

## 发酵虫草菌粉联合 ACEI/ARB 治疗糖尿病肾病的系统评价

周熙谋<sup>1</sup>, 顾霜<sup>1</sup>, 夏宇<sup>2</sup>, 史名好<sup>2</sup>, 何伟明<sup>1\*</sup>

(1. 南京中医药大学附属医院, 南京 210029; 2. 南京中医药大学, 南京 210023)

**[摘要]** 目的:系统评价发酵虫草菌粉联合血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(ARB)治疗糖尿病肾病有效性及安全性。方法:计算机检索 Pubmed, Embase, Cochrane library, 中国知网(CNKI), 中国生物医学文献数据库(CBM), 万方数据库、维普, 查找筛选发酵虫草菌粉联合 ACEI/ARB 治疗糖尿病肾病的随机对照研究文献, 并采用 Cochrane 风险评估工具对纳入研究进行质量评估, 用 RevMan 5.3 软件对数据进行分析。结果:共纳入 48 项研究, 4 562 名患者。Meta 分析结果表明, 发酵虫草菌粉联合 ACEI/ARB 有效率高, 高于单纯 ACEI/ARB 治疗[风险比(RR)=1.20, 95% 置信空间(CI)(1.15, 1.24),  $P < 0.000 01$ ], 并且能够有效降低尿蛋白排泄率[标准化均数差(SMD)=-2.61, 95%CI(-3.17, -2.05),  $P < 0.000 01$ ], 24 h 尿蛋白定量[SMD=-1.75, 95%CI(-2.15, -1.35),  $P < 0.000 01$ ], 血肌酐[均数差(MD)=-14.57, 95%CI(-17.94, -11.21),  $P < 0.000 01$ ], 尿素氮[MD=-1.05, 95%CI(-1.29, -0.81),  $P < 0.000 01$ ], 胱抑素 C[MD=-0.52, 95%CI(-0.68, -0.36),  $P < 0.000 01$ ], 空腹血糖[MD=-0.59, 95%CI(-0.93, -0.25),  $P = 0.000 6$ ], 糖化血红蛋白[MD=-0.50, 95%CI(-0.75, -0.24),  $P = 0.000 1$ ], 肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) [SMD=-1.68, 95%CI(-2.21, -1.15),  $P < 0.000 01$ ], C 反应蛋白(CRP) [SMD=-1.35, 95%CI(-1.77, -0.93),  $P < 0.000 01$ ], 白细胞介素-6(IL-6) [SMD=-1.52, 95%CI(-1.98, -1.07),  $P < 0.000 01$ ]。两组之间不良事件发生率无明显差异[RR=0.77, 95%CI(0.49, 1.21),  $P = 0.25$ ]。结论:发酵虫草菌粉联合 ACEI/ARB 治疗糖尿病肾病较单纯 ACEI/ARB 治疗更有效, 值得临床推广使用, 但还需要更多的多中心大样本随机对照试验(RCT)研究进行验证。

**[关键词]** 发酵虫草菌粉; 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI); 血管紧张素受体拮抗剂(ARB); 系统评价

**[中图分类号]** R284.2; R289; R22; R2-031; R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)18-0169-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20211012

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210601.1500.005.html>

**[网络出版日期]** 2021-06-02 13:38

### Fermented Cordyceps Powder Combined with ACEI/ARB in Treatment of Diabetic Kidney Disease: A Systematic Review

ZHOU Xi-mou<sup>1</sup>, GU Shuang<sup>1</sup>, XIA Yu<sup>2</sup>, SHI Ming-yu<sup>2</sup>, HE Wei-ming<sup>1\*</sup>

(1. *Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China;*

*2. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China*)

**[Abstract]** **[Abstract]** **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of fermented cordyceps powder combined with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI)/angiotensin II receptor blocker (ARB) in the treatment of diabetic kidney disease (DKD). **Method:** The randomized controlled trials (RCTs) concerning the treatment of DKD with fermented cordyceps powder plus ACEI/ARB were retrieved from Pubmed, Embase, Cochrane library, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Chinese BioMedical Literature Database on disc (CBMdisc), Wanfang Data Knowledge Service Platform, and Chongqing Weipu Database for Chinese Technical Periodicals (VIP). The quality of the included articles was evaluated by the Cochrane Collaboration's tool, followed by data analysis using RevMan 5.3. **Result:** A total of 48 RCTs were

**[收稿日期]** 20201007(008)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81774269);江苏省研究生科研与实践创新计划项目(KYCX20\_1527)

**[第一作者]** 周熙谋, 在读硕士, 从事中西医结合防治慢性肾脏病方向研究, E-mail: zhouximou@126.com

**[通信作者]** \* 何伟明, 博士, 主任中医师, 硕士生导师, 从事中西医结合防治慢性肾脏病方向研究, E-mail: 13851699906@163.com

included, involving 4 562 cases. As revealed by Meta-analysis, the effective rate of fermented cordyceps powder combined with ACEI/ARB was higher than that of ACEI/ARB [risk ratio (RR)=1.20, 95% confidence interval (CI) (1.15, 1.24),  $P<0.000\ 01$ ]. Moreover, such combination effectively reduced urinary albumin excretion rate [standardized mean difference (SMD)=-2.61, 95%CI (-3.17, -2.05),  $P<0.000\ 01$ ], 24-h proteinuria [SMD=-1.75, 95%CI (-2.15, -1.35),  $P<0.000\ 01$ ], serum creatinine(Scr) [mean difference (MD)=-14.57, 95%CI (-17.94, -11.21),  $P<0.000\ 01$ ], blood urea nitrogen (BUN) [MD=-1.05, 95%CI (-1.29, -0.81),  $P<0.000\ 01$ ], cystatin C (Cys-C) [MD=-0.52, 95%CI (-0.68, -0.36),  $P<0.000\ 01$ ], fasting blood glucose (FBG) [MD=-0.59, 95%CI (-0.93, -0.25),  $P=0.000\ 6$ ], hemoglobin A1c (HbA1c) [MD=-0.50, 95%CI (-0.75, -0.24),  $P=0.000\ 1$ ], tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF)- $\alpha$  [SMD=-1.68, 95%CI (-2.21, -1.15),  $P<0.000\ 01$ ], C-reactive protein(CRP) [SMD=-1.35, 95%CI (-1.77, -0.93),  $P<0.000\ 01$ ], and interleukin-6 (IL-6) [SMD=-1.52, 95%CI (-1.98, -1.07),  $P<0.000\ 01$ ]. There was no significant difference in the incidence of adverse events between the two groups [RR=0.77, 95%CI (0.49, 1.21),  $P=0.25$ ]. **Conclusion:** Fermented cordyceps powder combined with ACEI/ARB is more effective than ACEI/ARB in the treatment of DKD, which is worthy of clinical promotion and use. More multi-center RCTs with a large sample size are needed for verification.

[**Keywords**] fermented cordyceps powder; angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI); angiotensin II receptor blocker(ARB); systematic review

糖尿病是21世纪全球最突出的卫生紧急情况之一,我国是糖尿病大国,2019年20~79岁糖尿病患者人数为1.16亿,在未来20年内这一数字将会持续增长,预计到2045年中国糖尿病患者人数将达到1.47亿<sup>[1]</sup>。糖尿病肾病(DKD)是一种在糖尿病患者中发展起来的高度流行的微血管并发症。DKD是糖尿病患者终末期肾病(ESRD),心血管疾病和全因死亡的主要原因<sup>[2]</sup>。DKD患者面临的死亡风险是糖尿病但没有肾脏疾病患者的2.5倍以上<sup>[3]</sup>。其发病机制尚未完全阐明,高糖环境下肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)过度激活是公认的一个主要因素。RAAS阻滞剂因其具独立于控制血压以外的降低蛋白尿、肾脏保护作用,在过去的二十年里一直是预防和治疗DKD的基石。然而,仍有超过40%的接受治疗的患者处于进展为终末期肾脏病(ESRD)的高风险中<sup>[4]</sup>。

冬虫夏草性味甘平,归肺、肾经,具有补肾益肺、通调水道、平补肾中阴阳之功效。现代研究表明冬虫夏草具有控制血糖、减少蛋白尿、减轻足细胞损伤、抗纤维化等作用<sup>[5]</sup>。但天然虫草因其价格昂贵,数量稀少,限制了临床使用。近年来不少临床研究表明发酵虫草菌粉(如百令胶囊、金水宝胶囊、至灵胶囊等)联合血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素II受体阻滞剂(ARB)治疗DKD疗效确切,但当前研究多为单中心、小样本研究,研究设计存在差异,故本研究通过循证医学方法,对发酵虫草菌粉联合ACEI/ARB治疗DKD的有

效性和安全性行系统评价,为临床用药提供依据。

## 1 资料与方法

**1.1 文献选择 纳入标准:**①研究类型,随机对照试验,无论是否实施盲法;②研究对象临床诊断为DKD的患者;③干预措施,对照组ACEI/ARB+基础治疗(包括低盐低脂糖尿病饮食、控制体质量、运动指导、使用胰岛素或口服降糖药控制血糖、维持电解质平衡等);治疗组发酵虫草菌粉(包括百令胶囊、百令片、金水宝胶囊、金水宝片、至灵胶囊等)+对照组治疗;④结局指标包括有效率,尿蛋白排泄率,24 h尿蛋白定量,血肌酐,尿素氮,胱抑素C,空腹血糖,糖化血红蛋白,肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ),C反应蛋白(CRP),白细胞介素(IL)-6,不良事件。

**排除标准:**①透析病人;②非中英文文献;③对同一研究团队在不同时间发表的相似文献,纳入最近一次发表的结果;④原始研究数据不完整,并且联系作者后仍无法获取;⑤试验组除了药物干预以外的措施(灌肠、针灸、康复、护理等);⑥试验组和(或)对照组使用其他可能影响结果的中药自拟方或中药制剂;⑦无相关结局指标;⑧数据明显有误。

**1.2 文献检索** 检索 PubMed, Embase, Cochrane library, 中国知网(CNKI), 中国生物医学文献数据库(CBM), 万方数据知识服务平台, 维普等中英文数据库, 检索时间为2017年01月01日至2020年08月10日, 检索采取主题词与自由词相结合的方式。中文检索词包括冬虫夏草、虫草、百令胶囊、百令

片、金水宝胶囊、金水宝片、至灵胶囊、血管紧张素转换酶抑制剂、培哚普利、雷米普利、依那普利、血管紧张素受体拮抗剂、厄贝沙坦、缬沙坦、坎地沙坦、替米沙坦、糖尿病肾病等；英文检索词包括"Cordyceps" "bailing capsule" "jinshuibao capsule" "jinshuibao tablets" "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors" "perindopril" "ramipril" "enalapril" "angiotensin receptor bloker" "irbesartan" "losartan" "Diabetic nephropathies"等。

**1.3 文献提取与质量评价** 根据PRISMA流程图,去除重复文献后,由两位研究员根据预先制定的纳排标准,独立阅读标题和摘要初筛文献,必要时阅读全文,剔除不符合纳入标准的文献,对符合标准的文献提取数据,并交叉核对,有分歧时请第3位研究员最终裁决。提取数据主要包括作者、发表时间、年龄、样本量、干预措施、疗程、结局指标、偏倚风险等。对纳入文献质量评价采用Cochrane风险评估工具要求完成,包括选择偏倚、实施偏倚、测量偏倚、失访偏倚、发表偏倚、其他偏倚6个方面。并使用改良Jadad评分对纳入研究质量进行定量评价,0~3分为低质量研究,4~7分为高质量研究。

**1.4 统计学方法** 采用Revman 5.3软件进行Meta分析。计数资料采用风险比(RR)为效应指标,计量资料采用均数差(MD)或标准均数差(SMD)为效应指标,各效应量均给出其点估计值和95%置信区间(CI)。异质性检验采用 $X^2$ 检验(检验水准设为 $\alpha=0.1$ ),同时结合 $I^2$ 定量判断异质性大小。当 $P>0.1$ 或 $I^2<50\%$ 时表示各研究间无明显统计学异质性,采用固定效应模型;当 $P<0.1$ 或 $I^2>50\%$ 时,提示各研究间存在统计学异质性,采用随机效应模型,对于存在明显异质性的研究性亚组分析。对潜在的发表采用偏倚行漏斗图进行评估。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 文献检索** 共检索文献184篇,去除重复文献后剩余75篇,阅读标题和摘要排除不符合要求文献17篇,阅读全文后,最终纳入48篇<sup>[6-53]</sup>,均为中文文献,无英文文献。文献检索流程见图1。

**2.2 纳入文献的基本特征** 共纳入48项研究<sup>[6-53]</sup>,4562名患者,其中试验组2281名,对照组2281名。各研究样本量为30~288。试验组中21项研究使用了百令胶囊(43.8%),24项研究使用了金水宝胶囊(50.0%),2项研究使用了至灵胶囊(4.2%),1项研究使用了百令片(2.0%)。对照组中12项研究使用了

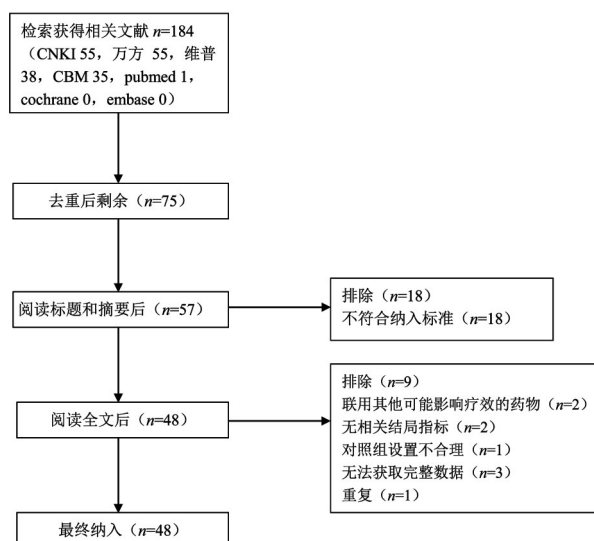


图1 文献检索流程

Fig. 1 Flowchart of literature search

ACEI类药物,以贝那普利最为多见(58.3%);36项研究使用了ARB药物,以缬沙坦(33.3%)及厄贝沙坦(27.8%)最为常见。疗程最短的为4周,最长为24周,有3项研究未提及疗程。

**2.3 纳入文献质量评价** 根据Cochrane风险偏倚评估工具进行质量评价,随机序列产生方面,17项研究<sup>[8,14-15,17,23,25,28-29,34,37-39,43,46,49-50,52]</sup>采用随机数字表法、随机抽签、随机信封进行随机,评定为低风险;10项研究<sup>[6,9,18,21,33,41-42,44,48,53]</sup>根据治疗方案差异或者入院顺序进行随机,评定为高风险;其余研究未提及随机序列产生。所有研究均未提及隐藏分配、实施者和参与者有无盲法、结局评估是否采用盲法、是否存在其他偏倚。所有研究数据无病例退出、脱落,数据较为完整。偏倚情况见图2。改良Jadad评分方面,4分高质量文献有17项<sup>[8,14-15,17,23,25,28-29,34,37-39,43,46,49-50,52]</sup>,余研究均为2~3分低质量研究。

## 2.4 Meta分析结果

**2.4.1 有效率** 22项研究报道了有效率,共涉及2085名患者,试验组960名患者,对照组802名患者<sup>[6-8,11,13,15,19,25-26,29,33-35,37-40,42-44,48,51]</sup>。各研究间异质性低( $P=0.75, I^2=0\%$ ),采用固定效应模型进行分析。Meta分析结果表明,试验组治疗DKD的有效率高于对照组[RR=1.20, 95%CI(1.15, 1.24),  $P<0.00001$ ]。

**2.4.2 尿白蛋白排泄率** 22项研究报道了尿白蛋白排泄率,共涉及2046名患者<sup>[6,8,11,15-17,19-22,24-25,31-32,35,38,41,43,45,51-53]</sup>。各研究间异质



**2.4.12 不良事件** 7项研究<sup>[8,16,24,31,38,46,51]</sup>报道了不良事件情况,其中试验组29例(恶心呕吐腹泻等胃肠道反应7例,皮疹1例,头晕头痛8例,咽部不适干咳1例,肝功能损伤3例,低血糖3例,肾功能不良2例,心悸4例),对照组38例(恶心呕吐腹泻等胃肠道反应8例,皮疹1例,头晕头痛7例,咽部不适干咳3例,肝功能损伤3例,低血糖4例,肾功能不良4例,心悸3例,血管炎4例,血钾升高1例)。固定效应模型结果表明,治疗后试验组不良事件发生率与对照组之间差异无统计学意义[RR=0.77,95%CI(0.49,

1.21), $P=0.25$ ]。

**2.5 敏感性分析** 对两组有效率作敏感性分析,无论是将纳入研究逐个别除后,与未剔除前的结果进行比较,或是更改效应模型,结果均与原结论无明显差异,提示本研究具有良好的稳定性。

**2.6 发表偏倚** 对纳入研究的有效率,尿白蛋白排泄率,24 h尿蛋白定量行漏斗图分析,漏斗图表明这3个指标可能存在潜在的发表偏倚。这些可能与纳入研究的样本量小,文献质量不够高有关。见图3。

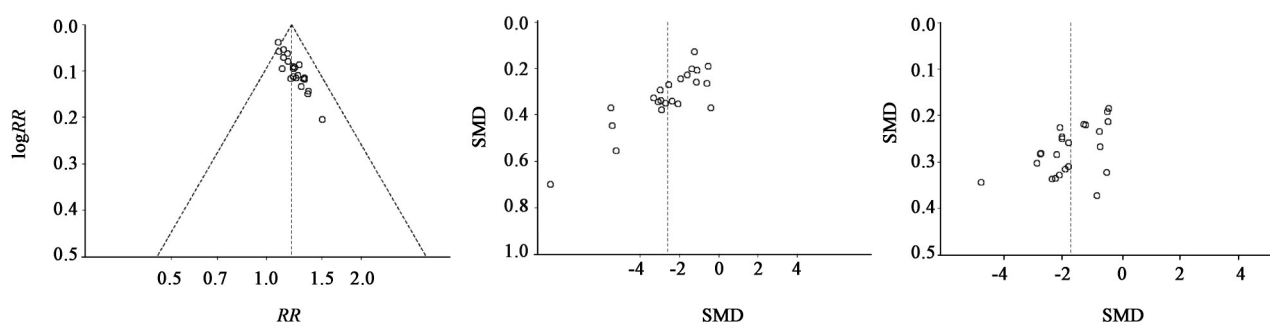


图3 有效率(A),尿白蛋白排泄率(B),24 h尿蛋白定量(C)漏斗分析

Fig. 3 Funnel plot of effective rate(A), urinary albumin excretion rate(B), 24 h urinary protein(C)

### 3 讨论

25%~40%的1型糖尿病患者和5%~40%的2型糖尿病患者最终发展为DKD<sup>[54]</sup>。DKD病程包括肾小球高滤过状态、进行性蛋白尿、肾小球滤过率下降,最终导致ESRD。对于DKD患者强调早期治疗,一方面可以延缓肾功能进展,另一方面可以降低心血管事件发生率。治疗包括降低心血管风险、控制血糖、控制血压和抑制RAAS。自21世纪初RAAS阻滞剂被证实有肾脏保护的作用以来,RAAS阻滞剂仍然是目前指南推荐治疗DKD的一线方案。但即便接受了最大耐受剂量ACEI/ARB类药物,临床上仍有一部分患者会进展至ESRD。

冬虫夏草在我国的使用拥有悠久的历史,其性味甘平,归肺、肾经,具有补肾益肺、通调水道、平补肾中阴阳之功效。《本草纲目拾遗》中记载“夏草冬虫,功与人参同,能治诸虚百损,以其得阴阳之气全也”。现代研究表明其具有显著的调节免疫、降血糖、抗氧化、抗菌、抗病毒、抗肿瘤等作用<sup>[55]</sup>,对循环系统、呼吸系统、内分泌系统、生殖系统等多个系统疾病均有较好的疗效。然而,天然虫草产量低、价格昂贵,临床使用受到限制。发酵虫草菌粉有效成分与天然虫草成分相似,主要有腺苷、尿苷、鸟苷、甘露醇、麦角甾醇、氨基酸及多糖类物质<sup>[56]</sup>,其

中百令胶囊和金水宝胶囊在临床上广泛运用于治疗慢性肾衰、早期糖尿病肾病和慢阻肺等疾病。

本研究表明发酵虫草菌粉联合ACEI/ARB在降低尿蛋白、改善患者肾功能、降低血糖、减轻炎症反应方面均优于单纯使用ACEI/ARB。随着对DKD的发病机制研究的深入,发现慢性炎症反应在DKD的进展中发挥着重要的作用。高糖环境下,使得晚期糖基化终末产物形成增加、多元醇通路活化、蛋白激酶C活化等机制导致血管内皮细胞的损伤<sup>[57]</sup>,使得CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6等炎症指标和炎症因子升高。邵长娟等<sup>[58]</sup>研究表明血清IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP与DKD糖代谢密切相关,促进了DKD患者疾病进展。发酵虫草菌粉能够下调NLRP3/半胱氨酸蛋白酶(Caspase)-1/IL-1 $\beta$ 通路、减少外周血单个核细胞Toll样受体(TLR)4表达,减轻肾组织内炎症状态和细胞焦亡,从而保护肾脏<sup>[59-60]</sup>。

本研究存在以下局限性:①纳入文献均为中文文献,所有研究均未提及隐藏分配、实施者和参与者有无盲法、结局评估是否采用盲法、是否存在其他偏倚,整体质量不高;②纳入研究均未采用意向治疗分析,可能会夸大疗效;③临床有效率、尿白蛋白排泄率和24 h尿蛋白定量的漏斗图不对称,表明存在一定的发表偏倚,结果应谨慎对待;④各研究

干预措施、干预时间不完全相同,会影响结果的可比性。

#### 4 结论

对于DKD患者,与单纯使用ACEI/ARB相比,发酵虫草菌粉联合ACEI/ARB在降低尿蛋白、改善患者肾功能、降低血糖、减轻炎症反应方面效果更好,且不会增加不良事件发生率,临床上值得推广使用。由于上述提到的局限性,结果需谨慎对待,未来还需要更多设计严谨的多中心、大样本量RCT研究进行验证,同时也需要更深入基础研究对其可能存在的机制进行进一步阐明。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetic Atlas[M]. 9th Edition. Belgium: International Diabetes Federation, 2019.
- [2] EKAB C, SCLA B, CNHAB C, et al. Association of blood glucose and renal end points in advanced diabetic kidney disease[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2020, 161:108011.
- [3] AFKARIAN M, SACHS M C, KESTENBAUM B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes[J]. J Am Soc Nephrol, 2013, 24(2): 302-308.
- [4] GAROFALO C, BORRELLI S, LIBERTI M, et al. SGLT2 inhibitors: nephroprotective efficacy and side effects[J]. Medicina (Kaunas), 2019, 55(6):268.
- [5] 高玉梅, 刘国平. 冬虫夏草对肾脏保护作用的研究进展[J]. 医学综述, 2010, 16(2):289-292.
- [6] 曹月霞. 贝那普利与金水宝胶囊联合治疗早期糖尿病肾病的临床观察[J]. 糖尿病新世界, 2019, 22(6): 184-185.
- [7] 陈歧军. 氯沙坦钾联合金水宝治疗早期糖尿病肾病疗效观察[J]. 中国城乡企业卫生, 2017, 32(11): 101-102.
- [8] 戴国俊. 金水宝胶囊联合厄贝沙坦对糖尿病肾病患者肾功能、蛋白尿的影响观察[J]. 药品评价, 2019, 16(21):19-20.
- [9] 丁艳, 刘亚旭. 依那普利联合百令胶囊对2型糖尿病肾病患者肾功能及胰岛素抵抗指数水平的影响[J]. 中国疗养医学, 2019, 28(4):429-431.
- [10] 芳草, 符茂雄, 琚枫. 百令胶囊联合依那普利片对老年糖尿病肾病血糖水平及肾功能的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(2):446-450.
- [11] 冯召岚. 金水宝胶囊联合缬沙坦治疗早期糖尿病肾病微炎症43例临床评价[J]. 中国药业, 2017, 26(23):62-64.
- [12] 高祥. 氯沙坦钾与金水宝胶囊联用治疗76例早期2型糖尿病肾病的临床疗效观察[J]. 中国医药指南, 2018, 16(6):102-103.
- [13] 何晓娟. 缬沙坦联合百令胶囊治疗早期糖尿病肾病的临床效果分析[J]. 医药前沿, 2017, 7(19):53-55.
- [14] 侯坤, 包敏, 任海玲. 缬沙坦联合百令胶囊治疗早期糖尿病肾病临床观察[J]. 中国处方药, 2017, 15(7): 71-72.
- [15] 胡显洁. 金水宝胶囊联合贝那普利治疗早期糖尿病肾病的疗效评价[J]. 糖尿病新世界, 2019, 22(7): 174-175.
- [16] 胡瑛, 张勤, 邹艺, 等. 代文联合金水宝胶囊治疗糖尿病肾病的系统评价[J]. 江西医药, 2018, 53(12): 1425-1426.
- [17] 雷光艳, 郑兰, 颜晓勇. 替米沙坦联合百令胶囊治疗糖尿病肾病的应用价值分析[J]. 中国社区医师, 2017, 33(11):89-91.
- [18] 李茜, 李桂清, 于文会, 等. 百令胶囊联合氯沙坦在早期糖尿病肾病治疗中的临床应用[J]. 中医学报, 2019(S2):129-130.
- [19] 李文. 金水宝胶囊联合贝那普利对早期糖尿病肾病的临床疗效观察[J]. 世界临床医学, 2017, 11(1): 90-91.
- [20] 李焯. 金水宝胶囊联合西医疗早期糖尿病肾病的临床观察[J]. 糖尿病新世界, 2018, 21(24):194-195.
- [21] 李莹. 百令胶囊结合坎地沙坦治疗糖尿病肾病的疗效及安全性[J]. 临床医学, 2019, 39(5):104-106.
- [22] 李钟, 张光明, 郑莎, 等. 令胶囊联合厄贝沙坦对糖尿病肾病患者氧化应激、炎症反应及免疫功能的影响[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(9):670-673.
- [23] 栗娜. 百令胶囊治疗早期糖尿病肾病的临床疗效观察[J]. 中国临床新医学, 2019, 12(3):308-310.
- [24] 刘海燕. 贝那普利联合金水宝治疗糖尿病肾病的系统评价[J]. 中国农村卫生, 2019, 11(8):55.
- [25] 刘敏洁. 百令胶囊联合大剂量雷米普利对早期糖尿病肾病患者肾功能及血糖控制的影响[J]. 北方药学, 2019, 16(5):91-92.
- [26] 刘文义, 张会娟. 金水宝胶囊联合缬沙坦治疗糖尿病早期肾病的疗效观察[J]. 养生保健指南, 2017(30):267.
- [27] 刘燕霞. 至灵胶囊联合缬沙坦分散片治疗早期糖尿病肾病临床效果分析[J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(10):7-8.
- [28] 陆璟园, 施丹晔. 百令胶囊与培哌普利同用对糖尿病肾病患者的影响观察[J]. 名医, 2020(10):299-300.
- [29] 罗金国, 苏小惠, 戴舜珍, 等. 百令胶囊联合厄贝沙坦治疗早期糖尿病肾病的效果观察[J]. 中外医学研

- 究, 2018, 16(18):1-3.
- [30] 马健. 厄贝沙坦联合金水宝胶囊对老年糖尿病肾病的临床疗效研究[J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(2):60.
- [31] 马金玲. 贝那普利联合金水宝对糖尿病肾病蛋白尿患者的临床治疗效果观察[J]. 继续医学教育, 2018, 32(5):155-157.
- [32] 邱隆凤, 杨志武, 曾宪辉. 坎地沙坦联合百灵胶囊治疗早期2型糖尿病肾病48例疗效观察[J]. 基层医学论坛, 2019, 23(32):4712-4713.
- [33] 任丽娟. 金水宝胶囊联合西医治疗早期糖尿病肾病的临床观察[J]. 中国保健营养, 2019, 29(13):106.
- [34] 任啸, 袁秋贞, 甘雪峰, 等. 百令胶囊治疗早期糖尿病肾病的疗效及对血液流变学与炎症因子指标的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(10):64-67.
- [35] 沈晓喻, 吴坚, 邵筱宏, 等. 金水宝胶囊联合厄贝沙坦片治疗早期糖尿病肾病疗效及对尿微量白蛋白、氧化应激水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(21):2281-2284.
- [36] 宋旭萍, 宁英远. 贝那普利联合金水宝治疗糖尿病肾病的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(11):65-66.
- [37] 田祥银. 百令胶囊联合缬沙坦治疗早期糖尿病肾病患者的效果观察[J]. 实用中西医结合临床, 2019, 19(7):18-19.
- [38] 王康瑶, 李云生, 戴再友. 百令胶囊联合缬沙坦治疗糖尿病肾病的疗效及对UAR和UAER的影响[J]. 现代实用医学, 2020, 32(2):171-173.
- [39] 王立伟. 坎地沙坦酯片联合金水宝治疗2型糖尿病早期肾病的疗效分析[J]. 内蒙古中医药, 2018, 37(3):43-44.
- [40] 王伟, 齐静雯. 至灵胶囊联合替米沙坦治疗早期糖尿病肾病的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(6):1494-1497.
- [41] 韦记伟. 百令胶囊联合大剂量雷米普利对早期糖尿病肾病肾病患者肾功能及血糖控制的影响[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(21):3465-3466.
- [42] 吴慧杰, 王杨, 胡凤琪, 等. 金水宝胶囊联合厄贝沙坦对糖尿病肾病患者的临床疗效[J]. 中成药, 2019, 41(1):75-78.
- [43] 徐智敏. 金水宝胶囊联合贝那普利治疗早期糖尿病肾病的疗效观察[J]. 吉林医学, 2018, 39(11):2097-2098.
- [44] 闫桃荣. 缬沙坦与金水宝胶囊治疗早期糖尿病肾病的临床分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(90):72-73.
- [45] 杨蓉. 发酵虫草菌粉治疗糖尿病肾病患者的临床效果研究[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(3):123-124.
- [46] 杨涛, 张韬, 陈华茜, 等. 百令片联合坎地沙坦对糖尿病肾病患者的临床效果分析[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(19):3722-3725.
- [47] 袁永红. 替米沙坦与百灵胶囊联合应用方案治疗51例早期II型糖尿病肾病的临床疗效观察[J]. 航空航天医学杂志, 2017, 28(3):270-272.
- [48] 张钿. 百令胶囊联合氯沙坦治疗早期糖尿病肾病疗效及对患者尿微量蛋白、CRP水平的影响观察[J]. 糖尿病天地, 2018, 15(3):76.
- [49] 张文, 郑卫莉, 王东. 金水宝胶囊辅助治疗对糖尿病肾病患者血清炎症因子、氧化应激及肾功能的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(19):2627-2630.
- [50] 张延姝, 张昕, 张雷, 等. 厄贝沙坦联合金水宝治疗2型糖尿病早期肾病疗效观察[J]. 糖尿病新世界, 2017, 20(9):163-165.
- [51] 张英云, 张斌. 金水宝胶囊联合厄贝沙坦片治疗糖尿病肾病临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2019, 35(11):1359-1360.
- [52] 张玉. 替米沙坦与百灵胶囊联合应用方案治疗51例早期II型糖尿病肾病的临床疗效观察[J]. 糖尿病天地, 2019, 16(8):70-71.
- [53] 朱佳, 李志辉. 金水宝胶囊联合缬沙坦对2型糖尿病肾病患者炎症因子、血压及肾功能影响的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(23):2549-2552.
- [54] PAPAPOPOULOU-MARKETOU N, KANAKA-GANTENBEIN C, MARKETOS N, et al. Biomarkers of diabetic nephropathy: A 2017 update[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2017, 54(5):326-342.
- [55] 胡敏, 皮惠敏, 郑元梅. 冬虫夏草的化学成分及药理作用[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(11):2804-2806.
- [56] 黄慧莲, 杨敏娟, 管咏梅, 等. 近5年发酵虫草菌粉的化学成分和临床应用研究进展[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(10):2242-2247.
- [57] 廖凯斌, 李潮生. 高血糖对血管内皮细胞损伤机制的影响[J]. 医学综述, 2019, 25(11):2128-2132.
- [58] 邵长娟, 沈萌, 孙丽丽. 血清IL-6、TNF- $\alpha$ 、超敏C反应蛋白在糖尿病肾病患者中的水平变化及意义[J]. 中国卫生工程学, 2020, 19(3):444-446.
- [59] 刘春燕, 陈云霞, 苏俊平, 等. 百令胶囊对糖尿病肾病患者单核细胞Toll样受体4表达及炎症因子的影响[J]. 河北医药, 2015, 37(24):3703-3706.
- [60] ZHANG C, ZHU X, LI L, et al. A small molecule inhibitor MCC950 ameliorates kidney injury in diabetic nephropathy by inhibiting NLRP3 inflammasome activation [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2019, 12:1297-1309.

[责任编辑 顾雪竹]