。KDOQI 指南推荐, 糖尿病肾病或非糖尿病肾病患者, 无论是否伴有高血压, 均应选择一种 ACEI/ARB 类药物治疗[9]。此外, 缬沙坦(valsartan)作为血管紧张素 II 受体拮抗剂, 具有独立于降压的肾脏保护作用, 仅 30% 经肾脏代谢, 对肾脏毒副作用较小[10]。

相关文献共计 9 篇。治疗方案均为在原有治疗基础上加上黄葵胶囊联用 ACEI/ARB 治疗。考察指标包括 24 h 尿蛋白定量、血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、血清超敏 C 反应蛋白(Hs-CRP)、白细胞介素-2(IL-2)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)肾小球滤过率(eGFR)、血清胱抑素(Cys-C)等[11]~[19]。除上述指标外, 傅秀慧[12]还增加了丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等氧化应激指标; 丁花花[13]增加全血比黏度, 血浆比黏度, 全血比还原黏度(Vaspin)等血流动力学指标及中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)和肾损伤因子-1 (Kim-1)能够早期反映肾脏损害的重要指标。具体内容详见表 1。

Table 1. Clinical observation of ACEI drugs in combination with Huangkui capsules**表 1. 黄葵胶囊联用 ACEI 类药物临床疗效观察**

有效考察内容	病例数/例	用法用量	给药时间/个月	观察组总有效率%	不良反应发生率%
24 h 尿蛋白定量、BUN、Cr TNF- α , IL-2, CRP	40	厄贝沙坦 0.15 g qd	4	87.50	-
24 h 尿蛋白定量、BUN、Cr TNF- α , MDA, SOD, GSH-Px	40	缬沙坦 0.5~1 g qd	3	92.50	12.5
24 h 尿蛋白定量、BUN、Cr Vaspin, NGAL, Kim-1	55	缬沙坦 80 g qd	3	89.09	-
24 h 尿蛋白定量、BUN、Cr, HIF-1 α , VEGF, TG, TC, LDL-C, Cys-C	62	缬沙坦 80 g qd	6	-	-
24 h 尿蛋白定量、BUN、Cr TNF- α , CRP	42	缬沙坦 80 g qd	2	90.48	-
24 h 尿蛋白定量、BUN、Cr	40	缬沙坦 80 g qd	3	-	-
24 h 尿蛋白定量、BUN、Cr	28	缬沙坦 80 g qd	3	-	3.57
24 h 尿蛋白定量、BUN、Cr Cys-C, HIF-1 α , IL-6, β 2-MG	19	贝那普利 10 mg qd	3	89.47	-
24 h 尿蛋白定量、BUN、Cr	40	缬沙坦 80 g qd	2	92.5	-

3.2. 黄葵胶囊联用羟苯磺酸钙

羟苯磺酸钙是一种醛糖还原酶抑制剂, 可减少山梨醇含量, 降低毛细血管通透性, 从而保持 $\text{Na}^+ \text{-K}^+$ -ATP 酶活性、肌醇数量。羟苯磺酸钙改善糖尿病肾病机制可能为: ① 减少血小板聚集因子的产生和释放, 纠正白蛋白与球蛋白的比值, 降低血液黏稠度; ② 改善肾脏内血流动力学, 通过舒张肾小球的出球、入球小动脉改善微循环; ③ 减少炎症介质产生, 抑制细胞凋亡、血管内皮损伤及肾小球基底膜增生, 减轻肾小球纤维化[20] [21] [22]。

黄葵胶囊联用羟苯磺酸钙相关文献共计 3 篇。治疗方案均为在原有治疗基础上加上黄葵胶囊(2.5 g tid, 餐后半小时服用)联用羟苯磺酸钙治疗。考察指标包括空腹血糖、糖清胱抑素、血清超敏 C 反应蛋白、血清同型半胱氨酸、血清肿瘤坏死因子等[23] [24] [25]。具体内容详表 2。

Table 2. Clinical observation of Huangkui capsule combined with calcium dobesilate**表 2. 黄葵胶囊联用羟苯磺酸钙临床疗效观察**

有效考察内容	病例数/例	用法用量	给药时间/个月	观察组总有效率%	不良反应发生率%
24 h 尿蛋白定量、BUN、Cr	60	0.5 g tid	2	83.33	-
24 小时尿蛋白定量、BUN、ScrTC、TG	48	0.5 g tid	3	-	12.5
24 小时尿蛋白定量、 尿微量白蛋白排泄率、BUN、Scr	46	0.5 g tid	2	-	-

3.3. 黄葵胶囊联用还原性谷胱甘肽

还原型谷胱甘肽(GSH)是由谷氨酸、甘氨酸及半胱氨酸组成的生物活性三肽。参与的糖、脂质、蛋白质代谢, 是体内天然存在的抗氧化剂[26]。肾脏组织内含有丰富的 GSH, 在肾脏的抗氧化过程中起到重要的作用。外源性补充 GSH 可以部分复活被活性氧损伤的含巯基的蛋白质或酶, 减轻肾脏损伤。黄葵胶囊与 GSH 联用, 可加强抗氧化、抑制炎症因子、改善肾脏微循环的作用[27]。

相关文献共计 2 篇。治疗方案均为在原有治疗基础上加上黄葵胶囊联用还原性谷胱甘肽治疗。考察指标包括 24 h 尿蛋白定量、尿白蛋白排泄率(UAER)、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、C-反应蛋白(CRP)、尿 β 2 微球蛋白(β 2-MG)白介素-1 β (IL-1 β)、晚期氧化蛋白产物(AOPP)等[26] [27]。具体内容详见表 3。

Table 3. Clinical observation of Huangkui capsule combined with reduced glutathione**表3. 黄葵胶囊联用还原性谷胱甘肽临床疗效观察**

有效考察内容	病例数/例	用法用量	给药时间/个月	观察组总有效率/%	不良反应发生率/%
24 h 尿蛋白定量、Scr、BUN 尿 β 2-微球蛋白、CRP	48	1.2 g qd ivgtt	1	-	-
24 h 尿蛋白定量、UAE R、 β 2-MG-Scr、AOPP、IL-1 β	64	1.2 g qd ivgtt	2	90.6	-

4. 黄葵胶囊联用中药

4.1. 黄葵胶囊联用雷公藤多苷

雷公藤多苷主要有效成分为雷公藤内酯醇, 具有免疫抑制、抗炎、清除氧自由基、改善足细胞损伤的作用; 能够起到抑制肾小球系膜增生、增加滤过膜通透性、抑制炎症反应的效果[28][29], 进而缓解肾小球硬化和肾间质纤维化, 降低尿蛋白。

相关文献共计 11 篇。治疗方案均为在原有治疗基础上加上黄葵胶囊联用雷公藤多苷治疗。考察指标包括 24 h 尿蛋白定量、血清白蛋白(Alb)、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、甘油三酯(TG)、转氨酶(GPT)、尿 β 2 微球蛋白(β 2-MG)、血清炎症指标 IL-1、IL-6、IL-18、Hs-CRP, 氧化应激指标 MDA、SOD 等。高素华除上述指标外增加了透明质酸(HA)、层黏连蛋白(LN)、III 型前胶原(PCI_{III})及血清 IV 型胶原(IV-C)等纤维化指标[30]-[40]。其中栗红蕊[39]、徐小君[40]提出双倍剂量雷公藤多苷可明显改善患者血浆白蛋白水平。

雷公藤晋碱、雷公藤次碱等生物碱类成分是雷公藤多苷的主要毒性成分, 其不良反应涉及生殖系统、泌尿系统、消化系统和血液系统等。生殖系统是雷公藤多苷引发不良反应的常见系统, 常见为月经紊乱、闭经、精子数量减少, 停药后多可恢复正常; 对消化系统产生的损害主要表现为恶心呕吐、腹痛、腹泻、食欲减退等症状; 对血液系统的影响表现为红细胞、白细胞和血小板减少; 予减少剂量、延长用药间隔、加用升白细胞药物、护肝药物治疗等对症处理后可好转[41]。具体内容详见表 4。

Table 4. Clinical effect observation of Huangkui capsule combined with tripterygium wilfordii polyglycosides**表4. 黄葵胶囊联用雷公藤多苷临床疗效观察**

有效考察内容	病例数/例	用法用量	给药时间/个月	观察组总有效率/%	不良反应发生率%
24 h 尿蛋白定量、BUN、Cr ALT, Alb	43	20 mg tid	3	75.47	-
24 h 尿蛋白定量、BUN、Cr GPT, Alb	34	10 mg tid	2	76.50	11.76
24 h 尿蛋白定量、BUN、Cr GPT, Alb	45	1 mg/(kg·d), tid	3	76.50	20
24 h 尿蛋白定量、 β 2-MG、 HA、LN、PCI _{III} 、IV-C	45	20 mg tid	3	90.	90
24 h 尿蛋白定量、BUN、Cr ALT, Alb	23	1 mg/(kg·d), tid	2	78.00	17.39
24 h 尿蛋白定量、BUN、Cr TC、TG、MDA、SOD	41	20 mg tid	3	78.00	9.76
24 h 尿蛋白定量、BUN、Cr IL-1、IL-6, Alb	52	1 mg/(kg·d), tid	3	92.31	-
24 h 尿蛋白定量、BUN、Cr TG, Alb	45	20 mg tid	3	85.00	11.76
24 h 尿蛋白定量、BUN、Cr IL-18, IL-6	45	40 mg tid, 4 周后减量至 20 mg tid	2	86.67	-
24 h 尿蛋白定量 BUN、Alb 后减量至 0.5 mg/(kg·d), tid	52	1 mg/(kg·d), tid 两个月 后减量至 0.5 mg/(kg·d), tid	6	92.31	-
24 h 尿蛋白定量 BUN、Alb IL-18, IL-6, Hs-C	63	40 mg tid, 4 周后减量至 20 mg tid	2	85.71	-

4.2. 黄葵胶囊联用其他中药

相关文献共计 8 篇。治疗方案均为在原治疗基础上加上黄葵胶囊联用其他中药治疗, 主要包括尿毒清颗粒、白令胶囊、金水宝胶囊、银杏达莫注射液等。方中药物多为活血益肾的中药。剂型主要包括颗粒剂、丸剂和注射液[42]-[49]。中医理论中, 糖尿病属于消渴病范畴, 病机为阴津亏损, 燥热偏胜, 而以阴虚为本, 燥热为标。糖尿病肾病、糖尿病眼病等多种并发症的病机以血脉瘀滞, 淤血痹阻为核心, 活血化瘀是防治糖尿病并发症的关键。杜渊[50]提出兼有血瘀证的患者有更高的尿蛋白排泄率, 活血化瘀法应贯穿糖尿病肾病治疗的始终。潘勤[51]提出舌苔厚黄、尿色黄等湿热证明显的患者服用黄葵胶囊有更明显的缓解蛋白尿的作用, 在消渴病热盛期既糖尿病肾病早期尽早进行干预治疗可以有效延缓病情进展。

黄葵胶囊通过与其他中药联用能提高其治疗糖尿病肾病的疗效, 改善中医证候, 具体内容详见表 5。

Table 5. Clinical observation of Huangkui capsule combined with other traditional Chinese medicine

表 5. 黄葵胶囊联用其他中药临床疗效观察

联用中药	有效考察内容	病例数/例	用法用量	给药时间/个月	观察组总有效率%	不良反应发生率%
尿毒清颗粒	24 h 尿蛋白定量、BUN、Cr 血清白蛋白	90	5 g tid	3	93.30	6.70
脉血康胶囊	24 h 尿蛋白定量、BUN、Cr、TC、TG	50	0.75 g tid	1	-	-
百令胶囊	24 h 尿蛋白定量、BUN、Cr、CRP	30	3 g tid	3	86.70	-
金水宝胶囊	24 h 尿蛋白定量	50	1.98 g tid	3	86.70	-
肾康注射液	24 h 尿蛋白定量、BUN、Cr、TC、FBG	36	60 ml ivgtt qd	1	-	-
银杏达莫注射液	24 h 尿蛋白定量、BUN	30	20 ml ivgtt qd	1	-	-
红花注射液	24 h 尿蛋白定量、Cys、PT、APTT、TT	30	20 ml ivgtt qd	1	83.30	-
丹参川芎嗪注射液	24 h 尿蛋白定量、BUN、Cr	32	10 ml ivgtt qd	1	-	-

5. 单独使用黄葵胶囊临床疗效分析

相关文献共计 2 篇。治疗方案均为在原有降压、降糖、生活方式干预等基础上加用黄葵胶囊[52] [53]。文献中, 治疗前后观察组结果具有显著性差异的指标主要是 24 h 尿蛋白定量、尿微量白蛋白、血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)。具体内容详见表 6。

Table 6. Clinical effect observation of Huangkui capsule used alone

表 6. 单独使用黄葵胶囊临床疗效观察

效考察内容	病例数/例	用法用量	给药时间/个月	观察组总有效率%	不良反应发生率%
24 h 尿蛋白定量, Scr, BUN, 全血粘度, 血浆粘度	26	2.5 g tid	4	69.3	-
24 h 尿蛋白定量, 尿微量白蛋白, 尿酸, TC	111	2.5 g tid	6	81.10	-

6. 小结

黄蜀葵花有效成分为类黄酮、有机酸、单宁和长链碳氢化合物; 主要的生物活性成分是类黄酮(如: 槲皮素、杨梅黄素、金丝桃苷、槲皮素-3'-葡萄糖苷、槲皮素-3-洋槐双糖苷) [3]。糖尿病肾病主要病理改变为肾小球硬化(glomerular sclerosis)和肾间质纤维化(renal interstitial fibrosis, RIF); 各种细胞因子、炎症介质等参与了肾纤维化的形成过程。黄葵胶囊治疗糖尿病肾病的机制主要包括免疫反应、减轻炎症反应、

改善肾纤维化、保护肾小管上皮细胞、保护足细胞、清除氧自由基、改善肾小球系膜增厚和机体高凝状态作用等[54] [55]; 可显著降低 24 h 尿蛋白量, 改善肾功能。

从上述文献中可知, 黄葵胶囊在治疗糖尿病肾病机制方面具有较大的研究价值。糖尿病肾病隶属于中医学的“肾消”、“水肿”、“尿浊”等范畴。《证治要诀》曰: “三消久而小便不臭, 反作甜气, 在溺中滚涌, 更有浮溺面如猪脂, 此精不禁, 真元竭也”。中医学认为本病病机为本虚标实、虚实夹杂, 以气虚、阴虚为本, 湿热、瘀血为标。黄葵始载于《嘉佑本草》, 味甘、性凉, 入心、肾、膀胱三经; 功效利水通淋、清热解毒、活血通络, 因此黄葵尤其适用于糖尿病肾病的湿热瘀滞之证, 症见颜面及双下肢浮、腰酸、腰痛、恶心、欲呕、血尿、蛋白尿、舌苔黄腻、脉滑数等。其治疗糖尿病肾病的作用机制主要为抑制免疫反应、减轻炎症反应、改善肾纤维化、保护肾小管上皮细胞等; 在临幊上能有效降低蛋白尿, 保护肾功能, 改善肾脏病变进程。糖尿病肾病患者, 在综合治疗的基础上加用黄葵胶囊治疗有助于减少蛋白尿、缓解临床症状、延缓慢性肾功能衰竭进展, 疗效优于单用 ACEI/ARB 等药物, 且不良反应发生率低。文献中提到观察指标取得明显疗效的主要是 24 h 尿蛋白定量, 其水平是预测糖尿病肾病远期预后的重要临床指标, 是预测糖尿病肾病患者进入终末期肾病的独立危险因素。

同时, 本次分析也存在不足, 如文献水平参差不齐, 部分文献杂志级别不高; 联用黄葵胶囊等中药治疗糖尿病肾病作用机制尚不明确。希望今后能开展更多相关优化试验, 对黄葵胶囊治疗糖尿病肾病的疗效补充更高级别的依据。

参考文献

- [1] 李书婕. 基于数据挖掘的赵进喜治疗糖尿病肾脏病医案研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [2] 中华医学会糖尿病分会. 糖尿病肾病防治专家共识(2014 版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(11): 792-801.
- [3] Zhang, L., Li, P., Chen, X.M., et al. (2014) Efficacy and Safety of *Abelmoschus manihot* for Primary Glomerular Disease: A Prospective, Multicenter Randomized Controlled Clinical Trial. *American Journal of Kidney Diseases*, **64**, 57-65. <https://doi.org/10.1033/j.ajkd.2014.01.431>
- [4] 中华医学会. 临床诊疗指南(肾脏病学分册)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 109-114.
- [5] Siragy, H.M. and Xue, C. (2008) Local Renal Aldosterone Production Induces Inflammation and Matrix Formation in Kidneys of Diabetic Rats. *Experimental Physiology*, **93**, 817-824. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2008.042085>
- [6] McMurray, J.J., Ostergren, J., Swedberg, K., et al. (2003) Effects of Candesartan in Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Left-Ventricular Systolic Function Taking Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors: The CHARM-Added Trial. *The Lancet*, **362**, 767-771. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14283-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14283-3)
- [7] Ferrari, P. (2007) Prescribing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers in Chronic Kidney Disease. *Nephrology*, **12**, 81-89. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2006.00749.x>
- [8] 皮耶罗. RASS 系统在糖尿病肾病发病机制及治疗中的作用[J]. 糖尿病天地, 2010, 4(8): 366-376.
- [9] 邢志礼. ACEI 在慢性肾病中的肾脏保护作用[J]. 透析与人工器官, 2017, 28(2): 31-33.
- [10] 钱才凤, 钱华. 黄葵胶囊联合缬沙坦在高血压合并糖尿病肾病治疗中的应用研究[J]. 中外医学研究, 2017, 15(8): 61-62.
- [11] 高青. 黄葵胶囊联合厄贝沙坦对糖尿病肾病患者尿蛋白、微炎症状态的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 45(10): 1458-1462.
- [12] 傅秀慧, 张怀民, 李金凤. 黄葵胶囊联合缬沙坦对糖尿病肾病患者血清胱抑素 C 及氧化应激水平的影响[J]. 医学综述, 2017, 23(17): 3516-3520.
- [13] 丁花花, 于雪梅. 黄葵胶囊联合缬沙坦用于早期糖尿病肾病对血清 Vaspin、NGAL 和 Kim-1 水平的影响[J]. 河北医药, 2019, 41(1): 78-80.
- [14] 徐双双, 宋志霞, 杨芦蓉, 等. 黄葵胶囊联合缬沙坦治疗糖尿病肾病的临床效果及对 HIF-1 α 和 VEGF 水平的影响[J]. 2016, 39(16): 2885-2888.
- [15] 朱俊利. 黄葵胶囊联合缬沙坦治疗糖尿病肾病对肾功能及炎症因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(17): 1925-1926.

- [16] 戴璇, 袁连方, 李月红. 黄葵胶囊联合缬沙坦治疗早期糖尿病肾病的临床疗效及安全性观察[J]. 天津中医药, 2017, 34(3): 163-164.
- [17] 顾仁月. 黄葵胶囊联合缬沙坦治疗早期糖尿病肾病疗效观察[J]. 心血管外科杂志(电子版), 2018, 7(3): 522-523.
- [18] 徐琳, 李德, 叶新华. 盐酸贝那普利联合黄葵胶囊治疗糖尿病肾病的临床疗效及安全性观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(1): 72-73.
- [19] 张子阳, 曹迅, 陈海. 黄葵胶囊联合缬沙坦治疗糖尿病肾病的疗效观察[J]. 糖尿病新世界, 2017, 6(a): 164-165.
- [20] 陈景华, 段贵生. 羟苯磺酸钙的临床应用进展[J]. 实用医学杂志, 2007, 23(4): 593-595.
- [21] 李泽宇, 刘栋, 袁文明, 等. 糖尿病肾病危险因素及血压控制临界值研究[J]. 中国全科医学, 2014, 17(20): 2325-2326.
- [22] 彭梅, 汪贤聪, 罗凯, 等. 羟苯磺酸钙联合厄贝沙坦治疗早期糖尿病肾病[J]. 中国基层医药, 2012, 19(16): 2434-2435.
- [23] 王可敬, 罗晓红, 王茂源. 羟苯磺酸钙胶囊联合黄葵胶囊治疗早期2型糖尿病肾病的临床疗效[J]. 西北国防医学杂志, 2017, 38(7): 452-455.
- [24] 黄奎, 万红松, 施克传. 黄葵胶囊联合羟苯磺酸钙治疗早期糖尿病肾病的疗效观察[J]. 中国处方药, 2017, 12(7): 60-61.
- [25] 张宇, 元荣荣, 薛磊, 杨素霞. 黄葵胶囊联合羟苯磺酸钙治疗2型糖尿病早期肾病的临床研究[J]. 河南大学学报 2016, 35(4): 264-266.
- [26] 秦玉萍, 卫巍, 王冯勤, 等. 黄葵胶囊联合还原型谷胱甘肽治疗糖尿病肾病的临床效果分析[J]. 南通大学学报: 医学版, 2016, 36(3): 232-234.
- [27] 孙道崎, 黄德芳, 薛俊, 等. 黄葵胶囊联合还原型谷胱甘肽在糖尿病肾病中的应用[J]. 世界中医药, 2018, 13(4): 834-837.
- [28] 赵阳, 刘佳琨, 陈强, 等. 雷公藤多苷灌胃对大鼠糖尿病肾病的治疗作用及机制[J]. 山东医药, 2015, 55(47): 31-33.
- [29] 宋纯东, 侯小静, 薛黎明, 等. 雷公藤多苷片对糖尿病肾病大鼠肾组织WT1的影响[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(12): 4472-4474.
- [30] 廖雯, 徐林芳. 黄葵胶囊联合雷公藤多苷片对IV期糖尿病肾病的治疗价值分析[J]. 中国当代医药, 2016, 23(26): 118-120.
- [31] 杜先凤, 高渝. 黄葵胶囊联合小剂量雷公藤多苷治疗糖尿病肾病蛋白尿的疗效观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(9): 822-823.
- [32] 沈水娟, 胡作祥. 黄葵胶囊联合雷公藤多苷片治疗IV期糖尿病肾病的疗效观察[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2011, 16(1): 85-87.
- [33] 高素华, 叶赏和. 黄葵胶囊联合雷公藤多苷对糖尿病肾病患者血纤维化指标及疗效的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(5): 1219-1220.
- [34] 解晨芳. 黄葵胶囊联合雷公藤多苷治疗糖尿病肾病的疗效观察[J]. 中国药物与临床, 2012, 12(7): 967-968.
- [35] 史晓艳. 黄葵胶囊联合雷公藤多苷片治疗糖尿病肾病的临床疗效及安全性研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(90): 101-102.
- [36] 范维, 许琳. 雷公藤多苷联合黄葵胶囊治疗糖尿病肾病临床疗效观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(10): 903-904.
- [37] 张连云, 和青松. 黄葵胶囊联合雷公藤多甙片治疗糖尿病肾病的临床疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(2): 142-143.
- [38] 郑曼韬, 谢芸. 雷公藤多苷联合黄葵胶囊治疗糖尿病肾病疗效及对炎症因子的影响[J]. 中西医结合心血管病杂志, 2018, 7(22): 179.
- [39] 栗红蕊. 双倍剂量雷公藤多苷联合黄葵胶囊治疗糖尿病肾病的临床疗效及炎症因子水平[J]. 中外女性健康研究, 2016, 7(20): 121-125.
- [40] 徐小君, 叶赏和, 陆小文. 雷公藤多苷联合黄葵胶囊治疗糖尿病肾病临床疗效及对炎症因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(12): 182-185.
- [41] 刘素晓, 闫凤娜, 王幼平. 雷公藤多苷的抗炎作用与临床应用进展[J]. 中医临床研究, 2017, 9(32): 131-134.
- [42] 王禹, 高超, 杨丹凤. 尿毒清颗粒联合黄葵胶囊治疗糖尿病肾病90例临床观察[J]. 中国实用医, 2019, 14(25):

4-6.

- [43] 罗勤, 吴巍, 申涛, 等. 脉血康胶囊联合黄葵胶囊治疗糖尿病肾病疗效观察[J]. 实用中西医结合临床, 2011, 11(5): 11-12.
- [44] 杨靖. 黄葵胶囊联合百令胶囊治疗早期糖尿病肾病蛋白尿临床观察[J]. 中国医药导报, 2017, 19(7): 717-719.
- [45] 张红, 李敬华, 刘丽楠. 彩色多普勒观察金水宝胶囊联合黄葵胶囊对糖尿病肾病疗效评价[J]. 华南国防医学杂志 2011, 25(2): 130-132.
- [46] 刘孝琴, 李雅楠, 郭长秀. 黄葵胶囊联合肾康注射液对早期糖尿病肾病 Hcy 的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(2): 167-168.
- [47] 单娟萍, 沈水娟. 银杏达莫联合黄葵胶囊治疗糖尿病肾病的临床观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2010, 11(9): 823-824.
- [48] 乔培超, 董宝宁, 刘鹏飞, 等. 红花注射液联合黄葵胶囊治疗IV期糖尿病肾病的临床观察[J]. 河北中医, 2018, 40(2): 223-226.
- [49] 苏彦, 张东成, 仲思. 黄葵胶囊联合丹参川芎嗪治疗糖尿病肾病的疗效观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2010, 12(11): 1112.
- [50] 杜渊, 李春庆. 黄葵胶囊对临床蛋白尿期糖尿病肾病的治疗价值[J]. 中国中西医结合肾病杂志 2015, 16(7): 610-611.
- [51] 潘勤. 黄葵治疗糖尿病蛋白尿疗效 48 例临床观察[J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(2): 212-213.
- [52] 朱为爱, 朱强, 高建民. 黄葵治疗糖尿病肾病临床观察[J]. 江苏医药杂志 2004, 30(4): 315-316.
- [53] 刘克辉, 王玲, 张英. 黄葵治疗糖尿病肾病的临床研究[J]. 吉林医学 2005, 26(10): 1022-1023.
- [54] 陈萍, 万毅刚. 黄蜀葵花制剂治疗慢性肾脏病的机制和疗效[J]. 中国中药杂志, 2018, 37(15): 2253-2256.
- [55] 徐贵华, 袁利, 陈永华, 等. 黄葵胶囊对糖尿病肾病氧化应激水平及内皮功能的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(2): 137-113.