

# 基于网络药理学的参芪地黄汤治疗糖尿病肾病机制研究



沈诗菁\*

浙江师范大学生命科学学院, 浙江金华 321004

**摘要:** 目的: 基于网络药理学方法探究参芪地黄汤治疗糖尿病肾病的作用机制。方法: 运用网络数据库对参芪地黄汤成分靶点和糖尿病肾病 (DKD) 靶点进行检索筛选; 利用 Cytoscape3.7.2 软件, 构建中药成分-靶点网络; 利用 STRING 数据库构建参芪地黄汤治疗 CRF 的蛋白互作网络图 (PPI), 经拓扑分析找出核心靶点。最后对药物-疾病交集靶点进行生物通路及富集分析。结果: 共收集到参芪地黄汤 106 个有效成分; 1532 个对应靶点; DKD 疾病靶点 533 个; 药物成分和疾病的共有靶点 48 个; 以大于平均 Degree 值 2 倍 (14.3) 进行拓扑分析, 最终得到关键核心靶点 4 个; 生物过程和富集分析示: 该方治疗 DKD 主要涉及 13 个生物过程, 4 条 KEGG 途径, 3 条典型途径, 主要涉及细胞对激素刺激的反应, 其次是神经活性配体-受体相互作用 KEGG 途径, 血液循环、细胞对氯化合物的反应、化学突触传递等生物过程。结论: 参芪地黄汤主要通过作用于 PTGS2、NR3C1、NOS3、ESR1 等靶点发挥作用; 其靶点较多, 机制较复杂, 可能主要是通过调节细胞对激素刺激反应程度的生物学过程发挥作用。

**关键词:** 网络药理学; 参芪地黄汤; 糖尿病肾病; 机制研究; 靶点

**DOI:** [10.57237/j.life.2023.02.001](https://doi.org/10.57237/j.life.2023.02.001)

# Study on Mechanism of Shenqi Dihuang Decoction in Treating Diabetic Nephropathy Based on Network Pharmacology

Shen Shijing\*

College of Life Sciences, Zhejiang Normal University, Jinhua 321004, China

**Abstract:** Objective: To explore the mechanism of Shenqi Dihuang Decoction in treating diabetic nephropathy based on network pharmacology. Methods: The component targets of Shenqi Dihuang Decoction and diabetic nephropathy (DKD) targets were searched and screened by network database. Using Cytoscape3.7.2 software to construct a network of traditional Chinese medicine components-targets; The protein-protein interaction network (PPI) of Shenqi Dihuang Decoction for CRF treatment was constructed using STRING database, and the core targets were found out through topological analysis. Finally, biological pathway and enrichment analysis were carried out on drug-disease intersection targets. Results: A total of 106 active ingredients of Shenqi Dihuang Decoction were collected. 1532 corresponding targets; DKD disease targets 533; There are 48 common targets for drug components and diseases. Topological analysis was performed with a Degree value 2 times (14.3) higher than the average, and 4 key core targets were finally obtained.

\*通信作者: 沈诗菁, shenshijing123@163.com

Biological process and enrichment analysis show that the prescription mainly involves 13 biological processes, 4 KEGG pathways and 3 typical pathways in treating DKD, mainly involving cell response to hormone stimulation, followed by biological processes such as neuroactive ligand-receptor interaction KEGG pathway, blood circulation, cell response to nitrogen compounds, chemical synaptic transmission, etc. Conclusion: Shenqi Dihuang Decoction mainly acts on PTGS2, NR3C1, NOS3, ESR1 and other targets. Its targets are many and its mechanism is complex. It may play a role mainly through the biological process of regulating the response degree of cells to hormone stimulation.

**Keywords:** Network Pharmacology; Shen Qi Di Huang Tang; Diabetic Nephropathy; Mechanism Research; Targets

## 1 引言

糖尿病肾病 (DKD), 是糖尿病常见的微血管并发症, 约 30%-40% 糖尿病患者发展为 DKD, 是导致肾脏病患者终末期肾病 (ESRD) 重要原因之一。随着生活水平的提高, DKD 的发病率在逐年升高。糖尿病肾病在中医学上属于“消渴病”、“肾消”、“尿浊”等范畴。中医药在治疗 DKD 具有独特优势。参芪地黄汤出自《杂病犀烛》具有益气养阴, 滋肾健脾功效, 在临幊上被广泛应用治疗糖尿病肾病。

李芸在治疗 DKD 早期患者中联合参芪地黄汤发现可以显著减轻患者体内炎症反应, 改善患者肾功能[1]; 符杨浠[2]等在治疗IV期糖尿病肾病发现可显著减少尿白蛋白; 李政[3]在临幊观察中也发现参芪地黄汤可明显降低患者的 24 小时尿蛋白、SCr、BUN 等水平; 范一超[4]等通过临幊观察同样证实了参芪地黄汤对 DKD 患者的治疗作用; 由于中药复方具有多靶点、多途径等特点, 临幊对参芪地黄汤发挥治疗作用的具体机制尚缺乏系统研究, 故本文通过网络药理学方法, 收集筛选参芪地黄汤治疗 DKD 所有关键靶点, 并对其生物学过程及通路进行富集分析, 探讨其发挥作用的物质成分基础和分子生物机制, 从而更好地了解药物对疾病的治疗作用, 为进一步研究 DKD 提供新方向和新思路。

## 2 资料与方法

### 2.1 参芪地黄汤有效成分筛选

基于药代动力学参数: 吸收、分布、代谢、排泄 (ADME), 分别以“人参、黄芪、熟地、山药、山茱萸、茯苓、丹皮”为关键词在 TCMSP (<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>) 、 TCMID (<http://www.megabionet.org/tcmid/>) 、 Batman-TCM (<http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/>) 按口服生物利用度

(OB)  $\geq 30\%$ 、类药性 (DL)  $\geq 0.18$  筛选中药有效成分; 并通过查阅文献收集其他符合 OB $\geq 30\%$ 、DL $\geq 0.18$  条件的有效成分进行补充, 尽可能全的收集所有有效成分。

### 2.2 参芪地黄汤有效成分的作用靶点的获取

从 TCMSP 中查询参芪地黄汤化合物对应的靶标蛋白, 并导入 Unitprot 数据库(<http://www.UniProt.org/>) 查询靶标蛋白的基因名称, 同时进行基因标准化处理。

### 2.3 DKD 疾病的靶点预测

在 OMIM 数据库、TTD 数据库以关键词“Diabetic kidney disease”进行检索, 对 DKD 相关的靶点基因进行收集, 并导入 Uniprot 数据库进行基因名标准化处理后归纳整理。

### 2.4 蛋白 (PPI) 互作网络图的构建与分析

先将参芪地黄汤有效成分作用靶点进行去重, 再与 DKD 疾病靶点组建“成分-疾病”靶点数据库, 取两者交集, 组成“成分-疾病”映射文件, 即寻找成分与疾病共有的靶点。利用交集出的共有靶点与化合物成分, 通过 STRING 数据库建立“参芪地黄汤有效成分-CRF 靶点”的 PPI 网络。利用 Cytoscape 软件对“有效成分-疾病”靶点蛋白互作网络进行节点度 (degree=14.3) 值进行筛选, 得到“有效成分-疾病”靶点核心网络图。

### 2.5 生物通路及富集分析

利用 Metascape 数据库针对核心成分-靶点互作网络

进行 GO 分析和通路富集分析, 通过通路富集结果对参芪地黄汤治疗 DKD 的物质基础和分子机制进行预测。

### 3 结果与分析

#### 3.1 参芪地黄汤成分的收集与筛选

通过运用 TCMS、TCMID、Batman-TCM 数据库, 分别将参芪地黄汤的药物组成输入到该数据库内, 进行成分搜索, 并以口服生物利用度(OB)≥30%、类药性(DL)

≥0.18 条件进行筛选, 并查阅文献收集补充有效成分, 最终得到参芪地黄汤有效成分 118 个, 其中人参 22 个, 黄芪 20 个, 山药 26 个, 熟地 2 个, 山茱萸 20 个, 茯苓 15 个, 牡丹皮 13 个(图 1)。图中“V”型代表中药名, 黄色圆形代表药物有效成分。根据“OB”口服生物利用度值, 以降序原则排列出前 20 个度值较高的成分。结果提示, 参芪地黄汤主要有效成分有黄酮类、酚类、皂苷类等, 其中度值较高的有异黄酮、西拉本嗪、薯蓣皂苷配基等。

表 1 参芪地黄汤药物有效成分(前 20)

Mol ID	Molecule Name	OB (%)
MOL000398	isoflavanone	109.99
MOL005314	Celabenzine	101.88
MOL000546	diosgenin	80.88
MOL000378	7-O-methylisomucronulatol	74.69
MOL005531	Telocinobufagin	69.99
MOL000392	formononetin	69.67
MOL000433	FA	68.96
MOL005552	gemin D	68.83
MOL001925	paeoniflorin_qt	68.18
MOL000438	(3R)-3-(2-hydroxy-3,4-dimethoxyphenyl)chroman-7-ol	67.67
MOL007369	4-O-methylpaeoniflorin_qt	67.24
MOL005308	Aposiopolamine	66.65
MOL005321	Frutinone A	65.9
MOL003648	Inermin	65.83
MOL007384	paeonidanin_qt	65.31
MOL000380	(6aR,11aR)-9,10-dimethoxy-6a,11a-dihydro-6H-benzofurano[3,2-c]chromen-3-ol	64.26
MOL005429	hancinol	64.01
MOL000310	Denudatin B	61.47
MOL005356	Girinimbin	61.22
MOL001736	(-)-taxifolin	60.51

#### 3.2 参芪地黄汤成分靶点的预测与成分-靶点网络图的构建

用 TCMS 网络数据库, 将参芪地黄汤 118 个有效成分在数据库内进行检索, 获取其有效成分的对应靶点, 共 1650 个。并将其导入 Unitprot 数据库 (<http://www.Unitprot.org/>) 进行基因名标准化处理, 再通过 Cytoscape3.7.2 软件构建“参芪地黄汤-有效成分-靶点”网络图(图 1)。

图中共有节点 285 个, “红色菱形”代表中药, “绿色三角形”代表“参芪地黄汤”有效成分共 93 个节点, “V”字形代表有效成分所对应的靶点共 157 个节点, 节点与节点

之间的边表示药物成分与成分靶点之间的相互作用关系, 最大自由度 179, 最小自由度为 1, 平均自由度 13.23。

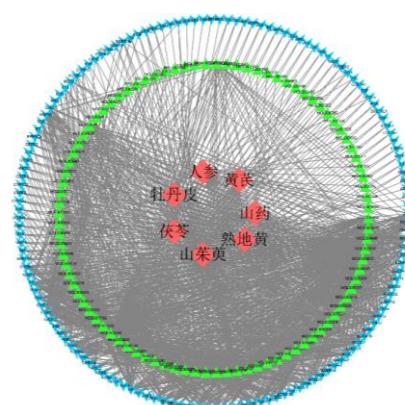


图 1 参芪地黄汤有效成分-靶点网络图

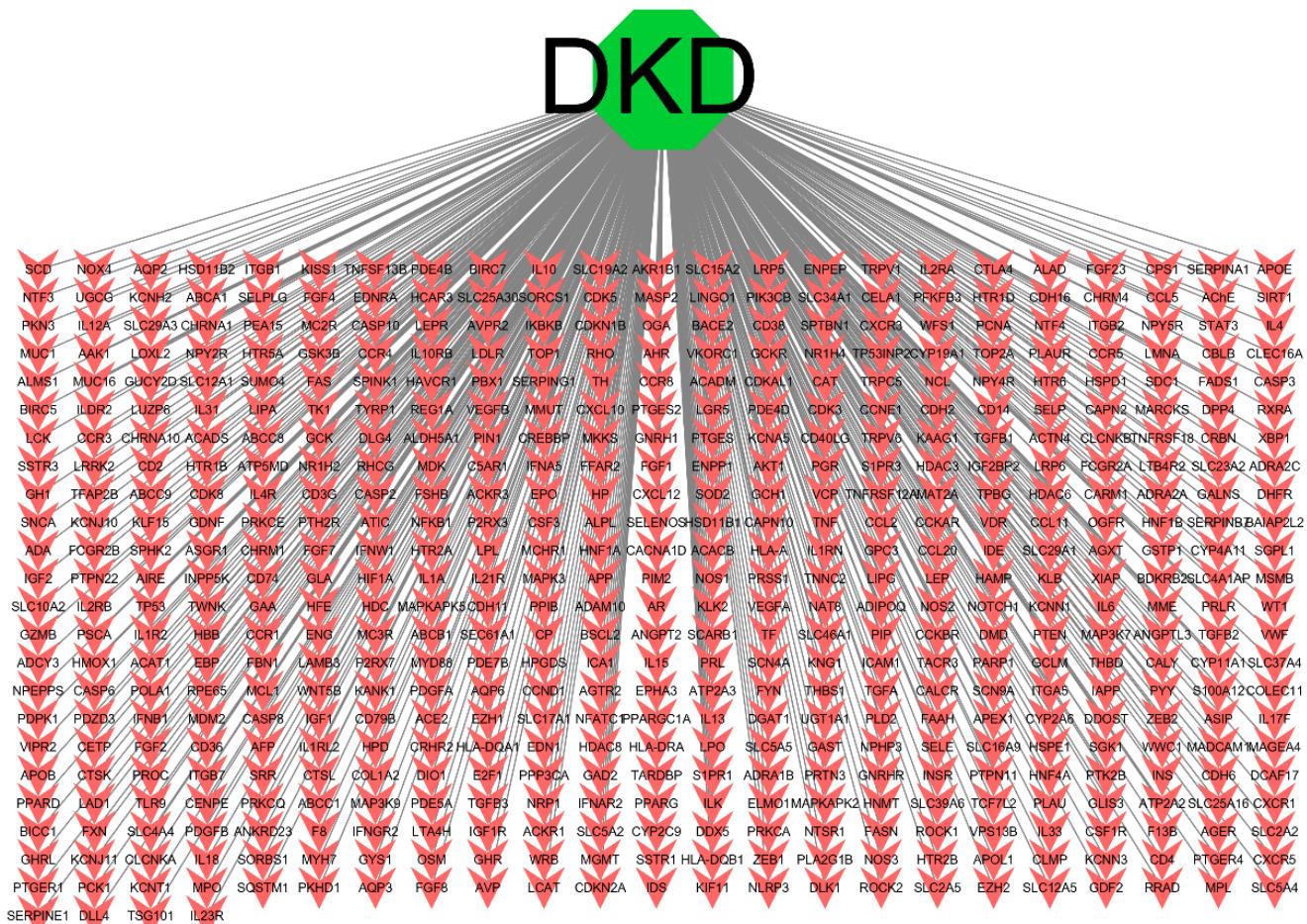


图 2 DKD 疾病-靶点网络图

### 3.3 糖尿病肾病 (DKD) 疾病靶点信息的收集

以“糖尿病肾病”为关键词在 OMIM 数据库 (200 个)、TTD (684 个) 数据库进行检索，合并两个数据库，并导入 Uniprot 数据库进行基因标准化后归纳整理，再以 Uniprot ID 为基础，利用 EXCEL 表格的“删除重复值”功能，对数据进行去重，最终寻找到 DKD 靶点基因 533 个，并运用 Cytoscape3.7.2 软件构建“疾病-靶点”网络图(图 2)。其中“绿色八边形”代表疾病 DKD，“红色 V 形”为疾病靶点。共有 534 个节点组成，边表示疾病 DKD 与靶点蛋白之间的相互对应关系。

### 3.4 蛋白 (PPI) 互作网络构建与分析

利用 EXCEL 表格筛选功能，将 DKD 疾病靶点和参芪地黄汤药物有效成分靶点进行合并，取两者交集，

得到药物成分和疾病的共有靶点 48 个(表 2)，再将其导入 STRING 数据库建立起了“参芪地黄汤化合物-DKD 靶点”的 PPI 网络，再利用 Cytoscape3.7.2 软件进行拓扑分析，以大于平均 Degree 值 2 倍 (14.3) 进行筛选最终得到核心靶点网络 (图 3)。共得到 4 个核心关键靶点分别是：PTGS2(前列腺素内过氧化物合酶 2)、NR3C1(核受体亚家族 3C 组成员 1)、NOS3(一氧化氮合酶内皮)、ESR1(雌激素受体 1)，从分析结果可以看出，参芪地黄汤治疗糖尿病肾病可能主要通过作用于这三个核心靶点来发挥治疗作用。

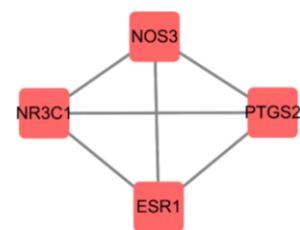


图 3 参芪地黄汤有效成分-靶点网络图

表 2 公共靶点 48 个

genesympl	名称
ESR2	雌激素受体 $\beta$
MAPK14	丝裂原活化的蛋白激酶 14
NCOA2	核受体共激活剂 2
SCN5A	钠通道蛋白 5 型亚基 $\alpha$
KCNH2	钾电压门控通道亚家族 H 成员 2
LACTB	丝氨酸 $\beta$ -内酰胺酶样蛋白
GSK3B	糖原合酶激酶 3 beta
PIK3CG	磷脂酰肌醇 4,5-双磷酸 3-激酶催化亚基 $\gamma$ 同工型
PPARG	过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$
CHRNA7	神经元乙酰胆碱受体亚基 $\alpha$ -7
ADRA1B	Alpha-1B 肾上腺素能受体
PTGS2	前列腺素 G / H 合酶 2;
ADRA1A	Alpha-1A 肾上腺素能受体
NOS2	一氧化氮合酶 2
GABRA3	$\gamma$ -氨基丁酸受体亚基 $\alpha$ -3
SLC6A4	钠依赖性血清素转运蛋白
NOS3	一氧化氮合酶 3
HTR2A	-5-羟色胺受体 2A; G 蛋白偶联的 5-羟色胺 (5-羟色胺) 受体
DPP4	二肽基肽酶 4
CDK2	细胞周期蛋白依赖性激酶 2
PTGS1	前列腺素 G / H 合酶 1
AChE	乙酰胆碱酯酶
CHRM3	毒蕈碱型乙酰胆碱受体 M3
CCNA2	控制细胞周期的 G1 / S 和 G2 / M 过渡阶段的细胞周期蛋白
RXRA	维甲酸受体 RXR-alpha; 视黄酸的受体
PTPN1	1 型酪氨酸蛋白磷酸酶非受体
PRKACA	cAMP 依赖性蛋白激酶催化亚基 $\alpha$
AKR1B1	醛糖还原酶
GABRA1	$\gamma$ -氨基丁酸受体亚基 $\alpha$ -1
PIM1	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 pim-1
CHRM1	毒蕈碱型乙酰胆碱受体 M1
BCL2	细胞凋亡调节剂 Bcl-2
AR	雄激素受体
LTA4H	白三烯 A-4 水解酶
ADRA2A	Alpha-2A 肾上腺素能受体
CHRM4	毒蕈碱型乙酰胆碱受体 M4
CHRM2	毒蕈碱型乙酰胆碱受体 M2
ADRB2	Beta-2 肾上腺素能受体
PRSS1	胰蛋白酶 1
PGR	孕激素受体
INSR	胰岛素受体
NR3C1	糖皮质激素受体
ESR1	雌激素受体
IGHG1	免疫球蛋白 G 重链 1
CA2	碳酸酐酶 2
PLAU	尿激酶型纤溶酶原激活剂
F2	凝血酶原
CHEK1	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 Chk1

### 3.5 生物通路及富集分析

将参芪地黄汤治疗 DKD 的 PPI 网络筛选出的 48 个重要靶点进行富集分析，获得重要靶点所参与的生物过程及通路（见图 4、图 5、图 6）。

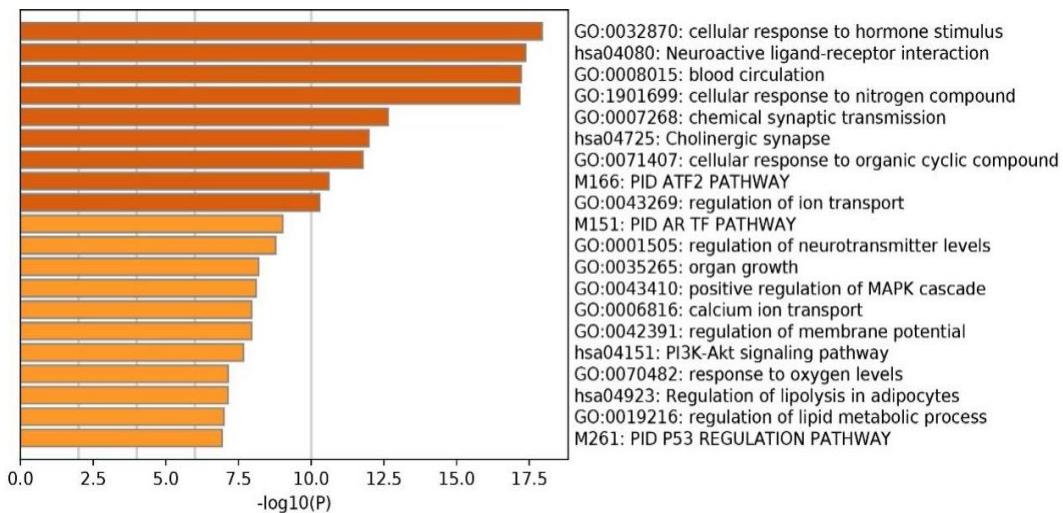


图 4 生物通路热图

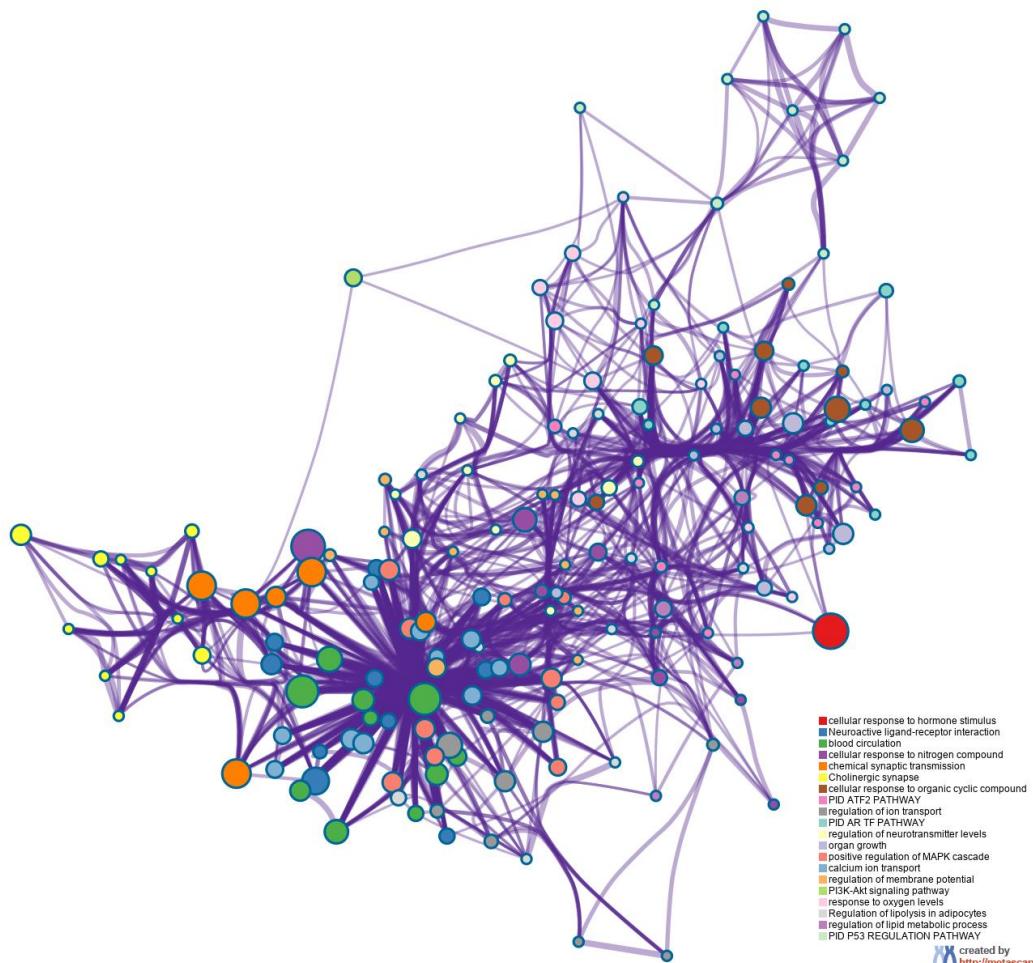


图 5 生物通路机制图

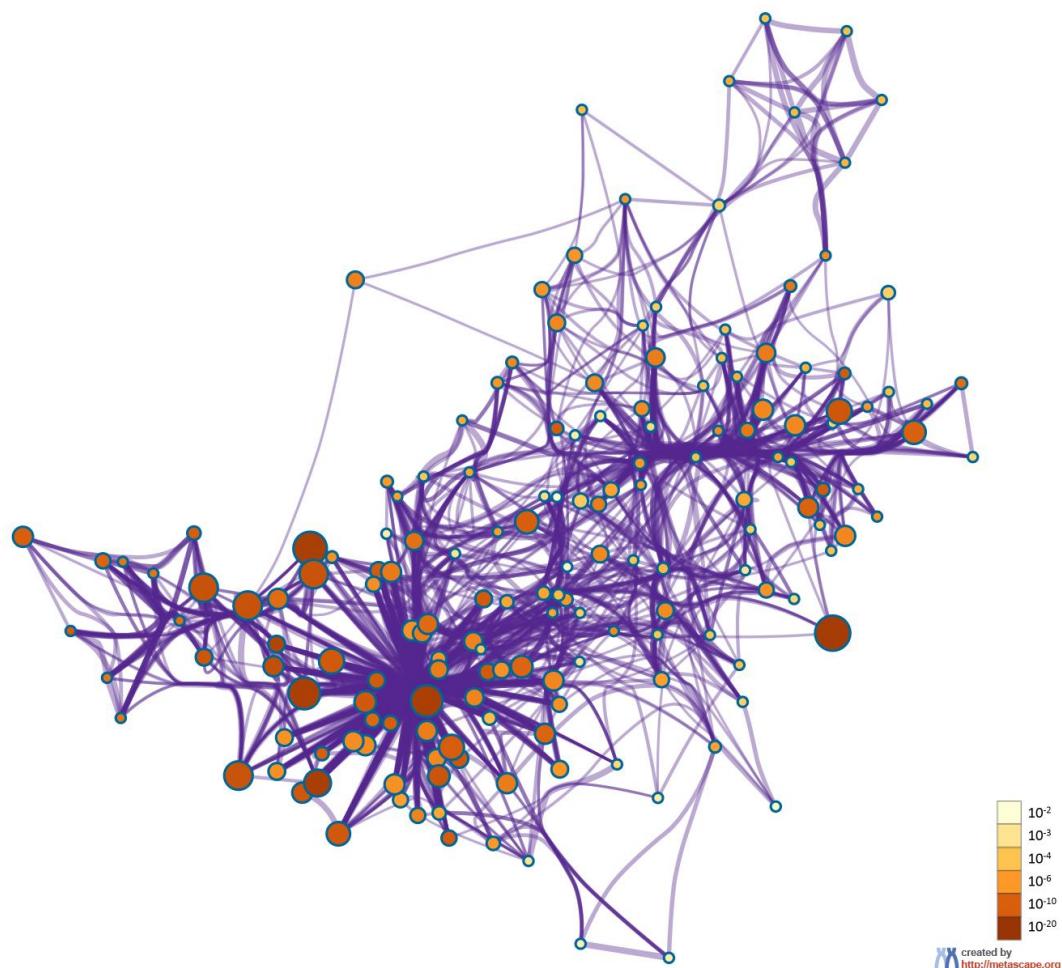


图 6 生物通路富集程度示意图

图 4、图 6 中, 富集程度用颜色深浅表示, 颜色越深表示富集程度越高, 其中图 6 中不同颜色节点表示不同通路。由此可以看出参芪地黄汤治疗 DKD 主要涉及 13 个生物过程, 4 条 KEGG 途径, 3 条典型途径。其中富集在细胞对激素刺激的反应这条生物过程上靶点最多; 其次是神经活性配体-受体相互作用 KEGG 途径, 血液循环、细胞对氮化合物的反应、化学突触传递等生物过程; 提示参芪地黄汤治疗 CRF 机制较为复杂, 具有多通路、多途径的特点, 至于是单一通路发挥作用还是多通路协调作用, 还需进一步实验研究证明。

## 4 讨论

网络药理学的出现为中药复方的作用机制和药效物质基础研究提供了全新的思路和方法。参芪地黄汤为临床治疗 DKD 的经典用方, 功能健脾补肾, 益气养

阴, 主治脾肾亏虚, 气阴两虚证; 临床更是被广泛用于治疗糖尿病、糖尿病肾病, 以及各种慢性肾脏疾病 [5-8]。然而由于中药复方具有多成分、多靶点多途径等特点, 对于该方治疗 DKD 的有效物质基础和作用机制尚不明确。故本文利用从网络药理学方式, 对其机制进行挖掘阐述。

参芪地黄汤的成分挖掘结果显示, 该方的主要有效成分有黄酮类、酚类、皂苷类等, 提示该方治疗 DKD 具有多成分的特点, 其中黄酮类化的合物具有抗氧化、抗炎镇痛、调节免疫、抗衰老、降血脂、抗肿瘤等药理作用 [9]; 异黄酮是多种中药材中都有的成分, 张再超 [10] 等在动物实验中发现异黄酮可以降低血糖浓度, 可有效预防和治疗糖尿病的并发症; 研究表明, 薯蓣皂苷可以降低糖尿病大鼠血清致痛物质组胺和 5-羟色胺水平, 对糖尿病及其并发症有一定治疗作用 [11]; 还有研究发现薯蓣皂苷可抑制肾脏组织中 Bcrp 的蛋白表达, 对肾脏功能有一定保护作用 [12]; 李婷婷 [13] 发现

对于糖尿病肾病者，加用叶酸治疗，能够降低患者血液内 Hcy 水平；参芪地黄汤有效成分众多，充分发挥了其多成分干预的特点。

从药物-疾病靶点的拓扑分析结果来看，参芪地黄汤治疗 DKD 主要通过 PTGS2、NR3C1、NOS3、ESR1 四个核心靶点来实现的；PTGS2 负责产生炎性前列腺素，是炎性机制的重要步骤，DKD 与炎性反应密切相关，有研究提出通过对 PTGS2 介导产生的炎性因子调节，可以减轻肾脏损伤，有助于改善预后[14]；ESR1 参与并影响靶组织中的细胞增殖和分化，ESR1 主要参与内皮、血管平滑肌细胞和巨噬细胞的表达，对血管壁的生理功能中发挥重要作用[15]；NOS3 作为从血管内皮细胞合成一氧化氮的关键酶，NOS3 可以保护血管内皮，抑制 ROS 生成[16]；NR3C1 是介导糖皮质激素发挥作用的重要转录调控因子，其具有易突变性，从而影响到靶组织对糖皮质激素的敏感性，与胰岛素抵抗、糖耐量异常等有关[17]；这充分体现了该方治疗 DKD 具有多靶点的特点。

富集分析和生物过程分析结果提示，富集在细胞对激素刺激通路上的靶点最多，其次是神经活性配体-受体相互作用 KEGG 途径，血液循环、细胞对氮化合物的反应、化学突触传递等生物过程；充分体现了该方治疗 DKD 多通路、多途径的特点。吴晓艳[18]等临床研究发现参芪地黄汤联合缬沙坦治疗 DKD 可改善患者的氧化应激反应和微炎症状态，从而改善肾功能。郎睿[19]等发现参芪地黄汤可通过增强 HPA 功能，来调节免疫平衡，可能是治疗慢性肾衰竭的机制；魏丽娟[20]认为参芪地黄汤对于 DKD、膜性肾病、IgA 肾病等多种慢性病发挥治疗作用，其机制从多途径发挥作用，与上调 nephrin、podocin 基因表达、抑制系膜细胞增殖、促进循环免疫复合物的清除等有关。阮君[21]等发现人参皂苷能够显著大鼠改善胰岛素抵抗；朱妍[22]等发现熟地黄活性成分具有抗焦虑、抗肿瘤以及促进内皮细胞增殖、抗衰老、抗氧化、提高机体免疫力作用；实验证明黄芪有效成分可以促进淋巴细胞转化，可增强和调节细胞免疫作用[23]；吴慧[24]等在运用山茱萸可有效改善糖尿病 MKR 鼠的肾脏功能，减少 24h 尿蛋白；董庆海[25]等综述到牡丹皮具有降糖、抗菌消炎、调节免疫等作用；张亚[26]等发现 山药可以促进肾小管内皮细胞的修复，改善肾功能。现众多研究已证实糖代谢异常、炎性反应、氧化应激等反应是 DKD 发病主要机制；至于是该方单一通路发挥作用还是多通路协调作用，还需进一步实验研究证明。

## 5 结论

综上所述，本文用网络药理学方法探究到参芪地黄汤治疗 DKD 具有多成分、多靶点、多通路、多途径的特点。该方法为参芪地黄汤的临床应用以及 DKD 相关疾病的基础或临床研究提供理论依据，具有重要意义。

## 参考文献

- [1] 李芸. 参芪地黄汤对早期糖尿病肾病 (DN) 气阴两虚证病情延缓作用及炎症因子、尿  $\beta$ 2-微球蛋白影响 [J]. 光明中医, 2019, 34 (12): 1820-1822.
- [2] 符杨浠, 邱晓堂, 杨文奎. 参芪地黄汤加减治疗气阴两虚血瘀证糖尿病肾病IV期临床研究 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37 (12): 3026-3029.
- [3] 李玲, 胡晓晖. 参芪地黄汤加减治疗糖尿病肾病的疗效观察 [J]. 陕西中医药大学学报, 2018, 41 (04): 81-82+100.
- [4] 范一超, 陆新, 曹毓, 施爱华. 应用参芪地黄汤治疗糖尿病肾病的可行性研究 [J]. 糖尿病新世界, 2017, 20 (21): 186-187.
- [5] 蔡朕, 汪蕾, 段昱方, 李楠, 赵文景, 张胜容. 参芪地黄汤对气阴两虚型特发性膜性肾病的疗效观察 [J]. 中国医刊, 2016, 51 (01): 82-85.
- [6] 王军涛. 参芪地黄汤联合四物汤治疗 IgA 肾病的临床观察 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3 (04): 598-599.
- [7] 汪永国. 参芪地黄汤对难治性肾病综合征患者肾功能的影响 [J]. 西部中医药, 2016, 29 (05): 76-78.
- [8] 杨松涛. 参芪地黄汤治疗慢性肾小球肾炎气阴两虚证的疗效观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9 (20): 53-54.
- [9] 马锐, 吴胜本. 中药黄酮类化合物药理作用及作用机制研究进展 [J]. 中国药物警戒, 2013, 10 (05): 286-290.
- [10] 张再超, 叶希韵, 徐敏华, 王耀发. 葛根黄酮降血糖防治糖尿病并发症的实验研究 [J]. 华东师范大学学报(自然科学版), 2010 (02): 77-81+126.
- [11] 冷锦红, 邱狮, 董佳妮, 张兰, 李文金, 于世家, 侯平. 穿山龙提取物薯蓣皂苷对糖尿病模型大鼠血清 HA 和 5-HT 的影响 [J]. 江苏中医药, 2015, 47 (08): 76-78.
- [12] 王晓华, 周燕, 王沛, 苏筠霞, 魏玉辉. 绵萆薢水提物及其主要成分薯蓣皂苷对肾小管上皮细胞膜乳腺癌耐药蛋白 Bcrp 的调控 [J]. 兰州大学学报(医学版), 2017, 43 (06): 35-40.
- [13] 李婷婷. 同型半胱氨酸与糖尿病肾病的甲钴胺、叶酸治疗的临床影响分析 [J]. 智慧健康, 2017, 3 (15): 34-36.

- [14] 袁晓红, 李鹏, 李雯, 安鹏. 清热解毒化瘀汤联合前列腺素 E 对脓毒症致急性肾损伤患者机体氧化应激及血清相关细胞因子水平的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28 (36): 4042-4046.
- [15] Forstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function [J]. Eur Heart J, 2012, 33: 829-837.
- [16] 裴丽珊, 沈霞, 颜永刚, 张岗, 彭亮, 王艳霞, 平凡. 基于血管内皮生长因子信号通路 / 肿瘤坏死因子信号通路的桃核承气汤防治脑卒中双向调节分子网络机制 [J]. 药学学报, 2020, 55 (05): 898-906.
- [17] 闫宇翔, 董晶, 刘佑琴, 蒙世佼, 郑德艳, 王嵬. NR3C1 基因多态性与心血管疾病危险因素相关性 [J]. 中国公共卫生, 2015, 31 (04): 385-389.
- [18] 吴晓艳, 沈清, 孙燕妮. 益气养阴活血化瘀法联合缬沙坦对糖尿病肾病微炎症状态和氧化应激状态的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26 (22): 2408-2410+2413.
- [19] 郎睿, 余仁欢. 参芪地黄汤治疗慢性肾衰竭有效性机制探讨 [J]. 医学争鸣, 2018, 9 (05): 42-44.
- [20] 魏丽娟. 参芪地黄汤在慢性肾脏病中的应用现状及机制浅析 [C]. 中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会: 中西医结合学会肾脏疾病专业委员会 2018 年学术年会论文摘要汇编. 中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会: 中国中西医结合学会, 2018: 1616.
- [21] 阮君, 肖铁刚, 陈珺明, 孟胜喜, 宋海燕, 王兵. 人参皂苷调节非酒精性脂肪肝病大鼠糖脂代谢紊乱机制研究 [J]. 中华中医药学刊: 1-15.
- [22] 朱妍, 徐畅. 熟地黄活性成分药理作用研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2011, 7 (11): 173-175.
- [23] 毛小娟, 王军志, 王凤连. 红芪多糖和黄芪多糖的免疫调节作用 [J]. 中国药理学通报, 1989 (06): 367-372.
- [24] 吴慧, 喻嵘, 成细华, 马飞, 魏冠德, 张琴, 程莉娟. 降糖益肾方干预胰岛素信号通路改善转基因 2 型糖尿病 MKR 鼠肾损伤的研究 [J]. 湖南中医药大学学报, 2011, 31 (11): 9-11+29.
- [25] 董庆海, 吴福林, 王涵, 谭静, 林红强, 刘金平, 周柏松. 山药的化学成分和药理作用及临床应用研究进展 [J]. 特产研究, 2018, 40 (04): 98-103.
- [26] 张亚, 周云, 洪志华, 严向明, 张婷, 张建. 山药对大鼠肾缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 江苏医药, 2008 (08): 809-811+752.