

• 论 著 •

羟苯磺酸钙联合基础治疗方案对 T2DN 患者微循环的影响*

夏彩霞, 姜晓文, 房京州, 段冬梅, 蔡明镜, 杨志霞, 张宏颖[△]

河北省廊坊市人民医院内分泌科, 河北廊坊 065000

摘要:目的 探讨羟苯磺酸钙联合基础治疗方案对 2 型糖尿病肾病(T2DN)患者的影响。方法 选取 2020 年 3 月至 2021 年 9 月该院收治的 T2DN 患者 128 例作为研究对象,采用区组随机分组法分为观察组、对照组,每组 64 例。对照组给予基础治疗方案,观察组在对照组基础上联合羟苯磺酸钙治疗。比较两组疗效,治疗前后肾功能指标[β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、微蛋白尿(mALB)、血肌酐(Scr)],炎症反应指标[白细胞介素(IL)-6、IL-18、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)],氧化应激指标[超氧化物歧化酶(SOD)、晚期糖基化终末产物(AGE)、丙二醛(MDA)],微血管病变指标[腓骨蛋白-1(Fibulin-1)、生长分化因子-15(GDF-15)]水平及不良反应。结果 观察组总有效率为 93.75%(60/64),高于对照组的 81.25%(52/64),差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后两组 β_2 -MG、mALB、Scr、IL-6、IL-18、TNF- α 、AGE、MDA、Fibulin-1、GDF-15 水平均低于治疗前($P < 0.05$),SOD 水平高于治疗前($P < 0.05$);治疗后观察组 β_2 -MG、mALB、Scr、IL-6、IL-18、TNF- α 、AGE、MDA、Fibulin-1、GDF-15 水平均低于对照组($P < 0.05$),SOD 水平高于对照组($P < 0.05$);观察组不良反应发生率为 10.94%(7/64),与对照组的 7.81%(5/64)相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 羟苯磺酸钙联合基础治疗方案治疗 T2DN 患者具有较好效果,可改善肾功能,抑制炎症反应,纠正氧化应激损伤,缓解微血管病变,安全、可靠。

关键词: 2 型糖尿病肾病; 羟苯磺酸钙; 微血管病变; 肾功能; 氧化应激; 炎症反应

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.24.011

中图法分类号: R587.2

文章编号: 1673-4130(2022)24-2991-05

文献标志码: A

Effect of calcium dobesilate combined with basic treatment regimen on microcirculation in patients with T2DN*

XIA Caixia, JIANG Xiaowen, FANG Jingzhou, DUAN Dongmei,

CAI Mingjing, YANG Zhixia, ZHANG Hongying[△]

Department of Endocrinology, Langfang Municipal People's Hospital, Langfang, Hebei 065000, China

Abstract: Objective To explore the effect of calcium dobesilate combined with basic therapeutic regimen on the patients with type 2 diabetic nephropathy (T2DN). **Methods** A total of 128 patients with T2DN in this hospital from March 2020 to September 2021 were selected as the study subjects and divided into the observation group and control group by adopting the block randomization method, 64 cases in each group. The control group was given the basic treatment regimen, and the observation group was combined with calcium dobesilate on the basis of the control group. The efficacy, renal function indexes [β_2 -microglobulin (β_2 -MG), microalbuminuria (mALB), serum creatinine (Scr)], and inflammatory response indexes [interleukin (IL)-6, IL-18, tumor necrosis factor- α (TNF- α)], oxidative stress indicators [superoxide dismutase (SOD), advanced glycation end products (AGE), malondialdehyde (MDA)], microangiopathy indicators [Fibulin-1, growth differentiation factor-15 (GDF-15)] before and after treatment, and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total effective rate in the observation group was 93.75% (60/64), which was higher than 81.25% (52/64) in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of β_2 -MG, mALB, Scr, IL-6, IL-18, TNF- α , AGE, MDA, Fibulin-1 and GDF-15 in the two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the SOD level was higher than that before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the levels of β_2 -MG, mALB, Scr, IL-6, IL-18, TNF- α , AGE, MDA, Fibulin-1 and GDF-15 in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$), and the SOD level was higher than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence rate of adverse reactions in the observation group was 10.94% (7/64), which in the control group was 7.81% (5/64), and the difference was

* 基金项目:河北省廊坊市科学技术研究与发展计划项目(2020013110)。

作者简介:夏彩霞,女,副主任医师,主要从事糖尿病、肾上腺疾病方面的研究。△ 通信作者,E-mail:mcsuhe4@21cn.com。

not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** Calcium dobesilate combined with the basic therapeutic regimen has a good effect in the treatment of T2DN patients, can improve the renal function, inhibit the inflammatory response, correct the oxidative stress damage, and relieve the microvascular lesion, which is safe and reliable.

Key words: type 2 diabetic nephropathy; calcium dobesilate; microangiopathy; renal function; oxidative stress; inflammatory response

2 型糖尿病肾病 (T2DN) 临床较常见, 20% ~ 40% 的 2 型糖尿病患者可进展为 T2DN, 甚至可进展至肾衰竭, 严重威胁患者健康^[1]。目前以控制血糖、血压、血脂及饮食运动管理为代表的综合干预是临床治疗 T2DN 的主要方案, 尽管可在一定程度上抑制疾病进展, 减轻肾损伤, 但 T2DN 发生、发展的机制复杂, 涉及炎症、氧化应激、微血管病变等多项病理生理过程, 而常规干预方案效果有限^[2]。羟苯磺酸钙是一种微血管保护药物, 可作用于毛细血管内皮细胞层及基底膜, 改善和调节血管通透性、柔韧性^[3], 近年有关此药物在糖尿病微血管病变方面的研究逐渐增多, 但其对 T2DN 的治疗效果如何尚缺乏广泛报道。另外, 腓骨蛋白-1 (Fibulin-1) 是细胞外基质糖蛋白, 参与细胞生长、凋亡等生理过程^[4]; 生长分化因子-15 (GDF-15) 是应激反应蛋白, 临床已证实, GDF-15 在血管异常新生、血管纤维化等病理损伤状态下发挥多种作用, 且其异常表达与炎症、氧化应激有关^[5]。本研究

采用羟苯磺酸钙联合基础治疗方案治疗 T2DN 患者, 探讨羟苯磺酸钙的抗炎及抗氧化作用, 并根据血清 Fibulin-1、GDF-15 水平变化分析其对微血管病变的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 3 月至 2021 年 9 月本院收治的 T2DN 患者 128 例作为研究对象, 采用区组随机分组法分为观察组、对照组, 每组 64 例。纳入标准: (1) 符合 T2DN 诊断标准^[6]; (2) 合并糖尿病微血管病变; (3) 出现蛋白尿, 肾小球滤过率下降。排除标准: (1) 心力衰竭、肾小球肾炎、尿路梗阻、高血压性肾损伤等造成的肾病综合征; (2) 妊娠期或哺乳期女性; (3) 对本研究所用的药物过敏; (4) 合并消化系统疾病、免疫系统疾病; (5) 长期服用肾毒性药物; (6) 合并严重感染性疾病。两组一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。所有患者均知情并签署知情同意书, 本研究经过医院伦理委员会批准。

表 1 两组一般资料比较 [n (%) 或 $\bar{x} \pm s$]

组别	n	性别		年龄 (岁)	糖尿病病程 (年)	体质量指数 (kg/m ²)	收缩压 (mm Hg)	舒张压 (mm Hg)	甘油三酯 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)
		男	女							
观察组	64	41 (64.06)	23 (35.94)	56.12 ± 6.04	7.56 ± 2.02	24.58 ± 3.45	143.75 ± 8.42	83.06 ± 5.77	1.53 ± 0.37	4.88 ± 1.02
对照组	64	44 (68.75)	20 (31.25)	54.85 ± 5.79	7.17 ± 1.82	24.22 ± 3.17	141.62 ± 8.05	81.89 ± 6.04	1.46 ± 0.41	4.62 ± 0.95
χ^2 或 t		0.315		1.214	1.148	0.615	1.463	1.121	1.014	1.492
P		0.575		0.227	0.253	0.540	0.146	0.265	0.313	0.138

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 (1) 对照组给予基础治疗方案: 加强健康宣教, 定期监测血糖, 控制糖化血红蛋白 $\leq 7.0\%$ (存在低血糖风险或年龄 > 60 岁患者控制糖化血红蛋白在 $8.0\% \sim 8.5\%$), 通过检测 24 h 尿蛋白定量、超声心动图、心电图、多普勒超声、尿常规、外周神经病变等评估并发症风险; 控制血压 (目标为 130/80 mm Hg)、血脂 (甘油三酯 < 1.5 mmol/L、总胆固醇 < 5.2 mmol/L), 纠正脂质代谢紊乱, 避免高嘌呤食物, 戒烟限酒, 每日尿量 2 000 mL 以上; 饮食以低钠、低脂、低糖为主, 避免高蛋白饮食, 遵循少食多餐原则, 结合中国营养学会推荐的平衡膳食原则进行能量及营养分配, 蛋白质摄入不超过总热量的 15%、摄入量 0.6 ~ 0.8 g/(kg · d), 钠摄入量 1.5 ~ 2.3 g/(kg · d), 适当摄入 $\omega-3$ 脂肪酸, 减少摄入反式脂肪酸、饱和

脂肪酸; 根据患者身体情况加强有氧运动训练, 每次 30 ~ 45 min, 每天 1 ~ 2 次, 至少每周运动 5 d; 口服二甲双胍 (中美上海施贵宝制药有限公司, 国药准字 H20023371), 每次 500 mg, 每天 3 次; 口服缬沙坦 (桂林华信制药有限公司, 国药准字 H20080820), 初始剂量每次 80 mg, 根据血压控制情况调整剂量, 最大剂量 ≤ 160 mg/d, 每天 1 次; 口服辛伐他汀 (杭州默沙东制药有限公司, 国药准字 J20180007), 每次 20 mg, 每天 1 次。(2) 观察组在对照组基础上联合羟苯磺酸钙 (贵州天安药业股份有限公司, 国药准字 H20010481), 口服, 每次 500 mg, 每天 3 次。两组均治疗 3 个月。

1.2.2 实验室指标检测 (1) 于治疗前后取尿液标本 3 mL, 以长沙新迪医疗器械有限公司生产的 pf-300 全自动生化分析仪检测 β_2 -微球蛋白 (β_2 -MG)、微

蛋白尿(mALB)、血肌酐(Scr)。(2)于治疗前、后抽取患者空腹静脉血 4 mL,离心处理(离心 10 min,转速 3 000 r/min),取上层清液置于-80 °C 待检,以酶联免疫法检测血清白细胞介素(IL)-6、IL-18、肿瘤坏死因子- α (TNF- α),试剂盒购自安迪生物科技有限公司;以放射免疫法检测超氧化物歧化酶(SOD)、晚期糖基化终末产物(AGE)、丙二醛(MDA),试剂盒购自北京福瑞润泽生物技术有限公司;以双抗体夹心化学发光法检测血清 Fibulin-1、GDF-15 水平,试剂盒购自武汉艾迪抗生物科技有限公司。

1.3 观察指标 (1)临床疗效。疗效评估标准参考文献[7],显效:空腹血糖(FPG) <7.0 mmol/L,尿蛋白排泄率较治疗前降低 70%或 <20 μ g/min,临床症状显著缓解或消失;有效:FPG 降低 $>30\%$,尿蛋白排泄率降低 50%~70%,临床症状有所缓解;无效:FPG 降低 $\leq 30\%$,尿蛋白排泄率降低 $<50\%$,临床症状无明显改善。总有效率为显效率、有效率之和。(2)比较两组治疗前后肾功能指标(β_2 -MG、mALB、Scr)、炎症反应指标(IL-6、IL-18、TNF- α)、氧化应激指标(SOD、AGE、MDA)、微血管病变指标(Fibulin-1、GDF-15)水平。(3)比较两组不良反应发生率,不良反应主要为恶心、呕吐、腹痛、消化不良、腹泻。

1.4 统计学处理 通过 SPSS22.0 处理数据,呈正态

分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内治疗前后比较采用配对 t 检验,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数、百分率表示,比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床疗效比较 观察组总有效率为 93.75%,高于对照组的 81.25% ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组总有效率比较[n(%)]

组别	n	无效	有效	显效	总有效
观察组	64	4(6.25)	37(57.81)	23(35.94)	60(93.75)
对照组	64	12(18.75)	35(54.69)	17(26.56)	52(81.25)
χ^2					4.571
P					0.033

2.2 肾功能指标比较 治疗后两组 β_2 -MG、mALB、Scr 水平均低于治疗前 ($P < 0.05$)。治疗后观察组 β_2 -MG、mALB、Scr 水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 炎症反应指标比较 治疗后两组血清 IL-6、IL-18、TNF- α 水平均低于治疗前 ($P < 0.05$)。治疗后观察组血清 IL-6、IL-18、TNF- α 水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 两组治疗前后肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	β_2 -MG(mg/L)		mALB(mg/24 h)		Scr(μ mol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	64	2.81 \pm 0.35	2.08 \pm 0.28 ^a	105.64 \pm 12.71	67.95 \pm 10.44 ^a	181.59 \pm 19.85	142.69 \pm 16.44 ^a
对照组	64	2.72 \pm 0.33	2.22 \pm 0.30 ^a	102.13 \pm 13.46	72.41 \pm 11.38 ^a	178.30 \pm 21.53	151.61 \pm 17.23 ^a
t		1.497	2.729	1.517	2.310	0.899	2.997
P		0.137	0.007	0.132	0.023	0.371	0.003

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表 4 两组治疗前后炎症反应指标比较($\bar{x} \pm s$,pg/mL)

组别	n	IL-6		IL-18		TNF- α	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	64	15.24 \pm 2.37	9.86 \pm 2.02 ^a	21.18 \pm 3.84	14.43 \pm 2.76 ^a	12.25 \pm 2.14	8.42 \pm 1.79 ^a
对照组	64	14.89 \pm 2.62	11.03 \pm 2.25 ^a	19.96 \pm 4.05	15.89 \pm 2.97 ^a	11.67 \pm 2.38	9.25 \pm 1.92 ^a
t		0.793	3.096	1.749	2.881	1.450	2.530
P		0.430	0.002	0.083	0.005	0.150	0.013

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.4 氧化应激指标比较 治疗后两组血清 SOD 水平高于治疗前 ($P < 0.05$),AGE、MDA 水平低于治疗前 ($P < 0.05$)。治疗后观察组血清 SOD 水平高于对照组 ($P < 0.05$),AGE、MDA 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 微血管病变指标比较 治疗后两组血清 Fibu-

lin-1、GDF-15 水平低于治疗前 ($P < 0.05$)。治疗后观察组血清 Fibulin-1、GDF-15 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 6。

2.6 不良反应 观察组出现恶心、呕吐 2 例,腹痛 1 例,消化不良 3 例,腹泻 1 例,不良反应发生率为 10.94%(7/64);对照组出现恶心、呕吐 2 例,消化不

良 2 例,腹泻 1 例,不良反应发生率为 7.81%(5/64)。 0.368, $P=0.544$)。 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=$

表 5 两组治疗前后氧化应激指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SOD(IU/L)		AGE(mmol/L)		MDA($\mu\text{g/L}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	64	27.69 \pm 3.85	34.67 \pm 4.06 ^a	75.16 \pm 8.43	64.38 \pm 7.48 ^a	36.22 \pm 3.88	28.85 \pm 3.47 ^a
对照组	64	28.43 \pm 3.64	32.19 \pm 3.85 ^a	73.09 \pm 8.05	67.41 \pm 7.92 ^a	35.46 \pm 4.03	30.46 \pm 3.84 ^a
t		1.117	3.546	1.421	2.225	1.087	2.489
P		0.266	0.001	0.158	0.028	0.279	0.014

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表 6 两组治疗前后微血管病变指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Fibulin-1($\mu\text{g/mL}$)		GDF-15($\mu\text{g/L}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	64	131.56 \pm 18.75	66.84 \pm 10.52 ^a	2.02 \pm 0.31	1.22 \pm 0.24 ^a
对照组	64	128.76 \pm 20.33	71.36 \pm 11.17 ^a	1.95 \pm 0.29	1.36 \pm 0.26 ^a
t		0.810	2.357	1.319	3.165
P		0.420	0.020	0.190	0.002

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨 论

T2DN 发病机制与糖代谢异常、肾脏血流动力学改变、氧化应激反应、炎症反应等多种因素有关^[8]。临床治疗原则主要包括生活管理、控制血糖及血压、调节血脂等,基础治疗方案通过综合干预可一定程度上控制疾病进展,缓解临床症状,对改善患者预后积极作用。羟苯磺酸钙是微循环保护剂,具有改善微循环、调节血液流变学作用,有研究表明其对降低尿蛋白排泄有积极作用^[9]。本研究采用羟苯磺酸钙联合基础治疗方案治疗 T2DN 患者,发现观察组总有效率明显更高,且 β_2 -MG、mALB、Scr 水平下降更明显,有助于提高治疗效果,促进肾功能恢复。分析其原因在于基础治疗方案可通过综合干预控制血糖,羟苯磺酸钙可通过抑制血小板聚集调节血液流变学,改善肾脏微循环状态,减少儿茶酚分泌,提高毛细血管通透性,从而改善肾功能。

T2DN 患者葡萄糖自身氧化作用、基础代谢紊乱及炎症反应均会导致活性氧产生,打破机体抗氧化防御功能与活性氧之间的平衡,在 AGE 与其受体相互作用、多元醇通路激活等机制下产生大量氧自由基,直接造成肾脏损伤及微血管损伤^[10-11]。相关研究指出,炎症反应贯穿 T2DN 发生、进展的全过程,且与氧化应激损伤密切相关,是导致 T2DN 患者蛋白尿增多的主要因素^[12-13]。本研究发现羟苯磺酸钙联合基础治疗方案可有效抑制 T2DN 患者炎症反应及氧化应激损伤。基础治疗方案中二甲双胍具有抗炎作用,能增加环磷腺苷效应元件结合蛋白磷酸化,抑制核因子

κB 信号通路激活,从而降低炎症因子水平,调节氧化应激失衡,起到保护肾脏作用^[14-15]。羟苯磺酸钙则具有以下作用机制:(1)具有改善微循环作用,可减少由于血管内 AGE 堆积造成的促炎因子;(2)通过降低血管通透性,抑制核因子 κB 、JAK-STAT 等促炎信号通路的激活;(3)清除氧自由基,减少氧化反应产生的脂质过氧化物堆积,纠正氧自由基代谢紊乱,同步降低氧化应激损伤及炎症反应^[16]。

微血管病变是 T2DN 患者常见的临床表现,可进展为糖尿病足、糖尿病视网膜病变等严重并发症,其中 Fibulin-1、GDF-15 水平可评估其病变程度。Fibulin-1 是分泌型糖蛋白,其水平与血管浸润程度有关,在糖尿病患者体内呈高水平表达。相关研究指出, Fibulin-1 是糖尿病患者动脉细胞外基质蛋白变化的标志,与 FPG 呈正相关关系,参与糖尿病血管病变的发生及进展^[17]。GDF-15 是具有抑制细胞生长作用的转化生长因子,且兼具抗氧化、抗炎作用,在机体出现氧化应激损伤、炎症反应、器官损害等病理改变或应激状态时,其水平代偿性提高^[18-19]。有研究显示, T2DN 患者血清 GDF-15 水平异常升高,且与 mALB 呈正相关关系^[20]。已有研究证实炎症反应、氧化应激损伤可增加外周动脉疾病发生风险^[21],另有报道指出糖尿病微血管病变发病机制与炎症反应及氧化应激损伤导致的脂质代谢紊乱有关^[22]。本研究采用血清 Fibulin-1、GDF-15 水平评估微血管病变程度,结果证实羟苯磺酸钙联合基础治疗方案可有效改善微血管病变,推测其主要是通过改善炎症反应、纠正氧化应激损伤而起作用。同时,羟苯磺酸钙可通过降低糖尿病血液黏滞度、改善红细胞中间脆性等调节血液流变学,抑制基质金属蛋白酶活性,降低纤溶酶原激活物抑制物-1 及内皮素水平,抑制血管平滑肌细胞增殖,从而改善血管功能及结构,缓解微血管病变^[23]。另外,两组不良反应发生率无明显差异,说明在基础治疗方案的基础上联合羟苯磺酸钙具有较高安全性。

综上所述,羟苯磺酸钙联合基础治疗方案治疗 T2DN 患者效果显著,可通过抑制炎症反应、纠正氧

化应激损伤达到促进肾功能恢复、改善微血管病变的目的,且安全、可靠。需说明的是,本研究未做远期随访,关于羟苯磺酸钙联合基础治疗方案的远期效果仍需临床多中心选取病例进行随访研究。

参考文献

- [1] 李昌艳,刘娟,顾芳,等. 2 型糖尿病患者进展为早期糖尿病肾脏病的影响因素分析[J]. 中国全科医学,2020,23(26):3291-3296.
- [2] EL-HORANY H E, ABD-ELLATIF R N, WATANY M, et al. NLRP3 expression and urinary HSP72 in relation to biomarkers of inflammation and oxidative stress in diabetic nephropathy patients[J]. IUBMB Life, 2017, 69(8): 623-630.
- [3] 余洋,黄仲义. 羟苯磺酸钙治疗糖尿病微血管并发症的机制及临床获益[J]. 中国新药与临床杂志,2021,40(12): 811-815.
- [4] 季拓,蒋政干,王祺,等. 膀胱尿路上皮癌组织中 CIAP-1、Fibulin-3 的表达变化及意义[J]. 山东医药,2020,60(19):64-67.
- [5] 卫兵艳,尚小森,冯涛,等. GDF-15 对急性心肌梗死小鼠心脏血管新生及心功能的影响[J]. 山西医科大学学报,2020,51(2):134-140.
- [6] 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.
- [7] 中华中医药学会肾病分会. 糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准:试行方案[J]. 上海中医药杂志,2007,41(7):7-8.
- [8] SU W Y, LI Y, CHEN X, et al. Ginsenoside Rh1 improves type 2 diabetic nephropathy through AMPK/PI3K/Akt-mediated inflammation and apoptosis signaling pathway [J]. Am J Chin Med, 2021, 49(5): 1215-1233.
- [9] 郭正勇,赵观进,张宇,等. 羟苯磺酸钙联合氯沙坦钾片治疗早期糖尿病肾病的临床研究[J]. 实用医学杂志,2020,36(1):94-97.
- [10] WANG Y, HE Z, YANG Q, et al. XBP1 inhibits mesangial cell apoptosis in response to oxidative stress via the PTEN/AKT pathway in diabetic nephropathy[J]. FEBS Open Bio, 2019, 9(7): 1249-1258.
- [11] VICTOR P, UMAPATHY D, GEORGE L, et al. Crosstalk

between endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in the progression of diabetic nephropathy[J]. Cell Stress Chaperones, 2021, 26(2): 311-321.

- [12] LEE E S, LEE M Y, KWON M H, et al. Sarpogrelate hydrochloride ameliorates diabetic nephropathy associated with inhibition of macrophage activity and inflammatory reaction in db/db mice[J]. PLoS One, 2017, 12(6): e0179221.
- [13] 蔡莉,孙力,胡菊萍. miR-25-3p 通过靶向 TLR4 抑制糖尿病肾病炎症反应[J]. 中国免疫学杂志,2020,36(20): 2451-2455.
- [14] 冯丽洁,李俊. 二甲双胍与有氧运动对 2 型糖尿病大鼠血管氧化应激的影响[J]. 中国比较医学杂志,2019,29(4):58-63.
- [15] WU M C, YE W R, ZHENG Y J, et al. Oxamate Enhances the anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects of metformin in diabetic mice[J]. Pharmacology, 2017, 100(5/6): 218-228.
- [16] 周懿君,邵兴华,李舒,等. 羟苯磺酸钙改善糖尿病肾病的微炎症状态和内皮细胞功能[J]. 中国血液净化,2019,18(2):98-103.
- [17] 万维琴,段爱华,段爱军. Fibulin-1 在 2 型糖尿病微血管病变患者血清中的表达[J]. 南通大学学报(医学版),2019,39(2):151-153.
- [18] 邵义男,路强. 生长分化因子 15 与微血管病变发生机制的研究进展[J]. 医学综述,2019,25(14):2783-2787.
- [19] 郭海燕,邢志华,王丽丽,等. 沉默 GDF15 基因表达对高糖诱导的肾小管上皮细胞凋亡和氧化应激的影响[J]. 郑州大学学报(医学版),2020,55(3):368-373.
- [20] 黄有桂,刘志明. 2 型糖尿病肾病患者血清 GDF-15 与 hs-CRP、IL-17、Cys-C、mAlb 的相关性[J]. 中国临床研究,2019,32(12):1693-1695.
- [21] SIGNORELLI S S, KATSIKI N. Oxidative stress and inflammation: their role in the pathogenesis of peripheral artery disease with or without type 2 diabetes mellitus [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2018, 16(6): 547-554.
- [22] 何媛,周涛,苏婷,等. 糖尿病视网膜病变的分类、发生机制及治疗进展[J]. 山东医药,2020,60(19):111-115.
- [23] 吴雪梅. 羟苯磺酸钙对糖尿病性视网膜病变的疗效影响[J]. 中国卫生检验杂志,2019,29(17):2125-2127.

(收稿日期:2022-04-01 修回日期:2022-10-24)

(上接第 2990 页)

- comes of patients with multiple myeloma harboring chromosome 1q gain/amplification in the era of modern therapy[J]. Ann Hematol, 2022, 101(2): 369-378.
- [14] 汪萍,沈立松,张冬青. 多发性骨髓瘤及相关疾病的实验室诊断认识[J]. 诊断学理论与实践,2017,16(5):477-483.
 - [15] 冯巩,张燕,严琴琴,等. 基于 LASSO 回归的非酒精性脂肪性肝病进展性肝纤维化预测模型的构建及分析[J]. 临床肝胆病杂志,2020,36(10):2214-2218.
 - [16] ROMANO A, PARRINELLO N L, CONSOLI M L, et

al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) improves the risk assessment of ISS staging in newly diagnosed MM patients treated upfront with novel agents[J]. Ann Hematol, 2015, 94(11): 1875-1883.

- [17] BANASZKIEWICZ M, MAŁYSZKO J, VESOLE D H, et al. New biomarkers of ferric management in multiple myeloma and kidney disease-associated anemia [J]. J Clin Med, 2019, 8(11): 1828.

(收稿日期:2022-03-23 修回日期:2022-10-25)