

达格列净联合利拉鲁肽对2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者炎症因子、糖脂代谢和肝功能的影响[△]

储杨*,王德琴,吕忠美(南通大学附属海安医院肾脏内分泌科,江苏海安 226600)

中图分类号 R977.1⁺5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)09-1064-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.09.009

摘要 目的:探讨达格列净联合利拉鲁肽对2型糖尿病(T2DM)合并非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者炎症因子、糖脂代谢和肝功能的影响。方法:将2020年3月至2021年5月该院内分泌科收治的135例T2DM合并NAFLD患者使用计算机的SAS统计软件随机分为达格列净组、利拉鲁肽组和联合组,各45例。在生活干预的基础上,达格列净组、利拉鲁肽组和联合组患者分别采用达格列净、利拉鲁肽和达格列净联合利拉鲁肽治疗。观察三组患者治疗前后血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)、可溶性白细胞介素2受体(SIL-2R)等炎症指标,糖化血红蛋白(HbA_{1c})、三酰甘油葡萄糖指数(TyG)等糖脂代谢指标,丙氨酸转氨酶(ALT)、胆汁酸(TBA)等肝功能指标,脂肪肝指数(FLI)和肝脏硬度(LSM)等肝脏物理指标水平的变化,并观察药品不良反应发生情况。结果:治疗20周后,三组患者的hs-CRP、SIL-2R水平较治疗前显著降低,联合组患者显著低于达格列净组和利拉鲁肽组,差异均有统计学意义($P<0.05$);三组患者的HbA_{1c}、TyG水平较治疗前显著降低,联合组患者显著低于达格列净组和利拉鲁肽组,差异均有统计学意义($P<0.05$);三组患者的ALT和TBA水平较治疗前显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$),但三组患者组间比较的差异均无统计学意义($P>0.05$);三组患者的FLI、LSM水平较治疗前显著降低,联合组患者显著低于达格列净组和利拉鲁肽组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。达格列净组、利拉鲁肽组和联合组患者的不良反应发生率分别为6.67%(3/45)、8.89%(4/45)和11.11%(5/45),差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:达格列净和利拉鲁肽能有效减轻T2DM合并NAFLD患者的炎症水平,改善糖脂代谢紊乱,促进脂肪肝的恢复,联合用药效果更佳。

关键词 2型糖尿病;非酒精性脂肪性肝病;达格列净;利拉鲁肽;糖脂代谢;肝功能

Effects of Dapagliflozin Combined with Liraglutide on Inflammatory Factors, Glucolipid Metabolism and Liver Function in Patients with Type 2 Diabetes Combined with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease[△]

CHU Yang, WANG Deqin, LYU Zhongmei (Dept. of Nephroendocrinology, Hai'an Hospital Affiliated to Nantong University, Jiangsu Haian 226600, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the effects of dapagliflozin combined with liraglutide on inflammatory factors, glucolipid metabolism and liver function in patients with type 2 diabetes (T2DM) combined with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **METHODS:** A total of 135 patients with T2DM complicated with NAFLD admitted into the endocrinology department of the hospital from Mar. 2020 to May 2021 were extracted to be divided into the dapagliflozin group, liraglutide group and combination group, with 45 cases in each group using SAS statistical software. On the basis of life intervention, patients in the dapagliflozin group, liraglutide group and combination group were treated with dapagliflozin, liraglutide and dapagliflozin combined with liraglutide, respectively. Serum inflammatory indicators such as high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and soluble interleukin-2 receptor (SIL-2R), glucose and lipid metabolism indicators such as glycated hemoglobin (HbA_{1c}) and triacylglycerol glucose index (TyG), and liver function indicators such as alanine aminotransferase (ALT) and bile acid (TBA), liver physical indicators such as fatty liver index (FLI) and liver hardness (LSM) before and after treatment, and adverse drug reactions of three groups were observed. **RESULTS:** After treatment of 20 weeks, the levels of hs-CRP and SIL-2R in three groups were significantly lower than those before treatment, and the combination group was significantly lower than the dapagliflozin group and liraglutide group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of HbA_{1c} and TyG in three groups were significantly lower than those before treatment, and the combination group was significantly lower than the dapagliflozin group and liraglutide group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of ALT and TBA in three groups were significantly lower than those before treatment, the differences were statistically significant ($P<0.05$), yet there was no significant difference among three groups ($P>0.05$). The levels of FLI and LSM in three groups were significantly lower than those before treatment, and the

△ 基金项目:江苏省卫生健康委科研课题(No. H2018053)

* 主治医师。研究方向:内分泌科疑难重症诊治与康复。E-mail: yangyangntvp@163.com

combination group was significantly lower than the dapagliflozin group and liraglutide group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of adverse drug reactions in the dapagliflozin group, liraglutide group and combination group were 6.67% (3/45), 8.89% (4/45) and 11.11% (5/45), the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). **CONCLUSIONS:** Dapagliflozin and liraglutide can effectively reduce the level of inflammation in patients with T2DM complicated with NAFLD, improve the disorder of glucolipid metabolism, and promote the recovery of fatty liver, and the combination of the drugs is more effective.

KEYWORDS Type 2 diabetes; Non-alcoholic fatty liver disease; Dapagliflozin; Liraglutide; Glycolipid metabolism; Liver function

2型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)合并非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病机制与肥胖、胰岛素抵抗(IR)和脂质过氧化应激反应等密切相关,“多重打击”学说提示,脂肪因子参与的糖脂代谢紊乱是患者发生NAFLD的最主要原因^[1]。糖脂代谢紊乱造成脂肪在肝细胞内过度沉积,导致线粒体功能障碍,并在炎症因子介导下激活肝星状细胞功能,导致肝细胞炎症性坏死和纤维化进展,严重者可导致肝衰竭和原发性肝癌,减轻IR和调控糖脂代谢水平是治疗NAFLD的关键^[2]。达格列净能保护胰岛 β 细胞,抑制肾脏对葡萄糖的重吸收,促进葡萄糖从尿中排泄,减轻IR^[3]。利拉鲁肽为胰高血糖素样肽-1(GLP-1)类似物,能提高胰岛素敏感性,促进外周组织利用葡萄糖,降低血糖和游离脂肪酸水平,改善肝功能和延缓肝纤维化进展^[4]。目前,临床鲜有采用达格列净联合利拉鲁肽治疗T2DM合并NAFLD的报道。本研究对T2DM合并NAFLD患者采用达格列净联合利拉鲁肽治疗,观察联合用药对糖脂代谢和肝功能的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2020年3月至2021年5月我院内分泌科收治的T2DM合并NAFLD患者135例。纳入标准:符合T2DM和NAFLD的诊断标准^[5-6];年龄18~70岁,体重指数(BMI)25~35 kg/m²;患者知情同意,通过医学伦理学审批(海人医学伦理号20200085)。排除标准:其他类型糖尿病患者;T2DM急性并发症者;病毒性、药物性和自身免疫性等其他急慢性肝病,严重肝肾功能损害者;1个月内接受调血脂、降血糖等治疗者;有药物应用禁忌证者;恶性肿瘤者;严重心脑血管疾病者;精神或智力障碍不能配合研究者等。

使用计算机的SAS统计软件随机将患者分为三组,各45例。达格列净组患者中,男性19例,女性26例;年龄为36~69(46.73±5.48)岁;BMI为25.36~34.81(28.49±2.07) kg/m²;T2DM病程为0.8~6(3.46±0.87)年,NAFLD病程为0.5~4(2.28±0.65)年。利拉鲁肽组患者中,男性18例,女性27例;年龄为35~68(46.29±5.42)岁;BMI为25.28~34.76(28.43±2.13) kg/m²;T2DM病程为0.9~6(3.42±0.89)年,NAFLD病程为0.5~4(2.23±0.68)年。联合组患者中,男性20例,女性25例;年龄为37~70(46.79±5.45)岁;BMI为25.42~34.86(28.54±2.09) kg/m²;T2DM病程为0.8~7(3.49±0.85)年,NAFLD病程为0.6~4(2.34±0.68)年。三组患者的一般资料具有可比性。

1.2 方法

按照T2DM和NAFLD的要求给予患者生活指导和健康

干预,包括合理膳食和科学运动。(1)达格列净组:给予达格列净片(规格:10 mg),早餐前口服10 mg,1日1次。(2)利拉鲁肽组:给予利拉鲁肽注射液(规格:18 mg:3 mL),第1周,1次0.6 mg,皮下注射,1日1次;第2周增加至1次1.2 mg,最高日剂量 ≤ 1.8 mg。(3)联合组:给予达格列净联合利拉鲁肽治疗,用法用量参照达格列净组、利拉鲁肽组。三组患者的疗程均为20周。

1.3 观察指标

治疗前和治疗20周后,检测以下指标水平。(1)炎症指标:采用酶联免疫吸附试验测定血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)、可溶性白细胞介素-2受体(SIL-2R)水平。(2)糖脂代谢指标:空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})和三酰甘油(TG)水平;三酰甘油葡萄糖指数(TyG), $TyG = [TG (mg/dL) \times FBG (mg/dL)] / 2$ 。(3)肝功能指标:测定丙氨酸转氨酶(ALT)、谷氨酰转氨酶(GGT)和总胆汁酸(TBA)水平。(4)肝脏物理指标:根据TG、BMI、GGT和腰围4个指标建立脂肪肝评估模型,计算脂肪肝指数(FLI);采用彩超的瞬时弹性成像技术,检测肝脏硬度(LSM)。(5)观察和处理药物治疗期间的不良反应。

1.4 统计学方法

采用SPSS 23.0软件处理数据,不良反应等计数资料用例、率(%)表示,采用 χ^2 检验;hs-CRP、SIL-2R水平等计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验; $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 炎症指标水平比较

治疗前,三组患者的hs-CRP、SIL-2R水平的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗20周后,三组患者的hs-CRP、SIL-2R水平较治疗前显著降低,联合组患者的hs-CRP和SIL-2R水平显著低于达格列净组和利拉鲁肽组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 糖脂代谢指标水平比较

治疗前,三组患者HbA_{1c}、TyG水平的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗20周后,三组患者的HbA_{1c}、TyG水平较治疗前显著降低,联合组患者的HbA_{1c}、TyG水平显著低于达格列净组和利拉鲁肽组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 肝功能指标水平比较

治疗前,三组患者ALT、TBA水平的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗20周后,三组患者的ALT、TBA水平较治疗前显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);但组间ALT、TBA水平的差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

2.4 肝脏物理指标水平比较

治疗前,三组患者FLI、LSM水平的差异均无统计学意义

表 1 三组患者治疗前后炎症指标水平比较 ($\bar{x}\pm s$)Tab 1 Comparison of inflammatory indicators among three groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	hs-CRP/(mg/L)				SIL-2R/(ng/L)			
	治疗前	治疗 2 周	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗 2 周	<i>t</i>	<i>P</i>
达格列净组 (<i>n</i> =45)	16.72±3.57	9.25±1.78	8.586	<0.001	0.45±0.08	0.34±0.05	7.015	0.008
利拉鲁肽组 (<i>n</i> =45)	16.65±3.54	9.57±1.85	8.249	<0.001	0.44±0.07	0.37±0.06	6.439	0.0013
联合组 (<i>n</i> =45)	16.76±3.62	8.84±1.60	9.275	<0.001	0.46±0.07	0.30±0.05	8.285	<0.001
<i>F</i>	0.875	4.573			0.184	4.852		
<i>P</i>	0.429	0.036			0.237	0.031		

表 2 三组患者治疗前后糖脂代谢指标水平比较 ($\bar{x}\pm s$)Tab 2 Comparison of glucolipid metabolism indicators among three groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	HbA _{1c} /%				TyG			
	治疗前	治疗 2 周	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗 2 周	<i>t</i>	<i>P</i>
达格列净组 (<i>n</i> =45)	8.72±1.36	6.65±1.07	7.518	0.002	4.76±0.75	4.23±0.56	7.235	0.005
利拉鲁肽组 (<i>n</i> =45)	8.69±1.34	6.82±1.14	7.149	0.007	4.79±0.70	4.17±0.53	6.674	0.009
联合组 (<i>n</i> =45)	8.75±1.37	6.43±1.02	8.036	<0.001	4.81±0.73	4.02±0.51	7.857	<0.001
<i>F</i>	0.204	5.367			0.168	5.048		
<i>P</i>	0.398	0.023			0.297	0.029		

表 3 三组患者治疗前后肝功能指标水平比较 ($\bar{x}\pm s$)Tab 3 Comparison of liver function indicators among three groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	ALT/(U/L)				TBA/(μmol/L)			
	治疗前	治疗 2 周	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗 2 周	<i>t</i>	<i>P</i>
达格列净组 (<i>n</i> =45)	61.53±7.25	46.29±5.43	6.904	0.018	9.18±1.69	7.72±1.43	6.378	0.014
利拉鲁肽组 (<i>n</i> =45)	61.58±7.24	47.82±5.51	5.651	0.027	9.20±1.72	7.69±1.48	6.925	0.006
联合组 (<i>n</i> =45)	61.62±7.28	44.75±5.30	7.357	0.004	9.23±1.74	7.83±1.54	7.219	0.003
<i>F</i>	0.587	2.759	—	—	0.208	2.143	—	—
<i>P</i>	0.346	0.083	—	—	0.391	0.098	—	—

($P>0.05$)。治疗 20 周后,三组患者的 FLI、LSM 水平均较治疗前显著降低,联合组患者的 FLI 和 LSM 水平显著低于达格列净组和利拉鲁肽组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

2.5 不良反应发生情况比较

三组均有数例患者发生短暂性泌尿系感染、低血糖、胃肠

道不适和一过性皮疹等轻微不良反应,未出现严重肾盂肾炎、低血糖休克、低血压和酮症酸中毒等反应。达格列净组、利拉鲁肽组和联合组患者的不良反应发生率分别为 6.67%(3 例)、8.89%(4 例)和 11.11%(5 例),三组的差异无统计学意义($\chi^2=2.546, P=0.438$),见表 5。

表 4 三组患者治疗前后肝脏物理指标水平比较 ($\bar{x}\pm s$)Tab 4 Comparison of liver physical indicators among three groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	FLL/%				LSM/kPa			
	治疗前	治疗 2 周	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗 2 周	<i>t</i>	<i>P</i>
达格列净组 (<i>n</i> =45)	54.03±5.69	43.61±4.52	7.246	0.008	9.82±2.24	7.25±1.73	7.825	<0.001
利拉鲁肽组 (<i>n</i> =45)	54.08±5.74	45.73±4.76	6.752	0.013	9.79±2.26	7.74±1.85	7.284	0.002
联合组 (<i>n</i> =45)	53.96±5.71	38.82±4.25	8.367	<0.001	9.87±2.23	6.57±1.60	8.769	<0.001
<i>F</i>	0.198	5.654	—	—	0.173	6.427	—	—
<i>P</i>	0.425	0.014	—	—	0.405	0.009	—	—

表 5 三组患者不良反应发生情况比较

Tab 5 Comparison of adverse drug reactions among three groups

组别	短暂性泌尿系感染/例	低血糖/例	胃肠道不适/例	一过性皮疹/例	合计/例	不良反应发生率/%
达格列净组 (<i>n</i> =45)	1	0	1	1	3	6.67
利拉鲁肽组 (<i>n</i> =45)	0	0	3	1	4	8.89
联合组 (<i>n</i> =45)	1	1	2	1	5	11.11

3 讨论

相关报道显示,T2DM 和 NAFLD 的疾病发生和发展过程与机体过氧化应激和炎症反应相关,伴随着多种炎症细胞因子水平的改变,释放大量的内毒素,损害内皮细胞和肝细胞,炎症反应参与了疾病的整个过程^[7]。达格列净能抑制脂质过氧化和炎症应激水平,减轻炎症因子和内毒素对内皮功能的损害,改善机体的糖脂代谢紊乱^[8]。利拉鲁肽能抑制高血糖诱导的肾小球系膜细胞中炎症因子的表达水平,减轻超敏反应和炎症应激反应对内皮细胞的损伤,改善代谢水平^[9]。王彪等^[10]对 T2DM 肥胖患者采用达格列净联合利拉鲁肽治疗,患者 hs-CRP、白细胞介素 1 β 和肿瘤坏死因子 α 等炎症因子水平显

著降低,联合用药促进了对血糖和肥胖的控制。本研究结果显示,三组患者治疗后的 hs-CRP 和 SIL-2R 水平较治疗前显著降低,联合组患者降低幅度更显著,提示联合用药更能抑制机体的炎症应激反应,减轻对内皮功能和肝细胞的损害。

TyG 与 IR 和脂质代谢紊乱密切相关,是反映 T2DM 和心脑血管疾病的简便实效的指标^[11]。达格列净能提高肝脏和外周胰岛素敏感性,减轻 IR 状态,提高外周脂解抑制能力,改善机体的糖脂代谢紊乱和减轻体重^[12]。利拉鲁肽能与 GLP-1 受体相互作用,促进体内环磷酸腺苷的产生,从而有效刺激胰岛素分泌,降低胰高血糖素水平,改善糖脂代谢^[13]。本研究结果显示,三组患者治疗 20 周后的 HbA_{1c} 和 TyG 水平较治疗前显

著降低,联合组患者降低幅度更显著,机体糖脂代谢紊乱得到明显改善。郭丽婷等^[14]对常规治疗不理想的 T2DM 患者采用达格列净联合利拉鲁肽治疗,患者空腹血糖、HbA_{1c}、总胆固醇和 TG 等糖脂代谢指标水平,以及胰岛素的使用剂量均显著降低,提示联合用药可有效控制血糖、调控血脂代谢水平、改善胰岛功能,并减少了不良反应,与本研究结果一致。

本研究结果显示,三组患者治疗 20 周后的 ALT 和 TBA 水平均显著降低,但组间差异无统计学意义($P>0.05$),提示达格列净和利拉鲁肽均能有效降低 T2DM 并发 NAFLD 患者的肝脂质合成,并促使脂质分解,从而改善了肝脏功能和疾病预后。T2DM、肥胖和高脂血症伴随的 IR 引起肝细胞内脂质沉积,脂质过氧化应激导致炎症因子水平升高和肝细胞线粒体功能障碍,激活肝星状细胞诱发脂肪性肝炎和肝纤维化进展,影响远期生存率,靶点干预治疗是组织肝纤维化的关键^[15]。达格列净能促进胰岛 β 细胞增殖和新生,调控血脂水平,特别是降低腹部脂肪沉积,促进脂联素合成,减轻脂质过氧化和高血糖对肝细胞的损害,改善肝脏功能^[16]。利拉鲁肽能通过改善机体的糖脂代谢紊乱,抑制氧化应激反应,降低 IR 指数,减少肝脏脂肪沉积,从而有效改善 NAFLD 患者的肝功能^[17]。钟兴等^[18]对绝经后超重或肥胖 T2DM 患者分别采用达格列净、利拉鲁肽治疗,患者糖脂代谢和 BMI 等指标水平显著降低,提示上述两药可抑制骨吸收和促进骨形成,发挥保护骨代谢的作用,改善患者生活质量,与本研究结果一致。

肝细胞内脂质过度沉积导致肝小叶炎症反应和脂肪变性,出现气球样或点状坏死,逐渐向脂肪性肝炎、肝纤维化进展,是 NAFLD 的主要病理过程^[19]。FLI 可科学评估肝细胞内脂肪沉积的严重程度,对中重度脂肪肝的诊断价值更高;LSM 通过肝脏瞬时弹性成像技术的剪切波在肝组织中的传导速度,可判断脂肪肝变性和纤维化的严重程度^[20]。本研究结果显示,三组患者治疗 20 周后的 FLI 和 LSM 水平较治疗前显著降低,联合组患者降低幅度更显著,提示达格列净与利拉鲁肽联合应用能有效调节血脂和降低肝酶水平,减轻了肝脂肪沉积,缓解了肝纤维化的进展。达格列净通过降低钠-葡萄糖转运功能,减少肾脏对葡萄糖的重吸收,抑制脂肪酸合酶和乙酰辅酶 A 羧化酶 1 表达,减少葡萄糖向脂肪酸转化,降低肝内脂肪含量,减轻肝脂肪变性,缓解肝纤维化的进展^[21]。利拉鲁肽通过提高胰岛素敏感性,抑制 IR,减轻肝细胞脂质沉积,减少体脂肪量和内脏脂肪面积,促进肝脏生理功能的改善^[22]。温彩霞等^[23]采用利拉鲁肽联合达格列净治疗 T2DM 肥胖患者,减轻了患者氧化应激水平,调控了糖脂代谢紊乱,使患者全身脂肪百分比和内脏脂肪含量显著降低,改善了疾病预后,与本研究结果一致。

研究结果显示,达格列净对轻中度肝功能不全的患者无需调整剂量,还具有抑制钠离子重吸收和轻度利尿作用,能保护心血管和肾脏功能;该药可能增加外阴阴道瘙痒和排尿困难等泌尿生殖系感染,低血糖、利尿作用导致的低血容量和低血压等,但很少发生严重的低血糖和生殖系感染^[24]。利拉鲁肽采用皮下注射的方式,明显延长了半衰期,1 日仅需给药 1 次;且无需根据进食时间给药,可根据患者的意愿调整注射时间和注射部位,提高了治疗依从性;仅有 4.0% 的患者发生轻度低血糖反应,降低了低血糖的发生风险^[25]。本研究结果显示,三组患者仅出现短暂性泌尿系感染、低血糖等轻度反应,并未出现

肾盂肾炎、低血糖休克等严重反应,组间不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示联合用药具有较高的安全性。张咪等^[26]对超重或肥胖 T2DM 患者在二甲双胍的基础上分别采用达格列净、利拉鲁肽联合达格列净治疗 24 周,仅少数患者出现胃肠道不适等轻微不良反应,无严重不良反应发生,组间比较的差异无统计学意义($P>0.05$),显示出较高的安全性,与本研究结果一致。

综上所述,对 T2DM 合并 NAFLD 患者分别采用达格列净、利拉鲁肽和两者联合用药,均能有效降低炎症应激反应,调控糖脂代谢紊乱,改善肝脏功能,缓解肝纤维化进展,改善疾病预后,用药安全性较高,联合用药的效果更佳。

参考文献

- [1] 杨红丽,郭朝阳,芮法娟,等.非酒精性脂肪性肝病相关脂肪因子研究进展[J].中华消化杂志,2021,41(10):718-720.
- [2] 石梅,李霞.胰岛素抵抗及代谢综合征与 1 型糖尿病的研究进展[J].中华糖尿病杂志,2021,13(6):637-639.
- [3] MCINNES N, HALL S, SULTAN F, et al. Remission of type 2 diabetes following a short-term intervention with insulin glargine, metformin, and dapagliflozin[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(8): dgaa248.
- [4] 李凤,邢英,卢雪玲.超重型 2 型糖尿病患者肠道菌群分布及利拉鲁肽联合二甲双胍的干预效果[J].中国医院用药评价与分析,2021,21(6):650-653.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J].中华内分泌代谢杂志,2021,37(4):311-398.
- [6] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组,中国医师协会脂肪性肝病专家委员会.非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 年更新版)[J].临床肝胆病杂志,2018,34(5):947-957.
- [7] LI J, ZHANG H, WANG G. Correlations between inflammatory response, oxidative stress, intestinal pathological damage and intestinal flora variation in rats with type 2 diabetes mellitus[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(19): 10162-10168.
- [8] 张雅萍,蒋建家,牟伦盼,等.达格列净对 2 型糖尿病患者血胆固醇及颈动脉内膜中层厚度的影响[J].中华高血压杂志,2021,29(5):444-450.
- [9] 敖娜,杨晶,郑黎黎,等.利拉鲁肽对非酒精性脂肪性肝病大鼠 ERp46 表达的干预效应[J].中华内分泌代谢杂志,2018,34(2):144-148.
- [10] 王彪,吴燕,周琴,等.达格列净联合利拉鲁肽对 2 型糖尿病肥胖患者胰岛素抵抗及血清炎性因子水平的影响[J].中国药业,2021,30(13):47-50.
- [11] 赵茜,张巧.新诊断 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗指数、空腹甘油三酯及葡萄糖简易指数、空腹血糖/空腹胰岛素与正常血糖高胰岛素钳夹试验的一致性分析[J].中国糖尿病杂志,2017,25(12):1083-1085.
- [12] SAYED N, ABDALLA O, KILANY O, et al. Effect of dapagliflozin alone and in combination with insulin in a rat model of type 1 diabetes[J]. J Vet Med Sci, 2020, 82(4): 467-474.
- [13] 别智霞,解为慈.利拉鲁肽对肥胖 2 型糖尿病患者血清 Klotho 蛋白、分泌型卷曲相关蛋白 5 及脂肪细胞因子水平的影响[J].中国医院用药评价与分析,2020,20(9):1067-1070,1074.
- [14] 郭丽婷,葛焕琦,高志红.达格列净对使用胰岛素联合利拉鲁肽或沙格列汀治疗不理想的 2 型糖尿病患者影响的研究[J].中国糖尿病杂志,2019,27(5):343-346.

(下转第 1071 页)