

论著·临床研究

厄贝沙坦联合阿托伐他汀钙对早期糖尿病肾病 患者血清 ox-LDL、hcy 水平的影响*

陈海兰

(中国人民解放军第二六六医院肾脏内分泌科,河北承德 067000)

摘要:目的 探讨厄贝沙坦联合阿托伐他汀钙对早期糖尿病肾病(DN)患者血糖、血脂、肾功能损伤及血清氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)和高同型半胱氨酸(hcy)的影响。**方法** 将 160 例在该院进行治疗的 DN 患者纳入研究,采用随机数字表法将患者分为 A、B、C、D 组,每组 40 例。A 组采用常规治疗,B 组采用厄贝沙坦治疗,C 组采用阿托伐他汀钙治疗,D 组采用联合治疗。比较 4 组患者血糖、血脂、肾功能和血清 ox-LDL、hcy 水平的差异。**结果** 4 组患者治疗 2 个月后血糖、血脂和肾功能各项参数指标及血清 ox-LDL 和 hcy 水平均较治疗前有所改善,且 D 组患者血糖、血脂各项参数指标及尿素氮(BUN)、尿微量清蛋白/肌酐(UALB/Cr)、血清 ox-LDL 和 hcy 水平均明显低于其他三组,而肾小球滤过率估计值(eGFR)水平明显高于其他三组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。ox-LDL、hcy 水平降低是厄贝沙坦联合阿托伐他汀钙治疗早期糖尿病患者临床疗效良好的影响因素。**结论** 厄贝沙坦联合阿托伐他汀钙可有效改善早期 DN 患者血糖、血脂代谢和肾功能损伤,降低血清 ox-LDL、hcy 水平,值得临床推广应用。

关键词:糖尿病肾病; 肾功能试验; 脂蛋白类,LDL; 厄贝沙坦; 阿托伐他汀钙

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.10.019 **中图法分类号:**R587.2;R446.1

文章编号:1673-4130(2019)10-1231-05 **文献标识码:**A

Effect of irbesartan combined with atorvastatin calcium on the serum level of ox-LDL, hcy in the early treatment of diabetic nephropathy*

CHEN Hailan

(Kidney Department of Endocrinology, Chinese People's Liberation Army 266
Hospital, Chengde, Hebei 067000, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of irbesartan combined with atorvastatin calcium on the levels of serum glucose, lipid, renal function, oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) and homocysteine (hcy) in the early treatment of diabetic nephropathy (DN). **Methods** A total of 160 DN patients with type II diabetes in the hospital were enrolled and divided into group A, group B, group C and group D at random, 40 cases in each group. The patients in the group A adopted traditional treatment, the group B with irbesartan, the group C with atorvastatin calcium, and the group D with irbesartan combined with atorvastatin calcium. The levels of serum glucose, lipid, renal function and ox-LDL, hcy levels were detected and compared among the four groups. **Results** After 2-month treatment, the levels of serum glucose, lipid, renal function, ox-LDL and hcy in the four groups were improved than those before treatment, and the levels of serum glucose, lipid BUN, UALB/Cr, ox-LDL and hcy in the group D were lower than those in the other three groups, while the value of eGFR was higher than that in the other three groups, the difference had statistically significant difference ($P < 0.05$). The reduction of the levels of serum ox-LDL and hcy was independent factors of the clinical effect of irbesartan combined with atorvastatin calcium on early DN patients. **Conclusion** The application of irbesartan combined with atorvastatin calcium in early treatment of diabetic nephropathy could effectively improve the renal function and decrease the serum levels of ox-LDL and hcy, and the application is worthy of clinical promotion.

Key words: diabetic nephropathies; kidney function tests; lipoproteins, LDL; irbesartan; atorvas-

* 基金项目:承德市科学技术研究与发展计划项目(201606A090)。

作者简介:陈海兰,女,副主任医师,主要从事内分泌与脂代谢方向的研究。

本文引用格式:陈海兰.厄贝沙坦联合阿托伐他汀钙对早期糖尿病肾病患者血清 ox-LDL、hcy 水平的影响[J].国际检验医学杂志,2019,40(10):1231-1235.

tatin calcium

糖尿病肾病(DN)是指糖尿病损伤肾脏引起的一种肾小球硬化,是糖尿病患者常见的远期微血管并发症之一,严重者可造成肾功能衰竭,是糖尿病患者主要的致死因素之一^[1]。由于 DN 发病隐匿,早期缺乏典型的临床症状,很多患者就诊时肾损伤已严重,因此,早诊断、早治疗是延缓糖尿病患者肾功能减退的关键^[2]。但由于 DN 的发病机制尚不明确,目前,特异性治疗 DN 的药物较少,积极探索 DN 的发病机制及有效的治疗手段成为糖尿病领域的重要课题之一。近年来,通过对 DN 发生机制的深入研究发现,氧化应激反应和肾素-血管紧张素系统过度兴奋是 DN 发生的主要机制之一^[3];其中氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)和高同型半胱氨酸(hcy)与氧自由基的产生密切相关,通过促进肾小球内过氧化物阴离子的生成,加重 DN 的进一步恶化^[4]。有研究表明,他汀类药物联合血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)可抑制机体的氧化应激反应^[5]。因此,本研究探讨了厄贝沙坦联合阿托伐他汀钙治疗 DN 的临床疗效及对血清 ox-LDL、hcy 水平的影响,旨在为 DN 的治疗提供新的思路。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 5 月至 2017 年 4 月本院肾内科、内分泌科收治的确诊住院或门诊接受治疗的 DN 患者 160 例,其中男 97 例,女 63 例,年龄 18~

67 岁,平均(50.09±7.14)岁。所有患者均符合《糖尿病肾病防治专家共识(2014 版)》关于 DN 的诊断标准^[6]。采用随机数字表法将患者分为 A、B、C、D 组,每组 40 例。4 组患者一般临床资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。纳入标准:(1)符合《糖尿病肾病防治专家共识(2014 版)》关于 DN 的诊断标准;(2)肾小球滤过率估计值(eGFR)≥60%;(3)临床资料完整;(4)签署了知情同意书。排除标准:(1)不符合上述纳入标准的患者;(2)I 型糖尿病患者;(3)合并急性感染、创伤或各种应激情况的患者;(4)合并糖尿病、心肌梗死、冠心病、高血压、甲状腺功能亢进、系统性红斑狼疮等疾病的患者;(5)近 1 个月内发生过糖尿病急性并发症如酮症、酮症酸中毒等的患者;(6)恶性肿瘤患者;(7)近 1 个月规律应用调脂药物、抗氧化维生素、糖皮质激素、雌激素类等患者;(8)精神障碍、智力异常的患者;(9)对他汀类药物及 ARB 过敏及不能耐受者。

1.2 治疗方案 受试前对所有患者进行糖尿病宣传教育,包括饮食疗法、适当运动等,并给予口服降糖药物或胰岛素调节血糖治疗,使血糖达到正常范围。严格进行为期 2 周的阿托伐他汀钙及 ARB、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)药物洗脱期。患者空腹血糖(FPG)≤7.0 mmol/L,餐后 2h 血糖(2hPG)≤10.0 mmol/L。

表 1 4 组患者一般临床资料比较

组别	n	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别(n)		病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	体质量指数 ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	DBP ($\bar{x} \pm s$, kPa)	SBP ($\bar{x} \pm s$, kPa)
			男	女				
A 组	40	49.16±6.77	27	13	7.44±4.96	22.62±1.51	12.91±1.06	7.88±0.41
B 组	40	50.83±6.21	22	18	7.98±6.53	22.76±1.24	13.08±1.07	8.05±0.46
C 组	40	51.21±7.35	23	17	8.15±6.47	23.09±1.17	12.75±0.72	7.72±0.58
D 组	40	49.48±7.06	25	15	7.83±6.94	23.0±0.95	12.84±0.93	7.93±0.64
χ^2/F	—	0.85	1.545		0.09	1.23	0.85	2.66
P	—	0.467	0.672		0.964	0.303	0.466	0.050

1.2.1 A 组 接受常规治疗。疗程 2 个月。

1.2.2 B 组 在常规治疗基础上加用厄贝沙坦(商品名安博维,杭州赛诺菲制药有限公司生产,每片 150 mg)150 mg,每天 1 次,早饭前口服。疗程 2 个月。

1.2.3 C 组 在常规治疗基础上加用阿托伐他汀钙(商品名立普妥,上海辉瑞制药有限公司生产,每片 40 mg)40 mg,每天 1 次,睡前口服。疗程 2 个月。

1.2.4 D 组 在常规治疗基础上加用厄贝沙坦片 150 mg(每天 1 次)及阿托伐他汀钙片 40 mg(每天 1 次)。疗程 2 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 安全性指标 所有受试者经过夜禁食 12 h 后次日清晨取坐位,采取肘静脉血,加入枸橼酸钠抗凝,4℃、3 000 r/min 离心 10 min,分离血浆,于-80℃冰箱保存,采集血标本完毕后测量身高、体质量及血压。

1.3.2 实验室指标 采用 Beckman 全自动生化分析仪检测 hcy、FPG、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、糖化血红蛋白(HbA1c)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)等。

1.3.3 Ox-LDL 采用酶联免疫吸附测定试剂盒测

定血浆 Ox-LDL。

1.3.4 尿微量清蛋白(UALB)/Cr 留取患者清晨中段尿检测 UALB 和 Cr, 计算 UACR: $UACR[mg/g] = UALB \times 1000 / (Cr \times 0.113)$ 。

1.3.5 eGFR $eGFR[mL \cdot min^{-1} \cdot 1.73 m^{-2}] = 175 \times \text{血清肌酐}(SCr) - 1.234 \times \text{年龄} - 0.179(\text{女性} \times 0.79)$ 。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件对数据进行分析, 所有变量均进行正态检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组间比较采用 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD-*t* 检验; 非正态分布的数据采用非参数检验。计数资料以率(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验。将 D 组患者 ox-LDL 和 hcy 指标纳入多因素 logistic 回归模型分析厄贝沙坦联合

阿托伐他汀钙治疗早期糖尿病患者临床疗效的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组患者治疗前后血糖、血脂比较 4 组患者治疗前血糖、血脂比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 4 组患者治疗 2 个月后血糖、血脂均较治疗前有所降低, 且 B 组、C 组患者治疗 2 个月后血糖、血脂均明显低于 A 组, C 组患者治疗 2 个月后 TC、TG、HDL-C、LDL-C 均明显低于 B 组, D 组患者治疗 2 个月后血糖、血脂均明显低于其他三组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); B 组、C 组患者治疗 2 个月后 FPG、2hPG、HbA1c 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 4 组患者治疗前后血糖、血脂比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	FPG(mmol/L)	2hPG(mmol/L)	HbA1c(%)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
A 组(n=40)							
治疗前	8.65±1.18	11.99±3.26	8.15±0.39	4.85±0.23	1.95±0.16	2.37±0.65	3.42±0.39
治疗后	7.78±1.43*	9.33±2.51*	7.23±0.47*	4.21±0.16*	1.35±0.24*	1.95±0.28*	2.95±0.26*
B 组(n=40)							
治疗前	8.43±1.62	13.05±3.18	8.74±0.56	4.69±0.41	1.65±0.34	2.49±0.32	3.12±0.17
治疗后	6.34±0.98*#	8.05±2.32*#	6.25±0.41*#	3.99±0.28*#	1.26±0.29*#	1.82±0.27*#	2.84±0.19*#
C 组(n=40)							
治疗前	8.76±0.83	12.47±2.75	7.95±0.61	4.72±0.59	1.77±0.26	2.28±0.15	3.27±0.21
治疗后	6.68±1.05*#	7.96±2.18*#	6.11±0.34*#	3.53±0.24*#▲	1.02±0.07*#▲	1.67±0.35*#▲	2.69±0.14*#▲
D 组(n=40)							
治疗前	8.52±1.27	12.63±2.49	8.38±0.44	5.01±0.24	1.83±0.19	2.26±0.47	3.19±0.28
治疗后	5.01±0.76*#▲△	7.13±1.75*#▲△	5.15±0.27*#▲△	3.26±0.37*#▲△	0.98±0.08*#▲△	1.45±0.18*#▲△	2.44±0.22*#▲△

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与 A 组治疗后比较, # $P < 0.05$; 与 B 组治疗后比较, ▲ $P < 0.05$; 与 C 组治疗后比较, △ $P < 0.05$

表 3 4 组患者治疗前后肾功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	BUN(mmol/L)	UALB/Cr(mg/g)	eGFR(mL · min ⁻¹ · 1.73 m ⁻²)
A 组(n=40)			
治疗前	6.45±1.32	489.74±216.85	43.59±19.87
治疗后	5.76±1.27*	376.69±218.46*	56.35±20.34*
B 组(n=40)			
治疗前	6.08±1.13	428.39±168.42	40.56±23.45
治疗后	4.93±0.64*#	307.38±98.51*#	78.42±19.49*#
C 组(n=40)			
治疗前	6.26±0.72	516.72±239.43	45.19±12.98
治疗后	5.11±1.05*#	278.46±134.85*#	81.48±32.57*#▲
D 组(n=40)			
治疗前	5.91±0.83	452.76±189.25	40.76±17.43
治疗后	3.98±0.44*#▲△	119.65±56.88*#▲△	115.64±24.06*#▲△

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与 A 组治疗后比较, # $P < 0.05$; 与 B 组治疗后比较, ▲ $P < 0.05$; 与 C 组治疗后比较, △ $P < 0.05$

2.2 4 组患者治疗前后肾功能比较 4 组患者治疗前肾功能比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 4 组

患者治疗 2 个月后肾功能均较治疗前有所改善, 且 B 组、C 组患者治疗 2 个月后肾功能均明显优于 A 组, D

组患者治疗 2 个月后 BUN、UALB/Cr 均明显低于其他三组, eGFR 明显高于其他三组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); B 组、C 组患者治疗 2 个月后 BUN、UALB/Cr、eGFR 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

2.3 4 组患者血清 ox-LDL、hcy 水平比较 4 组患者治疗前血清 ox-LDL、hcy 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 4 组患者治疗 2 个月后血清 ox-LDL、hcy 水平均较治疗前有所降低, 且 B 组、C 组患者治疗 2 个月后血清 ox-LDL、hcy 水平均明显低于 A 组, D 组患者治疗 2 个月后血清 ox-LDL、hcy 水平均明显低于其他三组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); B 组、C 组患者治疗 2 个月后血清 ox-LDL、hcy 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 4 组患者治疗前后血清 ox-LDL、hcy 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ox-LDL ($\mu\text{g/dL}$)	hcy (mg/L)
A 组 ($n=40$)		
治疗前	11.53 \pm 2.74	21.76 \pm 4.89
治疗后	9.65 \pm 2.19*	19.10 \pm 2.14*
B 组 ($n=40$)		
治疗前	12.85 \pm 3.26	22.37 \pm 2.45
治疗后	7.93 \pm 2.00*#	17.35 \pm 1.26*#
C 组 ($n=40$)		
治疗前	12.29 \pm 2.27	20.98 \pm 2.76
治疗后	7.54 \pm 1.35*#	16.49 \pm 1.45*#
D 组 ($n=40$)		
治疗前	11.93 \pm 1.62	21.75 \pm 3.94
治疗后	5.92 \pm 1.48*#▲△	12.97 \pm 2.58*#▲△

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与 A 组治疗后比较, # $P < 0.05$; 与 B 组治疗后比较, ▲ $P < 0.05$; 与 C 组治疗后比较, △ $P < 0.05$

2.4 多因素 logistic 回归模型分析 以 UALB/Cr 值作为因变量, 将患者年龄、性别、体质量指数等一般临床资料及糖脂代谢指标、肾功能指标、ox-LDL、hcy 水平等作为自变量, 结果显示, ox-LDL、hcy 水平降低是厄贝沙坦联合阿托伐他汀钙治疗早期糖尿病患者临床疗效良好的影响因素。见表 5。

表 5 D 组患者 UALB/Cr 值多因素 logistic 回归模型分析

影响因素	偏回归系数	标准差	χ^2	自由度	P	优势比
年龄	0.495	0.239	0.275	1	0.653	1.992
性别	0.776	0.280	0.762	1	0.624	0.897
体质量指数	0.086	0.007	0.214	1	0.895	1.042
FPG	1.135	0.763	0.858	1	0.221	1.144
2hPG	0.986	0.540	0.796	1	0.269	1.213
HbA1c	0.675	0.428	1.070	1	0.115	1.443
TC	3.887	1.149	0.932	1	0.237	0.928
TG	0.839	0.076	1.131	1	0.090	1.005

续表 5 D 组患者 UALB/Cr 值多因素 logistic 回归模型分析

影响因素	偏回归系数	标准差	χ^2	自由度	P	优势比
HDL-C	0.774	0.600	0.276	1	0.732	1.108
LDL-C	1.432	0.659	0.875	1	0.218	1.122
BUN	3.221	1.104	1.139	1	0.089	0.784
ox-LDL	5.023	0.289	11.235	1	0.011	17.827
hcy	21.895	1.019	17.223	1	0.000	0.004

3 讨论

随着人们饮食习惯的改变, 加之环境因素的影响和生活工作压力的增大, 我国糖尿病患者人群呈逐年增加的趋势, 其慢性并发症也逐渐成为威胁人类健康的主要原因之一^[7]。

DN 由于发病隐匿, 早期诊断较为困难, 目前, 临床医生主要依靠检测 Cr、BUN、eGFR 等作为诊断肾脏损伤的主要指标^[8]。但在诊断 DN 方面, 这些常用指标缺乏灵敏度和特异性, 易受外界因素的干扰, 因此, 寻找新的检测指标对 DN 的早期诊断具有十分重要的临床意义。

糖尿病患者氧化应激水平增高, 机体长期处于血脂、血糖代谢紊乱状态, 促使线粒体大量产生超氧阴离子, 导致体内脂质过氧化, 易引发肾脏组织微血管病变^[9]。有研究表明, ox-LDL、hcy 与 DN 的发生密切相关^[10]。

ox-LDL 是糖基化 LDL-C 在超氧阴离子作用下被氧化修饰所生成的过氧化分子; 正常情况下, LDL-C 不会被巨核细胞所吞噬, 但 ox-LDL 却易被巨核细胞吞噬, 在血管壁上形成动脉粥样硬化斑块, 导致肾小球损伤^[11]。

hcy 属甲硫氨酸循环的含硫代谢产物, 易被超氧阴离子所氧化, 导致血管内皮细胞清除率下降, 同时, 促使血小板聚集, 激活凝血因子, 促使动脉粥样硬化斑块的形成, 损伤肾脏内皮细胞和肾小球, 引起早期肾脏损伤^[12]。有研究表明, 在 DN 发生初期, 出现蛋白尿的时间远早于 Cr、BUN 的改变, 因此, 可将 ox-LDL、hcy 作为 DN 早期诊断标志物^[13]。

目前, 治疗 DN 的特异性药物相对缺乏, 肾素-ACEI 是常用的治疗药物, 如 ARB 类药物——厄贝沙坦对降低蛋白尿和肾脏损伤具有一定的保护作用^[14]; 但对 DN 患者, ARB 类药物疗效有限, 建议联合其他药物协同发挥肾功能保护作用。

阿托伐他汀钙为临床常用的他汀类强效降脂药物, 可缓解肾脏系膜区细胞增殖、调节肾小球血流量、减轻肾小管间质损伤等, 从而直接或间接保护肾脏^[15]。本研究探讨了厄贝沙坦联合阿托伐他汀钙对 DN 患者血糖、血脂、肾功能及 ox-LDL 和 hcy 生化指标的改善作用, 旨在为临床治疗 DN 提供新的治疗方

案。结果显示,厄贝沙坦联合阿托伐他汀钙可显著降低 DN 患者 FPG、2hPG、HbA1c 等血糖指标及 TC、TG、HDL-C、LDL-C 等血脂指标,与常规治疗组和单药治疗组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。另外,联合治疗可显著改善患者的肾脏功能,明显降低患者血清 ox-LDL、hcy 水平,说明厄贝沙坦联合阿托伐他汀钙对早期 DN 患者具有较好的疗效,可延缓肾功能损伤的进展。

4 结 论

厄贝沙坦联合阿托伐他汀钙可有效改善早期 DN 患者的血脂、血糖代谢情况和肾功能损伤,降低血清 ox-LDL、hcy 水平,具有良好的临床推广应用价值。

参考文献

[1] PICCOLI G B, GRASSI G, CABIDDU G, et al. Diabetic kidney disease: a syndrome rather than a single disease [J]. Rev Diabet Stud, 2015, 12(1/2): 87-109.

[2] LINDBLOM R, HIGGINS G, COUGHLAN M, et al. Targeting mitochondria and reactive oxygen species-driven pathogenesis in diabetic nephropathy [J]. Rev Diabet Stud, 2015, 12(1/2): 134-156.

[3] DOUNOUSI E, DUNI A, LEIVADITIS K, et al. Improvements in the management of diabetic nephropathy [J]. Rev Diabet Stud, 2015, 12(1/2): 119-133.

[4] ZHU M, DU J, CHEN S, et al. L-cystathionine inhibits the mitochondria-mediated macrophage apoptosis induced by oxidized low density lipoprotein [J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(12): 23059-23073.

[5] 李生兵, 汤世国. 贝前列素钠联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病的疗效观察 [J]. 检验医学与临床, 2012, 9(15): 1840-1841.

[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] 崔吉勇. 阿托伐他汀对糖尿病肾病患者肾脏功能保护作用探讨 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(71): 17-18.

[8] TRAMONTI G, KANWAR Y S. Review and discussion of tubular biomarkers in the diagnosis and management of diabetic nephropathy [J]. Endocrine, 2013, 43(3): 494-503.

[9] KLEIN R, MYERS C E, LEE K E, et al. Oxidized low-density lipoprotein and the incidence of proliferative diabetic retinopathy and clinically significant macular edema determined from fundus photographs [J]. JAMA Ophthalmol, 2015, 133(9): 1054-1061.

[10] WANG H, CUI K, XU K, et al. Association between plasma homocysteine and progression of early nephropathy in type 2 diabetic patients [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(7): 11174-11180.

[11] 许红兰, 万美燕, 夏平, 等. ox-LDL 检测在糖尿病肾病患者中的价值 [J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(3): 47-49.

[12] KAHRAMAN C, KAHRAMAN N K, ARAS B, et al. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and albuminuria in type 2 diabetic patients: a pilot study [J]. Arch Med Sci, 2016, 12(3): 571-575.

[13] HERNYAVSKIY I, VEERANKI S, SEN U, et al. Atherogenesis: hyperhomocysteinemia interactions with LDL, macrophage function, paraoxonase 1, and exercise [J]. Ann N Y Acad Sci, 2016, 1363: 138-154.

[14] JOHNSON S A, SPURNEY R F. Twenty years after ACEIs and ARBs: emerging treatment strategies for diabetic nephropathy [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2015, 309(10): F807-820.

[15] MOSE F H, LARSEN T, JENSEN J M, et al. Effects of atorvastatin on systemic and renal NO dependency in patients with non-diabetic stage II - III chronic kidney disease [J]. Br J Clin Pharmacol, 2014, 78(4): 789-799.

(收稿日期: 2018-06-20 修回日期: 2018-09-28)

(上接第 1230 页)

RITZER H J, et al. Relation of plasma adiponectin levels and aortic stiffness after acute ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2014, 3(1): 10-17.

[12] 唐杰, 姜学高, 龚玉水, 等. 鼠神经生长因子联合血栓通对急性脑梗死患者血清 TNF- α 、sIL-2R、脂联素、C 反应蛋白及神经功能评分的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(17): 4260-4262.

[13] WU D, LU W, WEI Z, et al. Neuroprotective effect of sirt2-specific inhibitor AK-7 against acute cerebral ischemia is P38 activation-dependent in mice [J]. Neuro-

science, 2018, 374: 61-69.

[14] 张天耀, 许韬. 腔隙性脑梗死患者认知障碍与血浆 MIF、Hcy 及 hs-CRP 水平的相关性研究 [J]. 空军医学杂志, 2018, 34(1): 57-60.

[15] 张琼桂. TIMP-1、TNF- α 水平监测对急性脑梗死患者预后评估的价值 [J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(10): 1105-1107.

[16] 吴硕, 赵延欣. MM P-9、CD147、hs-CRP、IL-6 对急性脑梗死伴微出血的诊断价值 [J]. 心脑血管病防治, 2016, 16(2): 98-100.

(收稿日期: 2018-09-24 修回日期: 2019-01-12)