

胰高血糖素样肽-1 受体激动剂对 2 型糖尿病患者肾保护作用的有效性和安全性评价

刘骏泓^{1,2}, 高雅莉¹, 梁翠绿¹, 陈琪莹¹, 陈明珠³, 张吟^{1*}(1.福建医科大学附属第二医院药学部, 福建 泉州 362000; 2.福建医科大学药学院, 福州 350000; 3.泉州医学高等专科学校, 福建 泉州 362000)

摘要: 目的 系统评价胰高血糖素样肽-1 受体激动剂 (glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1RA) 对 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者的肾保护作用的有效性和安全性, 为临床提供循证依据。方法 计算机检索 PubMed、Embase、The Cochrane Library、Clinical Trials.gov、CNKI、WanFang Data 和 VIP 数据库, 并手工检索追溯纳入文献的参考文献, 收集单用 GLP-1RA 或者 GLP-1RA 联合其他常规药物 (试验组), 对比不加 GLP-1RA 或安慰剂的常规方法 (对照组) 治疗 T2DM 的随机对照试验 (randomized controlled trials, RCTs), 检索时限为建库至 2022 年 1 月 30 日。运用 RevMan 5.4 统计软件对纳入的资料进行 meta 分析。结果 共纳入 7 项研究, 其中试验组 7 985 例, 对照组 6 633 例。Meta 分析结果显示, 试验组显著降低肾脏复合终点事件发生率 [$Z=2.17$, $P=0.03$, $RR=0.79$, $95\%CI(0.64, 0.98)$]、尿蛋白/肌酐比 [$Z=11.66$, $P<0.00001$, $MD=-23.74$, $95\%CI(-27.73, -19.74)$]、新发大量蛋白尿发生率 [$Z=5.79$, $P<0.00001$, $MD=0.76$, $95\%CI(0.69, 0.83)$]、糖化血红蛋白 [$Z=12.76$, $P<0.00001$, $MD=-0.94$, $95\%CI(-1.09, -0.80)$] 和估算肾小球滤过率 [$P=0.0007$, $Z=3.39$, $MD=-7.37$, $95\%CI(-11.63, -3.10)$], 差异均有统计学意义; 有 1 项研究表明试验组显著降低 24 h 尿蛋白排泄率; 但在 2 组间急性肾衰竭发生率 [$Z=0.63$, $P=0.53$, $MD=1.13$, $95\%CI(0.78, 1.63)$] 方面无统计学差异。安全性方面, 除低血糖发生率没有统计学差异外, 试验组在腹泻、恶心、呕吐以及食欲下降的不良反应发生率均高于对照组, 差异具有统计学意义。结论 现有的研究证据表明, GLP-1RA 常见的不良反应为胃肠道反应且可耐受。与安慰剂或不使用 GLP-1RA 的常规治疗相比, GLP-1RA 对 T2DM 患者可能具有一定的肾保护作用, 该结论尚需大量的 RCTs 进一步验证。

关键词: 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂; 2 型糖尿病; 肾保护; meta 分析; 安全性评价; 随机对照试验

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2024)06-0823-11

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20224091

引用本文: 刘骏泓, 高雅莉, 梁翠绿, 等. 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂对 2 型糖尿病患者肾保护作用的有效性和安全性评价 [J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(6): 823-833.

Efficacy and Safety Evaluation of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists for Renal Protection in Patients with Type 2 Diabetes

LIU Junhong^{1,2}, GAO Yali¹, LIANG Cuili¹, CHEN Qiying¹, CHEN Mingzhu³, ZHANG Yin^{1*}(1.Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000, China; 2.Department of Pharmacy, Fujian Medical University, Fuzhou 350000, China; 3.Quanzhou Medical College, Quanzhou 362000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To systematically evaluate the efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA) in the renal protection of type 2 diabetes (T2DM) patients, and provide evidence for clinic. **METHODS** Computer retrieval of PubMed, Embase, The Cochrane Library, Clinical Trials.gov, CNKI, WanFang Data and VIP databases, and manual retrieval of the included references. Randomized controlled trials (RCTs) for T2DM using GLP-1RA alone or GLP-1RA in combination with other conventional agents (experimental group) versus conventional treatment without GLP-1RA or placebo (control group). The search period spanned from the establishment of the database to January 30, 2022. Meta-analysis of the included data was performed using RevMan 5.4 statistical software. **RESULTS** A total of 7 studies were included, including 7 985 cases in experimental group and 6 633 cases in control group. Meta-analysis showed that the experimental group significantly reduced the incidence of renal complex endpoint events [$Z=2.17$, $P=0.03$, $RR=0.79$, $95\%CI(0.64, 0.98)$], urinary albumin creatinine ratio [$Z=11.66$, $P<0.00001$, $MD=-23.74$, $95\%CI(-27.73, -19.74)$], incidence of new macroalbuminuria [$Z=5.79$, $P<0.00001$, $MD=0.76$, $95\%CI(0.69, 0.83)$], hemoglobin A1c [$Z=12.76$, $P<0.00001$, $MD=-0.94$, $95\%CI(-1.09, -0.80)$] and estimated glomerular

基金项目: 福建省卫生健康软科学项目 (2022RKA012); 泉州市高层次人才项目 (2022C029R)

作者简介: 刘骏泓, 男, 硕士生 E-mail: 1336619572@qq.com *通信作者: 张吟, 女, 博士, 副教授, 硕导 E-mail: zyin1973@163.com

filtration rate [$P=0.0007$, $Z=3.39$, $MD=-7.37$, $95\%CI(-11.63, -3.10)$], the differences were statistically significant. One study showed that the experimental group could significantly reduce 24-hour urinary albumin excretion rate. However, there was no significant difference in the incidence of acute renal failure between the two groups [$Z=0.63$, $P=0.53$, $MD=1.13$, $95\%CI(0.78, 1.63)$]. In terms of safety, except the incidence of hypoglycemia, the incidence of adverse reactions in the experimental group was higher than that in the control group, including diarrhea, nausea, vomiting and loss of appetite, with statistically significant differences.

CONCLUSION Existing research evidence shows that the common adverse reactions of GLP-1RA are gastrointestinal reactions and can be tolerated. Compared with placebo or conventional treatment without GLP-1RA, GLP-1RA may have a protective effect on the kidney of T2DM patients, and this conclusion needs to be further verified by RCTs.

KEYWORDS: glucagon-like peptide-1 receptor agonist; type 2 diabetes mellitus; renal protection; meta-analysis; safety evaluation; randomized controlled trial

糖尿病在中国现状十分严峻, 中国成人糖尿病患者人数 (1.41 亿) 位居世界第一, 糖尿病诊疗费用 (1 653 亿) 位居第二。其中, 中国糖尿病以 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 为主, T2DM 约占糖尿病发病人群 90%, 1 型糖尿病和其他类型糖尿病较少见^[1]。糖尿病的合并症复杂多样, 其中, 糖尿病肾脏疾病 (diabetic kidney disease, DKD) 是糖尿病患者最常见、危害最大的微血管并发症。约 20%~40% 的糖尿病患者合并有 DKD^[2], 中国糖尿病患者中 DKD 患病率约为 33.6%^[3]。同时, DKD 是引起终末期肾脏疾病 (end-stage renal disease, ESRD) 的主要原因, 全球约有 30%~50% 的 ESRD 是由 DKD 所致^[4-5]。DKD 已成为中国中老年人发生 ESRD 的首要原因^[6], 给中国医疗卫生体系带来了难以承受的负担。因此, 预防及延缓 DKD 的发生发展具有重要意义。FDA 要求 2008 年后上市的降糖药必须进行心血管结局试验, 而对于肾脏结局研究不是必须的, 因此与心血管研究成果相比, 当前降糖药在肾脏研究资料相对有限。目前降糖药物中已完成的以肾脏结局为主要终点的大型随机对照试验 (randomized controlled trials, RCTs) 仅有 CREDENCE 研究 (卡格列净)^[7] 和 DAPA-CKD 研究 (达格列净)^[8]。

研究降糖药对于肾脏功能的影响具有重要的临床意义。包括降糖药在内的大部分药物经过肾脏代谢, 糖尿病患者特别是合并慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 的患者在降糖药物的选择方面受到限制, 如在中重度肾功能损害的人群中二甲双胍酶 IV 抑制剂需减量使用, 应用二甲双胍会增加乳酸性酸中毒的风险等^[9]。因此临床亟需一类可用于肾功能损害人群且兼顾肾脏保护作用的降糖药物。在诸多降糖药中, 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂 (glucagon-like peptide-1 receptor

agonist, GLP-1RA) 是近年来降糖药物研发的一个热点^[10]。目前国内获批上市的 GLP-1RA 包括短效 GLP-1RA (如艾塞那肽、贝那鲁肽、利司那肽)、长效 GLP-1RA (如利拉鲁肽) 以及超长效 (即周制剂) GLP-1RA (如度拉糖肽、司美格鲁肽、聚乙二醇洛塞那肽、艾塞那肽微球等)。根据其分子结构特点, 本类药物还可以分为动物源性 GLP-1RA (exendin-4) 和人源性 GLP-1RA 两大类, 分类和特点见表 1, 肾保护作用 and 安全性信息见表 2^[11-12]。当前研究发现, GLP-1RA 除降糖作用外, 还可部分恢复胰岛 β 细胞功能、减重、改善血脂谱及降低血压。在糖尿病患者的临床试验中 GLP-1RA 显示出有延缓蛋白尿进展、降低进入 ESRD 风险的作用^[13]。但是到目前为止, GLP-1RA 类药物以肾脏硬终点为主要终点的研究结果未见报道, 肾脏结局仅作为次要终点或心-肾复合终点进行研究。例如, LEADER^[14] 和 SUSTAIN-6^[15] 2 项研究显示, 利拉鲁肽和司美格鲁肽可显著降低肾脏复合终点 (次要终点) 的发生风险。目前司美格鲁肽正在进行一项以肾脏复合终点为主要结局指标的 RCT (FLOW 试验, NCT03819153), 研究结果预计于 2024 年公布。与此同时, GLP-1RA 治疗过程中更容易出现腹泻、便秘、恶心、呕吐或腹胀等不良反应, 这限制了 GLP-1RA 在 T2DM 患者群体的应用。因此, 本研究还将对纳入的研究进行安全性评价。

鉴于目前 GLP-1RA 在 T2DM 患者肾保护方面证据尚不充分, 亟需更新的循证证据来为临床决策提供依据。因此, 本研究针对 GLP-1RA 对于 T2DM 患者肾保护方面进行有效性和安全性评价, 旨在明确 GLP-1RA 与 T2DM 患者肾保护作用和安全性的问题, 为 GLP-1RA 应用于临床提供更加全面、有力的依据。

表 1 GLP-1RA 的分类和特点

Tab. 1 Classification and characteristics of GLP-1RA

类型	药品	分子类型	与人同源性/%	$t_{1/2}$	剂型	给药频次	代谢方式
短效	艾塞那肽	exendin-4	53	2.4 h	注射剂	bid	肾脏/蛋白质分解
	贝那鲁肽	重组人GLP-1	100	11 min	注射剂	tid	肾脏
	利司那肽	改良exendin-4	50	3 h	注射剂	qd	肾脏/蛋白质分解
长效	利拉鲁肽	改良人GLP-1	97	13 h	注射剂	qd	尿液/粪便/蛋白质分解
超长效	度拉糖肽	改良人GLP-1	90	4.7 d	注射剂	qw	蛋白质分解
	艾塞那肽微球	exendin-4	53	2.4 h	注射剂	qw	肾脏/蛋白质分解
	聚乙二醇洛塞那肽	合成人GLP-1	—	144~155 h	注射剂	qw	肾脏
	司美格鲁肽	改良人GLP-1	94	7 d	注射剂	qw	尿液/粪便/蛋白质分解
	司美格鲁肽*	改良人GLP-1	94	7 d	口服*	qd	尿液/粪便/蛋白质分解

注：*司美格鲁肽口服剂型在国内未上市。

Note: *Oral dosage form of Semaglutide was not marketed in China.

表 2 GLP-1RA 的肾保护作用 and 安全性数据

Tab. 2 Renal protection and safety data of GLP-1RA

药品	不良反应		少见反应或罕见不良反应				具有潜在肾保护作用	降低复合肾脏终点	降低新发大量蛋白尿	降低尿蛋白/肌酐比
	胃肠道反应	低血糖事件	过敏反应(与人同源性呈负相关)	心率加快	注射部位反应	视网膜病变并发症				
艾塞那肽	常见	单用不增加风险		短暂增加			不详			
贝那鲁肽			较少见				不详			
利司那肽							√		√	√
利拉鲁肽			较少见	短暂增加			√	√	√	
度拉糖肽			较少见				√	√	√	√
艾塞那肽微球				昼夜心率持续增加	常见		√	√		
聚乙二醇洛塞那肽							不详			
司美格鲁肽			较少见	昼夜心率持续增加		视网膜病变一过性加重	√	√	√	√
司美格鲁肽*			较少见	不详	不存在		√	√		

注：*司美格鲁肽口服剂型在国内未上市。

Note: *Oral dosage form of Semaglutide was not marketed in China.

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 研究 GLP-1RA 用于 T2DM 患者治疗的 RCTs。语种限制为中文或英文。

1.1.2 研究对象 T2DM 合并或不合并 DKD 的患者，年龄、性别、病程不限。

1.1.3 干预措施 对照组采用常规治疗或安慰剂治疗；试验组单用 GLP-1RA 或者 GLP-1RA 联合其他常规药物治疗；干预措施疗程不受限制。常规治疗包括但不限于口服降糖药、注射胰岛素、运动治疗、饮食干预等。

1.1.4 结局指标 ①估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 的变化值

[mL·(min·1.73 m²)⁻¹]; ②肾脏复合终点; ③24 h 尿白蛋白排泄率 (24-hour urinary albumin excretion rate, UAER) 的变化率 (%); ④随机尿白蛋白/肌酐比 (urinary albumin creatinine ratio, UACR) 的变化值 (mg·g⁻¹); ⑤糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c) 变化率 (%); ⑥新发大量蛋白尿事件发生率 (%); ⑦急性肾功能衰竭发生率 (%); ⑧报告的不良反应发生率 (%)。

1.1.5 排除标准 ①研究类型为非 RCT 研究; ②无法获取全文的文献; ③未报道以上任一结局指标的研究; ④非中、英文文献; ⑤与肾结局无关的试验; ⑥综述以及动物实验; ⑦同一试验的亚组分析或者重复分析。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Clinical Trials.gov 网站、CNKI、WanFang 和 VIP 数据库，搜集 GLP-1RA 治疗 T2DM 的 RCT，检索时限均从建库至 2022 年 1 月 30 日。此外，追溯纳入文献的参考文献，以补充获取相关文献。检索采取主题词和自由词相结合的方式。

检索关键词包括中文检索词：GLP-1 类似物、GLP-1 受体激动剂、胰高血糖素样肽-1、胰升糖素样肽-1、度拉糖肽、艾塞那肽、利拉鲁肽、司美格鲁肽、索马鲁肽、肠促胰岛素、2 型糖尿病、非胰岛素依赖糖尿病、糖尿病肾病等；英文检索词：glucagon like peptide-1、liraglutide、exenatide、semaglutide、dulaglutide、type 2 diabetes、noninsulin dependent diabetes mellitus、randomized controlled trials、diabetic kidney disease 等。

1.3 文献筛选和资料提取

由 2 位研究员独立筛选文献、提取资料并交叉核对，如遇分歧，则咨询第三方协助判断。文献筛选时首先阅读文题和摘要，在排除明显不相关的文献后，进一步阅读全文，以确定最终是否纳入。资料提取主要包括：①研究所包含的基本信息，包括研究主题、第一作者、发表的期刊和年份等；②样本量及受试者的基线特征，包括年龄、性别、身体质量指数 (body mass index, BMI) 等；③干预措施、随访时间；④偏倚风险评估的关键要素；⑤关注的结局指标。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由 2 名研究者独立评价纳入研究的偏倚风险，并交叉核对结果。偏倚风险评价采用 Cochrane 手册 5.1.0 推荐的 RCT 偏倚风险评估工具。评价方法的条目包括：①随机分配方案的产生 (选择偏倚)；②分配隐蔽 (选择偏倚)；③对患者和医师实施盲法 (实施偏倚)；④对结果评价实施盲法 (测量偏倚)；⑤不完整的结果数据 (损耗偏倚)；⑥选择性结果报告 (报告偏倚)；⑦其他偏倚。

1.5 统计学分析

采用 RevMan 5.4 软件进行统计分析。计量资料采用均数差 (mean difference, MD) 为效应分析统计量，二分类变量采用风险比 (risk ratio, RR) 为效应分析统计量，各效应量均提供其

95% 可信区间 (confidence interval, CI)。纳入研究结果间的异质性采用 I^2 检验进行分析 (检验水准为 $\alpha=0.1$)，同时结合 I^2 定量判断异质性大小。若各研究结果间无统计学异质性 ($I^2<50\%$)，则采用固定效应模型进行 meta 分析；若各研究结果间存在统计学异质性 ($I^2>50\%$)，则采用随机效应模型进行 meta 分析。Meta 分析的水准设为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

共检索到相关文献 13 424 篇。利用 EndNote X9 文献管理软件去重后剩余 4 057 篇，阅读浏览标题和摘要后剔除与主题明显不相关的文献 4 015 篇，进一步细致阅读全文，根据纳入排除标准剔除文献 35 篇，最终纳入中文文献 2 篇和英文文献 5 篇。具体文献筛选流程及结果见图 1。

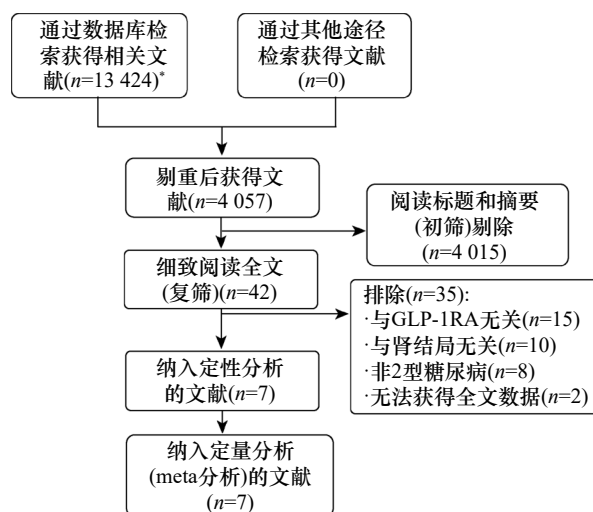


图 1 文献筛选流程及结果

*所检索的数据库及检出文献数具体如下：PubMed($n=2312$)、Embase($n=999$)、The Cochrane Library($n=744$)、CNKI($n=2250$)、WanFang($n=3925$)、VIP($n=2280$)、Clinical Trials.gov($n=914$)。

Fig. 1 Literature screening process and results

*Databases searched and the number of articles detected were as follows: PubMed($n=2312$), Embase($n=999$), The Cochrane Library($n=744$), CNKI($n=2250$), WanFang($n=3925$), VIP($n=2280$), Clinical Trials.gov ($n=914$).

2.2 纳入研究的基本特征

7 篇 RCTs 研究^[16-22]，共纳入 14 618 例患者，其中试验组 7 985 例，对照组 6 633 例，试验组均接受 GLP-1RA 治疗。纳入研究的基线特征见表 3。

2.3 偏倚风险评价结果

纳入研究^[16-22]均为 RCTs。6 项研究提及了具体的随机方法，3 项研究报告^[16-17,19]的随机方法为

表 3 纳入研究基本信息

Tab. 3 General information of included studies

第一作者/ 发表年份	例数		干预措施		随访时间	年龄/岁		BMI		结局指标
	对照组	试验组	对照组	试验组		对照组	实验组	对照组	试验组	
Gerstein 2021 ^[16]	1 359	2 717	安慰剂	艾匹那肽 2 mg qw ih 4周 随后4/6 mg qw ih至结束	长期随访 至结束	64.4±8.3	64.6±8.2	NI	NI	②⑥⑦⑧
Gerstein 2019 ^[17]	4 952	4 949	安慰剂	度拉糖肽1.5 mg qw ih	长期随访 至结束	66.2±6.5	66.2±6.5	32.3±5.8	32.3±5.7	②⑥⑧
Von 2017 ^[18]	32	27	安慰剂	利拉鲁肽 0.6 mg qd ih前7天 1.2 mg qd ih 第8~14天 1.8 mg qd ih后10周	12周	66±7.0	65±7.0	31.5±4.8	31.9±5.0	①③⑤⑧
Mosenzon 2019 ^[19]	161	163	安慰剂	司美格鲁肽 3 mg po qd 前3周 7 mg po qd 第4~7周 14 mg po qd 第8周至结束	26周	70±8.0	71±8.0	32.6±5.5	32.2±5.4	⑤⑦⑧
Van 2021 ^[20]	17	17	安慰剂	艾塞那肽 5 µg ih bid 前4周 10 µg ih bid 第5周至结束	16周	61.5±7.2	65±5.8	31.5±5.7	32.7±5.1	①
阮毅2021 ^[21]	62	62	注射胰岛素或口服降糖药物	额外增加利拉鲁肽 0.6 mg qd ih第1周 1.2 mg qd ih 第2周 1.8 mg qd ih至结束	8周	72.0±3.9	72.3±3.8	NI	NI	④⑤
马丽敏2021 ^[22]	50	50	甘精胰岛素 0.2 IU·(kg·d) ⁻¹	利拉鲁肽 0.6 mg qd ih 第1周 1.2 mg qd ih 第2周 最大剂量≤1.8 mg至结束	8周	46.32±5.10	46.27±5.08	NI	NI	①④⑤⑧

注：①eGFR的变化值；②肾脏复合终点；③24 h UAER的变化率；④UACR变化值；⑤HbA1c变化率；⑥新发大量蛋白尿事件发生率；⑦急性肾功能衰竭发生率；⑧报告的不良反应发生率。NI-未提及。
Note: ①change value of eGFR; ②renal composite endpoint; ③rate of change of 24 h UAER; ④UACR change value; ⑤HbA1c change rate; ⑥incidence of newly occurring proteinuria events; ⑦incidence of acute renal failure; ⑧reported incidence of adverse reactions. NI-not mentioned.

“交互式网络响应系统”随机化分配；2项研究^[21-22]提及“随机数表法”分组；1项研究^[20]提及“计算机生成的数字”分组；1项研究^[18]未提及具体的随机方法。6项研究^[16-21]提及分配序列隐藏；4项研究^[17-20]提及受试者和研究者施盲；5项研究^[16-20]提及了结局盲法；6项研究研究数据^[16-21]完整；5项研究^[16-20]没有选择性报道，5项研究^[16-17,19,20,22]其他偏倚不明确。具体偏倚风险评价结果见图2。

2.4 纳入文献 meta 分析结果

7项研究从8种不同的终点结局报告了试验组与对照组治疗后的变化情况。

2.4.1 肾保护作用的有效性分析

2.4.1.1 eGFR 的变化值 有3项研究^[18,20,22](193例)报道了T2DM患者治疗前后eGFR的变化情况，其中试验组94例，对照组99例。各项研

究间存在异质性 ($P=0.11$, $I^2=54\%$)，故采用随机效应模型进行 meta 分析。Meta 分析结果显示，试验

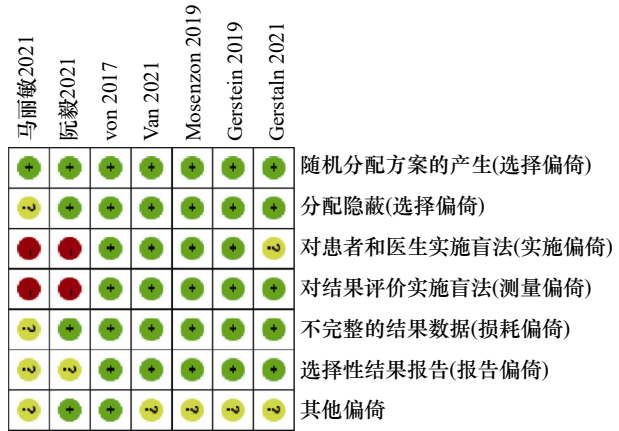


图2 纳入研究的风险偏倚评估
Fig. 2 Assessment of risk bias in included studies

组与对照组对 eGFR 的影响存在差异, 试验组较对照组 eGFR 下降, 2 组间差异具有统计学意义 [$P=0.0007$, $Z=3.39$, $MD=-7.37$, $95\%CI(-11.63, -3.10)$]. 对应的 meta 分析结果见图 3。

2.4.1.2 肾脏复合终点 有 2 项研究^[16-17] (13 977 例) 报道了 T2DM 患者治疗前后肾脏复合终点的变化情况, 其中试验组 7 666 例, 对照组 6 311 例。各项研究间存在显著异质性 ($P=0.01$, $I^2=84\%$), 故采用随机效应模型进行 meta 分析。Meta 分析结果显示, 试验组的肾脏复合终点事件发生风险低于对照组, 2 组间差异有统计学意义 [$Z=2.17$, $P=0.03$, $RR=0.79$, $95\%CI(0.64, 0.98)$]. 对应的 meta 分析结果见图 4。

2.4.1.3 24 h UAER 的变化率 Von 等^[18] 文献报道了治疗前后 24 h UAER 的变化情况, 试验组 UAER 减少 26%, 对照组增加 9%, 试验组降低 UAER 效果优于对照组。

2.4.1.4 UACR 的变化值 有 2 项研究^[21-22] (224 例) 报道了 T2DM 患者治疗前后 UACR 的变化情况, 其中试验组 112 例, 对照组 112 例。2 项

研究之间无异质性 ($P=0.41$, $I^2=0\%$), 故采用固定效应模型进行 meta 分析。Meta 分析结果显示, 试验组降低 UACR 效果优于对照组, 2 组间差异具有统计学意义 [$Z=11.66$, $P<0.00001$, $MD=-23.74$, $95\%CI(-27.73, -19.74)$]. 对应的 meta 分析结果见图 5。

2.4.1.5 HbA1c 的变化值 有 4 项研究^[18-19,21-22] (602 例) 报道了 T2DM 患者治疗前后 HbA1c 的变化情况, 其中试验组 302 例, 对照组 300 例。4 项研究之间异质性较低 ($P=0.29$, $I^2=21\%$), 故采用固定效应模型进行 meta 分析。Meta 分析结果显示, 试验组降低 HbA1c 效果优于对照组, 2 组间差异具有统计学意义 [$Z=12.76$, $P<0.00001$, $MD=-0.94$, $95\%CI(-1.09, -0.80)$]. 对应的 meta 分析结果见图 6。

2.4.1.6 新发大量蛋白尿事件发生率 有 2 项研究^[16-17] (13 977 例) 报道了 T2DM 患者治疗期间新发大量蛋白尿事件发生的情况, 其中试验组 7 666 例, 对照组 6 311 例。2 项研究之间异质性较低 ($P=0.05$, $I^2=1\%$), 故采用固定效应模型进行

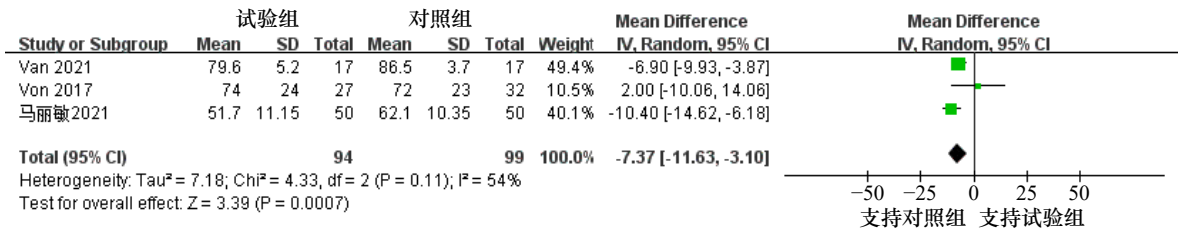


图 3 eGFR 的变化值的比较森林图

Fig. 3 Forest plot of comparison of changes in eGFR

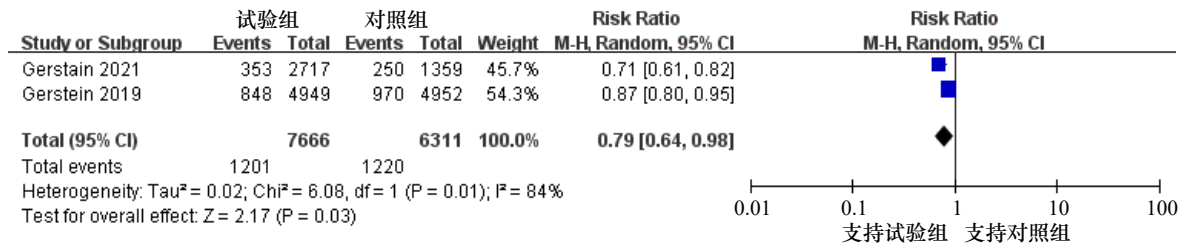


图 4 肾脏复合终点的比较森林图

Fig. 4 Forest plot of comparison of changes in composite renal endpoint

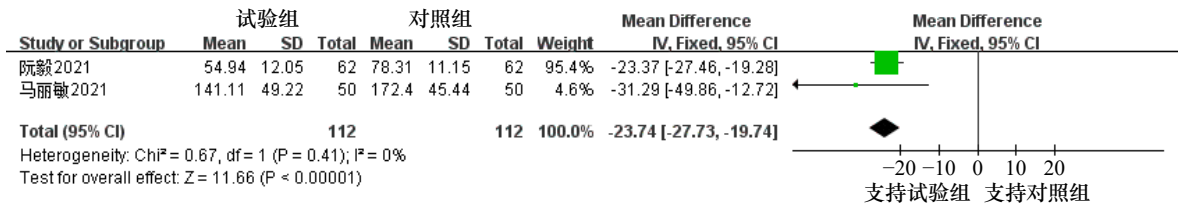


图 5 24 h UACR 的变化值的比较森林图

Fig. 5 Forest plot of comparison of changes in 24 h UACR

meta 分析。Meta 分析结果显示, 试验组新发大量蛋白尿事件发生率低于对照组, 2 组间差异具有统计学意义 [$Z=5.79$, $P<0.000\ 01$, $MD=0.76$, $95\%CI(0.69, 0.83)$]。对应的 meta 分析结果见图 7。

2.4.1.7 急性肾脏衰竭发生率 有 2 项研究^[16,19] (4 400 例) 报道了 T2DM 患者治疗前后急性肾脏衰竭发生的变化情况, 其中试验组 2 880 例, 对照组 1 520 例。2 项研究之间无异质性 ($P=0.93$, $I^2=0\%$), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析结果显示, 试验组和对照组急性肾脏衰竭发生率相近, 2 组间差异没有统计学意义 [$Z=0.63$, $P=0.53$, $MD=1.13$, $95\%CI(0.78, 1.63)$]。对应的 meta 分析结果见图 8。

2.4.2 安全性分析 7 项研究中有 5 项研究^[16-19,22] (14 460 例) 报道了 GLP-1RA 治疗前后不良反应的发生情况, 其中试验组 7 906 例, 对照组 6 554 例。将安全性分为胃肠道方面与营养和代谢不良反应两大方面进行 meta 分析。对应的 meta 分析结果

见图 9。

此外, Gerstein 等^[17] 还报告了眼部疾病、神经系统和感染等不良反应, 差异均不具有统计学意义; 马丽敏等^[22] 的研究额外报告了皮肤湿疹的不良反应, 差异不具有统计学意义 ($P=0.315$)。

2.4.2.1 胃肠道不良反应发生率

2.4.2.1.1 腹泻不良反应发生率 有 5 项研究^[16-19,22] 报道了 T2DM 患者治疗前后腹泻不良反应发生率, 其中试验组 7 906 例, 对照组 6 554 例。各项研究间异质性较低 ($P=0.28$, $I^2=22\%$), 故采用固定效应模型进行 meta 分析。Meta 分析结果显示, 试验组的腹泻不良反应发生率高于对照组, 2 组间差异有统计学意义 [$Z=8.83$, $P<0.000\ 01$, $RR=1.60$, $95\%CI(1.44, 1.77)$]。

2.4.2.1.2 呕吐不良反应发生率 有 4 项研究^[16-19] 报道了 T2DM 患者治疗前后呕吐不良反应发生率, 其中试验组 7 856 例, 对照组 6 504 例。各项研究间异质性较高 ($P=0.004$, $I^2=77\%$), 故采用随

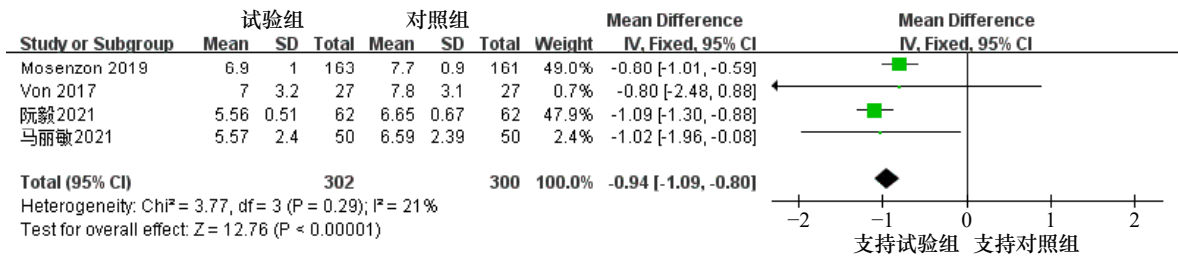


图 6 HbA1c 的变化值的比较森林图

Fig. 6 Forest plot of comparison of changes in HbA1c

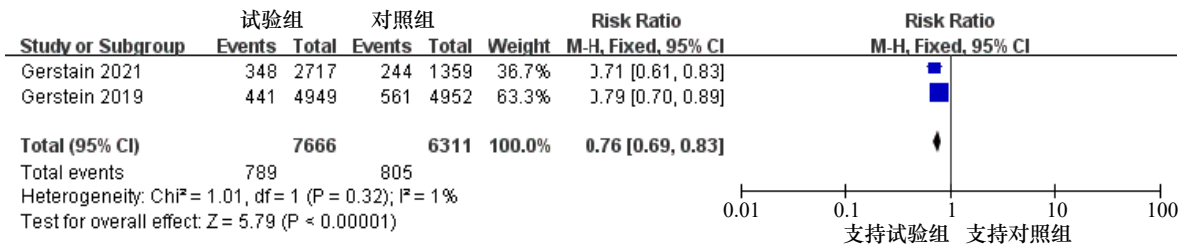


图 7 新发大量蛋白尿事件发生率的比较森林图

Fig. 7 Forest plot of comparison of the incidence of new massive albuminuria events

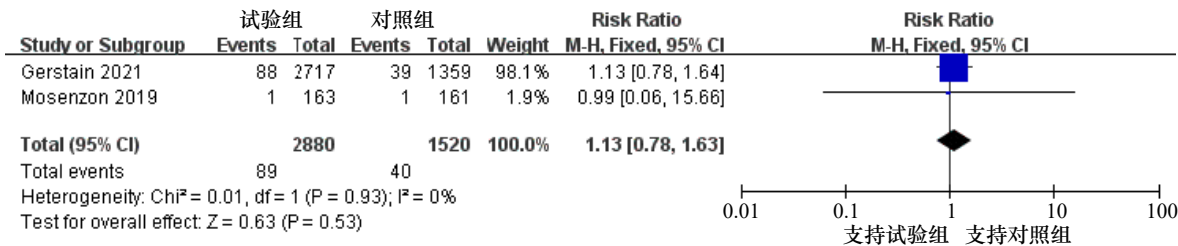
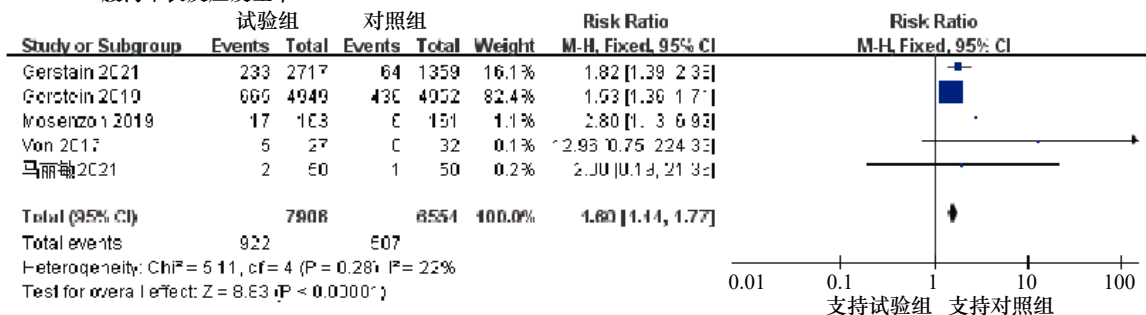


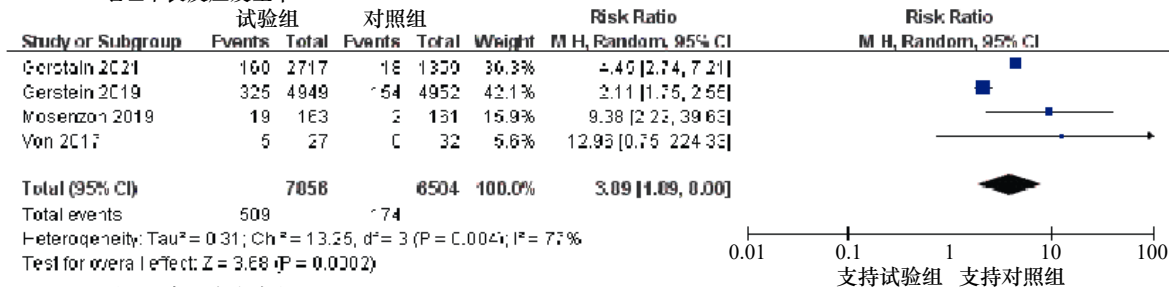
图 8 急性肾脏衰竭发生率的比较森林图

Fig. 8 Forest plot of comparison of the incidence of acute renal failure

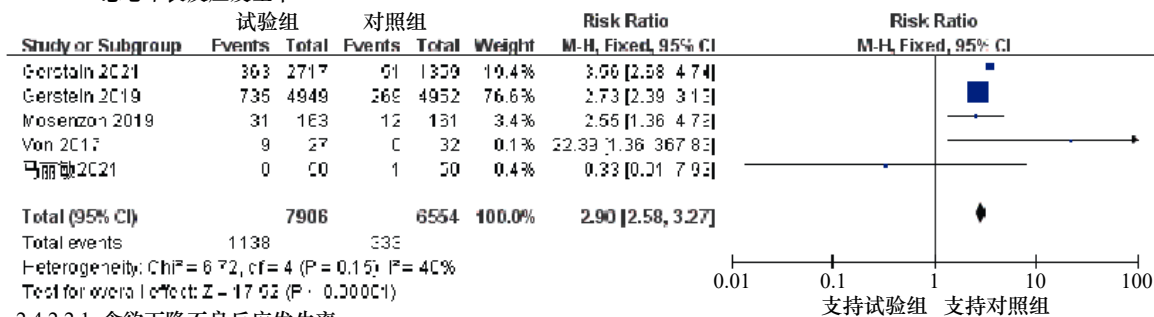
2.4.2.1.1 腹泻不良反应发生率



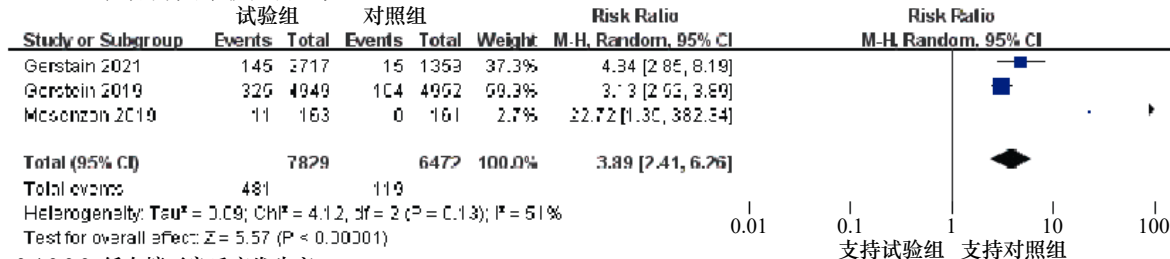
2.4.2.1.2 呕吐不良反应发生率



2.4.2.1.3 恶心不良反应发生率



2.4.2.2.1 食欲下降不良反应发生率



2.4.2.2.2 低血糖不良反应发生率

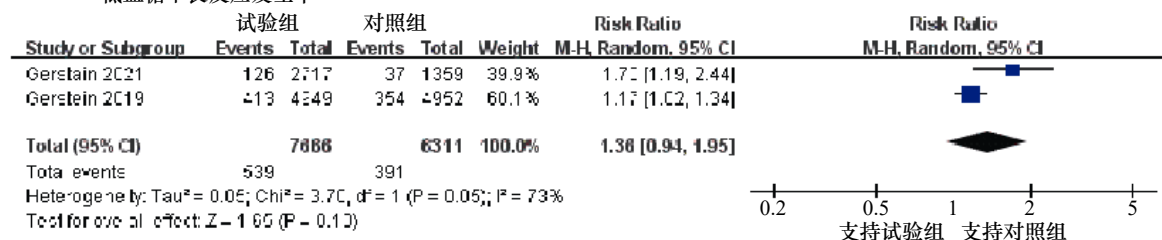


图9 不良反应发生率的比较森林图

Fig. 9 Forest plot of comparison of incidence of adverse reactions

机效应模型进行 meta 分析。Meta 分析结果显示，试验组的呕吐不良反应发生率高于对照组，2 组间差异有统计学意义 [$Z=3.68$, $P=0.0002$, $RR=3.89$, $95\%CI(1.89, 8.00)$]。

2.4.2.1.3 恶心不良反应发生率 有 5 项研究报

道^[16-19,22]了 T2DM 患者治疗前后恶心不良反应发生率，其中试验组 7 906 例，对照组 6 554 例。各项研究间异质性较低 ($P=0.15$, $I^2=40\%$)，故采用固定效应模型进行 meta 分析。Meta 分析结果显示，试验组的呕吐不良反应发生率高于对照组，2 组间

差异有统计学意义 [$Z=17.52$, $P<0.000\ 01$, $RR=2.90$, $95\%CI(2.58, 3.27)$]。

2.4.2.2 营养和代谢不良反应发生率

2.4.2.2.1 食欲下降不良反应发生率 有3项研究^[16-17,19]报道了T2DM患者治疗前后食欲下降不良反应情况,其中试验组7 829例,对照组6 472例。各项研究间存在一定异质性($P=0.13$, $I^2=51\%$),故采用随机效应模型进行meta分析。Meta分析结果显示,试验组的食欲下降不良反应发生率高于对照组,2组间差异有统计学意义 [$Z=5.57$, $P<0.000\ 01$, $RR=3.89$, $95\%CI(2.41, 6.26)$]。

2.4.2.2.2 低血糖不良反应发生率 有2项研究^[16-17]报道了T2DM患者治疗前后低血糖不良反应情况,其中试验组7 666例,对照组6 311例。各项研究间存在显著异质性($P=0.05$, $I^2=73\%$),故采用随机效应模型进行meta分析。Meta分析结果显示,2组间差异不具有统计学意义 [$Z=1.65$, $P=0.10$, $RR=1.36$, $95\%CI(0.94, 1.95)$]。

3 讨论

经过降糖治疗,糖尿病可以缓解但不能阻止进行性肾损伤的发生并发展为DKD^[2]。DKD的发病机制尚不清楚,当前研究认为其与微循环障碍和代谢紊乱有关^[23]。几项体外实验和动物研究^[24-25]证实了GLP-1RA对于糖尿病患者肾功能具有保护作用。近年来,该类药物的肾保护作用^[26-27]逐渐被认识。前人的研究似乎很好地预示着GLP-1RA应用于DKD的美好前景,然而,现有结论并不能完全解释GLP-1RA的肾脏保护作用。大量RCTs以及心血管结局试验的次要终点或探索性终点分析结果提示,GLP-1RA可以减少T2DM患者尿蛋白排泄,从而带来潜在的肾脏获益,但在延缓肾损害方面没有实质性定论。真实世界研究的结果对于肾保护的作用也存在较大争议,2项^[28-29]来自美国的真实世界研究报告指出,使用GLP-1RA与其他降糖药物相比,eGFR下降幅度较小 $[-0.80$ vs $-1.03\ mL\cdot(\min\cdot 1.73\ m^2)^{-1}]$ 。而瑞典的一项全国性观察性研究发现^[30],使用GLP-1RA与SGLT-2i治疗T2DM相比,在微量或大量白蛋白尿发生率方面没有显著差异,对没有显著性差异的结果进行进一步分析后,该研究绝大多数数据的结果更倾向于SGLT-2i具有肾保护作用的结论。

就指南而言,目前对于GLP-1RA具有肾保护

作用的观点仍存在一些争议,有待进一步探讨和研究。尽管中国GLP-1RA临床专家共识^[27]认为GLP-1RA可减少尿蛋白排泄量,从而对肾脏产生潜在保护作用,CKD患者可以考虑使用GLP-1RA治疗。然而,美国糖尿病协会和欧洲糖尿病研究协会共同报告^[31]指出,GLP-1RA可能只对严重白蛋白尿产生影响,而不是对硬肾终点产生影响,更鼓励GLP-1RA在减重方面的应用,而不建议应用CKD的肾损害的预防。因此,需要更加谨慎地对待GLP-1RA对于肾脏保护的结论。需要进一步的研究来验证其确切的肾脏保护机制和作用。

总之,目前有限的机制探索和模糊的研究结论不足以充分解释GLP-1RA的肾保护作用,这一尴尬的现状大大地限制了GLP-1RA在T2DM合并DKD患者中的应用。临床亟需进一步的循证依据来指导GLP-1RA的临床运用,为进一步明确GLP-1RA对T2DM患者的肾保护效果,开展了本系统评价。本研究通过系统评价的方法,针对GLP-1RA对T2DM患者肾保护作用进行分析和安全性评价,具有一定的创新探索意义。

本研究共纳入了7项关于GLP-1RA治疗T2DM的RCTs,meta分析结果表明,与对照组相比,试验组使用GLP-1RA能显著降低UAER、UACR、HbA1c水平,试验组的肾脏复合终点事件、新发大量蛋白尿事件发生风险低于对照组;而在急性肾脏衰竭发生率方面,未见2组具有统计学差异;但在eGFR的变化值方面,试验组eGFR值低于对照组,差异具有统计学意义。

eGFR水平下降是ESRD重要的独立危险因素,可作为评估DKD进展相关研究的替代终点;UACR改变与随访中ESRD的发生风险呈持续相关;而UAER与UACR对DKD的诊断价值相当,UACR变异较大时可以用UAER进行补充分析;HbA1c为长期控制血糖的金标准,能客观反映血糖平均水平和总体变化趋势,稳定的血糖控制能够延缓ESRD的发生发展^[9,32];急性肾衰竭发生率是药物肾损害的独立参考依据。本次研究纳入的7项肾保护作用的有效性结局指标中,除被近来循证医学关注较多的肾脏复合结局和新发大量蛋白尿事件外,其中eGFR、UACR、UAER、HbA1c这4项结局指标与ESRD发生发展密切相关,也较好地反应了肾脏的生理状况。本研究创

新性地整合 eGFR、UACR、UAER、HbA1c 等指标对 T2DM 肾结局进行 meta 分析。本研究结果表明,除 eGFR 指标外,其余指标显示 GLP-1RA 治疗组相比对照组具有肾功能的改善,提示 GLP-1RA 具有肾保护的作用。

笔者所在团队注意到在 eGFR 变化值方面,试验组的 eGFR 显著低于对照组。在一些 SGLT-2i 的研究中,已经观察到 SGLT-2i 使用后 eGFR 的早期(1~2 个月)降低。eGFR 的显著降低可能并不意味着肾小球功能的受损,而是一种血流动力学的效应,并被认为与改善肾脏预后有关^[33],猜测 GLP-1RA 可能还存在与肾小球高滤过相关的抑制作用,体现的总效应为 eGFR 降低。分析了纳入 eGFR 变化值的 3 项研究^[18,20,22],推测 GLP-1RA 与 SGLT-2i 早期的 eGFR 下降情况相似,存在后期 eGFR 恢复的可能性,由于纳入的研究试验周期较短(8 周、12 周和 16 周),对于 eGFR 的远期获益尚不得而知,亟待大规模的研究来印证这个猜想。其中比较特别的是, Van 等^[20]的研究有 2 套 eGFR 估算公式,基于肌酐计算的 eGFR 在试验组中下降,而试验组胱抑素 C 计算的 eGFR 与安慰剂相比并没有统计学差异,与基线相比还有些许升高,但由于试验数据在原文中并未披露,本研究无法获得胱抑素 C 估算的 eGFR 相应数据进行分析。

在 HbA1c 的变化的结局指标中, Von 等^[18]的研究采用的单位是“mmol/mol”,本研究根据美国国家糖化血红蛋白标准化计划及国际临床化学与医学实验室联盟对糖化血红蛋白的测定的换算公式将单位“mmol/mol”转化为“%”,通过转化后,均数能够很好的反映结果,但标准差(SD=3.2)被人为意外扩大了,这使得该研究^[18]HbA1c 的变化的 meta 分析权重被低估了(Weight=0.7%)。

安全性分析方面, GLP-1RA 除了低血糖的不良反应没有统计学差异外, GLP-1RA 治疗组人群在腹泻、恶心、呕吐以及食欲下降的不良反应发生率显著高于对照组人群。本研究发现与临床实践相符,总体表现多为轻、中度且为一过性,多数患者可以耐受。

在说明书部分,笔者所在团队还注意到 GLP-1RA 的说明书中有增加甲状腺 C 细胞肿瘤和胰腺炎的风险。临床前研究表明^[34],在啮齿类动物试验中,给予 GLP-1 类似物的小鼠甲状腺 C 细胞肿

瘤发生率更高,原因可能是啮齿动物的 C 细胞 GLP-1 受体表达较高。与啮齿类动物相比,健康人类 C 细胞几乎不表达 GLP-1 受体。因此,有甲状腺髓样癌病史或家族史患者体内存在过表达 GLP-1 受体的 C 细胞,是使用 GLP-1RA 的禁忌证。一项荟萃分析显示^[35], GLP-1 受体激动剂没有增加或降低甲状腺癌的发生率。同样地,临床前研究也有发现 GLP-1RAs 诱导胰腺炎^[36],但目前 meta 分析和 CVOT 研究均显示^[11],与安慰剂相比, GLP-1RA 治疗并未增加急性胰腺炎的发生风险。出于安全性考虑,不推荐有胰腺炎病史或高风险的 T2DM 患者使用 GLP-1RA。总之,目前无法得出 GLP-1RA 导致胰腺炎和 C 细胞肿瘤的确切结论。

本研究为 GLP-1RA 在 T2DM 患者的肾保护应用提供了一定的循证证据,但也存在一些不足:①本研究纳入的 RCT 语种限制为中英文,存在着语言偏倚;②纳入的 RCTs 研究数据有限,不能进行多层次的亚组分析和异质性评价。尤其是当前以肾脏结局为指标的 RCTs 较少,无法进行肾脏保护作用的强弱的分析;③存在一些不可避免异质性,例如入组方案、诊疗周期和随访时间的差异等。鉴于上述情况,期待今后研究能够更加具体、详尽地报告各数据以便于进一步的研究。

综上所述, GLP-1RA 对 T2DM 患者的肾保护作用优于安慰剂和不使用 GLP-1RA 的常规治疗。在安全性方面, GLP-1RA 不引起明显的低血糖反应,但胃肠道不良反应较为明显,如可耐受则可继续使用。在常规降糖方案的基础上加用 GLP-1RA 治疗,能够减少 DKD 的发生和进展。但就目前现有的资料而言,该结论尚不充分,仍需后续大规模、多中心,且采用肾脏终点结局为主要指标的大型 RCTs 进行论证。

REFERENCES

- [1] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022(183): 109119.
- [2] AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE. Chronic kidney disease and risk management: Standards of medical care in diabetes-2022[J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(Suppl 1): S175-S184.
- [3] YANG W Y. Epidemiology and trends in diabetes in China[J]. *Sci Sin(中国科学:生命科学)*, 2018, 48(8): 812-819.
- [4] RUIZ-ORTEGA M, RODRIGUES-DIEZ R R, LAVOZ C, et

- al. Special issue "diabetic nephropathy: Diagnosis, prevention and treatment"[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(3): 813.
- [5] WAKASUGI M, NARITA I. Lifetime and age-conditional risk estimates of end-stage kidney disease requiring maintenance dialysis in Japan[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2020, 24(6): 518-525.
- [6] HOU J H, ZHU H X, ZHOU M L, et al. Changes in the spectrum of kidney diseases: An analysis of 40, 759 biopsy-proven cases from 2003 to 2014 in China[J]. *Kidney Dis*, 2018, 4(1): 10-19.
- [7] RUILOPE L M, AGARWAL R, ANKER S D, et al. Design and baseline characteristics of the finerenone in reducing cardiovascular mortality and morbidity in diabetic kidney disease trial[J]. *Am J Nephrol*, 2019, 50(5): 345-356.
- [8] HEERSPIK H J L, STEFÁNSSON B V, CORREA-ROTTER R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15): 1436-1446.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南 (2021 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(8): 762-784.
- [10] ZHAO Y Z, DU J. Research progress of GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes mellitu[J]. *Geriatr Res(老年医学研究)*, 2021, 2(3): 55-60.
- [11] 广东省药学会. 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂 (GLP-1RA) 临床应用医药专家共识[J/OL]. 今日药学, (2023-04-21) [2023-05-02]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1650.R. 2023 0421. 0935.004.html>.
- [12] JI L N, ZOU D J, HONG T P, et al. Expert guidance on clinical application of GLP-1 receptor agonist[J]. *Chin J Diabetes(中国糖尿病杂志)*, 2018, 26(5): 353-361.
- [13] MUSKIET M H A, TONNELJCK L, SMITS M M, et al. GLP-1 and the kidney: From physiology to pharmacology and outcomes in diabetes[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(10): 605-628.
- [14] ZINMAN B, NAUCK M A, BOSCH-TRABERG H, et al. Liraglutide and glycaemic outcomes in the LEADER trial[J]. *Diabetes Ther*, 2018, 9(6): 2383-2392.
- [15] MARSO S P, BAIN S C, CONSOLI A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1834-1844.
- [16] GERSTEIN H C, SATTAR N, ROSENSTOCK J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with efglenatide in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(10): 896-907.
- [17] GERSTEIN H C, COLHOUN H M, DAGENAIS G R, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: An exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10193): 131-138.
- [18] VON SCHOLTEN B J, PERSSON F, ROSENLUND S, et al. The effect of liraglutide on renal function: A randomized clinical trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(2): 239-247.
- [19] MOSENZON O, BLICHER T M, ROSENLUND S, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): A placebo-controlled, randomised, phase 3a trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(7): 515-527.
- [20] VAN RUITEN C C, VAN DER AART-VAN DER BEEK A B, IJZERMAN R G, et al. Effect of exenatide twice daily and dapagliflozin, alone and in combination, on markers of kidney function in obese patients with type 2 diabetes: A prespecified secondary analysis of a randomized controlled clinical trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(8): 1851-1858.
- [21] RUAN Y, LI J, HUANG X R. Clinical analysis of liraglutide in the treatment of early type 2 diabetic nephropathy in elderly[J]. *Pract Geriatr(实用老年医学)*, 2021, 35(6): 568-571.
- [22] MA L M. Effect of adjuvant therapy with liraglutide on serum inflammatory factors and renal function in patients with diabetic nephropathy[J]. *Clin Res(临床研究)*, 2021, 29(9): 70-72.
- [23] ZHU H P, TU X W. Research progress on early diagnostic markers of diabetic nephropathy[J]. *Beijing Med J(北京医学)*, 2017, 39(11): 1153-1155.
- [24] PARK C W, KIM H W, KO S H, et al. Long-term treatment of glucagon-like peptide-1 analog exendin-4 ameliorates diabetic nephropathy through improving metabolic anomalies in db/db mice[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(4): 1227-1238.
- [25] YIN Q H, ZHANG R, LI L, et al. Exendin-4 ameliorates lipotoxicity-induced glomerular endothelial cell injury by improving ABC transporter A1-mediated cholesterol efflux in diabetic apoE knockout mice[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(51): 26487-26501.
- [26] RENNER S, BLUTKE A, STRECKEL E, et al. Incretin actions and consequences of incretin-based therapies: Lessons from complementary animal models[J]. *J Pathol*, 2016, 238(2): 345-358.
- [27] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会糖尿病学分会. 胰高血糖素样肽-1(GLP-1) 受体激动剂用于治疗 2 型糖尿病的临床专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(11): 836-846.
- [28] BOYE K S, BOTROS F T, HAUPT A, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist use and renal impairment: A retrospective analysis of an electronic health records database in the U. S. population[J]. *Diabetes Ther*, 2018, 9(2): 637-650.
- [29] BOYE K S, MODY R, WU J M, et al. Effects of dulaglutide and insulin glargine on estimated glomerular filtration rate in a real-world setting[J]. *Clin Ther*, 2018, 40(8): 1396-1407.
- [30] LUGNER M, SATTAR N, MIFTARAJ M, et al. Cardiorenal and other diabetes related outcomes with SGLT-2 inhibitors compared to GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes: Nationwide observational study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1): 67.
- [31] DAVIES M J, ARODA V R, COLLINS B S, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European association for the study of diabetes (EASD)[J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(11): 2753-2786.
- [32] 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会内分泌学分会. 中国成人 2 型糖尿病合并心肾疾病患者降糖药物临床应用专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36(6): 458-468.
- [33] PERKOVIC V, JARDINE M J, NEAL B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(24): 2295-2306.
- [34] SAMUEL S M, VARGHESE E, KUBATKA P, et al. Tirzepatide-friend or foe in diabetic cancer patients?[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(11): 1580.
- [35] HU W T, SONG R, CHENG R, et al. Use of GLP-1 receptor agonists and occurrence of thyroid disorders: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Front Endocrinol*, 2022(13): 927859.
- [36] ELLENBROEK J H, TÖNS H A, WESTEROUEN VAN MEETEREN M J, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment reduces beta cell mass in normoglycaemic mice[J]. *Diabetologia*, 2013, 56(9): 1980-1986.

收稿日期: 2022-12-06

(本文责编: 沈倩)