

- Complement Med, 2011, 17(4): 375–377.
- [39] MORIKAWA T, NINOMIYA K, IMAMURA M, et al. Acylated phenylethanoid glycosides, echinacoside and acteoside from *Cistanche tubulosa*, improve glucose tolerance in mice [J]. J Nat Med, 2014, 68(3): 561–566.
- [40] WANG Y, HAO H, WANG G, et al. An approach to identifying sequential metabolites of a typical phenylethanoid glycoside, echinacoside, based on liquid chromatography-ion trap-time of flight mass spectrometry analysis [J]. Talanta, 2009, 80(2): 572–580.
- [41] YANG H, WANG G, HAO H, et al. A sensitive and specific liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for determination of echinacoside and its pharmacokinetic application in rats [J]. Biomed Chromatogr, 2009, 23(6): 630–637.
- [42] SHEN J Y, YANG X L, YANG Z L, et al. Enhancement of absorption and bioavailability of echinacoside by verapamil or clove oil [J]. Drug Des Devel Ther, 2015(9): 4685–4693.
- [43] JIA C, SHI H, WU X, et al. Determination of echinacoside in rat serum by reversed-phase high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection and its application to pharmacokinetics and bioavailability [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2006, 844(2): 308–313.
- [44] JIA C Q, SHI H M, JIN W, et al. Metabolism of echinacoside, a good antioxidant, in rats: isolation and identification of its biliary metabolites [J]. Drug Metab Dispos, 2009, 37(2): 431–438.

糖尿病肾病的药物治疗进展

赵娟¹, 戴助²

(1. 湖北省荆州市中心医院药学部, 荆州 434000; 2. 湖北省肿瘤医院药学部, 武汉 430079)

摘要 糖尿病肾病是糖尿病最主要的微血管并发症之一, 是目前引起终末期肾病的首要原因。如何在糖尿病肾病早期减少蛋白尿, 保护肾脏, 延缓糖尿病肾病进展是目前临床工作者面对的重要问题。该文综述国内外文献, 介绍降血糖药物、抗凝及改善微循环药物、肾素抑制药阿利吉仑、抗纤维化药物吡非尼酮、维生素 D 等药物在保护肾脏、减少尿蛋白等方面的进展, 以期对临床治疗糖尿病肾病的药物选择提供参考。

关键词 肾病, 糖尿病; 降血糖药物; 尿蛋白

中图分类号 R977.15; R969

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2017)01-0060-05

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.01.015

糖尿病肾病是糖尿病最主要的微血管并发症之一, 是目前引起终末期肾病的首要原因。我国糖尿病肾病的患病率呈快速上升趋势, 2009—2012 年我国 2 型糖尿病患者的糖尿病肾病患病率在社区患者中为 30%~50%, 在住院患者中约 40%^[1]。糖尿病肾病起病隐匿, 一旦进入大量蛋白尿期后, 进展至终末期肾病的速度约为其他肾脏病变的 14 倍, 因此早期预防与延缓糖尿病肾病的发生发展对提高糖尿病患者生存率, 改善其生活质量具有重要意义。糖尿病肾病的发生除

了高血糖外, 血液流变学异常、足细胞病变、糖基化总产物作用、氧化应激损伤内皮等因素也是导致糖尿病肾病发生发展的重要因素。糖尿病肾病的治疗以控制血糖、抗凝、控制血压、减少尿蛋白为主, 笔者就近年来糖尿病肾病药物治疗进展进行综述。

1 降血糖药物

严格控制血糖可减少糖尿病肾病的发生或延缓其病程进展, 目前降血糖药物有双胍类、磺脲类、格列奈类、噻唑烷二酮类、 α -糖苷酶抑制药、二肽基肽酶 IV (dipeptide base peptidase 4, DPP-4) 抑制药、胰高血糖素样肽 1 (glucagon like peptide 1, GLP-1) 类似物及胰岛素。双胍类、噻唑烷二酮类、DPP-4 抑制药及 GLP-1 类似物不仅仅可控制血糖, 而且有保护肾脏、减少尿蛋白、延缓糖尿病肾病发展的作用。

1.1 二甲双胍 二甲双胍是 2 型糖尿病一线治疗首选药物, 通过直接抑制肝脏的糖异生降低空腹血糖, 通

收稿日期 2015-09-07 **修回日期** 2015-12-30

作者简介 赵娟(1985-), 女, 湖北襄阳人, 主管药师, 硕士, 主要从事肾内科临床药学工作。电话: 0716-8491935, E-mail: zhaojuan2598@126.com

通信作者 戴助(1973-), 男, 江西南昌人, 主任药师, 硕士, 主要从事医院药学工作。电话: 027-87670050, E-mail: daizhu_1226@sina.com。

过提高外周组织(肌肉、脂肪)对葡萄糖的摄取和利用,降低餐后血糖,通过增强胰岛素与外周组织胰岛素受体的亲和力,改善组织对胰岛素的敏感性。近年研究发现,二甲双胍通过温和的线粒体呼吸链抑制作用而激活磷酸腺苷依赖的蛋白激酶(AMPK),从而具有抗氧化、减少内皮细胞凋亡、抑制血管内皮细胞功能障碍的作用^[2]。RAFIEIAN-KOPAEI^[3]发现二甲双胍可改善庆大霉素引起的小鼠急性肾损伤。KIM 等^[4]发现二甲双胍通过抗氧化作用及 AMPK 激活作用减轻糖尿病诱导的小鼠肾脏足细胞损伤,而足细胞的数量与白蛋白的排泄呈负相关,因此二甲双胍可减少尿蛋白,减轻糖尿病肾损伤。肖雪娜等^[5]观察二甲双胍对 2 型糖尿病早期糖尿病肾病的疗效,将 118 例 2 型糖尿病并发早期糖尿病肾病患者随机分为二甲双胍组和阿卡波糖组,分别在服用二甲双胍及阿卡波糖的基础上口服贝那普利片,治疗 24 周后发现二甲双胍组患者尿微量白蛋白排泄由治疗前(106.10 ± 20.45) $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$ 降至(52.12 ± 10.34) $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$,而阿卡波糖组患者尿微量白蛋白排泄无显著改变。

1.2 DPP-4 抑制药和 GLP-1 类似物 DPP-4 抑制药与 GLP-1 类似物都是基于肠促胰岛素的降血糖药物。近来研究发现肠促胰岛素除了控制血糖外,还能够保护血管内皮细胞、减轻氧化应激反应和局部炎症反应,从而起到减少尿蛋白和抑制肾小球硬化的作用,延缓糖尿病肾病发展^[6]。DPP-4 广泛分布于肾小球足细胞、系膜细胞、近曲小管刷状缘及入球血管平滑肌^[7]。GLP-1 受体在肾脏的分布还存在争议,有研究表明 GLP-1 受体主要分布于肾小球毛细血管壁^[8]。随着糖尿病肾病的进展,DPP-4 在肾脏的分布增多而 GLP-1 受体数量下降^[9]。

GLP-1 可直接作用于肾小球系膜细胞,并且通过激活 cAMP 途径减少 AGEs 受体的蛋白质表达,最终达到抗炎效应^[10]。GLP-1 可抑制由葡萄糖介导的系膜细胞的过度增殖和 TGF- β 表达,预示 GLP-1 可减轻肾小球纤维化^[11]。在动物实验中,GLP-1 类似物利拉鲁肽可减少尿蛋白排泄,减少系膜增生,这与利拉鲁肽可抑制肾小球超氧化作用及 NADPH 氧化酶,激活环磷酸腺苷及蛋白激酶 C 有关。此外,GLP-1 还可以消除血管紧张素 II 对肾脏的损伤^[12]。

DPP-4 抑制药既能通过增加内源性 GLP-1 水平而发挥 GLP-1 促胰岛素分泌作用,也具有独立于 GLP-1 的保护肾脏功能的作用。DPP-4 抑制药能降低 TNF- α 水平,抑制丙二醛免疫反应,起到抗炎和抗氧化的作用,从而延缓肾小球硬化^[13]。GROOP 等^[14]对 2008—

2010 年期间 4 项利格列汀治疗 2 型糖尿病并发早期糖尿病肾病的 III 期临床试验的数据进行汇总分析,这 4 项试验都是随机双盲对照试验,同时具有相同的观察时间、主要终点定义和安全性评估,共纳入 217 例患者,其中利格列汀组 162 例,安慰药组 55 例,两组同时给予固定剂量的血管紧张素转化酶抑制药(ACEI)/血管紧张素受体阻断药(angiotensin receptor blocking, ARB),治疗 24 周后利格列汀组尿蛋白/肌酐比值下降 32%,而对照组尿蛋白/肌酐比值下降为 6%;且尿蛋白/肌酐比值下降与糖化血红蛋白的变化无相关性,这提示利格列汀减少尿蛋白作用是独立于其降糖作用的。

1.3 噻唑烷二酮类 噻唑烷二酮类药物是过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ)激动药,PPAR- γ 在体内多种组织包括肾脏中表达,在脂肪生成、改善胰岛素抵抗、细胞周期调节和细胞分化等方面起重要作用。近来发现噻唑烷二酮类药物能够减轻炎症反应、保护肾脏内皮细胞、抑制系膜细胞和基质增生、减少尿蛋白排泄等,从而延缓糖尿病肾病的发展^[15]。李文洁等^[16]对 1980—2009 年发表的罗格列酮治疗糖尿病肾病的文献进行系统性评价,Meta 分析结果显示,与常用降血糖药比较,罗格列酮可减少糖尿病肾病尿微量白蛋白排泄。

2 抗凝及改善微循环药物

糖尿病肾病患者血液存在高凝、高黏和高聚现象,可促使肾小球硬化和蛋白尿的发生,因此适量应用低分子肝素、阿司匹林、双嘧达莫及活血化瘀中药可延缓糖尿病肾病的发展。近年来有大量关于前列地尔、舒洛地特、胰激肽原酶在治疗糖尿病肾病方面的研究。

2.1 前列地尔 前列地尔即前列腺素 E_1 ,具有扩张血管、抑制血小板聚集、改善微循环灌注的作用,可通过改变患者血流动力学和血液流变学,增加肾血流量,抑制肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)活性,改善肾脏血流动力学不足,缓解糖尿病肾病进展。研究表明前列地尔可通过降低患者的血清丙二醛水平和增强体内抗氧化酶超氧化物歧化酶活性的作用达到抗氧化应激的作用^[17]。邱有波等^[18]对 1995—2010 年前列地尔治疗糖尿病肾病的文献进行 Meta 分析,结果显示前列地尔组在降低尿蛋白排泄率、血肌酐、尿素氮、24 h 尿蛋白定量方面均优于常规治疗组。

2.2 舒洛地特 舒洛地特为类肝素物质,是一种高度提纯的天然葡萄糖胺聚糖。糖尿病患者肾小球内皮细

胞受损后,其合成带负电荷的糖蛋白能力下降,从而使内皮细胞表面所带的负电荷下降,导致蛋白尿。舒洛地特作为一种特异性的糖胺聚糖,为血管内皮提供富含阴离子的硫酸肝素蛋白多糖,改善糖尿病诱发的糖胺聚糖代谢异常,保护血管壁,维持血管壁的选择通透性;舒洛地特也能为肾小球基底膜有效提供糖胺聚糖,增加基底膜所带的负电荷,修复基底膜的电荷屏障^[19]。在糖尿病状态下,肾组织内类肝素酶的表达明显增多,这与带负电荷的硫酸肝素的表达减少有直接关系;舒洛地特通过抑制类肝素酶而减少肾小球基底膜蛋白多糖的降解^[20],从而起到保护肾小球滤过屏障的作用。除此之外,舒洛地特可通过抗氧化应激、抗炎、抑制系膜细胞增殖等作用减少尿蛋白排泄,延缓糖尿病肾病进展。但是最近2项临床试验中舒洛地特治疗糖尿病肾病的结果并不理想:第1项是关于舒洛地特对早期糖尿病肾病患者微量白蛋白尿的影响,结果显示治疗组与对照组尿白蛋白/肌酐比值下降的程度差异无统计学意义($P > 0.05$),提示舒洛地特并不能减少蛋白尿^[21];第2项临床试验是关于舒洛地特对显性糖尿病肾病的治疗效果,因治疗6个月及12个月后尿蛋白排泄的减少程度差异无统计学意义而终止试验^[22]。

2.3 胰激肽原酶 肾脏中含有激肽释放酶激肽系统所有成分,该系统通过影响系膜细胞增生、细胞外基质的合成与降解、足突细胞 ZO-1 蛋白的重排等在糖尿病肾病的发生、发展中起重要作用。胰激肽原酶在体内作用于激肽原释放出激肽,发挥一系列的肾脏保护作用,糖尿病患者该酶系统活性不足,给予适量补充,有助于肾功能改善^[23]。胰激肽原酶可激活激肽系统,使激肽原降解为激肽,作用于血管平滑肌,使小动脉及毛细血管扩张,改善微循环,并抑制系膜细胞增生,水解胶原,防止基底膜增厚,激活纤溶酶,降低血黏度,防止微血栓形成,并具有调节血脂,改善肾脏的分泌和排泄功能,促进前列腺素的分泌,增加肾血流量,从而减少尿蛋白^[24]。

3 抗纤维化药物:吡非尼酮

吡非尼酮(pirfenidone, PFD)是一种广谱的抗纤维化药物,能够防止和逆转纤维化和瘢痕的形成。PFD作为治疗特发性肺纤维化的药物于2008年在日本上市,目前该药还在进行肾脏疾病(局灶性阶段性肾小球硬化症)、肥厚性心肌病、成年人I型多发性神经纤维瘤、子宫平滑肌瘤II期临床试验等方面的研究。近年来有研究表明PFD通过抗纤维化作用能够延缓糖尿病肾病的进展。SATISH等^[25]将PFD作用于小鼠

肾小球系膜细胞,发现PFD通过抑制TGF- β 激动剂的活性,减少TGF- β 蛋白分泌,从而抑制TGF- β 介导的Smad2磷酸化及氧化应激反应;将PFD作用于2型糖尿病db/db小鼠4周后发现PFD能显著减少肾小球系膜细胞的增生,且可能通过抑制RNA,转录抑制肾脏基质基因的表达,从而起到保护肾脏延缓糖尿病肾病发展的作用。在一项小型随机双盲对照试验中,77例eGFR降低糖尿病肾病患者随机分为安慰药组、PFD 1 200 mg·d⁻¹组及PFD 2 400 mg·d⁻¹组,治疗1年后发现PFD 1 200 mg·d⁻¹组eGFR显著升高,安慰药组eGFR明显降低,PFD 2 400 mg·d⁻¹组因中途退出患者比例较高而不具有可比性^[26]。

4 肾素抑制药:阿利吉仑

RAS是糖尿病肾病发生的主要机制之一,阻断RAS能够减轻肾小球硬化,减少蛋白尿,从而延缓糖尿病肾病进展。目前RAS阻断药ACEI和ARB已成为糖尿病肾病治疗的一线药物。但是由于RAS的负反馈调节,应用ACEI/ARB会使体内肾素和血管紧张素II产生代偿性增加,这种对RAS不完全阻断作用限制了ACEI/ARB进一步发挥肾脏保护作用。

阿利吉仑通过与肾素活性部位结合,阻断了底物与肾素活性部位的结合,直接抑制肾素催化活性,抑制RAS级联反应的限速步骤。糖尿病肾病的动物模型显示阿利吉仑能够减少足细胞病变、降低肾小球压力、抑制肾小球间质纤维化、减少氧化应激等作用降低尿蛋白排泄,延缓糖尿病肾病进展^[27-28]。在随后的临床试验中也证实了阿利吉仑在糖尿病肾病中的作用。在糖尿病肾病中单独应用阿利吉仑具有降低血压和减少尿蛋白排泄的作用,其降压和降尿蛋白的作用并不比ACEI/ARB强,但由于阿利吉仑不影响体内缓激肽的水平,因此对一些对ACEI/ARB过敏或出现血管性水肿的患者可使用阿利吉仑^[29]。近期的一项多中心随机双盲试验研究阿利吉仑与ACEI或ARB联用是否能在糖尿病肾病患者中获益,结果显示两者联用非但不能减少糖尿病肾病心血管事件、延缓糖尿病肾病的进展,而且低血压、高血钾及急性肾损伤等不良反应较单用ACEI或ARB增多^[30]。

5 维生素D

肾脏是维生素D的基本靶器官,维生素D受体选择性高表达于肾小球系膜细胞、足细胞、近曲小管、远曲小管和集合管、髓袢升支粗段,维生素D缺乏是慢性肾脏病患者的突出特征。维生素D是RAS系统的负调节剂,可抑制肾素的生物合成,且可阻断cAMP信号系统,抑制肾素基因的转录;维生素D可减少肾脏

TGF- β 的表达,减轻足细胞损伤和延缓肾小球纤维化进程^[31]。很多证据表明维生素 D 可减少尿蛋白,延缓糖尿病肾病进展。在一项跨国随机双盲试验中,将 281 例 2 型糖尿病伴蛋白尿且接受 ACEI 或 ARB 治疗患者随机分成安慰药组、帕立骨化醇 $1\ \mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ 组和帕立骨化醇 $2\ \mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ 组,经过 24 周治疗,帕立骨化醇组平均尿蛋白与肌酐比值比安慰药组下降程度高,且帕立骨化醇 $2\ \mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ 组患者的平均尿蛋白与肌酐比值下降程度接近;帕立骨化醇组不良反应发生率与安慰药组接近,表明接受 ACEI 或 ARB 的糖尿病肾病患者加用帕立骨化醇能够安全有效的减少尿蛋白的排泄^[32]。KIM 等^[33]发现,维生素 D 缺乏且接受 RAS 抑制药治疗的 2 型糖尿病肾病患者在接受维生素 D 治疗 4 个月后,血中维生素 D 及活性维生素 D 水平增加,而尿蛋白排泄、尿 TGF- β 排泄减少。维生素 D 治疗为减少尿蛋白、延缓糖尿病肾病进展提供了一种新方法。

6 内皮素受体拮抗药:阿曲生坦

阿曲生坦是选择性内皮素 A 受体拮抗药,已被证明可通过降低糖尿病肾病患者的尿蛋白而保护肾脏功能,但此类药物有一定的不良反应如液体潴留,从而增加 2 型糖尿病肾病患者的心力衰竭风险。在一项设计相同、并行、跨国的双盲研究中对阿曲生坦合用最大耐受剂量 RAS 抑制药能否进一步降低尿蛋白进行了评估,参与者被随机给予安慰药 ($n=50$) 或阿曲生坦 $0.75\ \text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ($n=78$) 或阿曲生坦 $1.25\ \text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ($n=83$) 12 周;与安慰药组比较,0.75 和 1.25 mg 阿曲生坦组尿蛋白/肌酐比值平均分别降低 35% 和 38%;使用阿曲生坦会明显增加体质量和减少血红蛋白,但外周水肿、心力衰竭或其他不良反应组间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。然而,更多接受 $1.25\ \text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 阿曲生坦的患者由于不良反应而中止治疗。阿曲生坦停药 30 d 后,患者的指标又恢复到治疗前水平。总之,在接受 RAS 抑制药治疗的 2 型糖尿病肾病患者中,阿曲生坦能够减少尿蛋白,而水负荷过多的不良反应能够控制^[34]。阿曲生坦在糖尿病肾病中的应用还需要更多的循证医学证据。

7 中成药:雷公藤多苷

雷公藤多苷治疗肾脏疾病已有 30 余年历史,用于改善肾小球肾炎蛋白尿疗效确切,近年来雷公藤多苷用于治疗糖尿病肾病也取得了一定的进展。雷公藤多苷可抑制巨噬细胞浸润,抑制 TGF- β 等细胞因子,保护足细胞,从而抑制糖尿病肾病早期的炎症反应,减轻肾小球硬化,减少尿蛋白排泄^[35]。吴蔚桦等^[36]对

2010 年之前的临床研究进行了系统评价,通过对 12 个随机对照试验共 862 例糖尿病肾病患者进行 Meta 分析,结果显示雷公藤多苷在降低 24 h 尿蛋白、24 h 尿白蛋白排泄率上优于常规治疗,表明雷公藤多苷是治疗糖尿病肾病的有效药物。

此外,维生素 B 衍生物 Pyridoxamine 已经进入了 II 期临床试验^[37];抗氧化炎症调节剂 Pentoxifylline 在动物实验及小样本的临床试验中证实了其能够降低尿蛋白排泄^[38],但还需更多的循证医学证据支持。

参考文献

- [1] 汪珊珊,陈冬,陈明卫,等. 代谢综合征 2 型糖尿病患者糖尿病肾病的影响分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2011,5(5):509-511.
- [2] NASRI H, BARADARAN A, ARDALAN M R, et al. Bright renoprotective of metformin beyond blood glucose regulatory effects[J]. Iranian J Kidney Dis, 2013,7(6):423-426.
- [3] RAFIEIAN-KOPAEI M. Metformin and renal injury protection[J]. J Ren Inj Prev, 2013,2(3):91-92.
- [4] KIM J, SHON E, KIM C S, et al. Renal podocyte injury in a rat model of type 2 diabetes is prevented by metformin[J]. Exp Diabetes Res, DOI:10.1155/2012/210821.
- [5] 肖雪娜,王莹,马彩娟,等. 二甲双胍治疗 2 型糖尿病早期糖尿病肾病的疗效观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2012,20(7):543-545.
- [6] TANAKA T, HIGASHIJIMA Y, WADA T, et al. The potential for renoprotection with incretin-based drugs[J]. Kidney International, 2014,86(4):701-711.
- [7] CRAJOINAS R O, ORICCHIO F T, PESSOA T D, et al. Mechanisms mediating the diuretic and natriuretic actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2011,301(2):355-363.
- [8] FUJITA H, MORII T, FUJISHIMA H, et al. The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy: possible mechanism and therapeutic potential[J]. Kidney Int, 2014,85(3):579-589.
- [9] 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.
- [10] ISHIBASHI Y, NISHINO Y, MATSUI T, et al. Glucagon-like peptide-1 suppresses advanced glycation end product-induced monocyte chemoattractant protein-1 expression in mesangial cells by reducing advanced glycation end product receptor level[J]. Metabolism, 2011,60(9):1271-1277.
- [11] LI W, CUI M, WEI Y, et al. Inhibition of the expression of TGF-beta1 and CTGF in human mesangial cells by exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist [J]. Cell Physiol Biochem, 2012,30(3):749-757.

- [12] ISHIBASHI Y, MATSUI T, OJIMA A, et al. Glucagon-like peptide-1 inhibits angiotensin II-induced mesangial cell damage via protein kinase A[J]. *Microvasc Res*, 2012, 84(3):395–398.
- [13] ALTER M L, OTT I M, VON WEBSKY K, et al. DPP-4 inhibition on top of angiotensin receptor blockade offers a new therapeutic approach for diabetic nephropathy[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2012, 36(1):119–130.
- [14] 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.
- [15] 郭业新, 吕冬梅. 糖尿病肾病药物治疗进展[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2009, 10(3):281–282.
- [16] 李文洁, 陈兵, 杨拯, 等. 罗格列酮治疗糖尿病肾病的系统评价[J]. *中国医院药学杂志*, 2011, 31(1):78–81.
- [17] 付杭江, 杜方翀, 胡燕, 等. 前列地尔治疗对2型糖尿病患者氧化应激损伤的影响[J]. *医学研究生学报*, 2013, 26(8):801–804.
- [18] 邱有波, 杨拯, 吴金海, 等. 凯时注射液治疗糖尿病肾病的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2010, 10(7):832–837.
- [19] BROEKHUIZEN L N, LEMKES B A, MOOIJ H L, et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetologia*, 2010, 53(12):2646–2655.
- [20] SZYMCAK M, KUZNIAK J, KLINGER M, et al. The role of heparanase in diseases of the glomeruli[J]. *Arch Immunol Ther Exp*, 2010, 58(1):45–56.
- [21] Clinical Trial NCT00-130208. Effect of sulodexide in early diabetic nephropathy study[EB/OL]. [2011–05–23]. www.clinicaltrials.gov.
- [22] Clinical Trial NCT00-130312. Effect of sulodexide in overt diabetic nephropathy study[EB/OL]. [2011–05–23]. www.clinicaltrials.gov.
- [23] 常宝成, 宋新荣. 激肽释放酶-激肽系统与糖尿病肾病[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2011, 31(2):91–93.
- [24] 钱红霞, 李新胜, 张玲, 等. 胰激肽原酶对2型糖尿病患者尿微量白蛋白及炎症因子的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2012, 32(8):628–630.
- [25] SATISH P, ZHU Y Q, RAVASI T, et al. Pirfenidone is renoprotective in diabetic kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(8):1765–1775.
- [26] SHARMA K, JOACHIM H, MAHEW A, et al. Pirfenidone for diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(5):1144–1151.
- [27] RAKUSAN D, KUJAL P, KRAMER H J, et al. Persistent antihypertensive effect of aliskiren is accompanied by reduced proteinuria and normalization of glomerular area in Ren-2 transgenic rats[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010, 299(4):758–766.
- [28] DONG Y F, LIU L, LAI Z F, et al. Aliskiren enhances protective effects of valsartan against type 2 diabetic nephropathy in mice[J]. *J Hypertens*, 2010, 28(7):1554–1565.
- [29] ANZALDUA D A, SCHMITZ P G. Aliskiren as an alternative in a patient with life-threatening ACE inhibitor-induced angioedema[J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 51(3):532–533.
- [30] PARVING H H, BRENNER B M, MCMURRAY J J, et al. ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(23):2204–2213.
- [31] LI Y C. Vitamin D: roles in renal and cardiovascular protection[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2012, 21(1):72–79.
- [32] DE ZEEUW D, AGARWAL R, AMDAHL M, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9752):1543–1551.
- [33] KIM M J, FRANKEL A H, DONALDSON M, et al. Oral cholecalciferol decreases albuminuria and urinary TGF- β_1 in patients with type 2 diabetic nephropathy on established renin-angiotensin-aldosterone system inhibition[J]. *Kidney Int*, 2011, 80(8):851–860.
- [34] 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.
- [35] 管立. 雷公藤多苷治疗糖尿病肾病的研究进展[J]. *中成药*, 2012, 34(10):1986–1988.
- [36] 吴蔚桦, 汪汉, 张茂平, 等. 雷公藤多苷治疗糖尿病肾病的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2010, 10(6):639–699.
- [37] WILLIAMS M E, BOLTON W K, KHALIFAH R G, et al. Effects of pyridoxamine in combined phase 2 studies of patients with type 1 and type 2 diabetes and overt nephropathy[J]. *Am J Nephrol*, 2007, 27(6):605–614.
- [38] NAVARRO-GONZÁLEZ J F, MUROS M, MORA-FERNÁNDEZ C, et al. Pentoxifylline for renoprotection in diabetic nephropathy: the PREDIAN study. Rationale and basal results[J]. *J Diabetes Complications*, 2011, 25(5):314–319.