基于 DID 模型分析轻盈祛浊汤治疗痰湿瘀阻型糖尿病肾病的远期疗效及对维生素 D 水平的影响Δ

白海龙[1]*,边　云[1],孟晓峰[2],王丽芳[3],王凤英[4],田风胜[1],崔荣岗[1],苏　阳[1],李　娟[5](1.河北省沧州中西医结合医院糖尿病三科,河北 沧州　061001;2.河北省沧州中西医结合医院治未病中心,河北 沧州　061001;3.河北省沧州中西医结合医院检验科,河北 沧州　061001;4.河北省沧州中西医结合医院骨科院区影像科,河北 沧州　061001;5.河北省沧州中西医结合医院护理部,河北 沧州　061001)

中图分类号　R932　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1672-2124(2024)04-0426-05
DOI　10.14009/j.issn.1672-2124.2024.04.009

摘　要　目的:基于双重差分法(DID)模型分析轻盈祛浊汤治疗痰湿瘀阻型糖尿病肾病(DN)的远期疗效及对血清 25 羟基维生素 D[25(OH)D]水平的影响。方法:前瞻性选取 2020 年 6 月至 2022 年 6 月于该院就诊的痰湿瘀阻型 DN 患者 120 例,按照随机数字表法分为对照组和观察组,各 60 例。对照组患者接受常规西医标准化治疗,观察组患者在对照组的基础上予以轻盈祛浊汤治疗。比较两组患者的临床疗效,炎症因子、血钙、血磷和 25(OH)D 水平,采用 DID 模型对比两组患者治疗前后不同时间点(治疗前,治疗后 1、2、3 及 6 个月)的血清 25(OH)D 水平。结果:随访 6 个月,无 1 例失访。观察组患者的总有效率[93.33%(56/60)]较对照组[78.33%(47/60)]升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者随访结束时肿瘤坏死因子 α、白细胞介素(IL)6 和 IL-1β 水平低于对照组,血钙水平高于对照组,血磷水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。血清 25(OH)D 水平在时间、组间、时间-组间交互项的差异均有统计学意义($P<0.05$);DID 回归模型显示,两组治疗前的差分效应量为 0.844,且差异无统计学意义($P=0.329>0.1$),满足平行趋势假设;两组治疗后的差分效应量为-1.878,且差异有统计学意义($P<0.05$),即说明在治疗后各时间点,观察组的效应值明显高于对照组;双重差分效应值为-2.722,且差异有统计学意义($P=0.005$)。结论:轻盈祛浊汤能上调痰湿瘀阻型 DN 患者维生素 D 水平,改善钙磷水平,减轻炎症水平,提高疗效。

关键词　轻盈祛浊汤;糖尿病肾病;痰湿瘀阻型;维生素 D;双重差分法模型

Long-Term Efficacy of Qingying Quzhuo Decoction in the Teatment of Diabetic Nephropathy of Phlegm-Dampness and Blood Stasis Type Based on DID Model and Its Effects on Vitamin D Level Δ

BAI Hailong[1], BIAN Yun[1], MENG Xiaofeng[2], WANG Lifang[3], WANG Fengying[4], TIAN Fengsheng[1], CUI Ronggang[1], SU Yang[1], LI Juan[5] (1. Dept. of Diabetes, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine, Hebei Cangzhou 061001, China; 2. Prevention and Treatment Center, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine, Hebei Cangzhou 061001, China; 3. Dept. of Laboratory, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine, Hebei Cangzhou 061001, China; 4. Dept. of Imaging, Orthopedic Hospital, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine, Hebei Cangzhou 061001, China; 5. Dept. of Nursing, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine, Hebei Cangzhou 061001, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE: To analyze the long-term efficacy of Qingying Quzhuo decoction in the treatment of diabetic nephropathy (DN) of phlegm-dampness and blood stasis type based on Double difference model (DID) model and its effects on vitamin D level. METHODS: A total of 120 patients with DN of phlegm-dampness and blood stasis type admitted into the hospital from Jun. 2020 to Jun. 2022 were prospectively extracted to be divided into the control group and observation group via the random number table method, with 60 cases in each group. The control group received standard Western medicine treatment, while the observation group was given Qingying Quzhuo decoction on the basis of the control group. The clinical efficacy, inflammatory factor levels, calcium and phosphorus levels, and serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] levels were compared between two groups. DID model was used to compare

Δ 基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(No.2020465)
* 主治医师,硕士。研究方向:痰湿瘀阻型糖尿病肾病的中西医结合治疗。E-mail:baihailong@88.com

the serum 25(OH) D levels of two groups before and after treatment at different time points (before treatment, after treatment of1, 2, 3 and 6 months). RESULTS: After 6 months of follow-up, no case was lost to follow-up. The total effective rate in the observation group (93.33%, 56/60) was higher than that in the control group (78.33%, 47/60), with statistically significant difference ($P<0.05$). At the end of follow-up, the levels of tumor necrosis factor (TNF)-α, interleukin (IL)-6 and IL-1β in the observation group were lower than those in the control group, the serum calcium level of the observation group was higher than that of the control group, and the serum phosphorus level was lower than that of the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). Serum 25(OH)D levels were all statistically significant ($P<0.05$). DID regression model showed that the difference effect size before treatment between two groups was 0.844, and the difference was not statistically significant ($P=0.329>0.1$), which met the parallel trend hypothesis. The difference effect size of two groups after treatment was −1.878, with statistically significant difference ($P<0.05$), indicating that the effect size of the observation group was significantly higher than that of the control group at different time point after treatment. The difference effect size was −2.722, and the difference was statistically significant ($P=0.005$). CONCLUSIONS: Qingying Quzhuo decoction can increase vitamin D level, improve calcium and phosphorus level, reduce inflammation level and improve curative effect in patients with DN of phlegm-dampness and blood stasis type.

KEYWORDS Qingying Quzhuo decoction; Diabetic nephropathy; Phlegm-dampness and blood stasis type; Vitamin D; Double difference model

糖尿病肾病(diabetic nephropathy,DN)是糖尿病主要微血管并发症之一,早期仅以微量蛋白尿为主,无典型临床症状,若出现持续性临床蛋白尿,将快速进展为终末期肾衰竭[1]。由于肾脏为骨化三醇转化的重要场所,维生素 D 缺乏可加速疾病进展,进而对预后造成影响。因此,为延缓 DN 进展,目前多以限制蛋白摄入,控制血糖、血压,改善维生素 D 水平等治疗措施为主。在中医学方面,DN 由消渴病发展而来,初起多以阴虚为本、燥热为标,病程日久出现气阴两虚,气血失调致病理产物痰饮、水湿和瘀血等产生而引发本病[2]。从现代医学角度来看,糖尿病以高凝、高黏、高聚集为主要表现,且血栓形成后所致的糖代谢紊乱将对肾小球硬化、肾间质纤维化等产生进一步促进作用,最终引发 DN,这多属于中医学的血瘀证;另外,DN 患者脂代谢水平紊乱,出现总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL)水平升高[3]。上述脂代谢水平的升高是“痰浊”特有的重要生化指标和物质基础,为一种“无形之痰”[4]。中医有“痰瘀同源”之说[5],高血脂与血液高黏高凝状态同时存在正是痰瘀互结的病理基础。痰浊瘀血互相胶结,阻于血脉,阻碍脾胃运化、气血运行、津液输布,致五脏失养,各种变证蜂起。因此,DN 为脾肾两虚、痰湿瘀血内阻、本虚标实之证。本研究遵循法随证立、以法统方的原则,基于二陈汤和平胃散拟定了健脾补肾、化痰活血法,将苍术、陈皮、清半夏和茯苓等为主的轻盈祛浊汤用于 DN 患者,且引入经济学中双重差分法(DID)模型,通过差分分析轻盈祛浊汤治疗 DN 的疗效及对维生素 D 的影响。

1 资料与方法

1.1 资料来源

前瞻性选取 2020 年 6 月至 2022 年 6 月于我院就诊的 DN 患者 120 例作为研究对象。纳入标准:(1)符合《中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南》[6]中 DN 的诊断标准,明确糖尿病病史,随机尿白蛋白/肌酐(ACR)比值>30 mg/g,或肾小球滤过率<60 mL/(min·1.73 m^2)3 个月以上,或肾穿刺活检符合 DN 病理改变;(2)参照《糖尿病中医防治指南》[7]痰湿瘀阻证的诊断标准,以脘腹胀满、倦怠乏力等为主症,口黏呃逆、气短懒言等为次症,舌暗淡或暗、苔白厚或苔薄白,脉滑或濡;(3)患者及家属签署知情同意书;(4)年龄 18~65 岁。排除标准:糖尿病合并急性并发症者;合并恶性肿瘤、甲状腺功能异常和风湿性关节炎等患者;对研究药物过敏者。脱落与剔除标准:未按规定用药,严重违反试验方案者;研究过程中出现不良事件或病情恶化者。本研究获医院伦理委员会审查通过(伦理批号:K2019-批件-046)。以随机数字表法为分组方法,将纳入的 120 例研究对象分为对照组与观察组,均 60 例。两组患者基线资料具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较

项目	观察组(n=60)	对照组(n=60)	χ^2/t	P
性别(男性/女性)/例	40/20	38/22	0.147	0.702
年龄/($\bar{x}\pm s$,岁)	56.15±6.85	55.89±7.01	0.205	0.838
体重指数/($\bar{x}\pm s$,kg/m^2)	24.61±2.45	24.44±2.41	0.383	0.702
糖尿病病程/($\bar{x}\pm s$,年)	6.69±2.25	6.76±2.19	0.173	0.863
糖尿病家族史/例(%)	16(26.67)	18(30.00)	0.164	0.685
基线收缩压/($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	128.25±12.57	128.11±12.68	0.061	0.952
基线舒张压/($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	78.58±6.05	78.01±6.15	0.512	0.610
基线空腹血糖/($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	8.15±2.14	8.16±2.16	0.025	0.980
糖化血红蛋白/($\bar{x}\pm s$,%)	6.88±2.11	7.02±2.09	0.365	0.716
吸烟史/例(%)	26(43.33)	29(48.33)	0.302	0.583
DN 分期/例(%)			0.134	0.715
Ⅲ期	30(50.00)	32(53.33)		
Ⅳ期	30(50.00)	28(46.67)		

注:1 mm Hg=0.133 kPa。

1.2 方法

(1)对照组患者参考《糖尿病肾病防治专家共识(2014 年版)》相关标准进行常规治疗。嘱患者戒烟、戒酒、控制体重及适当运动;控制蛋白质,蛋白摄入量不超过 0.8 g/(kg·d);控制血糖,予以降糖药口服或胰岛素皮下注射;血压控制在 130/80 mm Hg。(2)观察组患者在对照组基础上予以自拟轻盈祛浊汤。组方:苍术 15 g,陈皮 15 g,清半夏 9 g,茯苓 30 g,牡丹

皮 15 g,丹参 30 g,山药 20 g,牛膝 20 g,党参 20 g,杜仲 20 g;上述中药均由我院中药房提供并统一采用煎药机煎制(每剂中药煎煮后分装为 2 袋),1 日 1 剂,早晚分 2 次温服,治疗 4 周。两组患者均随访观察 6 个月。

1.3 观察指标

(1)炎症因子水平:治疗前、随访结束时抽取患者静脉血 4 mL,检测血清肿瘤坏死因子(TNF-α)、白细胞介素(IL)-6 和 IL-1β 水平。(2)钙磷水平:治疗前、随访结束时抽取患者静脉血 4 mL,检测血磷、血钙水平。(3)血清 25 羟基维生素 D[25(OH)D]水平:治疗前和治疗后 1、2、3 及 6 个月,抽取患者空腹静脉血 5 mL,检测血清 25(OH)D 水平。严格按照试剂、仪器说明书操作。

1.4 疗效评定标准

治疗 4 周后,参照《中药新药临床研究指导原则》[8] 中消渴病(糖尿病)疗效标准,采用尼莫地平法计算疗效指数。将主要症状(食少纳呆、脘腹胀满、倦怠乏力等)和次要症状(口黏呃逆、气短懒言等)从无症状、轻度、中度及重度分别设定为 0、2、4 及 6 分和 0、1、2 及 3 分,统计所有症状的总积分,疗效指数=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%。显效:70%≤疗效指数≤100%;有效:30%≤疗效指数<70%;无效:疗效指数<30%。总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%。

1.5 统计学方法

采用 Epidata 3.1 软件录入数据,采用 Stata 15.0 统计软件对数据进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,多时间点比较采用重复方差分析,两两比较采用 LSD-t 法;计数资料采用例数或率(%)表示,采用 χ^2 检验。采用 DID 法对痰湿瘀阻型 DN 患者治疗后血清 25(OH)D 水平进行评价,设置虚拟变量 Treat 和 Time,其中,Treat=1 代表观察组,Treat=0 代表对照组,Time=0 表示治疗前,Time=1、2、3 及 4 分别为治疗后 1、2、3 及 6 个月,DID 模型可以设定为:$y=\beta_0+\beta_1 Treat_{it}+\beta_2 Time_{it}+\beta_3 Treat_{it}+\beta_4 Treat_{it}\times Time_{it}+\varepsilon_{it}$。其中,下标 i、t 分别表示组别、时间,$\varepsilon$ 为随机扰动项;Y 代表血清 25(OH)D 水平。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者证候积分疗效比较

观察组患者的总有效率(93.33%)较对照组(78.33%)更高,差异有统计学意义($\chi^2=5.551$,$P=0.018$),见表 2。

表 2 两组患者证候积分疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组(n=60)	41(68.33)	15(25.00)	4(6.67)	56(93.33)
对照组(n=60)	30(50.00)	17(28.33)	13(21.67)	47(78.33)

2.2 两组患者炎症因子水平比较

观察组患者随访结束时的 TNF-α、IL-6 和 IL-1β 水平均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.3 两组患者钙磷水平比较

观察组患者随访结束时的血钙水平高于对照组,血磷水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 3 两组患者治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/L)

组别	TNF-α		IL-6		IL-1β	
	治疗前	随访结束时	治疗前	随访结束时	治疗前	随访结束时
观察组(n=60)	23.25±5.25	15.25±3.24*	21.27±4.98	12.74±2.23*	16.85±3.57	10.91±2.24*
对照组(n=60)	22.92±5.18	16.99±3.18*	21.56±5.11	14.55±2.36*	16.91±3.61	12.06±2.19*
t	0.347	2.969	0.315	4.318	0.092	2.844
P	0.730	0.004	0.753	<0.001	0.927	0.005

注:与同组治疗前比较,*$P<0.05$。

表 4 两组患者治疗前后钙磷水平比较($\bar{x}\pm s$,mmol/L)

组别	血钙		血磷	
	治疗前	随访结束时	治疗前	随访结束时
观察组(n=60)	1.84±0.25	2.25±0.23*	1.93±0.35	1.36±0.28*
对照组(n=60)	1.85±0.27	2.14±0.19*	1.95±0.32	1.52±0.32*
t	0.211	2.552	1.112	3.022
P	0.834	0.012	0.268	0.003

注:与治疗前同组比较,*$P<0.05$。

2.4 两组患者不同时间点维生素 D 水平比较

血清 25(OH)D 水平在时间、组间、时间-组间交互项的差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

表 5 两组患者不同时间点维生素 D 表达水平比较($\bar{x}\pm s$,μg/mL)

组别	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 2 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
观察组(n=60)	20.08±2.91	24.31±3.96	26.89±3.48	27.49±5.25	30.64±3.58
对照组(n=60)	20.85±3.23	21.23±3.18	23.11±3.71	26.88±3.43	30.74±4.59
F/P(交互)	8.647/<0.001				
F/P(时间)	134.629/<0.001				
F/P(组间)	15.022/<0.001				

2.5 轻盈祛浊汤对痰湿瘀阻型 DN 患者维生素 D 水平影响的 DID 效应分析

DID 回归模型显示,治疗前,两组差分效应量为 0.844,且差异无统计学意义($P=0.329$),满足平行趋势假设;治疗后,两组的差分效应量为-1.878,且差异有统计学意义($P<0.001$),即说明在治疗后各时间点时,观察组的效应值明显高于对照组效应值;双重差分效应值为-2.722,且差异有统计学意义($P=0.005$),见表 6。

表 6 轻盈祛浊汤对痰湿瘀阻型 DN 患者维生素 D 水平影响的估计结果

时间	项目	效应值[血清 25(OH)D 水平]	标准误	t	P
治疗前	对照组	20.910			
	观察组	20.066			
	Diff(T-C)	0.844	0.864	0.980	0.329
治疗后	对照组	25.456			
	观察组	27.334			
	Diff(T-C)	-1.878	0.428	4.390	<0.001
	Diff-in-Diff	-2.722	0.964	2.820	0.005

3 讨论

关于 DN 的病因,既往研究认为是因血糖升高引起代谢紊乱[9];目前有研究发现,在血糖控制不佳的糖尿病患者中,约 30%的患者会发生 DN[10]。因此,DN 发病可能受多因素影响。

中医认为,消渴日久,脾气受损,脾虚清阳不升,气不摄精,脾病可引发肾功能异常,肾虚则固涩失常,同时根据津血同源的理论,津停为痰,血滞为瘀,因而痰瘀互见,痰瘀入络,阻痹血脉,则变证丛生,故治疗该病以健脾补肾、活血化痰为宜[11]。吕树泉等[12]发现,采用健脾固肾法治疗 DN 能有效延缓肾脏进展;苏保林等[13]发现,中药组方能通过影响维生素 D-FGF23-Klotho 蛋白内分泌轴,提高 25(OH)D 水平,改善骨代谢和尿微量白蛋白,这为中医药从多靶点干预 DN 提供了思路。但这些研究仅比较单一治疗前后情况,不利于准确评价干预效果。为更好地体现干预效果,本研究引入经济学中 DID 模型,通过控制与时间变化相关的不可观测的个体异质性,评价自拟轻盈祛浊汤对 DN 患者纵向干预的效果,以期进一步拓展中医药治疗 DN 的发展前景。

中医认为,蛋白质属机体的精微物质,这一类精微物质多由脾生化、由肾封藏,且脾的生化功能需肾阳之鼓舞,而肾封藏的功能又需依赖脾生化之阴精以涵育,故微量清蛋白排泄增多是脾肾两脏俱虚的结果;加之 DN 患者一般情况下喜油腻、味道浓厚、甜腻等肥甘厚腻的食物,易致脾失健运,水谷无以化精微,水反为痰、谷反为滞而成痰湿之证,脾气亏虚,无力运血,停而为瘀,加重了 DN 的发生、发展[14]。脾肾两虚促进痰浊瘀血的产生,痰浊瘀血又加重脾肾两虚,形成恶性循环。针对上述病因病机,王珏等[15]以益气健脾补肾、活血化瘀兼利湿为法,自拟益肾健脾化瘀汤(山药、丹参、茯苓、地黄和党参等),发现该方配合常规西药治疗 DN 的疗效确切;赵倩倩[16]以化湿祛瘀为治疗原则,自拟参芪化湿祛瘀汤治疗 DN,总有效率可达 88.28%。本研究也观察到自拟轻盈祛浊汤能显著提高 DN 患者的疗效。轻盈祛浊汤方中重用苍术燥湿强脾,健脾益肾;清半夏燥湿化痰;陈皮燥湿理气,祛痰消痞;茯苓一方面能补本虚,另一方面可去标邪;丹参活血养血,化瘀通络;牡丹皮活血化瘀,除虚热,取其活血而不伤阴;山药补益脾阴,补肾涩精;党参补中益气,健脾益肺;杜仲补肝肾,强筋骨;牛膝引药直达下焦而祛湿热,使肾之气化功能和脾之运化水谷精微功能恢复,固摄精微物质。全方共奏健脾补肾、燥湿化痰、活血化瘀之功,正切中 DN 痰湿瘀热证之中医病机要点。总之,健脾补肾可从根本上防治痰湿瘀血的生成,活血化瘀可祛除瘀滞之血、离经之血,调节血液循经周流全身,滋养各脏腑。

骨被认为是调节葡萄糖代谢和糖尿病并发症的另一个靶器官,越来越多的证据表明,骨代谢失衡与糖尿病患者的高血糖状态密切相关,最终导致骨质疏松症[17]。随着糖尿病患病率的升高,糖尿病引起的骨质疏松症也随之增加。Zhao 等[18]的研究报告,DN 患者血清碱性磷酸酶水平显著升高。研究结果显示,糖尿病合并微血管病变时骨形成及骨吸收指标表达均升高[19]。因此,从骨代谢方面出发,能更进一步认识 DN 的发生、发展。另外,“肾主骨生髓”的中医理论表明,肾精不足,骨髓生化无源,骨失所养等将加重 DN 进展,基于该理论,中医强调补肾精在 DN 中的重要性。Liu 等[20]的研究结果显示,以地黄、山茱萸、牡丹皮、山药、茯苓和泽泻为组方的六味地黄丸能显著改善血清钙、磷水平,降低尿钙、磷浓度。于红俊等[21]发现,以益气健脾为主的黄龙固本汤治疗 DN,能减轻机体微炎症状态,并缓解肾脏损伤。本研究中,轻盈祛浊汤能有效改善钙磷代谢水平,下调炎症因子水平。现代药理学研究结果显示,牡丹皮能抑制晚期糖基化终末产物诱导的系膜细胞增殖以及纤维连接蛋白、Ⅳ型胶原的积累[22];丹参的有效成分不仅能促进间充质干细胞向成骨细胞及软骨细胞分化,还能抑制核因子 κB 抑制蛋白 α 降解及核因子 κB 激活而发挥抗炎活性作用[23]。张怡文等[24]研究显示,苍术提取物可促进成骨细胞增殖,使碱性磷酸酶的活性得到显著提升。

在肾脏中,维生素 D 对于维持足细胞健康和抑制足细胞中肾素基因表达非常重要。一项横截面研究结果显示,低维生素 D 水平与 DN 独立相关,且肾小球滤过率正常的 1 型糖尿病患者中维生素 D 和蛋白尿之间有直接关系,其中维生素 D 水平低者的蛋白尿水平较高,维生素 D 水平随着 DN 分期恶化而降低[25]。D’Arrigo 等[26]发现,FGF23-Klotho 信号通路参与钙磷代谢异常,能通过调节维生素 D 代谢酶的表达,抑制钙、钠的重吸收,最终调节钙磷代谢,这为中医理论“肾主骨”的科学基础提供了重要的见解,有助于了解血管并发症和代谢性骨障碍如何在 DN 中演变。本研究检测血清 25(OH)D 水平发现,两组血清 25(OH)D 水平在不同时间、时间-组间交互项的差异均有统计学意义($P<0.05$),这得益于轻盈祛浊汤中丹参、牛膝、党参和苍术等组方能强筋壮骨。为更好地排除混杂因素的影响和体现干预效果,本研究引入经济学中的 DID 模型对数据进行分析,发现治疗后各时间点时观察组的效应值明显高于对照组,进一步阐明轻盈祛浊汤能有效改善痰湿瘀阻型 DN 患者的维生素 D 水平。

综上所述,轻盈祛浊汤能上调痰湿瘀阻型 DN 患者的维生素 D 水平,改善钙磷水平,减轻炎症水平,提高疗效。本研究仅初步验证了轻盈祛浊汤对患者钙磷代谢、炎症水平的作用,但由于样本量及观察时间等因素的限制,未能验证该方是否可提高患者远期生活质量,后期将弥补上述不足,进一步展开探讨。

参考文献

[1] 陈玉强, 汪年松. 糖尿病肾病的诊治现状[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(5): 508-511.

[2] 刘晴晴, 杜昕, 檀金川. 糖尿病肾病的中西医研究进展[J]. 天津中医药, 2019, 36(2): 205-208.

[3] 刘玉栋, 孟祥云, 程涛, 等. 糖尿病肾病中西医发病机制及治疗概述[J]. 西部中医药, 2019, 32(7): 134-138.

[4] 曾桂桃, 汤水福, 程德金, 等. 基于“肾虚络瘀”病机认识分期辨治糖尿病肾病[J]. 环球中医药, 2021, 14(3): 433-436.

[5] 杨渤, 谭宏韬, 林明欣. 基于“痰瘀互结”辨治糖尿病前期[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(2): 448-451.

[6] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(1): 15-28.

[7] 中华中医药学会. 糖尿病肾病中医防治指南[J]. 中国中医药

现代远程教育，2011，9(4)：151-153.
[8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京：中国医药科技出版社，2002：233.
[9] HU Y H，SHI R，MO R H，et al. Nomogram for the prediction of diabetic nephropathy risk among patients with type 2 diabetes mellitus based on a questionnaire and biochemical indicators：a retrospective study[J]. Aging (Albany NY)，2020，12(11)：10317-10336.
[10] SRINIVASAN S，SINGH P，KULOTHUNGAN V，et al. Relationship between triglyceride glucose index，retinopathy and nephropathy in type 2 diabetes[J]. Endocrinol Diabetes Metab，2021，4(1)：e00151.
[11] 高俊丽，朱赟洁，王巍巍，等. 中医辨治糖尿病肾病的研究进展[J]. 四川中医，2019，37(1)：216-221.
[12] 吕树泉，张淑芳，苏秀海，等. 健脾固肾、化瘀通络论治糖尿病肾病Ⅳ期经验[J]. 中医药导报，2018，24(1)：121-123.
[13] 苏保林，李敬，陈刚毅. 强骨胶囊对糖尿病肾病患者维生素D-FGF23-Klotho蛋白内分泌轴及骨代谢指标的影响[J]. 河北中医，2016，38(8)：1142-1146.
[14] 吴珊，王传池，张佳乐，等. 近40年痰瘀互结相关研究热点演变与趋势探析[J]. 中国中医药信息杂志，2022，29(1)：11-18.
[15] 王珏，朱亚瑾. 益肾健脾化瘀汤联合西药治疗糖尿病肾病的疗效观察[J]. 中国中医药科技，2020，27(6)：952-953.
[16] 赵倩倩. 参芪化湿祛瘀汤治疗糖尿病肾病Ⅳ期气阴两虚，痰湿瘀阻型临床观察[D]. 咸阳：陕西中医药大学，2020.
[17] 刘明明，王磊，华臻，等. 糖尿病肾病继发骨质疏松的病因病机[J]. 中国老年学杂志，2021，41(23)：5451-5454.
[18] ZHAO L J，LI L，REN H H，et al. Association between serum alkaline phosphatase and renal outcome in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Ren Fail，2020，42(1)：818-828.
[19] ZANNER S，GOFF E，GHATAN S，et al. Microvascular Disease Associates with Larger Osteocyte Lacunae in Cortical Bone in Type 2 Diabetes Mellitus[J]. JBMR Plus，2023，7(11)：e10832.
[20] LIU M M，DONG R，HUA Z，et al. Therapeutic potential of Liuwei Dihuang pill against KDM7A and Wnt/β-catenin signaling pathway in diabetic nephropathy-related osteoporosis[J]. Biosci Rep，2020，40(9)：BSR20201778.
[21] 于红俊，陈景丽，邓莉. 黄龙固本汤对2型糖尿病肾病早期患者炎症指标与肾功能的影响[J]. 山东中医杂志，2022，41(2)：176-180.
[22] 张欢，何丽丽. 牡丹皮、赤芍配伍对活血化瘀疗效及有效成分的影响[J]. 中国现代医学杂志，2019，29(7)：13-17.
[23] 马婧，陈茜，边亚倩，等. 基于系统中药学的丹参活血化瘀功效标志物研究[J]. 中国中药杂志，2020，45(14)：3259-3265.
[24] 张怡文，汪六英，张颖，等. 苍术类药材提取物体外对成骨细胞增殖及酶活性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志，2011，17(22)：226-229.
[25] GIRARD E，NACHER M，BUKASA-KAKAMBA J，et al. Vitamin D deficiency in patients with diabetes in French Guiana：epidemiology and relation with microvascular and macrovascular complications[J]. Nutrients，2021，13(12)：4302.
[26] D'ARRIGO G，PIZZINI P，CUTRUPI S，et al. FGF23 and the PTH response to paricalcitol in chronic kidney disease[J]. Eur J Clin Invest，2020，50(2)：e13196.

(收稿日期：2023-06-27　修回日期：2023-11-27)

(上接第425页)

[8] 王英彪，郗光霞. 糖尿病肾病患者1,25-二羟基维生素D3与骨钙素水平变化及其相关性分析[J]. 中国药物与临床，2019，19(11)：1892-1893.
[9] JHEE J H，KIM H，PARK S，et al. Vitamin D deficiency is significantly associated with depression in patients with chronic kidney disease[J]. PLoS One，2017，12(2)：e0171009.
[10] 高飞，石少亭，折潇，等. 癫痫患者血清氧化应激水平变化及其与癫痫发作严重程度的相关性[J]. 山东医药，2020，60(21)：84-86.
[11] 蒋华，胡显静，黄昌尧，等. 抗氧化应激相关因子水平对老年脑外伤患者康复过程的影响[J]. 中国老年学杂志，2020，40(12)：2481-2484.
[12] 唐颖婧，梁春艳，蒋米娜，等. 老年肺结核合并2型糖尿病患者氧化-抗氧化平衡的变化及意义[J]. 湖南师范大学学报(医学版)，2020，17(4)：118-121.
[13] TAJBAKHSH R，QORBANI M，MEHRPOUR G，et al. Effect of hemodialysis on oxidants and antioxidant factors in chronic renal failure[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl，2017，28(3)：507-516.
[14] YETER H H，KORUCU B，BALI E B，et al. Association between calcitriol and paricalcitol with oxidative stress in patients with hemodialysis[J]. Int J Vitam Nutr Res，2021，91(3/4)：335-342.
[15] HE J，SUN X Y，NIE R J，et al. Relationship between serum parathyroid hormone levels and abdominal aortic calcification in patients starting hemodialysis who have never taken calcium tablets，calcitriol，or vitamin D analogs[J]. Ren Fail，2022，44(1)：1409-1416.
[16] MARTÍNEZ-ARIAS L，PANIZO S，ALONSO-MONTES C，et al. Effects of calcitriol and paricalcitol on renal fibrosis in CKD[J]. Nephrol Dial Transplant，2021，36(5)：793-803.
[17] SÖZEL H，KÖKSOY S，OZDEM S，et al. Lymphocyte and monocyte vitamin D receptor expression during paricalcitol or calcitriol treatments in patients with stage 5 chronic kidney disease[J]. Int Urol Nephrol，2020，52(8)：1563-1570.
[18] AHMAD S，ULLAH H，KHAN M I，et al. Effect of vitamin D supplementation on the hemoglobin level in chronic kidney disease patients on hemodialysis：a systematic review and meta-analysis[J]. Cureus，2023，15(6)：e40843.
[19] VISIEDO L，PÉREZ ABUD R，RIVAS-RUIZ F，et al. Hypovitaminosis D and its relationship with nutritional status and quality of life in patients undergoing haemodialysis[J]. Nutr Hosp，2023，40(1)：144-150.

(收稿日期：2023-12-29　修回日期：2024-01-23)