

利拉鲁肽在早期糖尿病视网膜病变中的视网膜神经保护作用

郑宏华, 雷雨, 陈小红, 梅雪, 叶倩, 徐琳琳, 陈梅珠

引用: 郑宏华, 雷雨, 陈小红, 等. 利拉鲁肽在早期糖尿病视网膜病变中的视网膜神经保护作用. 国际眼科杂志 2019; 19(2): 275-279

基金项目: 福建省科技计划项目 (No.2016Y0067)

作者单位: (350000) 中国福建省福州市, 福州总医院 厦门大学附属东方医院眼科

作者简介: 郑宏华, 博士, 副主任医师, 研究方向: 糖尿病视网膜病变。

通讯作者: 陈梅珠, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病. jumychen@tom.com

收稿日期: 2018-09-04 修回日期: 2019-01-03

摘要

目的: 研究胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 类似物 (利拉鲁肽) 对轻、中度非增生期糖尿病视网膜病变 (nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR) 患者的视网膜神经保护作用的临床疗效。

方法: 收集于我院内分泌科治疗的 2 型糖尿病合并轻、中度 NPDR 的患者 60 例。随机分为两组, 试验组患者使用二甲双胍、胰岛素联合利拉鲁肽降血糖, 对照组使用二甲双胍、胰岛素降血糖。比较两组患者治疗前和治疗后 6mo 糖化血红蛋白、图形视觉诱发电位 (pattern visual evoked potential, P-VEP) 的 P100 波幅值和 P100 潜伏期、全视野闪光视网膜电图 (full field electroretinogram, F-ERG) 的震荡电位 (oscillatory potentials, Ops) 总波幅值和明、暗适应 3.0 的 a 波、b 波的振幅变化。

结果: 治疗后 6mo, 试验组和对照组 Ops 总波幅值较治疗前均增加 (均 $P < 0.01$), 试验组 Ops 总波幅较对照组高 ($P = 0.049$)。治疗后试验组患者的明、暗适应 3.0 的 b 波振幅较对照组高 ($P = 0.001, 0.014$); 但是治疗后两组患者糖化血红蛋白值、明、暗适应 3.0 的 a 波振幅无差异 ($P = 0.505, 0.441, 0.193$)。治疗后试验组明、暗适应 3.0 的 b 波振幅较治疗前增加 ($P < 0.01, P = 0.019$), 明、暗适应的 a 波振幅较治疗前增加, 然而差异无统计学意义 ($P = 0.130, 0.147$)。

结论: 利拉鲁肽可以一定程度上改善轻、中度 NPDR 患者的视网膜神经细胞的功能, 对 DR 的预后有着积极的作用。

关键词: GLP-1 类似物; 糖尿病视网膜病变; 神经保护作用; 图形视觉诱发电位; 全视野闪光视网膜电图

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.2.21

Retinal neuroprotective effect of GLP - 1 analogs liraglutide in early diabetic retinopathy

Hong-Hua Zheng, Yu Lei, Xiao-Hong Chen, Xue Mei, Qian Ye, Lin-Lin Xu, Mei-Zhu Chen

Foundation item: Fujian Provincial Major Project (No.2016Y0067) Department of Ophthalmology, Fuzhou General Hospital, Dongfang Hospital Affiliated to Xiamen University, Fuzhou 350000, Fujian Province, China

Correspondence to: Mei-Zhu Chen. Department of Ophthalmology, Fuzhou General Hospital, Dongfang Hospital Affiliated to Xiamen University, Fuzhou 350000, Fujian Province, China. jumychen@tom.com

Received: 2018-09-04 Accepted: 2019-01-03

Abstract

• **AIM:** To study glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues (liraglutide) in patients with mild to moderate nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR) and the clinical efficacy of retinal neuroprotection.

• **METHODS:** Sixty patients with type 2 diabetes mellitus with mild or moderate NPDR were treated in our department of endocrinology. They were randomly divided into two groups. Patients in the experimental group used metformin, insulin combined with liraglutide to regulate blood glucose, while the control group used metformin, insulin for hypoglycemia. Comparing the two groups of patients before and after the treatment, including HbA1c and pattern visual evoked potential (P-VEP) P100 amplitude and P100 latency, full field electroretinogram (F-ERG) oscillatory potentials (Ops) total amplitude, and light and dark adaptation 3.0 the amplitude of the a-, b-wave varies.

• **RESULTS:** After 6mo treatment, the total amplitude of Ops in the experimental and control groups increased compared with that before treatment. The difference was statistically significant (all $P < 0.01$). And the total amplitude of Ops in the experimental group was higher than that of the control group, the difference was statistically significant ($P = 0.049$). Meanwhile the b-wave amplitudes of the light and dark adaptation 3.0 in the experimental group were higher than those in the control group ($P = 0.001, P = 0.014$); however, there was no

statistical significance in a-wave amplitude between the light and dark adaptation 3.0 in both groups after treatment ($P=0.505, 0.441, 0.193$, respectively). the b-wave amplitudes of the experimental group with dark and light adaptation 3.0 increased compared with that before treatment, and the difference was statistically significant ($P<0.01, P=0.019$). The a-wave amplitude of light and dark adaptation in the experimental group increased compared with that before treatment, but the difference was not statistically significant ($P=0.130, 0.147$).

• **CONCLUSION:** GLP-1 analogues can improve the function of retinal neurons in patients with mild to moderate NPDR to a certain extent, and have a positive effect on the prognosis of DR.

• **KEYWORDS:** GLP-1 analogs; diabetic retinopathy; neuroprotective effect; pattern visual evoked potential; full field electroretinogram

Citation: Zheng HH, Lei Y, Chen XH, et al. Retinal neuroprotective effect of GLP-1 analogs liraglutide in early diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(2):275-279

0 引言

随着生活水平的提高,糖尿病患者的数量越来越多,预计到2030年全球患病人数将有5.22亿^[1]。糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)作为糖尿病的一种严重眼部并发症,是成人主要致盲眼病之一。DR是一种慢性进展性疾病,分为非增生期糖尿病视网膜病变(nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR)和增生期糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)。对于DR患者,我们大多时候只关注其视网膜微血管病变,从而忽略DR导致的视网膜神经退行性病变。然而在DR的早期即可出现视网膜神经退行性病变^[2]。胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)是由肠道L细胞合成和分泌的一种肠促胰岛素,其受体在人体视网膜、神经系统和胰腺等组织上均有表达^[3]。利拉鲁肽(liraglutide)是一种GLP-1类似物,与人体GLP-1有97%同源性,其半衰期较人体GLP-1长,在体内不易被DPP-4降解,拥有独特的治疗优势^[4],在临床中主要用于控制2型糖尿病患者的血糖。目前已有研究发现利拉鲁肽对于中枢及周围神经系统均有保护作用,因此本研究将通过观察2型糖尿病合并轻、中度NPDR患者的病例资料来研究GLP-1类似物利拉鲁肽在早期DR中的视网膜神经保护作用。

1 对象和方法

1.1 对象 随机选取2016-09/2018-03于我院内分泌科治疗的2型糖尿病患者,散瞳后行眼底血管造影检查,并由同一经验丰富的眼科医生阅片,按照国际糖尿病视网膜病变分级标准^[5]分为轻、中度NPDR,无明显的屈光介质混浊、最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA) ≥ 0.8 ,若双眼均符合标准则纳入双眼,共纳入60例91眼,年龄31~65(49.72 \pm 10.53)岁,其中男37例58眼,女23例33眼。其中轻度NPDR 61眼,中度NPDR 30眼。将所

有患者随机分为试验组和对照组,试验组30例46眼使用二甲双胍、胰岛素联合利拉鲁肽降血糖,其中男19例30眼,女11例16眼,轻度NPDR 30眼,中度NPDR 16眼,平均年龄48.93 \pm 10.65岁,糖化血红蛋白9.35% \pm 1.63%,糖尿病患病时间6.13 \pm 2.81a。对照组30例45眼使用二甲双胍、胰岛素降血糖,其中男18例28眼,女12例17眼,轻度NPDR 31眼,中度NPDR 14眼,年龄50.50 \pm 10.53岁,糖化血红蛋白为9.16% \pm 1.49%,糖尿病患病时间6.27 \pm 3.58a。两组患者性别比例($\chi^2=0.021, P=0.791$)、年龄($t=-0.573, P=0.569$)、糖尿病患病时间($t=-0.160, P=0.873$)、糖化血红蛋白值($t=0.478, P=0.634$)对比,差异均无统计学意义。患者入组前需排除:有其他眼部病史者,如年龄相关性黄斑病变、视网膜血管炎、视神经炎、葡萄膜炎等;屈光介质混浊导致眼底检查不清者;既往有行内眼手术;不能耐受利拉鲁肽者;高脂血症患者;血压控制不稳定者;短期内服用与受试功能有关的药物,影响到对结果的判定者。在获得患者与家属同意后签署知情同意书。本研究已通过医院伦理委员会批准。

1.2 方法 在内分泌科医生的指导下,试验组予以胰岛素、二甲双胍联合利拉鲁肽控制血糖,其中利拉鲁肽起始剂量为0.6mg, 1次/d,皮下注射;1wk后无明显不适则加量至1.2mg, 1次/d。对照组使用二甲双胍联合胰岛素降血糖。两组患者入组后每日监测空腹及餐后2h血糖,根据血糖调整胰岛素用量,二甲双胍剂量不调整。随访6mo,观察两组患者治疗前及治疗后6mo糖化血红蛋白,并行全视野闪光视网膜电图(full field electroretinogram, F-ERG)及图形视觉诱发电位(pattern visual evoked potential, P-VEP)检查。

眼底检查:散瞳后眼底血管荧光造影经TOPCON眼底照相系统进行检查,按国际糖尿病视网膜病变分级标准^[5]分级。P-VEP:采用RETIport电生理系统进行记录。检查时为自然瞳孔,电极为银-氯化银盘状电极。按国际标准安放电极:作用电极放置于枕外粗隆上方约2cm,参考电极放置在鼻根上方5~7cm,耳垂放置地电极。单眼记录,另眼遮盖;刺激形式为黑白棋盘格翻转的全视野刺激。F-ERG:采用RETIport电生理系统进行记录。检查前使用复方托吡卡胺充分散瞳,暗适应30min后,作用电极采用国际标准化F-ERG角膜接触镜电极,参考电极用皮肤电极,置于双眼眶颞侧,地电极亦用皮肤电极,至于耳垂,两者分开,有一定距离。各项检查参数按照国际临床视觉电生理协会(ISCEV)标准进行设置,双眼同时记录。

统计学分析:采用SPSS22.0软件对两组数据进行统计学分析,计量资料治疗前后使用配对样本 t 检验,两组间比较使用独立样本 t 检验,计数资料采取 χ^2 检验,当 $P<0.05$ 时为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后糖化血红蛋白比较 治疗6mo后试验组和对照组糖化血红蛋白分别是8.24% \pm 1.10%、8.01% \pm 1.45%,两组对比差异无统计学意义($t=0.671, P=0.505$)。

表 1 两组患者治疗前后 Ops 总波幅值变化

 $(\bar{x} \pm s, \mu V)$

组别	眼数	治疗前	治疗后 6mo	<i>t</i>	<i>P</i>
试验组	46	136.29±40.69	171.88±49.12	-7.559	<0.01
对照组	45	133.32±35.57	153.15±39.89	-3.770	<0.01
<i>t</i>		0.370	1.993		
<i>P</i>		0.712	0.049		

注:试验组:使用二甲双胍、胰岛素联合利拉鲁肽降血糖;对照组:使用二甲双胍、胰岛素降血糖。

表 2 两组患者治疗前后 F-ERG 明、暗适应 a 波、b 波的振幅比较

 $(\bar{x} \pm s, \mu V)$

组别	时间	暗适应 3.0(a)	明适应 3.0(a)	暗适应 3.0(b)	明适应 3.0(b)
试验组	治疗前	224.30±66.44	52.93±14.81	387.69±89.44	144.87±32.40
	治疗后 6mo	233.84±51.48	57.20±14.17	413.24±81.06	154.75±27.39
对照组	治疗前	228.20±55.90	56.11±16.19	383.51±94.82	140.26±30.08
	治疗后 6mo	219.24±54.59	59.60±15.37	368.13±91.26	134.69±29.28

注:试验组:使用二甲双胍、胰岛素联合利拉鲁肽降血糖;对照组:使用二甲双胍、胰岛素降血糖。

2.2 两组患者治疗前后 Ops 总波幅值变化

治疗前两组患者 Ops 总波幅比较差异无统计学意义($t=0.370, P=0.712$)。试验组和对照组患者治疗 6mo 后 Ops 总波幅较治疗前均增加,差异有统计学意义($t=-7.559, -3.770$, 均 $P<0.01$)。治疗 6mo 后试验组 Ops 总波幅较对照组高,差异有统计学意义($t=1.993, P=0.049$),见表 1。

2.3 两组患者治疗前后 a、b 波振幅变化

治疗前两组患者明适应 3.0 的 a 波和 b 波以及暗适应 3.0 的 a 波和 b 波振幅比较差异均无统计学意义($t=-0.980, 0.703, -0.303, 0.216, P=0.330, 0.484, 0.762, 0.829$)。治疗 6mo 后试验组患者的明、暗适应 3.0 的 b 波振幅较对照组高,差异有统计学意义($t=3.376, 2.494, P=0.001, 0.014$);但是治疗 6mo 后两组患者明、暗适应 3.0 的 a 波振幅差异无统计学意义($t=-0.774, 1.313, P=0.441, 0.193$)。治疗 6mo 后试验组明、暗适应 3.0 的 b 波振幅较治疗前增加,差异有统计学意义($t=-3.831, -2.443, P<0.010, P=0.019$)。治疗 6mo 后试验组明、暗适应的 a 波振幅较治疗前增加,然而差异无统计学意义($t=-1.543, -1.477, P=0.130, 0.147$)。对照组治疗前与治疗 6mo 后比较,明适应 3.0 的 a 波和 b 波以及暗适应 3.0 的 a 波和 b 波振幅变化均无统计学意义($t=-1.667, 1.473, 1.312, 1.286, P=0.103, 0.148, 0.196, 0.205$),见表 2。

2.4 两组患者治疗前后 P100 波幅值变化

治疗前及治疗 6mo 后两组患者 P100 波幅比较差异均无统计学意义($t=-0.065, 1.270, P=0.949, 0.207$)。试验组治疗 6mo 后 P100 波幅较治疗前增加,差异有统计学意义($t=-2.354, P=0.023$)。对照组治疗前后对比差异无统计学意义($t=-0.312, P=0.757$),见表 3。

2.5 两组患者治疗前后 P100 潜伏期变化

治疗前及治疗 6mo 两组患者 P100 潜伏期对比差异均无统计学意义($t=0.509, -0.609, P=0.612, 0.544$)。试验组和对照组治疗前后 P100 潜伏期差异均无统计学意义($t=0.397, -1.943, P=0.693, 0.058$),见表 4。

2.6 两组患者治疗 6mo 后不良反应

两组患者均未出现死亡病例,均未发生重度低血糖、胰腺炎等严重不良反应。试验组个别患者用药初期出现轻微恶心、食欲减退等症

表 3 两组患者治疗前后 P100 波幅值变化

 $(\bar{x} \pm s, \mu V)$

组别	眼数	治疗前	治疗后 6mo	<i>t</i>	<i>P</i>
试验组	46	9.29±3.10	10.18±2.84	-2.354	0.023
对照组	45	9.34±3.21	9.41±2.97	-0.312	0.757
<i>t</i>		-0.065	1.270		
<i>P</i>		0.949	0.207		

注:试验组:使用二甲双胍、胰岛素联合利拉鲁肽降血糖;对照组:使用二甲双胍、胰岛素降血糖。

表 4 两组患者治疗前后 P100 潜伏期变化

 $(\bar{x} \pm s, ms)$

组别	眼数	治疗前	治疗后 6mo	<i>t</i>	<i>P</i>
试验组	46	115.28±10.26	114.92±9.81	0.397	0.693
对照组	45	114.17±10.63	116.24±10.76	-1.943	0.058
<i>t</i>		0.509	-0.609		
<i>P</i>		0.612	0.544		

注:试验组:使用二甲双胍、胰岛素联合利拉鲁肽降血糖;对照组:使用二甲双胍、胰岛素降血糖。

状,继续用药后症状好转。试验组无患者在使用 GLP-1 后因为不良反应退出临床试验。

3 讨论

DR 是糖尿病的一种严重眼部并发症,其发病机制复杂,涉及高血糖、氧化应激、晚期糖基化终产物(AGEs)等多种过程^[6]。在 DR 早期即可出现视网膜神经病变,包括神经元变性、轴索萎缩数目减少、神经胶质细胞活化等;而且视乳头及黄斑周围的神经节细胞层萎缩变薄^[7]。不同国家及人种的 DR 发病率调查结果差异较大,其中 5a 累积发病率为 3.9%~47.5%^[8]。因为在 DR 早期,即轻、中度 NPDR 期,患者视力无明显受损,故而大多患者仅在内分泌科随诊控制血糖。虽然稳定的血糖可以延缓 DR 的进展,但是糖尿病的“代谢记忆(metabolic memory)”特点^[9],使得血糖控制后 DR 仍然持续进展。待 DR 进展致使出现眼底新生血管、玻璃体积血等病变,此时患者视力明显受损,而且治疗效果差强人意。因此,我们需要一种在 DR 早期即能控制血糖,又可以改善 DR 眼底病变的治疗方法。

利拉鲁肽作为一种 GLP-1 类似物,不仅可以刺激胰岛 β 细胞增殖、抑制凋亡^[10];还可以通过加强脂肪组织和肝脏的胰岛素敏感性,从而降低胰岛素抵抗^[11]。因而利拉鲁肽目前在临床中主要用于治疗糖尿病。目前研究表明利拉鲁肽可以促进胰岛素原合成及分泌,从而增加血清中胰岛素原分裂产生的 C 肽水平,进而增强 Na^+/K^+ -ATP 酶的活性,最终调节眼底视网膜微循环的血流量,并改善其血供^[12]。而且 GLP-1 类似物还可以抑制视网膜内小胶质细胞活化,并降低其炎症反应,保护血-视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB)^[13]。还有研究证明利拉鲁肽可以改善糖尿病诱导的谷氨酸/天冬氨酸转运蛋白(glutamate/aspartate transporter, GLAST)的功能失调,从而降低细胞外谷氨酸盐堆积^[14];还可以抑制氧化应激,恢复神经细胞内线粒体的增殖和自噬之间的平衡^[15],进而减少神经细胞的凋亡。甚至 Hernández 等^[14]将艾塞那肽(另一种 GLP-1 类似物)当作滴眼液局部应用,可以在不影响血糖的情况下,剂量依赖性地防止视网膜胶质细胞的活化,这表明直接激活视网膜中存在的 GLP-1 受体可以预防视网膜神经变性。

眼电生理的改变是反映视网膜的三级神经元和视觉传导通路功能受损程度的一个定量指标,其中 F-ERG 主要反映神经节细胞前的视网膜各结构功能, F-ERG 的 a 波反应视锥、视杆细胞的电活动, b 波反映视网膜内核层即双极细胞和 Müller 细胞的电位变化, Ops 波反映视网膜内层血液供应状态。大量研究表明,在 DR 早期即可出现 F-ERG 的 a 波、b 波、Ops 波和 P-VEP 的 P100 波幅值下降,以及 P100 潜伏期延长^[16-18]。在本试验中,对照组治疗后明适应 3.0 的 b 波和暗适应 3.0 的 a、b 波振幅均值较治疗前均降低,这表明在 DR 早期,单纯的控制血糖,其视网膜神经元功能仍在缓慢的下降,但是其差异均无统计学意义,这可能是因为本试验的样本量偏少导致。虽然黄爱国等^[19]的观察表明控制血糖可以提高 DR 患者的 a 波和 b 波振幅,但是他们的观察时间极短,只有 20d,而随着时间延长,即便血糖仍控制平稳,但是糖尿病代谢记忆的特点将导致视网膜神经细胞功能持续受损。我们观察到治疗后试验组的 b 波振幅较治疗前增高,然而 a 波振幅治疗前后差异无统计学意义,这表明利拉鲁肽在控制血糖的同时可以延缓 DR 导致的视网膜双极细胞的功能下降。但是对于能否改善视锥、视杆细胞的功能仍需进一步研究。我们还观察到治疗后两组患者的 Ops 波振幅较治疗前均增加,这提示一定时间内控制血糖可以适当地改善内层视网膜的血液循环状态。但是治疗后 Ops 波振幅在试验组中较对照组高,这是因为利拉鲁肽在降血糖之外不仅可以提高 Na^+/K^+ -ATP 酶的活性,对微血管血流量进行调整,改善视网膜微循环,还可以通过抑制视网膜内小胶质细胞活化降低其炎症反应,保护血-视网膜屏障,更好地改善内层视网膜血供,为视网膜神经细胞提供更多的养分。

眼电生理的另一个检查 P-VEP 反映神经节细胞开始至枕叶视皮质之间的传导功能,其中 P100 波幅值主要反映对图形视觉敏感的黄斑区神经节细胞的功能, P100 潜伏期反映视路功能的完整性^[18]。在试验组中,我们观察到治疗后 P100 波幅值较治疗前增加,差异有统计学意义;

但是治疗后两组患者的 P100 波幅值对比差异无统计学意义,而且治疗前后两组患者 P100 潜伏期差异均无统计学意义。分析其原因,利拉鲁肽可以通过抑制 GLAST 的功能下调进而降低细胞外谷氨酸盐堆积和抑制氧化应激,减少神经细胞的凋亡,进而抑制糖尿病导致的视网膜神经节细胞的凋亡,故而可以在一定程度上增加 P100 波幅值。然而糖尿病引起的异常代谢对视神经髓鞘损伤、神经纤维缺失以及视神经供血动脉病变造成视神经缺血等病变^[20],对 P100 波幅值和潜伏期均会造成影响,故而利拉鲁肽对早期 DR 患者的 VEP 结果改善效果不明显。但是考虑到我们观察期限较短、样本量较小,在将来的研究中,我们将继续扩大样本量,且进一步追踪随访以判断其远期的疗效。而本试验的另一不足之处在于利拉鲁肽可以减轻患者体质量^[21],而肥胖是 DR 的危险因素之一^[22],试验中未能分析两组患者体质量变化对结果的影响。

总之,我们的研究初步发现 GLP-1 类似物,可以一定程度上改善轻、中度 NPDR 患者的视网膜神经节细胞和双极细胞的功能来减缓早期 DR 的进展,对 DR 的预后有着积极的作用。

参考文献

- 1 Whiting DR, Guariguata L, Weil C, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94(3):311-321
- 2 Simo R, Hernandez C. Neurodegeneration is an early event in diabetic retinopathy: therapeutic implications. *Br J ophthalmol* 2012;96(10):1285-1290
- 3 雷雨,郑宏华,陈小红,等. GLP-1 防治糖尿病视网膜病变的研究进展. *眼科新进展* 2017;37(12):1193-1196
- 4 Du Q, Wang YJ, Yang S. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Adv Ther* 2014;31(11):1182-1195
- 5 Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110(9):1677-1682
- 6 Wan TT, Li XF, Sun YM, et al. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic retinopathy. *Biomed Pharmacother* 2015;74:145-147
- 7 李坤,龚向宁,郎卫华. 糖尿病视网膜病变临床前期的视功能变化分析. *国际眼科杂志* 2015;15(6):1094-1096
- 8 金佩瑶,彭金娟,邹海东,等. 上海市新泾社区 2 型糖尿病居民 5 年随访的前瞻性调查研究:糖尿病视网膜病变和糖尿病黄斑水肿的发病率及危险因素. *中华实验眼科杂志* 2016;34(4):363-367
- 9 Berezin A. Metabolic memory phenomenon in diabetes mellitus: Achieving and perspectives. *Diabetes Metab Syndr* 2016;10(2):176-183
- 10 Shin S, Le LJ, Everett LJ, et al. CREB mediates the insulinotropic and anti-apoptotic effects of GLP-1 signaling in adult mouse beta-cells. *Mol Metab* 2014;3(8):803-812
- 11 Armstrong MJ, Hull D, Guo K, et al. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2016;64(2):399-408
- 12 陈利荣,姚军平,张贻转,等. 羧基苯磺酸钙联合 GLP-1 类似物治疗糖尿病视网膜病变的临床意义. *中国医院药学杂志* 2017;37(15):1505-1508
- 13 Gonçalves A, Lin CM, Muthusamy A, et al. Protective effect of a GLP-1 analog on ischemia-reperfusion induced blood-retinal barrier breakdown and inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(6):

2584-2592

14 Hernández C, Bogdanov P, Corraliza L, et al. Topical administration of GLP-1 receptor agonists prevents retinal neurodegeneration in experimental diabetes. *Diabetes* 2016;65(1):172-187

15 Pang BY, Zhou HR, Kuang HY. The potential benefits of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for diabetic retinopathy. *Peptides* 2018;100:123-126

16 方晏红,陈晓曦,宗元娟,等. NPDR 患者黄斑区视网膜厚度、视网膜神经纤维层厚度与全视野闪光 ERG 的变化. *眼科新进展* 2012;32(9):855-858

17 Javad H, Akram E, Nasser S, et al. Pattern Visual Evoked Potentials in Patients with Type II Diabetes Mellitus. *J Ophthalmic Vis Res* 2012;7(3):225-230

18 张芳霞,杨巧玲,曹宏亮. 糖尿病视网膜病变前期视网膜电图和视觉诱发电位分析. *国际眼科杂志* 2009;9(1):78-79

19 黄爱国,尹卫靖,李全忠,等. 糖尿病患者视网膜电图和视觉诱发电位变化. *中国实用眼科杂志* 2004;43(12):1036-1037

20 Karlica D, Galetovi D, Ivanisevi M, et al. Visual evoked potential can be used to detect a prediabetic form of diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus type I. *Coll Antropol* 2010;34(2):525

21 邹大进. 人胰升糖素样肽 1 类似物利拉鲁肽减轻 2 型糖尿病患者体质量的作用. *中华内分泌代谢杂志* 2011;27(8):703-706

22 Raman R, Rani PK, Gnanamoorthy P, et al. Association of obesity with diabetic retinopathy: Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetics Study (SN-DREAMS Report no.8). *Acta Diabetol* 2010;47(3):209-215

CNKI 推出《中国高被引图书年报》

日前,中国知网(CNKI)中国科学文献计量评价研究中心推出了一套《中国高被引图书年报》,该报告基于中国大陆建国以来出版的 422 万余本图书被近 3 年国内期刊、博硕、会议论文的引用频次,分学科、分时段遴选高被引优秀学术图书予以发布。据研制方介绍,他们统计并分析了 2013-2015 年中国学术期刊 813 万余篇、中国博硕士学位论文 101 万余篇、中国重要会议论文 39 万余篇,累计引文达 1451 万条。根据统计数据,422 万本图书至少被引 1 次的图书达 72 万本。研制方根据中国图书馆分类法,将 72 万本图书划分为 105 个学科,分 1949-2009 年和 2010-2014 年两个时间段,分别遴选被引最高的 TOP10% 图书,共计选出 70911 本优秀图书收入《中国高被引图书年报》。统计数据显示,这 7 万本高被引优秀图书虽然只占全部图书的 1.68%,却获得 67.4% 的总被引频次,可见这些图书质量上乘,在同类图书中发挥了更加重要的作用。该报告还首次发布各学科“学科 h 指数”排名前 20 的出版单位的评价指标,对客观评价出版社的社会效益——特别是学术出版物的社会效益具有重要的参考价值。

该报告从图书被引用的角度出发,评价图书的学术影响力,弥补了以销量和借阅等指标无法准确评价学术图书的缺憾,科学、客观地评价了图书、图书作者以及出版单位对各学科发展的贡献。

《中国高被引图书年报》把建国以来出版图书全部纳入评价范围属国内首创,是全面、客观评价图书学术影响力的工具,填补了目前图书学术水平定量评价的空白,在帮助图书馆建设特色馆藏和提高服务水平、帮助出版管理部门了解我国学术出版物现状、帮助科研机构科研管理、帮助读者购买和阅读图书等方面,均具有较强的参考价值,也为出版社评估出版业绩、决策再版图书、策划学科选题提供有用的信息。

《中国高被引图书年报》由《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司出版。该产品的形式为光盘电子出版物,分为理学、工学、农学、医学、人文科学和社会科学 6 个分卷,随盘赠送图书,欢迎您咨询、订购。

咨询电话:010-82710850 82895056 转 8599, email: aspt@cnki.net