

【基础研究】

通信作者:翁孝刚(1965-),男,河南固始人,博士,教授,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:糖尿病的基础与临床;E-mail:wengxi-aogang@aliyun.com。

Kidney specimens were made into wax pieces, and the changes of renal tissue structure were observed by Periodic Acid-Schiff stain (PAS); the expression of transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4 (NOX4) protein in the kidney tissues of rats was detected by immunohistochemistry method; the semi-quantitative analysis of TGF- β_1 and NOX4 protein levels in renal tissue was performed by using Image-pro Plus software. **Results** Compared with the normal control group, the levels of fasting blood glucose (FBG), BUN, Scr and TGF- β_1 , NOX4 protein in renal tissue of rats were significantly increased in model group and exenatide treatment group ($P < 0.05$); the levels of FBG and TGF- β_1 protein in renal tissue of rats were significantly increased in liraglutide treatment group ($P < 0.05$). Compared with the normal control group, the body mass of rats in the model group, liraglutide treatment group and exenatide treatment group was significantly decreased ($P < 0.05$). The mesangium of rats in model group, liraglutide treatment group and exenatide treatment group was thickened, the thickening was most obvious in the model group and was the lightest in the liraglutide treatment group. Compare with model group, the levels of BUN, Scr and TGF- β_1 , NOX4 protein in renal tissue of rats were significantly decreased in liraglutide treatment group and exenatide treatment group ($P < 0.05$). The levels of Scr and TGF- β_1 , NOX4 protein in renal tissue of rats in liraglutide treatment group were significantly lower than those in the exenatide treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** Both liraglutide and exenatide can improve renal function through down-regulating the inflammatory factor expression and reduce oxidative stress; liraglutide can better down-regulate the expression of TGF- β_1 and lessen the oxidative stress mediated by NOX4.

Key words: liraglutide; exenatide; diabetes nephropathy; rat; transforming growth factor- β_1 ; nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4

糖尿病肾病 (diabetes nephropathy, DN) 是糖尿病患者最常见的微血管并发症之一, 约有 1/3 的糖尿病患者伴有肾脏功能的损害, 严重影响患者的生活质量, 并给患者带来巨大的经济负担。在 DN 发病过程中, 高糖等内环境紊乱引起的炎症反应在肾组织结构 and 功能的改变中起着关键作用, 其中转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1) 参与的 TGF- β /Smad 通路是 DN 肾纤维化过程中的关键通路, TGF- β_1 过表达可以加重肾脏的损伤^[1]。另外, 高糖环境下大量产生的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 是早期肾小球系膜细胞肥大、肾小球系膜扩张、细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 蛋白积聚、后期肾小球硬化、内皮功能障碍、足细胞凋亡以及肾小球血流动力学中断的重要介质。还原性辅酶 II 氧化酶 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX) 是产生 ROS 最主要的贡献者, 其中 NOX4 是目前研究最广泛的一种 NOX 亚型, YOU 等^[2] 研究发现, NOX4 可以减少延胡索酸酶, 增加内质网应激和上调 TGF- β_1 mRNA 和蛋白表达水平, 在 DN 发病过程中起着关键作用。

胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 类似物是近年来用于临床的一种新型降糖药, 通过与高亲和力受体 GLP-1R 结合, 可促进胰岛素分泌、减少胰高血糖素分泌和延缓胃排空, 发挥降糖作用。近年来研究证明, GLP-1 类似物在 DN 的

发病过程中可以通过减少炎症因子、抑制氧化应激、改善晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs) 等起到肾脏保护作用^[3-4]。目前, 在我国上市的 GLP-1 类似物有利拉鲁肽和艾塞那肽 2 种, 二者的合成方式及代谢途径均不相同。研究证实, 利拉鲁肽和艾塞那肽均能通过减轻氧化应激和减少炎症因子的表达来减轻肾脏的损伤^[3-4]。合理、安全、有效地选择 1 种 GLP-1 类似物可以更好地减缓 DN 的进展, 推迟终末期肾病, 改善患者的生活质量。本研究通过 2 种药物在 DN 大鼠体内的应用, 从血液生物化学、肾脏组织形态学及肾组织 TGF- β_1 、NOX4 蛋白表达水平进行分析, 探讨 2 种药物应用于 DN 时的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物 健康雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 40 只, 体质量 180 ~ 220 g, 北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 动物合格许可证号: SCXK (京)2012-0001。

1.2 主要试剂与仪器 高糖高脂饲料配方: 质量分数 68.8% 普通饲料 + 质量分数 20.0% 蔗糖 + 质量分数 10.0% 猪油 + 质量分数 1.0% 胆固醇 + 质量分数 0.2% 脱氧胆酸钠; 链脲佐菌素 (streptozocin, STZ) (美国 Sigma 公司); 艾塞那肽 (美国 Baxter Pharmaceutical Solutions LLC 公司, 注册证号:

H20130435);利拉鲁肽(丹麦 Novo Nordisk A/S 公司,注册证号:J20110026);兔抗大鼠 NOX4 抗体(英国 Abcam 公司);兔抗大鼠 TGF-β₁ 抗体(美国 Bioworld 公司);GTVisionTMIH 抗鼠/兔通用型免疫组织化学检测试剂盒(上海基因科技股份有限公司);Au2700 全自动生物化学分析仪(日本奥林巴斯公司);10、25 μL 微量注射器(上海安亭微量进样器厂);55i、DS-Fi1c 荧光显微镜及成像系统(日本 Nikon 公司)。

1.3 实验分组及处理 将40只SD大鼠随机分为正常对照组、模型组、艾塞那肽治疗组和利拉鲁肽治疗组,每组10只。模型组、艾塞那肽治疗组和利拉鲁肽治疗组大鼠DN模型的制备采用高糖高脂饮食联合小剂量STZ法^[5-6],大鼠先使用高糖高脂饲料饲养6周,之后空腹腹腔注射STZ溶液35 mg·kg⁻¹,STZ注射后3、7 d后各测清晨空腹静脉血糖1次,2次血糖均≥16.7 mmol·L⁻¹为造模成功。造模成功后给予各组大鼠相应处理,艾塞那肽治疗组大鼠给予艾塞那肽10 μL·kg⁻¹·12 h⁻¹^[4,7],利拉鲁肽治疗组大鼠给予利拉鲁肽0.3 mg·kg⁻¹·12 h⁻¹^[3],正常对照组和模型组给予生理盐水5 μL·kg⁻¹·12 h⁻¹,均采取皮下注射的方式给药8周。

1.4 观察指标

1.4.1 一般状态 观察大鼠的一般情况,包括体质量(body mass, BM)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)监测,通过垫料更换情况观察尿量。

1.4.2 血清检测 4组大鼠处理8周后给予腹腔麻醉,使用1 mL注射器进行心脏取血约1 mL,4℃3 000 r·min⁻¹离心10 min,取上清液,使用Au2700全自动生物化学分析仪检测血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血清肌酐(serum creatinine, Scr)水平。

1.4.3 肾组织病理形态学观察及免疫组织化学检测 4组大鼠心脏取血后使用生理盐水和体积分数10%中性甲醛溶液行心脏灌注术,术后摘取肾脏,使用体积分数10%中性甲醛固定24 h、石蜡包埋、切片(厚4 μm)。每组选取数张石蜡切片进行过碘酸雪夫(periodic acid-schiff, PAS)染色,首先将切片脱蜡至水后使用蒸馏水浸洗3次,各5 min;之后使用体积分数1%过碘酸水溶液染色10 min,蒸馏水浸洗3次,各5 min;Schiff试剂反应15 min,蒸馏水浸

洗3次,各5 min;5 g·L⁻¹亚硫酸氢钠处理3次,各2 min;流水冲洗3 min,苏木精复染细胞核,蒸馏水洗3 min,晾干、封片后使用尼康显微镜观察肾脏组织形态学变化。每组另取数张组织切片进行免疫组织化学检测,脱蜡至水后使用磷酸盐缓冲液(phosphate buffer saline, PBS)浸洗3次,各5 min;然后使用枸橼酸钠抗原修复液通过微波炉抗原修复(高火5 min,中高火10 min),PBS浸洗3次,各5 min;体积分数3% H₂O₂封闭内源性过氧化物酶15 min, PBS浸洗3次,各5 min;体积分数10%山羊封闭血清室温下封闭30 min,弃去血清不洗直接加适量的兔抗大鼠 TGF-β₁ 抗体,4℃孵育过夜;复温30 min后 PBS浸洗3次,各5 min;滴加生物素标记通用型山羊抗体(37℃孵育30 min),PBS浸洗3次,各5 min;二氨基联苯胺(diaminobenzidine, DAB)显色,苏木精复染;梯度脱水,透明,封片。兔抗大鼠 NOX4 抗体免疫组织化学检测方法同上。使用尼康显微镜对上述各组PAS染色的组织切片和TGF-β₁、NOX4抗体免疫组织化学的组织切片进行拍照保存。另使用Image-Pro Plus6.0.0.260分析软件对各组切片的TGF-β₁和NOX4 2种抗体免疫组织化学结果进行半定量分析(计算图片平均光密度)。

1.5 统计学处理 应用SPSS 19.0软件进行统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,2组间比较采用 t 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般状态 给药8周后,模型组、利拉鲁肽治疗组和艾塞那肽治疗组大鼠较正常对照组大鼠表现精神萎靡、活动迟缓、饮食减退、BM下降及尿量增加;利拉鲁肽治疗组和艾塞那肽治疗组大鼠以上情况较模型组大鼠均有不同程度的改善,其中利拉鲁肽治疗组大鼠尿量减少最为明显。

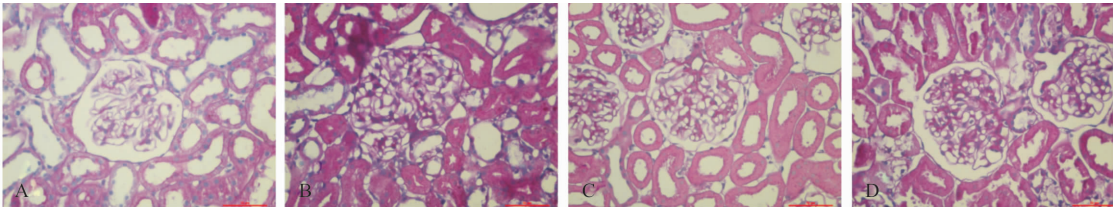
2.2 4组大鼠BM、FBG、BUN、Scr水平比较 结果见表1。4组大鼠给药8周后BM较给药前显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),其中正常对照组大鼠BM升高最明显。与正常对照组比较,模型组、利拉鲁肽治疗组和艾塞那肽治疗组大鼠BM显著降低,FBG显著升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);模型组、利拉鲁肽治疗组、艾塞那肽治疗组大

鼠 BM 及 FBG 两两比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。模型组和艾塞那肽治疗组大鼠 BUN、Scr 水平平均高于正常对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);利拉鲁肽治疗组大鼠 BUN、Scr 水平与正常对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与模型组比较,利拉鲁肽治疗组、艾塞那肽治疗组大鼠 BUN、Scr 均显著降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);利拉鲁肽治疗组大鼠 Scr 水平较艾塞那肽治疗组降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);利拉鲁肽治疗组与艾塞

表 1 4 组大鼠 BM、FBG、BUN、Scr 水平比较

Tab.1 Comparison of the levels of BM,FBG,BUN,Scr in kidney tissue of rats in the four groups							($\bar{x} \pm s$)
组别	n	BM/g		FBG/(mmol · L ⁻¹)	BUN/(mmol · L ⁻¹)	Scr/(μmol · L ⁻¹)	
		给药前	给药 8 周后				
正常对照组	10	214.28 ± 33.71	349.28 ± 27.60 ^a	4.53 ± 0.31	9.16 ± 1.81	33.62 ± 3.13	
模型组	10	212.85 ± 33.89	283.75 ± 29.54 ^{ab}	31.42 ± 1.68 ^b	15.08 ± 3.00 ^b	56.53 ± 3.40 ^b	
利拉鲁肽治疗组	10	212.14 ± 28.26	249.50 ± 30.31 ^{ab}	29.34 ± 4.04 ^b	10.49 ± 2.01 ^c	35.68 ± 3.00 ^c	
艾塞那肽治疗组	10	214.28 ± 27.45	260.00 ± 49.15 ^{ab}	31.21 ± 2.78 ^b	12.76 ± 1.81 ^{bc}	43.92 ± 3.10 ^{bcd}	
F		0.008	10.126	102.239	14.306	44.826	
P		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	

注:与给药前比较^a $P < 0.05$;与正常对照组比较^b $P < 0.05$;与模型组比较^c $P < 0.05$;与利拉鲁肽治疗组比较^d $P < 0.05$ 。



A:正常对照组;B:模型组;C:利拉鲁肽治疗组;D:艾塞那肽治疗组。

图 1 4 组大鼠肾脏组织 PAS 染色结果 (×400)

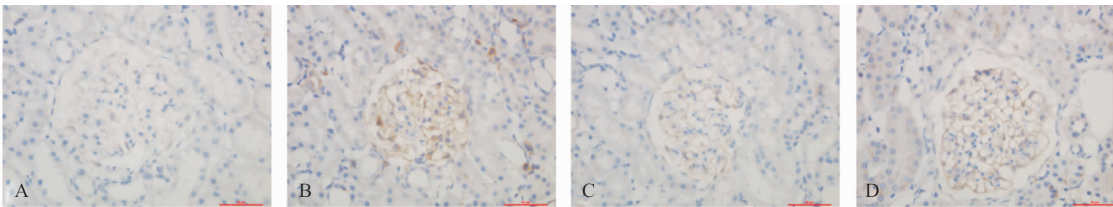
Fig.1 PAS results in kidney tissue of rats in the four groups (×400)

2.4 4 组大鼠肾脏组织中 TGF-β₁、NOX4 蛋白表达情况比较 结果见图 2、3 和表 2。正常对照组大鼠肾脏组织中 TGF-β₁、NOX4 表达均为阴性;模型组、利拉鲁肽治疗组、艾塞那肽治疗组大鼠肾脏组织中 TGF-β₁、NOX4 均有阳性表达,其中以模型组 DAB 染色最重,艾塞那肽治疗组次之,利拉鲁肽治疗组最轻。与正常对照组比较,模型组和艾塞那肽

那肽治疗组大鼠 BUN 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3 4 组大鼠肾组织病理形态比较 结果见图 1。正常对照组大鼠肾小管、肾小球结构清晰、正常;模型组大鼠可见肾小球基底膜增厚、系膜增生,肾小管基底膜增厚;利拉鲁肽治疗组和艾塞那肽治疗组大鼠也可见肾小球基底膜增厚、系膜增生,肾小管基底膜增厚,与模型组比较均有所减轻,利拉鲁肽治疗组减轻更明显。

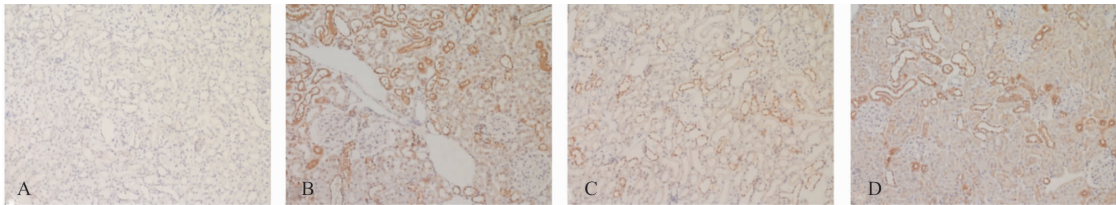
治疗组大鼠肾脏组织中 TGF-β₁、NOX4 表达显著升高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);NOX4 表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与模型组比较,利拉鲁肽治疗组和艾塞那肽治疗组大鼠肾脏组织中 TGF-β₁、NOX4 表达均显著降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),且利拉鲁肽治疗组较艾塞那肽治疗组降低更显著,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。



A:正常对照组;B:模型组;C:利拉鲁肽治疗组;D:艾塞那肽治疗组。

图 2 TGF-β₁ 在 4 组大鼠肾脏组织中表达 (免疫组织化学染色, ×400)

Fig.2 Expression of TGF-β₁ in kidney tissue of rats in the four groups (immunohistochemistry, ×400)



A:正常对照组;B:模型组;C:利拉鲁肽治疗组;D:艾塞那肽治疗组。

图3 NOX4在4组大鼠肾脏组织中表达(免疫组织化学染色,×200)

Fig.3 Expression of NOX4 in kidney tissue of rats in the four groups(immunohistochemistry, ×200)

表2 4组大鼠肾脏组织中 TGF-β₁、NOX4 水平比较

Tab.2 Comparison of the levels of TGF-β₁,NOX4 in kidney tissue of rats in the four groups (x±s)

组别	n	TGF-β ₁	NOX4
正常对照组	10	0.004 0±0.001 7	0.001 4±0.000 9
模型组	10	0.025 9±0.004 0 ^a	0.011 2±0.002 1 ^a
利拉鲁肽治疗组	10	0.009 6±0.003 7 ^{ab}	0.002 6±0.000 6 ^b
艾塞那肽治疗组	10	0.018 9±0.005 6 ^{abc}	0.006 2±0.001 2 ^{abc}
F		36.978	69.820
P		<0.05	<0.05

注:与正常对照组比较^aP<0.05;与模型组比较^bP<0.05;与利拉鲁肽治疗组比较^cP<0.05。

3 讨论

DN 是引起终末期肾病的首要原因。我国 2 型糖尿病并发症肾功能损伤的患病率正在逐年增高,2009~2012 年我国 2 型糖尿病患者的 DN 患病率在社区患者中为 30%~50%^[8]。DN 的发病机制尚不明确,其中涉及肾脏血流动力学改变、AGEs 的积聚、肾脏组织炎症反应和氧化应激等多种因素。肾脏的各种炎症反应在肾脏组织结构和功能的改变中起着关键作用^[9],炎症因子 TGF-β₁ 是目前公认的导致肾脏纤维化、终末期肾病的关键因素,阻断 TGF-β/Smad3 通路能够降低 Scr,改善蛋白尿,DN 的抗炎治疗在 DN 的治疗中占重要地位^[10]。另外,肾组织中的 ROS 是早期肾脏病变的重要介质,阻断产生 ROS 的重要参与者 NOX,能够起到抑制炎症反应和减轻氧化应激的作用,可减缓 DN 的发展^[11]。近年来,在我国上市的利拉鲁肽和艾塞那肽除了降糖作用外,还可以直接通过减少炎症因子、抑制氧化应激、改善 AGEs 积聚等起到延缓 DN 进展的作用。

利拉鲁肽与天然 GLP-1 具有 97% 的氨基酸序列同源性。HENDARTO 等^[3]研究发现,利拉鲁肽能够抑制肾脏系膜细胞中还原性辅酶 II 依赖的超氧化物的合成,减少 NOX4 的表达。在高糖环境下利拉

鲁肽使 NOX 抑制因子通过环腺苷酸-蛋白激酶 A 途径降低 NOX 活性,从而起到对肾脏的保护作用^[12]。利拉鲁肽通过抑制高糖激活的 RAS 系统,抑制组织中 TGF-β₁ 的表达^[3,13-14],通过核因子-κB 通路,降低肿瘤坏死因子、单核细胞趋化蛋白-1 等炎症因子的表达水平,减缓 DN 的发展。利拉鲁肽以一种与大分子蛋白类似的方式进行代谢,在尿液和粪便中均有少量排泄,但尚无特定器官被确定为主要的消除途径。本研究结果显示,利拉鲁肽治疗 8 周的大鼠与模型组比较,BUN、Scr 及肾脏组织中 TGF-β₁、NOX4 蛋白表达水平均显著降低,提示利拉鲁肽能够通过减轻 DN 大鼠肾脏氧化应激和下调炎症因子表达改善肾脏功能。

艾塞那肽与天然 GLP-1 具有 53% 的氨基酸序列同源。LI 等^[15]研究发现,高糖环境下培养人肾小球系膜细胞可增高细胞内 TGF-β₁ mRNA 表达,艾塞那肽能够下调高糖诱导的 TGF-β₁ mRNA 表达水平。在大鼠 DN 模型中,艾塞那肽能够显著下调 8 羟基脱氧鸟苷和 NOX4 基因的表达,减少 NOX4 的表达水平^[4]。SANCAR-BAS 等^[16]研究发现,艾塞那肽能够通过减弱 NOX4 的表达起到减少氧化应激的作用,同时能够下调肾小管细胞中的单核细胞趋化蛋白-1 和细胞间黏附因子-1 蛋白表达水平。本研究结果显示,模型组大鼠血中 BUN、Scr 水平及肾脏组织中 NOX4、TGF-β₁ 水平均显著升高,提示模型制备成功。艾塞那肽主要经肾小球滤过清除,同时临床上可见艾塞那肽引起的肾损伤。艾塞那肽治疗组与模型组大鼠比较,血中 BUN、Scr 水平降低,肾脏组织中 NOX4、TGF-β₁ 表达降低,提示艾塞那肽能够通过减轻肾脏氧化应激和下调炎症因子表达来改善 DN 大鼠肾脏功能。

本实验通过在 DN 模型大鼠皮下注射利拉鲁肽和艾塞那肽发现,利拉鲁肽治疗组大鼠 Scr 与肾脏

组织中 NOX4、TGF-β₁ 蛋白表达水平显著低于艾塞那肽治疗组,提示选择 GLP-1 类似物在治疗 DN 大鼠时,利拉鲁肽较艾塞那肽能够更好地通过减轻肾脏组织炎症反应和氧化应激改善大鼠肾脏功能。

综上所述,利拉鲁肽和艾塞那肽在应用于 DN 模型大鼠时均能通过减轻氧化应激和下调炎症因子表达改善大鼠肾脏功能,起到延缓 DN 发展的作用;利拉鲁肽较艾塞那肽作用更显著,可能与艾塞那肽通过肾脏代谢有关。然而关于利拉鲁肽和艾塞那肽在 DN 中保护肾脏功能方面更深层的机制,需要开展大样本、高质量的研究。

参考文献:

[1] AL-RASHEED N M, AL-RASHEED N M, AL-AMIN M A, *et al.* Fenofibrate attenuates diabetic nephropathy in experimental diabetic rat's model via suppression of augmented TGF-β₁/Smad3 signaling pathway[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2016, 122(4): 186-194.

[2] YOU Y H, QUACH T, SAITO R, *et al.* Metabolomics reveals a key role for fumarate in mediating the effects of NADPH oxidase 4 in diabetic kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(2): 466-481.

[3] HENDARTO H, INOUCHI T, MAEDA Y, *et al.* GLP-1 analog liraglutide protects against oxidative stress and albuminuria in streptozotocin-induced diabetic rats via protein kinase A-mediated inhibition of renal NADPH oxidases[J]. *Metabolism*, 2012, 61(10): 1422-1434.

[4] KODERA R, SHIKATA K, KATAOKA H U, *et al.* Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates renal injury through its anti-inflammatory action without lowering blood glucose level in a rat model of type 1 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2011, 54(4): 965-978.

[5] 郭啸华,刘志红,李恒,等. 高糖高脂饮食诱导的 2 型糖尿病大鼠模型及其肾病特点[J]. *中国糖尿病杂志*, 2002, 10(5): 290-294.

[6] 邵俊伟,蔡逊. 高脂饮食联合链脲佐菌素建立 2 型糖尿病大鼠模型的研究进展[J]. *中国实验动物学报*, 2014, 22(4): 90-93.

[7] HU M, ZHANG Y, XIANG N, *et al.* Long-acting phospholipid gel of exenatide for long-term therapy of type ii diabetes[J]. *Pharm Res*, 2016, 33(6): 1318-1326.

[8] 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.

[9] 谭静. 糖尿病肾病患者血清 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子-α 和血管内皮生长因子水平变化[J]. *新乡医学院学报*, 2012, 29(9): 678-679.

[10] MENG X M, NIKOLIC-PATERSON D J, LAN H Y. TGF-β: the master regulator of fibrosis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(6): 325-338.

[11] JHA J C, BANAL C, CHOW B S, *et al.* Diabetes and kidney disease: role of oxidative stress[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2016, 25(12): 657-684.

[12] 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.

[13] 高慧亭,徐丽姝,李东风,等. GLP-1 对非酒精性脂肪肝大鼠肝氧化应激及 TNF-α、TGF-β₁ 的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2013, 33(11): 1661-1664.

[14] 赵伟,陈光敏,孙蓓,等. 利拉鲁肽对糖尿病大鼠肺组织局部 RAS 活性及 TGF-β₁、Ⅲ型胶原蛋白表达的影响[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(6): 459-463.

[15] LI W, CUI M, WEI Y, *et al.* Inhibition of the expression of TGF-β₁ 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.

[16] SANCAR-BAS S, GEZGINCI-OKTAYOGLU S, BOLKENT S. Exendin-4 attenuates renal tubular injury by decreasing oxidative stress and inflammation in streptozotocin-induced diabetic mice[J]. *Growth Factors*, 2015, 33(5/6): 419-429.

(本文编辑:徐刚珍 英文编辑:孟 月)