

门冬胰岛素 30 联合二甲双胍血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者加用利拉鲁肽的临床疗效观察

刘心苑 刘尚全 叶启宝 谈银生 田丽芳 陈 望

摘 要 **目的** 探讨应用门冬胰岛素 30 联合二甲双胍血糖控制不佳的超重或肥胖 2 型糖尿病患者加用利拉鲁肽的临床疗效。**方法** 收治符合研究标准的 2 型糖尿病患者 60 例,随机分为试验组(加用利拉鲁肽)和对照组(胰岛素加量),各 30 例。疗程 12 周,观察 2 组患者体重(BW)、体重指数(BMI)、空腹血糖(FPG)、餐后 2h 血糖(PPG)、血脂(TG、TC、LDL-C、HDL-C)、血压(BP)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹 C 肽(FCP)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、 β 细胞功能指数(HOMA- β)、记录胰岛素日用总剂量,低血糖发生事件以及复合终点(HbA1c < 7% + 无体重增加 + 无低血糖的发生)达标率。**结果** 12 周后最终 57 例患者完成试验。两组患者治疗前后比较,FPG、PPG、HbA1c、TG、TC、LDL-C 均有下降($P < 0.05$),但组间比较差异无明显统计学意义($P > 0.05$);试验组患者 BW、BMI 和日用胰岛素总量均显著下降($P < 0.05$),而在对照组中均增加($P < 0.05$);试验组 FCP、HOMA-IR 降低,HOMA- β 增高($P < 0.05$),且复合终点达标率明显高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 对于门冬胰岛素 30 治疗血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者,加用利拉鲁肽与对照组相比可获得类似降糖效果,但其减重作用明显,降低了低血糖的风险,增加复合终点达标率,且改善胰岛 β 细胞功能。

关键词 2 型糖尿病 门冬胰岛素 30 利拉鲁肽 低血糖 临床疗效

中图分类号 R58

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.01.014

Clinical Efficacy of Adding Liraglutide to Type 2 Diabetic Patients Poorly Controlled with Insulin Aspart 30 and Metformin. Liu Xinyuan, Liu Shangquan, Ye Qibao, et al. Department of Endocrinology, The Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Anhui 230061, China

Abstract **Objective** To evaluate the clinical efficacy of liraglutide combined treatment in overweight or obese type 2 diabetic patients with unsatisfied glycemic control using insulin aspart 30 and metformin. **Methods** Sixty patients who reached certain criteria with type 2 diabetes were selected, and then were randomly divided into two groups: the experimental group (liraglutide-added group) and the control group (insulin-increasing group). Each group had 30 cases. Body weight (BW), body mass index (BMI), fasting plasma glucose (FPG), 2 hour postprandial glucose (PPG), blood lipid (TG, TC, LDL-C, HDL-C), blood pressure (BP), glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting C-peptide (FCP), insulin resistance index (HOMA-IR), β -cell functional index (HOMA- β), daily insulin dose, all hypoglycemic events and the percentage of subjects reaching the composite endpoint (HbA1c < 7% with no weight gain and no hypoglycemia) were observed and recorded in two groups. **Results** After 12 weeks treatment, there were 57 patients finally completed the study. FPG, PPG, HbA1c, TG, TC, LDL-C were significantly decreased following treatment in both groups ($P < 0.05$), but were not significantly different between the two groups ($P > 0.05$). The treatment of experimental group significantly reduced BW, BMI and daily insulin dose ($P < 0.05$), while all of these significantly increased in the control group ($P < 0.05$). FCP and HOMA-IR were significantly decreased. HOMA- β was increased in the experimental group ($P < 0.05$). The percentage of subjects reaching the composite endpoint was increased in the experimental group and had significantly difference in comparison to the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Adding liraglutide to insulin-treated patients led to improvement in glycemic control similar to that achieved by increasing insulin dosage, but with significant reduction in body weight and fewer hypoglycemic events, also improve islet β cell function.

Key words Type 2 diabetes; Insulin aspart 30; Liraglutide; Hypoglycemia; Clinical efficacy

随着生活方式的改变,超重、肥胖比例的增加,人

口的老龄化以及筛查糖尿病方法的普及,我国的 2 型糖尿病正呈一个快速上升的趋势^[1]。结合我国糖尿病患者的自身特点,以 β 细胞功能受损为主,且胰岛素早相分泌缺失显著^[2-4]。故在起始胰岛素时,更应兼顾餐后血糖,预混胰岛素是很好的选择,尤其是胰

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30840106)

作者单位:230061 合肥,安徽医科大学第三附属医院内分泌科

通讯作者:刘尚全,副教授,硕士生导师,电子信箱:52100325@qq.com

胰岛素类似物更接近生理性分泌模式,在2型糖尿病的治疗中占有重要地位。而胰岛素的应用不可避免的带来低血糖风险及体重增加。基于利拉鲁肽独特的作用机制,迂回在胰岛 β 细胞和胰岛素之外,通过葡萄糖浓度依赖性的方式安全降糖,且有减重、改善 β 细胞功能,很好的契合了以上所述的不足。本研究旨在探讨应用门冬胰岛素30治疗血糖控制欠佳的超重或肥胖2型糖尿病患者,与继续增加胰岛素剂量的方案相比,加用利拉鲁肽的有效性及安全性,进一步为糖尿病的治疗及血糖管理提供指导。

对象与方法

1. 研究对象:(1)选取2015年8月~2016年10月在安徽医科大学第三附属医院符合研究标准的2型糖尿病患者60例进入试验,采用数字表法随机分为试验组($n=30$)和对照组($n=30$),所有患者入组时均签署知情同意书,接受为期12周的药物治疗。(2)入选标准:①均符合《2013年中国糖尿病防治指南》中诊断标准^[5];②所有患者均使用门冬胰岛素30皮下注射每日两次、二甲双胍缓释片,并且二甲双胍剂量每日 $\geq 1000\text{mg}$,治疗至少3个月血糖控制仍欠佳($\text{HbA1c} \geq 7.0\%$);③ $\text{BMI} \geq 24\text{kg/m}^2$ [2013年中华人民共和国卫生行业标准(WS/T 428-2013)];④年龄在18~70岁。(3)排除标准:①1型糖尿病,包括成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA);②伴有糖尿病急性并发症;③近半年曾使用GLP-1受体激动剂、DPP-4抑制剂药物;④有急慢性胰腺炎病史;⑤合并有肝脏、肾脏、心脏、脑、甲状腺、垂体、肾上腺或其他内分泌疾病;⑥妊娠期或哺乳期妇女。

2. 研究方法:(1)药物:利拉鲁肽(商品名:诺和力),3ml:18毫克/支,丹麦诺和诺德公司生产。门冬胰岛素30注射液(商品名:诺和锐30),300U:3毫升/支,丹麦诺和诺德公司生产。盐酸二甲双胍缓释片(商品名:麦克罗辛),500毫克/片,河南天方药业股份有限公司生产。(2)研究设计:对照组接受门冬胰岛素30联合二甲双胍缓释片,二甲双胍剂量不变,根据血糖情况追加调整胰岛素剂量;试验组在原治疗方案基础上加用利拉鲁肽,起始量为 0.6mg/d ,同时胰岛素剂量减半,1周后增加至 1.2mg/d ,根据血糖调整胰岛素剂量。两组均以空腹血糖 $\leq 7.0\text{mmol/L}$,2h PG $\leq 10.0\text{mmol/L}$ 为治疗目标调整用药剂量,年龄 ≥ 60 岁的患者血糖可适当放宽。期间指导患者相关糖尿病宣传教育,低血糖的表现及识别与处理。告知患者出院后自我监测血糖,每4周电话随访患者血

糖控制情况,记录发生低血糖的次数,指导调整胰岛素剂量。所有患者继续原饮食、运动方式以及原降压、调脂方案。(3)观察指标:身高、体重(BW)、空腹血糖(FPG)、餐后2h血糖(PPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹C肽(FCP)、血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、日用胰岛素总剂量;胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)= $1.5 + \text{空腹血糖} \times \text{空腹C肽} / 2800$;胰岛素 β 细胞功能指数($\text{HOMA-}\beta$)= $\text{空腹C肽} \times 0.27 / (\text{空腹血糖} - 3.5)$ ^[6];复合终点: $\text{HbA1c} < 7\% + \text{无体重增加} + \text{无低血糖的发生}$ 。(4)不良反应:①低血糖(轻度低血糖:随机血糖 $< 3.9\text{mmol/L}$ 且能自行处理的情况;严重低血糖:随机血糖 $< 2.9\text{mmol/L}$,或出现中枢神经症状,不能自行处理的情况);②胃肠道反应:恶心、呕吐、腹痛、腹泻等不适;③胰腺炎。

3. 统计学方法:应用SPSS 16.0统计学软件对数据进地统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组治疗前基线指标比较:试验结束时,共57例患者完成试验。试验组28例完成实验,1例因违反治疗方案退出试验,1例因利拉鲁肽价格原因退出试验;对照组29例完成试验,1例因停用胰岛素退出试验。两组患者治疗前基线资料差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性(表1)。

2. 治疗后一般资料的比较:治疗12周末,试验组BW、BMI均呈明显下降($P < 0.05$),而对照组均增加($P < 0.05$),两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组间及治疗前后血压比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$,表2)。

3. 糖代谢各指标的比较:12周治疗后,两组患者FBG、PPG、 HbA1c 均明显下降($P < 0.05$),组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。试验组日用胰岛素总剂量较治疗前明显减少,甚至停用($P < 0.05$),而对照组中增加($P < 0.05$,表2、表3)。

4. 脂代谢各指标的比较:两组患者TG、TC、LDL-C均较治疗前下降($P < 0.05$),两组间差异无统计学意义($P > 0.05$),HDL-C治疗前后均无明显变化($P > 0.05$,表2)。

表 1 两组治疗前基线资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	性别(男性/女性)	年龄(岁)	病程(年)	BW(kg)	BMI(kg/m ²)	胰岛素用量(U/d)	二甲双胍量(mg)
对照组	21 / 8	46.62 ± 11.14	8.48 ± 6.25	84.84 ± 10.44	29.69 ± 2.29	32.10 ± 5.03	1414 ± 380
试验组	21 / 7	45.18 ± 11.54	7.39 ± 5.41	84.75 ± 10.87	29.71 ± 3.13	31.64 ± 9.83	1411 ± 386
<i>P</i>	0.825	0.634	0.485	0.973	0.978	0.826	0.976
组别	FCP(nmol/L)	FPG(mmol/L)	PPG(mmol/L)	HOMA-IR	HOMA-β(%)	HbA1c(%)	
对照组	0.87 ± 0.36	9.89 ± 1.37	16.02 ± 2.98	4.57 ± 1.33	38.63 ± 17.60	9.46 ± 1.76	
试验组	0.99 ± 0.42	9.74 ± 1.71	16.24 ± 3.14	4.97 ± 1.55	46.32 ± 25.04	9.11 ± 1.38	
<i>P</i>	0.234	0.733	0.783	0.302	0.184	0.411	
组别	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	
对照组	136.72 ± 14.90	82.03 ± 9.74	2.31 ± 1.06	4.85 ± 1.16	0.99 ± 0.36	2.52 ± 1.27	
试验组	135.07 ± 13.25	80.82 ± 9.87	2.74 ± 1.50	5.09 ± 0.97	0.96 ± 0.16	2.40 ± 1.15	
<i>P</i>	0.660	0.642	0.213	0.402	0.606	0.730	

表 2 两组治疗前后体重、血脂、血压及日用胰岛素剂量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	BW(kg)	BMI(kg/m ²)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	日胰岛素用量(U/d)
对照组(<i>n</i> = 29)									
治疗前	84.84 ± 10.44	29.69 ± 2.29	2.31 ± 1.06	4.85 ± 1.16	0.99 ± 0.36	2.52 ± 1.27	136.72 ± 14.90	82.03 ± 9.74	32.10 ± 5.03
治疗后	85.50 ± 9.84 *	29.94 ± 2.16 *	1.97 ± 0.78 *	4.26 ± 0.90 *	1.01 ± 0.33	2.2 ± 1.03 *	135.34 ± 10.82	80.41 ± 9.36	34.31 ± 5.36 *
试验组(<i>n</i> = 28)									
治疗前	84.75 ± 10.87	29.71 ± 3.13	2.74 ± 1.50	5.09 ± 0.97	0.96 ± 0.16	2.40 ± 1.15	135.07 ± 13.25	80.82 ± 9.87	31.64 ± 9.83
治疗后	80.23 ± 9.75 **	28.15 ± 2.92 **	1.93 ± 0.78 *	4.20 ± 0.64 *	1.00 ± 0.18	2.14 ± 0.82 *	134.68 ± 11.63	81.21 ± 8.63	7.39 ± 6.90 **

与同组治疗前比较,**P* < 0.05;与对照组治疗后比较,***P* < 0.05

表 3 两组治疗前后血糖及胰岛功能的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	FPG(mmol/L)	PPG(mmol/L)	HbA1c(%)	FCP(nmol/L)	HOMA-IR	HOMA-β(%)
对照组(<i>n</i> = 29)						
治疗前	9.89 ± 1.37	16.02 ± 2.98	9.46 ± 1.76	0.87 ± 0.36	4.57 ± 1.33	38.63 ± 17.60
治疗后	6.97 ± 1.14 *	10.36 ± 1.96 *	7.31 ± 0.91 *	0.96 ± 0.35 *	3.87 ± 0.88 *	85.20 ± 53.67 *
试验组(<i>n</i> = 28)						
治疗前	9.74 ± 1.71	16.24 ± 3.14	9.11 ± 1.38	0.99 ± 0.42	4.97 ± 1.55	46.32 ± 25.04
治疗后	6.90 ± 0.75 *	10.27 ± 1.84 *	7.20 ± 1.09 *	0.78 ± 0.23 **	3.45 ± 0.66 **	65.79 ± 27.12 *

与同组治疗前比较,**P* < 0.05;与对照组治疗后比较,***P* < 0.05

5. 胰岛功能变化的比较:试验组 FCP、HOMA-IR 较治疗前降低(*P* < 0.05),HOMA-β 上升(*P* < 0.05),对照组 FCP、HOMA-β 较治疗前升高(*P* < 0.05),HOMA-IR 下降(*P* < 0.05)。12 周治疗后,FCP、HOMA-IR 两组间比较,差异均有统计学意义(*P* < 0.05),HOMA-β 组间比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05,表 3)。

6. 不良反应的比较:两组患者均未发生严重低血糖情况,试验组患者在治疗过程中 1 例发生轻度低血糖,对照组患者中有 8 例发生了轻度低血糖,两组间差异有统计学意义(*P* < 0.05)。试验组有 9 例患者存在不同程度胃肠道不良反应,主要表现为恶心、呕吐、腹泻、便秘等,所有患者均在 1 周后可逐渐耐受缓

解。在治疗过程中两组患者均未见肝肾功能损害、胰腺炎等不良反应(表 4)。

表 4 两组患者不良反应比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	低血糖反应	胃肠道反应
对照组	29	8 (27.6)	0 (0)
试验组	28	1 (3.6)	9 (32.1)
χ^2		4.505	8.784
<i>P</i>		0.034	0.003

7. HbA1c 达标率及复合终点达标率的比较:两组 HbA1c 达标率(HbA1c < 7%)比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。但试验组复合终点达标率明显升高(*P* < 0.05,表 5)。

表 5 治疗后 HbA1c 达标率及复合终点达标率 [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	HbA1c 达标	复合终点达标
对照组	29	16 (55.2)	7 (24.1)
试验组	28	17 (60.7)	16 (57.1)
χ^2		0.179	6.447
<i>P</i>		0.672	0.011

讨 论

糖尿病是 21 世纪全球面临最重大的健康问题之一,据国际糖尿病联合会 (IDF) 于 2015 年发布的第 7 版糖尿概览最新数据显示,目前全球约有 4.15 亿成年人患有糖尿病,预计到 2040 年将上升到 6.42 亿^[7]。然而在临床治疗过程中仍面临诸多难题, β 细胞功能进行性的下降,传统降糖药物因增加低血糖、体重或引起其他严重不良反应而应用受限。利拉鲁肽为胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物,其结构与天然的 GLP-1 具有 97% 的同源性,既保留了 GLP-1 的生理功能,又不容易被二肽基肽酶-4 (DPP-4) 所降解,降糖作用持续 24h^[8]。主要通过多靶点作用,包括:①促进胰岛素分泌,同时抑制胰高血糖素分泌^[9];②促进 β 细胞增殖且抑制凋亡;③作用大脑神经中枢,增加饱腹感,减少食物摄取;④延缓胃排空^[10];⑤减少肝糖输出,增强外周组织对葡萄糖利用^[11]。随着一系列大型临床研究的证实,近年来 GLP-1 受体激动剂在指南中推荐地位逐渐提升,成为仅次于二甲双胍后的首选药物之一^[12]。

本研究证实在治疗 12 周后两组的 FPG、PPG、HbA1c 及血糖达标率相似,但试验组发生低血糖的风险低,因利拉鲁肽通过葡萄糖浓度依赖的方式降糖,其分泌胰岛素的能力取决于血糖水平,当血糖降至正常时能停止促泌作用,减少了低血糖对患者的危害,复合终点达标率明显高于对照组^[13]。本研究提示两组治疗方案均可改善 β 细胞功能,但在改善胰岛素抵抗方面,利拉鲁肽明显更优于门冬胰岛素 30,且 Retnakaran 等^[14]已证实其胰岛功能的改善独立于患者糖毒性的解除,早期应用效果更佳。

肥胖与 2 型糖尿病的关系不容小觑,2 型糖尿病患者常伴有肥胖、高脂血症和胰岛素抵抗,一系列的代谢紊乱又加重了糖尿病的进一步发展。研究证明 BMI 较大的 ($>27\text{kg/m}^2$) 的 2 型糖尿病患者 β 细胞功能的损伤更为严重,而脂毒性会在糖毒性基础上加重对 β 细胞的损伤,对其功能和凋亡产生影响^[15,16]。因此对于糖尿病患者而言,不仅仅是控制血糖,改善

体重、血脂、血压等一系列代谢综合征是至关重要的。本研究显示治疗 12 周后,试验组 BW、BMI 均较治疗前明显降低,这与之前的研究是一致的,提示利拉鲁肽在降低体重上有明显优势,与其抑制大脑饱食中枢,延缓胃排空,减少能量的摄入有关^[17]。研究还发现 12 周后试验组 TC、TG、LDL-C 均有下降,与 Rizzo 等^[18]研究基本一致,但与对照组间比较差异无统计学意义,其原因可能是饮食宣传教育及本身血糖控制给血脂带来的益处大于利拉鲁肽微弱的调脂作用。治疗前后收缩压、舒张压均无显著变化,考虑可能与入组时基线血压未显著升高,血压波动不大有关。随着 LEADER 研究结果的发表,利拉鲁肽在心血管预后方面的阳性结果令人振奋,进一步为超重或肥胖 2 型糖尿病提供了安全有效的选择^[19]。

综上所述,利拉鲁肽在实现良好血糖管理的同时减重作用明显,减少低血糖风险,还能改善血脂和 β 细胞功能,增加复合终点的达标率。对于已接受胰岛素治疗的患者可减少胰岛素用量甚至停用,且注射时间不受进餐影响,每天 1 次的给药方式使患者的满意度及依从性提高。但本研究样本量较小,需开展更大样本量的研究来证实。

参考文献

- Xu Y, Wang L, He J, *et al.* Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. JAMA, 2013, 310 (9): 948 - 959
- Bi Y, Zeng L, Zhu D, *et al.* Association of β - cell function and insulin sensitivity with fasting and 2 - h plasma glucose in a large Chinese population [J]. Diabetes Obes Metab, 2012, 14 (2): 174 - 180
- Yang W, Lu J, Weng J, *et al.* Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. N Engl J Med, 2010, 362 (12): 1090 - 1101
- Pang C, Bao YQ, Wang C, *et al.* Relationship between the level of fasting plasma glucose and beta cell functions in Chinese with or without diabetes [J]. Chin Med J: Engl, 2008, 121 (21): 2119 - 2123
- 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]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6 (7): 447 - 498
- 李霞, 周智广, 严海英, 等. 用空腹 C 肽代替胰岛素改良 Homa 公式评价胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2004, 29 (4): 419 - 423
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 7th ed. [R/OL]. [2017 - 4 - 21]. <http://www.diabetesatlas.org>
- Malm - Erjefält M, Björnsdóttir I, Vanggaard J, *et al.* Metabolism and excretion of the once - daily human glucagon - like peptide - 1 analog liraglutide in healthy male subjects and its in vitro degradation by dipeptidyl peptidase IV and neutral endopeptidase [J]. Drug Metab Dispos, 2010, 38 (11): 1944 - 1953
- Drucker DJ. The biology of incretin hormones [J]. Cell Metab, 2006, 3 (3): 153 - 165

(下转第 78 页)

5Aza - cdR 组增加最明显。没有药物作用的裸鼠移植瘤中 RASSF1A 和 ppENK 表达微弱,用药后其 mR-NA 表达量上升。Western blot 法检测结果显示在不用药生理盐水组裸鼠移植瘤中 p16、ppENK 表达微弱,RASSF1A 有一定量的表达,给药后其蛋白表达逐渐升高,和 5Aza - cdR 作用相似,其中在 70mg/kg 大黄素灌胃组裸鼠移植瘤中其 RASSF1A 的表达还要强于 0.1mg/kg 5Aza - cdR 腹腔注射组。这些数据表明大黄素在体内可使移植瘤生长放缓,降低 p16、RASSF1A、ppENK 抑癌基因的甲基化水平,使其重新表达,抑制肿瘤生长。

综上所述,体内实验同样反应了大黄素可以和体外细胞水平一样对 p16、RASSF1A、ppENK 发挥不同程度的去甲基化作用,此发现为大黄素治疗胰腺癌的机制提供了 1 个新的思路,大黄素临床上治疗胰腺癌不仅可以通过凋亡、抑制新生血管形成途径,表观遗传学中的去甲基化途径同样是其发挥作用的一种重要机制。

参考文献

- 1 Reske SN. PET and PET - CT of malignant tumors of the exocrinepancrea[J]. Radiologe,2009,49(2):131
- 2 Vanderveen KA,Chen SL,YinD,*et al.* Benefit of postoperative adjuvant therapy for pancreatic cancer: A populationbasedanalysis[J]. Cancer,2014,115(11):2420 - 2429
- 3 Cheng X,Blumental R. Mammalian DNA methyltransferases;a structural perspective structure[J]. Cancer,2008,16(3):341 - 350
- 4 Brueckner B,Kuck D,Lyko F,*et al.* DNA methyltransferaseinhibitors for cancer therapy[J]. Cancer J,2014,13(23):17 - 22
- 5 Zhang H,Bu He,Chen L,*et al.* Effects of emodin on the demethylation of tumor - suppressor genes in pancreatic cancer PANC - 1cells[J]. Oncol Rep,2015 Jun,33(6):3015 - 3023
- 6 陈亮,郭敬强,林胜璋,等. 大黄素对胰腺癌细胞抑癌基因 P16、RASSF1A 去甲基化作用研究[J]. 肝胆胰外科杂志,2014,26(4):312 - 316
- 7 Liu A,Luo J,Zhang JH,*et al.* Emodin combined gemcitabine inhibited the growth of pancreatic cancer in vitro and in vivo and its mechanisms study[J]. Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi,2012,32(5):652 - 656
- 8 Ueki T,Toyota M,Sohn T,*et al.* Hypermethylationof multiple genes in pancreatic adenocarcinoma[J]. Cancer Res,2015,60:1835 - 1839
- 9 Denning GM,Ackermann LW,Barna TJ,*et al.* Proenkephalin expression and enkephalin release are widely observed in Non - neuronal tissues[J]. Peptides,2008,29(1):83 - 92
- 10 Ueki T,Toyota M,Skinner H,*et al.* Identification and characterization of differentially methylated CpG islands in pancreatic carcinoma[J]. Cancer Res,2015,61(23):8540 - 8546
- 11 Reinhard D,Undraga S,Liu L,*et al.* Frequent RASSF1A promoter hypermethylation and K - ras mutations in pancreatic carcinoma[J]. Oncogene,2015,22:3806 - 3812
- 12 Attri J,Srinivasan R,Majumdar S,*et al.* Alterations of tumor suppressor gene p16INK4 α in pancreatic ductal carcinoma[J]. BMC Gastroenterol,2015,5(1):22 - 25
- (收稿日期:2017 - 04 - 19)
- (修回日期:2017 - 05 - 05)
- 10 Trahair LG,Horowitz M,Stevens JE,*et al.* Effects of exogenous glucagon - like peptide - 1 on blood pressure,heart rate,gastric emptying,mesenteric blood flow and glycaemic responses to oral glucose in older individuals with normal glucose tolerance or type 2 diabetes[J]. Diabetologia,2015,58(8):1769 - 1778
- 11 Chai W,Dong Z,Wang N,*et al.* Glucagon - like peptide 1 recruits microvasculature and increases glucose use in muscle via a nitric oxide - dependent mechanism[J]. Diabetes,2012,61(4):888 - 896
- 12 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2017[J]. Diabetes Care,2017,40(Suppl 1):S64 - S74
- 13 Lamont BJ,Li Y,Kwan E,*et al.* Pancreatic GLP - 1 receptor activation is sufficient for incretin control of glucose metabolism in mice[J]. J Clin Invest,2012,122(1):388 - 402
- 14 Retnakaran R,Kramer CK,Choi H,*et al.* Liraglutide and the preservation of pancreatic β - cell function in early type 2 diabetes:the LIBRA trial[J]. Diabetes Care,2014,37(12):3270 - 3278
- 15 Festa A,Haffner SM,Wagenknecht LE,*et al.* Longitudinal decline of β - cell function:comparison of a direct method VS a fasting surrogate measure:the insulin resistance atherosclerosis study[J]. J Clin Endocrinol Metab,2013,98(10):4152 - 4159
- 16 Giacca A,Xiao C,Oprescu AI,*et al.* Lipid - induced pancreatic β - cell dysfunction:focus on in vivo studies[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab,2011,300(2):255 - 262
- 17 叶启宝,何媛媛,吕齐欢,等. 利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者的临床观察[J]. 医学研究杂志,2015,44(7):152 - 154
- 18 Rizzo M,Chandalia M,Patti AM,*et al.* Liraglutide decreases carotid intima - media thickness in patients with type 2 diabetes: 8 - month prospective pilot study[J]. Cardiovas Diabetol,2014,13(1):1 - 5
- 19 Marso SP,Daniels GH,Frandsen KB,*et al.* Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med,2016,375(4):311 - 322
- (收稿日期:2017 - 04 - 03)
- (修回日期:2017 - 04 - 26)