·综 述·

胰高血糖素样肽-1受体激动剂在糖尿病肾病中的研究进展

王 葳，范 瑛，汪年松*
（上海交通大学医学院附属第六人民医院肾脏内科，上海 200233）

摘要：胰高血糖素样肽 -1 受体激动剂（glucagon-like peptide-1 receptor agonist，GLP-1RA）目前已被广泛用于 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus）患者的治疗。GLP-1RA 亦有助于改善糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）患者的肾脏结局。GLP-1RA 通过抑制炎症反应、降低氧化应激、减轻晚期糖基化终末产物诱导的损伤和改善代谢异常等途径发挥肾脏保护作用，在预防和减缓 DN 发生发展方面潜力巨大。现就 GLP-1RA 应用于 DN 的临床证据和作用机制进行综述，为临床提供参考。

关键词：胰高血糖素样肽 -1 受体激动剂；糖尿病肾病；肾脏保护
中图分类号：R692.5；R692 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2025）01-0008-006
引用：王葳, 范瑛, 汪年松. 胰高血糖素样肽-1受体激动剂在糖尿病肾病中的研究进展[J]. 世界临床药物, 2025, 46（1）: 8-13.
DOI：10.13683/j.wph.2025.01.002

Research progress of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in diabetic nephropathy

WANG Wei, FAN Ying, WANG Niansong*
(*Department of Nephrology, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China*)

Abstract: Glucagon-like peptide-1 receptor agonist（GLP-1RA）has been widely used in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. GLP-1RA can also help improve renal outcomes in patients with diabetic nephropathy（DN）. GLP-1RA plays a renal protective role by inhibiting inflammatory response, reducing oxidative stress, alleviating damage induced by advanced glycosylation end products and improving metabolic abnormalities, and has great potential in preventing and slowing down the occurrence and development of DN. This article reviewed the clinical evidence and mechanism of GLP-1RA in DN, so as to provide reference for clinical use.

Key words: glucagon-like peptide-1 receptor agonist; diabetic nephropathy; renal protection

糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）是一种以持续性蛋白尿排泄增加，和（或）肾小球滤过率（glomerular filtration rate，GFR）进行性下降为临床特征的慢性疾病，是糖尿病（diabetes mellitus，DM）常见且严重的并发症之一[1]，在 DM 患者中发病率高达 30% ～ 40%[2]。DN 为 DM 患者心血管疾病的重要预测因素，亦为导致终末期肾病（end-stage renal disease）和患者血液透析或肾移植的主要原因[3]。

DN 传统疗法主要集中于控制血糖、血压及改善脂质代谢等方面，常用药物包括降糖药、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂及盐皮

收稿日期：2024-11-04
作者简介：王葳，博士研究生，研究方向：慢性肾脏病诊疗。
通信作者：汪年松，主任医师，教授，博士生导师，研究方向：糖尿病肾病、急性肾损伤发病机制和防治。
基金项目：国家自然基金面上项目（82270761）；国家重点研发计划（2023YFC2411803）；上海市重中之重研究中心建设项目[2022ZZ01002（3）]；上海市进一步加快中医药传承创新发展三年行动计划[ZY（2021-2023）-0205-04]

质激素受体拮抗剂等[4—5]。然而，接受治疗后，许多 DN 患者肾功能仍会丧失，最终发展为肾衰竭（kidney failure）或死亡，故临床亟需有明确肾脏保护作用的药物以进一步改善肾脏结局。近年来，随着对胰高血糖素样肽（glucagon-like peptide，GLP）-1 生理功能和 GLP-1 受体（glucagon-like peptide-1 receptor，GLP-1R）机制研究的深入，GLP-1R 激动剂（glucagon-like peptide-1 receptor agonist，GLP-1RA）逐渐成为治疗 DM 及其相关并发症的新兴药物。GLP-1RA 不仅能有效控制血糖，且在改善 DN 患者肾脏功能方面亦展现出良好优势[6]。

1 GLP-1 与 GLP-1R 简介

GLP-1 属于肠促胰素，主要由远端回肠和结肠处的肠上皮 L 细胞产生[7]。天然 GLP-1 被分泌后迅速被降解，并经由肾脏清除，半衰期仅约为 2 min，仅少量（10% ～ 15%）GLP-1 能进入血液循环[7—8]。在血糖水平升高时，GLP-1 通过促进胰岛素分泌和抑制胰高血糖素释放的方式降低血糖；当血糖降至正常水平时，GLP-1 停止降糖作用，避免低血糖发生。GLP-1 亦可提高胰岛 β 细胞对葡萄糖的敏感性，刺激 β 细胞增殖并减少其凋亡。此外，GLP-1 能延缓胃排空，帮助增加饱腹感，有助管理体质量[9]。

GLP-1R 属于 B 类 G 蛋白偶联受体家族，其结构包括 1 个大型 N 端结构域（N-terminal domain，NTD）、1 个螺旋跨膜区（transmembrane domain，TMD）及 1 个 C 端结构域。NTD 和 TMD 通过肽段与配体结合，激活受体，进而引发一系列信号传导途径，发挥生物学效应。GLP-1R 分布广泛，如在胰腺、中枢神经系统、心脏、胃肠道及骨骼肌等中均存在[10]。在肾脏中，GLP-1R 已被证实存在于肾血管、入球小动脉、肾小球及近曲小管中[11—12]。

2 GLP-1RA 简介

GLP-1RA 模拟内源性 GLP-1 的作用机制，在不干扰葡萄糖依赖性胰岛素促分泌多肽且不被内源性二肽基肽酶 4 降解的情况下发挥作用。2005 年，艾塞那肽（exenatide）成为首个获美国食品药品监督管理局批准上市的 GLP-1RA。2022 年，美国 DM 学会指南将 GLP-1RA 列为存在动脉粥样硬化性心血管疾病或高危因素 2 型 DM 患者的一线治疗药物[13]。根据药物代谢动力学特点，GLP-1RA 可分为短效制剂和长效制剂。

2.1 GLP-1RA 短效制剂

因 GLP-1RA 短效制剂的血浆浓度峰值持续时间短，且在血浆值极低甚至接近零的间歇期，GLP-1R 完全不被激活，故被称为“短效”[14]。GLP-1RA 短效制剂可间歇性激活 GLP-1R，接近自然 GLP-1 生理模式。GLP-1RA 短效制剂代表药物有艾塞那肽、利西拉肽（lixisenatide）。GLP-1RA 短效制剂起效迅速，在餐前注射可有效降低餐后血糖升高幅度，但在控制空腹血糖（fasting blood glucose，FBG）、基础胰岛素分泌及维持糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin，Hb）A1c 水平稳定方面效果较差[15]。此外，GLP-1RA 短效制剂的消除主要经由肾脏，故预估 GFR ＜ 30 ml/（min·1.73 m^2）时禁用此类药物[16]。

2.2 GLP-1RA 长效制剂

GLP-1RA 长效制剂能在血液中维持较高浓度，持续激活 GLP-1R，并且在给药间隔期仅有轻微波动[17]。特定的分子特性使 GLP-1RA 长效制剂具有较长半衰期，并防止通过肾脏消除，如与白蛋白共价结合［阿必鲁肽（albiglutide）］、与人免疫球蛋白 G4 Fc 部分结合［杜拉鲁肽（dulaglutide）］或与特定脂肪酸结合［利拉鲁肽（liraglutide）］，故即使 GFR 低至 15 ml/（min·1.73 m^2）亦适用。GLP-1RA 长效制剂包括利拉鲁肽、阿必鲁肽、杜拉鲁肽和司美格鲁肽（simeglutide）。长效 GLP-1RA 可显著降低 HbA1c、FBG 水平，并减少恶心、呕吐等不良反应发生率，且其改善心血管疾病效果良好[18]。

3 GLP-1RA 对 DN 患者肾脏获益的临床证据

ELIXA[19] 研究显示，在近期发生急性冠状动

脉事件的T2DM患者中，加用GLP-1RA［利西那肽（lixisenatide）］组的尿白蛋白与肌酐比值（urinary albumin-to-creatinine ratio，UACR）显著降低。研究提示，利拉鲁肽可降低伴心血管高危因素的T2DM患者新发大量蛋白尿发生率[20]；进一步研究显示，利拉鲁肽可降低慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）患者主要不良心血管事件和全因死亡风险[21]。MARSO等[22]研究提示，司美格鲁肽可显著降低伴心血管疾病高风险的T2DM患者大量蛋白尿发生率。PIONEER-5[23]证明口服司美格鲁肽在控制血糖方面的有效性和安全性，亦提示其并不会降低GFR水平，但能降低GFR为30～59 ml/（min·1.73 m^2）的T2DM患者的UACR。

有研究显示，艾塞那肽可降低伴不同程度心血管风险T2DM患者的大量蛋白尿发生率，同时未显著改变GFR水平[24]。在进一步分析中，艾塞那肽未减少任何肾脏复合结局，GFR降低40%、肾替代治疗（renal replacement therapy，RRT）、肾脏源性死亡以及大量蛋白尿的指标降低[25]。

REWIND[26]研究显示，杜拉鲁肽能使患者肾脏复合终点事件（新发大量蛋白尿、GFR持续下降≥30%、RRT）发生风险降低15%。AWARD-7[27]结果显示，在接受赖脯胰岛素（insulin lispro）治疗的中重度CKD T2DM患者中，联合杜拉鲁肽组（1.5 mg或0.75 mg，每周1次）较联合甘精胰岛素组（一日1次）的GFR下降减少，尤其是基线期存在大量蛋白尿者更明显。

GERSTEIN等[28]研究表明，艾本那肽（albenatide）可使得有心血管病史或目前患肾脏疾病且合并心血管病危险因素的T2DM患者的复合肾脏终点事件发生率降低32%。此外，GLP-1RA在降低T2DM患者心血管和肾脏风险方面存在一致有效性[29]。

PERKOVIC等[30]结果于近期公布，显示司美格鲁肽组发生肾脏结局风险降低24%，GFR下降速度更慢，进一步验证司美格鲁肽在肾脏保护方面的效果，预计GLP-1RA在DN治疗中的地位将得以提升。

4 GLP-1RA在DN中的作用机制

4.1 抑制炎症反应

GLP-1RA可通过抑制炎症细胞浸润，减少炎症因子和细胞间黏附分子产生，抑制炎症小体激活，减轻肾脏炎症反应。KODERA等[31]提出，GLP-1RA能通过抗炎作用改善DM大鼠肾损伤，且不依赖于血糖水平降低；在体内，艾塞那肽可改善DN大鼠蛋白尿、肾小球高滤过、肾小球肥大和系膜基质扩张，减少巨噬细胞浸润，并降低细胞间黏附分子（intercellular adhesion molecule，ICAM）-1和Ⅳ型胶原蛋白水平，同时减少肾脏组织中氧化应激和核因子（nuclear factor，NF）-κB激活；在体外，艾塞那肽直接作用于GLP-1R，降低巨噬细胞肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α、白介素（interleukin，IL）-1β释放和肾小球内皮细胞ICAM-1产生。SHI等[32]发现，利拉鲁肽可通过恢复足细胞GLP-1R表达和减少核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3炎性小体介导的炎症及焦亡，以减少DN小鼠蛋白尿，改善足细胞损伤。

4.2 降低氧化应激

GLP-1RA通过降低氧化应激以缓解肾损伤，机制包括激活环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate，cAMP）-蛋白激酶（protein kinase，PK）A通路、抑制离子通道表达、促进间充质干细胞肾脏保护作用及降低特定蛋白表达。FUJITA等[12]研究证明，利拉鲁肽通过激活cAMP-PKA通路，抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（磷酸）氧化酶活性，减少活性氧（reactive oxygen species，ROS）产生，保护KK/Ta-Akita小鼠肾脏免受慢性高血糖（hyperglycemia）引起的氧化应激损伤。YOUSSEF等[33]研究发现，利拉鲁肽通过抑制瞬时受体电位阳离子通道6表达，减少双氧化酶1和2介导的ROS产生，缓解链脲佐菌素诱导的T1DM大鼠肾

损伤。HABIB 等[34]发现，GLP-1RA 可促进脂肪来源的间充质干细胞对 DN 的肾脏保护作用，可能是通过降低氧化应激及转化生长因子（transforming growth factor，TGF）-β_1、TNF-α 及 caspase-3 的表达而导致。ABDEL-LATIF 等[35]提出，低剂量利西拉肽可通过改善氧化应激，降低肾组织中诱导型一氧化氮合成酶（nitric oxide synthases，NOS）、环氧化酶 -2 及 TGF-β 的表达水平，从而改善 DM 大鼠早期肾损伤，且效果优于格列美脲（glimepiride）。

4.3 减轻晚期糖基化终末产物（advanced glycation end products，AGEs）诱导的损伤

AGEs 是在体内高血糖环境下由葡萄糖或其他还原糖的醛基或酮基与蛋白质、脂质、核酸等大分子自由氨基反应生成的一类不可逆终末产物。AGEs 与其特异性 AGEs 受体（receptor for AGEs，RAGE）结合，激活多条信号传导通路，增加细胞氧化应激水平，引发炎症反应，进而促进 DN 进展[36]。

研究显示，GLP-1RA 可通过抑制 AGEs-RAGE 信号通路以改善 DN。OJIMA 等[37]发现，艾塞那肽可通过抑制 ROS 生成以抑制蛋白精氨酸甲基转移酶 1 表达，从而抑制 AGE-RAGE 轴诱导的内源性 NOS 抑制剂非对称二甲基精氨酸生成，进而减轻 DM 大鼠肾功能损伤。CHANG 等[38]发现，艾塞那肽抑制 AGEs 诱导 IL-6 和 TNF-α 产生、RAGE 表达以及系膜细胞死亡。SOURRIS 等[39]提出，利拉鲁肽通过降低 RAGE 表达水平，抑制骨髓祖细胞表达，促进 M2 巨噬细胞极化，改善肾脏炎症，从而发挥不依赖降糖的肾脏保护作用。

4.4 改善代谢异常

脂质代谢紊乱导致的异位脂质沉积（ectopic lipid deposition，ELD）在 DN 发病机制中起着重要作用[40]。非脂肪组织中的脂质合成相关固醇调节元件结合蛋白（sterol regulatory element binding protein，SREBP）-1 及其下游脂肪酸合成酶（fatty acid synthase，FAS）的表达增加，以及关键脂解因子脂肪三酰甘油脂肪酶（adipose triglyceride lipase，ATGL）和激素敏感脂肪酶（hormone-sensitive lipase，HSL）表达减少可促进脂质合成，抑制脂肪分解，引发 ELD[41—42]。作为调节细胞能量代谢的“开关”，腺苷酸活化蛋白激酶（adenosine monophosphate-activated protein kinase，AMPK）的激活可负向调节 SREBP-1 表达，从而影响脂质代谢[43]。

SU 等[44]研究证明，利拉鲁肽通过促进 AMPK 磷酸化，抑制脂质合成并促进脂质分解，降低 SREBP-1 和 FAS，增加 ATGL、HSL 蛋白表达水平，从而降低血脂，减少 DN 大鼠肾小管中的 ELD。SHEN 等[45]提出，艾塞那肽通过巨胞饮作用增强 AMPK 信号通路，调节脂质代谢，从而减轻 DN 患者肾小管细胞铁死亡。

5 结语

综上所述，GLP-1RA 在 DN 治疗中显示出血糖改善和肾脏保护的多重效果。GLP-1RA 通过抑制炎症反应、降低氧化应激、减轻 AGEs 诱导的损伤和改善代谢异常等缓解肾脏损伤。未来仍需开展更大规模的随机对照研究，分析 GLP-1RA 在 DN 不同阶段的疗效，并探索与其他治疗方案的联用效果，以确定其长期疗效和安全性，为患者提供更精准、有效的治疗选择。

参考文献：

[1] SELBY NM, TAAL MW. An updated overview of diabetic nephropathy: diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines[J]. Diabetes Obes Metab, 2020, 22(Suppl 1): 3-15.

[2] GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet, 2020, 395(10225): 709-733.

[3] Kidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease[J]. Kidney Int, 2022, 102(5S): S1-S127.

[4] SUGAHARA M, PAK WLW, TANAKA T, *et al*. Update on diagnosis, pathophysiology, and management of diabetic kidney disease[J]. Nephrology(Carlton), 2021, 26(6): 491-500.

[5] 刘东伟, 李征永, 刘章锁. 糖尿病肾病治疗: 立足基点热点、突破靶点焦点[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(10): 683-686.

[6] RROJI M, SPASOVSKI G. Transforming diabetes care: the molecular pathways through which GLP1-RAs impact the kidneys in diabetic kidney disease[J]. Biomedicines, 2024, 12(3): 657.

[7] MULLER TD, FINAN B, BLOOM SR, *et al*. Glucagon-like peptide 1(GLP-1)[J]. Mol Metab, 2019, 30: 72-130.

[8] MANANDHAR B, AHN JM. Glucagon-like peptide-1(GLP-1) analogs: recent advances, new possibilities, and therapeutic implications[J]. J Med Chem, 2015, 58(3): 1020-1037.

[9] BAGGIO LL, DRUCKER DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP[J]. Gastroenterology, 2007, 132(6): 2131-2157.

[10] DONNELLY D. The structure and function of the glucagon-like peptide-1 receptor and its ligands[J]. Br J Pharmacol, 2012, 166(1): 27-41.

[11] SKOV J. Effects of GLP-1 in the kidney[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2014, 15(3): 197-207.

[12] FUJITA H, MORII T, FUJISHIMA H, *et al*. The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy: possible mechanism and therapeutic potential[J]. Kidney Int, 2014, 85(3): 579-589.

[13] American Diabetes Association Professional Practice Committee. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2022[J]. Diabetes Care, 2022, 45(Suppl 1): S125-S143.

[14] GORGOJO-MARTINEZ JJ. New glucose-lowering drugs for reducing cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Hipertens Riesgo Vasc, 2019, 36(3): 145-161.

[15] MEIER JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. Nat Rev Endocrinol, 2012, 8(12): 728-742.

[16] GRANATA A, MACCARRONE R, LA ROSA S, *et al*. GLP-1 receptor agonists in the treatment of diabetes mellitus type 2: cardioprotection, and more![J]. G Ital Nefrol, 2021, 38(6): 2021-vol6.

[17] GENTILELLA R, PECHTNER V, CORCOS A, *et al*. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes treatment: are they all the same?[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2019, 35(1): e3070.

[18] GRANATA A, MACCARRONE R, ANZALDI M, *et al*. GLP-1 receptor agonists and renal outcomes in patients with diabetes mellitus type 2 and diabetic kidney disease: state of the art[J]. Clin Kidney J, 2022, 15(9): 1657-1665.

[19] MUSKIET MHA, TONNEIJCK L, HUANG Y, *et al*. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2018, 6(11): 859-869.

[20] MANN JFE, ORSTED DD, BROWN-FRANDSEN K, *et al*. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2017, 377(9): 839-848.

[21] MANN JFE, FONSECA V, MOSENZON O, *et al*. Effects of liraglutide versus placebo on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease [J]. Circulation, 2019, 139(22): e1017-e1018.

[22] MARSO SP, BAIN SC, CONSOLI A, *et al*. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2016, 375(19): 1834-1844.

[23] MOSENZON O, BLICHER TM, 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.

[24] HOLMAN RR, BETHEL MA, MENTZ RJ, *et al*. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2017, 377(25): 2502.

[25] BETHEL MA, MENTZ RJ, MERRILL P, *et al*. Microvascular and cardiovascular outcomes according to renal function in patients treated with once-weekly exenatide: insights from the EXSCEL trial[J]. Diabetes Care, 2020, 43(2): 446-452.

[26] GERSTEIN HC, COLHOUN HM, DAGENAIS GR, *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.

[27] TUTTLE KR, LAKSHMANAN MC, RAYNER B, *et al*. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney

disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2018, 6(8): 605-617.

[28] GERSTEIN HC, SATTAR N, ROSENSTOCK J, *et al*. Cardiovascular and renal outcomes with efpeglenatide in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2021, 385(10): 896-907.

[29] SATTAR N, LEE MMY, KRISTENSEN SL, *et al*. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(10): 776-785.

[30] PERKOVIC V, TUTTLE KR, ROSSING P, *et al*. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2024, 391(2): 109-121.

[31] KODERA R, SHIKATA K, KATAOKA HU, *et al*. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates renal injury through its anti-inflammatory action without lowering blood glucose level in a rat model of type 1 diabetes[J]. Diabetologia, 2011, 54(4): 965-978.

[32] SHI S, CHEN X, YU W, *et al*. Protective effect of GLP-1 analog liraglutide on podocytes in mice with diabetic nephropathy[J]. Endocr Connect, 2023, 12(10): e230284.

[33] YOUSSEF N, NOURELDEIN M, NJEIM R, *et al*. Reno-protective effect of GLP-1 receptor agonists in type 1 diabetes: dual action on TRPC6 and NADPH oxidases[J]. Biomedicines, 2021, 9(10): 1360.

[34] HABIB HA, HEEBA GH, KHALIFA MMA. Effect of combined therapy of mesenchymal stem cells with GLP-1 receptor agonist, exenatide, on early-onset nephropathy induced in diabetic rats[J]. Eur J Pharmacol, 2021, 892: 173721.

[35] ABDEL-LATIF RG, AHMED AF, HEEBA GH. Low-dose lixisenatide protects against early-onset nephropathy induced in diabetic rats[J]. Life Sci, 2020, 263: 118592.

[36] WU XQ, ZHANG DD, WANG YN, *et al*. AGE/RAGE in diabetic kidney disease and ageing kidney[J]. Free Radic Biol Med, 2021, 171: 260-271.

[37] OJIMA A, ISHIBASHI Y, MATSUI T, *et al*. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist inhibits asymmetric dimethylarginine generation in the kidney of streptozotocin-induced diabetic rats by blocking advanced glycation end product-induced protein arginine methyltranferase-1 expression[J]. Am J Pathol, 2013, 182(1): 132-141.

[38] CHANG JT, LIANG YJ, HSU CY, *et al*. Glucagon-like peptide receptor agonists attenuate advanced glycation end products-induced inflammation in rat mesangial cells[J]. Bio Med Central Pharmacol Toxicol, 2017, 18(1): 67.

[39] SOURRIS KC, DING Y, MAXWELL SS, *et al*. Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modifies the extent of diabetic kidney disease through dampening the receptor for advanced glycation end products-induced inflammation[J]. Kidney Int, 2024, 105(1): 132-149.

[40] OPAZO-RIOS L, MAS S, MARIN-ROYO G, *et al*. Lipotoxicity and diabetic nephropathy: novel mechanistic insights and therapeutic opportunities[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(7): 2632.

[41] KANG HM, AHN SH, CHOI P, *et al*. Defective fatty acid oxidation in renal tubular epithelial cells has a key role in kidney fibrosis development[J]. Nat Med, 2015, 21(1): 37-46.

[42] SOLINAS G, BOREN J, DULLOO AG. De novo lipogenesis in metabolic homeostasis: more friend than foe?[J]. Mol Metab, 2015, 4(5): 367-377.

[43] GARCIA D, SHAW RJ. AMPK: mechanisms of cellular energy sensing and restoration of metabolic balance[J]. Mol Cell, 2017, 66(6): 789-800.

[44] SU K, YI B, YAO BQ, *et al*. Liraglutide attenuates renal tubular ectopic lipid deposition in rats with diabetic nephropathy by inhibiting lipid synthesis and promoting lipolysis[J]. Pharmacol Res, 2020, 156: 104778.

[45] SHEN R, QIN S, LV Y, *et al*. GLP-1 receptor agonist attenuates tubular cell ferroptosis in diabetes via enhancing AMPK-fatty acid metabolism pathway through macropinocytosis[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2024, 1870(4): 167060.

（编辑：虞　瑛）