

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.02.007

# 益肾化瘀汤对糖尿病肾病大鼠肾功能及外周血腺苷脱氨酶表达的影响\*

高欣<sup>1</sup> 魏文静<sup>2Δ</sup> 杨薪博<sup>1</sup> 雷焱<sup>2</sup> 杨锦欣<sup>1</sup>

(陕西中医药大学第二附属医院 1 肾病科;2 内分泌代谢科 陕西 咸阳 712000)

**摘要 目的:**研究益肾化瘀汤对糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)大鼠肾功能及外周血腺苷脱氨酶(adenosine deaminase, ADA)表达的影响。**方法:**将30只大鼠随机分为空白组、模型组和治疗组,每组10只。模型组和治疗组均建立DKD模型,治疗组给予益肾化瘀汤治疗30d。分别于给药后的第1d、第10d、第20d和第30d检测各组大鼠的血糖水平、肾功能指标和血清ADA的表达水平,HE染色观察肾组织病理学变化。**结果:**模型组大鼠出现多饮多尿体重减轻的糖尿病症状,治疗组在给予益肾化瘀汤后上述症状均有所好转。模型组和治疗组的空腹血糖值(fasting blood glucose, FBG)水平均显著高于空白组( $P<0.05$ ),自第10d开始治疗组大鼠FBG水平显著低于模型组( $P<0.05$ )。模型组和治疗组大鼠血清肌酐(serum creatinine, SCr)和血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)的表达水平显著高于空白组( $P<0.05$ ),自第10d开始治疗组大鼠的Scr和BUN显著低于模型组( $P<0.05$ )。模型组和治疗组大鼠血清ADA的表达水平显著高于空白组( $P<0.05$ ),自第10d开始治疗组大鼠ADA的表达显著低于模型组( $P<0.05$ )。**结论:**益肾化瘀汤可显著改善DKD大鼠的血糖水平、肾功能及血清ADA表达水平,具有一定的临床应用价值。

**关键词:**益肾化瘀汤;糖尿病肾病;肾功能;血糖水平;腺苷脱氨酶

中图分类号:R-33;R587.2;R243 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2023)02-239-05

## Effect of Yishen Huayu Decoction on Renal Function and Expression of Peripheral Blood Adenosine Deaminase in the Treatment of Diabetic Kidney Disease\*

GAO Xin<sup>1</sup>, WEI Wen-jing<sup>2Δ</sup>, YANG Xin-bo<sup>1</sup>, LEI Ye<sup>2</sup>, YANG Jin-xin<sup>1</sup>

(1 Department of Nephrology; 2 Department of Endocrinology and Metabolism, The Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi, 712000, China)

**ABSTRACT Objective:** To study the effect of Yishen Huayu decoction on renal function and expression of peripheral blood adenosine deaminase(ADA) in the treatment of diabetic kidney disease(DKD). **Methods:** 30 rats were randomly divided into blank group, model group and treated group, with 10 rats in each group. The model group and treated group were established DKD model, the treated group were administrated with Yishen Huayu decoction for 30 days. The fasting blood glucose, renal function indexes and expression level of serum ADA of each group were detected at 1 d, 10 d, 20 d and 30 d after drug delivered, pathological changes of renal tissue were observed by HE staining. **Results:** Diabetic symptoms of polydipsia, polyuria, weight loss were appeared with model group and treated group, and the treated group was improved after drug delivered. The FBG of model group and treated group were higher than blank group ( $P<0.05$ ), and the treated group was lower than model group from 10 d after drug delivered ( $P<0.05$ ). The serum creatinine (SCr) and blood urea nitrogen (BUN) of model group and treated group were higher than blank group ( $P<0.05$ ), and the treated group was lower than model group from 10 d after drug delivered ( $P<0.05$ ). The expression level of ADA of model group and treated group were higher than blank group ( $P<0.05$ ), and the treated group was lower than model group from 10 d after drug delivered ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Yishen Huayu decoction could significantly alleviate the blood glucose level, renal function and expression of ADA of DKD rats, which had certain clinical application value.

**Key words:** Yishen Huayu decoction; Diabetic kidney disease; Renal function; Blood glucose level; Adenosine deaminase

**Chinese Library Classification(CLC):** R-33; R587.2; R243 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2023)02-239-05

### 前言

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是由环境、遗传和免疫等多种因素引发的以胰岛素绝对或相对不足所致高血糖为主要特

\* 基金项目:陕西省中医药管理局项目(2021-PY-006)

作者简介:高欣(1992-), 硕士, 主治医师, 研究方向: IgA 肾病的中西医诊疗进展, E-mail: yylove992@163.com

Δ 通讯作者:魏文静(1991-), 硕士, 主治医师, 研究方向: 内分泌代谢相关, E-mail: yylove992@163.com

(收稿日期:2022-06-06 接受日期:2022-06-30)

征的一种全身内分泌代谢疾病<sup>[12]</sup>。流行病学调查<sup>[1]</sup>显示,我国 DM 发病率呈急剧上升的趋势,目前成人患病率已高达 12.8%。DM 患者长期的高血糖状态可导致眼、肾、心血管及神经等多器官系统的损伤,诱发多种并发症。糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)为其常见的微血管病变所致的并发症之一,约 20-40%的 DM 患者将逐步发展至 DKD<sup>[4,5]</sup>。其早期主要表现为肾小球滤过下降、尿蛋白增加、肾组织结构损害,若不及时有效干预,则可进一步恶化为不可逆的终末期肾病,严重威胁患者的生命健康<sup>[6,7]</sup>。DKD 的发病机制较为复杂,尚未研究透彻,目前临床治疗主要以控制血糖和血压、改善循环和对症治疗等,但疗效并不理想<sup>[8,9]</sup>。传统中医药在防治 DM 及其相关并发症方面已积累了丰富的临床经验,借助辩证论治和整体观的优势,可通过多靶点、多通路,对 DM 及其并发症发挥良好的疗效<sup>[10]</sup>。传统医学认为,DKD 属“消渴病久、肾气受伤、肾气虚衰、气化失常、开阖不利”之范畴,故治疗应以补肾益气、健脾化痰为本<sup>[11]</sup>。既往多项研究<sup>[12,13]</sup>表明,腺苷脱氨酶(adenosine deaminase, ADA)在免疫通路调控方面发挥重要作用,与糖尿病、肝病、结核病、恶性血液系统疾病及自身免疫系统疾病等多种疾病均密切相关。因此,本研究通过构建 DKD 大鼠模型,观察自拟益肾化痰汤对 DKD 大鼠血糖水平、肾功能及血清 ADA 表达水平的影响,旨在为其临床应用提供一定的参考。

## 1 材料与方 法

### 1.1 材料

1.1.1 实验动物 选取 6 周龄 SPF 级雄性 SD 大鼠 40 只,体重 180~200 g,由我院中心实验室提供,许可证号:SYXK(苏)2022-0107,常规饲养于恒温恒湿洁净动物房内,正常昼夜交替,自由摄食饮水,实验开始前适应性饲养一周。本研究中动物使用及饲养均严格按照伦理相关文件实施。

1.1.2 主要试剂 链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)、柠檬酸、柠檬酸三钠:美国 Sigma-Aldrich 公司;尿微量白蛋白(microalbuminuria, MAU)、血清肌酐(serum creatinine, SCr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)试剂盒:上海碧云天生物技术有限公司;ELISA 试剂盒:Rapid Bio Lab 公司。

1.1.3 主要仪器 低温冰箱:美国 Thermo 公司;石蜡组织切片机:德国 Leica 公司;低温高速离心机:美国 Sigma 公司;全自动生化分析仪:美国 Beckman Coulter 公司;全自动酶联免疫分析仪:美国 BioTek 公司。

### 1.2 实验方法

1.2.1 益肾化痰汤的配制 益肾化痰汤由黄芪、山药、山萸肉、金樱子、仙灵脾、丹皮、泽泻、姜黄、僵蚕、赤芍、茯苓和丹参共十二味中药构成,上述中药材饮片均购自江苏省医药有限公司,经检验符合 2020 版中国药典的相关质量标准。取黄芪 30 g、山药 15 g、山萸肉 15 g、金樱子 20 g、仙灵脾 15 g、丹皮 15 g、泽泻 15 g、姜黄 15 g、僵蚕 15 g、赤芍 15 g、茯苓 15 g、丹参 15 g,以 30%乙醇水混合溶剂 1.5 L 煎煮回流提取 2 h,再以 1L 溶剂再次煎煮回流提取 1 h,合并两次提取所得药液,过滤,置于水浴加热浓缩,最终得到相当于生药含量 1 g/mL 的药液,冷藏备用。

1.2.2 STZ 药液的配制 称取适量 STZ 药粉溶于 pH 4.5 的柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲溶液中,配制成浓度为 2%的 STZ 药液,

现配现用,配制后不超过 30 min,并在冰浴避光条件下保存。

1.2.3 DKD 模型的建立 随机选取 30 只大鼠,以高糖高脂饲料喂养,禁食不禁水 12 h,腹腔注射 55 mg/kg 的 STZ 溶液,注射后第 7 d 时,禁食 12 h,检测各只大鼠空腹血糖值(fasting blood glucose, FBG),若  $FBG \geq 13.9$  mmol/L 则提示糖尿病(diabetes mellitus, DM)模型造模成功,剔除造模失败大鼠。DM 造模成功后继续喂养大鼠,分别于第 6、8、10 周采用 MAU 试剂盒检测各只大鼠 24 h 的 MAU,若  $MAU \geq 30$  mmol/L 即提示 DKD 模型造模成功,剔除造模失败大鼠。

1.2.4 分组及给药 在上述 DKD 造模成功的大鼠中随机选取 10 只作为治疗组,按照人与动物给药剂量 20 倍换算,灌胃给予益肾化痰汤 8.4 g/(kg·d),连续给药 30 d;另在上述 DKD 造模成功的大鼠中随机选取 10 只作为模型组,灌胃给予等体积的生理盐水溶液;随机选取 10 只大鼠作为空白组,以普通饲料喂养,腹腔注射等体积的柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲溶液后,同样灌胃给予等体积的生理盐水溶液共 30 d。

### 1.3 观察指标

1.3.1 血糖变化 分别于给药后的第 1 d、第 10 d、第 20 d、第 30 d 时禁食不禁水 12 h 后,取各只大鼠尾静脉血约 1 mL,采用葡萄糖氧化酶法检测其 FBG 值。

1.3.2 肾功能指标变化 分别于给药后的第 1 d、第 10 d、第 20 d、第 30 d 时禁食 12 h 后,眼眶取血 4 mL,4000 rpm 低温离心 10 min 分离血清,全自动生化分析仪检测其中 SCr 和 BUN 的浓度。

1.3.3 血清 ADA 表达水平的变化 分别于给药后的第 1 d、第 10 d、第 20 d、第 30 d 时禁食 12 h 后,眼眶取血 4 mL,4000 rpm 低温离心 10 min 分离血清,采用 ELISA 法检测其中 ADA 的表达水平。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较采用 t 检验,以  $P < 0.05$  表示有统计学差异。

## 2 结果

### 2.1 大鼠一般情况观察

实验期间,空白组大鼠饮食饮水正常,排泄正常,体毛光泽,活泼好动;模型组大鼠饮食饮水量相比空白组大鼠明显增多,尿量亦显著增加,但体毛干枯失去光泽,身体消瘦,精神萎靡不振,不喜运动;治疗组与模型组相比,随着治疗时间的延长,饮水量和尿量均逐渐减少,体毛恢复光泽,精神状态有所好转。

体重变化方面,空白组大鼠的体重随着实验进度的推进呈现稳定上升的趋势,显著高于同时时间点的模型组和治疗组大鼠( $P < 0.05$ );模型组大鼠体重持续降低;治疗组大鼠相比模型组大鼠体重有所增加,自第 10 d 开始显著高于模型组大鼠( $P < 0.05$ ),见图 1。

### 2.2 各组大鼠血糖变化情况

空白组大鼠在实验期间 FBG 稳定维持在正常水平,显著低于同时时间点的模型组和治疗组大鼠( $P < 0.05$ );模型组和治疗组大鼠在第 1 d 时 FBG 水平无显著差异( $P > 0.05$ ),模型组大鼠在实验期间 FBG 水平持续上升;治疗组大鼠随着给药时

间 FBG 水平持续下降, 自第 10 d 开始显著低于模型组大鼠 ( $P<0.05$ ), 见图 2。

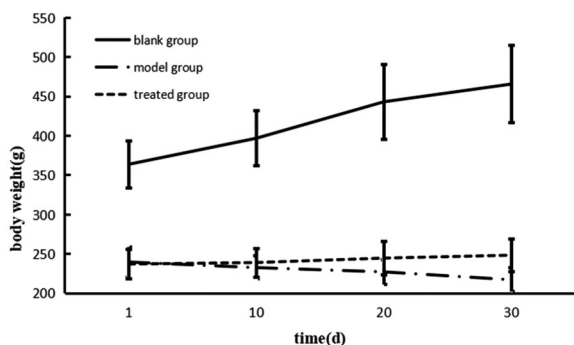


图 1 各组大鼠体重变化趋势

Fig.1 Variation trend of rats' body weights of each group

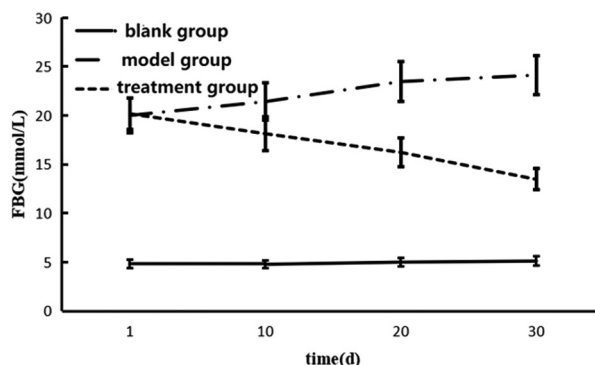


图 2 各组大鼠 FBG 变化趋势

Fig.2 Variation trend of FBG of each group

### 2.3 血清 SCr 和 BUN 表达水平比较

空白组大鼠 Scr 和 BUN 的表达水平在实验期间稳定维持在正常水平, 无明显变化; 模型组大鼠 Scr 和 BUN 的表达水平呈逐渐升高的趋势, 且显著高于同时时间点的空白组大鼠 ( $P<0.05$ );

治疗组与模型组大鼠在第 1 d 时 Scr 和 BUN 的表达水平无明显差异 ( $P>0.05$ ), 自第 10 d 开始显著低于同时时间点的模型组大鼠 ( $P<0.05$ ), 见表 1。

表 1 血清 Scr 和 BUN 表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of expression levels of Scr and BUN ( $\bar{x} \pm s$ )

Indexes	n	1 d	10 d	20 d	30 d
Scr( $\mu\text{mol/L}$ )					
Blank group	10	27.12 $\pm$ 4.13	27.57 $\pm$ 3.75	26.88 $\pm$ 3.72	27.04 $\pm$ 4.33
Model group	10	43.78 $\pm$ 3.88*	49.75 $\pm$ 4.19*	57.34 $\pm$ 4.51*	68.04 $\pm$ 5.33*
Treated group	10	43.67 $\pm$ 3.08*	45.45 $\pm$ 3.79*#	49.21 $\pm$ 4.11*#	53.38 $\pm$ 4.59*#
F		66.286	90.266	146.125	189.789
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
BUN(mmol/L)					
Blank group	10	6.99 $\pm$ 0.43	7.07 $\pm$ 0.61	7.03 $\pm$ 0.45	7.01 $\pm$ 0.52
Model group	10	9.49 $\pm$ 0.72*	11.57 $\pm$ 0.93*	13.18 $\pm$ 1.03*	15.94 $\pm$ 1.18*
Treated group	10	9.44 $\pm$ 0.66*	10.32 $\pm$ 0.83*#	11.32 $\pm$ 1.09*#	12.52 $\pm$ 1.21*#
F		53.802	84.052	121.734	194.764
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Note: \* $P<0.05$  vs blank group at same time point; # $P<0.05$  vs model group at same time point. Same below.

### 2.4 血清 ADA 表达水平的变化

空白组大鼠血清 ADA 的表达水平在实验期间维持在稳定状态; 模型组和治疗组大鼠在第 1 d 时血清 ADA 的表达水平

无显著差异 ( $P>0.05$ ), 而在第 10 d 开始, 模型组大鼠 ADA 的表达均显著高于同时时间点的治疗组大鼠 ( $P<0.05$ ), 见表 2。

表 2 血清 ADA 表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , U/mL)

Table 2 Comparison of expression levels of ADA ( $\bar{x} \pm s$ , U/mL)

Indexes	n	1 d	10 d	20 d	30 d
Blank group	10	15.32 $\pm$ 1.15	15.47 $\pm$ 1.07	15.38 $\pm$ 1.02	15.34 $\pm$ 1.13
Model group	10	21.38 $\pm$ 1.48*	23.96 $\pm$ 1.29*	26.94 $\pm$ 1.52*	29.14 $\pm$ 1.63*
Treated group	10	21.67 $\pm$ 1.28*	22.55 $\pm$ 1.49*#	24.11 $\pm$ 1.21*#	25.88 $\pm$ 1.49*#
F		74.865	123.476	226.230	253.627
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

### 3 讨论

DKD 是 DM 的主要并发症之一,是导致慢性肾功能衰竭的常见诱因,从早期 DKD 发展至终末期肾病是一个迁延不断进展的过程,其发生以微血管的血流动力学改变为起点,进而发展为以毛细血管基底膜增厚和系膜基质扩展为特点的肾小球硬化<sup>[14,15]</sup>。虽然目前西医治疗可通过控制血糖、血压、抗水肿等方式达到降低尿蛋白、减轻临床症状、改善肾功能等目的,然而治疗效果并不理想,且药物的长期应用存在较多不良反应,因此寻求针对 DKD 安全有效的治疗方法成为目前亟待解决的问题之一<sup>[16]</sup>。传统医学认为,DKD 属“水肿”、“虚劳”、“腰痛”等范畴,病机多为本虚标实、肾虚为本、正虚邪实,正虚者,为气虚血弱,邪实者,为肺脾肾等虚衰,虚中夹实,诸脏同病,肾虚血瘀互为因果,湿热瘀浊交结难解至气虚血弱、血行迟滞、气虚血弱、病程缠绵<sup>[17]</sup>。此外祖国医学还有“肾虚血必瘀、瘀血必归肾、补肾需活血、活血肾易复”的认识,血与气互相依存、互相滋生、互为共用,活血补气化瘀为治疗本病的大法<sup>[18]</sup>,因此,本研究拟定以补肾益气、活血化瘀为治则的益肾化瘀汤用于 DKD 大鼠的治疗。

益肾化瘀汤中均为补肾要药,其中黄芪行健脾益气,利水化湿、扶正固本之功效;山药健脾补肾;山萸肉具有滋阴补肾、固涩精气的功效;金樱子可活血化瘀、解毒收敛、祛风除湿;仙灵脾具补肾壮阳、祛风除湿之功效;丹皮可清热、凉血、祛湿;泽泻利湿消肿;姜黄可行气破瘀,通经止痛;僵蚕具有祛风止痛、化痰散结之功效;赤芍能养血敛阴,活血止痛;茯苓可利水渗湿、健脾宁心、顾护中焦;丹参长于活血化瘀,宁心安神;诸药合用,共奏补肾祛瘀、健脾益气、活血化瘀、填精壮阳之功<sup>[19,20]</sup>。本研究通过构建 DKD 大鼠模型,并给予中药益肾化瘀汤进行治疗,结果显示,治疗组大鼠多饮多尿的症状明显改善,同时体重也有所增加,且 FBG 水平相较于模型组显著降低,提示益肾化瘀汤可显著改善 DKD 大鼠的糖尿病症状和高血糖水平。

DKD 患者由于长期的高血糖和高渗状态,导致细胞外液容量扩充,肾组织毛细血管持续扩张,通透性改变,从而引发蛋白尿;蛋白在毛细血管的沉积又可导致血管壁进行性增殖,进而引发管腔闭塞和血栓形成<sup>[21]</sup>。本研究中,肾组织病理学观察可见,治疗组大鼠炎性和淋巴细胞浸润、肾小管萎缩坏死、肾间质纤维化等肾组织损伤情况较模型组明显改善,上述结果提示益肾化瘀汤可显著改善 DKD 大鼠的肾损伤程度。另外,现代药理学研究<sup>[22-24]</sup>表明,黄芪可减少肾小球细胞外基质的沉积,修复肾小球基底膜,从而显著降低血清 Scr 和 BUN 的水平,减少尿蛋白,提高肾小球滤过率,改善肾功能;同时可提高机体抗氧化能力,保护残余肾功能。丹参可舒张血管,抑制血小板聚集,降低血液粘稠度,从而改善微循环,增加肾血流量,保护肾功能。泽泻可增加尿量,具有显著的利尿作用,可促进尿素和水钠排泄。本研究中结果显示:治疗组与模型组大鼠在第 1 d 时 Scr 和 BUN 的表达水平无明显差异( $P>0.05$ ),自第 10 d 开始显著低于同时时间点的模型组大鼠( $P<0.05$ ),结合上述研究<sup>[21-23]</sup>分析可知:本汤剂在整体调理肾脏功能、改善临床症状方面具有显著功效,从而可进一步延缓 DKD 病情进展。

ADA 是一种与机体细胞免疫和能量代谢相关的核酸分解

代谢酶,广泛分布于胸腺、肝、肾、脾脏、盲肠等多种组织器官中,其中以淋巴组织中活性最高,其作用为催化腺苷水解生成肌苷和氨,而肌苷为人体免疫反应重要的负调控因子,在单核细胞、淋巴细胞的分化成熟和激活中发挥关键作用,维持机体免疫稳态,避免机体遭受自身免疫系统的攻击<sup>[25]</sup>。因此,ADA 的表达异常被认为与自身免疫系统疾病有关,是细胞介导的免疫反应的重要指标之一,近年来已在众多疾病的早期诊断及发病机制的研究中备受关注<sup>[26]</sup>。既往研究<sup>[27,28]</sup>表明,DM 患者同样存在血清 ADA 异常表达的情况,ADA 可调节细胞内外腺苷酸的浓度,而腺苷酸作为腺嘌呤核苷酸的代谢产物,可影响葡萄糖转运、脂质的合成以及丙酮酸激酶的活性,从而影响胰岛素活性。Khan 等<sup>[29]</sup>的研究表明,DM 患者血清 ADA 的表达水平与血糖、糖化血红蛋白水平呈正相关,且 DM 并发症患者 ADA 升高更为显著,分析其原因,伴有并发症的 DM 患者由于长期的高血糖水平,机体多组织器官受损,导致血清 ADA 活性升高,而高表达的 ADA 使 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞处于旺盛的增殖状态,干扰素- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 和白介素-2 (interleukin-2, IL-2) 等细胞因子大量释放,加快了 DKD 的发生发展。另有学者研究<sup>[30]</sup>发现,ADA 与 MAU 水平呈明显正相关,而 MAU 为 DKD 的早期指标之一,提示 ADA 水平越高,DM 患者发生肾损伤的可能性越大,血清 ADA 表达水平的测定对于监测 DKD 的发生发展具有重要的意义。在本研究中,模型组和治疗组大鼠血清 ADA 的表达水平均显著高于空白组大鼠,提示血清 ADA 的表达水平与 DKD 密切相关;治疗组大鼠随着给药时间的延长,其血清 ADA 的表达水平逐渐下降,显著低于同时时间的模型组大鼠,与上述研究结论类似,同时,该结果提示益肾化瘀汤对 DKD 大鼠发挥了良好的疗效。

综上所述,本研究表明,益肾化瘀汤可显著改善 DKD 大鼠的血糖水平、肾功能及血清 ADA 表达水平,具有一定的临床应用价值,然而其具体作用机制仍有待进一步的研究。

#### 参考文献 (References)

- [1] Peters KE, Xu J, Bringans SD, et al. PromarkerD predicts renal function decline in type 2 diabetes in the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(10): 3212
- [2] Cloete L. Diabetes mellitus: an overview of the types, symptoms, complications and management[J]. *Nurs Stand*, 2022, 37(1): 61-66
- [3] Li Y, Teng D, Shi X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study [J]. *BMJ*, 2020, 369: 997
- [4] Niewczas MA, Pavkov ME, Skupien J, et al. A signature of circulating inflammatory proteins and development of end-stage renal disease in diabetes[J]. *Nat Med*, 2019, 25(5): 805-813
- [5] Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, et al. Multifactorial intervention has a significant effect on diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes[J]. *Kidney Int*, 2021, 99(1): 256-266
- [6] Peters KE, Davis WA, Ito J, et al. Validation of a protein biomarker test for predicting renal decline in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study Phase II [J]. *J Diabetes Complications*, 2019, 33(12): 107406

- [7] Gonzalez CD, Carro Negueruela MP, Nicora Santamarina C, et al. Autophagy Dysregulation in Diabetic Kidney Disease: From Pathophysiology to Pharmacological Interventions[J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2497
- [8] Jiayu D, Chongjian W, Dongwei L, et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease and diabetic kidney disease in Chinese rural residents: A cross-sectional survey[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 158-169
- [9] Tomita I, Kume S, Sugahara S, et al. SGLT2 Inhibition Mediates Protection from Diabetic Kidney Disease by Promoting Ketone Body-Induced mTORC1 Inhibition [J]. *Cell Metab*, 2020, 32(3): 404-419.e6
- [10] 李立,张琳琪.基于HK-2细胞转分化研究益肾化癥方抗肾间质纤维化机制[J].*中华中医药杂志*, 2022, 37(2): 1149-1153
- [11] 吕雁,张琳琪,王娇.益肾化癥方对肾间质纤维化大鼠肾脏组织羟脯氨酸表达的影响[J].*中医学报*, 2020, 35(271): 2619-2625
- [12] Adefegha S A, Dada F A, Oyeleye S I, et al. Effect of oral berberine administration on the renal profiles of adenosine deaminase, arginase, and nitric oxide in streptozotocin-induced diabetic nephropathy of rats[J]. *Comparative Clinical Pathology*, 2022, 31(2): 255-263
- [13] Sharma V, Bhattacharya S, Sarkar P D, et al. An observational study to compare adenosine deaminase level among diabetes patients [J]. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 2019, 7(2): 473
- [14] Zürgbig P, Mischak H, Menne J, et al. CKD273 enables efficient prediction of diabetic nephropathy in nonalbuminuric patients [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(1): 4-5
- [15] Winiarska A, Knysak M, Nabrdalik K, et al. Inflammation and Oxidative Stress in Diabetic Kidney Disease: The Targets for SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10822
- [16] Divya G, Abhishek A, Eldho P, et al. Rutin ameliorates metabolic acidosis and fibrosis in alloxan induced diabetic nephropathy and cardiomyopathy in experimental rats [J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 471(1-2): 41-50
- [17] 刘方红,王栋.柴苓健脾补肺益肾活血汤治疗肾性蛋白尿疗效观察[J].*四川中医*, 2020, 38(1): 129-130
- [18] 毛晓娟,陈芝芸,严茂祥,等.补肾化癥方对肝纤维化大鼠肝脏Hedgehog通路关键分子表达的影响[J].*中华中医药杂志*, 2019, 34(10): 4557-4560
- [19] 孙军院.早期狼疮性肾炎给予自拟清热祛瘀益肾汤联合环磷酰胺治疗的效果评价[J].*实用临床医药杂志*, 2019, 23(9): 77-80, 84
- [20] 何秀宣,甘群英.自拟补肾活血汤联合定坤丹治疗多囊卵巢综合征(肾虚血瘀型)临床疗效观察[J].*四川中医*, 2019, 37(7): 164-167
- [21] Minji, Seung Yong, Choi, et al. Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetic Retinopathy Requiring Panretinal Photocoagulation [J]. *Korean J ophthalmol: KJO*, 2019, 33(1): 46-53
- [22] Piao C, Zhang Q, Jin D, et al. A Study on the Mechanism of Milkvetch Root in the Treatment of Diabetic Nephropathy Based on Network Pharmacology [J]. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2020, 2020(1): 1-18
- [23] Seo H W, Suh J H, Kyung J S, et al. Subacute Oral Toxicity and Bacterial Mutagenicity Study of a Mixture of Korean Red Ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meyer) and *Salvia plebeia* R. Br. Extracts [J]. *Toxicological Research*, 2019, 35(3): 215-224
- [24] Liu K, Weizhi X U. Randomized Parallel Controlled Study on Duhuo Jisheng Decoction Combined with Warm Acupuncture and Moxibustion in Treatment of Knee Osteoarthritis(Deficiency of Liver and Kidney) [J]. *Journal of Practical Traditional Chinese Internal Medicine*, 2019, 33(6): 39-42
- [25] Nguyen DT, Graviss EA. Diabetic trends and associated mortality in tuberculosis patients in Texas, a large population-based analysis [J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2019, 116S: 59-65
- [26] LOU J, JING L, YANG H, et al. Risk factors for diabetic nephropathy complications in community patients with type 2 diabetes mellitus in Shanghai; Logistic regression and classification tree model analysis [J]. *Int J Health Plann Manage*, 2019, 34(3): 1013-1024
- [27] Deep A, Saxena R, Jose B. Acute kidney injury in children with chronic liver disease[J]. *Pediatr Nephrol*, 2019, 34(1): 45-59
- [28] Clark AJ, Paikik SM. Mitochondrial Metabolism in Acute Kidney Injury[J]. *Semin Nephrol*, 2020, 40(2): 101-113
- [29] Khan M R, Babu S V, V Kuzhandaivelu. Association of serum adenosine deaminase level with atherosclerotic index in type 2 diabetes mellitus patients[J]. *Biomedicine*, 2021, 41(1): 150-152
- [30] Yu M, Zhou H, Li Q, et al. Serum Adenosine Deaminase as a Useful Marker to Estimate Coronary Artery Calcification in Type 2 Diabetes Mellitus Patients [J]. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2021, 27(6): 1076029621999722