

利拉鲁肽与格列美脲对胰岛素泵治疗欠佳2型糖尿病患者的安全性和血管获益的对比研究[△]

赵正历^{1*}, 冯玉俊², 耿建林¹, 谷巍¹, 张雪坤¹ (1. 衡水市人民医院内分泌科, 河北衡水 053000; 2. 衡水市人民医院核医学科, 河北衡水 053000)

中图分类号 R977.1⁺5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)04-0428-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.04.011

摘要 目的:探讨胰岛素泵治疗欠佳的2型糖尿病患者分别采用利拉鲁肽与格列美脲治疗的效果以及不良反应。方法:选择2018年8月至2020年8月衡水市人民医院治疗的2型糖尿病住院患者166例,且患者持续给予皮下注射胰岛素泵(胰岛素用量>0.7 IU/kg)治疗7 d后血糖仍然不达标,采用随机数字法分为研究组($n=84$)和对照组($n=82$)。对照组患者给予格列美脲治疗,研究组患者给予利拉鲁肽治疗。记录两组患者治疗前、治疗3个月后外周血生化指标[糖化血红蛋白(HbA_{1c})、空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2 hPG)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、脂蛋白相关磷脂酶A2(Lp-PLA2)及超敏C反应蛋白(hs-CRP)]、胰岛素相关指标[空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)]、肾功能指标[血尿酸(SUA)、肌酐(SCr)、尿蛋白排泄率(UAER)及尿微量白蛋白/尿肌酐肝(ACR)]水平,双下肢血管功能[血管内膜中层厚度(IMT)、收缩期血管峰值血流(PSV)及狭窄率]和不良反应。结果:治疗3个月后,两组患者 HbA_{1c} 、FBG、2 hPG、TG、TC、LDL-C、Lp-PLA2及hs-CRP等生化指标水平较治疗前显著降低,HDL-C水平较治疗前明显升高;研究组患者 HbA_{1c} 、FBG、2 hPG、TG、TC、LDL-C、Lp-PLA2、hs-CRP等生化指标水平与对照组相比明显降低,HDL-C水平与对照组相比明显升高,上述差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗3个月后,两组患者FINS、HOMA-IR等指标水平较治疗前明显降低,且研究组患者FINS、HOMA-IR等指标水平降低程度明显优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗3个月后,两组患者UAER、SCr、SUA及ACR等肾功能指标水平,IMT、PSV及狭窄率等血管功能指标水平明显低于治疗前;且研究组患者上述肾功能指标、血管功能指标水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗后未见严重不良反应。结论:胰岛素泵治疗欠佳2型糖尿病患者联合应用利拉鲁肽治疗的疗效优于格列美脲,利拉鲁肽对患者血糖、血脂、胰岛功能及肾功能的改善效果更显著,且安全性高。

关键词 利拉鲁肽; 格列美脲; 胰岛素; 2型糖尿病

Comparative Study on Safety and Vascular Benefits of Liraglutide and Glimepiride in Patients with Inadequately Glycemic Controlled Type 2 Diabetes with Insulin Pump[△]

ZHAO Zhengli¹, FENG Yujun², GENG Jianlin¹, GU Wei¹, ZHANG Xuekun¹ (1. Dept. of Endocrinology, Hengshui People's Hospital, Hebei Hengshui 053000, China; 2. Dept. of Nuclear Medicine, Hengshui People's Hospital, Hebei Hengshui 053000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the effects of liraglutide and glimepiride in the treatment of patients with inadequately glycemic controlled type 2 diabetes with insulin pump and its adverse drug reactions. **METHODS:** Totally 166 patients with type 2 diabetes admitted into Hengshui People's Hospital from Aug. 2018 to Aug. 2020 were extracted, after 7 d of continuous treatment with subcutaneous insulin pump (insulin dosage >0.7 IU/kg), the blood glucose was still not up to standard. All patients were divided into the research group ($n=84$) and the control group ($n=82$) via the random number table. The control group was treated with glimepiride, while the research group received liraglutide. Peripheral blood biochemical indicators [glycated hemoglobin (HbA_{1c}), fasting blood glucose (FBG), 2 h postprandial blood glucose (2 hPG), triglycerides (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), lipoprotein-related phospholipase A2 (Lp-PLA2) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)], insulin-related indicators [fasting insulin (FINS), homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)], renal function indicators [serum uric acid (SUA), creatinine (SCr), urinary protein excretion rate (UAER) and urine microalbumin/urinary creatine liver (ACR)] and vascular function of both lower limbs [intravascular median membrane thickness (IMT), peak systolic velocity (PSV) and stenosis rate] and adverse drugs reactions of two groups were recorded before treatment and after treatment of 3 months. **RESULTS:** After treatment of 3 months, the levels of HbA_{1c} , FBG, 2 hPG, TG, TC, LDL-C, Lp-PLA2

△基金项目:2017年河北省卫计委医学科学重点科研项目(No. 20171214);2018年衡水市科技计划项目(No. 2018014024Z)

*主治医师,硕士。研究方向:糖尿病及内分泌系统疾病。E-mail:3430363095@qq.com

and hs-CRP in two groups were significantly lower than those before treatment, while the levels of HDL-C were significantly higher than those before treatment; compared with the control group, the levels of HbA_{1c}, FBG, 2 hPG, TG, TC, LDL-C, Lp-PLA2, hs-CRP and other biochemical indicators in the research group decreased significantly, while the levels of HDL-C increased significantly, with statistically significant difference ($P<0.05$). After treatment of 3 months, the levels of FINS, HOMA-IR and other indicators in two groups were significantly lower than those before treatment, and the levels of FINS and HOMA-IR in the research group were significantly lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). After treatment of 3 months, the levels of renal function indicators such as UAER, SCr, SUA and ACR, and vascular function indicators such as IMT, PSV and stenosis rate of two groups were significantly lower than those before treatment; and the levels of the above renal function indicators and vascular function indicators of the research group were significantly lower than those of the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). There were no severe adverse drug reactions in two groups after treatment. **CONCLUSIONS:** The efficacy of insulin pump combined with liraglutide is better than glimepiride in the treatment of patients with type 2 diabetes. Liraglutide has a more significant effect on blood glucose, blood lipids, islet function and renal function, and has higher safety.

KEYWORDS Liraglutide; Glimepiride; Insulin; Type 2 diabetes

近年来,随着现代社会的进步与大众膳食结构的变化,2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)发病率逐年升高, T2DM可诱发糖尿病肾病、视网膜病变、周围血管病变及糖尿病足等,影响患者的生活质量,严重者危及生命^[1-2]。T2DM发病是因胰岛素抵抗与胰岛 β 细胞功能降低,现阶段针对T2DM患者的治疗以控制血糖为主,所以常给予胰岛素泵注射,虽大部分患者的血糖水平可得到有效控制,但少数患者仍会出现胰岛素泵治疗效果差而影响血糖控制水平,进而影响远期预后^[3-4]。利拉鲁肽为新型胰岛素促泌剂,对血糖水平有良好的改善效果,还可增加患者胰岛素分泌,控制胰高糖素分泌,调节血脂水平^[5]。格列美脲作为长效口服抗糖尿病药,可加快胰岛素分泌,同时使机体组织对胰岛素更为敏感,从而降低胰岛素用量,对T2DM患者血糖控制效果较好,但在降低血糖的基础中增加了低血糖的发生。因此,目前针对胰岛素泵治疗效果欠佳的患者选择哪类药物作为临床用药,还存在一定的争议。本研究对胰岛素泵治疗欠佳的T2DM患者分别给予利拉鲁肽与格列美脲治疗,观察血糖、血脂等血管获益及不良反应。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择2018年8月至2020年8月衡水市人民医院治疗的T2DM住院患者166例,且患者持续给予皮下注射胰岛素泵(胰岛素用量 >0.7 IU/kg)治疗7 d后血糖仍然不达标。纳入标准:(1)入组患者符合《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》^[6]中T2DM的诊断标准;(2)年龄18~70岁;(3)糖化血红蛋白(HbA_{1c})为7.5%~9.0%;空腹血糖(FBG)为7.5~11.2 mmol/L。排除标准:(1)合并急性慢性感染、糖尿病酮症酸中毒、糖尿病乳酸性酸中毒及糖尿病高渗状态等患者;(2)对胰岛素和钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂类药物过敏者;(3)合并自身免疫系统疾病者;(4)合并心、肝及肾等脏器功能不全者。采用随机数字法将166患者分为研究组($n=84$)和对照组($n=82$)。研究组患者中,男性44例,女性40例;平均年龄(60.31 $\pm$ 3.86)岁;平均FBG(9.87 $\pm$ 1.54) mmol/L;平均HbA_{1c}(8.97 $\pm$ 1.42)%。对照组患者中,男性46例,女性36例;

平均年龄(60.87 $\pm$ 4.02)岁;平均FBG(9.74 $\pm$ 1.49) mmol/L;平均HbA_{1c}(9.02 $\pm$ 1.39)%。两组患者的一般资料相似,具有可比性。所有入选患者均为自愿参与本研究,且签署知情同意书。

1.2 方法

两组患者持续给予皮下胰岛素泵注射治疗(胰岛素用量 >0.7 IU/kg)7 d后,血糖仍不达标,FBG ≥ 8.0 mmol/L,餐后2 h血糖(2 hPG) ≥ 13.9 mmol/L。(1)对照组患者给予格列美脲片(规格:2 mg)治疗,单次初始剂量为2.0 mg,早餐前口服用药,按照患者血糖水平变化调整胰岛素与格列美脲剂量(最大日剂量应控制在6 mg内),口服的其他药物不变,前8周为剂量调整期,后4周为剂量维持期,3个月为1个疗程。(2)观察组患者给予利拉鲁肽注射液[规格:3 ml:18 mg(预填充注射笔)]治疗,餐前1 h皮下注射利拉鲁肽注射液0.6 mg/d,1周后剂量增加为1.2 mg/d,每周进行快速血糖监测,血糖改变时按照医嘱调整药物剂量,最大剂量为1.8 mg/d,治疗3个月为1个疗程。

1.3 观察指标

记录两组患者治疗前、治疗3个月后外周血生化指标[糖化血红蛋白(HbA_{1c})、空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2 hPG)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、脂蛋白相关磷脂酶A2(Lp-PLA2)及超敏C反应蛋白(hs-CRP)]、胰岛素相关指标[空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)]、肾功能指标[血尿酸(SUA)、肌酐(SCr)、尿蛋白排泄率(UAER)及尿微量白蛋白/尿肌酐肝(ACR)]水平,双下肢血管功能和不良反应。(1)所有患者入院24 h内(治疗前)、治疗3个月后抽取清晨空腹血5 ml和晨起中段尿,经离心分离后采用日本日立7600-030生化分析仪检测HbA_{1c}、TG、TC、HDL-C、LDL-C、hs-CRP、SUA及Scr水平;采用酶联免疫吸附法(酶联免疫吸附试剂盒,上海酶联生物科技有限公司)检测Lp-PLA2;化学发光分析法测定FINS水平;采用比浊法检测UAER、ACR水平。(2)HOMA-IR = FBG (mmol/L) $\times$ FINS

(mU/L)/22.5;胰岛素抵抗标准:HOMA-IR $\geq$ 2.5为胰岛素抵抗。(3)双下肢血管功能检查:治疗前、治疗3个月后采用超声评估患者双下肢血管功能,包括血管内膜中层厚度(IMT)、收缩期血管峰值血流(PSV)、狭窄近端直径和狭窄处直径,采用欧洲颈动脉外科学试验法计算直径狭窄率。

1.4 统计学方法

采用SPSS 20.0软件处理数据,计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)的形式表示,计数资料采用率(%)的方式表示;组间计量资料比较采用独立样本 t 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 两组患者治疗前后外周血生化指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of levels of peripheral blood biochemical indicators between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)										
组别	时间	HbA _{1c} / %	FBG/ (mmol/L)	2 hPG/ (mmol/L)	TG/ (mmol/L)	TC/ (mmol/L)	HDL-C/ (mmol/L)	LDL-C/ (mmol/L)	Lp-PLA2/ (μ g/ml)	hs-CRP/ (mg/L)
研究组($n=84$)	治疗前	8.97 $\pm$ 1.40	9.30 $\pm$ 1.57	12.21 $\pm$ 0.70	2.87 $\pm$ 0.70	5.41 $\pm$ 0.72	1.05 $\pm$ 0.21	3.74 $\pm$ 0.52	236.74 $\pm$ 2.31	12.08 $\pm$ 1.69
	治疗3个月后	7.37 $\pm$ 1.28 ^{*#}	7.52 $\pm$ 0.31 ^{*#}	9.31 $\pm$ 0.64 ^{*#}	1.69 $\pm$ 0.45 ^{*#}	3.41 $\pm$ 1.02 ^{*#}	1.16 $\pm$ 0.12 ^{*#}	2.74 $\pm$ 0.46 ^{*#}	174.65 $\pm$ 2.15 ^{*#}	8.52 $\pm$ 1.57 ^{*#}
对照组($n=82$)	治疗前	8.81 $\pm$ 1.37	9.48 $\pm$ 1.55	12.42 $\pm$ 0.72	2.54 $\pm$ 0.73	5.30 $\pm$ 0.69	1.02 $\pm$ 0.19	3.58 $\pm$ 0.50	232.43 $\pm$ 2.30	12.32 $\pm$ 1.72
	治疗3个月后	8.12 $\pm$ 1.30 [*]	8.79 $\pm$ 0.32 [*]	10.87 $\pm$ 0.60 [*]	2.07 $\pm$ 0.51 [*]	5.09 $\pm$ 1.03 [*]	1.09 $\pm$ 0.10 [*]	3.18 $\pm$ 0.49 [*]	202.74 $\pm$ 2.08 [*]	10.34 $\pm$ 1.60 [*]

注:与同组治疗前相比,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗3个月后相比,[#] $P<0.05$
Note: vs. the same group before treatment, $P<0.05$; vs. the control group after treatment of 3 months, $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后胰岛素相关指标水平比较

两组患者治疗前FINS、HOMA-IR等胰岛素相关指标水平的差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗3个月后,两组患者FINS、HOMA-IR指标水平较治疗前降低,且研究组患者FINS、HOMA-IR降低程度明显优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组患者治疗前后胰岛素相关指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of insulin related indicators between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)			
组别	时间	FINS/(μ U/ml)	HOMA-IR
研究组($n=84$)	治疗前	50.41 $\pm$ 13.74	19.02 $\pm$ 1.48
	治疗3个月后	35.72 $\pm$ 12.52 ^{*#}	12.37 $\pm$ 2.09 ^{*#}
对照组($n=82$)	治疗前	49.81 $\pm$ 13.67	18.74 $\pm$ 1.39
	治疗3个月后	47.31 $\pm$ 13.87 [*]	16.87 $\pm$ 2.18 [*]

注:与同组治疗前相比,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗3个月后相比,[#] $P<0.05$
Note: vs. the same group before treatment, $P<0.05$; vs. the control group after treatment of 3 months, $P<0.05$

表3 两组患者治疗前后肾功能指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of renal function indicators between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)				
组别	时间	UAER/(mg/24 h)	SCr/(μ mol/L)	ACR/(mg/nmol)
研究组($n=84$)	治疗前	186.74 $\pm$ 43.71	161.87 $\pm$ 25.74	315.87 $\pm$ 20.21
	治疗3个月后	105.63 $\pm$ 31.28 ^{*#}	71.84 $\pm$ 20.63 ^{*#}	224.61 $\pm$ 31.43 ^{*#}
对照组($n=82$)	治疗前	189.29 $\pm$ 42.54	158.61 $\pm$ 26.54	318.74 $\pm$ 19.74
	治疗3个月后	130.74 $\pm$ 32.74	90.87 $\pm$ 22.47	250.67 $\pm$ 33.74

注:与同组治疗前相比,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗3个月后相比,[#] $P<0.05$
Note: vs. the same group before treatment, $P<0.05$; vs. the control group after treatment of 3 months, $P<0.05$

血糖1例;未见其他不良反应;两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

连续皮下注射胰岛素泵治疗是目前治疗T2DM的常见方案,但长时间用药可能会使体重升高,增加低血糖发生风险^[7]。此外,在不断增加胰岛素治疗剂量期间,易出现大血管

2 结果

2.1 两组患者治疗前后外周血生化指标水平比较

两者患者治疗前外周血各生化指标水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗3个月后的HbA_{1c}、FBG、2 hPG、TG、TC、LDL-C、Lp-PLA2及hs-CRP等生化指标水平较治疗前明显降低,HDL-C水平较治疗前明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);且研究组患者治疗3个月后的HbA_{1c}、FBG、2 hPG、TG、TC、LDL-C、Lp-PLA2及hs-CRP等生化指标水平明显低于对照组,HDL-C水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.3 两组患者治疗前后肾功能指标水平比较

治疗前,两组患者UAER、SCr、SUA及ACR等肾功能指标水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗3个月后,两组患者UAER、SCr、SUA及ACR等肾功能指标水平明显低于治疗前,且研究组患者的UAER、SCr、SUA及ACR水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 两组患者治疗前后血管功能比较

治疗前,两组患者血管功能IMT、PSV及狭窄率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗3个月后,两组患者血管功能IMT、PSV及狭窄率明显低于治疗前,且研究组患者的IMT、PSV及狭窄率明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表4。

2.5 不良反应

治疗3个月后,对照组48例患者中,发生低血糖3例,严重低血糖1例;研究组50例患者中,发生低血糖4例,严重低

相关的并发症。目前,格列美脲、利拉鲁肽等逐步在T2DM患者中应用,取得了一定的疗效;格列美脲为第3代磺脲类药物,可与 β 细胞膜磺脲类受体产生交互作用,促进胰岛素尽早释放,同时可调节T2DM患者出现的胰岛素抵抗^[8-10]。利拉鲁肽作为新型口服降糖药,其药理活性性由其与GLP-1受体间特定的相互作用介导,以葡萄糖浓度依赖的模式刺激胰岛素的

表 4 两组患者治疗前后血管功能比较($\bar{x}\pm s$)
Tab 4 Comparison of vascular function indicators between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	IMT/mm	PSV/(cm/s)	狭窄率/%
研究组(<i>n</i> =84)	治疗前	0.34±0.06	63.27±9.54	24.74±2.15
	治疗3个月后	0.17±0.03 ^{*#}	39.74±7.42 ^{*#}	9.63±1.76 ^{*#}
对照组(<i>n</i> =82)	治疗前	0.32±0.05	63.74±9.68	23.98±2.08
	治疗3个月后	0.21±0.04 [*]	45.97±8.02 [*]	15.87±1.81 [*]

注:与同组治疗前相比,^{*}*P*<0.05;与对照组治疗3个月后相比,[#]*P*<0.05
 Note: vs. the same group before treatment, *P*<0.05; vs. the control group after treatment of 3 months, *P*<0.05

分泌,其在血糖控制方面的效果较佳且作用广泛,经临床研究结果验证其并发症较少,且通过皮下注射的用药方式可保持药物的持续性疗效,常可维持24 h,故利拉鲁肽注射液治疗T2DM肥胖脂肪肝患者可使患者的血糖、血脂水平得到明显的控制^[11-13]。

本研究结果发现,采用利拉鲁肽治疗的研究组患者HbA_{1c}、FBG及2 hPG水平显著低于对照组,提示患者血糖水平得到显著控制。此外,还发现研究组患者TG、TC、LDL-C、Lp-PLA₂及hs-CRP水平降低幅度,HDL-C水平升高幅度明显优于对照组。TG、TC和LDL-C是预测心脑血管疾病的危险因素,HDL-C是保护因素,T2DM患者易合并心血管疾病,在高血糖的影响下,TG、TC及LDL-C等水平高表达,HDL-C呈现低表达,采用利拉鲁肽治疗后,TG、TC及LDL-C水平显著降低,HDL-C水平明显升高,提示该类药物对调节血脂有一定的益处。既往研究报道认为,T2DM患者易发生胰岛素抵抗,发生机制可能因炎症因子广泛释放,加快肝脏、肌肉等代谢性组织功能受损,从而发生胰岛素抵抗^[14-15]。本研究结果发现,研究组患者FINS、HOMA-IR降低程度显著优于对照组,胰岛素抵抗相关指标经利拉鲁肽治疗后得到缓解。糖尿病肾病是T2DM患者中发生率较高的并发症之一,关于其发生机制仍未统一,推测可能是高血糖状态下诱导肾小球微循环功能异常^[16-17]。本研究结果中,研究组患者的UAER、SCr、SUA及ACR等肾功能指标水平低于对照组,提示拉鲁肽对T2DM患者的肾功能具有改善作用。利拉鲁肽可加快胰岛素分泌与合成,抑制胰高血糖素分泌,刺激β细胞生物学作用,延缓胃排空时间,调整患者食欲,抑制患者体重变化而改善胰岛素抵抗,同时发挥调节血糖、血脂的作用,把机体血糖调节至平稳状态,从而防止患者长时间保持高糖状态而损伤肾功能,还可调节机体的微炎症状态^[18-19]。既往研究结果表明,利拉鲁肽对糖尿病肾病患者的肾功能具有一定的改善效果,与本研究表述机制相符^[20]。周围血管病变是糖尿病的另一相关并发症,其主要表现为下肢血管病变。本研究中,经过3个月的治疗,两组患者的血管功能IMT、PSV及狭窄率低于治疗前,且研究组患者的血管功能IMT、PSV及狭窄率低于对照组,表明利拉鲁肽可改善T2DM患者的下肢血管功能,舒张血管,促进循环。两组患者治疗期间不良反应发生率的差异无统计学意义,说明治疗药物的安全性较好。

综上所述,胰岛素泵治疗欠佳的患者联合应用利拉鲁肽治疗的效果优于格列美脲,利拉鲁肽改善患者血糖、血脂、胰岛功

能及肾功能的效果更显著,且安全性高,可促进心血管获益。

参考文献

[1] 朱亭,董林,邓月珍.利拉鲁肽对初诊肥胖2型糖尿病患者氧化应激状态的影响[J].实用临床医药杂志,2018,22(5):29-31.

[2] Zheng Y,Ley SH,Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018,14(2):88-98.

[3] 杜俊杰,杨继红.2型糖尿病的治疗新进展[J].中国临床保健杂志,2020,23(3):21-25.

[4] Peer N,Balakrishna Y,Durao S. Screening for type 2 diabetes mellitus[J]. Cochrane Database Syst Rev,2020,5(5):CD005266.

[5] 王冬晓,蒙光义,王缉义,等.利拉鲁肽治疗2型糖尿病的疗效和药物经济学的研究进展[J].西北药学杂志,2019,34(1):134-138.

[6] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J].中国糖尿病杂志,2014,22(8):2-42.

[7] Nimri R,Nir J,Phillip M. Insulin Pump Therapy[J]. Am J Ther, 2020,27(1):e30-e41.

[8] 李会柏,魏亚超,王振贤,等.格列美脲与沙格列汀对2型糖尿病患者氧化应激和胰岛素抵抗的影响[J].河北医药,2020,42(14):2100-2103,2108.

[9] 黄倩,李佳芮,张玲,等.利拉鲁肽联合胰岛素治疗2型糖尿病过程中血糖变化及安全性分析[J].河北医药,2018,40(7):1016-1019.

[10] 永佳,王雅楠,永雪薇.糖脉康颗粒联合格列美脲治疗2型糖尿病的临床研究[J].现代药物与临床,2019,34(7):2156-2159.

[11] 孙晓芳,王越,赵文娟,等.利拉鲁肽对肥胖2型糖尿病患者胰高血糖素分泌功能的影响[J].中华内科杂志,2019,58(1):33-38.

[12] 张盈盈,金建军.利拉鲁肽对2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝疗效的荟萃分析[J].医学综述,2020,26(2):395-402.

[13] 高丽华,朱亚军,张彩兰,等.利拉鲁肽对男性肥胖2型糖尿病患者骨代谢的影响[J].中国医师杂志,2018,20(11):1718-1720.

[14] 张文,文重远,解为慈.利用TyG指数评估胰岛素抵抗及糖尿病的患病风险[J].海南医学,2019,30(22):2882-2886.

[15] Greenhill C. Mechanisms of insulin resistance [J]. Nat Rev Endocrinol,2018,14(10):565.

[16] 张秀华,曹式丽.糖尿病肾病的发病机制研究进展[J].医学综述,2019,25(6):1212-1216.

[17] Warren AM,Knudsen ST,Cooper ME. Diabetic nephropathy: an insight into molecular mechanisms and emerging therapies [J]. Expert Opin Ther Targets,2019,23(7):579-591.

[18] 盘德辉.利拉鲁肽对2型糖尿病合并冠心病病人血清免疫因子水平的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(8):1229-1232.

[19] Jacobsen LV, Flint A, Olsen AK, et al. Liraglutide in Type 2 Diabetes Mellitus: Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics[J]. Clin Pharmacokinet,2016,55(6):657-672.

[20] 曹小会,贾丽艳,胡艳云.利拉鲁肽联合肾炎康复片治疗2型糖尿病肾病的效果观察[J].海南医学院学报,2020,26(1):59-62.

(收稿日期:2021-01-06)