

利拉鲁肽对糖尿病肾病患者炎症因子影响的研究进展^Δ

江思瑜^{1*}, 梁 婵¹, 吴晓光^{2#} (1.承德医学院基础医学院麻醉系2013级, 河北 承德 067000; 2.承德医学院基础研究所, 河北 承德 067000)

中图分类号 R587.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)02-0280-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.02.38

摘要 目的:了解利拉鲁肽对糖尿病肾病患者炎症因子影响的研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,就利拉鲁肽的作用机制和对糖尿病肾病患者炎症因子的影响进行归纳和总结。结果与结论:利拉鲁肽是胰高糖素样肽-1的类似物,作用机制广泛,具有保护胰岛B细胞、降低血糖、减轻体质量、保护心脏和抑制炎症反应等作用。利拉鲁肽抑制糖尿病肾病炎症因子表现为下调肿瘤坏死因子- α 在机体的表达,减轻氧化应激反应;作用于血管紧张素(Ang II)-1受体和Ang II-2受体,改善Ang II对肾的损伤;降低白细胞介素(IL)-1 β ,改善胰岛功能;下调血清中的IL-6水平等。对利拉鲁肽延缓肾损害的深入研究将为其用于糖尿病肾病的临床治疗提供有力的支持。

关键词 利拉鲁肽;糖尿病肾病;炎症反应;肿瘤坏死因子- α ;血管紧张素;白细胞介素;研究进展

糖尿病肾病是因体内代谢异常诱发的糖尿病微血管并发症之一,以肾小球硬化为特点,发病机制复杂,治疗药物主要有他汀类、己酮可可碱、胰高糖素样肽-1(GLP-1)等,其中GLP-1的疗效较好且副作用较少^[1]。GLP-1是一类胃肠分泌的具有葡萄糖依赖促胰岛素分泌作用的激素^[2],但半衰期短,易被分解,严重影响其疗效。利拉鲁肽与GLP-1具有97%的同源类似物,由天然GLP-1经氨基酸替换(精氨酸替换第34位赖氨酸)和添加侧链(16个碳棕榈酰脂肪酸侧链添加至第26位)形成,克服了GLP-1在二肽基酶-4(DPP-IV)作用下易降解的不足,但尚未用于糖尿病肾病的临床治疗。利拉鲁肽可减轻2型糖尿病患者肾损害,延缓糖尿病肾病形成^[3-4]。笔者查阅近年来国内外的相关文献,就利拉鲁肽对糖尿病肾病患者炎症因子影响的研究进行归纳和总结,以期为利拉鲁肽用于糖尿病肾病的临床治疗提供参考。

1 糖尿病肾病与炎症因子

糖尿病肾病的发病机制复杂,包括遗传因素、氧化应激和代谢紊乱等^[5]。随着对糖尿病肾病的深入研究,其被认为是与先天免疫有关的慢性炎症疾病,糖尿病患者的代谢、生化水平紊乱刺激机体产生炎症反应,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)^[6]、血管紧张素(Ang II)^[7]、白细胞介素(IL)1^[8]和IL-6等炎症因子在糖尿病肾病的诱发过程中发挥作用。

1.1 TNF- α

TNF- α 主要由巨噬、单核细胞产生,可分布于肾内皮细胞和肾小球上皮细胞^[9]。吴琼皎^[10]的研究发现,糖尿病肾病患者血浆中TNF- α 水平较糖尿病患者更高,且随病程延长,其TNF- α 水平增加。赵瑞萍等^[11]的动物实验

显示,糖尿病肾病模型大鼠肾组织TNF- α 含量增加。TNF- α 通过介导炎症因子产生和聚集,损害微血管,改变肾血流;通过促进肾小球系膜细胞等肾细胞凋亡损害肾;还可能致内皮细胞损害。卢伟波等^[12]的研究显示,TNF- α 水平的升高可刺激细胞间黏附分子-1(ICAM-1)表达,增加T细胞与内皮细胞之间的黏附力,加重内皮细胞炎症,使微血管通透性增加,导致蛋白尿生成。

1.2 Ang II

程子安等^[13]的临床研究显示,糖尿病肾病患者血清内Ang II水平较健康受试者高,提示Ang II水平与糖尿病肾病之间的相关性。Ang II在高糖环境中由肾足细胞产生,是肾素-血管紧张素系统(RAS)肾损害过程的重要介导物质,主要通过Ang II-1受体(AT-1R)或AT-2R的结合发挥作用。米桂平等^[13]的研究显示,高糖环境中Ang II与AT-1R结合,介导肾小球细胞免疫反应,促进炎症因子生成,造成细胞外基膜增厚,引发肾小球纤维化,损伤肾小球内皮细胞;Ang II与AT-2R结合,发挥舒张血管、促使机体排泄尿钠、对抗AT-1R的作用;AT-1R和AT-2R比例失调可使肾产生进行性损伤^[14],严重影响肾功能,导致糖尿病肾病。足细胞可分泌Ang II,但Ang II通过瞬时受体电位阳离子通道蛋白6可作用于足细胞,进而损害肾^[15]。

1.3 IL-1

IL-1主要由巨噬细胞产生,通过IL-1 α 与IL-1 β 两种亚型共同调控炎症反应^[16]。IL-1与TNF- α 具有相似的作用:促进黏附分子生成,损害内皮细胞,改变肾血流;促进肾小球系膜细胞、成纤维细胞等细胞增殖,引发肾小球硬化。谢琼等^[17]的临床试验发现,糖尿病肾病患者体内的IL-1水平较非糖尿病肾病患者和健康人群升高。马文祥等^[18]的研究显示,IL-1 β 与糖尿病肾病大鼠肾的损害程度呈正相关。林能波等^[19]的研究指出,这种相关性建立在IL-1 β 启动子-511的基因位点多态性基础上,IL-1 β 的水平检测可用于糖尿病肾病的诊断。

^Δ 基金项目:承德医学院国家级大学生创新创业训练计划项目(No.201606)

* 本科生。研究方向:糖尿病并发症。电话:0314-2291217。E-mail:986577787@qq.com

通信作者:副研究员,硕士。研究方向:糖尿病并发症。电话:0314-2291217。E-mail:52753549@qq.com

1.4 IL-6

炎症因子IL-6可直接引起组织产生炎症,反映机体的炎症水平,是炎症反应中的一类中介物质,可活化炎症细胞生成炎症因子。多项研究显示,患者体内IL-6水平的升高与患糖尿病肾病风险具有相关性,并且独立于其他危险因素,可作为临床诊断糖尿病肾病的指标之一^[10,20]。Aumuell E等^[21]的研究发现,IL-6对肾的损害可能和血糖代谢紊乱造成肾微血管内皮损伤,诱发炎症反应释放IL-6,IL-6又介导了肾内皮通透性增加,促进更多的炎症因子释放等因素有关。此外,在IL-6的刺激下,肾可产生成纤维细胞合成金属蛋白抑制物,促进肾小球发生硬化^[22]。

2 利拉鲁肽的作用机制

2.1 保护胰岛B细胞

利拉鲁肽通过上调胰腺-十二指肠同源框1(PDX-1)基因表达,抑制胰岛B细胞受损与凋亡,对胰岛B细胞产生保护作用。PDX-1为胰岛素启动子因子,主要表达于胰腺的胰岛B细胞,在促使胰岛导管上皮细胞向胰岛细胞转化、启动胰岛基因表达、调控胰岛素合成和释放等过程中发挥了关键作用,同时可抑制胰岛B细胞凋亡。在糖尿病患者体内高糖、代谢紊乱的环境中,PDX-1基因受损,胰岛B细胞功能减弱,胰岛素合成减少。动物研究发现,糖尿病模型大鼠喂食利拉鲁肽后,其PDX-1基因水平较对照组大鼠(未喂食利拉鲁肽)明显增高,提示利拉鲁肽可能通过增加PDX-1基因活性,减少胰岛B细胞损伤,增加胰岛素分泌^[23-24]。

2.2 降低血糖

利拉鲁肽作用于胰岛B细胞促进胰岛素合成和释放,作用于胰岛A细胞抑制胰高血糖素分泌,具有明显的降糖作用,其降糖作用呈葡萄糖浓度依赖性,在机体血糖水平升高时才发挥降糖作用^[25],与其他降糖药物比较,安全性高。利拉鲁肽单独使用或与其他降糖药物联用均具有降糖作用。赵春云等^[26]的研究比较了利拉鲁肽+缬沙坦($n=19$)与胰岛素+缬沙坦($n=26$)治疗糖尿病肾病患者的疗效。治疗前,两组患者的糖化血红蛋白分别为(7.40 ± 0.25)和(7.30 ± 0.54)mg/dL、尿微量蛋白分别为(150.8 ± 17.8)和(148.8 ± 5.1)mg/dL;治疗后,两组患者的糖化血红蛋白分别为(6.63 ± 0.54)和(6.97 ± 0.45)mg/dL、尿微量蛋白分别为(71.1 ± 14.3)和(98.7 ± 23.9)mg/dL。结果显示,利拉鲁肽联合缬沙坦用药降低血糖作用更显著,且具有保护肾的作用。杨冉等^[27]的研究发现,利拉鲁肽联合小剂量的替米沙坦治疗糖尿病肾病患者的降糖效果优于单用替米沙坦。

2.3 减轻体重

利拉鲁肽能够减轻体重,其作用机制为:餐前,利拉鲁肽经G偶联蛋白分布于与摄食活动有关的中枢系

统,通过中枢系统控制食欲,减少机体摄取食物的总量;餐后,利拉鲁肽与胃肠道GLP-1受体结合,减缓胃肠排空速度^[28]。栗红蕊^[29]的研究指出,内质网应激反应是利拉鲁肽减轻体重质量的重要机制,内质网激酶(PERK)、肌醇依赖酶1 α (IRE1 α)和C/EBP同源蛋白(CHOP)mRNA等是内质网应激反应的标志,上述指标在喂食利拉鲁肽的肥胖大鼠体内较正常肥胖大鼠降低。

2.4 其他

利拉鲁肽还具有改善非缺血性心功能衰竭患者的心肌功能、提高缺血性心脏病患者的心肌存活、改善2型糖尿病患者的内皮功能障碍、降低2型糖尿病患者心血管事件的危险标志物等心脏保护功能,以及抑制炎症反应的作用。

3 利拉鲁肽与肾炎症因子

3.1 利拉鲁肽与TNF- α

利拉鲁肽对TNF- α 的影响表现为下调其在机体的表达^[30-33]。孟凡东等^[30]的研究以肾小球系膜细胞株为培养对象,将其分为对照组、高糖刺激组和利拉鲁肽高、中、低剂量组,结果发现利拉鲁肽各组的TNF- α 表达水平均低于高糖刺激组,且随着利拉鲁肽剂量的增加,TNF- α 表达水平呈梯度下降。虽然利拉鲁肽对TNF- α 的影响单一,但作用机制复杂;崔智慧等^[31]的研究发现,喂食糖尿病肾病模型小鼠利拉鲁肽后,其体内TNF- α 水平逐渐降低,且I κ B激酶 β (IKK- β)的磷酸化水平也降低,故推测利拉鲁肽可通过抑制IKK- β 途径下调TNF- α 表达;Fujita H等^[32]的研究发现,利拉鲁肽可通过抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶活性,减少TNF- α 引发的氧化应激反应,还可通过GLP-1受体激活环磷酸腺苷(cAMP),减轻肾小球系膜扩张,发挥抗炎作用;Shiraki A等^[33]的研究也显示,利拉鲁肽可通过减少肾内皮细胞表面的TNF- α 受体,减轻氧化应激反应。

3.2 利拉鲁肽与Ang II

AT-1R和AT-2R是发挥Ang II病理生理作用的受体,AT-1R/AT-2R比值越大对肾损害越严重^[34],而利拉鲁肽可通过作用于AT-1R和AT-2R,改善Ang II对肾的损伤。李里等^[35]的研究发现,利拉鲁肽可上调AT-2R表达,使Ang II与AT-2R结合,对AT-1R基本无影响,促使AT-1R和AT-2R之间的平衡关系向AT-2R倾斜,减小AT-1R/AT-2R比值,保护肾内皮细胞,减慢肾纤维化进程。转化生长因子 β 1(TGF- β 1)是致纤维化因子,也是Ang II重要的下游分子,利拉鲁肽可通过抑制Ang II活性,减少TGF- β 1表达。赵伟等^[36]的研究发现,喂食糖尿病肾病模型大鼠利拉鲁肽后其肾组织中AT-1R、TGF- β 1 mRNA水平较糖尿病模型大鼠组明显下降,较正常大鼠明显升高,且糖尿病肾病模型大鼠组的Ang II的表达也较糖尿病模型大鼠组下降。此外,利拉鲁肽还可抑制

Ang II 的信号作用,减轻肾内皮细胞的炎症反应^[37]。

3.3 利拉鲁肽与 IL-1

胰岛 B 细胞损伤是糖尿病肾病致病的重要环节^[38],可通过分泌 IL-1 β 介导对肾的损伤,而利拉鲁肽可降低 IL-1 β ,改善胰岛功能。李圣坚等^[39]的研究将大鼠胰岛瘤细胞体外培养至对数期后分为对照组、IL-1 β 组和 GLP-1+IL-1 β 组,采用 MTT 法检测细胞活力,结果显示 IL-1 β 组细胞活性较对照组降低 29%,而 GLP-1+IL-1 β 组细胞活性提高 30%。郭南京等^[40]的研究发现,喂食利拉鲁肽的糖尿病肾病模型大鼠与注射 0.9%氯化钠注射液的对照组比较,其 IL-1 β 、血糖水平降低率和胰岛素分泌指数均更高。利拉鲁肽对 IL-1 β 的影响机制可能与 GLP-1 经一系列反应使胰岛- β 基因表达增加,与 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)结合域相互作用并抑制 JNK 信号通路诱导的细胞凋亡相关^[41],也可能与抑制核转录因子 κ B(NF- κ B)诱导的炎症通路相关^[42]。

3.4 利拉鲁肽与 IL-6

利拉鲁肽可下调患者血清中的 IL-6 水平^[43-44]。夏小慧等^[45]的研究发现,利拉鲁肽可使大鼠肾组织中 IL-6 mRNA 下降,还可抑制 JNK、细胞外调节蛋白激酶(ERK1/2)磷酸化,减少 NF- κ B 表达。JNK 和 ERK1/2 是丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)家族中与糖尿病肾病关系密切的因子,可参与下游因子 NF- κ B 的调控。利拉鲁肽下调 IL-6 表达的机制可能与抑制高糖对 JNK、ERK1/2 活化有关,JNK、ERK1/2 激活减少,下调 NF- κ B 表达,从而对 NF- κ B 下游的 IL-6 和 TNF- α 等发挥抑制作用^[46]。IL-6 可趋化单核细胞至炎症部位聚集并转化为巨噬细胞,巨噬细胞分泌 TGF- β 1,加重细胞质基质堆积,促进肾小球硬化,而利拉鲁肽可通过 NF- κ B 途径缓解 IL-6 引发的巨噬细胞在肾的浸润。李里等^[47]的研究显示,喂食糖尿病肾病模型大鼠利拉鲁肽后,其体内 NF- κ B mRNA 水平降低,巨噬细胞减少。

4 结语

利拉鲁肽作为 GLP-1 的类似物,作用机制广泛,具有保护胰岛 B 细胞、降低血糖、减轻体质量、保护心脏和抑制炎症反应等作用,其中抑制炎症反应的发生在治疗糖尿病肾病的过程中作用突出,表现为下调 TNF- α 在机体的表达,减轻氧化应激反应;作用于 AT-1R 和 AT-2R,改善 Ang II 对肾的损伤;降低 IL-1 β ,改善胰岛功能;下调血清中的 IL-6 水平等。对利拉鲁肽延缓肾损害的深入研究,将为利拉鲁肽用于糖尿病肾病的临床治疗提供更有力的支持。

参考文献

[1] 冯英凯.糖尿病肾病微炎症及其抗炎药物的研究进展[J].中国药房,2014,25(1):85-88.

- [2] 张贵山,高春斌,杨秀红,等.利拉鲁肽治疗新诊断肥胖 2 型糖尿病疗效分析[J].河北医药,2013,35(18):2828.
- [3] 宋效成,李赐林,黄斌,等.利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病的疗效[J].实用临床医学,2015,16(6):12-17.
- [4] 李里,卢松.利拉鲁肽对糖尿病大鼠肾病变的影响[J].中国药业,2014,23(14):20-22.
- [5] Thomas MC, Cooper ME, Zimmet P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(2):73-81.
- [6] 曲韶玲.糖尿病肾病病人血清 TNF- α 、抵抗素和尿微量清蛋白检测[J].齐鲁医学杂志,2014,29(2):135-136.
- [7] 程子安,王国兴,张欣欣.糖尿病肾病蛋白尿与 CRP、肾素-血管紧张素-醛固酮水平的关系[J].中华全科医学,2015,13(10):1641-1642.
- [8] 梁艳玲,祝开思,赵蕾,等.不同阶段糖尿病肾病患者血清超敏 C 反应蛋白、白细胞介素-6 水平的研究[J].中国民康医学,2015,27(2):1-3.
- [9] Gómez-Banoy N, Cuevas V, Higuera A, et al. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 is associated with diminished glomerular filtration rate in colombian patients with type 2 diabetes[J]. *J Diabetes Complications*, 2016, 30(5):852-857.
- [10] 吴琼皎.2 型糖尿病肾病患者血清 VEGF、IL-6 及 TNF- α 水平的检测与意义[J].中国医药科学,2014,4(20):136-138.
- [11] 赵瑞萍,陈卫东,杨萍.雷公藤多苷对糖尿病肾病大鼠肾组织 MBL、IL-6、TNF- α 表达的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2015,16(2):113-115.
- [12] 卢伟波,杨丕坚,李舒敏,等.丹参多酚酸盐对早期糖尿病肾病患者炎症细胞因子及肾血管内皮细胞功能的影响[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(2):184-187.
- [13] 米桂平,王桂英.肿瘤坏死因子受体 1、2 与糖尿病肾病关系的研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(6):609-612.
- [14] 白伟伟,赵林双.血管紧张素 II 参与炎症过程对糖尿病肾病作用的研究进展[J].微循环学杂志,2011,21(4):70-72.
- [15] 姚丹丹,马瑞霞,翟丽慧,等.足细胞损伤诱导的途径:血管紧张素 II-足细胞瞬时受体电位阳离子通道蛋白 6 信号通路[J].中国组织工程研究,2014,18(46):7447-7451.
- [16] 刘妍妍,周家俊.炎症因子在糖尿病肾病中的作用及中医药治疗研究进展[J].现代中西医结合杂志,2015,14(11):1248-1251.
- [17] 谢琼,卢月月,易宏峰,等.白细胞介素 1 和 N 端脑钠肽前体在糖尿病肾病诊断中的价值[J].医学综述,2014,20(22):4183-4184.
- [18] 马文祥,沈建飞,盛一梁.糖尿病肾病大鼠 ET-1、IL-1 β 的表达及多种银杏叶提取物的干预作用比较[J].中国医药

- 指南,2013,11(34):70-71.
- [19] 林能波,唐小平,曹勇,等.白介素-1 β -511(C/T)位点基因多态性与早期糖尿病肾病的相关性研究[J].中国糖尿病杂志,2015,24(5):407-411.
- [20] 李星军,王哲敏,郭友成,等.血清 VEGF、IL-6、Cys-C 水平与 2 型糖尿病肾病的关系研究[J].检验医学与临床,2015,12(21):3207-3211.
- [21] Aum Mueller E, Remely M, Baeck H, *et al.* Interleukin-6 CpG methylation and body weight correlate differently in type 2 diabetes patients compared to obese and lean controls[J]. *J Nutrigenet Nutrigenomics*, 2015, 8(1):26-35.
- [22] 李雪英,杨丽霞,姜良恩,等.炎症因子在糖尿病肾病发病机制中的中西医结合研究述评[J].世界中西医结合杂志,2016,11(4):572-575.
- [23] 吴美芬,陈晓铭,武革,等.2 型糖尿病大鼠胰岛 B 细胞 PDX-1 基因表达及 GLP-1 的干预作用[J].实用医学杂志,2014,30(11):1699-1701.
- [24] 武革,吴美芬,郑坤杰,等.利拉鲁肽对 2 型糖尿病大鼠胰岛 B 细胞凋亡及 PDX-1 表达的影响[J].基础医学与临床,2015,35(9):1256-1258.
- [25] 刘琼,卫家芬.利拉鲁肽治疗糖尿病的研究进展[J].河北医药,2015,37(5):732-734.
- [26] 赵春云,郭洪涛,代红沙,等.利拉鲁肽治疗早期 2 型糖尿病肾病疗效观察[J].山东医药,2014,54(26):47-49.
- [27] 杨冉,王韞芳,张维.利拉鲁肽联合替米沙坦对早期糖尿病肾病患者血中 TNF- α 、IL-6 及 TGF- β 1 水平的影响[J].西部医学,2016,28(2):191-194.
- [28] 张伟,马维青.胰高糖素样肽 1 类似物对 2 型糖尿病患者体质量的影响及作用机制研究进展[J].山东医药,2015,55(31):92-95.
- [29] 栗红蕊.利拉鲁肽对高脂诱导肥胖大鼠脂肪组织内质网应激作用的研究[D].郑州:郑州大学,2013.
- [30] 孟凡东,李伟.利拉鲁肽抑制高糖诱导大鼠肾小球系膜细胞系 TNF- α 和 ICAM-1 表达[J].基础医学与临床,2012,32(12):1426-1430.
- [31] 崔智慧,崔岩,孙高洁,等.利拉鲁肽对小鼠脂肪细胞脂肪因子、炎症因子及其信号通路的影响[J].郑州大学学报(医学版),2015,50(4):519-522.
- [32] Fujita H, Morii T, Fujishima H, *et al.* The protective roles of GLP-1 R signaling in diabetic nephropathy: possible mechanism and therapeutic potential[J]. *Kidney Int*, 2014, 85(3):579-589.
- [33] Shiraki A, Oyama J, Komoda H, *et al.* The glucagon-like peptide 1 analog liraglutide reduces TNF- α -induced oxidative stress and inflammation in endothelial cells[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 221(2):375-382.
- [34] 刘琳,陈少霞,高红梅,等.糖尿病肾病患者肾活检组织血管紧张素受体表达及与肾病理损伤的关系[J].中国中西医结合肾病杂志,2016,17(3):228-231.
- [35] 李里,卢松,甘华.利拉鲁肽对糖尿病大鼠肾血管紧张素 II 1、2 型受体表达的影响[J].重庆医科大学学报,2015,40(7):1037-1041.
- [36] 赵伟,陈光敏,常柏,等.利拉鲁肽对糖尿病大鼠肾组织局部肾素-血管紧张素系统活性及转化生长因子 β 1 表达的影响[J].中华糖尿病杂志,2014,6(7):543-547.
- [37] Ishibashi Y, Matsui T, Ojima A, *et al.* Glucagon-like peptide-1 inhibits angiotensin II-induced mesangial cell damage via pro-tein kinase A[J]. *Microvasc Res*, 2012, 84(3):395-398.
- [38] 邵小群,陈捷,王世俊,等.老年 2 型糖尿病肾病与 FGF-21 脂联素及胰岛 B 细胞功能的相关性分析[J].检验医学,2016,31(6):462-466.
- [39] 李圣坚,薛耀明,李佳,等.胰高血糖素样肽-1 通过抑制 NF- κ B 信号通路减轻白介素-1 β 诱导的 INS-1 细胞损伤[J].南方医科大学学报,2010,30(9):2119-2124.
- [40] 郭南京,孙嘉,陈宏,等.利拉鲁肽对糖耐量异常 OLETF 大鼠白细胞介素-1 β 表达的影响[J].南方医科大学学报,2012,32(6):878-881.
- [41] Ferdaoussi M, Abdelli S, Yang JY, *et al.* Exendin-4 protects beta-cells from interleukin-1 beta-induced apoptosis by interfering with the c-Jun NH2-terminal kinase pathway[J]. *Diabetes*, 2008, 57(5):1205-1215.
- [42] Zhou SJ, Bai L, Lv L, *et al.* Liraglutide ameliorates renal injury in streptozotocin induced diabetic rats by activating endothelial nitric oxide synthase activity via the down-regulation of the nuclear factor κ B pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(5):2587-2594.
- [43] 刘璠,郭玉卿,周慧敏,等.利拉鲁肽对 2 型糖尿病患者血清炎症因子的影响[J].现代中西医结合杂志,2015,24(11):1147-1149.
- [44] 刘璠,张趁儒,周慧敏,等.人 GLP-1 类似物对 2 型糖尿病患者血清 IL-6、TNF- α 、CRP 及脂联素的影响[J].中国现代医学杂志,2014,24(33):27-30.
- [45] 夏小慧,李伟,周冬伟,等.利拉鲁肽对糖尿病大鼠肾组织的保护作用及相关机制[J].中华肾病杂志,2016,32(3):200-205.
- [46] Xu WW, Guan MP, Zheng ZJ, *et al.* Exendin-4 alleviates high glucose-induced rat mesangial cell dysfunction through the AMPK pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 33(2):423-432.
- [47] 李里,卢松,甘华.利拉鲁肽对糖尿病大鼠肾巨噬细胞浸润的影响[J].第三军医大学学报,2014,36(18):1909-1913.

(收稿日期:2016-06-23 修回日期:2016-11-17)

(编辑:陶婷婷)