

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.10.026

利拉鲁肽对二甲双胍控制不佳的肥胖 / 超重 2 型糖尿病患者氧化应激、NLRP3 炎症小体及脂肪因子水平的影响 *

陈雅茹 胡利梅 任卫东[△] 许峥嵘 谷 君 史 丽

(河北北方学院附属第一医院内分泌科 河北 张家口 075000)

摘要 目的:探讨利拉鲁肽对二甲双胍控制不佳的肥胖 / 超重 2 型糖尿病(T2DM)患者氧化应激、NLRP3 炎症小体及脂肪因子水平的影响。**方法:**选择 2018 年 2 月-2020 年 1 月期间河北北方学院附属第一医院收治的二甲双胍控制不佳的肥胖 / 超重 T2DM 患者 160 例。按照随机数字表法将患者分为对照组(80 例,阿卡波糖治疗)和研究组(80 例,阿卡波糖联合利拉鲁肽治疗)。观察两组的收缩压(SBP)、腰臀比(WHR)、体质量指数(BMI)、胰岛素抵抗指标、糖脂代谢指标、氧化应激指标、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体及脂肪因子水平变化情况。**结果:**两组治疗后 BMI、WHR、SBP 均下降,且研究组的下降幅度更大($P<0.05$)。两组治疗后胰岛 β 细胞分泌功能指数(HOMA- β)升高,胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)下降,且研究组的改变幅度更大($P<0.05$)。两组治疗后甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、糖化血红蛋白(HbA1c)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖(FPG)下降,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)升高,且研究组的改变幅度更大($P<0.05$)。两组治疗后丙二醛(MDA)下降,谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)、超氧化物歧化酶(SOD)升高,且研究组的改变幅度更大($P<0.05$)。两组治疗后 NLRP3 炎症小体均下降,且研究组的改变幅度更大($P<0.05$)。两组治疗后脂联素升高,瘦素下降,且研究组的改变幅度更大($P<0.05$)。**结论:**利拉鲁肽应用于治疗二甲双胍控制不佳的肥胖 / 超重 T2DM 患者,可减轻氧化应激,有效改善糖脂代谢,调节 NLRP3 炎症小体及脂肪因子水平。

关键词:利拉鲁肽;二甲双胍;肥胖;超重;2 型糖尿病;氧化应激;NLRP3 炎症小体;脂肪因子

中图分类号:R587.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)10-1940-05

Effects of Liraglutide on Oxidative Stress, NLRP3 Inflammasome and Adipokines Levels in Obese/Overweight Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Poorly Controlled Metformin*

CHEN Ya-ru, HU Li-mei, REN Wei-dong[△], XU Zheng-rong, GU Jun, SHI Li

(Department of Endocrine, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, 075000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effect of liraglutide on oxidative stress, NLRP3 inflammasome and adipokines levels in obese/overweight type 2 diabetes mellitus(T2DM) patients with poorly controlled metformin. **Methods:** 160 obese/overweight T2DM patients with poorly controlled metformin who were admitted to the First Affiliated Hospital of Hebei North University from February 2018 to January 2020 were selected. The patients were divided into the control group (80 cases, treated with acarbose) and the study group (80 cases, treated with acarbose combined with liraglutide) according to the method of random number table. The changes of systolic blood pressure (SBP), waist hip ratio (WHR), body mass index (BMI), insulin resistance indexes, glycolipid metabolism indexes, oxidative stress indexes, nod-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome and adipokines levels were observed in the two groups. **Results:** After treatment, BMI, WHR and SBP in the two groups decreased, and the decrease range in the study group was greater ($P<0.05$). After treatment, the islet beta cell secretion function index (HOMA- β) in the two groups increased, and insulin resistance index (HOMA-IR) decreased, and the change range in the study group was greater ($P<0.05$). After treatment, triglycerides (TG), total cholesterol (TC), glycosylated hemoglobin (HbA1c), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and fasting blood glucose (FPG) in the two groups decreased, and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) increased, and the change range in the study group was greater ($P<0.05$). After treatment, malondialdehyde (MDA) in the two groups decreased, glutathione peroxidase (GSH-PX) and superoxide dismutase (SOD) increased, and the change range in the study group was greater ($P<0.05$). After treatment, the NLRP3 inflammasome in the two groups decreased, and the change range in the study group was greater($P<0.05$). Adiponectin increased in the two groups after treatment, and leptin decreased, and the change range in the study group was greater ($P<0.05$). **Conclusion:** Liraglutide is used to treat obese/overweight T2DM patients with poorly controlled metformin, which can reduce oxidative stress, effectively improve glucose and lipid metabolism, and reg-

* 基金项目:河北省卫健委 2019 年度医学科学研究计划项目(20190879);

河北省财政厅 2018 年政府资助专科能力建设和专科带头人培养项目(361009)

作者简介:陈雅茹(1992-),女,硕士,住院医师,研究方向:内分泌与代谢病学, E-mail: cyr20211206@163.com

[△] 通讯作者:任卫东(1971-),男,硕士,主任医师,研究方向:内分泌与代谢病学, E-mail: 15530396532@126.com

(收稿日期:2022-11-10 接受日期:2022-11-30)

ulate the NLRP3 inflammasome and adipokines levels.

Key words: Liraglutide; Metformin; Obesity; Overweight; Type 2 diabetes mellitus; Oxidative stress; NLRP3 inflammasome; Adipokines

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

Article ID: 1673-6273(2023)10-1940-05

前言

2型糖尿病(T2DM)是临床常见的代谢性疾病,表现为胰岛 β 细胞功能缺陷以及胰岛素抵抗,进而引起慢性高血糖,导致机体氧化应激性升高,炎症因子大量释放,最终引起脂肪、糖、蛋白质等代谢紊乱^[1]。既往的研究证实^[2,3],肥胖/超重是T2DM患者的独立危险因素,机体脂肪蓄积,不仅是导致胰岛素抵抗和糖脂代谢紊乱的重要诱因,同时也是促进病情进展的主要病理因素。二甲双胍是T2DM患者常用的临床基础治疗药物之一,其能够减轻胰岛素抵抗^[4]。然而仍存在部分使用二甲双胍治疗后病情仍控制不佳的肥胖/超重T2DM患者^[5]。利拉鲁肽是一种人类胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂,可通过提高胰岛 β 细胞新生及敏感性,减少餐后胰高血糖素分泌,促进胃排空,达到控制血糖和调节体重的目的^[6]。本次研究将利拉鲁肽用于二甲双胍控制不佳的肥胖/超重T2DM患者中,取得了不错的疗效,整理报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2018年2月-2020年1月期间河北北方学院附属第一医院收治的二甲双胍控制不佳的肥胖/超重T2DM患者160例。纳入标准:(1)T2DM的诊断标准参考《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》^[7],典型症状为喝水多、吃饭多、尿多和体重减轻,满足下列检查条件之一即可确诊:随机测试血糖 ≥ 11.1 mmol/L或空腹血糖(FBG) ≥ 7 mmol/L,餐后2h血糖(2hPG) ≥ 11.1 mmol/L,糖化血红蛋白(HbA1c) $\geq 6.5\%$;(2) ≤ 24 kg/m²体质量指数(BMI) < 28 kg/m²为超重,BMI ≥ 28 kg/m²为肥胖;(3)患者自愿参与,签署知情同意书;(4)经二甲双胍治疗6个月仍血糖控制不佳者。排除标准:(1)合并免疫系统疾病者;(2)合并严重肝肾功能不全者;(3)严重急、慢性糖尿病并发症者;(4)对本次研究用药存在过敏、禁忌症者;(5)合并血液系统疾病者。研究方案获得河北北方学院附属第一医院医学伦理学委员会批准进行。按照随机数字表法将患者分为对照组(80例,阿卡波糖治疗)和研究组(80例,阿卡波糖联合利拉鲁肽治疗)。对照组女37例,男43例,糖尿病病程2~12年,平均(6.39 $\pm$ 2.18)年;年龄47~79岁,平均(52.38 $\pm$ 4.17)岁;BMI 24~35 kg/m²,平均(32.39 $\pm$ 1.08)kg/m²。研究组女35例,男45例,糖尿病病程3~11年,平均(6.47 $\pm$ 1.96)年;年龄45~80岁,平均(53.18 $\pm$ 3.97)岁;BMI 24~36 kg/m²,平均(32.43 $\pm$ 1.14)kg/m²。两组一般资料对比无明显差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

两组均采取相同的饮食、运动及生活干预方式。通过跑步机控制运动量,跑步机速度设置为80 m/min,每天跑步75 min。计算食物热量,并计算每日所需食物摄入量,将每日热量摄入

控制在25 kCal/kg。对照组给予阿卡波糖片(国药准字H20153002,规格:100 mg,杭州中美华东制药有限公司)治疗,于餐前即刻吞服,起始剂量为每次50 mg,每日3次;以后逐渐增加至每次0.1 g,每日3次。个别情况下,可增至每次0.2 g/次,每日3次。或遵医嘱。研究组在对照组基础上给予利拉鲁肽注射液[国药准字S20160004,规格:3 mL:18 mg(预填充注射笔),丹麦Novo Nordisk A/S公司]皮下注射,0.6 mg/次,1次/d,1周后根据患者情况,剂量增加至1.2 mg。两组均连续治疗16周。

1.3 观察指标

(1)治疗前后测量所有患者的身高、体重、腰围、臀围、收缩压(SBP),均连续测三次,取平均值。计算BMI和腰臀比(WHR),其中BMI=体重(kg)/身高(m)²,WHR=腰围/臀围。(2)治疗前后采集所有患者清晨空腹静脉血7 mL,室温下(23℃)静置半小时,获取上清液保存于-40℃低温冰箱中待检测(离心方法:离心半径8 cm,2700 r/min的离心速度离心13 min)。采用卓越400全自动生化分析仪(购自上海科华实验系统有限公司)检测甘油三酯(TG)、空腹血糖(FPG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、总胆固醇(TC)、空腹胰岛素(FINS)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。采用高效液相法(试剂盒购自天津国科医工科技发展有限公司)检测糖化血红蛋白(HbA1c)水平。采用Western blotting法以及化学发光法(试剂盒购自南京诺唯赞生物科技股份有限公司)测定血清核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体。采用酶联免疫吸附法(试剂盒购自石家庄涸众生物科技有限公司)检测血清脂联素和瘦素水平。采用比色法(试剂盒购自上海酶研生物科技有限公司)检测血清丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)、超氧化物歧化酶(SOD)水平。并根据稳态模型计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛 β 细胞分泌功能指数(HOMA- β), $HOMA-\beta = FINS \text{ (pmol/L)} \times 20 / [FPG \text{ (mmol/L)} - 3.5] (\%)$ 。 $HOMA-IR = FPG \text{ (mmol/L)} \times FINS \text{ (pmol/L)} / 22.5$ 。

1.4 统计学方法

以SPSS20.0进行数据的统计处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组t检验或组内比较采用配对t检验。计数资料以率表示,行 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示组间差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BMI、WHR、SBP对比

两组治疗前BMI、WHR、SBP对比无显著差异($P>0.05$)。两组治疗后BMI、WHR、SBP均下降,且研究组的下降幅度更大($P<0.05$),见表1。

2.2 胰岛素抵抗指标对比

两组治疗前HOMA-IR、HOMA- β 对比无显著差异($P>0.05$)。两组治疗后HOMA-IR下降,HOMA- β 升高,且研究组的改变幅度更大($P<0.05$),见表2。

表 1 BMI、WHR、SBP 对比($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of BMI, WHR and SBP($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	BMI(kg/m ²)	WHR	SBP(mmHg)
Control group(n=80)	Before treatment	32.39± 1.08	1.14± 0.19	144.98± 5.15
	After treatment	30.43± 0.79*	0.93± 0.15*	137.13± 5.26*
Study group(n=80)	Before treatment	32.43± 1.14	1.16± 0.24	145.27± 4.78
	After treatment	28.21± 0.83*#	0.84± 0.12*#	130.06± 6.39*#

Note: Comparison intra-group between the two groups, * $P < 0.05$. Comparison between two groups after treatment, # $P < 0.05$.

表 2 胰岛素抵抗指标对比($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of insulin resistance indexes($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	HOMA-IR	HOMA-β
Control group(n=80)	Before treatment	2.91± 0.32	39.82± 4.62
	After treatment	2.34± 0.27*	47.91± 5.47*
Study group(n=80)	Before treatment	2.88± 0.29	39.31± 4.39
	After treatment	1.88± 0.26*#	58.60± 6.24*#

Note: Comparison intra-group between the two groups, * $P < 0.05$. Comparison between two groups after treatment, # $P < 0.05$.

2.3 糖脂代谢指标对比 显著差异($P > 0.05$)。两组治疗后 FPG、HbA1c、TG、TC、LDL-C 下
两组治疗前 FPG、HbA1c、TG、TC、HDL-C、LDL-C 对比无 降, HDL-C 升高, 且研究组的改变幅度更大($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 糖脂代谢指标对比($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of glycolipid metabolism indexes($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	FPG(mmol/L)	HbA1c(%)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
Control group(n=80)	Before treatment	9.28± 0.91	8.98± 0.92	2.23± 0.19	6.21± 0.89	1.13± 0.27	4.91± 0.49
	After treatment	7.94± 0.74*	7.51± 0.69*	1.88± 0.16*	5.13± 0.75*	1.38± 0.36*	3.53± 0.46*
Study group(n=80)	Before treatment	9.32± 0.82	8.82± 0.69	2.19± 0.23	6.18± 0.57	1.15± 0.38	4.87± 0.53
	After treatment	6.64± 0.73*#	6.43± 0.74*#	1.52± 0.21*#	4.46± 0.62*#	1.57± 0.35*#	2.98± 0.37*#

Note: Comparison intra-group between the two groups, * $P < 0.05$. Comparison between two groups after treatment, # $P < 0.05$.

2.4 氧化应激指标对比 05)。两组治疗后 MDA 下降, GSH-px、SOD 升高, 且研究组的
两组治疗前 SOD、GSH-px、MDA 对比无显著差异($P > 0$ 改变幅度更大($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 氧化应激指标对比($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison of oxidative stress indexes($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	MDA(mmol/mL)	SOD(U/mL)	GSH-px(U/L)
Control group(n=80)	Before treatment	19.34± 2.74	67.82± 8.34	63.02± 6.27
	After treatment	13.29± 2.38*	93.25± 10.58*	72.19± 7.23*
Study group(n=80)	Before treatment	19.76± 2.48	66.93± 7.49	62.48± 5.30
	After treatment	8.13± 2.35*#	127.10± 13.88*#	81.28± 7.16*#

Note: Comparison intra-group between the two groups, * $P < 0.05$. Comparison between two groups after treatment, # $P < 0.05$.

2.5 NLRP3 炎症小体对比
两组治疗前 NLRP3 炎症小体对比无显著差异($P > 0.05$)。
两组治疗后 NLRP3 炎症小体均下降, 且研究组的改变幅度更
大($P < 0.05$), 见表 5。

2.6 脂肪因子对比
两组治疗前脂联素、瘦素对比无显著差异($P > 0.05$)。两组
治疗后脂联素升高, 瘦素下降, 且研究组的改变幅度更大($P < 0$ 。
05), 见表 6。

表 5 NLRP3 炎症小体对比($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison of NLRP3 inflammasomes($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	NLRP3 inflammasomes(pg/mL)
Control group(n=80)	Before treatment	596.29± 57.61
	After treatment	426.53± 62.75*
Study group(n=80)	Before treatment	597.338± 62.73
	After treatment	355.64± 58.75*#

Note: Comparison intra-group between the two groups, * $P < 0.05$. Comparison between two groups after treatment, # $P < 0.05$.

表 6 脂肪因子对比($\bar{x} \pm s$)Table 6 Comparison of adipokines($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	Adiponectin(ng/ml)	Leptin(pg/ml)
Control group(n=80)	Before treatment	3.28± 0.61	11.62± 2.79
	After treatment	4.42± 0.58*	8.48± 1.95*
Study group(n=80)	Before treatment	3.31± 0.79	12.04± 3.62
	After treatment	6.19± 0.63*#	5.95± 1.67*#

Note: Comparison intra-group between the two groups, * $P < 0.05$. Comparison between two groups after treatment, # $P < 0.05$.

3 讨论

T2DM 是一种慢性进行性疾病,随着病程的增加,可导致多种慢性并发症发生,严重危及患者生命^[8]。肥胖被认为是 T2DM 的主要危险因素之一,肥胖/超重的人群机体脂肪细胞体积大且数量多,容易导致脂肪细胞源性激素及各种炎症介质表达异常,从而影响机体的胰岛素功能,导致胰岛素抵抗^[9,10]。

二甲双胍是临床治疗肥胖/超重 T2DM 患者的首选药物,其能够增强胰岛素敏感性、为胰岛素结合受体提供有利条件、减少肝糖输出、促进体内葡萄糖利用速度,进而有效控制血糖水平^[11,12]。然而,长期服用二甲双胍会对机体吸收维生素 B12 造成不良影响,且对部分患者的血糖控制效果不佳,而加大二甲双胍剂量又会增加不良反应发生风险^[13]。故而临床对二甲双胍控制不佳的肥胖/超重 T2DM 患者,常给予阿卡波糖治疗,阿卡波糖可通过竞争性抑制 α -糖苷酶,降低碳水化合物生物利用度,延缓肠道内双糖和多糖的水解吸收,有效降低血糖水平^[14]。但阿卡波糖对于肥胖/超重 T2DM 患者的 BMI 改善效果一般^[15]。已有不少研究证实^[16,17]:降低 T2DM 患者的 BMI 有助于帮助患者改善糖脂代谢紊乱。美国糖尿病协会和欧洲糖尿病研究协会的新指南指出^[18],目前临床应用的众多降糖药物之中,GLP-1 类似物在减重、改善糖脂代谢方面有确切的疗效。利拉鲁肽是 2009 年获批上市的新一代 GLP-1 类似物降糖药,具有吸收缓慢及作用时间长特点^[19]。

本次研究结果显示,利拉鲁肽对二甲双胍控制不佳的肥胖/超重 T2DM 患者,可有效调节糖脂代谢,改善 BMI、WHR 和 SBP,减轻胰岛素抵抗。利拉鲁肽能够促进胰岛 β 细胞数量、环磷酸腺苷的增加,恢复胰岛功能,从而控制机体的血糖水平^[20]。同时,利拉鲁肽还能够减少餐后胰高血糖素分泌、能量摄入与饥饿感,从而控制 BMI 和 WHR^[21]。另外,利拉鲁肽可促使机体的尿糖排泄增多,使得机体对脂质的利用增多,脂质代谢加强,有效调节血脂水平^[22]。既往有报道表明^[23],机体在高血糖

状态下会产生过多自由基,促使机体处于氧化应激状态,而氧化应激又可加重胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞损伤,从而促进肥胖/超重 T2DM 的发生。本次研究结果显示,利拉鲁肽可有效控制二甲双胍控制不佳的肥胖/超重 T2DM 患者的氧化应激反应。分析主要是因为利拉鲁肽能够有效修复肥胖/超重 T2DM 患者的胰岛 β 细胞,提升胰岛素敏感性,有效控制血糖,减少机体自由基的产生,从而改善患者氧化应激反应状态^[24]。相关研究报道,机体长时间处于高血糖状态会导致患者体内炎症因子水平异常^[25]。NLRP3 炎症小体是介导机体免疫炎症和细胞死亡的关键调控因子,多种因素可以诱导 NLRP3 炎症小体活化,随后通过释放炎症因子加重细胞或组织的炎症反应^[26]。本研究结果表明,利拉鲁肽可有效调节 NLRP3 炎症小体水平,考虑可能与利拉鲁肽增强胰岛素分泌能力、抑制血管炎性细胞因子有关^[27]。以往研究认为利拉鲁肽可以通过介导二脂酰甘油/蛋白激酶 C 信号通路,减少氧化应激以及多元醇等形成,进而调节机体炎症因子水平^[28]。此外,不少研究发现^[29,30],脂肪组织作为一种内分泌组织,可通过调节机体脂联素、瘦素等因子,参与机体的多种生理反应和能量代谢。本研究通过观察脂肪因子变化情况发现,利拉鲁肽在调节脂肪因子水平方面具有较好的效果。这可能主要与利拉鲁肽可抑制胃排空及机体摄食中枢,减少能量摄入,从而减少内脏脂肪含量,调节脂联素、瘦素水平有关^[31]。

综上所述,利拉鲁肽对二甲双胍控制不佳的肥胖/超重 T2DM 患者,可有效调节糖脂代谢、NLRP3 炎症小体及脂肪因子水平,减轻氧化应激,值得临床借鉴应用。

参考文献(References)

- [1] Brunton S. Pathophysiology of Type 2 Diabetes: The Evolution of Our Understanding[J]. J Fam Pract, 2016, 65(4 Suppl): supp_az_0416
- [2] Malone JI, Hansen BC. Does obesity cause type 2 diabetes mellitus (T2DM) Or is it the opposite[J]. Pediatr Diabetes, 2019, 20(1): 5-9
- [3] Wang C, Li J, Xue H, et al. Type 2 diabetes mellitus incidence in Chinese: contributions of overweight and obesity [J]. Diabetes Res

- Clin Pract, 2015, 107(3): 424-432
- [4] Sanchez-Rangel E, Inzucchi SE. Metformin: clinical use in type 2 diabetes[J]. Diabetologia, 2017, 60(9): 1586-1593
 - [5] Chukir T, Mandel L, Tchang BG, et al. Metformin-induced weight loss in patients with or without type 2 diabetes/prediabetes: A retrospective cohort study[J]. Obes Res Clin Pract, 2021, 15(1): 64-68
 - [6] Santilli F, Simeone PG, Guagnano MT, et al. Effects of Liraglutide on Weight Loss, Fat Distribution, and β -Cell Function in Obese Subjects With Prediabetes or Early Type 2 Diabetes [J]. Diabetes Care, 2017, 40(11): 1556-1564
 - [7] 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
 - [8] 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
 - [9] Al-Sulaiti H, Diboun I, Agha MV, et al. Metabolic signature of obesity-associated insulin resistance and type 2 diabetes [J]. J Transl Med, 2019, 17(1): 348
 - [10] Amin MN, Hussain MS, Sarwar MS, et al. How the association between obesity and inflammation may lead to insulin resistance and cancer[J]. Diabetes Metab Syndr, 2019, 13(2): 1213-1224
 - [11] Bhansali S, Bhansali A, Dutta P, et al. Metformin upregulates mitophagy in patients with T2DM: A randomized placebo-controlled study[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(5): 2832-2846
 - [12] Gnesin F, Thuesen ACB, Kähler LKA, et al. Metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 6(6): CD012906
 - [13] Okayasu S, Kitaichi K, Hori A, et al. The evaluation of risk factors associated with adverse drug reactions by metformin in type 2 diabetes mellitus[J]. Biol Pharm Bull, 2012, 35(6): 933-937
 - [14] Du G, Xie W, Su Y, et al. Acarbose-metformin is more effective in glycemic variability control than repaglinide-metformin in T2DM patients inadequately controlled with metformin: a retrospective cohort study[J]. PeerJ, 2020, 8(10): e9905
 - [15] Talaviya PA, Saboo BD, Dodiya HG, et al. Retrospective comparison of voglibose or acarbose as an add-on therapy to sulfonylureas in Western Indian patients with uncontrolled overweight/obese type 2 diabetes[J]. Diabetes Metab Syndr, 2016, 10(2): 88-91
 - [16] Sabin MA, Magnussen CG, Juonala M, et al. Insulin and BMI as predictors of adult type 2 diabetes mellitus [J]. Pediatrics, 2015, 135(1): e144-e151
 - [17] 罗衡桂, 唐彬, 毛岳峰, 等. 不同类型减重代谢手术治疗重度肥胖合并 2 型糖尿病的近期疗效分析[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(10): 1224-1233
 - [18] Chung WK, Erion K, Florez JC, et al. Precision Medicine in Diabetes: A Consensus Report From the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)[J]. Diabetes Care, 2020, 43(7): 1617-1635
 - [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] King AB, Philis-Tsimikas A, Kilpatrick ES, et al. A Fixed Ratio Combination of Insulin Degludec and Liraglutide (IDegLira) Reduces Glycemic Fluctuation and Brings More Patients with Type 2 Diabetes Within Blood Glucose Target Ranges [J]. Diabetes Technol Ther, 2017, 19(4): 255-264
 - [21] Manigault KR, Thurston MM. Liraglutide: A Glucagon-Like Peptide-1 Agonist for Chronic Weight Management [J]. Consult Pharm, 2016, 31(12): 685-697
 - [22] Rondinelli M, Rossi A, Gandolfi A, et al. Use of Liraglutide in the Real World and Impact at 36 Months on Metabolic Control, Weight, Lipid Profile, Blood Pressure, Heart Rate, and Renal Function[J]. Clin Ther, 2017, 39(1): 159-169
 - [23] 魏书瑶, 冯珊珊, 马菲菲, 等. 氧化应激在 2 型糖尿病发生发展中的作用机制[J]. 西北国防医学杂志, 2021, 42(6): 557-562
 - [24] Dfaz-Soto G, de Luis DA, Conde-Vicente R, et al. Beneficial effects of liraglutide on adipocytokines, insulin sensitivity parameters and cardiovascular risk biomarkers in patients with Type 2 diabetes: a prospective study[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2014, 104(1): 92-96
 - [25] Oguntibeju OO. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links [J]. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol, 2019, 11(3): 45-63
 - [26] Gora IM, Ciechanowska A, Ladyzynski P. NLRP3 Inflammasome at the Interface of Inflammation, Endothelial Dysfunction, and Type 2 Diabetes[J]. Cells, 2021, 10(2): 314
 - [27] 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
 - [28] Batchuluun B, Inoguchi T, Sonoda N, et al. Metformin and liraglutide ameliorate high glucose-induced oxidative stress via inhibition of PKC-NAD(P)H oxidase pathway in human aortic endothelial cells[J]. Atherosclerosis, 2014, 232(1): 156-164
 - [29] Ferhat M, Funai K, Boudina S. Autophagy in Adipose Tissue Physiology and Pathophysiology[J]. Antioxid Redox Signal, 2019, 31(6): 487-501
 - [30] Oikonomou EK, Antoniades C. The role of adipose tissue in cardiovascular health and disease [J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16(2): 83-99
 - [31] 温彩霞, 杨晓燕, 徐卫娟, 等. 利拉鲁肽联合达格列净对超重或肥胖 2 型糖尿病患者肾功能、氧化应激以及内脏脂肪含量的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(12): 2271-2274, 2297