

# 利拉鲁肽对胰岛素治疗血糖控制欠佳的糖尿病肾脏疾病患者的疗效研究

姚胜红<sup>1</sup>, 马向华<sup>2</sup>, 朱红斌<sup>1</sup>, 金辉<sup>1</sup>

(1. 南通大学附属东台医院内分泌科, 江苏 东台 224200;  
2. 南京医科大学第一附属医院内分泌科, 江苏 南京 210029)

**摘要:**目的 评估利拉鲁肽对胰岛素治疗血糖控制欠佳的糖尿病肾脏疾病(DKD)患者的疗效,并探讨相关机制。方法 选取2018年1月—2019年6月南通大学附属东台医院收治的胰岛素治疗血糖控制欠佳、伴有DKD的2型糖尿病患者,共110例。将患者随机分为观察组与对照组,每组55例。2组在调节胰岛素用量和(或)口服降糖药物的基础上,分别使用利拉鲁肽与那格列奈治疗。比较2组治疗前后血压、血脂、糖代谢和肾功能相关指标,测定血清转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$ )、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)及组织型金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)水平。结果 治疗3个月和6个月时,2组血压和总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗3个月和6个月时,2组体重指数(BMI)、低密度脂蛋白(LDL-C)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)、餐后2h血糖(2hPG)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)较治疗前均降低( $P < 0.05$ );高密度脂蛋白(HDL-C)、胰岛素敏感指数(HOMA-IS)均升高( $P < 0.05$ );且观察组的BMI、HbA1c、2hPG、HOMA-IR、胰岛素平均日用量均低于对照组,HOMA-IS高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗6个月时,2组血清肌酐(Ser)、尿素氮(BUN)、24h尿蛋白(24hUPr)、尿微量白蛋白与尿肌酐比值(ACR)、TGF- $\beta 1$ 、TIMP-1水平较治疗前均降低( $P < 0.05$ ),且观察组显著低于对照组( $P < 0.05$ );2组肾小球滤过率估计值(eGFR)、MMP-9和MMP-9/TIMP-1比值较治疗前升高( $P < 0.05$ ),且观察组显著高于对照组( $P < 0.05$ )。观察组低血糖事件发生率低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 利拉鲁肽在胰岛素治疗血糖控制欠佳的DKD患者中应用可获得良好的降糖效果,并可降低体重、降低尿蛋白、改善肾功能,其机制可能与调节TGF- $\beta 1$ 、MMP-9/TIMP-1表达有关。

**关键词:**糖尿病肾脏疾病;胰岛素;利拉鲁肽

**中图分类号:**R587 **文献标志码:**A **文章编号:**2096-3882(2021)04-0267-05

**DOI:**10.3969/j.issn.2096-3882.2021.04.007

糖尿病肾脏疾病(DKD)是糖尿病常见并发症之一,也是导致糖尿病患者死亡的首要原因,以2型糖尿病(T2DM)患者较为多见<sup>[1]</sup>。T2DM患者行胰岛素治疗虽可在一定程度上改善糖代谢异常,但仍有部分患者尤其是肥胖患者难以获得理想的血糖控制效果,且体重增加、低血糖的风险较高<sup>[2]</sup>。利拉鲁肽是胰高血糖素样肽-1(GLP-1)类似物,具有调节胰岛素敏感性、改善胰岛细胞功能、延缓胃排空、减轻胰岛素抵抗及蛋白尿等作用,但目前关于利拉鲁肽在DKD中的研究较少<sup>[3]</sup>。研究表明,肾小球系膜区细胞外基质(ECM)合成-降解失衡是DKD病理改变的根本原因,基质金属蛋白酶(MMP)及其组织抑制物(TIMP)、转化生长因子(TGF)等参与了该过程,这为DKD的治疗提供了新思路<sup>[4]</sup>。本研究旨在研究利拉鲁肽对单纯胰岛素治疗血糖控制欠佳的DKD患者的疗效,以期对DKD的治疗提供参考。

## 1 资料和方法

**1.1 一般资料** 选取2018年1月—2019年6月于南通大学附属东台医院内分泌科住院的胰岛素治疗血糖控制欠佳的DKD患者,共计110例。按随机数字表法将患者分为观察组和对照组,每组55例。观察组男35例,女20例,年龄31~69岁,平均(55.26±5.83)岁;体重指数(BMI)24~32 kg/m<sup>2</sup>,平均(28.78±1.12) kg/m<sup>2</sup>;糖尿病病程3~15年,平均(7.82±1.43)年;DKD病程6个月~6年,平均(14.75±3.52)个月。对照组男33例,女22例,年龄31~69岁,平均(54.79±5.62)岁;BMI 24~30 kg/m<sup>2</sup>,平均(28.43±1.05) kg/m<sup>2</sup>;糖尿病病程3~13年,平均(7.64±1.26)年;DKD病程6个月~5年,平均(14.26±3.11)个月。2组患者一般资料比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ ),具有可比性。

纳入标准:①符合中国2型糖尿病防治指南(2017年版)<sup>[5]</sup>中对T2DM诊断标准;②符合《中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南》(2019年版)<sup>[6]</sup>中对DKD的诊断标准;③年龄30~70岁;④常规应用口服降糖药物[除了二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂、胰岛素促泌剂之外]和(或)单独胰岛素治疗剂量稳定3个月血糖控制不良者[糖化血红蛋白(HbA1c)≥7.5%];⑤BMI≥24.0 kg/m<sup>2</sup>;⑥无高血压或使用降压药物后稳定控制血压≤140/90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。本研究获得东台市人民医院伦理学委员会审核批准[东人医伦审(2018)01号],患者和(或)其家属研究前签署知情同意书。

排除标准:①合并糖尿病酮症酸中毒、高渗性昏迷、严重感染等严重糖尿病急性并发症者;②DKD5期患者;③合并其他肾脏疾病、泌尿系统感染者;④合并其他脏器严重功能障碍或器质性病变者;⑤严重胃肠道疾病与既往胃肠道手术史者;⑥合并恶性肿瘤、结缔组织疾病、血液系统疾病等其他严重疾病者;⑦严重精神疾病等不能配合研究的患者;⑧对本研究用药过敏者;⑨妊娠期或哺乳期妇女。

1.2 治疗方法 2组入组后原有胰岛素治疗方案不变,持续观察4周。若血糖控制效果不佳[空腹血糖(FPG)≥10.0 mmol/L、HbA1c≥7.5%],则进入为期3个月的试验期。对照组予以那格列奈片口服,0.12~0.54 g/d,分3次餐前口服,同时调整胰岛素剂量后维持治疗。观察组予以利拉鲁肽午餐前皮下注射,1次/d,第1周剂量为0.6 mg/次,第2周开始为1.2 mg/次维持治疗,同时调整胰岛素剂量。2组每周根据血糖谱(三餐前及餐后2 h、10点、凌晨3点)调节胰岛素剂量1~2次,治疗期间若出现低血糖,则酌情降低原胰岛素剂量或逐渐停用,维持各点血糖>4.4 mmol/L。同时口服奥美沙坦酯片,20 mg/次,1次/d,并维持血压不低于120/60 mmHg;双嘧达莫片口服以抗血小板聚集,25 mg/次,3次/d。研究期间维持原有生活习惯、调脂、降压方案,不服用其他可能影响血糖、体重等药物。

1.3 观察指标 分别于入组时治疗前、治疗3个月和6个月测算BMI。测定收缩压(SBP)、舒张压(DBP);总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C);FPG、餐后2 h血糖(2 h PG)和HbA1c,并采用稳态模型(HOMA)法计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和胰岛素敏感指数(HOMA-IS),统计胰岛素用量变化。入组时及随访6个月末测定血清肌酐

(Scr)、尿素氮(BUN)、24 h尿蛋白(24 h UPr),测定尿白蛋白与尿肌酐比值(ACR);估算肾小球滤过率(eGFR)。酶联免疫吸附法(ELISA)测定空腹血清TGF-β1、MMP-9、TIMP-1水平,计算MMP-9/TIMP-1比值。

1.4 安全性评价 观察低血糖事件发生情况,分为3级:轻度低血糖反应,血糖>4.0 mmol/L,仅具有低血糖症状;一般性低血糖事件,出血低血糖症状且血糖水平<4.0 mmol/L,能够自行处理;严重低血糖事件,出现中枢神经系统症状且需他人协助给予碳水化合物或接受其他复苏措施。

1.5 统计学处理 采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。计数资料以百分率(%)表示,行 $\chi^2$ 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 $t$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2组患者治疗前后血压和血脂指标比较 2组患者治疗前血压和血脂指标比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗3个月和6个月时,2组患者SBP、DBP、TC、TG均有所降低,但组内及组间差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗3个月时,2组LDL-C水平均较治疗前显著降低( $P < 0.05$ ),观察组有40例(72.73%)要求停用调脂药物并予以试停药,治疗6个月时LDL-C水平较治疗前仍获得明显好转( $P < 0.05$ );对照组治疗6个月较治疗3个月LDL-C水平下降不明显( $P > 0.05$ )。2组间比较治疗3个月和6个月时LDL-C差异显著( $P < 0.05$ )。治疗3个月和6个月时,2组HDL-C水平均较治疗前明显升高( $P < 0.05$ ),但组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

2.2 2组患者治疗前后BMI及糖代谢相关指标变化

治疗6个月后,观察组有41例(74.55%)患者体重降低;对照组2例(3.64%)体重降低,其BMI均呈升高趋势,组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗3个月和6个月时,2组HbA1c、FPG、2 h PG、HOMA-IR均较治疗前显著降低( $P < 0.05$ ),HOMA-IS均较治疗前显著升高( $P < 0.05$ );治疗3个月和6个月时,观察组的HOMA-IR低于对照组而HOMA-IS高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗3个月时,观察组患者的胰岛素用量明显降低,治疗6个月时有30例(54.55%)患者停用胰岛素和(或)口服降糖药物;对照组在治疗3个月后逐渐减少胰岛素用量。治疗3个月和6个月时,观察组

的平均胰岛素用量均显著低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表1 2组患者治疗前后血压和血脂指标比较( $n = 55, \bar{x} \pm s$ )

指标	观察组			对照组		
	治疗前	治疗3个月	治疗6个月	治疗前	治疗3个月	治疗6个月
SBP(mmHg)	129.21 ± 14.21	125.04 ± 11.23	126.07 ± 11.13	128.66 ± 13.41	125.94 ± 12.21	126.72 ± 10.83
DBP(mmHg)	87.05 ± 5.12	84.11 ± 4.23	83.91 ± 3.82	86.85 ± 5.11	85.02 ± 4.37	82.83 ± 4.63
TC(mmol/L)	5.31 ± 1.12	5.20 ± 1.04	5.02 ± 0.96	5.06 ± 1.11	4.98 ± 1.06	4.92 ± 1.03
TG(mmol/L)	2.11 ± 0.58	1.92 ± 0.52	1.83 ± 0.45	2.23 ± 0.62	2.04 ± 0.51	1.96 ± 0.47
LDL-C(mmol/L)	3.68 ± 0.68	3.02 ± 0.64 <sup>*#</sup>	2.72 ± 0.46 <sup>#</sup>	3.56 ± 0.66	3.30 ± 0.58 <sup>*</sup>	3.10 ± 0.55
HDL-C(mmol/L)	1.28 ± 0.12	1.38 ± 0.23 <sup>*</sup>	1.42 ± 0.25 <sup>*</sup>	1.31 ± 0.15	1.36 ± 0.31 <sup>*</sup>	1.40 ± 0.26 <sup>*</sup>

与治疗前比较:<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较:<sup>#</sup> $P < 0.05$ ;1 mmHg = 0.133 kPa

表2 2组患者治疗前后糖代谢相关指标变化( $n = 55, \bar{x} \pm s$ )

指标	观察组			对照组		
	治疗前	治疗3个月	治疗6个月	治疗前	治疗3个月	治疗6个月
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	28.78 ± 1.12	27.36 ± 1.03	27.21 ± 1.01 <sup>#</sup>	28.43 ± 1.05	28.92 ± 1.15	28.93 ± 1.17
HbA1c(%)	10.61 ± 1.32	7.11 ± 0.85 <sup>*</sup>	6.92 ± 0.84 <sup>*</sup>	10.39 ± 1.28	9.03 ± 1.12 <sup>*</sup>	7.24 ± 1.12 <sup>*</sup>
FPG(mmol/L)	11.43 ± 1.08	7.01 ± 0.65 <sup>*</sup>	6.89 ± 0.64 <sup>*</sup>	11.29 ± 1.04	7.59 ± 0.73 <sup>*</sup>	7.02 ± 0.71 <sup>*</sup>
2 h PG(mmol/L)	13.46 ± 1.12	8.78 ± 0.85 <sup>*</sup>	8.43 ± 0.82 <sup>*</sup>	13.24 ± 1.03	10.37 ± 0.84 <sup>*</sup>	9.04 ± 0.81 <sup>*</sup>
HOMA-IR	3.62 ± 0.53	3.09 ± 0.44 <sup>*#</sup>	3.01 ± 0.32 <sup>*#</sup>	3.58 ± 0.52	3.40 ± 0.47 <sup>*</sup>	3.36 ± 0.41 <sup>*</sup>
HOMA-IS	21.32 ± 4.46	41.61 ± 4.89 <sup>*#</sup>	42.65 ± 5.11 <sup>*#</sup>	22.06 ± 4.51	32.68 ± 4.74 <sup>*</sup>	36.23 ± 4.83 <sup>*</sup>
胰岛素用量(U/d)	49.35 ± 5.15	37.65 ± 5.13 <sup>#</sup>	25.32 ± 5.04 <sup>#</sup>	49.56 ± 5.24	49.34 ± 5.05	40.43 ± 6.18

与治疗前比较:<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较:<sup>#</sup> $P < 0.05$

2.3 2组患者治疗前后肾功能相关指标比较 2组患者治疗前Scr、BUN、24 h UPr、尿ACR及eGFR比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗6个月后,2组Scr、BUN、24 h UPr、尿ACR均较治疗前下

降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且观察组显著低于对照组( $P < 0.05$ );2组eGFR均较治疗前升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且观察组显著高于对照组( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 2组患者治疗前后肾功能相关指标比较( $n = 55, \bar{x} \pm s$ )

指标	观察组		对照组	
	治疗前	治疗6个月	治疗前	治疗6个月
Scr(μmol/L)	225.34 ± 21.77	152.03 ± 15.74 <sup>*#</sup>	219.78 ± 20.43	179.34 ± 46.21 <sup>*</sup>
BUN(mmol/L)	11.82 ± 1.65	6.12 ± 1.04 <sup>*#</sup>	11.69 ± 1.57	7.43 ± 1.12 <sup>*</sup>
24 h UPr(g)	3.65 ± 0.71	1.54 ± 0.27 <sup>*#</sup>	3.57 ± 0.69	1.77 ± 0.32 <sup>*</sup>
尿ACR(mg/g)	430.43 ± 81.96	362.21 ± 40.63 <sup>*#</sup>	428.25 ± 80.89	404.54 ± 51.72 <sup>*</sup>
eGFR[ml/(min · 1.73m <sup>2</sup> )]	71.89 ± 5.23	79.48 ± 5.12 <sup>*#</sup>	73.01 ± 5.64	75.43 ± 5.21 <sup>*</sup>

与治疗前比较:<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较:<sup>#</sup> $P < 0.05$

2.4 2组患者治疗前后血清 TGF- $\beta$ 1、MMP-9、TIMP-1 水平比较 2组患者治疗前血清 TGF- $\beta$ 1、MMP-9、TIMP-1 水平和 MMP-9/TIMP-1 比值比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗6个月后,2组血清 TGF- $\beta$ 1、TIMP-1 水平较治疗前均降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且观察组显著低于对照组( $P < 0.05$ );治疗6个月后,2组 MMP-9 和 MMP-9/TIMP-1 比值较治疗前均升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且观察组显著高于对

照组( $P < 0.05$ )。见表4。

2.5 2组患者低血糖事件比较 观察组7例(12.73%)发生24例次低血糖事件,一般性低血糖事件8例次,低血糖症状16例次。对照组14例(25.45%)发生31例次低血糖事件,一般性低血糖事件11例次,低血糖症状20例次。2组均无严重低血糖事件,观察组的低血糖事件发生率低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表4 2组患者治疗前后血清 TGF- $\beta$ 1、MMP-9、TIMP-1 水平比较( $n=55, \bar{x} \pm s$ )

指标	观察组		对照组	
	治疗前	治疗6个月	治疗前	治疗6个月
TGF- $\beta$ 1 ( $\mu\text{g/L}$ )	102.43 $\pm$ 17.71	37.89 $\pm$ 9.12 <sup>*#</sup>	99.87 $\pm$ 16.82	46.58 $\pm$ 10.21 <sup>*</sup>
MMP-9 ( $\mu\text{g/L}$ )	76.85 $\pm$ 22.13	131.05 $\pm$ 40.21 <sup>*#</sup>	75.97 $\pm$ 21.18	110.27 $\pm$ 36.84 <sup>*</sup>
TIMP-1 ( $\mu\text{g/L}$ )	361.03 $\pm$ 67.95	246.97 $\pm$ 43.58 <sup>*#</sup>	357.12 $\pm$ 66.38	292.04 $\pm$ 58.17 <sup>*</sup>
MMP-9/TIMP-1	0.21 $\pm$ 0.07	0.53 $\pm$ 0.15 <sup>*#</sup>	0.22 $\pm$ 0.08	0.38 $\pm$ 0.13 <sup>*</sup>

与治疗前比较:<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较:<sup>#</sup> $P < 0.05$

### 3 讨论

DKD 是糖尿病最常见的并发症,占糖尿病患者的30%~35%<sup>[7]</sup>。由于T2DM患者多伴有超重或肥胖,后者可诱发或加重胰岛素抵抗以及糖毒性;为控制血糖达标需增加胰岛素用量,但用量过大可导致体重增加,如此形成恶性循环,不利于疾病的控制<sup>[8]</sup>。GLP-1具有降血压、减轻体重、调节糖脂代谢、改善胰岛功能及保护肾脏等多重生物学效应<sup>[9]</sup>。利拉鲁肽是一种人工合成的GLP-1受体激动剂,能够结合GLP-1受体,有效减少脂肪细胞分泌的细胞因子,并抑制氧化应激损伤,从而保护肾功能<sup>[10]</sup>。研究表明,利拉鲁肽能抑制饱食中枢,减少胃液分泌及胃肠道蠕动,从而控制食欲,延缓胃排空,间接发挥控制体重、调脂、降糖等作用<sup>[11]</sup>。此外,利拉鲁肽在肾脏保护方面也具有诸多优势,能够降低患者的尿蛋白含量,延缓T2DM患者的肾病进展<sup>[12]</sup>。

本研究结果显示,观察组患者在治疗3个月后有72.73%停用调脂药物,但随访结果显示血脂指标呈进行性改善。在体重控制方面,观察组表现出明显优势,随访6个月有74.55%的患者体重下降,而对照组的BMI整体呈上升趋势。研究显示,对于血糖控制不佳的T2DM患者,加用利拉鲁肽可在一

定程度上减少胰岛素用量,相较于直接增加胰岛素用量可减少低血糖时间,且有利于降低患者的腰围和体重<sup>[13]</sup>。HbA1c降低是T2DM患者临床获益的首要影响因素<sup>[14]</sup>。本研究中,观察组治疗后HbA1c下降较对照组更为明显,提示对使用胰岛素血糖控制不理想的DKD患者,加用利拉鲁肽可能更有利于血糖的控制。同时,观察组的HOMA-IR下降幅度及HOMA-IS升高幅度较对照组均表现出明显优势。上述结果进一步提示,利拉鲁肽可使血糖控制欠佳的DKD患者HbA1c下降,并可改善胰岛细胞功能,从而达到血糖控制的目的。治疗6个月时,观察组胰岛素和(或)口服降糖药物停用率达54.55%,提示利拉鲁肽可能更有利于平稳降糖,更有利于血糖管理,降低血糖波动幅度。治疗期间,观察组未发生严重低血糖事件,总低血糖事件发生率低于对照组,且所有患者均在血糖基本控制后逐步减少胰岛素用量及口服降糖药物用量。

研究表明,ECM合成过多可诱导肾小球硬化,而MMPs能够调节ECM的动态平衡,其亚型MMP-9对肾基底膜中胶原IV、胶原V及弹性蛋白均具有降解作用<sup>[15]</sup>。TIMP-1对MMP-9具有选择性抑制作用,MMP-9/TIMP-1失衡可引起肾小球基底膜胶原代谢异常,加速肾小球硬化,从而参与DKD的发生<sup>[16]</sup>。TGF- $\beta$ 1具有调节细胞生长、分

化等作用,其过表达可介导肾小球固有细胞的损伤、硬化,参与 DKD 的发生发展<sup>[17]</sup>。本研究中,治疗 6 个月时,2 组 Scr、BUN、24h UPr 及尿 ACR 较治疗前均明显下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而观察组显著低于对照组( $P < 0.05$ );2 组治疗后 eGRF 均有所升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且观察组显著高于对照组( $P < 0.05$ )。这提示加用利拉鲁肽能够降低 DKD 患者的尿蛋白,并可改善或保护患者的肾功能。同时,治疗 6 个月时,2 组血清 TGF- $\beta$ 1、TIMP-1 水平较治疗前均显著降低( $P < 0.05$ ),且观察组显著低于对照组( $P < 0.05$ );MMP-9、MMP-9/TIMP-1 比值均显著升高( $P < 0.05$ ),而观察组均高于对照组( $P < 0.05$ )。这提示加用利拉鲁肽可能通过下调 TGF- $\beta$ 1 水平和调节 MMP-9/TIMP-1 平衡而保护肾功能。肥胖与 T2DM 患者的胰岛素抵抗有关,适度减轻体重更有利于减轻患者的胰岛素抵抗、改善胰岛  $\beta$  细胞功能,从而减少尿蛋白,这可能也是观察组治疗后肾功能改善更为显著的主要原因之一<sup>[18]</sup>。

综上所述,对胰岛素治疗血糖控制欠佳的 DKD 患者加用利拉鲁肽有利于更好地控制血糖、保护胰岛  $\beta$  细胞功能、改善或保护肾功能,下调 TGF- $\beta$ 1 水平和调节 MMP-9/TIMP-1 平衡,发挥独立于降糖外的其他机制而保护肾功能,可能有利于延缓 DKD 的进展。但本研究样本较小、随访时间较短且观察指标有限,尚需大样本、延长随访时间进一步证实。

#### 参考文献:

- [1] 李鑫,范秋灵,汪旭,等. 2 型糖尿病和糖尿病肾病患者血清微小 RNA-148b-3p 的水平变化及意义 [J]. 中华肾脏病杂志, 2018, 34(5): 348-354.
- [2] 符畅,梁日英,徐芬,等. 利拉鲁肽对高脂饮食诱导的糖尿病小鼠肾损伤的影响及机制初步探讨 [J]. 中华医学杂志, 2019, 99(20): 1576-1581.
- [3] Prasad-Reddy L, Isaacs D. A clinical review of GLP-1 receptor agonists: efficacy and safety in diabetes and beyond [J/OL]. Drugs in Context, 2015, 4: 212283.
- [4] 耿晓东,王旭,沈婉君,等. 生物信息学深入分析糖尿病肾脏

疾病的分子作用网络 [J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(4): 254-259.

- [5] 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): 34-86.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南 [J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(1): 15-28.
- [7] Gheith O, Farouk N, Nampoory N, et al. Diabetic kidney disease: world wide difference of prevalence and risk factors [J]. J Nephropharmacol, 2016, 5(1): 49-56.
- [8] 王喜玲. 利拉鲁肽和西格列汀治疗胰岛素控制欠佳肥胖伴 2 型糖尿病患者的疗效比较 [J]. 现代诊断与治疗, 2019, 30(14): 2395-2397.
- [9] Hocher B, Tsupyrov O. Diabetic nephropathy: renoprotective effects of GLP1R agonists and SGLT2 inhibitors [J]. Nat Rev Nephrol, 2017, 13(12): 728-730.
- [10] 夏小慧,陈娟,张日东,等. 利拉鲁肽对糖尿病大鼠肾损伤的影响及机制 [J]. 山东医药, 2016, 56(44): 27-30.
- [11] 吕玉立. 利拉鲁肽和西格列汀对胰岛素治疗血糖控制欠佳肥胖 2 型糖尿病患者的疗效 [J]. 中国生化药物杂志, 2017, 4(12): 44-45.
- [12] 任伟,郭剑津,郗光霞,等. 利拉鲁肽治疗对肥胖 2 型糖尿病患者早期肾损伤的治疗作用 [J]. 中国药物与临床, 2015, 15(9): 1284-1286.
- [13] 牟伦盼,蒋建家,苏劲波,等. 利拉鲁肽与西格列汀对胰岛素控制欠佳的肥胖伴 2 型糖尿病患者的疗效和安全性比较 [J]. 中华糖尿病杂志, 2016, 8(1): 35-39.
- [14] 叶少英,阮萍,雍军光,等. HbA1c 水平对 2 型糖尿病患者红细胞及胞内血红蛋白的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(3): 549-553.
- [15] 杨冉,王韞芳,张维,等. 利拉鲁肽联合替米沙坦对早期糖尿病肾病患者血中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 TGF- $\beta$ 1 水平的影响 [J]. 西部医学, 2016, 28(2): 191-194.
- [16] 祖丽华,秦玖刚. 升清养阴汤对糖尿病肾病患者肾功能及血清 TGF- $\beta$ 1、MMP-9、TIMP-1 水平的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(5): 1189-1192.
- [17] Higgins SP, Tang Y, Higgins CE, et al. TGF- $\beta$ 1/p53 signaling in renal fibrogenesis [J/OL]. Cell Signal, 2017, 43: 1-10.
- [18] 李伟,张晨鑫,王玲,等. 2 型糖尿病合并肥胖患者腹部脂肪分布与胰岛素抵抗的相关性研究 [J]. 重庆医学, 2017, 46(26): 3632-3634.

收稿日期:2020-07-31 修回日期:2020-12-25

本文编辑:郭昊