

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.24.038

贝那鲁肽与利拉鲁肽对 2 型糖尿病患者长期结局影响的对比研究 *

史 丽¹ 胡婷婷² 李 红³ 张三明² 刘智慧² 胡利梅¹ 任卫东^{1Δ}

(1 河北北方学院附属第一医院内分泌科 河北 张家口 050051; 2 河北北方学院附属第一医院国际医疗部 河北 张家口 050051;
3 张家口市卫生健康委员会 河北 张家口 050051)

摘要 目的:对比分析贝那鲁肽与利拉鲁肽对 2 型糖尿病患者长期结局的影响,为二甲双胍和磺脲类药物治疗后血糖不能达标的患者应用胰高糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂提供临床依据。**方法:**选取 2018 年 3 月~2019 年 3 月在我院就诊的使用二甲双胍或者二甲双胍联合磺脲类药物血糖未达标的 2 型糖尿病患者 150 例作为研究对象,随机分为观察组和对照组,每组各 75 例。观察组使用贝那鲁肽注射液治疗,对照组使用利拉鲁肽注射液治疗,所有患者均连续治疗 24 周。比较两组患者治疗前后空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、收缩期血管峰值血流(PSV)、血管内膜中层厚度(IMT)、肌酐(Scr)和尿素氮(BUN)水平,两年内的不良事件发生率、心血管相关死亡率和全因死亡率。**结果:**两组患者之间治疗前、后 FPG、2hPG、HbA1c、PSV、IMT、Scr 和 BUN 水平无统计学差异($P>0.05$),观察组的不良事件总发生率(8.00%)较对照组(20.00%)明显降低($P<0.05$),两组患者心血管相关死亡率和全因死亡率相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**在使用二甲双胍或者二甲双胍联合磺脲类药物血糖未达标的 2 型糖尿病患者中,与利拉鲁肽相比,贝那鲁肽在降低血糖、改善下肢血管功能、肾功能和死亡率方面无明显差异,但不良事件发生率更低。

关键词:2 型糖尿病;利拉鲁肽;贝那鲁肽;血糖;下肢血管功能;肾功能;不良事件

中图分类号:R587.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)24-4782-04

Comparative Study on the Long-Term Outcomes of Benarotide and Liraglutide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*

SHI Li¹, HU Ting-ting², LI Hong³, ZHANG San-ming², LIU Zhi-hu², HU Li-me¹, REN Wei-dong^{1Δ}

(1 Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, 050051, China;

2 Department of International Medical, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, 050051, China;

3 Zhangjiakou Health Committee, Zhangjiakou, Hebei, 050051, China)

ABSTRACT Objective: To compare the effects of benarotide and liraglutide on the long-term outcome of patients with type 2 diabetes mellitus, and to provide clinical evidence for glucagon like peptide -1 (GLP-1) receptor agonists in patients with hypoglycemia after metformin and sulfonylureas. **Methods:** 150 patients with type 2 diabetes mellitus who were treated with metformin or metformin combined with sulfonylurea were selected from March 2018 to March 2019, they were randomly divided into the observation group and the control group, 75 cases in each group. The observation group was treated with benarotide injection and the control group was treated with liraglutide injection. All patients were treated for 24 weeks. The levels of fasting blood glucose (FPG), 2 h postprandial blood glucose (2hPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), peak systolic blood flow (PSV), intima-media thickness (IMT), creatinine (Scr) and urea nitrogen (BUN) were compared between the two groups before and after treatment, as well as the incidence of adverse events, cardiovascular related mortality and all-cause mortality within two years. **Results:** There was no significant difference in the levels of FPG, 2hPG, HbA1c, PSV, IMT, Scr and BUN between the two groups before and after treatment($P>0.05$). The total incidence of adverse events in the observation group (8.00%) was significantly lower than that in the control group (20.00%) ($P<0.05$). There was no significant difference in cardiovascular related death rate and all-cause mortality between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** In type 2 diabetic patients with metformin or metformin combined with sulfonylureas, benarotide has no significant difference in lowering blood sugar, improving blood vessel function, renal function and mortality, but has a lower incidence of adverse events.

Key words: Type 2 diabetes mellitus; Liraglutide; Benalutide; Blood glucose; Lower extremity vascular function; Renal function; Adverse event

Chinese Library Classification(CLC): R587.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)24-4782-04

* 基金项目:张家口市科技攻关计划项目(2021040D);河北省 " 三三三人才工程 " 资助项目(A202103006);

国家自然科学基金资助项目(81471385)

作者简介:史丽(1981-),女,博士,副主任医师,副教授,研究方向:糖尿病及肥胖症,E-mail: zhonghuaqikanwang@163.com

Δ 通讯作者:任卫东(1971-),男,硕士,主任医师,研究方向:内分泌系统疾病,E-mail: 878538396@qq.com

(收稿日期:2021-06-26 接受日期:2021-07-22)

前言

我国成人糖尿病的发病率高达 12.8%,总人数为 1.3 亿,最常见是 2 型糖尿病^[1]。糖尿病是心脑血管疾病的重要危险因素,可以引发多种并发症,如动脉粥样硬化、糖尿病肾病等,是导致患者发生终末期不良事件的重要原因^[2-4]。2 型糖尿病的首选治疗药物是二甲双胍,但是部分患者使用二甲双胍治疗效果不佳,另外有研究发现约有 20%的患者在接受二甲双胍治疗 5 年后出现失效^[5]。对于接受二甲双胍单药治疗不能达标的患者,暂未有指南明确选择何种治疗方案。多项研究发现对于二甲双胍和磺脲类药物治疗后血糖不能达标的患者,胰高糖素样肽-1 (GLP-1)受体激动剂仍然可以有效改善血糖,并且可以降低卒中、心肌梗死、终末期肾衰竭、心血管死亡和全因死亡的风险^[6,7]。GLP-1 受体激动剂的代表药物是利拉鲁肽,治疗 2 型糖尿病具有良好的有效性和安全性,并且长期应用可以改善患者的长期结局,比如逆转颈动脉斑块,降低心血管不良事件等^[8-10]。2017 年上市的贝那鲁肽是我国自主研发的 GLP-1 受体激动剂药物,虽然其短期的有效性和安全性比较明确^[11],但是其对患者长期结局的影响尚不明确。因此,本研究对比分析了贝那鲁肽与利拉鲁肽对 2 型糖尿病患者长期结局的影响,为二甲双胍和磺脲类药物治疗后血糖不能达标的患者应用 GLP-1 受体激动剂提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2018 年 3 月~2019 年 3 月在我院就诊的使用二甲双胍或者二甲双胍联合磺脲类药物血糖仍然未达标的 2 型糖尿病患者 150 例作为研究对象。以随机数字表法分为观察组和对照组各 75 例,观察组使用贝那鲁肽注射液治疗,对照组使用利拉鲁肽注射液治疗。纳入标准:(1)符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》中关于糖尿病的诊断标准^[12];(2)在纳入研究前使用二甲双胍或者二甲双胍联合磺脲类药物作为治疗方案,治疗 3 个月以上,但糖化血红蛋白(HbA1c)大于 7.5%。排除标准:(1)其他类型糖尿病;(2)肾功能不全(Chronic kidney disease,CKD):估算肾小球滤过率(eGFR)<60 mL/min/1.73 m²;(3)在入组前应用过 GLP-1 受体激动剂;(4)有心肌梗死、卒中等心血管不良事件既往史。(5)梗阻性肠道疾病病史;明确胰腺炎病史;甲状腺髓样癌家族史。我院伦理委员会批准了本研究。观察组 75 例,其中男性 40 例,女性 35 例,年龄 39~72 岁,平

均年龄(51.21±10.23)岁,平均 BMI (28.73±4.21)kg/m²,平均空腹血糖(FPG)(9.22±1.62)mmol/L,平均 HbA1c (9.01±1.03)%;对照组 75 例,男性 38 例,女性 37 例,年龄 38~71 岁,平均年龄(50.82±10.18)岁,平均 BMI(28.69±4.19)kg/m²,平均 FPG(9.31±1.59)mmol/L,平均 HbA1c(8.93±1.01)%。两组患者入组时的临床资料比较未见显著性差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 研究方法

对照组给予给予利拉鲁肽注射液(丹麦诺和诺德公司,国药准字 J20110026,规格:3 mL:18 mg)治疗方案:0.6 mg/次,1 次/日,皮下注射,根据血糖水平,每隔 3~5 天后调整一次剂量,2 周内加到 1.2 mg/次或者达到耐受剂量。观察组给予贝那鲁肽注射液(上海仁会生物制药股份有限公司,国药准字 S20160007,2.1 mL:4.2 mg)治疗方案:0.1 mg/次,3 次/日,皮下注射,餐前 5 分钟使用,根据血糖水平,每隔 3~5 天后调整一次剂量,2 周内加到 0.2 mg/次或者达到耐受剂量。所有患者均连续治疗 24 周。

1.3 观察指标

(1)血糖水平:记录两组患者治疗前后 FPG、餐后 2 h 血糖(2hPG)和 HbA1c 水平,采用日立 7600 型全自动生化测定;(2)两组患者治疗前后下肢血管功能:收缩期血管峰值血流(PVS)和血管内膜中层厚度(IMT),采用美国 GE 公司 LOGIQ-700 彩色超声仪测量;(3)肾功能:观察两组患者治疗前后肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)水平,Scr 和 BUN 采用日立 7600 型全自动生化测定;(4)两年内的不良事件:统计 CKD、终末期肾衰竭(End stage renal disease,ESRD)、心肌梗死、心力衰竭、卒中和糖尿病足的发生率;(5)随访两年内的心血管相关死亡率和全因死亡率。

1.4 统计学分析

计量资料使用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)统计描述,组间计量资料使用独立样本 t 检验比较,计数资料采用 n(%)统计描述,组间计数资料使用 χ^2 检验比较,以 SPSS20.00 软件进行统计分析。 $P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血糖水平比较

两组患者治疗前 FPG、2hPG 和 HbA1c 水平比较未见显著性差异($P>0.05$);治疗后两组患者的 FPG、2hPG 和 HbA1c 水平较治疗前下降($P<0.05$);两组患者治疗后 FPG、2hPG 和 HbA1c 水平比较,无明显差异($P>0.05$),详见表 1。

表 1 两组患者治疗前后 FPG、2hPG 和 HbA1c 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of FPG, 2hPG and HbA1c levels between the two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	FPG (mmol/L)		2hPG (mmol/L)		HbA1c (%)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Observation group (n=75)	9.22±1.62	7.87±2.15*	12.46±2.16	10.22±1.78*	9.01±1.03	7.02±0.76*
Control group (n=75)	9.31±1.59	7.79±2.13*	12.53±2.21	10.17±1.82*	8.93±1.01	6.95±0.72*
t	0.343	0.229	0.196	0.170	0.480	0.579
P	0.732	0.819	0.845	0.865	0.632	0.563

Note: compared with that before treatment, * $P<0.05$.

2.2 两组患者下肢血管功能比较

两组患者之间治疗前 PSV 和 IMT 水平比较, 无明显差异 ($P>0.05$); 治疗后两组患者的 PSV 和 IMT 水平较治疗前都降

低, 且差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 两组患者之间治疗后 PSV 和 IMT 水平比较, 无明显差异 ($P>0.05$), 详见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 PSV 和 IMT 水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of PSV and IMT levels between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

Groups	PSV(cm/s)		IMT(mm)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Observation group(n=75)	63.19± 8.48	43.18± 6.83*	0.35± 0.05	0.21± 0.03*
Control group(n=75)	62.23± 8.57	45.27± 6.92*	0.34± 0.05	0.20± 0.02*
t	0.69	0.971	1.225	1.732
P	0.491	0.333	0.223	0.085

Note: compared with that before treatment, * $P<0.05$.

2.3 两组患者肾功能比较

两组患者治疗前、后的 Scr 和 BUN 水平组间比较, 无明显

差异 ($P>0.05$), 治疗后两组患者的 Scr 和 BUN 水平较治疗前无明显差异 ($P>0.05$)。详见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 Scr 和 BUN 比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of Scr and BUN between the two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	Scr(umol/L)		BUN(mmol/L)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Observation group(n=75)	53.22± 9.47	54.12± 9.82	5.32± 0.95	5.73± 1.93
Control group(n=75)	52.51± 9.72	53.97± 9.94	5.36± 0.89	5.81± 1.89
t	0.453	0.093	0.266	0.256
P	0.651	0.926	0.791	0.798

2.4 两组患者不良事件发生率比较

观察组的不良事件总发生率为 8.00%, 较对照组的 20.00%

下降 ($P<0.05$), 详见表 4。

表 4 两组患者不良事件发生率比较[例(%)]

Table 4 Comparison of incidence of adverse events between the two groups [n (%)]

Groups	CKD	Miocardial infarction	Heart failure	Apoplexy	Diabetic foot	Total incidence
Observation group (n=75)	1(1.33)	1(1.33)	1(1.33)	1(1.33)	2(2.67)	6(8.00)
Control group (n=75)	4(5.33)	3(4.00)	2(2.67)	2(2.67)	4(5.33)	15(20.00)
χ^2						4.485
P						0.034

2.5 两组患者死亡率比较

两组患者心血管相关死亡率和全因死亡率相比, 差异无统

计学意义 ($P>0.05$), 详见表 5。

表 5 两组患者死亡率比较[例(%)]

Table 5 Comparison of mortality between the two groups [n (%)]

Groups	Cardiovascular related death	All cause death
Observation group(n=75)	1(1.33)	4(5.33)
Control group(n=75)	2(2.67)	2(2.67)
χ^2	0.34	0.694
P	0.562	0.405

3 讨论

在多个国家的指南中都推荐二甲双胍作为 2 型糖尿病的

治疗一线药物,并且被多项高质量临床试验证实^[13,14]。二甲双胍的作用机制比较明确,通过增强肝脏细胞胰岛素受体的数量和受体与胰岛素的结合活性,降低机体的胰岛素抵抗,但是,二甲双胍单药治疗可能会出现继发性失效^[15-17]。对于二甲双胍治疗后仍未达标的患者,如何选择治疗方案,暂未有明确的标准。GLP-1受体激动剂除了降糖外,还具有减重、心血管获益等优势,逐渐被临床用于2型糖尿病的治疗^[18],比如,在我国2型糖尿病诊治指南中推荐对于心血管疾病的患者,使用二甲双胍后无论HbA1c是否达标,都可以联用应用具有心血管获益的GLP-1受体激动剂^[19]。

利拉鲁肽是临床常用的GLP-1受体激动剂,是一种人工合成的长效GLP-1类似物,临床研究表明利拉鲁肽可以降低2型糖尿病患者的FPG、2hPG和HbA1c^[20-22],也被《中国2型糖尿病诊治指南(2020年)》推荐为具有心血管获益的GLP-1受体激动剂^[19]。利拉鲁肽对患者长期结局的影响已有多项研究,封东来^[23]等发现与甘精胰岛素相比,利拉鲁肽可以降低2型糖尿病患者36个月内的血管不良事件的发生率,并明显提高患者生存情况。此外,阮毅^[24]等研究发现利拉鲁肽还可以保护患者的肾功能,延缓糖尿病进程。刘雪丽^[25]等在二甲双胍单药治疗效果不达标的2型糖尿病患者中,采用CORE糖尿病模型对比了西格列汀和利拉鲁肽联合二甲双胍治疗对患者长期健康结局,结果显示,模拟30年后,与西格列汀相比,利拉鲁肽可以延缓糖尿病并发症的发生,提高生存率和生活质量。贝那鲁肽是我国自主研发的短效GLP-1受体激动剂,于2017年上市,虽然现在的临床研究还比较少,但是多数临床研究结果显示,贝那鲁肽在降低FPG、2hPG和HbA1c方面具有较好的疗效^[26],并且与利拉鲁肽相当^[27],并且还可以改善患者的肾功能、减轻体重、改善血管内皮功能等^[28-30]。目前对于贝那鲁肽治疗后对2型糖尿病患者长期结局的影响还暂未见相关研究。

本研究结果显示利拉鲁肽和贝那鲁肽在降低患者FPG、2hPG和HbA1c水平、改善下肢血管功能方面无明显差异,两组患者在肾功能方面都未见明显的改善,平均Scr和BUN都有上升,但是差异无统计学意义。在不良事件发生率方面,贝那鲁肽展现了明显的优势,具体的原因尚不清楚,需要进一步开展大样本多中心临床研究证实,此外两组患者在心血管相关死亡率和全因死亡率方面差异均无显著差异。

综上所述,在使用二甲双胍或者二甲双胍联合磺脲类药物血糖未达标的2型糖尿病患者中,与利拉鲁肽相比,贝那鲁肽在降低血糖、改善下肢血管功能、肾功能和死亡率方面无明显差异,但不良事件发生率更低。

参考文献(References)

- [1] Li Y, Teng D, Shi X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study [J]. BMJ, 2020, 369(28): m997
- [2] Sun J, Kim GR, Lee SJ, et al. Gestational diabetes mellitus and the role of intercurrent type 2 diabetes on long-term risk of cardiovascular events[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 21140
- [3] Zhao LM, Huang JN, Qiu M, et al. Gliflozins for the prevention of stroke in diabetes and cardiorenal diseases: A meta-analysis of cardiovascular outcome trials [J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(39): e27362
- [4] Jin Q, Ma RCW. Metabolomics in Diabetes and Diabetic Complications: Insights from Epidemiological Studies [J]. Cells, 2021, 10(11): 2832
- [5] Sriboonvorakul N, Pan-Ngum W, Poovorawan K, et al. Low Branched Chain Amino Acids and Tyrosine in Thai Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Treated with Metformin and Metformin-Sulfonylurea Combination Therapies[J]. J Clin Med, 2021, 10(22): 5424
- [6] 李春睿, 王静, 陈峰, 等. GLP-1受体激动剂对糖尿病患者肾功能的影响[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2014, 34(6): 401-403
- [7] Fisman EZ, Tenenbaum A. The dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist tirzepatide: a novel cardiometabolic therapeutic prospect[J]. Cardiovasc Diabetol, 2021, 20(1): 225
- [8] Zobel EH, Ripa RS, von Scholten BJ, et al. Effect of liraglutide on expression of inflammatory genes in type 2 diabetes [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 18522
- [9] Liu YT, He T, Li HQ, et al. Liraglutide improves pancreatic islet β cell apoptosis in rats with type 2 diabetes mellitus by inhibiting the IKK ϵ /NF- κ B pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25(14): 4818-4828
- [10] Hompesch M, Kang J, Han O, et al. Effects of efpeglenatide versus liraglutide on gastric emptying, glucose metabolism and beta-cell function in people with type 2 diabetes: an exploratory, randomized phase Ib study[J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2021, 9(1): e002208
- [11] 都宵晓, 新京, 商倩, 等. 已上市胰高血糖素样肽-1受体激动剂的研究进展[J]. 药物评价研究, 2020, 43(3): 559-564
- [12] 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): 292-344
- [13] Rojas LB, Gomes MB. Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes[J]. Diabetol Metab Syndr, 2013, 5(1): 6
- [14] International Diabetes Federation Guideline Development Group. Global guideline for type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2014, 104(1): 1-5
- [15] 徐伟, 何艳, 罗涌, 等. 利拉鲁肽联合二甲双胍对肥胖2型糖尿病患者糖脂代谢、血管内皮功能及微炎症状态的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(6): 1107-1111
- [16] Tseng CH. Metformin Is Associated with a Lower Incidence of Benign Brain Tumors: A Retrospective Cohort Study in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus[J]. Biomolecules, 2021, 11(10): 1405
- [17] Heo E, Kim E, Jang EJ, et al. The cumulative dose-dependent effects of metformin on the development of tuberculosis in patients newly diagnosed with type 2 diabetes mellitus [J]. BMC Pulm Med, 2021, 21(1): 303
- [18] 张凯悦, 吴侗珺. GLP-1受体激动剂类药物(GLP-1 RA)在2型糖尿病治疗中的研究进展 [J]. 医学分子生物学杂志, 2021, 18(4): 321-324
- [19] 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]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409
- [20] Blonde L, Fainberg U, Kaltoft MS, et al. Efficacy of liraglutide added to sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in type 2 diabetes, stratified by baseline characteristics: Post-hoc analysis of LIRA-ADD2SGLT2i [J]. Diabetes Obes Metab, 2021, 23(10): 2234-2241

- fracture[J]. *Transfus Clin Biol*, 2021, 28(1): 25-29
- [6] Foley C, Kendall MC, Apruzzese P, et al. American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification as a reliable predictor of postoperative medical complications and mortality following ambulatory surgery: an analysis of 2,089,830 ACS-NSQIP outpatient cases [J]. *BMC Surg*, 2021, 21(1): 253
- [7] 周元, 陈豫, 尹必辉, 等. 咧咪菁绿试验联合 Child-Pugh 分级评估老年肝癌患者围术期肝功能储备的价值 [J]. *中国临床医学*, 2018, 25(3): 400-404
- [8] Meijerink MR, Puijk RS, van Tilborg AAJM, et al. Radiofrequency and Microwave Ablation Compared to Systemic Chemotherapy and to Partial Hepatectomy in the Treatment of Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2018, 41(8): 1189-1204
- [9] 陈安, 杨振宇, 殷祥辉, 等. 高龄肝癌患者肝癌切除术后并发症及预后分析[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(28): 5464-5467
- [10] Yu L, Sun H, Jin H, et al. The effect of low central venous pressure on hepatic surgical field bleeding and serum lactate in patients undergoing partial hepatectomy: a prospective randomized controlled trial[J]. *BMC Surg*, 2020, 20(1): 25
- [11] 彭彬, 田云鸿, 邓绍强, 等. 术中同种异体输血对肝癌患者手术预后的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2011, 10(9): 668-669, 671
- [12] 陈启斌, 英卫东. 异体输血与肝癌切除术后转移复发的研究进展 [J]. *国际外科学杂志*, 2011, 38(10): 693-697
- [13] 谭立清, 黄中华, 张庆敏, 等. 血液稀释与输异体血对肝癌病人 T 细胞亚群的影响[J]. *广西医学*, 2006, 28(10): 1501-1502
- [14] 屈晶磊, 杨远征. 自体血回输与异体输血对颅脑手术患者部分血清炎症因子及免疫球蛋白水平的影响 [J]. *贵州医科大学学报*, 2018, 43(4): 466-469, 474
- [15] Catalano L, Campolongo A, Caponeri M, et al. Indications and organisational methods for autologous blood transfusion procedures in Italy: results of a national survey [J]. *Blood Transfus*, 2014, 12(4): 497-508
- [16] Tsuno NH, Nagura Y, Kawabata M, et al. The current status of autologous blood transfusion in Japan--the importance of pre-deposit autologous blood donation program and the needs to achieve patient blood management[J]. *Transfus Apher Sci*, 2013, 49(3): 673-680
- [17] 姜爱华, 盛晓妮, 孙瑞坤, 等. 术中自体血回输量对患者凝血功能的影响[J]. *山东医药*, 2009, 49(7): 82-84
- [18] Batra A, Sharma R. A near analytic solution of a stochastic immune response model considering variability in virus and T-cell dynamics [J]. *J Chem Phys*, 2021, 154(19): 195104
- [19] 郭勇, 陶崇林, 吴存造, 等. 门静脉高压症脾亢患者外周血 CD4⁺CD25⁺CD127low/- 调节性 T 细胞含量与免疫功能研究[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2010, 22(2): 89-91
- [20] 龚由伟, 薛颖泓, 唐涌连, 等. 预存式自体输血对原发性肝癌患者围术期免疫功能的影响 [J]. *广西医科大学学报*, 2020, 37(9): 1648-1652
- [21] 李行勇, 林祥伟, 肖亮生. 联合应用预存式自体输血与术中回收式自体输血对择期手术患者免疫功能的影响[J]. *广东医学*, 2013, 34(15): 2365-2367
- [22] 张鹏. 预存式自体输血与术中回收式自体输血对择期手术患者机体免疫功能的影响研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(23): 3291-3293, 3297
- [23] 李建武, 李灼非, 戴芳. 预存式自体输血联合同种异体自然杀伤细胞输注对胃癌手术后患者免疫功能的影响 [J]. *成都医学院学报*, 2018, 13(2): 201-204, 209
- [24] 屈晶磊, 杨远征. 回收式自体输血与异体输血对凝血功能、免疫功能及炎症因子的影响[J]. *川北医学院学报*, 2018, 33(2): 192-195
- [25] Yu K, Li H, Jiang Z, et al. miR 375/Yes associated protein axis regulates IL 6 and TGF β expression, which is involved in the cisplatin induced resistance of liver cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2021, 46(2): 162
- [26] Suenaga M, Mashima T, Kawata N, et al. Serum IL-8 level as a candidate prognostic marker of response to anti-angiogenic therapy for metastatic colorectal cancer [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2021, 36(1): 131-139
- [27] Wungu CDK, Ariyanto FC, Prabowo GI, et al. Association between five types of Tumor Necrosis Factor- α gene polymorphism and hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 1134
- [28] Verma HK, Merchant N, Bhaskar LVKS. Tumor Necrosis Factor- α Gene Promoter (TNF- α G-308A) Polymorphisms Increase the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Asians: A Meta-Analysis[J]. *Crit Rev Oncog*, 2020, 25(1): 11-20
- [29] 陈军, 甘耐炎, 吕凯. 自体血回输对心脏瓣膜置换术患者凝血功能及氧化应激反应的影响[J]. *广西医学*, 2020, 42(19): 2497-2500

(上接第 4785 页)

- [21] García-Pérez LE, Boye KS, Rosilio M, et al. The Real-World Observational Prospective Study of Health Outcomes with Dulaglutide and Liraglutide in Type 2 Diabetes Patients (TROPHIES): Design and Baseline Characteristics[J]. *Diabetes Ther*, 2021, 12(7): 1929-1946
- [22] Thomsen RW, Knudsen JS, Kahlert J, et al. Cardiovascular Events, Acute Hospitalizations, and Mortality in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Initiate Empagliflozin Versus Liraglutide: A Comparative Effectiveness Study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(11): e019356
- [23] 封东来, 魏东, 李芳, 等. 利拉鲁肽对 2 型糖尿病心血管事件和全因死亡率的影响[J]. *新疆医科大学学报*, 2019, 42(9): 1156-1158, 1162
- [24] 阮毅, 李菁, 黄肖容. 利拉鲁肽治疗老年早期 2 型糖尿病肾病的临床分析[J]. *实用老年医学*, 2021, 35(6): 568-571
- [25] 刘雪丽, 徐睿鸿, 吴晶. CORE 糖尿病模型预测中国 2 型糖尿病患者应用利拉鲁肽联合二甲双胍的长期健康结果[J]. *中国新药与临床杂志*, 2018, 37(3): 151-155
- [26] 辛丽娟, 宁建峰, 王新婷, 等. 贝那鲁肽对 2 型糖尿病血糖控制的效果研究[J]. *中国药物应用与监测*, 2021, 18(2): 84-87
- [27] 余雪梅, 田沛文. 利拉鲁肽与贝那鲁肽辅助治疗 2 型糖尿病伴非酒精性脂肪肝的临床对比研究 [J]. *中国基层医药*, 2020, 27(19): 2329-2333
- [28] 周雁, 牟忠卿, 张献博, 等. 贝那鲁肽治疗 2 型糖尿病患者的疗效和安全性及给药方式研究 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2021, 41(3): 191-195
- [29] 邢建东, 姚艳琴, 李鸿斌, 等. 贝那鲁肽联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病合并多囊卵巢综合征肥胖患者疗效观察[J]. *中国药物与临床*, 2021, 21(14): 2484-2485
- [30] 李莉, 戴洪彬, 陈晨. 益肾降浊汤联合贝那鲁肽治疗糖尿病肾病的临床疗效及对患者血管内皮功能、肾功能的影响 [J]. *河北中医*, 2019, 41(9): 1367-1370, 1379