

肥大细胞释放炎性介质的作用,另一方面可能与泪膜的稳定性有关,健康的泪膜修复有助于非甾体类抗炎药发挥抗过敏的作用。本研究证实贝复舒滴眼液可辅助普拉洛芬滴眼液快速、有效的缓解过敏性结膜炎引起的眼部不适症状,显著提高临床治疗的有效率,缩短了用药时间。

参考文献

- [1] 陈小梅,曾邦伟,刘新. 过敏性结膜炎导致干眼症的临床分析[J]. 检验医学与临床,2012,9(19):2407-2408.
- [2] 李勇,李锐,刘钊臣. 过敏性结膜炎泪膜改变与干眼症的相关性浅析[J]. 国际眼科杂志,2014,14(7):1272-1274.
- [3] 赵治,石春和. 贝复舒(重组 bFGF)滴眼液治疗干眼症的疗效观察[J]. 江苏大学学报(医学版),2004,14(4):287-288.
- [4] 聂巧莉. 奥洛他定联合普拉洛芬滴眼液治疗过敏性结膜炎的临床研究[D]. 济南:山东大学,2011.
- [5] 刘院斌,武忠华,任志凤,等. 奥洛他定联合双氯芬酸钠滴眼液治疗过敏性结膜炎观察[J]. 中国实用眼科杂志,2014,32(9):1072-1075.
- [6] 赵家良,黎晓新,董冬生,等. 普拉洛芬滴眼液治疗白内障术后炎症和非感染性眼前段炎症的临床评价[J]. 眼科研究,2000,

18(6):560-564.

- [7] 罗怡,张妍霞,孙兴怀. 非甾体类抗炎药治疗眼部非感染性炎症的临床进展[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志,2005,5(5):328-329.
- [8] 夏丹,夏钦,方敏,等. 儿童干眼症病因学分析[J]. 国际眼科杂志,2011,11(2):289-293.
- [9] 陈大复,于琨瑛. 过敏性结膜炎的免疫学机制研究进展[J]. 中国医药导报,2014,11(33):162-165.
- [10] 聂巧莉. 奥洛他定滴眼液联合普拉洛芬滴眼液治疗过敏性结膜炎的临床研究[J]. 中华眼科医学杂志:电子版,2014,4(4):17-23. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-2007.2014.04.005.
- [11] 张志红. 聚乙二醇滴眼液联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子治疗干眼症[J]. 国际眼科杂志,2013,13(4):764-766.
- [12] 杨楠. 重组牛 bFGF 对超声乳化联合 IOL 植入术后干眼的疗效[J]. 国际眼科杂志,2016,16(9):1732-1734.
- [13] 刘照耀,周伟雄. 普拉洛芬滴眼液治疗干眼症的临床疗效评价[J]. 中国现代医生,2014,52(21):17-18.
- [14] 侯红超,陈凤霞,苏小波. 联合应用普拉洛芬和玻璃酸钠治疗干眼症[J]. 国际眼科杂志,2016,16(1):180-182.
- [15] 李莹,张潇,吕岚,等. 过敏性结膜炎的流行病学及奥洛他定滴眼液开放性多中心治疗的初步效果[J]. 眼科,2008,17(3):166-170.

(收稿日期:2017-08-08,修回日期:2017-10-09)

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.07.046

◇ 药物与临床 ◇

艾塞那肽对早期 2 型糖尿病肾病的疗效观察

郑萌萌,钟兴,杜益君,王秀艳,潘天荣

作者单位:安徽医科大学第二附属医院内分泌科,安徽 合肥 230601

通信作者:潘天荣,男,副教授,硕士生导师,研究方向为内分泌与代谢病,E-mail:ptr1968@163.com

基金项目:安徽省高校自然科学基金项目(KJ2018A0202)

摘要:目的 观察艾塞那肽对早期 2 型糖尿病肾病病人的临床疗效。方法 选取 2016 年 9 月至 2018 年 1 月在安徽医科大学第二附属医院住院确诊为早期 2 型糖尿病肾病的病人 60 例,采用随机数字表法分为艾塞那肽组和对照组,每组各 30 例。对照组给予常规口服降糖药联合胰岛素治疗,艾塞那肽组给予常规口服降糖药联合艾塞那肽治疗。分别检测并比较两组治疗前及治疗 20 周后空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2 h PG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、收缩压(SBP)、体质指数(BMI)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、血清肌酐(SCr)、随机尿白蛋白与肌酐比值(UACR)、血清胱抑素 C(CysC)。结果 治疗 20 周后,两组 FBG、2 h PG、HbA1c、SBP 水平均较治疗前降低($P < 0.05$),但组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);艾塞那肽组治疗 20 周后 BMI(26.88 ± 2.59) kg/m²、TG(1.88 ± 0.62) mmol/L、TC(4.28 ± 0.72) mmol/L、UACR(49.45 ± 21.06) mg/g、CysC(0.90 ± 0.26) mg/L 较治疗前 BMI(28.74 ± 3.37) kg/m²、TG(2.49 ± 0.92) mmol/L、TC(5.64 ± 0.76) mmol/L、UACR(94.09 ± 20.51) mg/g、CysC(1.56 ± 0.47) mg/L 明显降低($P < 0.05$),且显著低于对照组[BMI(28.55 ± 2.53) kg/m²、TG(2.28 ± 0.63) mmol/L、TC(5.13 ± 0.97) mmol/L、UACR(75.12 ± 10.72) mg/g、CysC(1.38 ± 0.39) mg/L] ($P < 0.05$)。结论 艾塞那肽可减少早期 2 型糖尿病肾病病人尿白蛋白的排泄,延缓肾病进展。

关键词:糖尿病肾病,2 型; 艾塞那肽; 尿白蛋白与肌酐比值

The clinic observation of exenatide therapy for patients with earlier type 2 diabetic nephropathy

ZHENG Mengmeng, ZHONG Xing, DU Yijun, WANG Xiuyan, PAN Tianrong

Author Affiliation: Department of Endocrinae, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230601, China

Abstract: Objective To observe the clinical curative effect of exenatide on earlier type 2 diabetic nephropathy. **Methods** From September 2016 to January 2018, Sixty patients with early type 2 diabetic nephropathy were divided into the exenatide group (30 cases) and the control group (30 cases) by numerical random table method. The control group was given routine oral hypoglycemic drugs combined with insulin treatment, while the exenatide group was given routine oral hypoglycemic drugs combined with exenatide treatment. The fasting blood glucose (FBG) and postprandial 2h blood glucose (2h PG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), systolic blood pressure (SBP), body mass index (BMI), triglycerides (TG), total cholesterol (TC), serum creatinine (Scr), the ratio of urinary albumin to creatinine (UACR) and serum cystatin C (CysC) were respectively measured before treatment and after 20 weeks of treatment. **Results** After 20 weeks of treatment, the levels of FBG, 2 h PG, HbA1c and SBP in both groups were reduced compared with those before treatment ($P < 0.05$), and there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$); BMI [(26.88 ± 2.59) vs. (28.74 ± 3.37) kg/m²], TG [(1.88 ± 0.62) vs. (2.49 ± 0.92) mmol/L], TC [(4.28 ± 0.72) vs. (5.64 ± 0.76) mmol/L], UACR [(49.45 ± 21.06) vs. (94.09 ± 20.51) mg/g], CysC [(0.90 ± 0.26) vs. (1.56 ± 0.47) mg/L] in exenatide group were significantly lower than before treatment ($P < 0.05$), and significantly lower than the control group [BMI (28.55 ± 2.53) kg/m², TG (2.28 ± 0.63) mmol/L, TC (5.13 ± 0.97) mmol/L, UACR (75.12 ± 10.72) mg/g, CysC (1.38 ± 0.39) mg/L] ($P < 0.05$). **Conclusion** Exenatide can reduce urinary albumin excretion and delay the progression of nephropathy in patients with early type 2 diabetic nephropathy. **Key words:** diabetic nephropathy, type 2; exenatide; the ratio of urinary albumin to creatinine.

近年来糖尿病患病率在世界范围内快速上升, 2017 年全球糖尿病成人病人达 4.25 亿, 其中, 中国患病人数达 1.14 亿^[1]。糖尿病肾病是糖尿病最常见的微血管并发症之一, 是导致终末期肾脏病的主要原因。目前用于治疗糖尿病肾病的药物如血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 类及血管紧张素受体拮抗剂 (ARB) 类对其虽有一定疗效, 但对延缓糖尿病肾病的进展却不十分理想。艾塞那肽为胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物, 通过增强葡萄糖依赖性胰岛素分泌、延迟胃排空等途径调节糖代谢。有研究显示, GLP-1 受体激动剂还可减少糖尿病肾病尿蛋白的排泄, 对肾脏具有保护功能^[2]。本研究主要观察艾塞那肽对早期 2 型糖尿病肾病病人的临床疗效, 为糖尿病肾病病人的治疗提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2016 年 9 月至 2018 年 1 月期间在安徽医科大学第二附属医院住院确诊为早期 2 型糖尿病肾病的病人 60 例, 按照随机数字表法分为艾塞那肽组和对照组。其中艾塞那肽组 30 例, 男 23 例, 女 7 例, 病程 (6.37 ± 1.47) 年, 年龄 (51.87 ± 8.53) 岁; 对照组 30 例, 男 21 例, 女 9 例, 病程 (6.13 ± 1.28) 年, 年龄 (53.93 ± 8.31) 岁。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。病人或近亲属对研究方案签署知情同意书。

1.2 纳入及排除标准 (1) 符合 1999 年世界卫生组织 (WHO) 制定的 2 型糖尿病诊断和分型标准。(2) 符合 2012 年改善全球肾脏病预后组织 (KDIGO) 发布的慢性肾病 (CKD) 评价与管理临床实践指南制定的糖尿病肾脏疾病 (DKD) 的诊断及分期。(3) 服用 2 种口服降糖药维持 3 个月, 血糖控制不

佳 [糖化血红蛋白 (HbA1c) $> 7\%$]。排除标准: 1 型糖尿病, 对该类产品活性成分或任何其他辅料过敏者, 感染、妊娠、外伤等应激情况, 合并糖尿病严重急性并发症, 合并有严重高血压和心脑血管疾病, 合并有原发性肾脏疾病、严重肾功能不全 [肾小球滤过率 (eGFR) $< 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$] 及严重肝病, 既往有急性胰腺炎病史, 已经在使用二肽基肽酶 4 (DPP-IV) 抑制剂、降脂药物。

1.3 研究方法 所有病人均给予饮食指导, 运动干预。入组病人均为 2 种口服降糖药维持 3 个月, 血糖控制不佳 (HbA1c $> 7\%$), 随机分为艾塞那肽组和对照组。对照组给予常规口服降糖药联合胰岛素治疗, 其中口服药物包括二甲双胍和 (或) 阿卡波糖。艾塞那肽组给予常规口服降糖药联合艾塞那肽 [$5 \mu\text{g} \times 60$ 次/支; $10 \mu\text{g} \times 60$ 次/支, 美国礼来公司, 生产批号 17F021 ($5 \mu\text{g}$)、17C017 ($10 \mu\text{g}$)] $5 \mu\text{g}$, 2 次/天 (早晚餐前 60 min 内) 皮下注射, 1 月后调整为 $10 \mu\text{g}$, 2 次/天皮下注射。控制血糖达中华医学会糖尿病学分会规定标准: 空腹血糖 $3.9 \sim 7.2 \text{ mmol/L}$, 非空腹血糖 $< 10.0 \text{ mmol/L}$ 。合并高血压病人, 予以缬沙坦 80 mg , 1 次/天治疗, 控制血压 $< 130/80 \text{ mmHg}$, 如未达标, 加用其他类降压药物直至血压达标。出院后继续治疗 20 周, 期间通过电话和门诊随访。其中 60 例病人有 58 例完成 20 周的临床观察, 艾塞那肽组 1 例因经济因素拒绝继续使用艾塞那肽退出, 对照组 1 例因外地病人失访。

1.4 观察指标 两组病人治疗前及治疗 20 周后, 分别检测病人空腹血糖 (FBG)、餐后 2 h 血糖 (2 h PG) (己糖激酶法, 贝克曼全自动生化分析仪)、HbA1c (高效液相色谱法, 贝克曼糖化血红蛋白分析

仪)、收缩压(SBP)、体质量指数(BMI)、三酰甘油(TG)(GPO-POD法)、总胆固醇(TC)(酶法)、血清肌酐(SCr)(酶法)、随机尿白蛋白与肌酐比值(UACR)(采用散射比浊法测定尿白蛋白、苦味酸法测定尿肌酐浓度,计算其比值)、血清胱抑素C(CysC)(免疫比浊法)。

1.5 统计学方法 采用SPSS 19.0软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内治疗前后比较采用配对 t 检验,两组间治疗前后比较采用独立样本 t 检验。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组治疗前基线资料比较 治疗前两组年龄、性别构成、病程、BMI、糖代谢指标、血压、血脂、UACR及肾功能等基线资料比较,均差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。两组病人使用降压药种类分布比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.067, 0.111, 0.218; P > 0.05$),见表2。

2.2 两组治疗前后BMI、血糖、血压、血脂的变化 治疗20周后,两组FBG、2h PG、HbA1c、SBP水平均较治疗前降低($P < 0.05$),组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。艾塞那肽组BMI较治疗前明显下降($P < 0.05$),而对照组BMI较治疗前略有增加,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。艾塞那肽组中TC、TG均较治疗前降低($P < 0.05$),且显著低于对照组($P < 0.05$),见表3。

2.3 两组治疗前后肾功能相关指标的比较 艾塞那肽和对照组血Scr治疗前后差异无统计学意义($P > 0.05$)。艾塞那肽组UACR、血清CysC较治疗前明显降低($P < 0.05$),且显著低于对照组($P < 0.05$),见表3。

表1 早期2型糖尿病肾病60例艾塞那肽组和对照组治疗前基线资料及临床指标比较

指标	艾塞那肽组	对照组	$t(\chi^2)$ 值	P 值
性别/例			(0.341)	0.559
男	23	21		
女	7	9		
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	51.87 $\pm$ 8.53	53.93 $\pm$ 8.31	1.214	0.235
病程/(年, $\bar{x} \pm s$)	6.37 $\pm$ 1.47	6.13 $\pm$ 1.28	0.705	0.487
FBG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	9.85 $\pm$ 1.31	9.68 $\pm$ 1.22	0.513	0.610
2h PG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	17.01 $\pm$ 1.43	16.81 $\pm$ 1.66	0.509	0.612
HbA1C/(%, $\bar{x} \pm s$)	9.42 $\pm$ 1.30	9.20 $\pm$ 1.25	0.687	0.495
BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	28.74 $\pm$ 3.37	28.49 $\pm$ 2.45	0.343	0.733
TC/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.64 $\pm$ 0.76	5.42 $\pm$ 0.83	1.059	0.294
TG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.49 $\pm$ 0.92	2.55 $\pm$ 0.77	-0.275	0.785
SBP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	134.80 $\pm$ 19.47	135.03 $\pm$ 10.67	-0.058	0.954
UACR/(mg/g, $\bar{x} \pm s$)	94.09 $\pm$ 20.51	93.07 $\pm$ 8.59	0.182	0.856
CysC/(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	1.56 $\pm$ 0.47	1.50 $\pm$ 0.49	0.509	0.613
SCr/(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	80.77 $\pm$ 24.88	83.40 $\pm$ 23.07	-0.425	0.672

表2 早期2型糖尿病肾病60例艾塞那肽组和对照组降压药种类比较/例(%)

组别	例数	缬沙坦 80 mg/d	硝苯地平 30 mg/d	美托洛尔 47.5 mg/d
对照组	30	13(43.3)	6(20.0)	3(10.0)
艾塞那肽组	30	14(46.7)	5(16.7)	2(6.7)
χ^2 值		0.067	0.111	0.218
P 值		0.795	0.739	0.640

3 讨论

糖尿病肾病是糖尿病常见的慢性并发症之一,其发病机制十分复杂,主要由肾脏血流动力改变、糖基化终末产物(AGEs)的沉积、氧化应激、PKC途径的活化、炎症状态等多种因素共同导致了糖尿

表3 早期2型糖尿病肾病60例艾塞那肽组和对照组治疗前后各指标比较/ $\bar{x} \pm s$

指标	艾塞那肽组					对照组					治疗后 组间 t 值	治疗后 组间 P 值
	治疗前	治疗后	差值	组内 t 值	组内 P 值	治疗前	治疗后	差值	组内 t 值	组内 P 值		
FBG/(mmol/L)	9.85 $\pm$ 1.31	6.81 $\pm$ 0.54	-3.03 $\pm$ 1.03	-16.120	<0.001	9.68 $\pm$ 1.22	6.75 $\pm$ 0.63	-2.92 $\pm$ 1.10	-14.503	<0.001	-0.404	0.688
2h PG/(mmol/L)	17.01 $\pm$ 1.43	9.70 $\pm$ 0.93	-7.31 $\pm$ 1.48	-27.142	<0.001	16.81 $\pm$ 1.66	9.46 $\pm$ 0.96	-7.35 $\pm$ 1.85	-21.760	<0.001	-0.097	0.923
HbA1C/%	9.42 $\pm$ 1.30	7.21 $\pm$ 0.57	-2.22 $\pm$ 1.22	-9.991	<0.001	9.20 $\pm$ 1.25	7.09 $\pm$ 0.53	-2.11 $\pm$ 1.01	-11.492	<0.001	0.370	0.712
BMI/(kg/m ²)	28.74 $\pm$ 3.37	26.88 $\pm$ 2.59	-1.87 $\pm$ 1.03	-9.925	<0.001	28.49 $\pm$ 2.45	28.55 $\pm$ 2.53	0.06 $\pm$ 1.68	0.203	0.841	5.372	<0.001
TC/(mmol/L)	5.64 $\pm$ 0.76	4.28 $\pm$ 0.72	-1.36 $\pm$ 0.98	-7.613	<0.001	5.42 $\pm$ 0.83	5.13 $\pm$ 0.97	0.29 $\pm$ 0.72	-2.223	0.034	4.820	<0.001
TG/(mmol/L)	2.49 $\pm$ 0.92	1.88 $\pm$ 0.62	-0.61 $\pm$ 0.62	-5.383	<0.001	2.55 $\pm$ 0.77	2.28 $\pm$ 0.63	-0.27 $\pm$ 0.52	-2.881	0.007	2.254	0.028
SBP/mmHg	134.80 $\pm$ 19.47	128.20 $\pm$ 12.07	-6.60 $\pm$ 8.64	-4.184	<0.001	135.03 $\pm$ 10.67	129.00 $\pm$ 15.36	-6.00 $\pm$ 7.87	-4.123	<0.001	0.281	0.780
UACR/(mg/g)	94.09 $\pm$ 20.51	49.45 $\pm$ 21.06	-44.65 $\pm$ 21.42	-33.069	<0.001	93.07 $\pm$ 8.59	75.12 $\pm$ 10.72	-17.94 $\pm$ 8.26	-15.845	<0.001	3.909	<0.001
CysC/(mg/L)	1.56 $\pm$ 0.47	0.90 $\pm$ 0.26	-0.66 $\pm$ 0.41	-8.683	<0.001	1.50 $\pm$ 0.49	1.38 $\pm$ 0.39	-0.12 $\pm$ 0.36	-1.773	0.087	5.415	<0.001
Scr/(μ mol/L)	80.77 $\pm$ 24.88	78.23 $\pm$ 21.45	-2.53 $\pm$ 7.31	-1.897	0.068	83.40 $\pm$ 23.07	81.40 $\pm$ 21.03	-2.00 $\pm$ 8.82	-1.242	0.224	0.255	0.800

病肾病的发生^[3]。早期起病隐匿,进展缓慢,一旦进入大量蛋白尿期后,进展至终末期肾病的速度显著加快,故早期诊断、早期治疗至关重要^[4]。

艾塞那肽为 GLP-1 类似物,主要通过高亲和力受体(GLP-1R)结合,发挥促进胰岛素合成与分泌、抑制胰高血糖素分泌、促进胰岛 β 细胞增殖、促进葡萄糖利用等生理作用,从而起到降糖的作用^[5]。通过作用于下丘脑摄食中枢以及胃肠道迷走神经从而抑制食欲,延缓胃排空而减轻体重^[6]。本研究中,艾塞那肽组和对照组 FBG、2 h PG、HbA1c 均较治疗前下降,组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),表明艾塞那肽与胰岛素降糖作用相似。本研究显示,艾塞那肽组 BMI 较治疗前明显降低($P < 0.05$)。其减重作用与既往研究结果一致^[7]。本研究中艾塞那肽组 TG、TC 均较治疗前下降,且低于对照组。在 1 项随访长达 3.5 年的研究中发现,艾塞那肽在降低病人体质量的同时可降低三酰甘油、胆固醇,与本研究实验结果相一致^[8],表明艾塞那肽可改善血脂谱。

CysC 是一种低分子量蛋白质,可通过肾小球自由滤过,在近端肾小管上皮细胞被完全分解代谢,也不被肾小管上皮细胞分泌,其浓度变化不受炎症、肌肉量、性别等因素影响。因此血清 CysC 可作为反映 GFR 较理想的内源性标志物。当肾小球出现轻微损伤时,血中 CysC 浓度即可出现升高,可作为反映糖尿病病人早期肾损伤的敏感指标^[9]。本研究中艾塞那肽组血清 CysC 较治疗前平均下降 0.66 mg/L,较治疗前有所改善,与对照组比较差异有统计学意义。尿微量白蛋白是糖尿病肾损害重要的早期检测指标,Zhang 等^[10]临床研究发现,在 2 型糖尿病伴微量白蛋白尿 19 例病人中,使用艾塞那肽治疗 16 周后,24 h 尿白蛋白总量从 107 mg 降至 65 mg($P < 0.05$)。本研究中,艾塞那肽组使用艾塞那肽治疗 20 周后,UACR 平均下降 44.65 mg/g,而对照组 UACR 仅平均下降 17.94 mg/g,与对照组比较差异有统计学意义,本研究与既往研究结果相一致。其机制可能是 GLP-1R 除了表达于胰腺及胰腺外组织如心血管系统、中枢神经系统,还广泛表达于肾脏组织^[11]。在糖尿病大鼠模型^[12]中,艾塞那肽能够抑制肾脏组织中的氧化应激,减轻肾小球肥大及系膜基质增生,抑制肾小球内皮细胞中巨噬细胞浸润,降低肾小球高滤过和尿蛋白排泄率,减缓糖尿病肾病的进展,并且这些效应并不依赖于其降血糖、改变体质量的作用。另外有研究表明,适度减重可减少糖尿病肾病病人尿蛋白的排泄^[13]。良

好的血糖控制可延缓糖尿病肾病进展,血脂紊乱也加重蛋白尿和肾小球及肾小管间质纤维化的进展,参与心血管并发症的发生^[14]。因此艾塞那肽还可能通过降糖、减重、改善血脂谱等途径来起到早期肾脏保护的作用。

综上所述,艾塞那肽治疗早期 2 型糖尿病肾病的病人,不仅可降糖、减重、改善血脂谱,还能减少尿蛋白排泄,延缓肾病进展。

参考文献

- [1] INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas [M]. 8th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017.
- [2] HENDARTO H, INOBUCHI T, MAEDA Y, et al. GLP-1 analog liraglutide protects against oxidative stress and albuminuria in streptozotocin-induced diabetic rats via protein kinase A-mediated inhibition of renal NAD(P)H oxidases[J]. Metabolism-clinical & Experimental, 2012, 61(10): 1422-1434.
- [3] 孙迎春, 解汝娟. 糖尿病肾病发病机制的研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(16): 3286-3290.
- [4] 童国玉, 朱大龙. 糖尿病肾病国内外临床指南和专家共识解读[J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(3): 211-216.
- [5] CAMPBELL JE, DRUCKER DJ. Pharmacology, Physiology, and Mechanisms of Incretin Hormone Action [J]. Cell Metabolism, 2013, 17(6): 819-837.
- [6] GALLWITZ B. Anorexic Effects of GLP-1 and Its Analogues [J]. Handbook of Experimental Pharmacology, 2012(209): 185-207.
- [7] PRASAD-REDDY L, ISAACS D. A clinical review of GLP-1 receptor agonists: efficacy and safety in diabetes and beyond [J]. Drugs in Context, 2015, 4: 212283. DOI: 10.7573/DIC.212283.
- [8] KLONOFF DC, BUSE JB, NIELSEN LL, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years [J]. Current Medical Research and Opinion, 2008, 24(1): 275-286.
- [9] 李思莹, 张芝平, 王艺璇, 等. CysC 在糖尿病肾病早期诊断中的研究进展[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(08): 1482-1484.
- [10] ZHANG H, ZHANG X, HU C, et al. Exenatide reduces urinary transforming growth factor- β 1 and type iv collagen excretion in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria [J]. Kidney & Blood Pressure Research, 2012, 35(6): 483-488.
- [11] 肖琦, 龚念, 王永祥. GLP-1 受体激动剂肾功能调节作用的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(27): 5370-5371.
- [12] KODERA R, SHIKATA K, KATAOKA HU, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates renal injury through its anti-inflammatory action without lowering blood glucose level in a rat model of type 1 diabetes [J]. Diabetologia, 2011, 54(4): 965-978.
- [13] MORALES E, VALERO MA, LEÓN M, et al. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies [J]. American Journal of Kidney Diseases, 2003, 41(2): 319-327.
- [14] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(11): 792-801.

(收稿日期: 2018-09-23, 修回日期: 2018-11-09)