

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.24.006

尿毒清颗粒辅助治疗早期糖尿病肾病对机体氧化/抗氧化平衡及血清 LncRNA KCNQ1OT1、LncRNA Malat1 的影响*

俞 华, 梁从蝶, 胡小华, 俞 勇[△]

上海市静安区闸北中心医院肾内科, 上海 200040

摘要:目的 探讨尿毒清颗粒辅助治疗早期糖尿病肾病(DN)对机体氧化/抗氧化平衡及血清长链非编码 RNA(LncRNA)KCNQ1 重叠转录物 1(KCNQ1OT1)、LncRNA 人肺腺癌转移相关转录本(Malat1)的影响。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2022 年 1 月于该院就诊的 100 例早期 DN 患者为研究对象,随机分为观察组和对照组,每组 50 例。对照组给予常规治疗,观察组给予常规治疗联合尿毒清颗粒辅助治疗,两组均治疗 3 个月。比较两组治疗前后的氧化/抗氧化指标、肾功能指标、血糖指标、炎症指标、LncRNA KCNQ1OT1、LncRNA Malat1 水平,并比较两组的临床疗效和不良反应发生率。**结果** 与治疗前 1 d 比较,治疗后 1 d 两组总抗氧化能力、超氧化物歧化酶、过氧化氢酶水平均升高,且观察组高于对照组($P < 0.05$);两组终末氧化蛋白产物、丙二醛、肾功能指标、血清空腹血糖、糖化血红蛋白、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、C 反应蛋白、LncRNA KCNQ1OT1、LncRNA Malat1 水平均降低,且观察组低于对照组($P < 0.05$)。观察组临床有效率为 96.00%,高于对照组的 82.00%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 尿毒清颗粒辅助治疗早期 DN 可通过调控氧化/抗氧化平衡降低 LncRNA KCNQ1OT1、LncRNA Malat1 水平,改善血糖水平和肾功能,抑制炎症反应,改善临床疗效,且不良反应少。

关键词:糖尿病肾病; 尿毒清颗粒; 氧化/抗氧化平衡; KCNQ1 重叠转录物 1; 人肺腺癌转移相关转录本

中图法分类号:R587.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)24-3334-05

Effects of Niaoduqing granules on oxidative/antioxidant balance and serum LncRNA KCNQ1OT1 and LncRNA Malat1 in the adjuvant treatment of early diabetic nephropathy*

YU Hua, LIANG Congdie, HU Xiaohua, YU Yong[△]

Department of Nephrology, Zhabei Central Hospital, Shanghai 200040, China

Abstract: Objective To investigate the effects of Niaoduqing granules assisted treatment on early diabetic nephropathy (DN) on oxidation/antioxidant balance, serum long non-coding RNA (LncRNA) KCNQ1 overlapping transcript 1 (KCNQ1OT1) and LncRNA metastasis-associated transcript of human lung adenocarcinoma (Malat1). **Methods** A total of 100 patients with early DN admitted to the hospital from January 2019 to January 2022 were selected as research objects and randomly divided into observation group and control group, with 50 cases in each group. The oxidation/antioxidant indexes, renal function indexes, blood glucose indexes, inflammatory indexes, LncRNA KCNQ1OT1, LncRNA Malat1 levels before and after treatment were compared between the two groups, the clinical efficacy and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** Compared with 1 day before treatment, the levels of total antioxidant capacity, superoxide dismutase and catalase in both groups increased 1 day after treatment, and which in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of end-oxidized protein products, malondialdehyde, renal function indexes, serum fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin, interleukin(IL)-1 β , IL-6, C-reactive protein, LncRNA KCNQ1OT1 and LncRNA Malat1 in both groups decreased, and which in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The clinical effective rate of the observation group was 96.00%, which was higher than that of the control group (82.00%), the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The adjuvant treatment of early DN with

* 基金项目:上海市静安区科研课题(2018MS06)。

作者简介:俞华,女,主治医师,主要从事血液透析患者血管通路建立和维护相关研究。△ 通信作者,E-mail:yuhua12333@163.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1167.R.20221207.2025.005.html\(2022-12-09\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1167.R.20221207.2025.005.html(2022-12-09))

Uiduqing granules can reduce the levels of LncRNA KCNQ1OT1 and LncRNA Malat1 by regulating the oxidation/antioxidant balance, improve blood glucose level and renal function, inhibit inflammatory response, and improve clinical efficacy with a few obvious adverse reactions.

Key words: diabetic nephropathy; Niaoduqing granules; oxidation/antioxidant balance; KCNQ1 overlapping transcript 1; metastasis-associated transcript of human lung adenocarcinoma

近年来,糖尿病的发病率逐年升高,糖尿病患者机体长期处于高血糖状态,可能诱发微血管病变,导致肾功能损伤,严重者甚至可诱发肾功能衰竭^[1]。既往有研究显示,终末期肾病患者中近 30% 为糖尿病肾病(DN)患者,其致病率仅次于慢性肾炎^[2-3]。因此,及早诊断和治疗早期 DN,控制病情发展,对于改善患者预后具有重要意义,目前临床中对于早期 DN 患者的治疗主要以改善生活方式、降压、控糖、调脂等手段为主,虽具有一定临床疗效,但仍有部分患者难以获得满意的效果。LncRNA 是细胞反应、发育和疾病进展中的重要调节因子,对于机体氧化应激、炎症反应、肾小管上皮细胞凋亡也有具有作用,并参与了 DN 的发生与发展过程^[4]。既往有研究指出,正常状态下机体的氧化和抗氧化系统处于动态平衡中,若活性氧自由基过量,则抗氧化酶表达不足,导致氧化/抗氧化失衡,体内蓄积大量活性氧自由基,诱发细胞和组织损伤^[5]。因此本研究通过了解氧化/抗氧化平衡及 LncRNA KCNQ1 重叠转录物 1(KCNQ1OT1)、LncRNA 人肺腺癌转移相关转录本(Malat1)水平变化,探讨早期 DN 的常规治疗效果,同时本研究在常规治疗的基础上采用尿毒清颗粒辅助治疗,该药具有通腑降浊、活血化瘀、健脾利湿的功效,可缓解炎症反应,稳定肾功能,具有一定的临床作用效果^[6]。现分析报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2022 年 1 月于本院就诊的 100 例早期 DN 患者为研究对象,采用随机数字表法分为观察组和对照组,每组 50 例。观察组中男 30 例,女 20 例;年龄 47~69 岁,平均(51.54±3.68)岁;体质量指数(BMI)在 21~31 kg/m²,平均(26.49±3.24)kg/m²;糖尿病病程 2~10 年,平均(4.14±1.57)年。对照组中男 32 例,女 18 例;年龄 48~70 岁,平均(52.47±3.17)岁;BMI 在 21~31 kg/m²,平均(26.18±3.55)kg/m²,糖尿病病程 2~10 年,平均(4.37±1.61)年。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

纳入标准:(1)符合 DN 诊断标准,且 Mogensen 分期为Ⅲ期者;(2)年龄≥18 岁者;(3)病程≥6 个月者;(4)已经签署知情同意书者。排除标准:(1)合并继发性肾脏疾病者;(2)合并泌尿系统疾病者;(3)合并重要脏器功能障碍者;(4)有糖尿病并发症者;(5)妊娠期或哺乳期者;(6)有药物过敏史者;(7)有认知障碍或精神疾病者。

1.2 方法 对照组给予常规治疗,包括低盐、低脂、优质蛋白饮食,配合适量运动,依据患者情况给予胰岛素或降糖药治疗,并口服 0.1 g/d 的拜阿司匹林(厂家:拜耳医药保健有限公司;国药准字:J20130078)和 20 mg/d 的阿托伐他汀钙(厂家:辉瑞制药有限公司;国药准字:H20051408),治疗 3 个月。观察组给予常规治疗联合尿毒清颗粒辅助治疗,尿毒清颗粒辅助治疗:每天 3 次口服尿毒清颗粒(厂家:康臣药业有限责任公司;国药准字:H20150115),每次 5 g。两组均治疗 3 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 氧化和抗氧化指标 均于治疗前 1 d 和治疗后 1 d 采集两组患者清晨空腹肘静脉血 3 mL,以 3 000 r/min 离心(半径 10 cm)15 min 取上清液,使用放射免疫沉淀法检测血清总抗氧化能力(T-AOC)、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、终末氧化蛋白产物(AOPP)、丙二醛(MDA)水平,试剂盒购自上海羽朵生物科技有限公司。

1.3.2 肾功能 均于治疗前 1 d 和治疗后 1 d 采集两组患者清晨空腹肘静脉血 3 mL,以 3 000 r/min 离心(半径 10 cm)15 min 取上清液,使用全自动生化分析仪检测血清同型半胱氨酸(Hcy)、胱抑素 C(Cys C)、肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)水平。

1.3.3 血糖指标 均于治疗前 1 d 和治疗后 1 d 采集两组患者清晨空腹肘静脉血 3 mL,使用葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖(FPG),使用糖化血红蛋白仪检测糖化血红蛋白(HbA1c)水平。

1.3.4 炎症指标 均于治疗前 1 d 和治疗后 1 d 采集两组患者清晨空腹肘静脉血 3 mL,以 3 000 r/min 离心(半径 10 cm)15 min 取上清液,使用酶联免疫吸附试验检测血清白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、C 反应蛋白(CRP)水平。

1.3.5 LncRNA KCNQ1OT1、LncRNA Malat1 水平 均于治疗前 1 d 和治疗后 1 d 采集两组患者清晨空腹肘静脉血 3 mL,以 3 000 r/min 离心(半径 10 cm)15 min 取上清液,采用实时荧光定量 PCR 分析 LncRNA KCNQ1OT1、LncRNA Malat1 水平,试剂盒购自宝生物工程(大连)有限公司,KCNQ1OT1 上游引物 5'-CCCAGAAATCCACACCTCGG-3',下游引物 5'-TCCTCAGTGAGCAGATGGAGA-3'; LncRNA Malat1 上游引物 5'-CAGACCACCACAG-GTTTA-CAG-3',下游引物 5'-AGACCATCCAAAATGCTTCA-3'; GADPH 上游引物 5'-

TGACTTCAACAGCGACACCCA-3', 下游引物 5'-CACCTGTTGCTGTAGCCAAA-3'。

1.3.6 临床疗效 24 h 尿蛋白定量、血糖均为正常范围,或 24 h 尿蛋白定量下降超过 1/2、血糖下降超过 1/3,各临床症状及体征基本消失为显效;24 h 尿蛋白定量、血糖均未达到显效的标准,各临床症状及体征明显好转为有效;24 h 尿蛋白定量、血糖、各临床症状及体征无明显变化甚至加重为无效;总有效率=显效率+有效率。

1.3.7 不良反应 统计并比较两组胃肠反应、乏力、头晕的发生率。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内比较采用配对样本 *t* 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗前后两组氧化/抗氧化指标水平比较 与治疗前 1 d 比较,治疗后 1 d 两组 T-AOC、SOD、CAT 水平均升高,且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,两组 AOPP、MDA 水平均降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 治疗前后两组肾功能指标水平比较 与治疗前 1 d 比较,治疗后 1 d 两组肾功能指标水平均降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 治疗前后两组血糖指标水平比较 与治疗前 1 d 比较,治疗后 1 d 两组血清 FPG、HbA1c 水平均降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 1 治疗前后两组氧化/抗氧化指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	T-AOC(U/L)		SOD(U/L)		CAT(U/L)	
		治疗前 1 d	治疗后 1 d	治疗前 1 d	治疗后 1 d	治疗前 1 d	治疗后 1 d
观察组	50	18.74 ± 1.14	35.26 ± 2.98 ^a	63.97 ± 7.45	99.58 ± 10.14 ^a	30.65 ± 3.54	44.05 ± 5.42 ^a
对照组	50	18.85 ± 1.03	26.95 ± 2.34 ^a	63.56 ± 7.74	77.48 ± 8.54 ^a	30.56 ± 3.75	37.85 ± 3.56 ^a
<i>t</i>		1.657	2.561	1.712	2.059	1.924	2.917
<i>P</i>		0.097	0.013	0.085	0.043	0.064	0.003

组别	n	AOPP(μmol/L)		MDA(μmol/L)	
		治疗前 1 d	治疗后 1 d	治疗前 1 d	治疗后 1 d
观察组	50	35.89 ± 4.87	20.41 ± 1.12 ^a	15.32 ± 1.78	9.01 ± 1.02 ^a
对照组	50	35.42 ± 5.26	25.78 ± 2.14 ^a	15.78 ± 1.36	11.47 ± 1.54 ^a
<i>t</i>		1.926	2.573	1.783	2.489
<i>P</i>		0.063	0.011	0.079	0.025

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表 2 治疗前后两组肾功能指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Hcy(mmol/L)		Cys C(mg/L)		Scr(μmol/L)		BUN(mmol/L)	
		治疗前 1 d	治疗后 1 d	治疗前 1 d	治疗后 1 d	治疗前 1 d	治疗后 1 d	治疗前 1 d	治疗后 1 d
观察组	50	15.02 ± 2.14	9.03 ± 1.06 ^a	2.41 ± 0.31	1.14 ± 0.15 ^a	155.86 ± 19.26	106.45 ± 15.36 ^a	11.47 ± 1.58	7.56 ± 0.85 ^a
对照组	50	15.12 ± 2.31	12.54 ± 1.78 ^a	2.42 ± 0.30	1.88 ± 0.26 ^a	155.47 ± 19.56	130.56 ± 15.32 ^a	11.54 ± 1.42	9.78 ± 1.25 ^a
<i>t</i>		1.949	2.511	1.617	2.559	1.627	2.492	1.876	2.352
<i>P</i>		0.055	0.020	0.181	0.014	0.152	0.024	0.070	0.034

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表 3 治疗前后两组血糖指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FPG(mmol/L)		HbA1c(%)	
		治疗前 1 d	治疗后 1 d	治疗前 1 d	治疗后 1 d
观察组	50	8.63 ± 1.88	7.42 ± 1.96 ^a	8.51 ± 1.21	6.91 ± 1.17 ^a
对照组	50	8.52 ± 2.01	8.06 ± 1.94 ^a	8.47 ± 1.23	7.54 ± 1.15 ^a
<i>t</i>		1.663	2.767	1.673	2.147
<i>P</i>		0.096	0.008	0.093	0.040

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.4 治疗前后两组炎症指标水平比较 与治疗前 1 d 比较,治疗后 1 d 两组血清 IL-1β、IL-6、CRP 水平均降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

2.5 治疗前后两组 LncRNA KCNQ1OT1、LncRNA Malat1 水平比较 与治疗前 1 d 比较,治疗后 1 d 两组 LncRNA KCNQ1OT1、LncRNA Malat1 水平均降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P <$

0.05), 见表 5。

2.6 两组临床疗效比较 观察组临床有效率为 96.00%, 高于对照组的 82.00%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 6。

表 4 治疗前后两组炎症指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-1 β (ng/mL)		IL-6(ng/mL)		CRP(mg/L)	
		治疗前 1 d	治疗后 1 d	治疗前 1 d	治疗后 1 d	治疗前 1 d	治疗后 1 d
观察组	50	189.48 \pm 25.88	158.57 \pm 21.33 ^a	212.64 \pm 27.71	161.55 \pm 34.59 ^a	8.85 \pm 2.17	6.54 \pm 1.34 ^a
对照组	50	190.56 \pm 34.52	171.46 \pm 29.58 ^a	213.46 \pm 34.57	184.59 \pm 32.28 ^a	8.74 \pm 2.24	7.41 \pm 1.97 ^a
t		1.926	2.125	1.783	3.098	1.947	2.561
P		0.063	0.041	0.079	0.002	0.056	0.013

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表 5 治疗前后两组 LncRNA KCNQ1OT1、LncRNA Malat1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LncRNA KCNQ1OT1		LncRNA Malat1	
		治疗前 1 d	治疗后 1 d	治疗前 1 d	治疗后 1 d
观察组	50	13.24 \pm 2.35	3.14 \pm 0.53 ^a	2.41 \pm 0.55	1.24 \pm 0.21 ^a
对照组	50	13.52 \pm 3.06	8.20 \pm 1.25 ^a	2.50 \pm 0.49	1.79 \pm 0.33 ^a
t		1.619	2.823	1.861	2.186
P		0.170	0.005	0.072	0.039

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表 6 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
观察组	50	32(64.00)	16(32.00)	2(4.00)	48(96.00)
对照组	50	26(52.00)	15(30.00)	9(18.00)	41(82.00)
χ^2					5.182
P					0.039

表 7 两组不良反应发生率比较[n(%)]

组别	n	胃肠反应	乏力	头晕	总发生
观察组	50	2(4.00)	2(4.00)	1(2.00)	5(10.00)
对照组	50	3(6.00)	1(2.00)	2(4.00)	6(12.00)
χ^2					1.276
P					0.098

3 讨论

DN 的基本病理变化为肾小球基底膜增厚和基质增生, 患者主要表现出尿液内蛋白量升高、身体水肿、肾功能排泄紊乱等临床症状^[7]。目前世界范围内 1 亿多人口患有糖尿病, 其中 42% 的患者可随病情的进展而发生肾脏疾病, 加重肾脏负荷^[8]。而糖尿病患者进展为 DN 患者的发病机制相对复杂, 据报道与糖代谢异常、遗传、多元醇通路激活、氧化应激等多种因素均存在密切相关, 且各因素相互作用会加剧病情严重

2.7 两组不良反应发生率比较 观察组不良反应发生率为 10.00%, 对照组不良反应发生率为 12.00%, 两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 7。

程度, 诱发肾功能衰竭, 甚至导致患者死亡^[9-10]。因 DN 患者复杂的发病机制, 仅凭西药治疗无法有效控制其病情发展, 因此考虑给予患者中西医结合疗法, 考虑 DN 患者的病理机制特点为外体虚弱, 内里实火, 病情发展与各脏腑均存在密切相关, 因此中医学认为治疗 DN 患者应当以消炎消肿、清热解毒、祛湿利尿为主, 因此本研究辅以患者尿毒清颗粒治疗, 以期能改善临床疗效^[11-12]。

尿毒清颗粒内含大黄、桑白皮、黄芪、白芍、茯苓、丹参、白术、车前草、苦参、何首乌等药物, 其中大黄可泻热通肠、逐瘀通经、解毒凉血, 桑白皮可利水消肿, 黄芪可利水消肿、补气固表、排毒祛浓, 白芍可平肝止痛、敛阴止汗, 茯苓可健脾渗湿、利水消肿, 丹参可通经止痛、活血祛瘀, 白术可健脾益气、燥湿利水, 车前草可清热解毒、利水消肿, 苦参可清热解毒、利尿燥湿, 何首乌可补肝益肾、益精血, 因此尿毒清颗粒内诸药共同发挥健脾利湿、活血化瘀、清热解毒的功效^[13-14]。本研究结果显示, 与治疗前 1 d 比较, 治疗后 1 d 两组 T-AOC、SOD、CAT 水平均升高, 且观察组高于对照组 ($P < 0.05$); 两组 AOPP、MDA、肾功能指标、血清 FPG、HbA1c、IL-1 β 、IL-6、CRP、LncRNA KCNQ1OT1、LncRNA Malat1 水平均降低, 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。氧化/抗氧化平衡为肾脏组织结构重要的病理缓解过程, 若该平衡失衡, 则会导致肾组织损伤, T-AOC、SOD、CAT、AOPP、MDA 为临床常用的氧化产物和抗氧化指标, 其水平的高低能够反映出氧化/抗氧化平衡情况^[15-16]。因此, 本研究结果提示尿毒清颗粒可帮助改善氧化/抗氧化平衡, 减少 DN 患者体内氧化产物的生成, 提高机体的抗氧化能力, 缓解患者的氧化应激反应。同时有研究指出, LncRNA KCNQ1OT1 在糖尿病患者和糖尿病小鼠心脏组织内均呈现高表达, 其可促进血管生成, 促进细胞增殖, 相反敲除 LncRNA KCNQ1OT1 则可诱

导细胞凋亡,抑制细胞增殖^[17-18]。本研究结果与既往研究结果相似^[19],提示 LncRNA KCNQ1OT1 可能会加速 DN 患者病情进展,临床中可通过抑制 LncRNA KCNQ1OT1 高表达而抑制 DN 病情进展。而 LncRNA Malat1 为 miR-23c 的靶基因,LncRNA Malat1 高表达会降低细胞内 miR-23c 的表达,导致焦磷酸化相关蛋白表达上调,促进机体释放大量炎症因子,诱发炎症反应,因此调控 LncRNA Malat1 表达可通过缓解炎症反应而延缓 DN 病情进展^[20]。本研究中观察组联合应用尿毒清颗粒治疗后患者 LncRNA KCNQ1OT1、LncRNA Malat1 水平降低,炎症反应缓解,氧化/抗氧化平衡改善,进而改善了临床疗效。且观察组和对照组的不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示联合尿毒清颗粒治疗安全性较好。

综上所述,尿毒清颗粒辅助治疗早期 DN 可通过调控氧化/抗氧化平衡降低 LncRNA KCNQ1OT1、LncRNA Malat1 水平,改善血糖水平和肾功能,抑制炎症反应,改善临床疗效,且不良反应少。

参考文献

- [1] VENETI S, TZIOMALOS K. The role of finerenone in the management of diabetic nephropathy[J]. *Diabetes Ther*, 2021, 12(7): 1791-1797.
- [2] LI Y, SU X, YE Q, et al. The predictive value of diabetic retinopathy on subsequent diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies[J]. *Ren Fail*, 2021, 43(1): 231-240.
- [3] TYPIAK M, PIWKOWSKA A. Antiinflammatory actions of klotho; implications for therapy of diabetic nephropathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 956.
- [4] COELLAR J D, LONG J, DANESH F R. Long noncoding RNAs and their therapeutic promise in diabetic nephropathy[J]. *Nephron*, 2021, 145(4): 404-414.
- [5] 张尚维, 李明星, 赵蕊, 等. 糖尿病肾病发生的氧化应激机制及抗氧化治疗的研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2020, 34(8): 634-640.
- [6] 闫淼, 陈锐. 糖尿病肾病中医因病机的研究概述[J]. *吉林中医药*, 2021, 41(6): 837-840.
- [7] 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.
- [8] WADA T, INAGAKI M, YOSHINARI T, et al. Apararenone in patients with diabetic nephropathy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-response study and open-label extension study[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2021, 25(2): 120-130.
- [9] SUN X, GAN H, XIA Y. A meta-analysis of the effects of endothelial nitric oxide synthase 4ba polymorphism on renal interstitial fibrosis in diabetic nephropathy[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(1): 633-645.
- [10] RAINA P, SIKKA R, GUPTA H, et al. Association of eNOS and MCP-1 genetic variants with type 2 diabetes and diabetic nephropathy susceptibility: a case-control and meta-analysis study[J]. *Biochem Genet*, 2021, 59(4): 966-996.
- [11] 代广玉, 修丽梅. 糖尿病肾病中医辨证分型研究进展[J]. *陕西中医*, 2021, 42(1): 131-133.
- [12] 刘志超, 高晟玮, 王振兴, 等. 中医药治疗糖尿病肾病机理探讨[J]. *西部中医药*, 2021, 34(5): 148-151.
- [13] 张婧, 李靖, 张海力, 等. 尿毒清颗粒联合血管紧张素系统阻滞剂治疗糖尿病肾病的 Meta 分析[J]. *世界中医药*, 2021, 16(2): 274-283.
- [14] 蓝雅琳, 杜笠, 蒋成燕, 等. 尿毒清颗粒联合氯沙坦钾治疗早期糖尿病肾病的疗效及对氧化应激指标的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(4): 56-59.
- [15] 梁志刚, 张崧崧, 李宝京, 等. 尿毒清颗粒联合缬沙坦胶囊治疗糖尿病肾病大量蛋白尿临床观察[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(5): 241-244.
- [16] 陈鑫, 骆洪雁, 高晶, 等. 德谷门冬双胰岛素联合尿毒清治疗早期糖尿病肾病患者的临床效果[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2021, 28(4): 404-408.
- [17] 李莹, 刘琦, 欧三桃, 等. LncRNA KCNQ1OT1 在糖尿病肾病患者血清中的表达及临床意义[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(1): 71-74.
- [18] 张妮红, 侯定善, 乔建治, 等. lncRNA KCNQ1OT1 通过 miR-19a-3p/TSHZ3 影响高糖诱导的人视网膜上皮细胞增殖与凋亡[J]. *国际眼科杂志*, 2021, 21(12): 2044-2052.
- [19] 杨帆, 王丽宏. 长链非编码 RNA Kcnq1ot1 对小鼠糖尿病心肌病的作用[J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(6): 774-780.
- [20] SU K, WANG N, SHAO Q, et al. The role of a ceRNA regulatory network based on lncRNA MALAT1 site in cancer progression[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137(3): 111389.

(收稿日期: 2022-03-10 修回日期: 2022-07-15)