

加味四二汤对早期 2 型糖尿病肾病患者 UAL, SOD, MDA 的影响

时黛, 孔德明*, 徐寒松, 陈永华
(贵阳中医学院第二附属医院, 贵阳 550001)

[摘要] **目的:**观察加味四二汤对早期 2 型糖尿病肾病患者的尿白蛋白(UAL),血清超氧化物歧化酶(SOD),丙二醛(MDA)的影响及临床疗效,并探讨其机制。**方法:**将 90 例诊断为早期 2 型糖尿病肾病、中医辨证为气阴两虚证的患者按随机数表法分为加味四二汤组、银杏达莫注射液组和常规组,各 30 例,3 组均予以 2 型糖尿病常规治疗,在此基础上加味四二汤组予以加味四二汤联合卡托普利治疗,银杏达莫注射液组予以银杏达莫注射液联合卡托普利治疗,治疗周期为 4 周,治疗前后检测患者 UAL, SOD, MDA 的变化,对患者中医证候进行评分。**结果:**治疗后加味四二汤组、银杏达莫注射液组 UAL, MDA 显著低于治疗前($P < 0.01$), SOD 显著高于治疗前($P < 0.01$), 中医证候积分显著低于治疗前($P < 0.01$)。与常规组比较,加味四二汤组、银杏达莫注射液组治疗后 UAL, MDA 显著降低($P < 0.01$), SOD 显著增高($P < 0.01$), 中医证候积分显著降低($P < 0.01$)。与银杏达莫注射液组比较,治疗后加味四二汤组 UAL, MDA 显著降低($P < 0.01$), SOD 显著增高($P < 0.01$), 中医证候积分显著降低($P < 0.01$)。**结论:**加味四二汤治疗早期 2 型糖尿病肾病能显著改善患者的临床症状,减少患者 UAL, 升高血清 SOD, 降低血清 MDA, 这可能与其抗氧化应激有关。

[关键词] 加味四二汤; 糖尿病肾病; 临床观察; 尿白蛋白; 超氧化物歧化酶; 丙二醛

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)14-0177-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016140177

Effect of Jiawei Sier Decoction on UAL, SOD, and MDA Levels in Patients with Early Type 2 Diabetic Nephropathy

SHI Dai, KONG De-ming*, XU Han-song, CHEN Yong-hua

(The Second Affiliated Hospital of Guiyang University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550001, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Jiawei Sier decoction for urinary albumin (UAL), serum superoxide dismutase (SOD), and malondialdehyde (MDA) levels in early type 2 diabetic nephropathy patients, and investigate its clinical efficacy. **Method:** The 90 cases of early type 2 diabetic nephropathy with traditional Chinese medicine (TCM) syndrome differentiation of Qi and Yin deficiency were randomly divided into Jiawei Sier decoction group (30 cases), ginkgo dipyrindolum injection group (30 cases), and conventional treatment group (30 cases) according to random number table method. The patients in all 3 groups received conventional therapy for type 2 diabetes, based on the above conventional therapy, patients in modified Jiawei Sier decoction group also received Jiawei Sier decoction treatment combined with captopril therapy, patients in ginkgo dipyrindolum injection group also received ginkgo dipyrindolum injection combined with captopril therapy. All patients were treated for 4 weeks. UAL, SOD and MDA levels were detected, and the TCM symptom scores were observed both before and after treatment. **Result:** UAL and MDA levels in Jiawei Sier decoction group and ginkgo dipyrindolum injection group after treatment were significantly lower than those before treatment ($P < 0.01$), SOD level was significantly

[收稿日期] 20150925(001)

[基金项目] 贵州省中医药管理局中医药、民族医药科学技术研究课题项目(QZYY2010-89)

[第一作者] 时黛, 硕士, 主治医师, 从事中西医结合代谢及内分泌疾病防治及研究, Tel:0851-85283081, E-mail:605004133@qq.com

[通讯作者] * 孔德明, 教授, 从事中西医结合代谢及内分泌疾病防治及研究, Tel:0851-85283081, E-mail:18985598168@189.cn

higher than that before treatment ($P < 0.01$), and TCM symptom scores were significantly lower than those before treatment ($P < 0.01$). As compared with conventional treatment group, UAL and MDA levels in Jiawei Sier decoction group and ginkgo dipyrindolum injection group were significantly lower, while SOD level was higher after treatment ($P < 0.01$), the TCM symptom scores were significantly lower in Jiawei Sier decoction group and ginkgo dipyrindolum injection group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Jiawei Sier decoction treatment can obviously improve the clinical symptoms, reduce UAL and MDA levels and increase SOD level in serum for patients with early type 2 diabetic nephropathy, this may be related to its resistance to oxidative stress.

[**Key words**] Jiawei Sier decoction; diabetic nephropathy; clinical observation; urinary albumin; serum superoxide dismutase; malondialdehyde

糖尿病肾病(DN)是糖尿病(DM)引起的危害性最大的一种慢性并发症,是DM患者致残及死亡的主要原因。研究显示尿蛋白高于正常范围的患者大约有80%左右在随访10年内会发展成为DN^[1]。目前,DN肾损伤确切的发病机制尚未完全明确,大多数学者认为是高血糖介导的血流动力学异常和代谢的紊乱,从而导致肾脏的损伤。高血糖可以通过加速氧化应激反应和多元醇通路,聚集晚期糖基化终末产物(AGEs),激活各种细胞因子及蛋白激酶C等多个因素,而各因素之间又存在相互影响^[2]。其中,由于DM患者代谢紊乱,高糖环境及DN状态时,体内高活性分子产生过多,如活性氧簇(ROS)和活性氮物质(RNS)等,超出了机体清除氧化物的能力,从而导致氧化与抗氧化系统失去平衡而发生氧化应激反应^[3]。目前,氧化应激与DN的研究越来越受到重视,抗氧化已经成为DN治疗的新靶点,可有效清除自由基及保护细胞膜结构和功能,使病变可逆。DN治疗方面目前尚无针对性强和较好疗效的药物,尤其体现在减轻临床症状及蛋白尿方面。中医药在降低尿蛋白等方面具有一定优势,中医药的治疗方法逐渐被临床关注,加入抗氧化治疗的思维更是成为临床研究的热点。中医学认为DN患者主要是素体肾虚,DM迁延日久,耗气伤阴,五脏受损,或兼夹痰、热、郁、瘀等致病,早期2型糖尿病肾病以气阴两虚型较为多见。加味四二汤由四物汤、四逆散、二至丸综合而成,四物汤最早记载于唐朝的蔺道人著的《仙授理伤续断秘方》,四逆散来源于张仲景《伤寒论》,二至丸出自汪昂的《医方集解》。该方剂在贵阳中医学院第二附属医院临床长期使用,对早期DN患者症状具有显著的改善作用。因此,采用该组方进行临床试验疗效观察,并了解对早期2型糖尿病肾病患者尿蛋白(UAL),超氧化物歧化酶(SOD),丙二醛(MDA)的影响,为该组方治疗DN提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2011年1月—2012年12月贵阳中医学院第二附属医院内分泌科门诊或住院的早期2型糖尿病肾病(临床Ⅲ期)90例患者,其中男性45例,女性45例,年龄30~70岁,病程3~25年。根据随机数表法分为常规组、银杏达莫注射液组和加味四二汤组,每组患者30例。3组患者年龄、性别、病程等一般资料比较,差异无统计学意义。见表1。

表1 各组患者性别、年龄、病程比较

Table 1 Comparison of gender, age and treatment course among three groups

| 组别 | 性别/例 | | 年龄 | 病程/年 |
|---------|------|----|-------------|-------------|
| | 男 | 女 | | |
| 加味四二汤 | 16 | 14 | 55.0 ± 3.25 | 10.2 ± 5.87 |
| 银杏达莫注射液 | 15 | 15 | 55.6 ± 3.00 | 9.3 ± 3.00 |
| 常规 | 14 | 16 | 56.0 ± 2.98 | 9.1 ± 4.96 |

1.2 诊断标准 中医诊断标准参照《中医内科学》^[4],气阴两虚证,主证:多饮多食,神疲气短,多汗多尿。次证:形体消瘦、大便不实。舌脉:舌红少津液,苔薄黄,脉细数无力。2型糖尿病西医诊断标准参照1999年WHO糖尿病诊断标准及《内科学》^[5],2型糖尿病患者且出现白蛋白(Alb)30~300 mg/24 h。

1.3 纳入标准 凡符合1.2项西医诊断标准和中医诊断标准者,根据各期试验目的及本病特点,年龄30~70岁;试验前本人知情并签署知情同意书。

1.4 排除标准 妊娠期和哺乳期妇女及可能对本方中药过敏者;依从性差及精神病患者;合并有其他严重原发性疾病如肝病、肾炎、低蛋白血症、多器官功能衰竭等患者;近1月内有糖尿病酮症酸中毒等急性代谢紊乱以及合并感染患者。

1.5 方法 所有患者均予以DM常规治疗。常规组仅予DM常规基础治疗(口服胰岛素+二甲双胍

0.5 g, tid) 以稳定血糖;银杏达莫注射液组在常规组基础上加用银杏达莫注射液(贵州益佰制药股份有限公司,国药准字 H52020032, 5 mL/支), 20 mL 溶于生理盐水 250 mL, ivgtt, qd。加味四二汤组在常规组基础上加用中药汤剂加味四二汤(黄芪 30 g, 地黄 30 g, 赤芍 9 g, 川芎 12 g, 当归 10 g, 女贞子 9 g, 旱莲草 15 g, 柴胡 10 g, 枳壳 12 g, 制香附 9 g, 茯苓 15 g, 甘草 6 g; 所有中药饮片均由贵阳中医学院第二附属医院药房提供, 中药煎药室采用智控煎药机代煎), 每日 1 副, 浓煎 300 mL, 100 mL/次, 每天 3 次(8, 14, 20 时 3 次服用, 每次 100 mL, 饭后服用)。其中银杏达莫注射液组、加味四二汤组予卡托普利(中美上海施贵宝制药有限公司, 国药准字 H31022986) 联合治疗, 12.5 mg 口服, bid。各组治疗周期均为 4 周, 治疗前后进行中医证候评分, 并观察其临床疗效。治疗前后按照酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒说明书检测所有患者 UAL, SOD 和 MDA 的变化(由贵阳中医学院第二附属医院检验科检验工作人员完成, SOD 和 MDA 试剂盒由南京建

成生物工程研究所提供, UAL 试剂盒北京中国原子科学研究所提供)。

1.6 观测指标 中医证候积分评分参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》中治疗慢性肾炎和治疗消渴病(DM)的有关内容。观察所有患者中医证候评分, 主要以咽干口渴、倦怠乏力、多食易饥、口渴喜饮、气短懒言、五心烦热、心悸失眠、溲赤便秘、夜尿等气阴两虚证为主, 治疗前后各观察 1 次。检测血糖(罗氏血糖仪, 德国罗氏 ACCU-CHEK® 公司) 和治疗前后 UAL, SOD, MDA 水平。检查患者血、尿、便常规, 检查心、肝、肾功能。

1.7 统计学方法 所有数据应用 SPSS 17.0 统计软件。计数资料采用 χ^2 检验和方差分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间资料比较采用 ANOVA 和 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者血糖变化比较 3 组患者治疗前后空腹血糖、餐后 2 h 血糖比较差异无统计学意义。见表 2。

表 2 各组患者治疗前后血糖比较($\bar{x} \pm s, n = 30$)

| 组别 | 空腹血糖 | | 餐后 2 h 血糖 | |
|---------|------------|------------|------------|------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 常规 | 5.8 ± 1.05 | 5.5 ± 0.90 | 7.9 ± 2.01 | 7.5 ± 1.90 |
| 银杏达莫注射液 | 5.7 ± 1.23 | 5.4 ± 1.21 | 7.7 ± 1.93 | 7.4 ± 2.21 |
| 加味四二汤 | 5.9 ± 1.03 | 5.1 ± 1.01 | 7.8 ± 1.83 | 7.1 ± 1.87 |

2.2 各组患者临床疗效比较 治疗后加味四二汤组临床总有效率高于银杏达莫注射液组和常规组

($P < 0.05$)。银杏达莫注射液组临床总有效率高于常规组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 各组患者治疗后疗效比较

Table 3 Comparison of clinical efficacy among three groups after treatment

| 组别 | 临床控制/例(%) | 显效/例(%) | 有效/例(%) | 无效/例(%) | 总有效率/% |
|---------|-----------|----------|----------|---------|-----------------------|
| 加味四二汤 | 8(26.7) | 14(46.7) | 6(20.0) | 2(6.7) | 93.33 ^{1,2)} |
| 银杏达莫注射液 | 6(20.0) | 16(53.3) | 4(13.3) | 4(13.3) | 86.67 ¹⁾ |
| 常规 | 2(6.7) | 6(20.0) | 16(53.3) | 6(20.0) | 80.00 |

注:与常规组比较¹⁾ $P < 0.05$;与银杏达莫注射液组比较²⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 各组患者中医证候积分变化比较 与治疗前比较, 治疗后 3 组患者中医证候积分均显著下降($P < 0.01$)。治疗后加味四二汤组、银杏达莫注射液组较常规组中医证候积分显著降低($P < 0.01$); 治疗后加味四二汤组较银杏达莫注射液组中医证候积分显著降低($P < 0.01$)。见表 4。

2.4 各组患者治疗前后 SOD, MDA, UAL 水平变化比较 加味四二汤组、银杏达莫注射液组 UAL, MDA 显著低于治疗前($P < 0.01$), SOD 显著高于治疗前($P < 0.01$)。治疗后加味四二汤组、银杏达莫注射液组较常规组 UAL, MDA 显著降低($P < 0.01$), SOD 显著增高($P < 0.01$)。治疗后加味四

表 4 各组患者的中医证候积分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 4 Comparison of traditional Chinese medicine symptom scores among three groups ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

| 组别 | 治疗前 | 治疗后 |
|---------|-------------|------------------------------|
| 常规 | 13.9 ± 1.85 | 7.0 ± 3.40 ¹⁾ |
| 银杏达莫注射液 | 13.9 ± 2.68 | 4.5 ± 3.65 ^{1,2)} |
| 加味四二汤 | 13.7 ± 3.00 | 1.7 ± 3.65 ^{1,2,3)} |

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与常规组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$;与银杏达莫注射液组治疗后比较³⁾ $P < 0.01$ (表 5 同)。

二汤组较银杏达莫注射液组 UAL, MDA 显著降低

表 5 各组患者测试患者治疗前后 SOD, MDA, UAL 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 5 Comparison of SOD, MDA, and UAL levels among three groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

| 组别 | 时间 | SOD/U·mL ⁻¹ | MDA/mol·L ⁻¹ | UAL/mg·L ⁻¹ |
|---------|-----|----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 加味四二汤 | 治疗前 | 110.0 ± 12.45 | 5.74 ± 0.64 | 95.0 ± 18.7 |
| | 治疗后 | 149.06 ± 14.27 ^{1,2,3)} | 3.82 ± 0.47 ^{1,2,3)} | 62.0 ± 21.5 ^{1,2,3)} |
| 银杏达莫注射液 | 治疗前 | 109.46 ± 12.57 | 5.76 ± 0.6 | 94.0 ± 16.8 |
| | 治疗后 | 132.61 ± 13.47 ^{1,2)} | 4.19 ± 0.53 ^{1,2)} | 78.0 ± 20.3 ^{1,2)} |
| 常规 | 治疗前 | 108.31 ± 10.93 | 5.67 ± 0.56 | 93.0 ± 15.9 |
| | 治疗后 | 115.78 ± 15.44 | 5.40 ± 0.63 | 91.0 ± 15.3 |

换酶抑制剂 (ACEI) 类降压药物减少血管紧张素, 扩张肾小球出球小动脉, 改善肾循环, 保护肾脏, 降低肾小球压力, 减少蛋白尿。DN 的发病机制十分复杂, 其发生发展受多个因素共同作用的影响。近年来有很多临床及动物研究提示氧化应激在 DN 的发生发展过程中扮演着至关重要的角色。而中医学在治疗抗氧化方面具有一定的优势。生理条件下, 机体的抗氧化系统和氧化能力之间保持着相对动态平衡。但在某些有害因素的刺激下, 机体内的自由基增加和 (或) 机体抗氧化防御能力下降, 当氧化能力超过抗氧化能力时, 诱发氧化应激而导致机体组织的损伤。在氧化应激反应与 DN 中, 自由基具有高度的反应性, 能够迅速与周围物质发生反应, 其半衰期较短, 直接检测这些自由基的水平非常困难。但自由基与 DNA, 蛋白质和脂类反应后的氧化产物可作为反映自由基水平或者氧化应激的标志物。SOD 是生物体内重要的抗氧化酶, 分布于各种生物体内。是反映氧自由基清除能力的指标, 对机体的氧化与抗氧化平衡起着至关重要的作用, 能清除超氧阴离子自由基 (O_2^-), 保护细胞免受损伤。SOD 可以对抗吸入的或炎症细胞释放的氧活性物质, 对维护机体内环境的相对稳定、有效防止自由基对机体的损害起重要的作用。其中 MDA 作为脂质过氧化物的最终产物, 可直接反映机体的脂质过氧化程

($P < 0.01$), SOD 显著增高 ($P < 0.01$)。见表 5。

2.5 各组患者安全性指标观察 所有参加试验患者治疗前后血、大便常规、肝肾功能、心电图皆无异常, 未诉特殊不适, 无药物不良反应的发生。

3 讨论

DN 主要的病理特点是肾小球毛细血管基底膜弥漫增厚, 系膜基质增生, 进而造成结节性肾小球硬化。当滤过膜的电荷屏障、分子屏障受损或不伴肾小管功能损伤时, 尿中排泄增加, 而早期的表现为微量白蛋白尿。目前, 临床上多应用血管紧张素转

度, 而 SOD 作为最重要的抗氧化酶之一, 具有清除氧自由基, 从而达到保护细胞的作用。银杏达莫注射液对氧自由基有较强的清除和抑制作用, 能够进一步提高细胞内抗氧化酶活性和减轻细胞脂质过氧化^[6-7]。有临床资料表明银杏达莫注射液可以减少早期 DN 炎性细胞因子, 延缓 DN 病程的进展, 具有重要的临床价值^[8]。银杏达莫治疗组治疗后患者 SOD 及 NO 水平显著升高, 而 MDA 显著降低, 提示银杏达莫具有较强的清除自由基和抗脂质过氧化作用, 可加快神经功能缺损的恢复^[9-10]。此外, 临床资料显示银杏达莫注射液可减少 DN 患者的尿蛋白^[11-12]。近年来, 在临床上使用 ACEI 治疗 DN 取得了确切的疗效, 使大家逐渐认识到阻断肾素-血管紧张素系统 (RAS) 可保护肾功能、减慢 DN 的进一步发展。但 Barnett 等^[13]研究认为单独应用 ACEI 长期治疗对 DN 患者的肾脏保护作用不太理想, 近年来有临床资料报道表明联合治疗较单药治疗有更好的疗效。因此, 本研究在临床上运用 ACEI 联合加味四二汤治疗早期 DN, 结果提示具有很好的临床疗效。

DN 属于中医学中“消渴”、“水肿”、“尿浊”、“腰痛”等范畴。消渴日久, 缠绵不愈, 容易导致伤阴耗气, 因而气阴两虚为本病基本病机。该病病久入络, 痰湿瘀血交阻络脉, 深伏于肾络而发为本病。

加味四二汤由四物汤、四逆散、二至丸综合而成。四物汤为血瘀基础方,具补血活血功效;二至丸具有补益肝肾,滋阴止血功效;四逆散具有疏肝理脾之功效。其中,有研究表明四逆汤具有抗氧化的作用,认为四逆汤可以提高组织的抗氧化水平,抑制了脂质过氧化物的生成^[14-16];四逆散具有增强免疫功能、改善微循环的作用^[17];二至丸可促进 SOD 酶活性增加,MDA 减少,提高机体抗氧化能力,还有降血糖、抗疲劳、抗血栓等作用^[18-20]。试验入组的患者中医证候符合消渴病气阴两虚证的表现,组方中重用黄芪和地黄,配合其他药物达到益气养阴、行气活血的功效。

此研究结果表明,加味四二汤组较银杏达莫注射液组治疗后 SOD 上升显著,MDA 下降显著,可知加味四二汤可显著提升机体 SOD,降低 MDA 及 UAL,反映出其氧自由基清除能力可能更强,进一步降低尿微量白蛋白,改善临床症状,保护肾功能,这对机体的氧化与抗氧化平衡起着至关重要的作用。另外,研究结果进一步支持加味四二汤治疗早期 DN 的有效性,治疗后 SOD 和 MDA 的改善很可能是其重要的作用机制之一。综上所述,加味四二汤治疗早期 2 型 DN 具有良好疗效,且具有安全性。本研究认为抗氧化应激可能是其治疗的重要作用机制之一,该方法值得临床推广应用和进一步深入研究。

[参考文献]

[1] 白晓宁,侯敏全,王惠芳.厄贝沙坦联合复方丹参滴丸治疗对老年早期 2 型糖尿病肾病患者尿微量蛋白的影响[J].中华全科医学杂志,2008,11(20):381-383.

[2] 林子桐,张超,沈雪梅.糖尿病肾病发病机制研究进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2014,28(5):765-773.

[3] Hakim F A, Pflueger A. Role of oxidative stress in diabetic kidney disease [J]. Med Sci Monit, 2010, 16(2):37-48.

[4] 田德禄,蔡淦.中医内科学[M].上海:上海科技技术出版社,2006:351-355.

[5] 陆再英,钟南山.内科学[M].7 版.北京:人民卫生出版社,2008:770-776.

[6] 郭潇,王莉,陆艳,等.银杏达莫对兔心肌缺血再灌注

诱导内皮细胞损伤的影响及机制[J].时珍国医国药,2008,19(5):1291-1292.

[7] 蔡卫斌,臧颖,余明华.银杏内酯 B 对谷氨酸诱导大鼠大脑皮质神经元氧化损伤的影响[J].中山大学学报:医学科学版,2003,24(3):256-258.

[8] 陈军宁,李作兴,韦广粤,等.银杏达莫注射液对早期糖尿病肾病炎症性细胞因子的影响[J].吉林医学杂志,2010,31(22):3709-3710.

[9] 刘晓娟.银杏达莫注射液对急性脑梗死的临床疗效及对 SOD、MDA、NO 的影响[J].中国中西医结合杂志,2004,24(6):559-560.

[10] 黄敬泽,丘晓萍,王健.循环内皮细胞水平与糖尿病肾病的相关性及银杏达莫的干预作用[J].中国临床药理学与治疗学,2006,11(11):1306-1312.

[11] 张攀科,王芳.银杏达莫注射液治疗糖尿病肾病疗效观察[J].世界中西医结合杂志,2011,6(1):54-55.

[12] 陈立波,张长宁,顾建芬,等.银杏达莫注射液治疗糖尿病肾病的临床观察[J].医学研究杂志,2009,38(11):67-68.

[13] Barnett A H, Bain S C, Bouter P, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy [J]. N Engl J Med, 2004,351(19):1952-1961.

[14] 张玉萍,李锦,时一兵.四逆汤的抗氧化作用研究[J].中草药,2001,32(10):922-923.

[15] 杨学伟,郭云良,崇卓,等.四逆汤(附子、干姜、甘草)对肾血管性高血压大鼠血压调节作用的实验研究[J].中华高血压杂志,2007,15(3):206-209.

[16] 李建华,纪双泉,陈福泉,等.四逆汤对血管性痴呆大鼠学习记忆力的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(12):188-191.

[17] 孙志明,李小娜.四逆散复方的研究进展[J].现代中西医结合杂志,2011,20(25):3244-3246.

[18] 池凤好,陈媛媛,范瑞强.二至丸加味方对 D-半乳糖所致衰老大鼠皮肤自由基的影响[J].广东医学,2008,29(12):1950-1951.

[19] 张喆,高长玉,韩伟丽,等.二至丸对 D-半乳糖诱导衰老模型大鼠血清 POD 活性、LPO 含量影响的实验研究[J].中医药学报,2013,41(6):79-81.

[20] 闫冰,蔡秀江,姚卫峰,等.二至丸保肝活性成分群对 CCl₄ 致小鼠急性肝损伤保护作用研究[J].中国中药杂志,2012,37(9):1303-1306.

[责任编辑 张丰丰]