

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.34.016

文章编号: 1005-8982 (2018) 34-0078-06

二肽基肽酶 4 抑制剂对早期糖尿病慢性肾脏疾病患者 $\beta 2$ 微球蛋白水平的影响

陈庆云, 焦林娟

(河南省南阳市第二人民医院 肾病风湿免疫科, 河南 南阳 473012)

摘要: 目的 观察二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制剂对早期糖尿病慢性肾脏疾病 (CKD) 患者 $\beta 2$ 微球蛋白 ($\beta 2$ -MG) 水平的影响。**方法** 选取早期 CKD 患者 (CKD 组) 72 例、正常蛋白尿糖尿病患者 (DM 组) 80 例及体检健康者 (NC 组) 80 例, 收集各组入组时的临床资料和生化指标并比较。另根据入院先后顺序将 CKD 组分为常规亚组和 DPP-4 亚组各 36 例, 两组均采用糖尿病饮食管理、运动治疗, 在控制血糖、血脂、血压的基础上, DPP-4 组给予 DPP-4 抑制剂 5 mg, 1 次/d, 持续 12 周。比较两亚组治疗前后生化指标和炎症因子浓度的变化。采用 Pearson 相关分析 $\beta 2$ -MG 与其他临床资料的相关性, 采用多元线性回归分析 $\beta 2$ -MG 的影响因素。**结果** ① CKD 组和 DM 组 BMI、FPG、2 h PG、HbA1c、24 h UAlb、IL-6、TNF- α 及 $\beta 2$ -MG 均高于 NC 组 ($P < 0.05$), 且 CKD 组 2 h PG、24 h UAlb、IL-6、TNF- α 及 $\beta 2$ -MG 均高于 DM 组 ($P < 0.05$); ② 与治疗前比较, 两亚组 FPG、2 h PG、HbA1c 及 24 h UAlb 均降低 ($P < 0.05$), 治疗后 DPP-4 亚组 FPG、2 h PG、HbA1c 及 24 h UAlb 均低于常规亚组 ($P < 0.05$); ③ 与治疗前比较, 两亚组 IL-6、TNF- α 及 $\beta 2$ -MG 均降低 ($P < 0.05$), 治疗后 DPP-4 亚组 IL-6、TNF- α 及 $\beta 2$ -MG 均低于常规亚组 ($P < 0.05$); ④ Pearson 相关分析发现, 糖尿病病程、BMI、2 h PG、HbA1c、24 h UAlb、IL-6、TNF- α 与 $\beta 2$ -MG 水平相关 ($P < 0.05$)。多元线性回归分析显示, 糖尿病病程和 HbA1c 是早期 CKD 患者 $\beta 2$ -MG 的影响因素 ($P < 0.05$)。**结论** DPP-4 抑制剂可以有效降低早期 CKD 患者血糖水平, 降低 $\beta 2$ -MG 水平, 消除或控制促炎因素, 减轻肾小管损伤, 进而延缓 CKD 进一步发展。

关键词: 糖尿病肾病; 二肽基肽酶 4; $\beta 2$ 微球蛋白

中图分类号: R587.2

文献标识码: A

Influence of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on $\beta 2$ -microglobulin in patients with early diabetic chronic renal disease

Qing-yun Chen, Lin-juan Jiao

(Department of Nephrology, Rheumatology and Immunology, Nanyang Second People's Hospital, Nanyang, Henan 473012, China)

Abstract: Objective To observe the influence of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors on $\beta 2$ -microglobulin ($\beta 2$ -MG) in patients with early diabetic chronic kidney disease (CKD). **Methods** In this study, 72 patients with early CKD (CKD group), 80 diabetic patients with normal urine albumin (DM group) and 80 normal healthy persons (NC group) were selected. The clinical data and biochemical parameters were collected and compared among the three groups. Then the CKD group was divided into a conventional subgroup and a DPP-4 subgroup with 36 in each subgroup; both subgroups adopted the diabetic diet, exercise programs, on the base of control of their blood glucose, lipids and blood pressure; the patients in the DPP-4 subgroup were treated with DPP-4 inhibitors 5 mg per day for 12 weeks. The biochemical indicators and inflammatory factors were compared between the two

收稿日期: 2018-05-08

subgroups before and after treatment. The factors influencing $\beta 2$ -MG were analyzed by multivariate linear regression analysis. **Results** The levels of BMI, FPG, 2-h PG, HbA1c, 24-h UAlb, IL-6, TNF- α and $\beta 2$ -MG in the CKD group and the DM group were higher than those in the NC group ($P < 0.05$); and the levels of 2-h PG, 24-h UAlb, IL-6, TNF- α and $\beta 2$ -MG in the CKD group were higher than those in the DM group ($P < 0.05$). In both CKD subgroups, the levels of FPG, 2-h PG, HbA1c and 24-h UAlb were reduced after treatment compared to the pre-treatment levels ($P < 0.05$); after treatment the FPG, 2-h PG, HbA1c and 24-h UAlb levels in the DPP-4 subgroup were lower than those in the conventional subgroup ($P < 0.05$). Compared with pre-treatment values, the post-treatment levels of IL-6, TNF- α and $\beta 2$ -MG were reduced in both CKD subgroups ($P < 0.05$); after treatment the levels of IL-6, TNF- α and $\beta 2$ -MG in the DPP-4 subgroup were lower than those in the conventional subgroup ($P < 0.05$). $\beta 2$ -MG level was positively correlated with DM course, BMI, 2-h PG, HbA1c, 24-h UAlb, IL-6 and TNF- α levels ($P < 0.05$). DM course and HbA1c were the influencing factors for $\beta 2$ -MG in the patients with early CKD ($P < 0.05$). **Conclusions** DPP-4 inhibitors can effectively reduce blood glucose level in the patients with early CKD, and lower $\beta 2$ -MG level, eliminate or control pro-inflammatory factors, reduce the damage of renal tubules, and therefore delay the development of CKD.

Keywords: diabetic nephropathies; dipeptidyl peptidase 4; beta 2-microglobulin

糖尿病慢性肾脏疾病 (chronic kidney disease, CKD) 是糖尿病最严重和最常见的慢性微血管并发症, 约占全部并发症的 20% ~ 30%, 是糖尿病患者肾功能衰竭的主要原因^[1]。CKD 的发病机制至今仍未完全清楚, 而炎症机制是大部分学者比较认同的机制之一。 $\beta 2$ 微球蛋白 ($\beta 2$ -MG) 是淋巴细胞、血小板、多形核细胞等体内有核细胞产生的一种球蛋白, 是反映肾小管重吸收功能的重要指标^[2]。在正常情况下, 尿液中的 $\beta 2$ -MG 微乎其微, 在肾功能受损害时, 大量 $\beta 2$ -MG 在体内滞留, 血清中 $\beta 2$ -MG 浓度可为正常人的 20 ~ 40 倍, 意味着肾小管功能损伤严重, 肾小管滤过负荷增加。另外, 血清中 $\beta 2$ -MG 的浓度的测量不受机体其他因素的影响, 因此可以准确地评估肾脏损伤^[3]。二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制剂列为 2 型糖尿病 (T2DM) 治疗的一线药物, 已广泛应用于 T2DM 的临床治疗中。近年来研究^[4]发现, DPP-4 抑制剂除能促进胰岛素分泌, 抑制胰升血糖素释放等多种机制控制血糖外, 还存在调节炎症反应的作用, 为多种非特异性炎症疾病提供了新思路, 但目前国内此方面的相关研究很少涉及。鉴于此, 本研究通过观察 DPP-4 抑制剂治疗后早期 CKD 患者 $\beta 2$ -MG 的水平变化, 探讨其在早期 CKD 患者肾脏保护方面的作用, 旨在为临床应用提供临床方面的数据, 为保护肾脏提供可靠数据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2015 年 1 月—2017 年 1 月河南省南阳市第二人民医院内分泌门诊就诊的早期患者 (CKD 组)

72 例。其中, 男性 34 例, 女性 38 例; 年龄 45 ~ 65 岁, 平均 (50.65 ± 4.57) 岁; 糖尿病病程 5 ~ 12 年, 平均 (7.19 ± 2.08) 年; 均出现持续性微量白蛋白尿, 尿白蛋白排泄率 (UAER) 30 ~ 300 mg/24 d。同期选取该院糖尿病正常蛋白尿患者 (DM 组) 80 例。其中, 男性 39 例, 女性 41 例, 年龄 44 ~ 66 岁, 平均 (51.00 ± 4.78) 岁; 糖尿病病程 5 ~ 13 年, 平均 (7.22 ± 2.18) 年, UAER < 30 mg/d。糖尿病均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准。排除标准: ① T1DM、成人隐匿性自身免疫性糖尿病及其他特殊类型糖尿病; ② 合并恶性肿瘤、严重肝肾功能障碍、急性感染、外伤等应激状态者; ③ 合并肝、肾疾病; ④ 合并高血压肾病; ⑤ 合并各种肾小球肾炎; ⑥ 服用过影响肾脏功能的药物; ⑦ 合并肾淀粉样病变。另选取同期体检健康者 80 名作为健康对照组 (NC 组), 均无心血管、内分泌、泌尿系统疾病。其中, 男性 35 例, 女性 45 例; 年龄 44 ~ 63 岁, 平均 (50.71 ± 4.14) 岁。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 根据入院先后顺序将 CKD 组患者随机分为常规亚组和 DPP-4 亚组, 各 36 例。常规亚组采用降糖、抗凝、调脂、降血压等基础治疗, 口服格列美脲 2 mg、肠溶阿司匹林 100 mg、瑞舒伐他汀 10 mg, 3 种药物均 1 次/d; DPP-4 亚组在此基础上给予 DPP-4 抑制剂 5 mg, 1 次/d (中美上海施贵宝制药有限公司, 规格: 每片 5 mg, 国药准字: J20150066)。所有患者均进行糖尿病饮食管理、运动治疗, 疗程共计 12 周。

1.2.2 指标测定 收集患者的性别、年龄、糖尿病病程, 测量身高、体重、血压, 计算 BMI。分别于治疗

前和治疗 12 周后于门诊行标准 75 g OGTT 检查 FPG 和 2 h PG。抽取空腹静脉血,检测 HbA1c、血脂、肝肾功能、TNF- α 、IL-6 及 β 2-MG。血糖、血脂及肝肾功能均采用 AU 5400 全自动生化分析仪,以酶法测定(日本奥林巴斯公司生产)。HbA1c 采用 Variant II 糖化血红蛋白分析仪,以高效液相色谱法测定(美国 Bio Rad 公司生产)。TNF- α 、IL-6 及 β 2-MG 采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒购自德国欧蒙试剂诊断公司,严格按照试剂盒操作说明书进行,批内差异 < 10%,批间差异 < 15%。另留取 24 h 尿,化学法测定 UAlb,并计算 UAlb/Cr。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用方差分析,在方

差分析有意义的基础上,再采用 LSD- t 检验进行两两比较,治疗前后比较采用配对 t 检验,计数资料以率 (%) 表示,比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析 β 2-MG 与其他临床资料的相关性,采用多元线性回归分析 β 2-MG 的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组入组时临床资料和生化指标的比较

CKD 组和 DM 组 BMI、FPG、2 h PG、HbA1c、24 h UAlb、IL-6、TNF- α 及 β 2-MG 均高于 NC 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),CKD 组 2 h PG、24 h UAlb、IL-6、TNF- α 及 β 2-MG 均高于 DM 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组入组时临床资料和生化指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄 / 岁	BMI / (kg/m ²)	SBP/mmHg	DBP/mmHg	FPG / (mmol/L)	2 h PG / (mmo/L)
NC 组	80	50.71 \pm 4.14	22.82 \pm 2.06	122.08 \pm 15.76	85.88 \pm 8.33	4.31 \pm 0.38	5.21 \pm 0.76
DM 组	80	51.00 \pm 4.78	24.59 \pm 2.79 ¹⁾	124.48 \pm 18.39	86.83 \pm 8.76	8.23 \pm 1.59 ¹⁾	9.59 \pm 1.80 ¹⁾
CKD 组	72	50.65 \pm 4.57	24.65 \pm 2.77 ¹⁾	123.96 \pm 16.85	87.61 \pm 8.50	8.29 \pm 1.49 ¹⁾	10.96 \pm 2.07 ¹⁾²⁾
<i>F</i> 值		0.685	12.994	0.436	0.785	253.766	263.974
<i>P</i> 值		0.505	0.000	0.647	0.457	0.000	0.000
组别	<i>n</i>	HbA1c/%	TC / (mmol/L)	TG / (mmol/L)	LDL-C / (mmol/L)	HDL-C / (mmol/L)	Scr / (μ mol/L)
NC 组	80	5.23 \pm 0.52	4.88 \pm 1.02	1.62 \pm 0.46	2.91 \pm 0.69	1.70 \pm 0.34	94.29 \pm 30.00
DM 组	80	8.43 \pm 1.38 ¹⁾	5.03 \pm 1.08	1.69 \pm 0.42	2.95 \pm 0.83	1.68 \pm 0.40	95.84 \pm 30.52
CKD 组	72	9.54 \pm 1.37 ¹⁾²⁾	5.05 \pm 1.03	1.59 \pm 0.48	2.96 \pm 0.84	1.73 \pm 0.31	94.72 \pm 30.80
<i>F</i> 值		290.604	0.618	0.988	0.088	0.382	0.055
<i>P</i> 值		0.000	0.540	0.374	0.916	0.683	0.946
组别	<i>n</i>	BUN / (mmo/L)	24 hUAlb/mg	IL-6 / (ng/L)	TNF- α / (ng/L)	β 2-MG / (mg/L)	
NC 组	80	5.29 \pm 1.39	20.68 \pm 12.97	1.33 \pm 0.50	13.45 \pm 2.75	0.41 \pm 0.20	
DM 组	80	5.16 \pm 1.71	24.75 \pm 12.88 ¹⁾	1.88 \pm 0.80 ¹⁾	19.80 \pm 4.21 ¹⁾	2.39 \pm 0.53 ¹⁾	
CKD 组	72	5.62 \pm 1.44	58.20 \pm 21.74 ¹⁾²⁾	3.54 \pm 0.81 ¹⁾²⁾	25.57 \pm 3.44 ¹⁾²⁾	3.18 \pm 0.85 ¹⁾²⁾	
<i>F</i> 值		1.817	120.680	193.966	225.381	469.277	
<i>P</i> 值		0.165	0.000	0.000	0.000	0.000	

注: 1) 与 NC 组比较, $P < 0.05$; 2) 与 DM 组比较, $P < 0.05$

2.2 两亚组治疗前后生化指标的比较

与治疗前比较,治疗后两组 FPG、2 h PG、HbA1c 及 24 h UAlb 均较治疗前降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),治疗后 DPP-4 亚组 FPG、2 h PG、HbA1c 及 24 h UAlb 均低于常规亚组,差异有统计学意义

($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两亚组治疗前后炎症因子水平的比较

由表 3 可见,与治疗前比较,治疗后两组 IL-6、TNF- α 及 β 2-MG 均较治疗前降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),治疗后 DPP-4 亚组 IL-6、TNF- α 及

表 2 两亚组治疗前后生化指标的比较 ($n=36, \bar{x} \pm s$)

组别	FPG/ (mmol/L)	2 h PG/ (mmo/L)	HbA1c/%	TC/ (mmol/L)	TG/ (mmol/L)
常规组					
治疗前	8.45 ± 1.46	10.03 ± 1.93	9.57 ± 1.11	5.24 ± 1.04	1.50 ± 0.44
治疗后	7.25 ± 1.19	8.77 ± 1.40	8.15 ± 1.20	5.17 ± 1.19	1.48 ± 0.42
t 值	-3.823	-3.818	-5.212	-0.266	-0.197
P 值	0.000	0.000	0.000	0.791	0.884
DPP-4 组					
治疗前	8.52 ± 1.23	10.30 ± 2.29	9.34 ± 1.30	5.02 ± 1.16	1.52 ± 0.48
治疗后	6.47 ± 1.12	7.12 ± 1.35	7.50 ± 1.26	4.79 ± 1.21	1.52 ± 0.41
t 值	-7.394	-7.177	-6.098	0.823	0.000
P 值	0.000	0.000	0.000	0.413	1.000
t_1 值	2.864	5.090	2.241	1.343	-0.409
P_1 值	0.005	0.000	0.028	0.184	0.684
组别	LDL-C/ (mmol/L)	HDL-C/ (mmol/L)	Scr/ (μ mol/L)	BUN/ (mmo/L)	24 h UAlb/mg
常规组					
治疗前	2.96 ± 0.85	1.68 ± 0.28	93.77 ± 32.40	5.51 ± 1.65	58.60 ± 15.42
治疗后	2.91 ± 0.84	1.65 ± 0.30	94.40 ± 33.00	5.27 ± 1.52	50.29 ± 13.14
t 值	0.251	0.439	0.082	0.642	2.461
P 值	0.803	0.662	0.935	0.523	0.016
DPP-4 组					
治疗前	2.84 ± 0.75	1.76 ± 0.33	94.79 ± 35.80	5.64 ± 1.51	58.38 ± 15.36
治疗后	2.77 ± 0.87	1.78 ± 0.32	94.00 ± 34.18	5.42 ± 1.36	41.27 ± 12.15
t 值	0.366	0.261	0.096	0.650	-5.242
P 值	0.715	0.795	0.924	0.518	0.000
t_1 值	0.695	-1.778	0.051	-0.441	3.024
P_1 值	0.489	0.080	0.959	0.661	0.003

注: t_1, P_1 为两亚组治疗后比较表 3 两亚组治疗前后炎症因子的比较 ($n=36, \bar{x} \pm s$)

组别	IL-6/ (ng/L)	TNF- α / (ng/L)	$\beta 2$ -MG/ (mg/L)
常规组			
治疗前 Pre-Rx	3.70 ± 0.70	24.69 ± 3.39	3.15 ± 0.66
治疗后 Post-Rx	2.91 ± 0.65	17.19 ± 3.22	2.57 ± 0.53
t 值	-4.962	-9.625	-4.111
P 值	0.000	0.000	0.000
DPP-4 组			
治疗前 Pre-Rx	3.58 ± 0.76	24.52 ± 3.57	3.05 ± 0.77
治疗后 Post-Rx	2.40 ± 0.52	12.55 ± 2.99	1.99 ± 0.50
t 值	-7.688	-15.423	-6.927
P 值	0.000	0.000	0.000
t_1 值	-3.676	-6.336	-4.776
P_1 值	0.000	0.000	0.000

注: t_1, P_1 为两亚组治疗后比较

$\beta 2$ -MG 均低于常规亚组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 $\beta 2$ -MG 与其他临床指标的相关性分析

Pearson 相关分析发现,糖尿病病程、BMI、2 hPG、HbA1c、24 hUAlb、IL-6、TNF- α 与 $\beta 2$ -MG 水平相关 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 $\beta 2$ -MG 与其他临床指标的相关性分析

指标	糖尿病病程	BMI	2 h PG	HbA1c	24 hUAlb	IL-6	TNF- α
r 值	0.762	0.521	0.589	0.632	0.416	0.505	0.501
P 值	0.003	0.024	0.020	0.005	0.035	0.030	0.030

表 5 $\beta 2$ -MG 影响因素的多元性线性回归分析

变量	b	S _b	b'	t 值	P 值	95%CI	
						下限	上限
常数	4.549	0.895	-	5.083	0.000	2.753	6.345
糖尿病病程	2.083	0.775	0.322	2.686	0.001	1.027	3.639
HbA1c	1.004	0.295	0.407	3.401	0.001	1.596	5.411

3 讨论

早期 CKD 的特征是尿中白蛋白排泄轻度增加,且存在较长时间的无症状阶段,若非通过筛查,很难发现,但症状一旦出现将不可逆转^[5]。因此,早期诊断 CKD 显得尤为重要。体内的补体、免疫复合物、化学物质、内毒素等刺激机体激活单核-巨噬细胞系统,被激活的-巨噬细胞系统释放 TNF- α 和 IL-6 等促炎性细胞因子,机体在这些炎症细胞因子的调控下产生的轻微炎症反应被称为微炎症状态。有研究^[6]认为,早期 CKD 患者已存在微炎症和免疫功能下降,因此可通过消除或控制促炎因素,改善早期 CKD 免疫功能障碍,延缓 CKD 的进一步发生发展。本研究发现,CKD 组和 DM 组 IL-6、TNF- α 及 $\beta 2$ -MG 均高于 NC 组,且 CKD 组 IL-6、TNF- α 及 $\beta 2$ -MG 均高于 DM 组,提示在 CKD 早期已存在肾小管重吸收功能下降或者有可能早于肾小球的损伤,与以往研究^[7]结果类似。

DPP-4 抑制剂的作用机制如下: DPP-4 抑制剂与 DPP-4 结合形成 DPP-4 复合物, DPP-4 的活性在结合后就被抑制,活性胰升血糖素样肽-1 的浓度在 DPP-4 抑制的情况下增高,调节 α 细胞,促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素,降低血糖;在高血糖的情况下,可降低胰升血糖素水平,升高血糖,从而实现其对血糖的双向调节作用^[8]。苏永等^[9]研究发现,服用

2.5 $\beta 2$ -MG 影响因素的多元性线性回归分析

以 $\beta 2$ -MG 为因变量,以表 4 中具有相关性的指标为自变量,行多元线性回归分析,结果发现,糖尿病病程和 HbA1c 是 $\beta 2$ -MG 的影响因素 ($P < 0.05$)。见表 5。

二甲双胍降糖效果不理想的患者加用 DPP-4 抑制剂后,可以有效降低患者血糖及 HbA1c 水平,且不影响患者肝肾功能。本研究亦发现,加用 DPP-4 治疗的患者 FPG、2 h PG、HbA1c 及 24 hUAlb 较常规治疗患者更低。GROOP 等^[10]研究发现, T2DM 患者加用 DPP-4 抑制剂后,患者尿微量白蛋白明显下降,研究对早期 CKD 患者肾小管功能变化方面的数据暂未有涉及。在本研究中,加用 DPP-4 治疗的患者治疗后 IL-6、TNF- α 及 $\beta 2$ -MG 较常规降糖治疗的患者低,提示 DPP-4 抑制剂可以消除或控制促炎因素,减轻肾小管损伤,进而延缓 CKD 进一步发展。本研究认为这可能与 DPP-4 抑制剂能够有效控制血糖,减少高血糖对肾组织的损害^[11]及抗炎作用有关。研究发现^[12],在动物模型研究中, DPP-4 抑制剂降低 C 反应蛋白、白细胞介素 1 β 等炎症因子的表达。

本研究还发现,糖尿病病程和 HbA1c 是早期 CKD 患者 $\beta 2$ -MG 的影响因素。刘利祥等^[13]研究发现,糖尿病病程 ≥ 5 年的患者体内 $\beta 2$ -MG 的浓度及异常率高于病程 > 5 年的患者,说明糖尿病病程越长的患者肾小球功能受到的影响越大。研究显示^[14],糖尿病患者引起肾功能损害与高血糖有关,高血糖可激活多元醇、PKC 途径,增加蛋白非酶糖基化和大分子终末产物的合成,影响细胞因子的表达,还使炎症、介质及信号因子等发生异常。因此,长期血糖控制欠佳是导

致糖尿病肾损害的重要因素。

综上所述, DPP-4 抑制剂可以有效降低早期 CKD 患者血糖水平, 降低 $\beta 2$ -MG 水平, 消除或控制促炎因素, 减轻肾小管损伤, 进而延缓 CKD 进一步发展。但因收集的样本病例较少, 且观察时长有限, 故本研究结果还有待扩大样本量、延长观察时间进一步确定。

参 考 文 献:

- [1] 范文君, 祝菁菁, 黄韻宇, 等. 我国糖尿病肾病的流行现状及其危险因素 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2013, 21(6): 748-751.
- [2] CHEN H, LI H. Clinical implication of cystatin C and $\beta 2$ -microglobulin in early detection of diabetic nephropathy[J]. Clin Lab, 2017, 63(2): 241-247.
- [3] DUC PHUC H, KIDO T, DUNG MANH H, et al. A 28-year observational study of urinary cadmium and $\beta 2$ -microglobulin concentrations in inhabitants in cadmium-polluted areas in Japan[J]. J Appl Toxicol, 2016, 36(12): 1622-1628.
- [4] 蒋清凌, 李焱. 二肽基肽酶 -4 抑制剂抗炎作用的研究进展 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2015, 9(8): 1441-1443.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病防治指南 (2013 年版) [J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22: S21.
- [6] 张曦, 杜薇蓓, 于璐, 等. 糖尿病患者微炎症及免疫状况与肾脏病变的关系 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(18): 3883-3885.
- [7] MESALLAMY H O, AHMED H H, BASSYOUNI A A, et al. Clinical significance of inflammatory and fibrogenic cytokines in diabetic nephropathy[J]. Clin Biochem, 2012, 45(9): 646-650.
- [8] AHRÉN B, SEHWEIZER A, DEJAGER S, et al. Mechanisms of action of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin in humans[J]. Diabetes Obes Metab, 2011, 13(9): 775-783.
- [9] 苏永, 吕丽芳, 李全忠, 等. 二肽基肽酶 -4 抑制剂治疗 2 型糖尿病的临床研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(10): 886-889.
- [10] GROOP P H, COOPER M E, PERKOVIC V, et al. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction[J]. Diabetes Care, 2013, 36(11): 3460-3468.
- [11] LIU W J, XIE S H, LIU Y N, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor attenuates kidney injury in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2012, 340(2): 248-255.
- [12] SHAH Z, KAMPFRATH T, DEIULIIS J A, et al. Long-term dipeptidylpeptidase 4 inhibition reduces atherosclerosis and inflammation via effects on monocyte recruitment and chemotaxis[J]. Circulation, 2011, 124(21): 2338-2349.
- [13] 刘利祥, 张华, 高颖, 等. 糖尿病肾病患者血清 $\beta 2$ 微球蛋白水平变化及意义 [J]. 山东医药, 2015, 55(6): 75-77.
- [14] MISE K, HOSHINO J, UENO T, HAZUE Ret al. Prognostic value of tubulointerstitial lesions, urinary N-Acetyl- β -d-glucosaminidase, and urinary $\beta 2$ -Microglobulin in patients with Type 2 diabetes and biopsy-proven diabetic nephropathy[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2016, 11(4): 593-601.

(张西倩 编辑)