

## 糖尿病肾病诊断与治疗新进展

刘裔凯, 罗说明, 邓敏, 周智广

(中南大学湘雅二医院代谢内分泌科 糖尿病免疫学教育部重点实验室 国家代谢性疾病临床医学研究中心, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 糖尿病; 糖尿病肾病; 危险因素; 生物学标志物

[摘要] 糖尿病是一组由环境与遗传等多种病因共同引起的以糖代谢紊乱为特征的代谢性疾病。糖尿病肾病(DN)是糖尿病患者最常见、最严重的慢性合并症。目前,糖尿病肾病约占糖尿病患者的40%,是全世界慢性肾病的主要原因。中国已是世界第一糖尿病大国,也是糖尿病肾病大国。本文就糖尿病肾病诊断与治疗方面的新研究进展进行综述,旨在提供有关DN诊断和治疗的最新信息。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Progress in diagnosis and treatment of diabetic nephropathy

LIU Yikai<sup>1</sup>, LUO Shuming<sup>1</sup>, DENG Min<sup>1</sup>, ZHOU Zhiguang<sup>1</sup>

(Department of Metabolism and Endocrinology & Key Laboratory of Diabetes Immunology, Ministry of Education & National Clinical Research Center for Metabolic Diseases, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410011, China)

[KEY WORDS] diabetes; diabetic nephropathy; risk factor; biomarker

[ABSTRACT] Diabetes is a group of metabolic diseases characterized by disorders of glucose metabolism, which are caused by a variety of environmental and genetic causes. Diabetic nephropathy (DN) is the most common and severe chronic comorbidity in patients with diabetes. At present, diabetic nephropathy accounts for about 40% of diabetic patients, and is the main cause of chronic kidney disease (CKD) worldwide. At present, China is already the world's largest country with diabetes and a country with diabetic nephropathy. This article reviews the new research progress in the diagnosis and treatment of diabetic nephropathy. Designed to provide the latest information on DN diagnosis and treatment.

糖尿病是一组由环境与遗传等多种病因导致的以糖代谢紊乱为特征的代谢性疾病。主要表现为慢性血糖升高,胰岛素绝对不足和胰岛素生物作用受损所致脂肪、蛋白质、水电解质等代谢紊乱。糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是由糖尿病引起的肾脏病变,其主要表现是从早期肾小球高滤过开始,随后是微量白蛋白尿到大量白蛋白尿的发展,然后肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)下降。糖尿病肾病约占糖尿病患者的40%,是全世界慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的主要原因,也是终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)的主要原因。2014年,美国肾脏病基金会

(national kidney foundation, NKF)与美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)达成共识:糖尿病肾病是由糖尿病引起的慢性肾病,其GFR低于 $60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ,尿白蛋白/肌酐比值(urine albumin creatine ratio, UACR)高于 $30 \text{ mg}/\text{g}$ ,持续超过3个月<sup>[1]</sup>。目前中国已是世界第一糖尿病大国,也是糖尿病肾病大国。由于DN带给人们沉重的生活经济负担,还造成其他严重后果,比如心血管事件和死亡在很大程度上受到慢性肾脏疾病的影响<sup>[2]</sup>,故糖尿病肾病的诊断和治疗具有十分重要的意义。本文就糖尿病肾病诊断与治疗的新研究进展进行综述,旨在提供有关DN诊断和治疗的

[收稿日期] 2020-04-10

[修回日期] 2020-05-15

[基金项目] 国家重点研发计划(2016YFC1305000, 2016YFC1305002);湖南省自然科学基金面上项目(2018JJ2573);湖南省科技重大专项(2017SK1020)

[作者简介] 刘裔凯,博士研究生,研究方向为糖尿病的诊治,E-mail为 ervin03@csu.edu.cn。通信作者周智广,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向为糖尿病与免疫,E-mail为 zhouzhiguang@csu.edu.cn。

最新信息。

## 1 糖尿病肾病的诊断进展

传统的观点认为, DN 的第一个症状是尿中白蛋白排泄量开始增加, 即出现微量白蛋白尿<sup>[3]</sup>。其主要临床特征是 UACR 的持续高比率  $\geq 30$  mg/g 和/或 GFR 持续降低, 低于  $60$  mL/(min ·  $1.73$  m<sup>2</sup>)<sup>[4]</sup>。若出现大量白蛋白尿的患者, 即 UACR  $> 300$   $\mu$ g/mg, 其肾功能快速衰退的风险更大<sup>[5]</sup>。

### 1.1 糖尿病肾病危险因素

根据 ADA 发布的最新指南, 1 型糖尿病病程  $\geq 5$  年的患者和所有 2 型患者应至少每年测量 1 次尿白蛋白<sup>[6]</sup>。然而, 其他因素也会导致出现蛋白尿, 比如尿路感染或其他发热性感染、运动、心力衰竭以及高血糖症或高血压均可出现蛋白尿<sup>[7]</sup>, 并且相当一部分的糖尿病患者可出现中等白蛋白尿恢复至正常白蛋白尿<sup>[8-9]</sup>。所以尿蛋白升高不是糖尿病肾病发展的必要先决条件。除了已确定的高血糖、高血压是糖尿病肾病最突出的危险因素<sup>[10]</sup>, 还应评估其他潜在风险因素, 如性别、种族、年龄、糖尿病病程、血清肌酐、收缩压、HbA1c、吸烟与否等等<sup>[11]</sup>。

### 1.2 糖尿病肾病生物学标志物

在糖尿病肾病诊断和进展的评估当中, 除了传统常规检查之外, 还需要具有高敏感性和特异性的生物标志物作为参考。以下介绍几种新的生物标志物, 这些生物标志物与 DN 病情进展相关, 并且有预测和评估 DN 病情的作用。

**1.2.1 肾损伤分子 1** 肾损伤分子 1 (kidney injury molecule-1, KIM-1) 是免疫球蛋白基因超家族成员的一种跨膜蛋白<sup>[12]</sup>, 早期研究人员发现在动物模型当中, KIM-1 在受损的肾脏细胞中表达量上调<sup>[13]</sup>。Humphreys 等<sup>[14]</sup>发现小鼠体内持续的 KIM-1 表达增高, 会促进肾脏纤维化, 甚至导致肾衰竭。近年来, 国外的一项研究表明, 在早期肾脏功能受损的人群中可检测到尿 KIM-1 增加, 然而在健康人肾脏和尿液中均未检出; KIM-1 可作为尿液生物标志物用于评估早期肾脏功能水平, 并且可以有效预测 GFR 下降的变化<sup>[12]</sup>。肾近端小管损伤可导致 KIM-1 上调, 肾小球滤过液中蛋白质的增加和肾小球压力的增加可能是诱导 KIM-1 上调的主要因素<sup>[15]</sup>。

**1.2.2 中性粒细胞明胶酶相关的脂蛋白** 中性粒细胞明胶酶相关的脂蛋白 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL) 早期被报道在大小鼠急

性肾衰竭模型中可检测到尿液中该蛋白表达含量上升, 可能作为肾损伤的早期、敏感、无创性尿液生物标志物<sup>[16]</sup>。NGAL 表达的水平与肾功能不全的程度有关, 并且有助于评估肾功能下降的风险。NGAL 介导表皮生长因子受体 (EGFR) 信号的促有丝分裂作用。EGFR 的激活与缺氧诱导因子 (HIF-1 $\alpha$ ) 的刺激有关, 从而导致肾功能损害和 DN 进展, Garg 等<sup>[17]</sup>研究表明: 尿液 NGAL 和半胱抑素 C 等较新的生物标记物在糖尿病和糖尿病前期肾病的早期出现。一项研究提示, 除尿液外血清中 NGAL 亦可作为早期识别肾功能损伤和监测肾损伤进展的生物标志物, 且效果优于类似生物标志物半胱抑素 C 和 GFR<sup>[18]</sup>。

**1.2.3 微核糖核酸** 遗传学方法可涉及疾病检测和进展基因的调控。微核糖核酸 (microRNA, miRNA) 存在和发现, 使不少科研工作者尝试将 miRNA 作为 DN 早期检测和评估进展的生物标记物。miRNA 是小的非编码 RNA, 可阻断蛋白质翻译并诱导信使 RNA 降解, 从而充当基因表达的调节剂<sup>[19]</sup>。在糖尿病肾病的动物模型中, 已证明 miRNA 对细胞周期进程、 $\beta$  细胞功能障碍和胰岛素抵抗有一定的影响<sup>[20]</sup>。此外, 近年国外学者发现 miRNA 可改变炎症基因的转录, 刺激细胞外基质的产生, 促进胶原蛋白的产生和纤连蛋白的表达。众多研究证实, miRNA 不仅在 DN, 还与 IgA 肾病、狼疮性肾炎、多囊性肾病等疾病发病与进展机制相关<sup>[21]</sup>。但是, 现阶段已报道的研究当中, 没有发现 DN 特异性高的 miRNA。

**1.2.4 其他蛋白组学和代谢组学** 除了临床上常见的血清肌酐和尿白蛋白标记物, 近年来还发现其他蛋白组学和代谢组学生物标志物<sup>[22]</sup>。如酯化和非酯化脂肪酸、肉碱、氨基酸和氨基酸代谢产物等等。总而言之, 目前有很多这类的研究, 其中有许多研究受到样本量大小、数据分析方法和研究人群不同的客观原因所影响, 其研究结果仍需要进一步调整和分析。

## 2 糖尿病肾病的治疗进展

许多因素会促进 DN 的发病, 目前对于 DN 的治疗主要包括降糖和降压治疗, ADA 血糖控制指南建议 HbA1c 的目标为 7.0% 以下<sup>[23]</sup>, 对血糖水平的良好控制会减缓 DN 病情进展<sup>[24]</sup>。而降压治疗, 控制血压具有肾脏保护作用, 为防止 DN 的发展, ADA

建议治疗应将血压降低至 140/90 mmHg 以下<sup>[25]</sup>。但是,即使控制血糖和血压水平,也有一些糖尿病患者仍会发展为 ESRD,因此,需要探索其他新的治疗方案。对于传统治疗方法本文不再描述,下面将回顾目前新兴治疗 DN 的方法,旨在进一步推进 DN 的临床治疗及改善预后。

### 2.1 盐皮质激素受体拮抗剂

传统盐皮质激素受体拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonists, MRA)(螺内酯等)与醛固酮有类似的化学结构,在肾远曲小管和集合管的皮质段上皮细胞内与醛固酮竞争结合醛固酮受体,抑制干扰  $K^+$ - $Na^+$  交换,使  $Na^+$  和  $Cl^+$  排出增多,起到利尿作用,而  $K^+$  则被保留,降低“钾尿”的排泄。MRA 通过这一原理体内调节钠平衡,可降低蛋白尿的产生,具有肾脏保护作用<sup>[26]</sup>,但是由于不良反应较多,有产生高钾血症和其他不良反应的风险<sup>[27]</sup>,故传统 MRA 作为药物治疗 DN 作用有限。目前正在探索具有更好改善 DN 病情作用和更少不良反应的非甾体类 MRA 类药物。芬尼酮是一种正在研究中的药物,在 23 个国家和地区的 148 个地点进行了随机对照研究(Clinicaltrials.gov 编号: NCT1874431)<sup>[28]</sup>。从 2013 年 6 月至 2014 年 2 月招募 1 501 例 DN 患者,结果显示,服用不同剂量芬尼酮(7.5 mg/d ~ 20 mg/d),90 天后 UACR 相对于基线的安慰剂校正平均比值呈剂量依赖性降低。此外,近期第三代 MRA 药物正进行第三期临床试验(Clinicaltrials.gov 编号: NCT02545049),用于评估该类药物治疗 2 型糖尿病和 DN 患者是否有效和安全,该实验预计于 2021 年完成<sup>[29]</sup>。

### 2.2 内皮素 1 受体 A 拮抗剂

内皮素 1(endothelin-1, ET-1)受体激活可导致氧化应激增加,足细胞损伤,血管收缩,肾细胞损伤,肾脏炎症和纤维化。内皮素 1 受体 A 拮抗剂(endothelin-1 receptor A antagonists)通过各种机制刺激上皮-间质转化,并上调细胞因子和生长因子的产生,进而起到保护肾脏的作用<sup>[30]</sup>。但是,有报道该类物质显著增加了体液超负荷和充血性心衰的可能性<sup>[31]</sup>。近年来国外一项平行双盲研究发现,与服用安慰剂对照组相比,12 周之后,服用 0.75 mg、1.25 mg 内皮素 1 受体 A 拮抗剂类药物阿曲生坦分别将 DN 患者 UACR 降低 35% 和 38%,且 51% 和 55% 患者蛋白尿减少 30% 以上;同时,服用两种剂量药物患者胆固醇和甘油三酯均显著下降。但有较多患者因服用 1.25 mg 剂量产生较多的不良事

件而被迫停药<sup>[32]</sup>。亦有研究机构基于多种风险标志物的短期变化开发一种算法,来预测阿曲生坦对肾衰竭和心力衰竭结局的影响<sup>[33]</sup>。基于目前研究,该类物质有望降低肾脏风险,并改善蛋白尿产生,但目前仍需要更多临床研究去证实和评估其有效性。

### 2.3 减重手术及靶向治疗

由于糖尿病的发生与饮食习惯和肥胖症密切相关,最近,减重手术也是人们有所关注的一种新型疗法<sup>[34]</sup>。一项针对 985 例减重手术的最新病例对照研究表明:减重手术可使 GFR 下降  $\geq 30\%$  的风险降低 58%,血清肌酐或 ESRD 翻倍的风险降低 57%<sup>[35]</sup>。因此,随着外科技术的不断发展和优化,减重手术可能是防止严重肥胖者肾功能下降的一种选择。

自噬是哺乳动物细胞降解自身大分子和细胞器以维持自身细胞内稳态的过程<sup>[36]</sup>。近年来有报道自噬有起到保护肾脏的作用<sup>[37]</sup>,糖尿病患者自噬失调可能导致肾脏的肾小球和肾小管间质病变<sup>[38]</sup>,但目前来说,糖尿病肾病中自噬的研究较少,许多问题仍有待解决。通过调节自噬以靶向治疗糖尿病肾病,目前仍是一个巨大的挑战。

### 2.4 其他药物治疗

其他治疗 DN 的新型药物也在研究当中,如非选择性磷酸二酯酶抑制剂己酮可可碱,有研究显示该药有显著的抗蛋白尿作用,并延迟了肾小球滤过率的下降<sup>[39]</sup>;钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(sodium-dependent glucose transporters 2, SGLT-2),短期内使用 SGLT2 会影响肾小球-肾小球反馈机制,从而减轻糖尿病患者的肾脏过度滤过<sup>[40]</sup>。国外一项多达 7 000 人的临床实验(Clinicaltrials.gov 编号: NCT01131676)表明:服用安慰剂组随访过程中, DN 患者病情加重比率为 18.8%,肌酐加倍比率为 2.6%,而服用 SGLT-2 类药物依帕列净组则为 12.7% 和 1.5%<sup>[41]</sup>;Marso 等<sup>[42]</sup>研究发现, DN 患者服用胰高血糖素样肽 1 受体激动剂利拉鲁肽(4.7%)死于心血管事件比例低于安慰剂组(6.0%)。这类物质都具有改善肾脏功能的作用,其作用机制可能是多方面的,包括血糖控制,血压控制和对肾脏的直接作用等等。

## 3 展望

DN 是一种临床综合征,包括持续性白蛋白尿、GFR 持续降低、血压升高、心血管事件增加等等,随

着全球糖尿病的发病率上升, DN 的发病率仍会逐渐增加。尽管控制血糖和血压水平能有效阻止 DN 的进展, 但许多糖尿病患者会发展为 ESRD, 因此。糖尿病肾病的早期诊断和有效治疗对病情的预后至关重要。本文回顾了糖尿病肾病诊断的生物标志物及其危险因素, 并总结了目前该病目前一些新兴治疗方法, 这些都是当前和未来研究 DN 新的方向和思路。

#### [参考文献]

- [1] Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(10): 2864-2883.
- [2] Nugent RA, Fathima SF, Feigl AB, et al. The burden of chronic kidney disease on developing nations: a 21st century challenge in global health [J]. *Nephron Clin Pract*, 2011, 118(3): e269-e277.
- [3] de Gaetano M, McEvoy C, Andrews D, et al. Specialized pro-resolving lipid mediators: modulation of diabetes-associated cardio-, reno-, and retino-vascular complications [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1488.
- [4] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2016: summary of revisions [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(S1): S4-S5.
- [5] de Boer IH, Rue TC, Cleary PA, et al. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort [J]. *Arch Intern Med*, 2011, 171(5): 412-420.
- [6] American Diabetes Association. 7. Diabetes technology: standards of medical care in diabetes-2019 [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(S1): S71-S80.
- [7] Tziomalos K, Athyros VG. Diabetic nephropathy: new risk factors and improvements in diagnosis [J]. *Rev Diabet Stud*, 2015, 12(1-2): 110-118.
- [8] Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, et al. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(23): 2285-2293.
- [9] Hovind P, Tarnow L, Rossing P, et al. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study [J]. *BMJ*, 2004, 328(7448): 1105.
- [10] Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(12): 2032-2045.
- [11] Elley CR, Robinson T, Moyes SA, et al. Derivation and validation of a renal risk score for people with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(10): 3113-3120.
- [12] De Silva PM, Mohammed AK, Eakanayake EM, et al. Urinary biomarkers KIM-1 and NGAL for detection of chronic kidney disease of uncertain etiology (CKDu) among agricultural communities in Sri Lanka [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016, 10(9): e4979.
- [13] Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(7): 4135-4142.
- [14] Humphreys BD, Xu F, Sabbiseti V, et al. Chronic epithelial kidney injury molecule-1 expression causes murine kidney fibrosis [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(9): 4023-4035.
- [15] Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(12): 2032-2045.
- [16] Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(10): 2534-2543.
- [17] Garg V, Kumar M, Mahapatra HS, et al. Novel urinary biomarkers in pre-diabetic nephropathy [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2015, 19(5): 895-900.
- [18] Mitsnefes MM, Kathman TS, Mishra J, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in children with chronic kidney disease [J]. *Pediatr Nephrol*, 2007, 22(1): 101-108.
- [19] Simpson K, Wonnacott A, Fraser DJ, et al. MicroRNAs in diabetic nephropathy: from biomarkers to therapy [J]. *Curr Diab Rep*, 2016, 16(3): 35.
- [20] Nassirpour R, Raj D, Townsend R, et al. MicroRNA biomarkers in clinical renal disease: from diabetic nephropathy renal transplantation and beyond [J]. *Food Chem Toxicol*, 2016, 98(Pt A): 73-88.
- [21] Trionfini P, Benigni A, Remuzzi G. MicroRNAs in kidney physiology and disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2015, 11(1): 23-33.
- [22] Zhang Y, Zhang S, Wang G. Metabolomic biomarkers in diabetic kidney diseases: a systematic review [J]. *J Diabetes Complications*, 2015, 29(8): 1345-1351.
- [23] American Diabetes Association. 5. Glycemic targets [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(S1): S39-S46.
- [24] Muskiet MH, Smits MM, Morsink LM, et al. The gut-renal axis: Do incretin-based agents confer renoprotection in diabetes? [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2014, 10(2): 88-103.
- [25] American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(S11): S72-S80.
- [26] Brem AS, Morris DJ, Gong R. Aldosterone-induced fibrosis in the kidney: questions and controversies [J]. *Am J Kidney Dis*, 2011, 58(3): 471-479.
- [27] Hou J, Xiong W, Cao L, et al. Spironolactone add-on for preventing or slowing the progression of diabetic nephropathy: a Meta-analysis [J]. *Clin Ther*, 2015, 37(9): 2086-2103.
- [28] Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2015, 314(9): 884-894.
- [29] Ruilope LM, Agarwal R, Anker SD, et al. Design and baseline characteristics of the finerenone in reducing cardiovascular mortality and morbidity in diabetic kidney disease trial [J]. *Am J Nephrol*, 2019, 50(5): 345-356.

- 综合征患者冠状动脉介入治疗术后炎症因子水平的影响研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19(7): 799-802.
- [2] Sahlén A, Varenhorst C, Lagerqvist B, et al. Contemporary use of ticagrelor in patients with acute coronary syndrome: insights from Swedish Web System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART) [J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2016, 2(1): 5-12.
- [3] 李运丽, 王岚峰. 脂蛋白(a)与心血管疾病的研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(6): 766-768.
- [4] 杨光, 姚晓伟, 梁磊, 等. 冠心病患者 Cys-C、 $\beta$ 2-MG 水平与患者左心结构及功能的相关性分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(6): 745-747.
- [5] Merhi-Soussi F, Kwak BR, Magne D, et al. Interleukin-1 plays a major role in vascular inflammation and atherosclerosis in male apolipoprotein E-knockout mice [J]. Cardiovasc Res, 2017, 66(3): 583-593.
- [6] 郭艳杰, 孙品, 张芬, 等. 二维斑点追踪成像技术评价不同程度冠状动脉狭窄对左心室功能的研究[J]. 中国超声医学杂志, 2016, 32(6): 507-510.
- [7] 居海宁, 蒋年新, 张洁函, 等. ACS 合并糖尿病患者 GRACE 危险评分与冠状动脉病变程度及预后的关系[J]. 山东医药, 2017, 57(22): 45-47.
- [8] 符涛, 季加孚. 胃癌诊疗的热点和问题[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(1): 2-5.
- [9] Motoyama S, Ito H, Sarai M, et al. Reply: Plaque characterization by coronary computed tomography angiography and association with acute coronary syndrome[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(4): 459-460.
- [10] Afrasyab A, Qu P, Zhao Y, et al. Correlation of NLRP3 with severity and prognosis of coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome patients[J]. Heart Vessels, 2016, 31(8): 1218-1229.
- [11] Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, et al. PCSK9 inhibition-mediated reduction in Lp(a) with evolocumab: an analysis of 10 clinical trials and the LDL receptor's role[J]. J Lipid Res, 2016, 57(6): 1086-1096.
- [12] 李红艳. 冠心病患者 PCSK9 和脂蛋白(a)水平与冠状动脉病变程度的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(6): 607-610.
- [13] 张林芳, 严宏莉, 陈欣, 等. 血液灌流联合血液透析对慢性肾衰竭患者炎症因子及 Hcy、PTH、 $\beta$ 2-MG 的影响[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(10): 1919-1921.
- [14] 魏明明, 李甦, 张少青, 等. 腹膜透析联合血液透析对终末期肾脏疾病患者心血管病变的改善作用[J]. 临床肾脏病杂志, 2016, 16(4): 224-227.
- [15] 林小晶, 鲁林, 王晓慧. 炎症因子 chemerin 在有氧运动改善动脉粥样硬化大鼠血脂和主动脉硬化中的作用[J]. 上海体育学院学报, 2017, 41(4): 49-56.
- [16] 陈英, 张文玲, 黄涛, 等. 炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-17 与类风湿关节炎并发动脉粥样硬化的关系[J]. 免疫学杂志, 2017, 33(3): 90-94.
- (此文编辑 曾学清)
- 
- (上接第 691 页)
- [30] Gagliardini E, Zoja C, Benigni A. Et and diabetic nephropathy: preclinical and clinical studies [J]. Semin Nephrol, 2015, 35(2): 188-196.
- [31] Mann JF, Green D, Jamerson K, et al. Avosentan for overt diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(3): 527-535.
- [32] de Zeeuw D, Coll B, Andress D, et al. The endothelin antagonist atrasentan lowers residual albuminuria in patients with type 2 diabetic nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol, 2014, 25(5): 1083-1093.
- [33] Schievink B, de Zeeuw D, Smink PA, et al. Prediction of the effect of atrasentan on renal and heart failure outcomes based on short-term changes in multiple risk markers[J]. Eur J Prev Cardiol, 2016, 23(7): 758-768.
- [34] Friedman AN, Wolfe B. Is bariatric surgery an effective treatment for type ii diabetic kidney disease? [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2016, 11(3): 528-535.
- [35] Chang AR, Chen Y, Still C, et al. Bariatric surgery is associated with improvement in kidney outcomes [J]. Kidney Int, 2016, 90(1): 164-171.
- [36] Shintani T, Klionsky DJ. Autophagy in health and disease: a double-edged sword [J]. Science, 2004, 306(5698): 990-995.
- [37] Kume S, Koya D. Autophagy: a novel therapeutic target for diabetic nephropathy[J]. Diabetes Metab J, 2015, 39(6): 451-460.
- [38] Yang D, Livingston MJ, Liu Z, et al. Autophagy in diabetic kidney disease: regulation, pathological role and therapeutic potential [J]. Cell Mol Life Sci, 2018, 75(4): 669-688.
- [39] Donate-Correa J, Tagua VG, Ferri C, et al. Pentoxifylline for renal protection in diabetic kidney disease. a model of old drugs for new horizons [J]. J Clin Med, 2019, 8(3): 287.
- [40] Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus[J]. Circulation, 2014, 129(5): 587-597.
- [41] Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2016, 375(4): 323-334.
- [42] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. N Engl J Med, 2016, 375(4): 311-322.
- (此文编辑 朱雯霞)