

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.13.028

达格列净联合利拉鲁肽对肥胖型 T2DM 患者的血糖控制、胰岛素功能的影响及安全性分析 *

李瑞麟¹ 程亚卉¹ 孙春萍² 韩 晗¹ 张 伟²

(1 安徽医科大学第三附属医院药学部 安徽 合肥 230061; 2 安徽医科大学第三附属医院内分泌代谢科 安徽 合肥 230061)

摘要 目的:探究达格列净联合利拉鲁肽对肥胖型 2 型糖尿病 (T2DM) 患者的血糖控制、胰岛素功能的影响及安全性分析。方法:将 106 例肥胖型 T2DM 患者按照治疗方法分为两组:联合组患者采用达格列净联合利拉鲁肽治疗(55 例)、对照组采用利拉鲁肽治疗(51 例)。记录对比两组治疗疗效、不良反应发生情况。检测两组治疗前后血脂代谢指标[脂联素(APN)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)]、胰岛素功能指标[稳态胰岛 β 细胞分泌功能指数(HOMA- β)、胰岛素评价指数(HOMA-IR)]、血压[收缩压(SBP)、舒张压(DBP)]以及身体质量指数(BMI)变化。结果:联合组治疗总有效率高于对照组($P<0.05$),不良反应总发生率高于对照组($P<0.05$)。治疗后,观察组外周血 TC、TG 水平、HOMA-IR 以及 SBP、DBP 低于对照组($P<0.05$),APN 浓度、HOMA-IR 以及 BMI 高于对照组($P<0.05$)。结论:达格列净联合利拉鲁肽可有效控制肥胖型 T2DM 患者的血糖、血脂以及血压水平,保护胰岛功能,但也可能导致更多的不良反应。

关键词: 肥胖型 2 型糖尿病;血糖;血压;安全性

中图分类号: R587.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2023)13-2541-05

Effect and Safety Analysis of Daglilipine Combined with Liraglutide on Blood Glucose Control and Insulin Function in Obese T2DM Patients*

LI Rui-lin¹, CHENG Ya-hui¹, SUN Chun-ping², HAN Han¹, ZHANG Wei²

(1 Department of Pharmacy, The Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui, 230061, China;

2 Department of Endocrinology and Metabolism, the Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui, 230061, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effect and safety of Daglilipine combined with Liraglutide on blood glucose control and insulin function in patients with obese type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** A total of 106 obese T2DM patients were divided into two groups according to treatment methods: combination group was treated with daglilipine combined with liraglutide (55 cases), and control group was treated with liraglutide (51 cases). The therapeutic effect and the occurrence of adverse reactions were recorded and compared between the two groups. Lipid metabolism indexes (adiponectin (APN), total cholesterol (TC), triglyceride (TG) and insulin function indexes (homeostasis islet β) were detected before and after treatment in the two groups. Changes in cell secretion function index (HOMA- β), insulin evaluation index (HOMA-IR), blood pressure [systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP)] and body mass index (BMI). **Results:** The total effective rate of combined group was higher than that of control group ($P<0.05$), and the total incidence of adverse reactions was higher than that of control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of TC, TG, HOMA-IR and SBP, DBP in peripheral blood of the observation group were lower than those of the control group ($P<0.05$), while the concentration of APN, HOMA-IR and BMI were higher than those of the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Daglilipine combined with Liraglutide can effectively control the levels of blood glucose, blood lipid and blood pressure in obese T2DM patients, protect the function of the islet, but may also lead to more adverse reactions.

Key words: Obese type 2 diabetes mellitus; Blood sugar; Blood pressure; Safety

Chinese Library Classification(CLC): R587.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)13-2541-05

前言

随着我国居民饮食结构及生活方式的变化,人口不断老龄化,我国 18 岁以上成年人群中糖尿病患病率高达 11.2%,糖尿病患者中 2 型糖尿病 (Diabetes mellitus type 2, T2DM) 约占 95%

左右,习惯久坐、高脂肪及高能量、不良生活方式更易导致 T2DM 患者超重或肥胖^[1]。肥胖与 T2DM 患者炎症因子水平过高、大血管并发症、胰岛素抵抗等密切相关,对于肥胖 T2DM 患者降低体重不仅有利于患者控制血糖,还可降低其大血管并发症发生的风险,改善预后^[2]。高血糖素样 -1 受体激动剂

* 基金项目:安徽医科大学第三附属医院基础与临床合作研究提升计划培育专项基金(2022sfy012)

作者简介:李瑞麟(1981-),男,博士,副主任药师,E-mail: liruilin@ahmu.edu.cn

(收稿日期:2023-02-06 接受日期:2023-02-28)

(Glucagon like peptide-1 receptor agonists, GLP-1Ras)能够激活 GLP-1 受体,促进胰岛素分泌,具有降低患者血糖、减轻体重等作用^[3]。在 GLP-1RA 中,利拉鲁肽是一种长效 GLP-1RAs 药物,可在体内维持更长的药物浓度并减少胆固醇合成^[4]。达格列净是一种葡萄糖协同转运蛋白-2(sodium-glucose cotransporter-2, SGLT-2)抑制剂,通过对肾小管中的 SGLT-2 的主动抑制,实现不依赖胰岛素降低患者血糖^[5,6]。两种药物联合治疗肥胖 T2DM 患者可以促进其降血糖作用,降低胆固醇水平及并发症发生风险。因此,本研究旨在观察达格列净联合利拉鲁肽对肥胖型 T2DM 患者的影响,探究其疗效以为临床提供参考。

1 对象与方法

表 1 两组患者一般资料的比较[n/(%), $\bar{x} \pm s$]

Table 1 Comparison of general data of two groups of patients [n/(%), $\bar{x} \pm s$]

Groups	Gender		Age(year)	Course of disease (year)
	Male	Female		
Combination group(n=55)	33	22	53.33± 6.05	5.15± 2.15
Control group(n=51)	30	21	53.23± 5.38	5.33± 2.19
t/χ^2	0.015		0.099	-0.445
<i>P</i>	0.902		0.922	0.657

1.2 治疗方法

所有患者研究期间药师均给予常规饮食、运动干预,同时按《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》进行必要的基础降糖、降压、调脂治疗。药师同时指导患者进行血糖监测、血压检测,了解、识别及处理药物不良反应。

对照组:采用利拉鲁肽治疗。早餐前给予患者利拉鲁肽注射液 [诺和诺德公司;批准文号:S20160005;规格:3 mL: 18 mg (预填充注射笔)]大腿、上臂或腹部皮下注射,初始剂量为 0.6 mg/ 次,1 周后增加到 1.8 mg/ 次。1 次 /d,持续治疗 12 周。

联合组:采用达格列净联合利拉鲁肽治疗。利拉鲁肽用法同对照组,同时给予达格列净 [阿斯利康公司;批准文号:HJ20170120;规格:10 mg]口服,10mg/ 次、1 次 /d,早餐前服用。持续治疗 12 周。

1.3 观察指标

(1)治疗疗效

显效:患者空腹血糖(Fasting Blood Glucose, FBG)、餐后 2 h 血糖(2 hours postprandial blood glucose, 2hPBG)降低超过 40%;好转:患者糖化血红蛋白 A1c(Glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)降低超过 30%,同时空腹 FBG、2hPBG 降低超过 20%;无效:患者 FBG、2hPBG 以及 HbA1c 均未得到改善甚至升高,计总有效率=(显效+好转)/ 总例数× 100%。

(2)治疗前后,采集患者晨起空腹外周血 5.0 mL。采用胆固醇氧化酶法检测血清总胆固醇(Total cholesterol, TC)水平。脂肪酶法检测甘油三酯(triglyceride, TG)水平。

(3)采用(2)中血样、ELISA 法检测血清脂联素(Adiponectin, APN)、空腹胰岛素(Fasting insulin, FINS)的表达水平,并计算胰岛素评价指数(Insulin resistance index,

1.1 研究对象

2021 年 1 月~2022 年 12 月,选择我院内分泌代谢科住院治疗的肥胖型 T2DM 患者 106 例,按照治疗方式分为联合组(55 例)和对照组(51 例)。纳入标准:①患者符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》^[7]中关于 T2DM 诊断标准;②患者对达格列净、利拉鲁肽无过敏反应;③患者年龄>18 岁;④患者的身体质量指数(Body mass index, BMI)≥28 kg/cm²。排除标准:①患者合并有肝肾、心肺功能障碍疾病及精神系统疾病;②患者合并有严重感染、胰腺炎或糖尿病严重并发症、恶性肿瘤等影响本研究结果的疾病;③中途退出研究者。本研究符合赫尔辛基准则,入组患者均知情同意。两组患者的一般资料见下,均无统计学差异($P>0.05$)。

HOMA-IR)、稳态胰岛 β 细胞分泌功能指数(Homeostasis model assessment- β, HOMA-β), $HOMA-IR=FINS*FPG/22.5$ 、 $HOMA-β=20*FINS*(FPG-3.5)-1$ 。

(4)治疗前后,检测记录两组患者的 BMI 变化,并采用水银柱式血压计测量收缩压(Systolic pressure, SBP)、舒张压(Diastolic pressure, DBP)。

(5)观察记录两组患者研究期间不良反应(低血糖、酮症、腹泻、上消化道反应以及泌尿生殖道感染)的发生情况。

1.4 统计学分析

将所有的数据录入 SPSS20.0 软件进行处理。 $n(\%)$ 、 $(\bar{x} \pm s)$ 分别表示计数、计量资料,后行 χ^2 、 t 检验,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 联合组和对照组血糖控制疗效对比

联合组总有效率为 98.18%,高于对照组的 88.24%,两组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.2 联合组和对照组血脂代谢对比

治疗前,两组患者的外周血 TC、TG 及 APN 差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组 TC/TG 均降低、APN 升高,联合组 TC/TG 低于对照组、APN 高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.3 联合组和对照组胰岛素功能指标对比

治疗前,两组患者的 HOMA-IR、HOMA-β 差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组 HOMA-IR 降低、HOMA-β 升高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。且联合组治疗后 HOMA-IR、低于对照组, HOMA-β 高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 2 两组患者治疗疗效的对比[n/(%)]

Table 2 Comparison of treatment efficacy between two groups of patients [n/(%)]

Groups	Significant effect	Effective	Ineffective	Total efficiency
Combination group(n=55)	29(52.73)	25(45.45)	1(1.82)	54(98.18)
Control group(n=51)	17(33.33)	28(54.9)	6(11.76)	45(88.24)
χ^2				4.245
P				0.039

表 3 联合组 and 对照组血脂代谢指标对比($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of blood lipid metabolism indexes between combination group and control group ($\bar{x} \pm s$)

Groups	TC(mmol/L)		TG(mmol/L)		APN(mg/L)	
	Pre-treatment	Post-treatment	Pre-treatment	Post-treatment	Pre-treatment	Post-treatment
Combination group(n=55)	6.13 $\pm$ 1.09	4.56 $\pm$ 0.51	2.94 $\pm$ 0.38	2.11 $\pm$ 0.41	8.82 $\pm$ 0.52	12.62 $\pm$ 1.56
Control group(n=51)	6.29 $\pm$ 0.99	5.29 $\pm$ 0.68	2.93 $\pm$ 0.62	2.49 $\pm$ 0.36	8.80 $\pm$ 0.73	11.70 $\pm$ 1.31
t	-0.803	-6.159	0.143	-5.002	0.189	3.251
P	0.424	0.000	0.887	0.000	0.851	0.001

Note: compared with the same group before treatment, $^aP < 0.05$.

表 4 联合组 and 对照组 HOMA-IR、HOMA- β 对比($\bar{x} \pm s$)Table 4 HOMA-IR and HOMA in combination group and control group- β Comparison ($\bar{x} \pm s$)

Groups	HOMA-IR		HOMA- β	
	Pre-treatment	Post-treatment	Pre-treatment	Post-treatment
Combination group(n=55)	3.08 $\pm$ 0.43	1.66 $\pm$ 0.29	109.70 $\pm$ 11.74	153.59 $\pm$ 13.05
Control group(n=51)	3.12 $\pm$ 0.55	1.96 $\pm$ 0.40	111.06 $\pm$ 11.06	140.60 $\pm$ 11.07
t	-0.375	-4.382	-0.613	5.271
P	0.708	0.000	0.541	0.000

Note: compared with the same group before treatment, $^aP < 0.05$.

2.4 联合组和对照组血压、BMI 对比

治疗前, 两组 SBP、DBP 和 BMI 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

治疗后, 两组血压和 BMI 均降低 ($P < 0.05$), 联合组 SBP、BMI、DBP 低于对照组($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 联合组和对照组血压、BMI 比较($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison of blood pressure and BMI between combination group and control group ($\bar{x} \pm s$)

Groups	SBP(mmHg)		DBP(mmHg)		BMI(kg/m ²)	
	Pre-treatment	Post-treatment	Pre-treatment	Post-treatment	Pre-treatment	Post-treatment
Combination group (n=55)	136.68 $\pm$ 14.72	120.12 $\pm$ 11.15	94.24 $\pm$ 12.44	77.71 $\pm$ 6.88	30.20 $\pm$ 3.20	27.16 $\pm$ 1.03
Control group (n=51)	136.93 $\pm$ 13.56	130.30 $\pm$ 9.17	94.72 $\pm$ 9.92	82.72 $\pm$ 9.46	30.28 $\pm$ 3.88	28.46 $\pm$ 1.20
t	-0.089	-5.112	-0.216	-2.993	-0.119	-6.028
P	0.929	0.000	0.829	0.003	0.905	0.000

Note: compared with the same group before treatment, $^aP < 0.05$.

2.5 联合组和对照组不良反应对比

联合组、对照组不良反应总发生率分别为 32.73%、13.73%, 联合组高于对照组, 间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。所有患者的不良反应均在及时救治后得到缓解。见表 6。

肥胖型 T2DM 的临床治疗需要在控制体重的同时有效控制血糖, 利拉鲁肽作为一种 GLP-1RAs 药物, 可降低肥胖患者胰岛素抵抗、调节血脂及代谢功能, 已被多项临床研究证明可用于控糖不佳糖尿病患者的临床治疗^[8,9]。达格列净则是 SGLT2 抑制剂, 通过对患者肾小管中的 SGLT-2 的主动抑制达到降低

3 讨论

血糖的目的,此外达格列净还具有降低血压和体重的优势。相关研究还表明,达格列净能够降低高胆固醇水平引起的炎症反应,抑制白介素-6和C反应蛋白的表达,进一步抑制肝脏合成

胆汁酸^[10,11]。两种药物联合治疗肥胖型 T2DM 可能在较短时间内为患者带来血糖及体重的降低,其疗效值得进一步研究。

表 6 联合组和对对照组不良反应的对比[n/(%)]

Table 6 Comparison of adverse reactions between combination group and control group [n/(%)]

Groups	Hypoglycemia	Upper gastrointestinal reaction	Urogenital infections	Diarrhoea	Ketosis	Total incidence
Combination group(n=55)	1(1.82)	10(18.18)	5(9.09)	2(3.63)	0(0.00)	18(32.73)
Control group(n=51)	2(3.92)	2(3.92)	0(0.00)	3(5.88)	0(0.00)	7(13.73)
χ^2						5.302
P						0.021

本研究结果显示,联合组患者血糖控制的有效率明显高于对照组患者,HOMA-IR、HOMA- β 也较对照组显著改善,表明使用联合方案可以更好的控制血糖、改善胰岛素抵抗。肥胖 T2DM 患者通常具有较高的 TC、TG 水平,其发生心脑血管疾病的风险较高^[12],控制和调节血脂平衡是 2 型糖尿病患者的治疗的重点之一^[13]。脂肪细胞分泌的蛋白 APN 可以增加胰岛素敏感性,调节能量稳态,有效纠正胰岛素抵抗,改善血脂紊乱,肥胖 T2DM 患者 APN 水平较低,且患者 APN 水平降低与糖化血红蛋白水平升高密切相关^[14]。本研究结果显示,两组患者治疗后外周血 APN、TC 及 TG 均得到显著改善,但联合组 APN 较对照组显著升高,且 TC、TG 降低程度也大于对照组,由此可见联合治疗更有利于肥胖 T2DM 患者血脂控制。有报道指出达格列净可明显减少肥胖 T2DM 患者的腹部脂肪沉积,增加 APN 的生成^[15]。亦有学者认为,利拉鲁肽联合达格列净可以有效降低血糖和内脏脂肪含量,同时还能减轻机体的氧化应激反应^[16,17]。另有学者认为,达格列净可有效降低超重或肥胖 T2DM 患者的血压值,改善患者心功能,修复患者因高血糖有的的血管内皮损伤,有助于超重或肥胖 T2DM 患者控制血糖、降低其发生心脑血管疾病的风险^[18,19]。利拉鲁肽对糖调节受损的肥胖患者的血管内皮障碍具有一定的改善作用,有助于超重或肥胖 T2DM 患者的控制血压^[20]。本研究进一步对比了达格列净、利拉鲁肽联合治疗方案对肥胖型 T2DM 患者血压的影响,结果发现两组肥胖 T2DM 患者血压水平均得到控制,其中,接受联合治疗的患者 SBP 明显低于对照组,可见联合治疗可以更有效地改善肥胖 T2DM 患者的血压控制水平。郭琼杰等^[21]相关研究指出,达格列净联合利拉鲁肽强化降糖治疗可以有效改善二甲双胍治疗失效 T2DM 患者的过氧化物酶体增殖物激活受体和游离脂肪酸水平,可显著改善患者胰岛素抵抗,有利于改善患者预后,本研究结果与其一致。此外,王诗淞等^[22]关于达格列净在 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病的研究中指出,达格列净的辅助治疗,不仅能够改善患者的血糖代谢,还可降低机体血清可溶性二肽基肽酶 4 (是炎症性肠病生物标志物,同时在糖尿病的发病机制中具有重要作用)表达水平,为肝脂肪变性 T2DM 治疗提供了更多可能性。

本研究结果还发现,联合治疗组患者的不良反应发生率较高,其原因可能为 GLP-1 激动剂与 SGLT-2 抑制剂联用会带来更多的恶心、呕吐、腹泻以及泌尿生殖系统感染发生风险相

关^[23]。对于联合治疗的肥胖型 T2DM 患者,尽管该治疗方案血糖和血脂水平控制效果较好,药师仍应提醒患者正确对待该治疗方案导致的不良反应发生风险升高,在患者治疗过程中做好用药教育,嘱咐患者充分饮水、排尿,注意外阴卫生,并严格控制主食的摄入,正确识别药物不良反应^[24,25]。需要注意的是,单一研究存在一定的局限性,达格列净、利拉鲁肽联合方案对肥胖型 T2DM 的疗效还需要样本量大、多中心研究进一步核实。

综上所述,达格列净、利拉鲁肽联合治疗对利拉鲁肽单药治疗肥胖型 T2DM 的降糖效果更佳,且联合治疗可显著降低患者血脂、血压以及体重,保护胰岛素功能,但患者发生药物不良反应的风险亦会增高,临床治疗需根据患者的实际情况而定,同时药师也应做好针对此类患者的药学服务工作。

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: m997
- [2] 胡如英,何青芳,潘劲,等. 2 型糖尿病患者体质指数变化与心血管病其他危险因素的相关研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(7): 1194-1199
- [3] 李晨,朱小莹,姜明燕,等. 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂与钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂治疗 2 型糖尿病疗效及安全性的系统评价[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(16): 1697-1702
- [4] 孙志纯,洪真真,卓雅芬,等. 利拉鲁肽联合甘精胰岛素与基础-餐时胰岛素强化治疗对新诊断 2 型糖尿病的疗效及安全性比较 [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(1): 60-65
- [5] 石红,党静,何继瑞. 达格列净对肥胖型 2 型糖尿病患者血糖波动的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(21): 2867-2869, 2874
- [6] 王绘,张琳琳,高玮,等. 达格列净对初诊 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能及肠道菌群的影响 [J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14 (4): 337-344
- [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) [J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67
- [8] 陈晓军,曾建,李敏,等. 利拉鲁肽治疗与恩格列净治疗超重/肥胖 2 型糖尿病患者的疗效比较 [J]. 中国糖尿病杂志, 2021, 29(5): 367-370
- [9] Zhao H, Xiao H, Hailin S, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin versus Liraglutide in Patients with Overweight or Obesity and Type 2

- Diabetes Mellitus: A Randomised Controlled Clinical Trial in Tianjin, China[J]. J Diabetes Res, 2022, 2022: 4126995
- [10] Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2021, 9(1): 22-31
- [11] 徐敏, 李兴旺, 卢海龙, 等. 达格列净或阿卡波糖联合二甲双胍对老年 T2DM 患者糖代谢和心功能的临床观察 [J]. 医学研究杂志, 2021, 50(3): 110-113, 132
- [12] 景昱, 石洁, 鹿斌, 等. 2 型糖尿病患者血清脂质运载蛋白 2 水平与心血管疾病的相关性研究 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(4): 267-273
- [13] 张卫欢, 李秋云, 周艳茹, 等. 利拉鲁肽联合二甲双胍对 T2DM 合并肥胖患者脂代谢及微炎症反应的影响 [J]. 海南医学院学报, 2018, 24(8): 833-836
- [14] 陈倩楠, 伍丽, 朱益民, 等. 肥胖者血清脂联素水平与代谢状况的关系[J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2021, 50(6): 778-782
- [15] 梁宇, 焦秀敏, 张星光, 等. 达格列净对超重 2 型糖尿病患者脂联素水平和体脂分布及骨矿含量的影响研究 [J]. 中国全科医学, 2021, 24(21): 2655-2660, 2668
- [16] 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
- [17] 庄伟, 王志强, 王正杰, 等. 利拉鲁肽对 2 型糖尿病患者血清 miRNA 表达及相关细胞信号通路蛋白的影响[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2022, 42(4): 307-311
- [18] 张咪, 梁伟, 许祥. 达格列净和西格列汀治疗超重及肥胖 2 型糖尿病的疗效及安全性对比[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(9): 1182-1186
- [19] 李丽莉, 冯翠娟, 冯克娜. 达格列净联合二甲双胍在肥胖 / 超重型 T2DM 中的应用及对肠道微生态, adiponin, chemerin, irisin 的影响 [J]. 河北医科大学学报, 2021, 42(11): 1266-1271
- [20] Zhao D, Liu H, Dong P. Liraglutide reduces systolic blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized trials[J]. Clin Exp Hypertens, 2020, 42(5): 393-400
- [21] 郭琼杰, 安迪, 王克华, 等. 达格列净联合利拉鲁肽强化降糖治疗对二甲双胍治疗失败的 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗、游离脂肪酸及过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 影响的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(7): 486-490
- [22] 王诗瀚, 林辉雄, 张泰胜, 等. 二甲双胍联合达格列净治疗 T2DM 合并 NAFLD 患者疗效及血清二肽基肽酶 4 和 C 肽变化 [J]. 实用肝脏病杂志, 2022, 25(3): 379-382
- [23] 曾俊, 代文雪, 梅希. 单药或二联口服降糖药治疗血糖控制不佳的老年 2 型糖尿病患者加用达格列净的疗效及安全性[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(6): 749-752
- [24] 刘烨, 王海宁. 2021 年 ADA/EASD《糖尿病缓解专家共识》与《2022 年 ADA 糖尿病指南: 2 型糖尿病的预防和治疗中肥胖与体重管理》解读 -- 糖尿病缓解的定义与治疗策略[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(5): 299-302
- [25] 中华医学会外科学分会甲状腺及代谢外科学组, 中国医师协会外科医师分会肥胖和糖尿病外科医师委员会. 中国肥胖及 2 型糖尿病外科治疗指南 (2019 版)[J]. 中国实用外科杂志, 2019, 39(4): 301-306

(上接第 2540 页)

- [18] Chalishazar MD, Wait SJ, Huang F, et al. MYC-Driven Small-Cell Lung Cancer is Metabolically Distinct and Vulnerable to Arginine Depletion[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(16): 5107-5121
- [19] Zhang Z, Zhang C, Yang Z, et al. m6A regulators as predictive biomarkers for chemotherapy benefit and potential therapeutic targets for overcoming chemotherapy resistance in small-cell lung cancer. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 190
- [20] Chen Z, Liu X, Shang X, et al. The diagnostic value of the combination of carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma-related antigen, CYFRA 21-1, neuron-specific enolase, tissue polypeptide antigen, and progastrin-releasing peptide in small cell lung cancer discrimination [J]. Int J Biol Markers, 2021, 36(4): 36-44
- [21] Fu L, Wang R, Yin L, et al. CYFRA21-1 tests in the diagnosis of non-small cell lung cancer: a meta-analysis [J]. Int J Biol Markers, 2019, 34(3): 251-261
- [22] 黄建成, 郭建峰, 吴水清, 等. 胃泌素释放肽前体、神经元特异性烯醇化酶、细胞角蛋白 19 片段、癌胚抗原及胃泌素释放肽前体及神经元特异性烯醇化酶联合检测对小细胞肺癌的诊断效能[J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(10): 1301-1304
- [23] 黄茉莉, 王卫阳. 血清细胞角蛋白 19 片段、神经元特异性烯醇化酶、鳞状上皮细胞癌抗原表达在早期肺癌与肺结核鉴别诊断中的应用观察[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(8): 916-919
- [24] Liu Y, Cao Y, He S, et al. Technical and Clinical Performance of Two Methods to Detect Squamous Cell Carcinoma Antigen Levels for Comparing Pathological Diagnosis Coincidence Rates in Lung, Cervical, and Head and Neck Cancers [J]. Clin Lab, 2020, 66(7): 1693-1697
- [25] Rajput PS, Khan SR, Singh P, et al. Treatment of Small Cell Lung Cancer with Lurbinectedin: A Review [J]. Anticancer Agents Med Chem, 2022, 22(5): 812-820
- [26] Nakao M, Fujita K, Suzuki Y, et al. Nab-paclitaxel Monotherapy for Relapsed Small Cell Lung Cancer: Retrospective Analysis and Review[J]. Anticancer Res, 2020, 40(3): 1579-1585
- [27] Obermayr E, Agreiter C, Schuster E, et al. Molecular characterization of circulating tumor cells enriched by a microfluidic platform in patients with small-cell lung cancer[J]. Cells, 2019, 8(8): 880
- [28] Tian Z, Liang C, Zhang Z, et al. Prognostic value of neuron-specific enolase for small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. World journal of surgical oncology, 2020, 18(1): 1-8
- [29] 赵宝祥, 李华, 张亚君, 等. 胃泌素释放肽前体、神经元特异性烯醇化酶和癌胚抗原在小细胞肺癌中的诊断价值[J]. 癌症进展, 2020, 18(10): 1012-1022
- [30] 张晓玲. 小细胞肺癌患者血清 NSE、SCC 的表达水平变化及其临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(5): 739-741