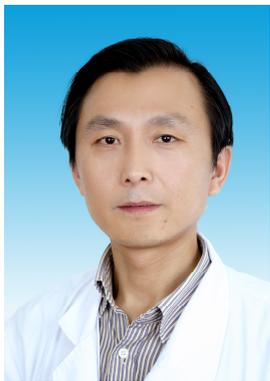


- Lancet Diabetes Endocrinol, 2018, 6(8):627-636.
- [35] FRIAS J P, NAUCK M A, VAN J, et al. Efficacy and tolerability of tirzepatide, a dual glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in patients with type 2 diabetes: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate different dose-escalation regimens [J]. Diabetes Obes Metab, 2020, 22(6):938-946.
- [36] COSKUN T, SLOOP K W, LOGHIN C, et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept [J]. Mol Metab, 2018, 18:3-14.
- [37] FRIAS J P, NAUCK M A, VAN J, et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial [J]. Lancet, 2018, 392(10160):2180-2193.
- [38] CHOI I Y, LEE J S, KIM J K, et al. Potent body weight loss and efficacy in a NASH animal model by a novel long-acting GLP1/glucagon/GIP tri-agonist (HM15211) [J]. Diabetes, 2017, 66(Suppl 1):A304.
- [39] LAM S. American Diabetes Association-77th Scientific Sessions (June 9-13, 2017-San Diego, California, USA) [J]. Drugs Today (Barc), 2017, 53(7):405-413.
- [40] Ligand (LGND) announces top-line results from phase ii study of LGD-6972 in patients with type 2 diabetes [N/OL]. [2020-06-02]. <https://finance.qq.com/a/20170906/006256.htm>.
- [41] KAZDA C M, DING Y, KELLY R P, et al. Evaluation of efficacy and safety of the glucagon receptor antagonist LY2409021 in patients with type 2 diabetes: 12- and 24-week phase 2 studies [J]. Diabetes Care, 2016, 39(7):1241-1249.
- [42] VUYLSTEKE V, CHASTAIN L M, MAGGU G A, et al. Imeglimin; a potential new multi-target drug for type 2 diabetes [J]. Drugs R D, 2015, 15(3):227-232.
- [43] DUBOURG J. Imeglimin shows promise for type 2 diabetes [R]. Barcelona; 55th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, 2019.
- [44] MARKHAM A, KEAM S J. Sotagliflozin; First Global Approval [J]. Drugs, 2019, 79(9):1023-1029.

(收稿日期 2020-06-15)

专题 · 内分泌疾病



专家简介:叶山东,一级主任医师,教授,博士生导师。现任中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)内分泌科主任,中华医学会糖尿病学分会委员,安徽省医学会糖尿病学分会主任委员,曾任安徽省医学会内分泌学分会和内科学分会主任委员,安徽省首届江淮名医,享受国务院政府津贴。主编专著7部,第一作者或通信作者发表医学论文400余篇。Email: ysd196406@163.com

血糖波动对糖尿病肾病的影响

毕双杰,叶山东

[中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)内分泌科,合肥 230001]

[摘要] 糖尿病肾病是糖尿病主要的微血管并发症之一。近年的研究发现,血糖波动更能加剧糖尿病肾

基金项目:国家自然科学基金(81800713);安徽省中央引导地方科技发展专项(2017070802D147)

作者简介:毕双杰,硕士研究生,Email: bisj@mail.ustc.edu.cn

通信作者:叶山东,主任医师,教授,博士研究生导师,Email: ysd196406@163.com

病的发生发展,相关机制比较复杂,其可能机制为增强氧化应激,炎症反应和促进细胞凋亡。本文就血糖波动与糖尿病肾病关系的研究进展进行简要综述。

[关键词] 糖尿病肾病;血糖波动;氧化应激;炎症反应;细胞凋亡;综述

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2020.04.003

Effect of blood sugar fluctuation on diabetic nephropathy Bi Shuangjie, Ye Shandong (Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230001, China)

Corresponding author: Ye Shandong, Email: ysd196406@163.com

[Abstract] Diabetic nephropathy is one of the main microvascular complications of diabetes. In recent years, it has been found that the fluctuation of blood glucose can aggravate the occurrence and development of diabetic nephropathy, and the related mechanisms are complex. The enhancing oxidative stress, inflammatory response and accelerating apoptosis may be its mechanisms. This paper reviews the research progress of the relationship between blood glucose fluctuation and diabetic nephropathy.

[Keywords] Diabetic nephropathies; Blood sugar fluctuation; Oxidative stress; Inflammatory response; Apoptosis; Review

流行病学调查显示糖尿病患病率在全球呈逐年上升趋势,据国际糖尿病联盟预计全球糖尿病患者2045年将达7亿^[1],成为危害人类健康的主要慢性病之一。糖尿病肾病(DN)是糖尿病最常见的慢性并发症之一,在我国2型糖尿病患者中DN的总患病率为21.8%^[2],是慢性肾病和终末期肾病的主要病因。DN确切的发病机制尚不完全清楚,与长期高血糖状态引起体内的代谢紊乱、遗传因素、肾小球血流动力改变、细胞因子产生增加、氧化应激、炎症反应、激肽系统及自噬等多因素有关^[3]。虽然前期关于糖尿病肾病的发病机制已经研究颇多,但是现有的研究数据并不能完全阐明DN的发生发展机制。近年来一些研究发现血糖波动与糖尿病慢性并发症之间存在一定的关系,血糖波动对于糖尿病慢性并发症的危害甚至比持续性高血糖更为严重^[4]。以下重点就血糖波动与糖尿病肾病关系的研究进展简要综述。

1 血糖波动的概念及其检测方法

血糖波动是指血糖水平在高值与低值间变化的不稳定状态,不仅包括短期血糖波动,即日间血糖波动和日内血糖波动,还包括长期血糖波动,即糖化血红蛋白(HbA_{1c})波动。中华医学会内分泌学会在2017年颁布的全球首部血糖波动共识——《糖尿病患者血糖波动管理专家共识》(以下简称《共识》),提到影响血糖波动的三个主要因素,包括胰岛β细胞功能、饮食和药物^[5]。《共识》根据血糖监测的方式不同,提出了两种血糖监测方式来计算指标:动态血糖监测法(CGM)和通过每日7次手指血糖测定的自我血糖监测法(SMBG)。CGM参考值分别为血

糖水平的标准差(SDBG)、平均血糖波动幅度(MAGE)、最大血糖波动幅度(LAGE)、日间血糖平均绝对差(MODD)等。并首次确定了使用SMBG方法计算血糖波动的参考值,包括SDBG、餐后血糖波动幅度(PPGE)和LAGE等。近期发布的《2019年ADA糖尿病医学诊疗标准》^[6]推荐对于需要频繁进行血糖监测的成人糖尿病患者,瞬感血糖监测(FGM)可替代SMBG作为常用的血糖监测手段,FGM替代SMBG作为自我监测手段,更简便,测量更迅速,监测频率更高、信息更全面。一项纳入5万多例糖尿病患者的真实世界研究显示,使用FGM监测频率越高,患者葡萄糖在目标范围内的时间(TIR,目标范围为3.9~10.0 mmol/L)越长,低血糖时间越短,血糖波动越小,血糖控制越好^[7]。临床上引起糖尿病患者血糖波动的两个重要原因是未获控制的餐后高血糖和治疗不当引起的低血糖。血糖波动是糖尿病并发症的独立危险因素,降低血糖波动是血糖控制有效性的一个重要指标^[8]。

2 血糖波动对糖尿病肾病的影响

2.1 动物实验 Ying等^[9]发现血糖波动的糖尿病大鼠较血糖稳定的糖尿病大鼠,肾小球系膜面积分数、肾小球硬化损伤指数、肾小球基底膜厚度、足细胞损伤等变化更为严重。Cheng等^[10]研究发现与稳定的高血糖相比,血糖波动可通过增加胶原生成和抑制胶原降解,加速糖尿病小鼠肾纤维化的发展趋势。Zhang等^[11]构建SD大鼠糖尿病模型,发现与持续性高血糖相比,血糖波动在更大程度上加重了动脉纤维化,I型胶原的表达也更高,同时血糖

波动激活 p38 MAPK 信号,促进氧自由基(ROS)的过度生成。有实验结果显示血糖波动能够促进2型糖尿病大鼠血管内皮功能障碍的发生^[12],但其具体机制还不清楚。

2.2 临床研究 临床研究发现2型糖尿病患者常表现为餐后血糖波动增加,夜间血糖水平升高,日间波动增大^[13]。Zhou等^[14]的研究结果显示与MAGE正常组相比,MAGE升高组患者微量白蛋白尿发生率显著升高(7.1%比18.7%), $P=0.022$ 。Jin等^[15]实验结果显示血糖波动大的糖尿病患者大量白蛋白尿发生的风险显著增加。Jin等^[16]通过CGMS检测系统发现终末期糖尿病肾病患者较非糖尿病终末期肾病患者在血液透析期间血糖波动较大。Monnier等^[17]通过临床研究显示,餐后血糖波动对氧化应激的触发作用比慢性持续高血糖更为明显。也有研究^[18]发现血糖水平的急性波动降低了抗氧化剂谷胱甘肽的水平。最近,来自MARCH研究亚组分析,旨在确定MARCH研究中阿卡波糖和二甲双胍治疗对尿白蛋白排泄的影响及两者之间的差异。结果显示,48周时,在两组血糖控制相似的情况下,阿卡波糖降低尿白蛋白肌酐比程度优于二甲双胍,由此推测,阿卡波糖降低尿白蛋白排泄,与其改善血糖波动的作用可能有关,改善血糖波动或是其尿白蛋白排泄降低的重要原因^[19]。不仅如此,Suzuki等^[20]发现二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂西格列汀比格列本脲更能降低日本T2DM患者的每日血糖波动。Cho等^[21]的临床实验结果显示与单用钠-葡萄糖共转运蛋白2(SGLT2)抑制剂相比,SGLT2抑制剂联合DPP-4抑制剂治疗能显著降低血糖波动。

3 血糖波动对糖尿病肾病的影响机制

3.1 氧化应激反应 氧化应激是指机体内自由基与抗氧化系统的平衡遭到破坏,机体内的活性ROS和活性氮自由基(RNS)的过度生成和清除减少,导致组织细胞的功能受损。ROS包括超氧阴离子(O_2^-)、羟自由基(OH^-)、过氧化氢等,RNS包括一氧化氮(NO)、过氧亚硝酸盐(ONOO)等。糖尿病状态下氧化应激水平的增高与糖尿病慢性并发症,包括糖尿病肾病的发生发展密切相关,这可能与高糖状态下糖代谢、脂代谢紊乱导致自由基生成增加而清除自由基系统受损有关。肾小球细胞和肾小管细胞表达还原型辅酶II(NADPH)氧化酶,在健康状态下少量参与ROS的形成,在慢性高血糖症中,功能失调的肾小球细胞和肾小管细胞可增加ROS的生

成,这可能增强肾组织的损伤^[22]。Moonier等^[17]的研究表明在餐后血糖急性升高的波动性高血糖的2型糖尿病患者体内的氧化应激水平较持续高血糖患者水平显著升高。Dharnidharka等^[23]研究发现2型糖尿病伴DN患者其血糖波动明显高于无肾病患者,其可能的机制为血糖波动促进形成超氧化物和过氧化氢,加快内皮细胞的损伤并可造成血管平滑肌增生,对血管内皮有直接损伤作用。

PI3K/AKT信号通路参与调节多种细胞生命活动,其中包括细胞增殖、抗凋亡、促血管生成等。AKT磷酸化可直接作用于氧化反应和活性氧的效应器,从而对抗高糖引起的肾脏细胞凋亡,使肾脏细胞存活^[24-25]。在糖尿病肾病患者中,PI3K/AKT信号通路下游因子转录因子FoxO1抑制AKT的磷酸化,促进ROS水平的升高及肾小球系膜细胞增生肥大和基质蛋白的表达^[26]。糖原合成酶激酶3(GSK-3 β)是AKT的直接靶蛋白,磷酸化后活化的GSK-3 β 可进一步激活下游NF- κ B核转录因子、Bax、半胱天冬酶等凋亡蛋白,介导了许多细胞生物过程。有研究发现高血糖可以通过抑制AKT磷酸化,促使GSK-3 β 的过度表达,最终引起肾小球系膜细胞的凋亡^[27]。

3.2 炎症反应 糖尿病的炎症学说在近年来也一直备受关注,普遍认为糖尿病是一种低度炎症性疾病,众多的炎症反应因子与糖尿病相关,近来研究显示糖尿病患者体内和肾脏局部低度的炎症反应是DN发生和发展的重要原因。研究发现,2型糖尿病患者血中多种急性时相蛋白浓度显著升高,包括超敏C反应蛋白,纤维蛋白原(FIB)和血浆淀粉样蛋白A等^[28]。Hofmann等^[29]检测了33名糖尿病患者外周血单核细胞中NF- κ B的活性,结果显示与无DN的患者相比,DN患者表现出更强的NF- κ B的DNA结合活性,且NF- κ B的结合活性与蛋白尿程度及血浆血栓调节蛋白浓度相关。研究证实,高血糖和血糖波动时,可以导致组织细胞活性氧产生增多,诱导细胞内氧化应激反应,进一步使对氧化应激敏感的NF- κ B等多种细胞因子激活^[30]。苏弘薇等^[31]通过CGM监测2型糖尿病患者72h后,发现与健康人群相比2型糖尿病患者体内TNF- α 、IL-6水平显著升高,且血清TNF- α 、IL-6增加水平随着糖尿病肾病的进展而升高。结果提示,血糖波动可以促进炎症因子的释放,加重微血管病变。张莉等^[32]的临床研究结果同样显示了血糖波动可加剧机体炎

性反应,促进糖尿病肾病进展。

3.3 细胞凋亡 有研究发现血糖波动加重肾脏损伤可能与激活凋亡信号通路,促进细胞凋亡有关。Wu 等^[33]为了探讨急性波动血糖和持续性高血糖对血管内皮细胞凋亡、功能、氧化应激和炎症的影响,通过构建糖尿病大鼠模型,发现急性血糖波动可引起内皮细胞氧化应激和炎症反应,增加单核细胞与内皮细胞的黏附,增加内皮细胞凋亡。与持续性高糖相比,血糖波动更能加速损伤血管内皮细胞,损伤 DNA 并促进细胞凋亡,促进 DN 的发生。

许益笑等^[34]体外培养人肾小管上皮细胞,发现波动性高血糖上调人肾小管上皮细胞的促凋亡基因(Bax)的表达,而下调抑凋亡基因(Bcl-2)表达。通过建立糖尿病血糖波动模型,发现血糖波动组大鼠还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶4(NOX-4)蛋白在肾小管上皮中的表达上升更明显。NOX-4是NOX的一种亚型,在肾中表达,Nam等^[35]发现使用NOX抑制剂后,糖尿病大鼠肾脏组织中ROS减少,尿蛋白减少,肾脏组织病理改变改善,延缓了糖尿病肾病的发生发展。进一步的研究观察到,NOX和线粒体的共同作用下产生了ROS,ROS可以直接引起DNA损伤进而诱导细胞的凋亡,也可以攻击蛋白质使细胞其功能降低而诱导细胞凋亡,也直接激活促进凋亡的 caspase-3 和 p38MAPK 途径,从而使足细胞凋亡^[36]。

同高血糖一样,血糖波动尚能启动内质网应激,严重时可导致细胞凋亡。张建双等^[37]体外试验显示葡萄糖波动可诱导肾小球系膜细胞凋亡,且可能与内质网应激 PERK 通路有关。Bcl-2 具有抗凋亡作用,能够抑制内质网应激所致的凋亡,是内质网应激级联反应的终末环节。内质网应激发生时,CHOP 蛋白被激活而过表达导致 Bcl-2 表达下降,从而诱导细胞凋亡。

总之,血糖波动参与了 DN 的发生和发展,其程度甚至高于持续性高血糖,其机制主要可能通过导致氧化应激,促进炎症反应和促进细胞凋亡而发挥作用,确切机制尚待进一步研究并探讨不同的血糖波动形式和波动频率对肾实质细胞的损害,以更好地指导临床。

参考文献

[1] SAEEDI P,PETERSOHN I,SALPEA P,et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045;Results from the International

Diabetes Federation Diabetes Atlas,9th edition[J]. Diabetes Res Clin Pract,2019,157:107843. DOI:10.1016/j.diabres.2019.107843.
[2] ZHANG X X,KONG J,YUN K. Prevalence of diabetic nephropathy among patients with type 2 diabetes mellitus in China:A meta-analysis of observational studies[J]. J Diabetes Res,2020;2315607. DOI:10.1155/2020/2315607.
[3] CHEN S,JIM B,ZIYADEH F N. Diabetic nephropathy and transforming growth factor-beta;transforming our view of glomerulosclerosis and fibrosis build-up[J]. Semin Nephrol,2003,23(6):532-543.
[4] BONORA E,MUGGEO M. Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in Type II diabetes;the epidemiological evidence[J]. Diabetologia,2001,44(12):2107-2114.
[5] 中华医学会内分泌学分会. 糖尿病患者血糖波动管理专家共识[J]. 药品评价,2017,14(17):5-8.
[6] AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Interpretation of standards of medical care in diabetes-2019 [J]. Diabetes Care,2019,42(Suppl. 1):S76.
[7] DANNE T,NIMRI R,BATTELINO T,et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring[J]. Diabetes Care. 2017,40(12):1631-1640.
[8] KERN E F O,ERHARD P,SUN W J,et al. Early urinary markers of diabetic kidney disease;a nested case-control study from the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)[J]. Am J Kidney Dis,2010,55(5):824-834.
[9] YING C,ZHOU X,CHANG Z,et al. Blood glucose fluctuation accelerates renal injury involved to inhibit the AKT signaling pathway in diabetic rats[J]. Endocrine,2016,53(1):81-96.
[10] CHENG X,GAO W,DANG Y,et al. Both ERK/MAPK and TGF-Beta/Smad signaling pathways play a role in the kidney fibrosis of diabetic mice accelerated by blood glucose fluctuation[J]. J Diabetes Res,2013:463740. DOI:10.1155/2013/463740.
[11] ZHANG Z Y,WANG N,QIAN L L,et al. Glucose fluctuations promote aortic fibrosis through the ROS/p38 MAPK/Runx2 Signaling Pathway[J]. J Vasc Res,2020,57(1):24-33.
[12] WANG J S,YIN H J,GUO C Y,Et al. Influence of high blood glucose fluctuation on endothelial function of type 2 diabetes mellitus rats and effects of Panax Quinquefolius Saponin of stem and leaf[J]. Chin J Integr Med,2013,19(3):217-222.
[13] WANG C,LV L F,YANG Y Z,et al. Glucose fluctuations in subjects with normal glucose tolerance,impaired glucose regulation and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus[J]. Clin. Endocrinol,2012,76(6):810-815.

- [14] ZHOU J. Relationship between blood glucose variability and microalbuminuria in type 2 diabetic patients with well-controlled glycosylated hemoglobin[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2008, 88(42):2977.
- [15] JIN S M, KIM T H, OH S, et al. Association between the extent of urinary albumin excretion and glycaemic variability indices measured by continuous glucose monitoring [J]. *Diabet Med*, 2015, 32(2):274-279.
- [16] JIN Y P, SU X F, YIN G P, et al. Blood glucose fluctuations in hemodialysis patients with end stage diabetic nephropathy[J]. *J Diabetes Complications*, 2015, 29(3):395-399.
- [17] MONNIER L, MAS E, GINET C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes[J]. *JAMA*, 2006, 295(14):1681-1687.
- [18] TSAI C J, HSIEH C J, TUNG S C, et al. Acute blood glucose fluctuations can decrease blood glutathione and adiponectin levels in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 98(2):257-263.
- [19] PAN Q, XU Y, YANG N, et al. Comparison of acarbose and metformin on albumin excretion in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized controlled trial [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(14):e3247. DOI: 10.1097/MD.0000000000003247.
- [20] SUZUKI R, EIKI J I, MORITOYO T, et al. Effect of short-term treatment with sitagliptin or glibenclamide on daily glucose fluctuation in drug-naïve Japanese patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(9):2274-2281.
- [21] CHO K Y, NOMOTO H, NAKAMURA A, et al. Favourable effect of the sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor canagliflozin plus the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor teneligliptin in combination on glycaemic fluctuation: An open-label, prospective, randomized, parallel-group comparison trial (the CALMER study) [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(3):458-462.
- [22] SHIOSE A, KURODA J, TSURUYA K, et al. A novel superoxide-producing NAD(P)H oxidase in kidney [J]. *J Biol. Chem*, 2001, 276(2):1417-1423.
- [23] DHARNIDHARKA V R, KWON C, STEVEMS G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta analysis [J]. *Kidney Dis*, 2002, 40(2):221-226.
- [24] NAGAI K, MATSUBARA T, MIMA A, et al. Gas6 induces Akt/mTOR-mediated mesangial hypertrophy in diabetic nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2005, 68(2):552-561.
- [25] MARIAPPAN M M, FELIERS D, MUMMIDI S, et al. High glucose, high insulin, and their combination rapidly induce laminin-beta1 synthesis by regulation of mRNA translation in renal epithelial cells [J]. *Diabetes*, 2007, 56(2):476-485.
- [26] DAS F, GHOSH-CHOUDHURY N, DEY N, et al. High glucose forces a positive feedback loop connecting Akt kinase and FoxO1 transcription factor to activate mTORC1 kinase for mesangial cell hypertrophy and matrix protein expression [J]. *Biol Chem*, 2014, 289(47):32703-32716.
- [27] SHANG G, TANG X, GAO P, et al. Sulforaphane attenuation of experimental diabetic nephropathy involves GSK-3 beta/Fyn/Nrf2 signaling pathway [J]. *J Nutr Biochem*, 2015, 26(6):596-606.
- [28] FESTA A, D'AGOSTINO R JR, TRACY R P, et al. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2002, 51(4):1131-1137.
- [29] HOFMANN M A, SCHIEKOFER S, ISERMANN B, et al. Peripheral blood mononuclear cells isolated from patients with diabetic nephropathy show increased activation of the oxidative-stress sensitive transcription factor NF-kappaB [J]. *Diabetologia*, 1999, 42(2):222-232.
- [30] SUN J, XU Y, DAI Z, et al. Intermittent high glucose stimulates MCP-1, IL-18, and PAI-1, but inhibits adiponectin expression and secretion in adipocytes dependent of ROS [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2009, 55(3):173-180.
- [31] 苏弘薇, 康省, 龙艳, 夏宁. 糖尿病肾病与血糖波动和炎症因子的关系探讨 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 17(3):273-276.
- [32] 张莉, 王丽英, 张敏. 血糖波动与糖尿病肾病患者机体炎症及肝肾功能的关系 [J]. *中国实验诊断学*, 2018, 22(12):2057-2060.
- [33] WU N, SHEN H T, LIU H N, et al. Acute blood glucose fluctuation enhances rat aorta endothelial cell apoptosis, oxidative stress and pro-inflammatory cytokine expression in vivo [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15(1):109.
- [34] 许益笑, 王德选, 李素娟, 等. 血糖波动对糖尿病大鼠肾脏氧化应激与凋亡的影响 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2012, 28(4):325-329.
- [35] NAM S M, LEE MY, KOH J H, et al. Effects of NADPH oxidase inhibitor on diabetic nephropathy in OLETF rats: the role of reducing oxidative stress in its protective property [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, 83(2):176-182.
- [36] SUSZTAK K, RAFF A C, SCHIFFER M, et al. Glucose-induced reactive oxygen species cause apoptosis of podocytes and podocyte depletion at the onset of diabetic nephropathy [J]. *Diabetes*, 2006, 55(1):225-233.
- [37] 张建双, 郭婷婷, 谢云. 艾塞那肽对波动血糖损伤的HRMCs的保护作用及机制 [J]. *天津医药*, 2017, 45(7):682-685.