

血清脂蛋白(a)、 β_2 微球蛋白和肿瘤坏死因子 α 水平与急性冠状动脉综合征患者冠状动脉病变程度的关系

党晶艺¹, 郝启萌¹, 蒋娜², 陈江红¹

(1. 空军军医大学唐都医院心内科, 陕西省西安市 710000; 2. 甘肃省人民医院心内科, 甘肃省兰州市 730000)

[关键词] 脂蛋白(a); β_2 微球蛋白; 肿瘤坏死因子 α ; 急性冠状动脉综合征; 冠状动脉病变程度; 动脉粥样硬化

[摘要] **目的** 观察血清脂蛋白(a) [Lp(a)]、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平与急性冠状动脉综合征(ACS)患者冠状动脉病变程度的关系,分析其临床意义。**方法** 收集2015年6月至2018年6月入院确诊为ACS患者87例,其中54例为不稳定型心绞痛(UA),33例为急性心肌梗死(AMI),另选取同期年龄、性别基本匹配的健康者32例作为对照组。检测所有受试者血清Lp(a)、 β_2 -MG和TNF- α 水平,分析其与冠状动脉病变程度的关系。**结果** 与对照组相比,ACS患者血清中Lp(a)、 β_2 -MG和TNF- α 水平均显著上升($P < 0.05$),且AMI组血清中Lp(a)、TNF- α 水平均显著高于UA组($P < 0.05$)。随着冠状动脉病变支数和修正Gensini积分等级的增加,ACS患者血清中Lp(a)、 β_2 -MG和TNF- α 水平也随之上升($P < 0.05$)。Pearson相关分析显示,血清Lp(a)、 β_2 -MG、TNF- α 水平分别与ACS患者冠状动脉病变支数、修正Gensini积分等级呈正相关($P < 0.05$)。Logistic回归分析表明,除常规ACS影响因素外,血清Lp(a)、 β_2 -MG、TNF- α 水平是ACS的独立风险因素。**结论** ACS患者血清Lp(a)、 β_2 -MG和TNF- α 水平与ACS患者冠状动脉病变程度呈正相关;随着ACS患者病情加剧,血清Lp(a)、 β_2 -MG和TNF- α 水平也随之上升。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Relationship between serum lipoprotein (a), β_2 -microglobulin and tumor necrosis factor- α levels and degree of coronary artery lesion in patients with acute coronary syndrome

DANG Jingyi¹, HAO Qimeng¹, JIANG Na², CHEN Jianghong¹

(1. Department of Cardiology, Tangdu Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710000, China;

2. Department of Cardiology, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou, Gansu 730000, China)

[KEY WORDS] lipoprotein(a); β_2 -microglobulin; tumor necrosis factor- α ; acute coronary syndrome; degree of coronary artery lesion; atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To observe the relationship between serum lipoprotein (a) [Lp(a)], β_2 -microglobulin (β_2 -MG) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels and degree of coronary artery lesion in patients with acute coronary syndrome (ACS), and to analyze their clinical significance. **Methods** A total of 87 patients diagnosed as ACS from June 2015 to June 2018 was collected, including 54 cases of unstable angina pectoris (UA) and 33 cases of acute myocardial infarction (AMI). Another 32 healthy person with basically matched age and gender in the same period were selected as control group. The levels of serum Lp(a), β_2 -MG and TNF- α were detected in all subjects, and the relationship between their levels and degree of coronary artery lesion was analyzed. **Results** Compared with control group, serum levels of Lp(a), β_2 -MG and TNF- α in ACS patients were increased significantly ($P < 0.05$), and serum levels of Lp(a) and TNF- α in AMI group were significantly higher than those in UA group ($P < 0.05$). With the increase of coronary artery lesion number and modified Gensini score grading, the serum levels of Lp(a), β_2 -MG and TNF- α in ACS patients were also in-

[收稿日期] 2019-06-13

[修回日期] 2019-08-26

[基金项目] 空军军医大学唐都医院骨干人才资助基金(2017-22)

[作者简介] 党晶艺, 硕士, 研究方向为冠心病、高血压病和心律失常, E-mail 为 maozoua@163.com。通信作者陈江红, 硕士, 主治医师, 研究方向为冠心病和高血压病, E-mail 为 1578612717@qq.com。

creased ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum Lp(a), $\beta 2$ -MG and TNF- α levels were positively correlated with the number of coronary lesions and the modified Gensini score grading in ACS patients, respectively ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that serum Lp(a), $\beta 2$ -MG and TNF- α levels were independent risk factors for ACS, in addition to the conventional influencing factors of ACS. **Conclusions** Serum levels of Lp(a), $\beta 2$ -MG and TNF- α in ACS patients are positively correlated with the degree of coronary artery lesions. With the disease aggravation of ACS patients, serum levels of Lp(a), $\beta 2$ -MG and TNF- α also rise.

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂或侵袭,并激发完全或不完全闭塞性血栓形成成为病理基础的一类临床综合征,主要有不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)和急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)等^[1]。ACS患者临床表现为发作性胸痛、胸闷等,会引起心律失常,严重会导致心力衰竭甚至猝死,近年来其发病率逐年升高,严重威胁患者生存时间和生活质量^[2]。研究表明血清脂蛋白(a)[lipoprotein(a), Lp(a)]是心血管疾病的独立影响因素, $\beta 2$ 微球蛋白($\beta 2$ -microglobulin, $\beta 2$ -MG)与冠心病临床表型及病死率密切相关,肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)作为炎症反应中关键因子参与动脉粥样硬化的发生发展^[3-5]。本研究旨在探究上述血清因子与ACS患者冠状动脉

病变程度的关系,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

收集2015年6月至2018年6月入院确诊为ACS患者87例,其中54例为UA,33例为AMI,另选取同期年龄、性别基本匹配的健康者32例作为对照组。3组受试者基础资料方面无显著差异($P > 0.05$;表1),具有可比性。对照组受试者为不明原因胸痛者,但心电图检查正常。排除合并重要器官(肝、肺、肾)疾病、其他类型心脏病、恶性肿瘤、精神障碍、免疫疾病、依从性差、造影剂过敏者。本研究已通过医院伦理委员会批准,所有受试者均知情且同意参与本次研究。

表 1. 3 组受试者一般资料

Table 1. General information of three groups of subjects

分组	<i>n</i>	年龄 (岁)	男性 [例(%)]	体质指数 (kg/m ²)	吸烟史 [例(%)]	饮酒史 [例(%)]	高血压史 [例(%)]	糖尿病史 [例(%)]
对照组	32	62.55±6.52	19(59.38)	22.32±1.52	9(28.13)	11(34.38)	13(40.63)	6(18.75)
UA组	54	61.37±8.65	34(62.96)	22.43±1.59	19(35.19)	23(44.23)	23(44.23)	11(21.15)
AMI组	33	63.24±9.54	18(54.55)	22.84±1.71	11(33.33)	13(39.40)	16(48.48)	7(21.21)
<i>F</i> 或 χ^2		0.544	0.605	0.987	0.461	0.568	0.457	0.064
<i>P</i>		0.582	0.739	0.376	0.794	0.753	0.796	0.969

1.2 冠状动脉造影术

所有受试者采用Judkins法进行冠状动脉造影,其中左冠状动脉至少投照4个角度,右冠状动脉至少投照2个相互垂直角度,并由2名心外科专业医师独立评判造影结果,共同协商出最终结果^[6]。造影结果显示至少1条冠状动脉血管管腔狭窄程度 $\geq 50\%$ 即为冠心病,冠状动脉血管包括左主干、左前降支、左回旋支和右冠状动脉。

1.3 诊断标准

UA:静息性心绞痛,发作时心电图出现可恢复性ST段压低且T波改变,心肌酶谱无异常,冠状动脉造影诊断为冠心病;AMI:满足临床缺血性胸痛症

状及胸痛持续时间超过30 min,心电图出现典型缺血变化及心肌酶谱异常,且冠状动脉造影诊断为冠心病^[7]。

1.4 冠状动脉病变程度判断标准

根据冠状动脉病变支数和修正的Gensini积分判断冠状动脉病变程度,其中冠状动脉病变支数分为1支、2支、3支及多支病变。修正的Gensini积分根据冠状动脉管腔狭窄程度和部位计分,管腔狭窄程度0%~25%计1分,26%~50%计2分,51%~75%计3分,76%~99%计4分,100%计5分;每支冠状动脉病变血管计分为各处病变计分之和;最后得分为狭窄程度得分与每支冠状动脉病变总分的

乘积,其病变程度分为4个等级:G1(1~4分)、G2(5~9分)、G3(10~19分)、G4(≥ 20 分)^[8]。

1.5 血清 Lp(a)、 $\beta 2$ -MG 和 TNF- α 检测

所有受试者于冠状动脉造影前空腹取静脉血 5 mL, 2 000 r/min 离心 5 min, 取上清保存于 -80 °C 备用。采用免疫比浊法检测血清 Lp(a)、 $\beta 2$ -MG 的含量, 采用 ELISA 法检测血清中 TNF- α 的含量。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件对数据进行统计学分析, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 *t* 检验或 *F* 检验; 计数资料以率、构成比表示, 采用卡方检验; 相关性采用 Pearson 相关分析; 单因素分析有统计学意义的则纳入多因素分析, 多因素分析采用 Logistic 回归模型。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同组血清中 Lp(a)、 $\beta 2$ -MG、TNF- α 水平的比较

与对照组相比, UA 组和 AMI 组血清中 Lp(a)、 $\beta 2$ -MG、TNF- α 水平均显著上升 ($P < 0.05$), 且 AMI 组血清中 Lp(a)、TNF- α 水平均显著高于 UA 组 ($P < 0.05$; 表 2)。

表 2. 不同组血清中 Lp(a)、 $\beta 2$ -MG、TNF- α 水平的比较

Table 2. Comparison of serum Lp(a), $\beta 2$ -MG and TNF- α levels in different groups

分组	<i>n</i>	Lp(a) (mg/L)	$\beta 2$ -MG (mg/L)	TNF- α (ng/L)
对照组	32	189.42 \pm 24.61	2.17 \pm 0.71	2.23 \pm 0.88
UA 组	54	264.29 \pm 29.04 ^a	3.21 \pm 1.13 ^a	6.17 \pm 2.06 ^a
AMI 组	33	297.64 \pm 31.72 ^{ab}	3.52 \pm 1.29 ^a	9.34 \pm 2.55 ^{ab}
<i>F</i>		122.453	14.151	105.604
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

a 为 $P < 0.05$, 与对照组相比; b 为 $P < 0.05$, 与 UA 组相比。

2.2 ACS 患者冠状动脉病变支数与血清 Lp(a)、 $\beta 2$ -MG、TNF- α 水平的关系

87 例 ACS 患者中 12 例为 1 支病变, 35 例为 2 支病变, 29 例为 3 支病变, 11 例为多支病变, 不同病变支数患者血清中 Lp(a)、 $\beta 2$ -MG、TNF- α 水平均具有显著性差异 ($P < 0.05$), 随着病变支数的增加, 患者血清上述因子水平也随之增加(表 3)。

2.3 ACS 患者修正 Gensini 积分与血清 Lp(a)、 $\beta 2$ -MG、TNF- α 水平的关系

ACS 患者中 9 例为修正 Gensini 积分 G1 级, 44

例为 G2 级, 28 例为 G3 级, 6 例为 G4 级, 不同修正 Gensini 积分等级患者血清中 Lp(a)、 $\beta 2$ -MG、TNF- α 水平均具有显著性差异 ($P < 0.05$; 表 4), 随着修正 Gensini 积分等级的增加, 患者血清上述因子水平也随之增加。

表 3. ACS 患者冠状动脉病变支数与血清 Lp(a)、 $\beta 2$ -MG、TNF- α 水平的关系

Table 3. Relationship among number of coronary artery lesions and serum Lp(a), $\beta 2$ -MG and TNF- α levels in ACS patients

病变支数	<i>n</i>	Lp(a) (mg/L)	$\beta 2$ -MG (mg/L)	TNF- α (ng/L)
1 支	12	207.68 \pm 29.63	2.33 \pm 1.18	3.34 \pm 0.94
2 支	35	222.41 \pm 30.71	2.69 \pm 1.14	4.92 \pm 1.67
3 支	29	259.94 \pm 31.67	3.25 \pm 1.37	6.74 \pm 1.83
多支	11	286.24 \pm 29.54	3.67 \pm 1.25	8.94 \pm 2.14
<i>F</i>		20.551	3.013	26.496
<i>P</i>		0.000	0.035	0.000

表 4. ACS 患者修正 Gensini 积分与血清 Lp(a)、 $\beta 2$ -MG、TNF- α 水平的关系

Table 4. Relationship among modified Gensini score and serum Lp(a), $\beta 2$ -MG and TNF- α levels in ACS patients

修正 Gensini 积分等级	<i>n</i>	Lp(a) (mg/L)	$\beta 2$ -MG (mg/L)	TNF- α (ng/L)
G1	9	201.52 \pm 28.16	2.42 \pm 1.05	3.26 \pm 1.08
G2	44	231.28 \pm 29.84	2.67 \pm 1.23	5.51 \pm 1.24
G3	28	247.43 \pm 30.63	3.31 \pm 1.11	7.23 \pm 1.92
G4	6	279.11 \pm 31.27	3.53 \pm 1.38	9.05 \pm 2.47
<i>F</i>		9.775	2.723	23.673
<i>P</i>		0.000	0.049	0.000

2.4 相关性分析

Pearson 相关分析结果显示, 血清 Lp(a)、 $\beta 2$ -MG、TNF- α 水平分别与 ACS 患者冠状动脉病变支数、修正 Gensini 积分等级呈正相关 ($P < 0.05$; 表 5)。

2.5 ACS 影响因素的回归分析

以 ACS 患者为研究对象, 分析 ACS 影响因素, 赋值情况见表 6, 结果显示年龄、体质指数、高血压、糖尿病、吸烟、血清 Lp(a)、 $\beta 2$ -MG、TNF- α 水平等是 ACS 的独立影响因素 ($P < 0.05$; 表 7)。

3 讨论

ACS 是冠心病中比较严重的类型, 常见于老

表 5. 血清 Lp(a)、 β 2-MG、TNF- α 水平与 ACS 患者冠状动脉病变程度的相关性Table 5. Correlation among serum Lp(a), β 2-MG and TNF- α levels and degree of coronary artery lesions in ACS patients

项目	Lp(a)		β 2-MG		TNF- α	
	r	P	r	P	r	P
UA 组						
病变支数	0.337	0.008	0.515	0.013	0.519	0.026
修正 Gensini 积分等级	0.354	0.043	0.585	0.000	0.435	0.000
AMI 组						
病变支数	0.281	0.032	0.674	0.006	0.625	0.000
修正 Gensini 积分等级	0.468	0.000	0.539	0.015	0.613	0.018

表 6. 变量赋值

Table 6. Assignment of variables

变量	赋值
年龄	≤ 65 岁为 0, >65 岁为 1
性别	女=0, 男=1
体质指数	<18.5 kg/m ² 为 1, 18.5 ~ 23.9 kg/m ² 为 2, >23.9 kg/m ² 为 3
高血压	无=0, 有=1
糖尿病	无=0, 有=1
吸烟	无=0, 有=1
饮酒	无=0, 有=1
Lp(a)	\leq 对照组均值为 0, $>$ 对照组均值为 1
β 2-MG	\leq 对照组均值为 0, $>$ 对照组均值为 1
TNF- α	\leq 对照组均值为 0, $>$ 对照组均值为 1

表 7. 二分类 Logistic 回归分析 ACS 影响因素

Table 7. Binary Logistic regression analysis of influencing factors for ACS

因素	β 值	S. E 值	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
年龄	1.352	0.526	6.607	3.865	1.379 ~ 10.837	0.011
性别	-0.124	0.057	4.733	0.883	0.790 ~ 0.988	0.030
体质指数	0.865	0.323	7.172	2.375	1.261 ~ 4.473	0.008
高血压	1.142	0.426	7.186	3.133	1.359 ~ 7.221	0.008
糖尿病	1.059	0.465	5.187	2.883	1.159 ~ 7.174	0.023
吸烟	1.237	0.584	4.487	3.445	1.097 ~ 10.823	0.035
饮酒	-0.256	0.137	3.492	0.774	0.592 ~ 1.013	0.062
Lp(a)	0.836	0.216	14.98	2.307	1.511 ~ 3.523	0.000
β 2-MG	0.624	0.172	13.162	1.866	1.332 ~ 2.615	0.000
TNF- α	0.517	0.153	11.418	1.677	1.242 ~ 2.263	0.001

年、男性、绝经后女性、吸烟、高血压、糖尿病、高脂

血症、腹型肥胖及有早发冠心病家族史的患者^[9]。大多数 ACS 都是以冠状动脉粥样硬化为病变基础,动脉粥样硬化是由脂质代谢障碍引起的,当内膜出现脂质和糖类积聚、出血及血栓形成时,会诱发纤维组织增生和钙质沉着,最终导致动脉壁增厚、管腔狭窄,因此冠状动脉病变程度判断主要由冠状动脉病变数量和血管腔狭窄程度两个方面组成^[10]。本研究采用修正的 Gensini 积分可更全面评价不同阶段冠状动脉病变情况。

血清 Lp(a) 是肝脏合成的一种蛋白,可以阻止血管内血块溶解,促进动脉粥样硬化形成,其水平持续升高与心血管疾病有密切关系。研究表明 Lp(a) 是纤维蛋白溶解酶的竞争性抑制剂,与血管内皮细胞结合后可促进血栓的形成,还可以抑制纤溶酶原的活性,抑制血栓溶解,引起纤溶系统的紊乱^[11-12]。 β 2-MG 是人体白细胞抗原分子的一个 β 轻链,参与淋巴细胞表面识别,并与细胞受体有关,99.9% 被肾小球重吸收,是早期肾脏损伤的敏感指标,动脉粥样硬化引起血管腔狭窄,加剧机体缺血状况,诱发脏器出现损伤,肾脏由于肾小球动脉硬化发生损伤后通透性会发生改变,因此推断 β 2-MG 可能与 ACS 有关^[13-14]。目前研究认为炎症反应在动脉粥样硬化过程中有重要作用,动脉出现损伤时会诱导巨噬细胞发生浸润和活化,增加斑块破裂风险,参与动脉粥样硬化的发生,而 TNF- α 是炎症反应中重要的细胞因子,由此推测 TNF- α 参与动脉粥样硬化发生过程^[15-16]。

本研究发现 ACS 患者血清中 Lp(a)、 β 2-MG、TNF- α 水平显著高于对照组,表明 Lp(a)、 β 2-MG、TNF- α 水平与动脉粥样硬化的发展有关。多因素 Logistic 回归分析显示,除常规 ACS 影响因素外,血清 Lp(a)、 β 2-MG、TNF- α 水平是 ACS 的独立风险因素。通过分析 Lp(a)、 β 2-MG、TNF- α 水平与 ACS 病变程度的关系,发现 Lp(a)、 β 2-MG、TNF- α 水平与 ACS 患者病变支数及修正的 Gensini 积分等级呈正相关,揭示临床可通过监测患者血清 Lp(a)、 β 2-MG、TNF- α 水平了解 ACS 患者病情严重程度。

综上所述,ACS 患者血清 Lp(a)、 β 2-MG、TNF- α 水平与 ACS 患者病变程度呈正相关,ACS 患者病情加剧,血清 Lp(a)、 β 2-MG、TNF- α 水平也随之上升。但本研究样本量较小,后续还需扩大样本量深入观察讨论。

[参考文献]

[1] 梁茜,杨希立,张健瑜,等. 替格瑞洛对糖尿病合并急性冠脉

- 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、 β 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、 β 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- α 、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)