

· 论著 ·

利拉鲁肽对 2 型糖尿病患者血清 miRNA 表达及相关细胞信号通路蛋白的影响

庄伟¹ 王志强¹ 王正杰¹ 安淑华²¹唐山市人民医院药剂科 063300; ²唐山市人民医院内分泌科 063300

通信作者:庄伟, Email: 52258921@qq.com

【摘要】 目的 探讨利拉鲁肽对 2 型糖尿病(T2DM)患者血清 miRNA 表达谱及相关细胞信号通路蛋白水平的影响。**方法** 选取唐山市人民医院于 2020 年 10 月至 2021 年 10 月期间收治的 26 例 T2DM 患者,均接受利拉鲁肽治疗,所有患者持续治疗 3 个月,对比治疗前后血清 miRNA 变化情况,采用 Pearson 相关分析 hsa-miR29a-3p 变化值与血清基质金属蛋白酶 9 (MMP-9)、转化生长因子(TGF)- β 1 变化值的相关性。对治疗前后表达水平变化差异显著的 miRNA 行基因本体论(GO)和 KEGG 通路富集分析,以及 miRNA-mRNA 网络分析。**结果** 治疗后患者的糖化血红蛋白 A1c (HbA1c)、空腹血糖(FPG)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、MMP-9 以及 TGF- β 1 水平均明显降低,而高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)水平明显增加(P 均 <0.05)。治疗后 hsa-miR1-3p、hsa-miR21-5p、hsa-miR29a-3p、hsa-miR30c-5p、hsa-miR133a-5p、hsa-miR500-5p、hsa-mi6806-5p 均明显降低(P 均 <0.05),其中 hsa-miR29a-3p 降低程度最明显($P <0.001$)。Pearson 相关分析显示 hsa-miR29a-3p 变化值与 MMP-9、TGF- β 1 变化值均呈正相关($r=0.638, 0.586$),差异有统计学意义(P 均 <0.05)。GO 分析结果显示:胶原分解代谢过程、轴突延伸以及细胞黏附占生物过程前 3 位。细胞组分中内质网腔、突触后密度以及细胞连接占据前 3 位。分子功能中 Rho GTPase 结合、细胞外基质结构成分、磷脂酰肌醇 3 磷酸结合占据前 3 位。KEGG 分析显示:差异表达基因主要富集于晚期糖基化终末产物受体信号通路、肿瘤坏死因子信号通路、Wnt 信号通路(P 均 <0.05)。miRNA-mRNA 网络分析显示差异表达 miRNA 对应 244 个靶基因 mRNA。**结论** T2DM 患者经利拉鲁肽治疗后,血清 hsa-miR29a-3p 等与炎症、胶原分解代谢过程相关的 miRNA 表达下调,可能有利于减少患者心肌纤维化。

【关键词】 利拉鲁肽;细胞信号通路;2 型糖尿病;miRNAs

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20220218-02038

Effects of liraglutide on miRNAs expression profile and related cell signaling pathways in T2DM patients Zhuang Wei¹, Wang Zhiqiang¹, Wang Zhengjie¹, An Shuhua². ¹Department of Pharmacy, Tangshan People's Hospital, Tangshan 063300, China; ²Department of Endocrinology, Tangshan People's Hospital, Tangshan 063300, China

Corresponding author: Zhuang Wei, Email: 52258921@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of liraglutide on serum miRNA expression profiles and related cell signaling pathways in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 26 T2DM patients admitted to Tangshan People's Hospital from October 2020 to October 2021 were selected, all received liraglutide treatment for 3 months. The changes of serum miRNA before and after treatment were compared, and the correlation between the changes of hsa-miR29a-3p and the changes of MMP-9 and TGF- β 1 were analyzed by Pearson correlation. Gene ontology (GO) and KEGG pathway enrichment analysis, and miRNA-mRNA network analysis were performed for miRNAs with significant differences. **Results** After treatment, the levels of HbA1c, FPG, TG, TC, LDL-C, MMP-9, and TGF- β 1 were significantly decreased, while the level of HDL-C was significantly increased (all $P <0.05$). After treatment, hsa-miR1-3p, hsa-miR21-5p, hsa-miR29a-3p, hsa-miR30c-5p, hsa-miR133a-5p, hsa-miR500-5p, and hsa-mi6806-5p were significantly decreased (all $P <0.05$), among which hsa-miR29a-3p decreased most significantly

($P < 0.001$). *Pearson* correlation analysis showed that the change of hsa-miR29a-3p was positively correlated with the changes of MMP-9 and TGF- β 1 ($r = 0.638, 0.586$), and the difference were statistically significant (all $P < 0.05$). The results of GO analysis showed that collagen catabolism, axon extension and cell adhesion accounted for the top three biological processes. The endoplasmic reticulum lumen, postsynaptic density, and cell junctions occupied the top three positions in cellular components. Among the molecular functions, Rho GTPase binding, extracellular matrix structural components, and phosphatidylinositol 3 phosphate binding occupied the first three positions. KEGG analysis showed that the differentially expressed genes were mainly enriched in the advanced glycation end product receptor signaling pathway, tumor necrosis factor signaling pathway and Wnt signaling pathway in diabetic complications (all $P < 0.05$). miRNA-mRNA network analysis showed that the differentially expressed miRNAs corresponded to 244 target gene mRNAs. **Conclusion** Liraglutide can affect the expressions of serum hsa-miR29a-3p and other miRNAs related to inflammation and collagen catabolism, which may be beneficial to reduce myocardial fibrosis in T2DM patients.

【**Keywords**】 Liraglutide; Cell signaling pathway; Type 2 diabetes mellitu; miRNAs

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20220218-02038

糖尿病是由胰岛素分泌缺陷和(或)胰岛素功能异常引起的以高血糖为特征的代谢性疾病,其中90%的病例为2型糖尿病(T2DM)^[1]。胰高血糖素样肽-1(GLP-1)是机体主要的肠促胰岛素,通过促进T2DM患者胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌、抑制食欲及胃排空等从而发挥降糖作用^[2]。利拉鲁肽作为GLP-1受体激动剂已广泛用于T2DM的治疗,其不仅具有良好的降糖效果,还能保护糖尿病患者的心血管系统,研究显示长期应用可改善T2DM患者的心血管预后^[3-4]。MicroRNAs(miRNAs)是一组内源性、功能性的非编码小RNA片段,通过调节基因表达而参与调控人体病理生理过程,既往研究发现miRNAs在糖尿病合并心血管病的进展过程中具有重要调控作用,如调控心肌纤维化、心室重构^[5-6]。基于此,本研究探讨了利拉鲁肽对T2DM患者miRNAs表达的影响,并初步分析了其发挥心血管系统保护的潜在靶点,为深入理解该药的心血管保护作用机制提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 基本资料 选取唐山市人民医院于2020年10月至2021年10月期间收治的26例T2DM患者,均接受利拉鲁肽治疗,所有患者持续治疗3个月,年龄45~75岁,男16例,女10例。患者入组前均签署知情同意书,且该研究已获医学伦理委员会批准。

纳入标准:(1)符合2020年版《中国2型糖尿病防治指南》中T2DM的诊断标准^[7]。(2)初次发现,入组前未行药物治疗。(3)自愿接受并坚持治疗。

排除标准:(1)糖尿病高渗状态、糖尿病酮症酸中毒、糖尿病乳酸酸中毒等急性糖尿病并发症。

(2)慢性肾脏疾病、充血性心力衰竭(NYHA III~IV级)、严重骨质疏松、胃肠道疾病等严重伴随疾病。(3)合并免疫系统、血液系统疾病、恶性肿瘤。(4)妊娠、哺乳期女性。(5)入院前1个月内使用激素类药物。

1.2 方法 皮下注射给予利拉鲁肽(厂家:丹麦诺和诺德公司;批号:HVGN709-1;规格:每支18 mg/3 ml),起始0.6 mg/次,1次/d,1周后改为1.2 mg/次,1次/d,治疗3个月。

1.3 检测方法 总RNA提取以及miRNA检测:治疗前、治疗3个月后于清晨采集患者空腹肘静脉血3 ml,采用TRIzol试剂盒提取血清总RNA,采用分光光度计测定RNA浓度。采用Affymetrix的Genechip miRNA 2.0基因芯片平台进行miRNA表达谱的检测。取分离纯化的总RNA制成带有Poly(A)尾的miRNA,用Genisphere FlashTag标记试剂盒进行生物素标记,进行杂交反应,反应体系使用Eukaryotic Hybridization Control Kit试剂,清洗、染色、扫描,严格依据试剂说明书进行操作。杂交后运用Genepix4000B进行图像扫描,扫描波长635 nm,GenepixPro 6.0进行分析数据。

使用反转录试剂盒(赛默飞世尔)反转录RNA,得到模板单链cDNA,调整浓度至400 ng/ μ l。使用聚合酶链反应(PCR)试剂盒(瑞士Roche公司)进行PCR扩增,引物由金斯瑞生物科技公司提供。反应体系:5 μ l PCR Master Mix, 0.2 μ l Universal primer (10 μ mol/L), 0.2 μ l microRNA-specific primer (10 μ mol/L), 1 μ l cDNA, 3.6 μ l去离子水;反应条件:95 $^{\circ}$ C预变性5 min, 95 $^{\circ}$ C变性10 s, 60 $^{\circ}$ C退火

30 s,连续循环 40 次。2% 琼脂糖凝胶电泳、溴化乙锭处理 PCR 产物后检测扩增结果。以 U6 作为内参因子,根据待测 miRNA 与 U6 的 Ct 值计算相对表达量,以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示,其中 $\Delta\Delta Ct = (Ct_{\text{目的基因}} - Ct_{U6}) - (Ct_{\text{对照目的基因}} - Ct_{\text{对照U6}})$ 。

基因本体论 (GO) 分析:采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示待测 miRNA 的相对表达量,计算治疗前、治疗 3 个月后的变化差异。根据 miRBase 数据库信息查找 miRNA 对应基因,并根据 DAVID 数据库进行 GO 分析,获取对应基因的功能和富集情况,从生物过程、分子功能以及细胞组分 3 个维度描述基因功能。

KEGG 通路富集分析:采用 KEGG 数据库进行富集分析,获取富集度 P 值, P 值表示富集的显著性,值越小表明富集程度越高。

血清指标检测:采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定血清基质金属蛋白酶 9 (MMP-9)、转化生长因子 (TGF)- $\beta 1$ 水平,酶标仪购自于赛默飞世尔科技有限公司,配制 MMP-9、TGF- $\beta 1$ 系列浓度的标准品溶液,测得各溶液对应吸光度值 (OD),绘制 OD 与浓度的标准曲线,将受试样品 OD 值代入标准曲线计算得各样品浓度,检测试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。采用日立 7600 自动生化分析仪检测血清糖化血红蛋白 Alc (HbAlc)、空腹血糖 (FPG)、甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C) 水平。

1.4 统计学处理 所有数据采用 SPSS20.0 软件进行统计学分析,符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验。采用 Pearson 相关分析法分析 miR29a-3p 与 MMP-9、TGF- $\beta 1$ 变化值的相关性。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后一般资料比较 治疗后患者的 HbAlc、FPG、TG、TC、LDL-C、MMP-9 以及 TGF- $\beta 1$ 水平均明显降低,而 HDL-C 水平明显增加 (P 均 < 0.05),见表 1。

2.2 治疗前后 miRNA 变化情况比较 治疗后 hsa-miR1-3p、hsa-miR21-5p、hsa-miR29a-3p、hsa-miR30c-5p、hsa-miR133a-5p、hsa-miR500-5p、hsa-mi6806-5p 均明显降低 (P 均 < 0.05),其中 hsa-miR29a-3p 降低程度最明显 ($P < 0.001$),见表 2。

2.3 治疗前后 hsa-miR29a-3p 变化情况与心肌纤维化指标的相关性 Pearson 相关分析显示 hsa-miR29a-3p 变化值与 MMP-9、TGF- $\beta 1$ 变化值均呈正相关性 ($r = 0.638, 0.586$),差异有统计学意义 (P 均 < 0.05)。

2.4 差异表达基因 GO 分析结果 GO 分析结果显示:胶原分解代谢过程、轴突延伸以及细胞黏附占生物过程前 3 位。细胞组分中内质网腔、突触后密度以及细胞连接占据前 3 位。分子功能中 Rho GTPase 结合、细胞外基质结构成分、磷脂酰肌醇 3 磷酸结合占据前 3 位。

表 1 治疗前后一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗前	治疗后	t 值	P 值
体重	70.57 \pm 8.87	68.15 \pm 7.23	1.638	0.104
HbAlc (%)	8.43 \pm 2.53	7.54 \pm 2.37	1.989	0.049
FPG (mmol/L)	7.83 \pm 1.13	6.47 \pm 0.88	7.355	<0.001
TG (mmol/L)	2.23 \pm 0.65	1.84 \pm 0.59	3.441	<0.001
TC (mmol/L)	6.24 \pm 0.96	5.42 \pm 0.86	4.928	<0.001
HDL-C (mmol/L)	1.12 \pm 0.22	1.48 \pm 0.26	8.187	<0.001
LDL-C (mmol/L)	3.14 \pm 0.65	2.65 \pm 0.58	4.357	<0.001
MMP-9 (pg/ml)	1 037.64 \pm 130.74	782.73 \pm 80.27	12.870	<0.001
TGF- $\beta 1$ (pg/ml)	113.26 \pm 20.43	82.68 \pm 13.62	9.647	<0.001

注: HbAlc: 糖化血红蛋白 Alc; FPG: 空腹血糖; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白-胆固醇; MMP-9: 基质金属蛋白酶 9; TGF- $\beta 1$: 转化生长因子- $\beta 1$

表 2 治疗前后 miRNA 变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗前	治疗后	t 值	P 值
hsa-miR1-3p	1.47 \pm 0.57	1.26 \pm 0.23	2.470	0.015
hsa-miR21-5p	2.12 \pm 0.56	1.84 \pm 0.42	3.098	0.002
hsa-miR29a-3p	4.62 \pm 0.83	2.47 \pm 0.68	15.521	<0.001
hsa-miR30c-5p	5.83 \pm 1.24	4.53 \pm 1.04	2.872	0.005
hsa-miR133a-5p	2.43 \pm 0.48	1.78 \pm 0.40	3.099	0.002
hsa-miR500-5p	6.14 \pm 0.96	5.72 \pm 0.86	2.524	0.013
hsa-mi6806-5p	2.02 \pm 0.42	1.78 \pm 0.36	3.361	0.001

2.5 差异表达基因 KEGG 分析结果 KEGG 分析显示:差异表达基因主要富集于糖基化终末产物受体信号通路、肿瘤坏死因子信号通路、Wnt 信号通路、磷脂酰肌醇 3 激酶蛋白激酶 B 信号通路、调节干细胞多能性的信号通路等多条细胞信号转导通路(P 均 <0.05)。另外,差异表达基因还与肥厚型心肌病、扩张型心肌病以及致心率失常性右室心肌病等心脏疾病密切相关(P 均 <0.05)。

2.6 差异表达基因 miRNA-mRNA 网络分析结果 通过 miRNA-mRNA 网络分析,差异表达 miRNA 对应 244 个靶基因 mRNA,其中 hsa-miR1-3p 对应 16 个 mRNA,hsa-miR21-5p 对应 17 个 mRNA、hsa-miR29a-3p 对应 149 个 mRNA、hsa-miR30c-5p 对应 5 个 mRNA、hsa-miR133a-5p 对应 43 个 mRNA、hsa-miR500-5p 对应 10 个 mRNA、hsa-mi6806-5p 对应 4 个 mRNA。

3 讨论

随着社会经济的发展以及生活水平的提高,糖尿病发病率逐年增加,且趋于年轻化,已成为危害公众健康的主要疾病之一,并严重影响患者的生活质量。胰岛素是人体唯一具有降血糖作用的激素,而 T2DM 患者因为各种原因引起胰岛素分泌紊乱,导致血糖稳态失衡,从而引发高血糖症状^[8]。利拉鲁肽是长效 GLP-1 类似物,通过促进胰岛素的合成和分泌、促进 β 细胞增殖、抑制 β 细胞凋亡以及抑制胰升糖素的分泌等多个机制发挥降糖作用^[9]。本次研究发现,入组患者连续 3 个月使用利拉鲁肽治疗后,患者的 HbA1c、FPG、TG、TC、LDL-C 水平均明显降低,而 HDL-C 水平明显增加,与既往研究一致。

miRNA 是长为 21 ~ 25 个核苷酸的非编码小分子 RNA,以稳定的形式存在于尿液、血浆中,已成为众多疾病的特异、敏感的生物标记物。miRNA 的功能在于调控基因的表达,通过与靶 mRNA 序列部分互补配对抑制 mRNA 翻译蛋白质,也可导致 miRNA 加速降解。miRNA 在葡萄糖刺激的胰岛素分泌、心肌纤维化、糖脂代谢等生理过程中发挥重要调控作用,有研究发现 MicroRNA-132 通过靶向降解 FOXO3A,从而保护 H9c2 心肌细胞免受缺氧、低糖的影响,从而避免细胞损伤^[10];有研究发现 miR-34a 通过靶向降解 Sirtuin1 而保护血管内皮细胞功能^[11]。本次研究发现,利拉鲁肽治疗后 hsa-miR1-3p、hsa-miR21-5p、hsa-miR29a-3p、hsa-miR30c-5p、hsa-miR133a-5p、hsa-miR500-5p、hsa-mi6806-5p 均明显降低(P 均 <0.05),其中 hsa-miR29a-3p 降低程度

最明显($P < 0.001$)。进一步的 Pearson 相关分析显示 hsa-miR29a-3p 变化值与 MMP-9、TGF- β 1 变化值均呈正相关性(P 均 <0.05)。已有研究证实 MMP-9 通过降低细胞外基质以及重建损伤组织,从而抑制心肌纤维化过程^[12]。而 TGF- β 1 可通过 TGF- β 1/Smads 信号通路促进组织纤维化的重要调控途径,参与心室重构过程^[13]。因此,笔者的研究表明利拉鲁肽可能通过下调 hsa-miR29a-3p 表达水平,进而抑制 T2DM 患者的心肌纤维化。

GO 是从细胞组分、分子功能、生物过程 3 个层面研究基因本身功能,分析目标基因与疾病的相关性,KEGG 通路富集分析则是富集目标基因相关的信号通路,筛选出与疾病相关的信号通路,从而展示目标基因调控疾病的机制,两种分析方法已被应用于网络药理学研究中。本次研究发现差异表达的 miRNA 对应 244 个靶基因 mRNA,其中 hsa-miR29a-3p 对应 154 个 mRNA,占比达到 61.07%,其次为 hsa-miR133a-5p 对应 43 个 mRNA,也提示 hsa-miR29a-3p 与 hsa-miR133a-5p 可能介导了利拉鲁肽对 T2DM 的保护作用。GO 分析结果显示这些差异表达的 miRNA 主要参与胶原分解代谢过程、轴突延伸以及细胞黏附占生物过程前 3 位^[14]。细胞组分中内质网腔、突触后密度以及细胞连接占据前 3 位。分子功能中 Rho GTPase 结合、细胞外基质结构成分、磷脂酰肌醇 3 磷酸结合占据前 3 位。KEGG 分析显示:差异表达基因主要富集于晚期糖基化终末产物受体信号通路、肿瘤坏死因子信号通路、Wnt 信号通路。因此利拉鲁肽可调控多个 miRNA 的表达,证实利拉鲁肽对 T2DM 患者的治疗以多途径、多靶点以及多通道为主要特征。

本研究的局限性:(1)本研究为自身对照的临床研究,未设立对照组,因此本研究发现的 miRNA 的变化可能源于患者血糖、血脂及体重等的改善,而非利拉鲁肽的直接作用。今后笔者将利用前瞻性随机对照研究,并扩大样本量,以明确利拉鲁肽对 hsa-miR29a-3p 的作用是否独立于其对血糖、血脂及体重的改善作用。同时,将进行动物研究及体外研究,分析利拉鲁肽 hsa-miR29a-3p 是否具有直接作用,以及 hsa-miR29a-3p 对心肌细胞纤维化的影响。(2)本研究未对治疗后患者的心脏超声等的改变进行分析,未来可能延长利拉鲁肽的治疗时间,分析其对患者心肌功能的长期改善作用。

综上所述,利拉鲁肽治疗 T2DM 患者后,患者血

清 hsa-miR29a-3p 等 miRNA 表达下调,后者可能介导了利拉鲁肽对患者心肌的保护作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 负菊平,裴雨晴,谷清.老年 2 型糖尿病患者用药特点分析[J].中国临床药理学杂志,2021,37(3):315-317. DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.03.027.
 - [2] Dalsgaard NB, Gashbjerg LS, Hansen LS, et al. The role of GLP-1 in the postprandial effects of acarbose in type 2 diabetes[J]. Eur J Endocrinol, 2021, 184(3):383-394. DOI:10.1530/EJE-20-1121.
 - [3] 高妍.利拉鲁肽对心血管系统的保护作用[J].中华内分泌代谢杂志,2013,29(10):917-920. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2013.10.024.
 - [4] 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. DOI:10.1056/NEJMoa1603827.
 - [5] Bielska A, Niemira M, Kretowski A. Recent highlights of research on miRNAs as early potential biomarkers for cardiovascular complications of type 2 diabetes mellitus[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(6):3153. DOI:10.3390/ijms22063153.
 - [6] Prattichizzo F, Maccacchione G, Giuliani A, et al. Extracellular vesicle-shuttled miRNAs: a critical appraisal of their potential as nano-diagnostics and nano-therapeutics in type 2 diabetes mellitus and its cardiovascular complications[J]. Theranostics, 2021, 11(3):1031-1045. DOI:10.7150/thno.51605.
 - [7] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J].中华糖尿病杂志,2021,13(4):315-409. DOI:10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
 - [8] 唐鑫汇,李莉.糖尿病患者胰岛素注射及血糖监测恐惧的研究进展[J].中华护理杂志,2020,55(6):952-956. DOI:10.3761/j.issn.0254-1769.2020.06.031.
 - [9] Tamborlane WV, Barrientos-Pérez M, Fainberg U, et al. Liraglutide in children and adolescents with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2019, 381(7):637-646. DOI:10.1056/NEJMoa1903822.
 - [10] Zhang J, Xu H, Gong L, et al. MicroRNA-132 protects H9c2 cells against oxygen and glucose deprivation-evoked injury by targeting FOXO3A[J]. J Cell Physiol, 2020, 235(1):176-184. DOI:10.1002/jcp.28956.
 - [11] Li Q, Kim YR, Vikram A, et al. P66Shc-induced MicroRNA-34a causes diabetic endothelial dysfunction by downregulating sirtuin1[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2016, 36(12):2394-2403. DOI:10.1161/ATVBAHA.116.308321.
 - [12] 段卡丹,张守彦,李松森,等. MAPK 信号通路在转化生长因子 $\beta 1$ 诱导心肌成纤维细胞趋化运动中的作用[J].中国动脉硬化杂志,2020,28(11):966-971. DOI:10.3969/j.issn.1007-3949.2020.11.009.
 - [13] 张冠军,张巍,王开成,等.厄贝沙坦对糖尿病大鼠心肌纤维化中基质金属蛋白酶通路及相关因子的影响[J].中国糖尿病杂志,2017,25(12):1124-1128. DOI:10.3969/j.issn.1006-6187.2017.12.014.
 - [14] 郑晓茂,茹琴,陈琳.晚期糖基化终产物对糖尿病及其并发症的影响和干预的研究进展[J].重庆医学,2019,48(13):2292-2296. DOI:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.13.033.
- (收稿日期:2022-02-18)
-
- (上接第 306 页)
- [2] Teo ZL, Tham YC, Yu M, et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: systematic review and meta-analysis[J]. Ophthalmology, 2021, 128(11):1580-1591. DOI:10.1016/j.ophtha.2021.04.027.
 - [3] Çeçen İ, Karadağ AS, Tombul T, et al. Evaluation of brainstem auditory evoked potentials and their relationship with levels of thyroid autoantibodies in patients with vitiligo[J]. Turk J Med Sci, 2016, 46(4):953-959. DOI:10.3906/sag-1501-97.
 - [4] Donald MW, Bird CE, Lawson JS, et al. Delayed auditory brainstem responses in diabetes mellitus[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1981, 44(7):641-644. DOI:10.1136/jnnp.44.7.641.
 - [5] Cho WK, Kang WS, Lee JB, et al. Interpreting auditory brainstem evoked responses and distortion product otoacoustic emissions in diabetic patients with normal hearing[J]. Auris Nasus Larynx, 2021, 48(2):227-234. DOI:10.1016/j.anl.2020.08.022.
 - [6] Huang CR, Lu CH, Chang HW, et al. Brainstem auditory evoked potentials study in patients with diabetes mellitus[J]. Acta Neurol Taiwan, 2010, 19(1):33-40.
 - [7] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J].中国实用内科杂志,2018,38(4):292-344. DOI:10.19538/j.cnki.1001-1429.2018040108.
 - [8] Mahe G, Pollak AW, Liedl DA, et al. Discordant diagnosis of lower extremity peripheral artery disease using American Heart Association postexercise guidelines[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(31):e1277. DOI:10.1097/MD.0000000000001277.
 - [9] 《中国高血压防治指南》修订委员会.中国高血压防治指南 2018 年修订版[J].心脑血管病防治,2019,19(1):1-44. DOI:10.3969/j.issn.1009-816X.2019.01.001.
 - [10] 潘映福.临床诱发电位学[M].北京:北京人民卫生出版社,2000:350-365.
 - [11] Uccioli L, Giacomini PG, Pasqualetti P, et al. Contribution of central neuropathy to postural instability in IDDM patients with peripheral neuropathy[J]. Diabetes Care, 1997, 20(6):929-934. DOI:10.2337/diacare.20.6.929.
 - [12] 谭郁玲.临床脑电图与脑地形图学[M].北京:人民卫生出版社,1999:282-230.
 - [13] Kröncke KD, Kolb-Bachofen V, Berschick B, et al. Activated macrophages kill pancreatic syngeneic islet cells via arginine-dependent nitric oxide generation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1991, 175(3):752-758. DOI:10.1016/0006-291x(91)91630-u.
 - [14] Kovacic J, Lajtman Z, Ozegović I, et al. Investigation of auditory brainstem function in elderly diabetic patients with presbycusis[J]. Int Tinnitus J, 2009, 15(1):79-82.
 - [15] 马桂轩,孙海波,冷辉,等.耳蜗微循环障碍研究进展[J].中医耳鼻喉科学研究,2011,10(1):17-18.
- (收稿日期:2021-03-30)