

· 专家共识 ·

渴络欣胶囊治疗糖尿病肾脏疾病 临床应用专家共识

中国中西医结合学会内分泌专业委员会

渴络欣胶囊组方由我国著名中西医结合防治糖尿病专家林兰教授基于 40 多年治疗糖尿病及其并发症的临床实践经验拟方而成。2000 年成都康弘制药有限公司启动产品的开发工作,经过将近 10 年的深入研究,2009 年渴络欣胶囊作为获批治疗糖尿病肾脏疾病(diabetic kidney disease, DKD)的中药产品上市。

渴络欣胶囊拥有国家发明专利,是国家重点新品种、国家现代中药高科技产业发展专项品种,也是国家“九五”科技攻关项目创新成果之一。渴络欣胶囊不仅入选了 2019 版国家医保目录,还入选了中国标准化协会中医药标准化分会、中华中医药学会内科分会、中国中医科学院中医药标准研究中心联合编写的《中成药临床应用指南——气血津液疾病分册》^[1]和《中成药临床应用指南——肾与膀胱疾病分册》^[2],分别为治疗糖尿病属气阴两虚兼血瘀脉络证和 DKD 属气阴两虚兼夹血瘀证的推荐用药。

临床应用和相关研究证明,渴络欣胶囊在改善 DKD 症状及降低尿蛋白、保护肾功能方面均有良好疗效。为使临床医师能够更加充分了解和合理使用渴络欣胶囊,以中国中西医结合学会内分泌专业委员会牵头,联合国内 30 余名知名中西医内分泌和肾内科领域专家起草、讨论、制定了此专家共识。本共识一方面针对既有证据进行专家评价,从而形成推荐意见;另一方面对无充分临床证据支持的临床问题,通过会议共识法形成共识建议。

本共识对渴络欣胶囊的临床适应证、合并用药、使用注意事项进行了系统总结及梳理,希望藉此为临床医师提供指导和帮助。本共识未来根据临床应用中的实际情况、暴露出的新问题及更高级别证据,当予以修订。

1 共识应用范围 本共识推荐了渴络欣胶囊治疗 DKD 的适应证、合并用药和使用注意事项;适用于

在各级中医、中西医结合、综合、社区医院中使用渴络欣胶囊的医师。

2 药物基本信息

2.1 概述 渴络欣胶囊由黄芪、女贞子、水蛭、大黄、太子参、枸杞子 6 味中药加工制备成硬胶囊,内容为棕黄色的颗粒,味微酸,微苦、涩(国药准字 Z20090035)。本品于 2009 年上市,属于我国医保乙类药物。渴络欣胶囊具有益气养阴、活血化瘀功效,使用方式为口服,适用于 DKD 属气阴两虚兼夹血瘀证,症见咽干口渴、倦怠乏力、多食易饥、气短懒言、五心烦热、肢体疼痛、尿浑浊的患者。

2.2 中西医理论基础

2.2.1 现代医学概论 DKD 是糖尿病主要的微血管并发症之一,是目前导致终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)最主要的病因。DKD 的特点是肾小球基底膜增厚以及系膜基质扩张^[3]。现已阐明的有关发病机制包括多元醇通路激活、糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)过度积累、氧化应激、蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)的激活等^[4]。

2.2.2 中医学理论基础 DKD 属于中医学“水肿”“消渴”“关格”等范畴。是由于多种因素引起人体气化功能失常,水谷精微不能正常蒸化输布,从而影响肺、脾、肾等脏腑的生理功能。DKD 属本虚标实之证,气阴两虚为其本^[5-7],瘀血阻络为其标。气阴两虚、瘀血阻络贯穿 DKD 发病始终,故益气养阴、活血化瘀是治疗的重要靶点。通过滋阴活血使脏腑气化功能健复,络通水去而肿血消^[8,9]。DKD 中医证候文献研究发现,虚证中气虚占 29.36%,实证中血瘀占 13.21%,并且两者贯穿疾病始终^[10]。分析近年来治疗 DKD 的中药组方文献,DKD 用药主要以补益药和活血药为主^[11]。现代药理学研究表明,益气活血中药多具有抗凝、扩张血管、保护血管内皮细胞、纠正脂质代谢紊乱、防止血栓形成等作用,并在改善肾脏血液流变学指标、减少尿白蛋白(urine albumin, U-ALB)、纠正脂代谢紊乱、延缓肾小球硬化,改善肾功能等环节

通讯作者:魏军平, Tel: 010-83123311, E-mail: Weijunping@126.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20200225. 067

中发挥重要作用^[12-14]。

渴络欣胶囊中黄芪、太子参为君药。黄芪味甘、性微温。《本草别录》云其“益气补虚损,止渴利阴气”^[15]。有益气固表、敛汗固脱、托疮生肌、利水消肿之功效。太子参味甘、微苦、性平。《本草再新》云太子参:“补脾土,消水肿,化痰止咳”^[16]。功效主治:补益脾肺,益气生津。黄芪、太子参相伍,达益气养阴之功,共为君药。女贞子、枸杞子为臣药。女贞子味甘、苦,性凉,归肝肾经。《本草纲目》中记载其“强阴,健腰膝,明目。”^[17]功效主治:补肝肾阴,乌须明目。枸杞子味甘,性平。功能主治:滋补肝肾,益精明目。女贞子与枸杞子为伍,功擅滋养肝肾,共为臣药。佐使药为大黄、水蛭。大黄性寒,味苦,归脾胃、大肠、肝、心包经。功效:攻积滞,清湿热,泻火、凉血、祛瘀等。水蛭性味咸、苦、平,归肝经,功效:破血通经,逐瘀消症。

综上所述,渴络欣胶囊组方中黄芪、太子参健脾益气;枸杞子、女贞子补肾滋阴。四药合用,先天后天相互辅助、相互促进,达到共补的作用。水蛭、大黄活血化瘀,其中水蛭为活血药中入肾经之品,大黄兼有泻热毒之功效,全方伍成共奏益气养阴,活血化瘀之功。

2.3 药学研究

2.3.1 药代动力学及物质基础 采用高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)对渴络欣胶囊含药血清分析发现 9 种药源性成分和 4 种药物代谢产物入血。进一步分析发现其中 5 种药源性成分(包括大黄酸和芦荟大黄素)来自于大黄,剩下 4 种分别来自于黄芪、太子参、女贞子和枸杞子。推测这些入血成分可能是发挥药效的活性物质。以上成分多数在口服药物后 60 min 时达到血药浓度峰值^[18]。

2.3.2 药理研究

2.3.2.1 降低血糖 糖尿病时的高血糖刺激肾脏增长,增加肾血流量和估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR),导致肾脏高滤过、高灌注,引发 DKD。研究结果表明,渴络欣胶囊能降低链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠的血糖水平($P < 0.05$),减少尿微量白蛋白排泄率($P < 0.05$),降低血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(serum creatinine, SCr, $P < 0.01$),减轻糖尿病大鼠肾脏的高滤过、高灌注状态,抑制肾损害进程,保护肾功能^[19]。渴络欣胶囊可能通过减少胰岛 α 细胞分泌颗粒,降低胰升血糖素的分泌;增加胰岛 β 细胞的分泌颗粒,呈现双向调节胰岛素的作用,从而降低血糖^[19,20]。

2.3.2.2 改善脂代谢 糖尿病血脂异常升高与 DKD 呈正相关,高脂血症是 DKD 的危险因素。研究提示,糖尿病大鼠出现肾损害与脂代谢紊乱程度及病程有关。渴络欣胶囊可以降低 DKD 模型组大鼠的总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(total triglyceride, TG)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL),提高高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)水平,调节脂质代谢紊乱,减少肾小球内皮细胞损害,间接起到保护肾功能的作用^[7]。

2.3.2.3 保护肾小球滤过膜 (1)渴络欣胶囊可抑制高糖诱导的大鼠肾小球系膜细胞增殖,其作用机制可能与抑制 ERK1/2-MAPK(extracellular regulated protein kinases-MAPK)途径有关^[21]。(2)细胞外基质(extra cellular matrix, ECM)的积聚是导致肾小球硬化的重要病理生理因素。渴络欣胶囊可通过抑制糖尿病大鼠肾皮质基质金属蛋白酶抑制剂-1(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)的过度表达,促进基质金属蛋白(matrix metalloprotein, MMP-9)的表达,从而加快 ECM 降解^[22,23]。

转化生长因子- β_1 (transforming growth factor β_1 , TGF- β_1)的过度表达是 ECM 增生和间质纤维化的关键因子。渴络欣胶囊能明显抑制 TGF- β_1 的高表达,减少 ECM 增生^[24]。细胞膜 PKC 的过度表达引起肾脏肥大及纤维化、改变肾小球血管通透性,导致蛋白尿产生。渴络欣胶囊能明显抑制 PKC 的激活作用,改善肾脏纤维化进程^[24]。

2.3.2.4 改善血流动力学紊乱 (1)渴络欣胶囊能降低糖尿病大鼠的内皮素(endothelin, ET)和血栓素 B_2 (thromboxane, TXB₂)水平、同时提高 6-酮前列环素 1α (6-keto-prostaglandin 1α , 6-keto-PGF 1α)水平,调节肾素-前列环素系统的动态平衡,改善肾脏微循环,降低肾小球内压力,改善肾小球滤过功能^[7]。(2)糖尿病时血浆心钠素(atrial natriuretic peptide, ANP)和血管紧张素水平升高,可导致肾血浆流量和 eGFR 增高,引起肾小球肥大,导致 DKD。渴络欣胶囊能降低血浆 ANP 水平,恢复肾小球滤过功能^[21]。(3)IV型胶原的含量增加是 DKD 发生和发展的重要原因。渴络欣胶囊能降低IV型胶原含量^[25]。(4)改善血液流变学:糖尿病血液流变学变化可表现为全血比黏度、血浆比黏度、红细胞压积等显著高于正常水平。而渴络欣胶囊能够降低全血比黏度、血浆比黏度、红细胞压积指数,促进肾组织血液循环^[20]。

综上所述,渴络欣胶囊具有较好的降低血糖、保护肾脏作用;改善脂代谢作用;改善血液流变状况,促进

肾微循环作用。

3 临床应用建议

3.1 适应证 西医诊断为 DKD, 中医辨证符合气阴两虚兼夹血瘀证的患者。

3.1.1 中医使用推荐 根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[26] 中治疗糖尿病辨证分型标准及中国中西医结合学会制定的血瘀证诊断标准制订^[27]。

气阴两虚兼夹血瘀证: 主症: 咽干口燥, 倦怠乏力, 多汗。次症: 多食易饥, 气短懒言, 五心烦热, 胸胁、腰背或肢体疼痛或刺痛且痛有定处, 肢体麻木。舌脉: 舌暗红少津, 或有瘀斑, 或兼舌下脉络青紫迂曲; 舌苔剥或花剥; 脉细数无力, 或弦细, 或沉而涩。主症必备, 具备次症 2 项以上, 并结合上述舌脉象, 可诊断为气阴两虚兼夹血瘀证。

在渴络欣胶囊 2、3 期临床研究中, 患者咽干口燥、倦怠乏力、多食易饥、五心烦热、心悸、健忘、心烦、胸胁腰背疼痛、肢体麻木或疼痛等均有明显改善, 并且改善上述症状的疗效优于安慰剂组; 同时患者舌、脉象: 舌暗红少津, 或有瘀斑, 或兼舌下脉络青紫迂曲; 舌苔剥或花剥; 脉细数无力, 或弦细, 或沉而涩均有明显改善。

DKD 患者合并咽干口燥、倦怠乏力、多食易饥、五心烦热、心悸、健忘、心烦、胸胁腰背疼痛、肢体麻木或疼痛等症状者, 可使用渴络欣胶囊(强推荐, 证据级别: C)。

3.1.2 现代医学使用共识 DKD 领域多年来采用丹麦学者 Mogensen CE^[28] 所提倡的以白蛋白尿为主的 DKD 分期方法。而近年来长期观察性研究发现, 白蛋白尿作为 DKD 诊断依据时, 需进行综合判断, 多次检测并结合 eGFR 长期随访, 且需排除其他可引起白蛋白尿的病因^[29]。白蛋白尿对于预测 DKD 进展存在一定局限性。

肾功能改变是 DKD 的重要表现, 反映肾功能的主要指标是 eGFR。并非所有 eGFR 降低的糖尿病患者均有 U-ALB 排泄 (urinary albumin excretion,

UAE) 增加。横断面调查结果显示, 部分糖尿病患者无 UAE 异常, 但已经存在 eGFR 下降。eGFR 下降与心血管疾病、死亡风险增加密切相关^[29]。

根据中华医学会《中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识》^[30] 及《中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南》^[29], 对于明确诊断的 DKD 患者, 应进行 eGFR 分期及白蛋白尿分期, 综合评价病情, 结合 eGFR 及白蛋白尿对患者进行危险程度分级 (见表 1), 这种分级方法可以有效地指导临床。

在渴络欣胶囊 2、3 期临床试验及上市后一些小规模临床研究中, 观察对象多为 DKD 中危患者 (按照 KDIGO CKD 分期中 G1A2、G2A2、G3aA1 期^[31])。

一项随机、双盲研究中对对照组使用卡托普利, 治疗组使用渴络欣胶囊 (原名糖微康胶囊), 观察 3 个月后发现, 渴络欣胶囊对改善倦怠乏力、气短懒言、自汗盗汗、咽干口渴、五心烦热、心悸失眠、面色晦暗、口唇紫暗等气阴两虚夹瘀的症状疗效显著 ($P < 0.05$), 治疗组总有效率为 81.25%, 优于对照组 (68.66%, $P < 0.05$)。渴络欣组对于血糖指标 (FBG、PBG、HbA1c) 的改善均优于对照组 ($P < 0.05$), 同时渴络欣胶囊对尿微量白蛋白指标 [尿白蛋白排泄率 (urinary albumin excretion rates, UAER)、尿液 Tamm-Horsfall 糖蛋白 (尿 THP)] 和血脂指标 (TC、TG、HDL-C) 的改善也明显优于对照组 ($P < 0.05$)^[19]。说明渴络欣胶囊能降低早期 2 型 DKD 患者的 U-ALB 和血糖, 改善脂代谢及微循环, 减轻肾损害程度, 对 DKD 疗效优于卡托普利。

一项随机研究报道, 对照组仅使用单纯的降糖西药, 治疗组在降糖西药基础上加用渴络欣胶囊 (原名糖微康胶囊), 观察 2 个月。结果显示加用渴络欣胶囊能明显降低血糖指标 (HbA1c)、血脂指标 (TC、TG)、SCr 和 24 h 尿蛋白定量水平 ($P < 0.05$)^[32]。提示在降糖西药基础上加用渴络欣胶囊在改善糖代谢的疗效优于单纯西药, 且加用渴络欣胶囊对肾脏有保护作用。

表 1 2012 年 KDIGO CKD 分期

eGFR 分期	eGFR [mL/(min · 1.73 m ²)]	白蛋白尿分期			
		正常到中度增加 (A1 期) <30 mg/g 或 <3 mg/mmol	中度增加 (A2 期) 30~300 mg/g 或 3~30 mg/mmol	重度增加 (A3 期) >300 mg/g 或 >30 mg/mmol	
G1	正常或升高	≥90	低危	中危	高危
G2	轻度降低	60~89	低危	中危	高危
G3A	轻到中度降低	45~59	中危	高危	极高危
G3B	中到重度降低	30~44	高危	极高危	极高危
G4	重度降低	15~29	极高危	极高危	极高危
G5	肾脏衰竭	<15	极高危	极高危	极高危

另外,渴络欣还能明显降低 DKD 患者全血比黏度、血浆比黏度和红细胞压积 ($P < 0.01$, $P < 0.05$),提示渴络欣胶囊能纠正血液流变学异常、抑制凝血功能亢进。而单纯降糖西药对上述指标均无明显影响 ($P > 0.05$)^[32]。

渴络欣胶囊 2、3 期临床试验中,渴络欣组 DKD (气阴两虚兼夹血瘀证) 患者的经过全疗程用药后 UAER 降低平均值为 90.63 mg/24 h;安慰剂组患者用药后 UAER 降低平均值为 19.90 mg/24 h。两组之间比较,说明渴络欣胶囊对 DKD (气阴两虚兼夹血瘀证) 患者 UAER 改善的疗效优于安慰剂组 ($P < 0.01$)。而 24 h 尿蛋白定量的变化:渴络欣组 DKD (气阴两虚兼夹血瘀证) 患者用药 24 h 尿蛋白定量降低值的平均值为 55.50 mg/24 h,与对照组比较差异显著,说明渴络欣对 DKD (气阴两虚兼夹血瘀证) 患者 24 h 尿蛋白定量改善的疗效优于安慰剂 ($P < 0.01$)。

结合以上临床研究及 Meta 分析研究,本共识推荐渴络欣胶囊用于 DKD G1A2、G2A2、G3aA1 期,临床证据显示渴络欣胶囊可以显著改善本期患者的临床症状及肾脏功能、降低 U-ALB^[33]。(强推荐,证据级别:C)。

对于 DKD 低危、高危及极高危患者,渴络欣胶囊尚缺乏相对应的客观证据。

本专家共识认为,对于 DKD 低危患者(G1A1、G2A1 期),目前肾功能尚可,无显性蛋白尿,若符合上述气阴两虚兼夹瘀血的 DKD 患者,仍然推荐使用渴络欣胶囊,并且临床研究显示渴络欣胶囊有一定的降低血糖、血脂的作用。

对于 DKD 高危患者,即(G1A3、G2A3、G3aA2、G3bA1 期),尚无明显高质量临床研究证据。结合中医理论及药效学研究渴络欣胶囊,可以用于本期患者,但需监测患者肾功能及电解质变化,并应该积极开展本品治疗 DKD 高危患者的临床随机对照研究,并且在研究中应注重 eGFR 下降的速率、终末期肾病发生率等作为主要结局指标。

因尚无关于 DKD 极高危患者的临床研究,下一步应开始大样本的集安全性及有效性为一体的研究。

3.2 合并用药 一项随机对照研究显示,对照组使用依那普利,治疗组使用渴络欣胶囊联合依那普利,观察 2 个月。结果发现治疗组治疗后血清 TC、TG、LDL-C、HDL-C 改善明显 ($P < 0.05$, $P < 0.01$),对照组治疗前后无明显差异。分层分析发现,早期 DKD 患者治疗后联合治疗组的尿蛋白指标[UAER、 α_1 -微球蛋白(α_1 -microglobulin, α_1 -MG)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -

microglobulin, β_2 -MG)] 较对照组差异有统计学意义 ($P < 0.05$);临床 DKD 患者治疗后联合治疗组的尿蛋白指标(24 hUTP、 α_1 -MG、 β_2 -MG、血 ALB)改善优于对照组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$),且联合治疗组对 SCr 的降低也有统计学意义 ($P < 0.05$)^[34]。这说明渴络欣胶囊与依那普利联合治疗对 DKD 患者有更好的肾脏保护作用。

一项荟萃分析共纳入 6 项研究共 583 例患者,评价渴络欣胶囊联合血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)类药物治疗 DKD 的有效性及安全性。Meta 分析结果显示,在降低 24 h 尿蛋白、TC、TG、LDL 和升高 HDL 方面,渴络欣胶囊联合 ARB 组优于单用 ARB 组;在降低 SCr 方面,临床期 DKD 患者中渴络欣胶囊联合 ARB 组优于单用 ARB 组^[35]。因此可以得出结论,渴络欣胶囊联合 ARB 类药物治疗 DKD 在减少尿蛋白、改善脂代谢、保护肾功能方面优于单用 ARB 类药物。

一项 RCT 研究显示,对照组使用前列地尔,治疗组使用前列地尔联合渴络欣胶囊,观察 4 周。结果发现治疗组总有效率 94% 高于对照组的 88% ($P < 0.05$)。且治疗组 SCr、BUN、血尿酸、尿微量白蛋白、纤维蛋白原的改善优于对照组 ($P < 0.05$)^[36]。另一研究也发现,渴络欣联合前列地尔对患者的血脂水平(TC、TG、LDL-C、HDL-C)有显著改善作用,对照组无明显变化。这说明渴络欣胶囊联合前列地尔,能够减少蛋白尿,改善脂代谢,且对患者的高凝状态有效改善作用,能降低血清毒素水平,使患者肾功能实现逆转^[5]。

对于 DKD 肾小球滤过率 G1、G2、G3a 期患者,联合使用 ARB、血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)或改善循环药物,可以改善本期患者的临床症状及肾脏功能、降低 U-ALB。(强推荐,证据级别:C)。

3.3 用法用量 口服,一次 4 粒(0.5 g/粒),1 日 3 次。8 周为 1 个疗程,一般适用于多疗程用药。在临床使用过程中要综合评估西医指标及中医证候的改善情况。

3.4 注意事项

3.4.1 服药期间 定期监测血糖及尿白蛋白,并注意结合饮食控制和体育锻炼等方法综合治疗,血糖血压需保持在达标范围。

3.4.2 尚无研究数据支持渴络欣胶囊用于孕妇和哺乳期妇女。

3.4.3 慢性腹泻者慎用。

3.4.4 本品中水蛭具有活血作用,近期出血或有出血倾向者应在医师指导下使用。

3.4.5 本品用于 DKD 属气阴两虚兼夹血瘀证,症见咽干口燥,倦怠乏力,多食易饥,气短懒言,五心烦热,肢体疼痛,尿混或浑浊。中医辨证不符,尤其脾胃虚寒、表邪未解患者慎用。

4 安全性

4.1 最新说明书所记载不良反应 个别患者偶见腹痛、腹泻。

4.2 国家药品不良反应监测系统 未收到国家药品不良反应监测系统反馈的风险信号或不良反应。

4.3 3 期临床试验不良反应 在渴络欣胶囊 3 期临床试验中,试验组 5 例表现为“腹泻、腹痛”,1 例采取减量处理,其余 4 例未采取其他处理措施,研究者认为与受试药物可能有关;1 例为急性咽炎,研究者认为与受试药肯定无关。试验组与安慰剂组不良反应发生率相当。安全性评价 1 级。

4.4 安全性系统评价 对渴络欣胶囊安全性进行 Meta 分析,纳入文献中 4 项研究报道无不良事件产生,剩余研究未报道不良事件^[33]。

专家组成员(按姓氏拼音排序):陈明(成都中医药大学附属医院)、陈秋(成都中医药大学附属医院)、董慧(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、董彦敏(深圳市中医院)、冯志海(河南中医药大学第一附属医院)、郭俊杰(山西省中医院)、康志强(郑州市中心医院)、李建民(北京市中西医结合医院)、李凯利(新疆维吾尔自治区中医医院)、李显筑(黑龙江省中医药科学院)、刘光珍(山西省中医院)、陆付耳(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、陆灏(上海中医药大学附属曙光医院)、陆志强(复旦大学附属中山医院)、倪青(中国中医科学院广安门医院)、王颜刚(青岛大学附属医院)、魏军平(中国中医科学院广安门医院)、吴坚(上海市中西医结合医院)、吴瑞(中国中医科学院广安门医院南区)、杨宏杰(上海中医药大学附属岳阳医院)、杨晓晖(北京中医药大学东直门医院)、于世家(辽宁中医药大学附属医院)、张广德(中国中医科学院西苑医院)

利益冲突:本专家共识项目组成员在项目正式确定前均签署了“利益冲突声明书”,且已存档。本共识制定过程中无利益冲突,不会成为本专家共识偏倚的来源,已在正式工作开始前在会议上公开了利益声明和评价结果,即所有参与本共识制定的成员均与药品生产企业无任何经济利益往来。

参 考 文 献

- [1] 唐启盛主编. 中成药临床应用指南——气血津液疾病分册[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2018: 33-37.
- [2] 何立群主编. 中成药临床应用指南——肾与膀胱疾病分册[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017: 164-168.
- [3] Lehmann R, Schleicher ED. Molecular mechanism of diabetic nephropathy[J]. Clin Chim Acta, 2000, 297(1-2): 135-144.
- [4] Ohshiro Y, Takasu N. Molecular mechanism of diabetic nephropathy [J]. Nihon Rinsho, 2006, 64(5): 997-1003.
- [5] 陈溢斌. 渴络欣联合前列地尔治疗糖尿病肾病 30 例疗效观察[J]. 现代诊断与治疗, 2014, 25(5): 1026-1027.
- [6] 倪青. 著名中医学家林兰教授学术经验系列之四, 病机以气阴两虚为主治疗当益气养阴为先——治疗糖尿病肾病的经验[J]. 辽宁中医杂志, 2000, 27(4): 145-146.
- [7] 魏军平. 中药糖微康治疗糖尿病肾病的机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2004.
- [8] 魏军平. 林兰教授糖尿病三型辨证学术思想渊源与临床经验整理研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2012.
- [9] 魏军平, 高嘉良. 益气活血法治疗糖尿病肾病的临床研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(4): 446-448.
- [10] 齐铮, 赵进喜, 王硕仁, 等. 糖尿病肾病中医证候分布规律的文献研究[J]. 环球中医药, 2012, 5(12): 194-197.
- [11] 叶学锋, 涂翔, 樊文星. 口服益气活血中药复方降低糖尿病肾病尿蛋白的 Meta 分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2008, 9(7): 616-619.
- [12] 殷沈华, 唐德才. 益气活血类中药对血管生成影响的研究[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(1): 43-44.
- [13] 黄琨, 郭书文, 杨丹丹, 等. 益气活血中药对心梗大鼠冠脉微循环内皮损伤分子的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2013, 36(6): 398-403.
- [14] 苏衍进, 王郁金, 马居里, 等. 自拟益气活血方对 DN 大鼠模型早期影响的实验研究[J]. 陕西中医, 2014, 35(1): 114-116.
- [15] 陶弘景主编. 名医别录[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1986: 114.
- [16] 刘训红, 阚毓铭. 太子参研究概述[J]. 时珍国医国药, 2000, 11(12): 1131-1132.
- [17] 李曼玲, 刘美兰, 冯伟红. 中药女贞子研究进展[J]. 中国中药杂志, 1994, 19(8): 504-506.
- [18] 吴建明, 张志荣, 张鸿程, 等. 渴络欣胶囊的血清药物化学研究[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2014, 16(8): 1784-1788.
- [19] 林兰, 倪青, 刘喜明, 等. 糖微康胶囊治疗早期 2 型糖尿病肾病 195 例临床研究[J]. 医学研究杂志, 2008, 37(1): 46-50.

- [20] 林兰,倪青,刘喜明,等.糖微康对糖尿病大鼠肾功能的保护作用药效学研究[J].中国中药杂志,2003,28(1):66-70.
- [21] 李健,张晟,吴建明,等.渴络欣含药血清萃取物抑制高糖诱导的大鼠系膜细胞增殖及 ERK1/2 磷酸化的研究[J].四川大学学报(医学版),2010,41(5):780-783.
- [22] 魏军平,郭力,林兰.糖微康对糖尿病大鼠肾皮质 TIMP-1 表达的影响[J].中医药学刊,2003,21(11):1820-1821.
- [23] 林兰,郭力.中药糖微康对糖尿病大鼠肾皮质 MMP-9 表达的影响[J].山西中医学院学报,2003,4(2):8-10.
- [24] 刘雷,李良志,何先红,等.渴络欣联合依那普利对糖尿病大鼠肾脏保护作用机制的研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2011,12(3):254-256,286.
- [25] 林兰,倪青,刘喜明,等.糖微康对糖尿病大鼠肾脏结构和功能保护作用的机理研究[J].中国实验方剂学杂志,2000,6(4):49-50.
- [26] 郑筱萸主编.中药新药临床研究指导原则(试行)[S].北京:中国医药科技出版社,2002:233-237.
- [27] 徐浩,陈可冀.实用血瘀证诊断标准[J].中国中西医结合杂志,2016,36(10):1163.
- [28] Mogensen CE. Early diabetic renal involvement and nephropathy[A]. In: Alberti KGMM, Krall LP. The diabetes annual[M]. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1987: 306.
- [29] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 2019 中国糖尿病肾病防治临床指南[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(1): 15-28.
- [30] 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, 31(5): 379-385.
- [31] National Kidney Foundation. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease [J]. Kidney Int Suppl, 2013, 3(1): 19-62.
- [32] 林兰,郭力.糖微康对糖尿病肾病患者血液流变学的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2003,4(4):215-217.
- [33] 柏力荀,李俊,魏军平,等.渴络欣胶囊辅助治疗糖尿病肾病的荟萃分析[J].世界科学技术——中医药现代化,2019,21(1):65-73.
- [34] 刘雷,李良志,何先红,等.渴络欣联合依那普利治疗糖尿病肾病的临床研究[J].中国临床药理学与治疗学,2012,17(2):211-214.
- [35] 赵豫梅,吴于滨,宋滇平.渴络欣胶囊联合 ARB 类药物治疗糖尿病肾病有效性及安全性的系统评价[J].中国中西医结合肾病杂志,2017,18(7):610-613.
- [36] 王春梅.渴络欣与前列地尔治疗糖尿病肾病疗效观察[J].糖尿病新世界,2016,19(1):16-18.

(收稿:2019-11-15 在线:2020-04-30)

责任编辑:汤静

Chinese Journal of Integrative Medicine (《中国结合医学杂志》)

2019 年 SCI 影响因子为 1.545

2020 年 6 月 29 日,科睿唯安公布 2019 年 *Journal Citation Reports, Chinese Journal of Integrative Medicine* (CJIM,《中国结合医学杂志》英文版)影响因子为 1.545。

Chinese Journal of Integrative Medicine 创办于 1995 年,2007 年被 SCI 收录。杂志由中国中医科学院和中国中西医结合学会主办,国家中医药管理局主管,主编为陈可冀院士。本刊 2012—2019 年连续被中国知网评选为最具国际影响力学术期刊之一。2019 年入选中国科技期刊卓越行动计划。

期刊以创办国际化期刊为目标,不断促进结合医学发展为己任,欢迎大家积极向我刊投稿、赐稿。在今后的工作中,我们将力争为广大读者、作者提供更好服务!