

· 论 著 ·

利拉鲁肽对2型糖尿病急性脑梗死患者神经功能及血清VEGF和bFGF水平的影响

孙荣道, 杨国帅, 张江山, 胡裕杰
海口市人民医院神经内科, 海南 海口 570208

摘要: **目的** 探讨利拉鲁肽在2型糖尿病(T2DM)急性脑梗死患者中的疗效,及其对患者神经功能及血清血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)的影响。**方法** 将2020年3月至2022年3月海口市人民医院收治的160例伴T2DM的急性脑梗死患者随机分为观察组和对照组,各80例。两组患者均给予脑梗死急性期常规治疗,在此基础上对照组应用门冬胰岛素和甘精胰岛素控制血糖,观察组应用利拉鲁肽和甘精胰岛素控制血糖,两组均连续治疗3个月。比较两组患者临床疗效,治疗前后空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)及改良Rankin量表(mRS)评分。应用酶联免疫吸附法检测两组治疗前及治疗1个月、3个月血清VEGF和bFGF水平。**结果** 治疗后观察组FBG、bFGF、HbA1c、HOMA-IR水平、NIHSS及mRS评分均较治疗前降低,且治疗后观察组上述指标水平均显著低于对照组($P<0.05$)。观察组临床总有效率显著高于对照组[95.00%(76/80) vs 83.75%(67/80), $\chi^2=5.331, P=0.021$]。两组治疗后血清VEGF、bFGF水平均呈逐渐下降趋势($P<0.05$),治疗1个月、3个月观察组血清VEGF和bFGF水平均显著高于对照组($P<0.05$)。**结论** 利拉鲁肽联合甘精胰岛素治疗T2DM急性脑梗死患者,能有效控制血糖,减少胰岛素抵抗,减轻患者神经功能损伤,上调血清VEGF和bFGF水平,提高临床疗效。

关键词: 急性脑梗死; 利拉鲁肽; 甘精胰岛素; 门冬胰岛素; 神经功能; 2型糖尿病; 血管再生; 血管内皮生长因子; 碱性成纤维细胞生长因子; 胰岛素抵抗

中图分类号: R587.1 R743.3 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2023)12-1793-06

Effects of liraglutide on neurological function and levels of serum VEGF and bFGF in type 2 diabetes patients with acute cerebral infarction

SUN Rongdao, YANG Guoshuai, ZHANG Jiangshan, HU Yujie

Neurology Department, Haikou People's Hospital, Haikou, Hainan 570208, China

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effect of liraglutide on acute cerebral infarction (ACI) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), and its effect on neurological function and serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and basic fibroblast growth factor (bFGF). **Methods** A total of 160 patients with ACI accompanied by T2DM admitted to Haikou People's Hospital from March 2020 to March 2022 were randomly divided into observation group and control group ($n=80$, each). Both groups of patients were given routine treatment for ACI. On this basis, the control group was treated with insulin aspart and insulin glargine, while the observation group was treated with liraglutide and insulin glargine. Both groups received continuous treatment for 3 months. In addition to clinical efficacy, fasting blood glucose (FBG) before and after treatment, 2-hour postprandial blood glucose (2hPG), hemoglobin A1c (HbA1c), insulin resistance index (HOMA-IR), National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), and modified Rankin Scale (mRS) scores of two groups of patients was compared. Enzyme linked immunosorbent assay was used to detect the levels of serum VEGF and bFGF before treatment and after 1 and 3 months of treatment in both groups. **Results** After treatment, the levels of FBG, bFGF, HbA1c, HOMA-IR, and the scores of NIHSS and mRS in the

observation group decreased compared to those before treatment, and the above indicators levels in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The total clinical effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group [95.00% (76/80) vs 83.75% (67/80), $\chi^2 = 5.331$, $P = 0.021$]. After treatment, the levels of serum VEGF and bFGF showed a gradual downward trend in both groups ($P < 0.05$). After 1 month and 3 months of treatment, the serum VEGF and bFGF levels in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Liraglutide combined with insulin glargine can effectively control blood sugar, reduce insulin resistance, alleviate neurological damage, upregulate serum VEGF and bFGF levels, and improve clinical efficacy in T2DM patients with ACI.

Keywords: Acute cerebral infarction; Liraglutide; Insulin glargine; Insulin aspart; Neurological function; Type 2 diabetes; Vascular regeneration; Vascular endothelial growth factor; Basic fibroblast growth factor; Insulin resistance

Fund program: Hainan Provincial Health Industry Research Project (21A200272)

急性脑梗死是临床常见的缺血性脑血管疾病,具有高发病率、高致残率、高病死率等特点,给患者的身心健康和生活质量造成严重危害^[1]。2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是急性脑梗死的独立危险因素,与一般人群相比,糖尿病患者患急性脑梗死的风险增加 2~6 倍,约 30% 的脑梗死患者同时并存糖尿病^[2]。糖尿病脑梗死患者常因应激性血糖波动和胰岛素抵抗介导的炎症反应、氧化应激等使神经功能损伤进一步加重。目前研究证实促进脑梗死缺血区域血管生成,对抵抗脑组织缺血缺氧,促进神经功能修复具有重要意义^[3]。利拉鲁肽是一种人工合成的长效胰高血糖素肽-1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) 类似物,近年来动物研究显示利拉鲁肽不仅能稳定降糖,还可通过上调血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 及碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 的表达,促进血管生成和神经功能重塑^[4-5]。但其在临床实践中的应用效果目前尚未见报道。本研究主要观察利拉鲁肽对 T2DM 急性脑梗死患者神经功能修复及血清 VEGF、bFGF 表达的影响,以期为临床应用提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2020 年 3 月至 2022 年 3 月海口市人民医院收治的伴 T2DM 的急性脑梗死患者 160 例为研究对象,纳入标准:(1) 年龄 > 18 岁;(2) 符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》^[6] 中急性脑梗死的诊断标准,并经头颅磁共振+扩散加权成像检查证实为新发脑梗死;(3) T2DM 诊断标准符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》^[7];(4) 首次发病;(5) 发病时间 < 1 周;(6) 美国国立卫生研究院卒中 (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 评分 5~23 分;(7) 入院前患者未接受抗凝、溶栓、抗纤治疗。排除标准:(1) 合并脑出血或活动性出血者;(2) 既往有脑

梗死病史;(3) 合并严重心肺疾病,肝肾功能不全,凝血功能障碍;(4) 患有恶性肿瘤、精神疾病者。入选患者按随机数字表法分为观察组和对照组,各 80 例,两组患者临床基线资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。本研究获得海口市人民医院伦理委员会审核批准(2021-伦审-181),所有患者及家属均对本研究知情同意,并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 两组患者均未接受静脉溶栓或动脉取栓,且在严格戒烟忌酒、控制饮食基础上给予脑梗死急性期常规治疗,包括阿司匹林抗血小板聚集,降脂稳定斑块,甘露醇控制颅内压,调控血压,纠正电解质紊乱,清除氧自由基,脑细胞营养支持和改善血液循环。指导患者进行康复治疗,包括:肢体活动锻炼,吞咽及言语表达训练等。

表 1 两组患者基线资料比较

Tab. 1 Comparison of baseline data between the two groups

项目	观察组 (n=80)	对照组 (n=80)	t/ χ^2 值	P 值
年龄(岁) ^a	55.81±8.46	53.98±8.36	1.361	0.178
性别(男) ^b	51(63.75)	43(53.75)	1.651	0.199
T2DM 病程(年) ^a	11.76±5.24	10.92±4.45	1.093	0.281
吸烟史 ^b	41(51.25)	33(41.25)	1.609	0.205
高血压病史 ^b	54(67.50)	62(77.50)	2.006	0.157
心房颤动病史 ^b	17(21.25)	25(31.25)	2.066	0.151
BMI(kg/m ²) ^a	24.88±4.12	25.77±4.24	1.346	0.182
收缩压(mmHg) ^a	121.62±19.36	125.85±18.65	1.407	0.165
舒张压(mmHg) ^a	73.95±18.27	70.32±16.88	1.305	0.194
Hcy(μmol/L) ^a	12.63±3.81	13.41±4.15	1.238	0.219
肌酐(μmol/L) ^a	60.57±8.46	62.24±9.86	1.149	0.257
LDL-C(mmol/L) ^a	3.68±0.85	3.94±1.07	1.702	0.091
发病时间(d) ^a	2.04±0.79	2.25±0.91	1.559	0.124
脑梗死部位 ^b				
额叶	23(28.75)	19(23.75)		
颞叶	15(18.75)	18(22.50)		
顶叶	10(12.50)	14(17.50)	2.797	0.731
枕叶	16(20.00)	13(16.25)		
基底节	8(10.00)	11(13.75)		
丘脑	8(10.00)	5(6.25)		

注:^a 表示数据为 $\bar{x} \pm s$; ^b 表示数据为例(%); BMI 为身体质量指数; Hcy 为同型半胱氨酸; LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇。

在上述治疗基础上,对照组应用门冬胰岛素(三餐前皮下注射)和甘精胰岛素(睡前皮下注射)控制血糖;观察组在甘精胰岛素睡前皮下注射联合应用利拉鲁肽(丹麦诺和诺德制药,注册证号:S20160004,规格:18 mg/3 mL)皮下注射,每日1次,起始剂量为0.6 mg/d,如无不良反应,1周后加量至1.2 mg/d,然后逐渐增加剂量至1.8 mg/d。两组患者均以血糖水平调整胰岛素用量,空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)控制在7.0 mmol/L以下,餐后2 h血糖(2-hour plasma glucose, 2hPG)控制在11.1 mmol/L以下。两组患者均连续治疗3个月。

1.3 观察指标

1.3.1 血糖及胰岛素抵抗指标 分别于治疗前和治疗后采集两组患者外周静脉血5 mL, 3 000 r/min离心10 min,离心半径12 cm,取上清液,应用放射免疫法测定FBG、2hPG、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)水平,根据稳态模型计算患者胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR), $HOMA-IR = FBG \times FINS / 22.5$ 。

1.3.2 神经功能评估 分别于治疗前和治疗后应用NIHSS量表评估两组患者神经功能损伤情况,应用改良Rankin量表(modified Rankin Scale, mRS)评价两组患者神经功能恢复状况。NIHSS量表包括意识水平、凝视、视野、面瘫、上肢运动、下肢运动、肢体共济失调、感觉、语言、构音障碍、忽视共11个方面,总分33分,评分越高表示患者神经功能损伤越严重。mRS量表评分标准,0分:完全无症状;1分:尽管有症状,但无明显功能障碍,能完成所有日常工作和生活;2分:轻度残疾,不能完成病前所有活动,但日常生活能自理;3分:中度残疾,需部分帮助,但能独立行走;4分:中重度残疾,不能独立行走,日常生活需别人帮助;5分:重度残疾,卧床,二便失禁,日常生活完全依赖他人;6分:死亡。

1.3.3 临床疗效评定 根据治疗前后NIHSS量表评分改善程度,评价两组患者临床疗效。痊愈:NIHSS评

分降低幅度 $\geq 91\%$;显效:NIHSS评分降低幅度 $46\% \sim < 91\%$;有效:NIHSS评分降低幅度 $18\% \sim < 46\%$;无效:NIHSS评分降低幅度 $< 18\%$,总有效率=(痊愈+显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.4 血清VEGF、bFGF水平检测 分别于治疗前、治疗1个月、治疗3个月晨起空腹采集两组患者静脉血5 mL,离心速度3 000 r/min,离心半径12 cm,离心10 min,取上清液,采用酶联免疫吸附法检测血清VEGF、bFGF水平(试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技)。

1.4 统计学方法 应用SPSS 22.0进行统计学分析。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;多时点两组间比较采用重复测量设计的方差分析,两两比较采用LSD- t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血糖及胰岛素抵抗指标 两组患者治疗前FBG、2hPG、HbA1c、HOMA-IR比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组患者FBG、2hPG、HbA1c、HOMA-IR均低于治疗前,且观察组各血糖及胰岛素抵抗指标均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.2 神经功能及临床疗效 两组患者治疗前NIHSS评分及mRS评分比较均无统计学差异($P > 0.05$)。治疗后两组患者NIHSS及mRS评分均较治疗前降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组总有效率为95.00%,高于对照组的83.75%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3、表4。

2.3 血清VEGF、bFGF水平 治疗前两组患者血清VEGF、bFGF水平比较均无统计学差异($P > 0.05$);治疗后两组患者血清VEGF、bFGF水平均呈逐渐下降趋势,两组血清VEGF、bFGF变化趋势均存在统计学差异($P_{交互} < 0.05$),治疗1个月、3个月观察组血清VEGF、bFGF水平均高于对照组($P < 0.05$)。见表5。

表2 两组患者血糖及胰岛素抵抗指标比较 ($n = 80, \bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of the indicators of blood glucose and insulin resistance between two groups ($n = 80, \bar{x} \pm s$)

组别	FBG (mmol/L)		2hPG (mmol/L)		HbA1c (%)		HOMA-IR	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	8.64 \pm 1.33	5.36 \pm 1.13 ^a	12.18 \pm 2.14	9.82 \pm 1.44 ^a	7.94 \pm 1.37	5.75 \pm 1.21 ^a	4.93 \pm 1.22 ^a	2.95 \pm 0.88 ^a
对照组	8.92 \pm 1.87	5.88 \pm 1.46 ^a	12.61 \pm 2.83	10.56 \pm 1.63 ^a	8.23 \pm 1.58	6.27 \pm 1.33 ^a	4.66 \pm 1.07	3.67 \pm 1.04 ^a
t 值	1.091	2.519	1.084	3.043	1.240	2.587	1.488	4.727
P 值	0.282	0.012	0.285	0.003	0.218	0.010	0.143	<0.001

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者 NIHSS 及 mRS 评分比较 (n=80, 分, $\bar{x}\pm s$)

Tab. 3 Comparison of NIHSS and mRS between two groups (n=80, point, $\bar{x}\pm s$)

组别	NIHSS 评分		mRS 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	14.33±3.34	8.21±1.65 ^a	4.04±0.65	1.77±0.38 ^a
对照组	13.68±3.31	9.04±2.13 ^a	3.91±0.59	2.04±0.47 ^a
t 值	1.236	2.755	1.325	3.996
P 值	0.219	0.006	0.188	<0.001

注:与治疗前比较^aP<0.05。

表 5 两组患者不同时间点血清 VEGF、bFGF 比较 (n=80, pg/mL, $\bar{x}\pm s$)

Tab. 5 Comparison of VEGF and bFGF between two groups at different time (n=80, pg/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	VEGF			bFGF		
	治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月	治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月
观察组	281.39±40.57	266.42±48.07 ^a	182.05±39.38 ^a	26.79±6.27	15.96±3.65 ^a	8.77±2.19 ^a
对照组	286.72±38.94	227.29±39.28	154.43±39.22	27.46±7.24	12.39±3.14	7.67±2.37
F _{组间} /P _{组间}	35.935/<0.001			10.600/0.001		
F _{时间} /P _{时间}	23.436/<0.001			85.731/<0.001		
F _{交互} /P _{交互}	10.698/0.001			8.525/0.004		

注:与同时间对照组比较,^aP<0.05。

表 4 两组患者临床疗效比较 [n=80, 例(%)]

Tab. 4 Comparison of clinical efficacy between two groups [n=80, case(%)]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	24(30.00)	40(50.00)	12(15.00)	4(5.00)	76(95.00)
对照组	18(22.50)	33(41.25)	16(20.00)	13(16.25)	67(83.75)
χ ² 值					5.331
P 值					0.021

3 讨论

GLP-1 是进食后在肠道葡萄糖、脂肪等刺激下主要由小肠黏膜 L 型细胞分泌的肠激素相关肽,与胰腺上的 GLP-1 受体结合能促进内源性胰岛素合成和分泌,并抑制胰高血糖素分泌,以葡萄糖依赖的方式降低血糖^[8-10]。内源性 GLP-1 半衰期极短,仅 1~2 min,进入血液循环后很快就被分解失活。利拉鲁肽是人工合成的 GLP-1 类似物,与人类内源性 GLP-1 有 97% 同源性,具有 GLP-1 的多种生理作用,且半衰期长达 13 h,现主要用于 T2DM 的治疗,可稳定降糖,减少胰岛素抵抗^[11-13]。本研究结果证实甘精胰岛素睡前皮下注射联合应用利拉鲁肽,疗效优于甘精胰岛素睡前皮下注射联合门冬胰岛素三餐前皮下注射。GLP-1 受体在中枢神经系统也有广泛分布,且利拉鲁肽能自由通过血脑屏障,与脑内 GLP-1 受体结合发挥除降低血糖外的神经保护作用^[14],同时 LEADER 研究表明在糖尿病标准治疗基础上联合利拉鲁肽可显著降低患者发生心血管事件的风险^[15]。因此利拉鲁肽在急性脑梗死中的神经保护作用也成为近年来研究的热点。

本研究结果显示观察组治疗后 NIHSS 及 mRS 评分均显著低于对照组,临床总有效率高于对照组。表明利拉鲁肽能有效减轻 T2DM 急性脑梗死患者神经功能损伤,促进其神经功能恢复,提高临床治疗效果。官劲帆等^[16]在动物模型中也证实单纯控制血糖并不能起到神经保护作用,利拉鲁肽对糖尿病合并缺血性脑卒中有确切的神经保护作用。急性脑梗死除因脑

组织缺血缺氧、能量代谢障碍引发神经功能损伤外,还会因炎症反应、氧化应激、细胞凋亡等机制加重患者神经功能损伤。勿坡巫且等^[17]在脑缺血糖尿病大鼠模型中发现,利拉鲁肽能降低缺血脑组织髓过氧化物酶活性,下调肿瘤坏死因子-α 和核转录因子-κB 的表达水平,在缺血大鼠脑组织中发挥抗炎、抗氧化应激的神经保护作用。Zhao 等^[18]研究发现利拉鲁肽可以减少糖尿病小鼠促凋亡蛋白 Bax 和 Caspase-3 的表达,并且上调抗凋亡因子 Bcl-2 的表达,从而抑制氧化应激和细胞凋亡。

脑梗死后神经功能的恢复取决于脑血管网络的重建及有效的血液灌注,血管再生重塑是减轻神经损伤、促进神经功能修复的必要条件。VEGF 能直接作用于内皮细胞,刺激细胞增殖及迁移、趋化,形成血管结构,进而有利于新生血管的形成及侧支循环的建立,被视为血管再生的标志性指标^[19-20]。Jiang 等^[21]研究证实大鼠大脑中动脉阻塞后 24 h,脑室内注射外源型 VEGF 能够促进血管新生,减少脑梗死体积。bFGF 是一种多功能生长因子,通过促进神经干细胞分化增殖、维持血脑屏障完整性、抑制神经细胞凋亡、刺激新生血管再生等多种途径发挥对缺血性脑卒中的脑保护作用^[22]。正常状态下 VEGF、bFGF 在机体呈低表达状态,而急性脑梗死后缺血缺氧的环境能刺激 VEGF、bFGF 表达,但这种保护性应答通常维持时间较短,难以恢复生理水平的脑组织灌注。本研究结果显示对照组患者血清 VEGF、bFGF 水平在脑梗死后快速下降,而应用利拉鲁肽治疗的观察组下降幅度较缓慢,治疗 1

个月、3个月的VEGF、bFGF水平均高于对照组。表明利拉鲁肽能增加T2DM急性脑梗死患者VEGF、bFGF表达,促进脑梗死后血管再生。卢慧芳等^[23]在急性心肌梗死大鼠模型中也证实利拉鲁肽能通过增加VEGF、bFGF表达促进心肌血管新生,发挥心肌保护作用。陈彦霞等^[24]研究显示利拉鲁肽能增加脑梗死小鼠VEGF mRNA的表达,促进血管新生和星形胶质细胞活化,促进神经功能恢复。

综上所述,利拉鲁肽除能有效控制血糖外,还可减轻T2DM急性脑梗死患者神经功能损伤,促进神经功能恢复,起到额外的神经保护作用。同时利拉鲁肽还能上调T2DM急性脑梗死患者血清VEGF、bFGF表达,促进血管再生及神经功能重塑。但因本研究样本量有限,随访时间较短,将来有待大样本、多中心研究予以验证相关结论。

利益冲突 无

参考文献

- [1] 梁国聪,陈军,潘剑罡,等.VEGF、BDNF、IL-12与急性脑梗死神经功能康复的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(12):1986-1989.
Liang GC, Chen J, Pan JG, et al. Relationship between VEGF, BDNF, IL-12 and neurological rehabilitation of acute cerebral infarction[J]. J Mol Diagn Ther, 2021, 13(12): 1986-1989.
- [2] Zhang ZT, Qian MY, Ge ZL, et al. Effects of blood glucose and glycosylated hemoglobin levels on intravenous thrombolysis in patients with acute cerebral infarction and type 2 diabetes mellitus[J]. Pak J Med Sci, 2019, 35(3): 862-867.
- [3] 孙娜,马先军,肖辉,等.血清sICAM-1、VEGF在缺血性脑卒中致血管性痴呆患者中的表达及临床意义[J].中国现代医学杂志,2022,32(13):15-20.
Sun N, Ma XJ, Xiao H, et al. Expression and clinical significance of serum sICAM-1 and VEGF in patients with vascular dementia caused by ischemic stroke[J]. China J Mod Med, 2022, 32(13): 15-20.
- [4] Mahmoud R, Mohammed MA, Said ES, et al. Author correction: assessment of the cardioprotective effect of liraglutide on methotrexate induced cardiac dysfunction through suppression of inflammation and enhancement of angiogenesis in rats[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2022, 26(2): 345.
- [5] Chen YX, Zhang XJ, He JN, et al. Delayed administration of the glucagon-like peptide 1 analog liraglutide promoting angiogenesis after focal cerebral ischemia in mice[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(5): 1318-1325.
- [6] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. Chin J Neurol, 2018, 51(9): 666-682.
- [7] 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)编写说明[J].中华糖尿病杂志,2018,10(1):4-67.
Chinese Diabetes Society. Instructions for the compilation of prevention and treatment guidelines for type 2 diabetes in China (2017 edition)[J]. Chin J Diabetes Mellit, 2018, 10(1): 4-67.
- [8] 李居一,张媛媛,倪英群,等.利拉鲁肽对2型糖尿病患者胰岛功能、炎症状态及心血管危险因素的影响[J].湖南师范大学学报(医学版),2019,16(5):190-192.
Li JY, Zhang YY, Ni YQ, et al. Effect of liraglutide on pancreatic islet function, inflammatory status and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes[J]. J Hunan Norm Univ Med Sci, 2019, 16(5): 190-192.
- [9] 李承燕,周璇,唐兰芬,等.胰高血糖素样肽-1对新生乳鼠脑缺血再灌注损伤的影响[J].中国医药导报,2022,19(2):4-7,12.
Li CY, Zhou X, Tang LF, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 on cerebral ischemic-reperfusion injury in neonatal rats[J]. China Med Her, 2022, 19(2): 4-7, 12.
- [10] 艾晨牧,雷小保,李桂成,等.GLP-1受体通过SIRT3减轻脓毒症急性肾损伤炎症反应及细胞凋亡[J].热带医学杂志,2020,20(7):870-874,998.
Ai CM, Lei XB, Li GC, et al. Glucagon like peptide-1 receptor alleviates inflammation and apoptosis in sepsis-induced acute kidney injury via SIRT3[J]. J Trop Med, 2020, 20(7): 870-874, 998.
- [11] 梁惠斌,韩毅.利拉鲁肽联合二甲双胍对2型糖尿病合并冠心病患者的影响[J].中国医药导报,2022,19(19):98-102.
Liang HB, Han Y. Effect of Liraglutide combined with Metformin on type 2 diabetes mellitus patients with coronary heart disease[J]. China Med Her, 2022, 19(19): 98-102.
- [12] 庄兰良,金国玺,杨青青,等.利拉鲁肽对Kir6.2基因E23K位点突变β细胞胰岛素分泌功能的影响[J].中华全科医学,2023,21(3):385-388.
Zhuang LG, Jin GX, Yang QQ, et al. The influence of liraglutide on insulin secretion function of E23K mutation of Kir6.2 gene in β cells [J]. Chinese Journal of General Practice, 2023, 21(3): 385-388.
- [13] Zaborska KE, Jordan KL, Thorson AS, et al. Liraglutide increases islet Ca²⁺ oscillation frequency and insulin secretion by activating hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels[J]. Diabetes Obes Metab, 2022, 24(9): 1741-1752.
- [14] 李灿锥,李朝晖,周强,等.利拉鲁肽抑制TLR4/Myd88信号通路对糖尿病合并脑缺血损伤大鼠的神经保护作用[J].神经损伤与功能重建,2020,15(12):699-702.
Li CZ, Li ZH, Zhou Q, et al. Neuroprotective effects of liraglutide on diabetic rats with ischemic brain injury by inhibiting TLR4/Myd88 signal pathway[J]. Neural Inj Funct Reconstr, 2020, 15(12): 699-702.
- [15] Marso SP, Nauck MA, Monk Fries T, et al. Myocardial infarction subtypes in patients with type 2 diabetes mellitus and the effect of liraglutide therapy (from the LEADER trial) [J]. Am J Cardiol, 2018, 121(12): 1467-1470.

(下转第1802页)

- cent Adv Ophthalmol, 2020, 40(2): 173-176.
- [15] Filippatos G, Anker S, Agarwal R, et al. Finerenone reduces risk of incident heart failure in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes; analyses from the FIGARO-DKD trial[J]. Circulation, 2021, 145: 437-447.
- [16] 黄珂,石守森,张艳芳.2型糖尿病性周围神经病变与心血管疾病相关性研究[J].中国老年保健医学,2020,18(3):25-28.
Huang K, Shi SS, Zhang YF. Correlation between type 2 diabetic peripheral neuropathy and cardiovascular disease[J]. Chin J Geriatr Care, 2020, 18(3): 25-28.
- [17] Honda N, Takahara Y, Oga Y, et al. Late reversible complete atrioventricular block and PR interval normalization after antegrade slow pathway ablation for atrioventricular nodal re-entrant tachycardia with pre-existing PR prolongation[J]. J Cardiol Cases, 2022, 26(5): 348-352.
- [18] 李诗薇,于卫华,陈德宇,等.冠心病危险指数对老年2型糖尿病患者颈动脉内膜增厚的风险评估[J].中华全科医学,2021,19(4):530-533.
Li SW, Yu WH, Chen DY, et al. Risk assessment of carotid intimal thickening in elderly patients with type 2 diabetes by coronary risk index: inverted U curve[J]. Chinese Journal of General Practice, 2021, 19(4): 530-533.
- [19] Tsukahara K, Oginosawa Y, Kobayashi T, et al. Prediction of PR interval prolongation after catheter ablation of incisional atrial tachycardia[J]. J Cardiol Cases, 2022, 26(3): 208-211.
- [20] Gasparini M, Biffi M, Landolina M, et al. The interplay of PR interval and AV pacing delays used for cardiac resynchronization therapy in heart failure patients; association with clinical response in a retrospective analysis of a large observational study[J]. J Pers Med, 2022, 12(9): 1512.
- [21] 张艺,李西红,邹健,等.糖尿病患者PR间期延长与糖尿病视网膜病变的相关性分析[J].中国慢性病预防与控制,2018,26(1):14-18.
Zhang Y, Li XH, Zou J, et al. Correlation analysis between PR interval prolongation and diabetic retinopathy[J]. Chin J Prev Control Chronic Dis, 2018, 26(1): 14-18.
- [22] 吴桃梨,郭行端. SGLT2抑制剂对心血管疾病保护作用的研究进展[J].中国临床研究,2022,35(2):276-278,283.
Wu TL, Guo XD. Research progress on the protective effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular diseases[J]. Chin J Clin Res, 2022, 35(2): 276-278, 283.

收稿日期:2023-03-13 修回日期:2023-05-22 编辑:石嘉莹

(上接第1797页)

- [16] 官劲帆,安露露,韩江全,等.利拉鲁肽通过NOX2调控小胶质细胞/巨噬细胞极化改善糖尿病大鼠脑缺血损伤[J].陆军军医大学学报,2022,44(11):1136-1142.
Guan JF, An LL, Han JQ, et al. Liraglutide ameliorates cerebral ischemic injury in diabetic rats by regulating microglia/macrophage polarization through inhibition of NOX2 expression[J]. J Amry Med Univ, 2022,44(11): 1136-1142.
- [17] 勿坡巫且,邓才洪,李伍基,等.利拉鲁肽通过下调NF- κ B及相关炎症因子减轻糖尿病大鼠脑缺血损伤的研究[J].国际检验医学杂志,2021,42(17):2105-2108,2112.
Wupo WQ, Deng CH, Li WJ, et al. Liraglutide protects diabetes mellitus complicated with cerebral ischemia rats by downregulating inflammatory factor[J]. Int J Lab Med, 2021, 42(17): 2105-2108, 2112.
- [18] Zhao Y, Yu J, Ping F, et al. Insulin and liraglutide attenuate brain pathology in diabetic mice by enhancing the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. Exp Ther Med, 2022, 24(1): 439.
- [19] 李易蒸,张庆欣,杨晓莉,等.急性缺血性脑卒中侧支循环与血管内皮细胞生长因子和碱性成纤维细胞生长因子的相关性[J].中华老年心脑血管病杂志,2022,24(1):67-70.
Li YZ, Zhang QX, Yang XL, et al. Relationship of collateral circulation with VEGF and bFGF in acute ICS patients[J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2022, 24(1): 67-70.
- [20] 王军芳,白慧,马献清.急性脑梗死病人血清VEGF、bFGF及侧支循环评分与预后的关系[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(22):3979-3981.
Wang JF, Bai H, Ma XQ. Relationship between serum VEGF, bFGF, collateral circulation score and prognosis in patients with acute cerebral infarction[J]. Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovasc Dis, 2021, 19(22): 3979-3981.
- [21] Jiang Y, Liu W, Wang Y, et al. miR-210 suppresses neuronal apoptosis in rats with cerebral infarction through regulating VEGF-Notch signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25(1): 2.
- [22] 赵金苗,张兵,杨迪,等.碱性成纤维生长因子治疗缺血性脑卒中的研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(24):4182-4184.
Zhao JM, Zhang B, Yang D, et al. Research progress in the treatment of ischemic stroke with basic fibroblast growth factor[J]. Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovasc Dis, 2020, 18(24): 4182-4184.
- [23] 卢慧芳,方义杰,李玥,等.利拉鲁肽对急性心肌梗死大鼠血管新生和心肌保护的影响及机制研究[J].中国循环杂志,2017,32(11):1117-1122.
Lu HF, Fang YJ, Li Y, et al. Effects of liraglutide on angiogenesis and myocardium protection in acute myocardial infarction rats with its mechanisms[J]. Chin Circ J, 2017, 32(11): 1117-1122.
- [24] 陈彦霞,张祥建,杨畅,等.利拉鲁肽促进实验性脑梗死小鼠血管新生及其作用机制的研究[J].脑与神经疾病杂志,2019,27(2):85-89.
Chen YX, Zhang XJ, Yang Yang, et al. Delayed administration of liraglutide promoted angiogenesis after focal cerebral infarction in mice[J]. J Brain Nerv Dis, 2019, 27(2): 85-89.

收稿日期:2023-05-02 修回日期:2023-06-25 编辑:王海琴