

基于泛凋亡探讨通心络超微粉对糖尿病肾病小鼠的肾脏保护作用

徐慧楠¹, 徐皓瑞², 刘涛^{1*}, 沈双^{1*}

(1. 南京中医药大学 中医学院, 南京 210000; 2. 南京中医药大学 第一临床医学院, 南京 210000)

[摘要] 目的:探讨通心络超微粉调控肾组织泛凋亡,减轻糖尿病肾病(DKD)病理损伤,减少尿白蛋白排泄,改善DKD小鼠肾功能的作用和机制。方法:动物实验选取6只6周龄雄性C57BL/Ks小鼠作为正常组,18只6周龄雄性BKS-db;Nos3KO小鼠随机分组为模型组、通心络组($0.75\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)和达格列净组($0.001\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)连续灌胃12周,观察小鼠一般状况,于给药后第0、4、8、12周检测各组小鼠体质量、空腹血糖(FBG)、尿白蛋白/尿肌酐(UACR)和尿白蛋白排泄率(AER)。给药结束后,麻醉小鼠取材,摘眼球取血后离心取上清,检测肌酐(SCr)、尿素(UREA)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、视黄醇结合蛋白(RBP)、血清胱抑素C(CysC)。采用苏木素-伊红(HE)染色法、过碘酸雪夫(PAS)染色法、马松(Masson)染色法观察肾组织病理变化。酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测小鼠血清炎症因子白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-18(IL-18)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平;检测小鼠血清超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平,蛋白免疫印迹法(Western blot)检测小鼠肾组织泛凋亡关键蛋白:Z-DNA结合蛋白1(ZBP1)、胱天蛋白酶-1(Caspase-1)、剪切的Caspase-1(cleaved Caspase-1)、焦孔素D(GSDMD)及其N端(GSDMD-N)、Caspase-8、cleaved Caspase-8、Caspase-3、cleaved Caspase-3、混合谱系激酶样蛋白MLKL及其磷酸化形式(p-MLKL)表达。结果:与正常组比较,模型组小鼠表现为明显肥胖、血糖持续升高($P<0.05$),肾功能指标(UREA、 β_2 -MG、CysC)均明显升高($P<0.05$),尿微量白蛋白排泄指标(UACR、AER)明显上升($P<0.05$)。肾脏病理显示肾小球体积增大,基底膜弥漫性增厚,系膜基质显著扩张,Masson染色可见大量蓝色胶原纤维沉积,提示肾小球硬化与间质纤维化。同时,血清炎症因子IL-1 β 、IL-18与TNF- α 水平明显升高($P<0.05$);SOD、GSH-Px明显降低,MDA明显升高($P<0.05$);肾组织泛凋亡关键蛋白ZBP1、cleaved Caspase-1、GSDMD、GSDMD-N、cleaved Caspase-8、Caspase-3、cleaved Caspase-3和p-MLKL的表达明显升高($P<0.05$)。药物干预后,与模型组比较,通心络组小鼠的肾功能指标(UREA、 β_2 -MG、CysC)及尿微量白蛋白排泄指标(UACR、AER)均明显降低($P<0.05$),且均优于达格列净组($P<0.05$)。肾脏病理损伤明显减轻,系膜增生与胶原纤维沉积减少。此外,血清IL-1 β 、IL-18与TNF- α 水平明显下降($P<0.05$),SOD、GSH-Px明显升高,MDA明显降低($P<0.05$),Western blot结果显示,肾组织泛凋亡关键蛋白ZBP1、cleaved Caspase-1、GSDMD、GSDMD-N、cleaved Caspase-8、Caspase-3、cleaved Caspase-3和p-MLKL的表达明显下降($P<0.05$)。结论:通心络超微粉可以抑制DKD小鼠肾脏泛凋亡、减轻肾脏炎症及病理损伤、降低尿白蛋白排泄,改善肾功能。

[关键词] 糖尿病肾病; BKS-db; Nos3KO小鼠; 通心络超微粉; 泛凋亡; 肾脏保护

[中图分类号] R277;R285;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)17-0155-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20260635

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20260325.1721.005>

[网络出版日期] 2026-03-26 12:52:27



Renal Protective Effect of Tongxinluo Submicron Powder on Mice with Diabetic Kidney Disease Based on PANoptosis

XU Huinan¹, XU Haorui², LIU Tao^{1*}, SHEN Shuang^{1*}

(1. School of Traditional Chinese Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine,

[收稿日期] 2026-01-29

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(82405266);国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目(国中医药人教函[2023]85号);江苏省温病研究工程研究中心项目(GJZL202402);江苏省研究生创新资助项目(KYCX25_2337)

[第一作者] 徐慧楠,在读硕士,从事中医药治疗糖尿病肾病研究,E-mail:202410006@njucm.edu.cn

[通信作者] * 沈双,博士,讲师,从事络病学及中医药防治糖尿病肾病研究,E-mail:shenshuang@njucm.edu.cn;

* 刘涛,博士,教授,从事温病学理论与运用研究,E-mail:13952091103@139.com

Nanjing 210000, China; 2. The First School of Clinical Medicine, Nanjing University of
Chinese Medicine, Nanjing 210000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the role and underlying mechanisms of Tongxinluo submicron powder in regulating renal PANoptosis, alleviating pathological injury in diabetic kidney disease (DKD), reducing urinary albumin excretion, and improving renal function in DKD mice. **Methods:** Six 6-week-old male C57BL/Ks mice were assigned into the normal group. Eighteen 6-week-old male BKS-db; Nos3KO mice were randomly divided into three groups: model group, Tongxinluo group ($0.75 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), and dapagliflozin group ($0.001 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), and were administered by gavage for 12 consecutive weeks. General conditions of the mice were observed. At weeks 0, 4, 8, and 12 after administration, body weight, fasting blood glucose (FBG), urine albumin-to-creatinine ratio (UACR), and urinary albumin excretion rate (AER) were measured. After treatment, mice were anesthetized for sample collection. Blood was obtained by orbital enucleation and centrifuged to collect supernatant. Serum creatinine (SCr), urea (UREA), β_2 -microglobulin (β_2 -MG), retinol-binding protein (RBP), and serum cystatin C (CysC) were measured. Renal histopathological changes were evaluated using hematoxylin-eosin (HE) staining, periodic acid-Schiff (PAS) staining, and Masson's trichrome staining. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect serum levels of inflammatory cytokines, including interleukin- 1β (IL- 1β), interleukin-18 (IL-18), and tumor necrosis factor- α (TNF- α). Serum levels of superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), and glutathione peroxidase (GSH-Px) were also measured. Western blot analysis was performed to quantify the expression of key PANoptosis-related proteins in renal tissue, including Z-DNA-binding protein 1 (ZBP1), Caspase-1, cleaved Caspase-1, gasdermin D (GSDMD) and its N-terminal fragment (GSDMD-N), Caspase-8, cleaved Caspase-8, Caspase-3, cleaved Caspase-3, mixed lineage kinase domain-like protein (MLKL), and phosphorylated MLKL (p-MLKL). **Results:** Compared with the normal group, the model group showed significant obesity and continuously increased blood glucose levels ($P < 0.05$). Renal function indicators (UREA, β_2 -MG, CysC) were significantly increased ($P < 0.05$), and urinary albumin excretion indicators (UACR, AER) were markedly elevated ($P < 0.05$). Renal histopathology showed enlarged glomeruli, diffuse thickening of the basement membrane, and significant expansion of the mesangial matrix. Masson staining revealed extensive blue collagen fiber deposition, suggesting glomerulosclerosis and interstitial fibrosis. Meanwhile, serum levels of inflammatory cytokines (IL- 1β , IL-18, and TNF- α) were significantly increased ($P < 0.05$). SOD and GSH-Px levels were decreased, while MDA levels were increased ($P < 0.05$). The expression of key PANoptosis-related proteins (ZBP1, cleaved Caspase-1, GSDMD, GSDMD-N, cleaved Caspase-8, Caspase-3, cleaved Caspase-3, and p-MLKL) in renal tissue was significantly upregulated ($P < 0.05$). After intervention, compared with the model group, renal function indicators (UREA, β_2 -MG, CysC) and urinary albumin excretion indicators (UACR, AER) in the Tongxinluo group were significantly decreased ($P < 0.05$), and all were superior to those in the dapagliflozin group ($P < 0.05$). Renal pathological injury was markedly alleviated, with reduced mesangial proliferation and collagen fiber deposition. In addition, serum levels of IL- 1β , IL-18, and TNF- α were significantly decreased ($P < 0.05$). SOD and GSH-Px levels were increased, while MDA levels were decreased ($P < 0.05$). Western blot results showed that the expression of key PANoptosis-related proteins (ZBP1, cleaved Caspase-1, GSDMD, GSDMD-N, cleaved Caspase-8, Caspase-3, cleaved Caspase-3, and p-MLKL) in renal tissue was significantly downregulated ($P < 0.05$). **Conclusion:** Tongxinluo submicron powder can inhibit renal PANoptosis in DKD mice, alleviate renal inflammatory response and pathological injury, reduce urinary albumin excretion, and improve renal function.

[Keywords] diabetic kidney disease; BKS-db; Nos3KO mice; Tongxinluo submicron powder; PANoptosis; renal protection

糖尿病肾病(DKD)是糖尿病最严重的微血管并发症之一^[1],也是导致终末期肾病的主要原因^[2],随着全球糖尿病患病率的不断升高,DKD已成为严峻的社会公共卫生问题。近年来,诸多研究证实DKD损伤的肾脏固有细胞中存在多种程序性细胞死亡形式(PCD),以往观点认为这些死亡途径相互独立,有研究表明细胞凋亡、焦亡和坏死性凋亡可同时发生且三者存在广泛串扰^[3],2019年泛凋亡(PANoptosis)的提出^[4],为理解这一复杂性提供了全新视角,其可成为连接代谢应激与DKD肾脏细胞损伤、炎症及纤维化的重要枢纽^[5-6]。通心络是吴以岭院士团队在络病理论指导下研发的经典复方,既

往研究提示其在改善心脑血管微循环、抗炎、抗氧化等方面具有多重效应^[7-8]。前期研究发现,通心络超微粉可显著降低DKD模型db/db小鼠的尿蛋白排泄,减少DKD肾小管上皮细胞死亡^[9]。单纯db/db小鼠肾脏病理损伤较轻,不足以充分体现DKD病理特征。BKS-db; Nos3KO小鼠兼具2型糖尿病与内皮一氧化氮合酶(eNOS)缺陷,能够模拟人类DKD代谢异常与血管功能障碍,是研究DKD复杂病理的理想动物模型^[10]。此外,通心络超微粉是否通过调控泛凋亡发挥肾脏保护作用,目前尚未明确。因此,本研究旨在运用新型DKD模型BKS-db; Nos3KO小鼠,探讨通心络超微粉对糖尿病肾脏的

保护作用及对泛凋亡的干预情况,为通心络辅助治疗DKD提供新的实验依据。

1 材料

1.1 动物 18只6周龄SPF级雄性BKS-db; Nos3KO小鼠,体质量37~47 g,及6只6周龄雄性C57BL/KS小鼠,体质量17~20 g,购自江苏集萃药康生物科技股份有限公司,动物质量合格证号A202412300942,动物合格证号SCXK(苏)2023-0009;所有动物在相对湿度40%~70%、温度20~26℃的SPF标准环境条件下饲养,适应性喂养1周后进行实验。

1.2 伦理 本实验经南京中医药大学动物实验伦理委员会批准(伦理编号202411A034)。

1.3 药品及试剂 通心络超微粉(石家庄以岭药业股份有限公司,批号240401,规格20 g/袋);达格列净片(阿斯利康制药有限公司,国药准字HJ20170119,批号WC2498,规格:10 mg/片);葡萄糖、尿素(UREA)、肌酐(SCr)、尿微量白蛋白(MALB)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、视黄醇结合蛋白(RBP)、胱抑素C(CysC)检测试剂盒(浙江强盛生物科技有限公司,货号分别为KH1037-1、KH1024-1、KH1025-1、KH1055-1、KH1023-1、KH1022-1、KH1021-1);白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-18(IL-18)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)酶联免疫吸附测定法(ELISA)试剂盒(生工BBI生物工程股份有限公司,批号分别为D725502、D721113、D721217);超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、丙二醛(MDA)测试盒(江苏艾迪生生物科技有限公司,货号分别为ADS-W-KY011、ADS-W-G003、ADS-W-YH002);苏木素-伊红(HE)染液、马松(Masson)染色试剂、过碘酸雪夫(PAS)染色试剂(武汉赛维尔生物科技有限公司,货号分别为G1003、G1006、G1008);Z-DNA结合蛋白1(ZBP1)抗体、胱天蛋白酶-1(Caspase-1)抗体、剪切的(cleaved)Caspase-1 p20抗体、焦孔素D的N端结构域(GSDMD-N)抗体、cleaved Caspase-3抗体、混合谱系激酶结构域样蛋白(MLKL)抗体(美国ImmunoWay生物技术公司,货号分别为YN2476、YM8437、YC0002、YM4266、YM8294、YM8455);Caspase-8抗体、GSDMD抗体、 β -肌动蛋白(β -actin)抗体(武汉三鹰生物技术有限公司,货号分别为13423-1-AP、20770-1-AP、66009-1-Ig);磷酸化MLKL(p-MLKL)抗体(美国Cell Signaling Technology公司,货号37333)。

1.4 仪器 ABS型小动物气体麻醉机(上海玉研科学仪器有限公司);AUW120D型精密电子天平(日本岛津公司);鱼跃580型血糖仪、AU480型全自动生化分析仪(美国Beckman公司);Mini-PROTEAN Tetra型电泳仪、Trans-Blot SD型转膜仪(美国Bio-Rad公司);Tiss-Basic型全自动组织研磨仪(上海净信实业发展有限公司);HistoCore Arcadia型全自动组织包埋机、RM2125RTS型石蜡切片机(德国Leica公司);Tanon 4600 SF型全自动化学发光图像分析系统(天能科技有限公司)。

2 方法

2.1 动物分组及给药 适应性喂养1周后,选取6只C57BL/Ks作为正常组,18只BKS-db; Nos3KO小鼠随机分为模型组、通心络组和达格列净组,每组各6只。参考前期文献[11],小鼠通心络超微粉给药剂量为0.75 g·kg⁻¹·d⁻¹,达格列净剂量为0.001 g·kg⁻¹·d⁻¹[12],通心络超微粉和达格列净片溶于0.5%的羧甲基纤维素钠(CMC-Na)溶液中以保持颗粒混悬均匀;模型组和正常组给予等体积CMC-Na溶液灌胃。每日上午10点左右给药1次,每次给药前,均用电子天平称量小鼠体质量,按照20 mL·kg⁻¹体质量的体积进行灌胃。连续灌胃12周,自由饮食。

2.2 标本采集 于给药第12周末,所有实验小鼠在禁食不禁水12 h后进行取材,称体质量后,异氟烷麻醉,采用摘眼球方式取血,分离上层血清用于检测各项生化指标。解剖小鼠后取右肾放入10%甲醛溶液固定,取左肾放入冻存管,置于-80℃冰箱内保存,用于蛋白免疫印迹法(Western blot)。

2.3 观察指标

2.3.1 小鼠的一般状况 观察各组小鼠的一般状态,如小鼠精神状态、毛发、饮水量、进食量、活动情况。

2.3.2 体质量、空腹血糖(FBG)测定 于给药后第0、4、8、12周末,将各组小鼠禁食不禁水12 h后,使用电子天平监测小鼠体质量,同时使用血糖仪监测小鼠尾尖血糖变化。

2.3.3 MALB、尿肌酐(UCr)测定 于给药第0、4、8、12周末,使用小鼠代谢笼收集各组小鼠的尿液,记录24 h总尿量,使用自动生化分析仪,检测各组小鼠MALB和UCr的含量,计算尿白蛋白/UCr(UACR)和尿白蛋白排泄率(AER)水平。

2.3.4 血清生化指标检测 给药12周后,小鼠异氟烷麻醉后摘眼球取血,将收集血液的样本静置后取

上清,用自动生化分析仪测定各组小鼠肾功能相关指标:血肌酐(SCr)、UREA、CysC、 β_2 -MG、RBP。

2.3.5 肾组织病理分析 取各组小鼠肾组织,浸入10%甲醛溶液进行固定。脱水处理后再将肾组织包埋于石蜡之中,利用切片设备将包埋好的组织切成厚度为3 μ m的切片,进行HE、PAS、Masson染色,封片后光镜下观察肾组织结构病理改变。

2.3.6 ELISA检测血清IL-1 β 、IL-18、TNF- α 表达水平 采用ELISA试剂盒检测各组小鼠血清炎症因子IL-1 β 、IL-18、TNF- α 表达水平,具体方法参照ELISA试剂盒说明书。

2.3.7 血清氧化应激指标SOD、MDA、GSH-Px水平检测 取适量血清样本,根据试剂盒的操作流程检测各组小鼠血清中的SOD、MDA、GSH-Px水平。

2.3.8 Western blot检测肾组织中泛凋亡相关蛋白表达水平 从-80 $^{\circ}$ C冰箱中取出冻存的小鼠肾组织,剪下肾组织约30 mg,加入蛋白裂解液进行匀浆,离心15 min(4 $^{\circ}$ C、12 000 r $\cdot$ min $^{-1}$,离心半径15 cm)后取上清,二喹啉甲酸(BCA)法测定蛋白浓度,加入5 $\times$ 上样缓冲液,蛋白上样量为30 μ g。金属浴10 min进行蛋白变性,-20 $^{\circ}$ C保存备用。制备10%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE),上样后电泳100 V 90 min,甲醇激活聚偏二氟乙烯(PVDF)膜,转膜,5%脱脂奶粉室温封闭1 h,加入稀释后的抗体ZBP1、GSDMD、GSDMD-N、MLKL(1:2 000),Caspase-1(1:5 000),cleaved Caspase-1、p-MLKL(1:1 000),Caspase-8(1:750),

cleaved Caspase-3(1:2 500), β -actin(1:10 000),4 $^{\circ}$ C孵育过夜,TBST清洗3次后加入对应种属的二抗(1:8 000)室温孵育1 h,TBST冲洗后滴加增强化学发光法(ECL)发光液,于凝胶成像系统曝光,Image J图像分析系统对条带灰度值进行分析。

2.4 统计学处理 采用SPSS 26.0统计软件,先对各组数据进行正态性分析,符合正态分布的数据采用单因素方差分析的方法(One-way ANOVA),再对数据进行方差齐性检验,方差齐则两两比较采用最小显著性差异法(LSD),方差不齐两两比较则采用Dunnett's T3检验法。若数据不符合正态分布,则采用非参数检验进行统计分析,所有数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 通心络超微粉对DKD小鼠一般状态的影响

实验观察到正常组小鼠皮毛光泽柔顺、行动敏捷、饮食正常、排泄物干燥,且体质量呈稳定增长趋势。与正常组比较,模型组小鼠出现明显的病理状态改变:皮毛色泽灰暗、质地粗糙,同时伴有活动减少、精神萎靡等症状,其每日食量、饮水量及尿量均显著增加。给药后通心络组、达格列净组小鼠的一般状态均得到不同程度的改善。

3.2 通心络超微粉对DKD小鼠体质量的影响 与正常组比较,模型组、通心络组、达格列净组小鼠体质量均明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);与模型组比较,通心络组小鼠体质量差异无统计学意义。见表1。

表1 通心络超微粉对DKD小鼠体质量的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 1 Effect of Tongxinluo submicron powder on body weight in DKD mice ($\bar{x} \pm s, n=6$) g					
组别	剂量/g $\cdot$ kg $^{-1}$	第0周末	第4周末	第8周末	第12周末
正常组		18.33 $\pm$ 0.49	23.35 $\pm$ 1.09	23.48 $\pm$ 0.92	24.48 $\pm$ 1.05
模型组		39.88 $\pm$ 1.94 ¹⁾	37.98 $\pm$ 6.78 ¹⁾	35.78 $\pm$ 8.86 ¹⁾	37.31 $\pm$ 8.68 ¹⁾
通心络组	0.75	40.22 $\pm$ 1.26 ¹⁾	36.27 $\pm$ 2.85 ^{1,3)}	32.23 $\pm$ 2.89 ^{1,3)}	32.08 $\pm$ 3.53 ^{1,3)}
达格列净组	0.001	40.43 $\pm$ 1.87 ¹⁾	44.03 $\pm$ 3.03 ¹⁾	43.48 $\pm$ 4.62 ^{1,2)}	44.47 $\pm$ 3.28 ^{1,2)}

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$;与达格列净组比较³⁾ $P < 0.05$ (表2-表7同)

3.3 通心络超微粉对DKD小鼠空腹血糖的影响

与正常组比较,模型组、通心络组、达格列净组小鼠给药前FBG均明显升高($P < 0.05$);与模型组比较,通心络组小鼠各时间节点FBG差异无统计学意义,达格列净组小鼠FBG于给药第4周开始明显降低($P < 0.05$)。见表2。

3.4 通心络超微粉对DKD小鼠肾功能的影响 给药结束后,与正常组比较,模型组小鼠UREA、

β_2 -MG、CysC明显升高($P < 0.05$);与模型组比较,通心络组小鼠UREA、 β_2 -MG、CysC明显降低($P < 0.05$);与达格列净组比较,通心络组 β_2 -MG明显减少($P < 0.05$);各组SCr、RBP比较差异无统计学意义。见表3。

3.5 通心络超微粉对DKD小鼠UACR、AER的影响 与正常组比较,模型组小鼠各时间节点UACR、AER明显升高($P < 0.05$);与模型组比较,通心络组

表 2 通心络超微粉对 DKD 小鼠空腹血糖的影响 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 2 Effect of Tongxinluo submicron powder on FBG in DKD mice ($\bar{x}\pm s, n=6$)		mmol·L ⁻¹			
组别	剂量/g·kg ⁻¹	第 0 周末	第 4 周末	第 8 周末	第 12 周末
正常组		6.13±0.43	6.66±0.50	6.18±0.90	6.08±0.64
模型组		26.95±3.38 ¹⁾	25.30±4.77 ¹⁾	28.50±6.35 ¹⁾	27.03±3.58 ¹⁾
通心络组	0.75	29.13±2.77 ¹⁾	23.57±5.31 ^{1,3)}	22.67±3.35 ^{1,3)}	30.42±2.90 ^{1,3)}
达格列净组	0.001	28.52±4.01 ¹⁾	11.83±4.38 ²⁾	12.88±5.91 ^{1,2)}	15.18±8.44 ^{1,2)}

表 3 通心络超微粉对 DKD 小鼠肾功能的影响 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 3 Effect of Tongxinluo submicron powder on renal function in DKD mice ($\bar{x}\pm s, n=6$)						
组别	剂量/g·kg ⁻¹	UREA/mmol·L ⁻¹	SCr/ μ mol·L ⁻¹	β_2 -MG/mg·L ⁻¹	CysC/mg·L ⁻¹	RBP/mg·L ⁻¹
正常组		6.17±0.81	5.43±0.39	1.13±0.38	0.68±0.35	49.08±1.08
模型组		8.88±1.20 ¹⁾	5.85±0.55	5.85±0.77 ¹⁾	4.27±0.98 ¹⁾	50.09±0.92
通心络组	0.75	7.26±0.38 ²⁾	5.88±0.57	1.78±0.52 ^{2,3)}	1.36±0.47 ²⁾	50.65±1.57
达格列净组	0.001	7.10±0.70 ²⁾	5.78±0.75	3.66±0.50 ^{1,2)}	1.62±0.55 ²⁾	50.22±1.04

小鼠 UACR、AER 于给药第 8、12 周末明显降低 ($P<0.05$) ; 与达格列净组比较, 通心络组小鼠 UACR、AER 于给药第 8、12 周末明显降低 ($P<0.05$) 。见表 4。

表 4 通心络超微粉对 DKD 小鼠 UACR、AER 的影响 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 4 Effect of Tongxinluo submicron powder on UACR, AER in DKD mice ($\bar{x}\pm s, n=6$)		UACR/g·mol ⁻¹			
组别	剂量/g·kg ⁻¹	第 0 周末	第 4 周末	第 8 周末	第 12 周末
正常组		3.60±1.03	3.85±1.11	3.42±0.66	4.96±3.14
模型组		89.51±12.13 ¹⁾	112.32±57.92 ¹⁾	119.03±35.30 ¹⁾	134.37±20.10 ¹⁾
通心络组	0.75	96.25±18.40 ¹⁾	91.51±20.42 ¹⁾	69.90±15.98 ^{1,2,3)}	49.36±13.22 ^{1,2,3)}
达格列净组	0.001	93.71±38.90 ¹⁾	90.25±23.08 ¹⁾	81.48±53.92 ¹⁾	66.28±28.39 ^{1,2)}

		AER/ μ g·(24 h) ⁻¹			
组别	剂量/g·kg ⁻¹	第 0 周末	第 4 周末	第 8 周末	第 12 周末
正常组		7.06±3.23	6.99±2.25	9.56±2.69	9.20±2.62
模型组		135.27±58.73 ¹⁾	161.02±47.48 ¹⁾	284.40±26.22 ¹⁾	334.30±43.04 ¹⁾
通心络组	0.75	133.91±24.61 ¹⁾	123.10±40.15 ¹⁾	94.43±21.00 ^{1,2,3)}	88.39±17.05 ^{1,2,3)}
达格列净组	0.001	144.22±47.13 ¹⁾	123.63±22.67 ¹⁾	128.18±39.13 ^{1,2)}	100.16±33.18 ^{1,2)}

3.6 通心络超微粉对 DKD 小鼠血清 IL-1 β 、IL-18、TNF- α 水平的影响 与正常组比较, 模型组小鼠血清 IL-1 β 、IL-18、TNF- α 明显升高 ($P<0.05$) ; 与模型组比较, 通心络组、达格列净组 IL-1 β 、IL-18、TNF- α 均明显减少 ($P<0.05$) ; 与达格列净组, 通心络组 IL-1 β 、IL-18、TNF- α 明显减少 ($P<0.05$) 。见表 5。

表 5 通心络超微粉对 DKD 小鼠血清 IL-1 β 、IL-18、TNF- α 水平的影响 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 5 Effect of Tongxinluo submicron powder on serum IL-1 β , IL-18, TNF- α in DKD mice ($\bar{x}\pm s, n=6$)		ng·L ⁻¹		
组别	剂量/g·kg ⁻¹	IL-1 β	IL-18	TNF- α
正常组		4.21±0.64	10.02±0.70	11.95±1.32
模型组		11.59±0.97 ¹⁾	30.48±0.90 ¹⁾	30.71±1.02 ¹⁾
通心络组	0.75	5.31±0.91 ^{2,3)}	13.93±1.16 ^{1,2,3)}	14.45±0.88 ^{1,2,3)}
达格列净组	0.001	8.02±0.94 ^{1,2)}	20.00±0.91 ^{1,2)}	18.61±0.92 ^{1,2)}

3.7 通心络超微粉对 DKD 小鼠血清 SOD、MDA、GSH-Px 水平的影响 与正常组比较, 模型组小鼠血清 SOD、GSH-Px 明显降低 ($P<0.05$) , MDA 明显升高 ($P<0.05$) ; 与模型组比较, 通心络组、达格列净

组 SOD、GSH-Px 明显升高 ($P<0.05$), MDA 明显降低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 与达格列净组比较, 通心络组 SOD 明显升高, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), MDA 明显降低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 6。

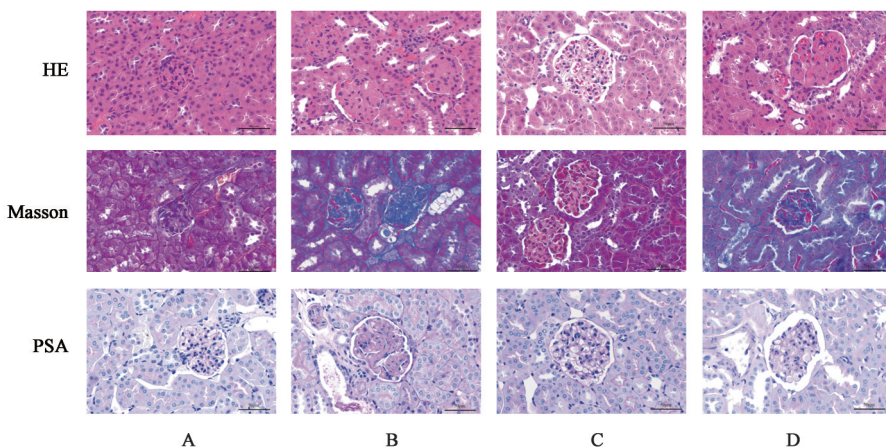
3.8 通心络超微粉对 DKD 小鼠肾组织病理损伤的影响 HE、Masson、PAS 染色结果显示, 正常组小鼠肾脏组织结构完整清晰, 未见病理改变, 肾小球体积正常, 肾小球毛细血管壁、系膜基质、肾小管及间质染色均匀, 未见明显蓝色的胶原纤维沉积和系膜扩张。模型组小鼠病理损伤严重, 可见肾小球体积增大, 基底膜呈弥漫性增厚, 系膜区显著扩张、毛细血管壁增厚, 蓝色胶原纤维大量沉积, 肾小管上皮细胞水肿及空泡样变性, 部分肾小管萎缩、纤维化程度明显, 伴炎

表 6 通心络超微粉对 DKD 小鼠血清 SOD、MDA、GSH-Px 水平的影响 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 6 Effect of Tongxinluo submicron powder on contents of serum SOD, MDA and GSH-Px in DKD mice ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	SOD /U·mL ⁻¹	MDA /μmol·L ⁻¹	GSH-Px /U·mL ⁻¹
正常组		60.37±5.80	3.63±0.81	498.75±24.62
模型组		18.56±2.95 ¹⁾	8.59±0.39 ¹⁾	186.37±54.41 ¹⁾
通心络组	0.75	45.31±3.78 ^{1,2,3)}	3.74±0.56 ^{2,3)}	351.62±38.59 ^{1,2)}
达格列净组	0.001	30.81±5.24 ^{1,2)}	4.02±0.91 ^{1,2)}	306.72±40.39 ^{1,2)}

症细胞浸润, 肾小球基底膜和系膜区有 PAS 阳性物质大量沉积。与模型组小鼠比较, 通心络组和达格列净组小鼠病理损伤减轻, 纤维化和系膜增生程度降低, 通心络组效果优于达格列净组。见图 1。



注: A. 正常组; B. 模型组; C. 通心络组; D. 达格列净组 (图 2 同)

图 1 通心络超微粉对 DKD 小鼠肾脏病理形态学的影响 ($\times 400$)

Fig. 1 Effect of Tongxinluo submicron powder on renal histopathology in DKD mice ($\times 400$)

3.9 通心络超微粉对 DKD 小鼠肾组织泛凋亡相关蛋白 ZBP1、Caspase-1、cleaved Caspase-1、GSDMD、GSDMD-N、Caspase-8、cleaved Caspase-8、Caspase-3、cleaved Caspase-3、MLKL 和 p-MLKL 表达的影响

与正常组比较, 模型组 ZBP1、cleaved Caspase-1、GSDMD、GSDMD-N、cleaved Caspase-8、Caspase-3、cleaved Caspase-3 和 p-MLKL 蛋白表达均明显升高 ($P<0.05$); 与模型组比较, 通心络组 ZBP1、cleaved Caspase-1、GSDMD、GSDMD-N、cleaved Caspase-8、Caspase-3、cleaved Caspase-3 和 p-MLKL 蛋白表达均明显下调 ($P<0.05$); 与达格列净组比较, cleaved Caspase-1、cleaved Caspase-8、Caspase-3 蛋白表达明显降低 ($P<0.05$)。见表 7、图 2。

4 讨论

DKD 是糖尿病严重并发症, 其病理机制复杂,

临床缺乏特效治疗药物。前期研究显示, 单纯 db/db 小鼠虽表现出典型糖尿病代谢异常及持续性蛋白尿, 但肾脏病理损伤轻微, 难以模拟 DKD 复杂的病理特征^[9]。为弥补这一局限, 本研究选用 BKS-db; Nos3KO 双基因缺陷小鼠模型, 该模型在 db/db 小鼠基础上敲除 Nos3 基因, 导致 eNOS 功能缺失, 进而减弱一氧化氮 (NO) 对脉管系统通透性的调节作用, 引发血管内皮损伤。这种内皮损伤作为糖尿病肾脏血管病变的核心机制^[13], 会叠加血流动力学障碍与氧化应激损伤^[14], 加速 DKD 进展^[10]。该模型表现出的大量蛋白尿、肾小球基底膜增厚等中晚期病理特征, 与临床 DKD 患者中后期病理损伤高度吻合, 为探讨通心络超微粉对 DKD 的肾脏保护作用及机制提供了理想的体内实验体系。实验中该模型小鼠初期即表现出显著肥胖、高血糖及肾功能损害, AER 与 UACR 明显高于正常组, 证实 DKD 模型

表 7 通心络超微粉对 DKD 小鼠肾组织泛凋亡相关蛋白表达的影响 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 7 Effect of Tongxinluo submicron powder on expression of PANoptosis-related protein of kidney tissue in DKD mice ($\bar{x}\pm s, n=3$)							
组别	剂量/g·kg ⁻¹	ZBP1 /β-actin	GSDMD /β-actin	GSDMD-N /β-actin	Caspase-1 /β-actin	cleaved Caspase-1 /β-actin	Caspase-8 /β-actin
正常组		0.99±0.20	1.17±0.17	0.95±0.01	0.88±0.11	1.60±0.28	0.72±0.21
模型组		1.53±0.71 ¹⁾	1.72±0.66 ¹⁾	1.37±0.12 ¹⁾	0.76±0.11	2.77±0.43 ¹⁾	0.71±0.11
通心络组	0.75	1.03±0.50 ²⁾	1.20±0.58 ²⁾	1.01±0.05 ²⁾	0.85±0.08	1.69±0.29 ^{2,3)}	0.63±0.07
达格列净组	0.001	1.30±0.46	1.33±0.29	1.13±0.13	0.91±0.10	2.26±0.32	0.68±0.21

组别	剂量/g·kg ⁻¹	cleaved Caspase-8 /β-actin	Caspase-3 /β-actin	cleaved Caspase-3 /β-actin	p-MLKL /β-actin	MLKL /β-actin
正常组		0.63±0.13	0.60±0.03	0.53±0.07	1.20±0.07	1.02±0.06
模型组		0.84±0.09 ¹⁾	0.97±0.06 ¹⁾	0.96±0.14 ¹⁾	1.98±0.25 ¹⁾	1.09±0.04
通心络组	0.75	0.57±0.12 ^{2,3)}	0.83±0.06 ^{2,3)}	0.64±0.19 ²⁾	1.25±0.14 ²⁾	0.97±0.08
达格列净组	0.001	0.76±0.22 ¹⁾	0.93±0.10 ¹⁾	0.67±0.14	1.44±0.12 ²⁾	0.99±0.05

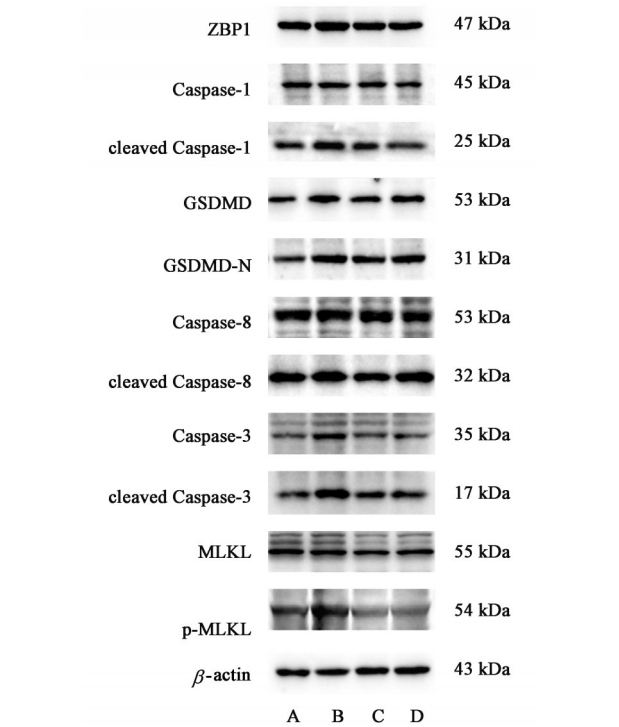


图 2 DKD 小鼠肾组织中泛凋亡相关蛋白表达电泳
Fig. 2 Electrophoretic of PANoptosis-related protein expression in kidney tissue of DKD mice

构建成功。

DKD 的关键病理机制之一在于免疫代谢失调与程序性细胞死亡之间的交互调控,而泛凋亡是这一进程中的关键枢纽^[15]。在糖尿病状态下,慢性高血糖、脂毒性等代谢应激因素通过破坏细胞能量平衡、诱导线粒体功能障碍、积累活性氧(ROS)直接促进泛凋亡小体组装。先天免疫传感器 ZBP1 可感知以上病理因素,招募 Caspase-8、受体相互作用蛋白激酶 3 (RIPK3) 等共同组成泛凋亡复合体

(PANoptosome)^[16]。该复合体作为分子支架,协同调控焦亡、凋亡、坏死性凋亡 3 条死亡通路^[16-17]:一方面激活 Caspase-1,切割 GSDMD 产生 N 端结构域,在细胞膜上形成孔道,引发焦亡并伴随 IL-1β 和 IL-18 的释放^[18];另一方面通过激活核心调控分子 Caspase-8,实现对凋亡与坏死性凋亡的协同控制^[19]:Caspase-8 可直接裂解和激活 Caspase-3 启动经典凋亡程序,亦可通过 RIPK3-MLKL 信号级联反应触发坏死性凋亡^[20]。泛凋亡以 ZBP1-PANoptosome 为执行核心,介导肾脏固有细胞死亡,促进炎症与纤维化进程。

吴以岭院士在气络学说中提出“孙络-玄府”概念^[21],前期理论研究认为 DKD(消渴病肾病)具有玄府郁闭、肾络瘀滞的鲜明特征,其本在于脾肾亏虚、气化失职,其标在于燥热、痰瘀、浊毒日久壅滞肾络,最终导致肾之“孙络-玄府”开阖失司,精微下泄而成蛋白尿,水液停聚而成水肿^[22]。针对这一复杂病机,确立了“通补结合、开阖有度”的治则,创新性地提出“通玄畅络”治法^[22],通心络正是该治法的经典代表方。全方由人参、全蝎、水蛭、蝉蜕、土鳖虫、蜈蚣、赤芍、檀香、降香、乳香(制)、酸枣仁(炒)、冰片组成。方中辛味药和虫类药配伍运用是其特征,辛散温通兼芳香之降香、檀香、乳香能开玄府之郁闭,疏通经络,宣通脏腑。蜈蚣辛温,全蝎辛平,两者配伍搜风通玄畅络散结。水蛭、土鳖虫合用行血和血,乃剔除络瘀之要药。全方辛以通玄、搜风畅络,剔除络瘀,能够切中 DKD 玄府郁闭、肾络瘀滞的病机。从现代医学视角来看,玄府郁闭对应 DKD 肾小球滤过屏障损伤、细胞间通讯障碍等病理状态,肾络瘀滞则对应肾小球硬化、肾脏微循环障碍、炎

症浸润及细胞外基质过度沉积等过程^[22]。泛凋亡可视为“玄府郁闭、肾络瘀滞”在细胞层面的关键微观机制之一,当肾小球足细胞、肾小管上皮细胞等受高糖、高脂、糖基化终产物(“痰瘀”“浊毒”)侵袭时,泛凋亡被激活,导致细胞膜(“玄府”)完整性破坏(焦亡孔道形成、坏死性膜破裂),释放大炎症因子如IL-1 β 、IL-18、TNF- α (“痰瘀”“浊毒”),进一步招募和激活免疫细胞,促进炎症浸润与纤维化。同时死亡细胞加剧微循环障碍(“络瘀”)。以上病理过程与“玄府郁闭、肾络瘀滞”的病机演变高度契合。近年来多项研究揭示通络法方药可通过调控PCD来减轻DKD肾脏损伤,如肾消解毒通络方^[23]、益气养阴活血通络方^[24]等,分别通过抑制细胞焦亡、凋亡等,改善肾功能,为通心络超微粉的作用机制研究提供了理论参考。

研究结果显示,在为期12周的药物干预中,通心络超微粉表现出明确的肾脏保护作用。从干预第8周开始,通心络组小鼠的AER与UACR水平显著下降,且后期效果优于达格列净,提示通心络超微粉在降低蛋白尿方面有显著疗效。病理结果证实通心络超微粉显著改善了肾组织病理损伤,包括减轻肾小球系膜扩张、基底膜增厚及间质胶原纤维沉积;同时有效下调血清炎症因子IL-1 β 、IL-18与TNF- α 水平,降低UREA、 β_2 -MG和CysC水平。机制研究发现,DKD小鼠肾脏中,泛凋亡关键信号分子如ZBP1、cleaved Caspase-1、GSDMD、GSDMD-N、cleaved Caspase-8、Caspase-3、cleaved Caspase-3和p-MLKL的表达显著上调,且与炎症因子(IL-1 β 、IL-18、TNF- α)、氧化应激损伤标志物MDA水平升高及病理损伤同步,证实泛凋亡异常激活是DKD肾脏损伤的重要特征。通心络超微粉干预后,上述泛凋亡关键蛋白表达被抑制,炎症因子及MDA水平显著下降,肾脏病理损伤明显减轻,表明抑制泛凋亡是其发挥肾脏保护作用的关键机制之一。本实验中,与达格列净比较,通心络超微粉未表现出明显降糖降体重的作用,但降蛋白尿效果更显著,提示其作用机制独立于血糖控制,可突破DKD因“代谢记忆”效应而持续加重的局限^[25-26]。相较于血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体阻滞剂(ARB)及钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(SGLT2i)等临床常用药物,通心络超微粉具有多成分、多靶点优势,可通过多种途径协同保护肾脏,临床研究亦证实其可改善DKD患者肾脏微血管血流,降低MALB排泄及炎症因子水平^[27]。

综上,本研究证实在DKD模型BKS-db; Nos3KO小鼠中,通心络超微粉可抑制泛凋亡、减轻炎症反应、减少尿蛋白排泄、改善肾脏病理损伤,从而发挥肾脏保护作用,凸显其作为复方中药通过多途径、多靶点综合干预疑难疾病(如DKD)的独特优势,为临床防治DKD提供了新的实验依据和潜在治疗策略。本研究的局限性在于未深入解析通心络超微粉中具体活性成分对泛凋亡信号网络中各分子的精确调控作用,其多靶点协同作用的分子机制仍需进一步阐明,未来研究将聚焦上述局限,深入探索活性成分作用机制,以推动其临床转化与应用。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] LIN J, WANG J, FANG J, et al. The cytoplasmic sensor, the AIM2 inflammasome: A precise therapeutic target in vascular and metabolic diseases [J]. *Br J Pharmacol*, 2024, 181(12): 1695-1719.
- [2] CHENG H, XU X, LIM P S, et al. Worldwide epidemiology of diabetes-related end-stage renal disease, 2000-2015 [J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(1): 89-97.
- [3] LUKENAITE B, GRICIUNE E, LEBER B, et al. Necroptosis in solid organ transplantation: A literature overview [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3677.
- [4] MALIREDDI R K S, KESAVARDHANA S, KANNEGANTI T. ZBP1 and TAK1: Master regulators of NLRP3 inflammasome/pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PANoptosis) [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 406.
- [5] SUN X, YANG Y, MENG X, et al. PANoptosis: Mechanisms, biology, and role in disease [J]. *Immunol Rev*, 2024, 321(1): 246-262.
- [6] EREKAT N S. Programmed cell death in diabetic nephropathy: A review of apoptosis, autophagy, and necroptosis [J]. *Med Sci Monit*, 2022, 28: e937766.
- [7] LIU Y, AI J, FENG L, et al. Neuroprotective effects of Tongxinluo capsule in acute ischemic stroke: A systematic review and Meta-analysis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2026, 361: 121191.
- [8] GUO J, SUN J, XIONG M, et al. Pulmonary microvascular endothelial glycocalyx degradation as a key driver in COPD progression and its protection by Tongxinluo [J]. *Phytomedicine*, 2025, 143: 156878.
- [9] SHEN S, HOU Y, WU Y. Tongxinluo preserves the renal function in diabetic kidney disease via protecting the HK-2 cells from the patterns of programmed cell death [J]. *Bangladesh J Pharmacol*, 2021, 16(2): 52-64.
- [10] ZHAO H J, WANG S, CHENG H, et al. Endothelial nitric oxide synthase deficiency produces accelerated nephropathy in diabetic mice [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(10): 2664-2669.

- [11] 沈双. 基于“孙络-玄府”理论论治糖尿病肾病及通心络干预研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2021.
SHEN S. Theoretical exploration and mechanism study of Tongxinluo interfering with diabetic kidney disease based on "Sunluo-Xuanfu" theory [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2021.
- [12] XIE J, LIN H, JIN F, et al. Jia Wei Qingxin Lotus seed drink ameliorates epithelial mesenchymal transition injury in diabetic kidney disease via inhibition of JMJD1C/SP1/ZEB1 signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2024, 135: 156142.
- [13] GUO M, RICARDO S D, DEANE J A, et al. A stereological study of the renal glomerular vasculature in the db/db mouse model of diabetic nephropathy [J]. *J Anat*, 2005, 207 (6): 813-821.
- [14] KANETSUNA Y, TAKAHASHI K, NAGATA M, et al. Deficiency of endothelial nitric-oxide synthase confers susceptibility to diabetic nephropathy in nephropathy-resistant inbred mice[J]. *Am J Pathol*, 2007, 170(5): 1473-1484.
- [15] MA L, LI Z, LIU Q, et al. PANoptosis in diabetes: Immunometabolic insights and treatments [J]. *Apoptosis*, 2026, 31(1): 2.
- [16] KARKI R, SUNDARAM B, SHARMA B R, et al. ADAR1 restricts ZBP1-mediated immune response and PANoptosis to promote tumorigenesis[J]. *Cell Rep*, 2021, 37(3): 109858.
- [17] OH S, LEE S. Recent advances in ZBP1-derived PANoptosis against viral infections [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1148727.
- [18] BAI Y, PAN Y, LIU X. Mechanistic insights into gasdermin-mediated pyroptosis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2025, 26(7): 501-521.
- [19] FRITSCH M, GÜNTHER S D, SCHWARZER R, et al. Caspase-8 is the molecular switch for apoptosis, necroptosis and pyroptosis[J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 683-687.
- [20] ZHANG Y, CHEN X, GUEYDAN C, et al. Plasma membrane changes during programmed cell deaths[J]. *Cell Res*, 2018, 28 (1): 9-21.
- [21] 吴以岭, 魏聪, 贾振华, 等. 从络病学说探讨糖尿病肾病的病机[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2007, 13(9): 659-660.
WU Y L, WEI C, JIA Z H, et al. Discussion on the pathogenesis of diabetic nephropathy from the theory of collateral disease [J]. *Chin J Basic Med Tradit Chin Med*, 2007, 13(9): 659-660.
- [22] 沈双, 魏聪, 常丽萍. “孙络-玄府”论治糖尿病肾病[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(6): 638-641.
SHEN S, WEI C, CHANG L P. Interpretation of diabetic kidney disease from theory of "Sunluo-Xuanfu" [J]. *Chin J Diffic Compl Cas*, 2022, 21(6): 638-641.
- [23] 丁宝珠, 丁英钧, 马国平, 等. 肾解毒通络方调控 NLRP3-Caspase-1-GSDMD 通路抑制糖尿病肾病金黄地鼠肾脏细胞焦亡的机制[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(7): 4086-4090.
DING B Z, DING Y J, MA G P, et al. Mechanism of Shenxiao Jiedu Tongluo recipe regulating NLRP3-Caspase-1-GSDMD pathway to inhibit diabetic kidney disease golden hamster kidney cells pyroptosis [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2022, 37(7): 4086-4090.
- [24] 杨凤文, 高飞, 陈素枝, 等. 益气养阴活血通络方抑制 JAK2/STAT3 信号通路减轻糖尿病肾病大鼠肾组织细胞凋亡[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(11): 89-97.
YANG F W, GAO F, CHEN S Z, et al. Yiqi yangyin Huoxue tongluo prescription reduces renal cell apoptosis in rats with diabetic nephropathy by inhibiting JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2021, 27 (11): 89-97.
- [25] DE MARINIS Y, CAI M, BOMPADA P, et al. Epigenetic regulation of the thioredoxin-interacting protein (TXNIP) gene by hyperglycemia in kidney [J]. *Kidney Int*, 2016, 89 (2): 342-353.
- [26] KATO M, NATARAJAN R. Epigenetics and epigenomics in diabetic kidney disease and metabolic memory [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(6): 327-345.
- [27] 马锐, 李瑞雪, 夏丽芳, 等. 通心络胶囊对早期糖尿病肾病患者血管内皮功能及肾功能的影响[J]. *疑难病杂志*, 2015, 14 (9): 884-887.
MA R, LI R X, XIA L F, et al. The effect of Tongxinluo capsule on endothelial function and renal function in the patients with early diabetic nephropathy [J]. *Chin J Diffic Compl Cas*, 2015, 14(9): 884-887.

[责任编辑 孙丛丛]