# 桑枝总生物碱片联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病效果及对血清 IGF-1、FGF21、Apelin-13 及胰岛功能的影响

徐天淞[1]，樊黄浩[1*]，谢钢城[2]，王　芸[2]
（1. 上海市嘉定区安亭医院药剂科，上海 201805；2. 上海市嘉定区安亭医院内分泌科，上海 201805）

**摘要：目的** 探讨桑枝总生物碱片联合二甲双胍对 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）患者血清胰岛素样生长因子（insulin-like growth factor，IGF）-1、成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factor，FGF）21、脂肪细胞因子（adipocytokine，Apelin）-13 及胰岛功能的影响。**方法** 选择 2022 年 6 月至 2023 年 5 月于我院接受治疗的 T2DM 患者 137 例，采用简单排序随机法将其分为联合组（$n$ = 69，二甲双胍＋桑枝总生物碱片）和对照组（$n$ = 68，二甲双胍）。两组均连续治疗 4 周。比较两组治疗后临床疗效、IGF-1、FGF21、Apelin-13、胰岛功能、糖代谢及不良反应发生情况。**结果** 治疗后，两组总有效率差异显著（92.75% vs. 66.18%，$P$ < 0.05）。两组血清 IGF-1、FGF21、胰岛素抵抗指数、空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白水平较前均明显降低，且联合组低于对照组（$P$ < 0.05）。两组 Apelin-13、胰岛 β 细胞功能指数、胰岛素作用指数水平较前均明显升高，且联合组高于对照组（$P$ < 0.05）。两组药物安全性比较无明显差异（$P$ > 0.05）。**结论** 在 T2DM 患者中应用桑枝总生物碱片联合二甲双胍有助改善血清 IGF-1、FGF21、Apelin-13 及胰岛功能，有效降糖，安全性较佳。

**关键词：**桑枝总生物碱片；2 型糖尿病；胰岛素样生长因子 -1；人成纤维细胞生长因子 21；脂肪细胞因子 -13；胰岛功能
**中图分类号：**R587.1　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2025)03-0266-005
**引用：**徐天淞, 樊黄浩, 谢钢城, 等. 桑枝总生物碱片治疗2型糖尿病效果及对血清IGF-1、FGF21、Apelin-13及胰岛功能的影响[J]. 世界临床药物, 2025, 46(3): 266-270. DOI：10.13683/j.wph.2025.03.010

# Effect of mulberry twig alkaloids tablets combined with metformin on type 2 diabetes mellitus and its effect on serum IGF-1, FGF21, Apelin-13 and islet function

XU Tiansong[1], FAN Huanghao[1*], XIE Gangcheng[2], WANG Yun[2]
(*1. Department of Pharmacy, Anting Hospital, Jiading District, Shanghai 201805, China;*
*2. Department of Endocrinology, Anting Hospital, Jiading District, Shanghai 201805, China*)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of mulberry twig alkaloids tablets combined with metformin on serum insulin-like growth factor(IGF)-1, fibroblast growth factor(FGF)21, adipocytokin(Apelin)-13 and islet function in patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM). ***Methods*** A total of 137 T2DM patients treated in our hospital from June 2022 to May 2023 were selected and randomly divided into combination group($n$=69, metformin+mulberry twig alkaloids tablets) and control group($n$=68, metformin) by random number table method. Both groups were treated continuously for 4 weeks. The clinical efficacy, IGF-1, FGF21, Apelin-13, islet function, glucose metabolism and adverse reactions were compared between the two groups after treatment. ***Results*** After treatment, the total effective rate of the two groups was significantly different(92.75% vs. 66.18%, $P$<0.05). Serum IGF-1, FGF21, insulin resistance index, fasting blood glucose, 2-hour postprandial blood glucose and glycosylated hemoglobin levels in both groups were significantly

**收稿日期：**2024-12-28
**作者简介：**徐天淞，药师，研究方向：临床药物。
**通信作者：**樊黄浩，药师，研究方向：临床药物。

lower than before treatment, and the combination group was lower than the control group ($P<0.05$). The levels of Apelin-13, islet β cell function index and insulin action index in both groups were significantly increased than before treatment, and the combination group was higher than the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in drug safety between the two groups ($P>0.05$). ***Conclusion*** The application of mulberry twig alkaloids tablets combined with metformin in T2DM can improve serum IGF-1, FGF21, Apelin-13 and islet function, effectively lower blood glucose, with good safety.

**Key words:** mulberry twig alkaloids tablet; type 2 diabetes mellitus; insulin-like growth factor-1; fibroblast growth factor 21; adipocytokin-13; islet function



2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）是临床常见慢性疾病之一，表现为组织细胞对胰岛素敏感性（insulin sensitivityindex，ISI）降低，机体肝糖元分解受损。T2DM 全球发病率呈逐年上升趋势，成为仅次于癌症、心血管疾病的第三大疾病，严重威胁患者生命安全[1—2]。胰岛素样生长因子（insulin-like growth factor，IGF）-1 是一种在分子结构上与胰岛素类似的多肽蛋白物质，能促进糖原合成和乳酸分泌，抑制糖原分解，有助促进胰岛 β 细胞增殖和分化，增强胰岛素分泌功能，在 DM 中呈高表达[3]。成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factor，FGF）21 是一种新型脂肪细胞因子，参与机体脂质代谢，在 DM 中表达异常[4]。脂肪细胞因子（adipocytokine，Apelin）具有稳定血糖、刺激胰岛素分泌和提高 ISI 的作用[5]。

二甲双胍是目前 T2DM 的一线治疗药物，能改善 ISI，联合用药效果亦佳[6]。桑枝总生物碱片是一种从桑枝中提取活性成分的中药制剂，主要成分为总生物碱，可用于治疗 T2DM[7]。关于桑枝总生物碱片对 T2DM 患者血清 IGF-1、FGF21、Apelin-13 的作用的既往研究相对较少，故现开展相关研究，旨在为临床用药提供参考，报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例选择

选择 2022 年 6 月到 2023 年 5 月于我院接受治疗的 T2DM 患者。本研究经院伦理委员会批准（HXQK-2022-11）。

样本量：以临床有效率为主要观察指标，并根据有效率计算公式 $n=p_1\times(1-p_1)+p_2\times(1-p_2)/(p_2-p_1)^2\times(\mu_\alpha+\mu_\beta)^2$ 展开计算，取 $\alpha=0.05$，$\beta=0.10$，则 $\mu_\alpha=1.96$，$\mu_\beta=1.28$，参考预试验中的各组有效率情况，即观察组和对照组有效率分别约为 90%、68%，计算 $n=[(0.90\times0.10)+(0.68\times0.32)]\times(1.96+1.28)^2/(0.90-0.68)^2$，得 $n=67$。两组最少需 134 例，实际入组 140 例。其中，3 例因药物不良反应、病情变化等中途退出，最终 137 例完成研究。

纳入标准：①符合《中国 2 型糖尿病防治指南（2020 版）》[8] 中 T2DM 诊断标准。②中医诊断参照《中医证候鉴别诊断学》[9] 中湿热困脾证诊断标准，主症包括口渴欲饮，倦怠乏力，局部刺痛，肢体麻木；次症包括口唇紫暗，面部瘀斑，心烦失眠，肌肤甲错，心悸健忘；舌脉为舌紫暗或有瘀斑，脉细涩或沉涩。③年龄 18 ～ 75 岁。④意识清醒，具备正常沟通能力，依从性良好。⑤签署研究同意书。

排除标准：①患心脑血管疾病。②患各种恶性肿瘤患。③既往有胰腺炎病史。④妊娠期、哺乳期。⑤有严重 DM 并发症。⑥ 3 个月内有降糖中药使用史。⑦对本研究用药存在使用禁忌。

### 1.2 分组与方法

分组方法为简单排序随机法，利用随机数字表或 SAS 软件产生 140 个大小不等的两位数随机数字，按随机数字大小从小到大排序后随机化分 2 组，最终联合组 69 例、对照组 68 例。

所有受试者予基础治疗，以生活方式干预为核心，结合血糖监测、健康教育、饮食控制及运动疗法等。对照组予盐酸二甲双胍片（0.5 g/ 片，20211023，中美上海施贵宝制药有限公司）随餐口服，一日 3 次，每次 1 片，根据血糖情况调整用药。联合组予盐酸二甲双胍片用法用量同对照组，联合桑枝总生物碱片（50 mg/ 片，20210613，北京五和博澳药业股份有限公司）治疗，一日 3 次，每次 1 片。血糖控制标准[8]为空腹血糖（fasting blood glucose，FBG）≤ 7 mmol/L，餐后 2 h 血糖（2-hour postprandial blood glucose，2hPG）≤ 10 mmol/L。两组均连续治疗 4 周。

**1.3** 观察指标

主要指标：治疗 4 周后，评价临床疗效[8]。显效：FBG 降低≥ 30%，心电图检查恢复正常；有效：心电图检查明显改善，FBG 降低＜ 30%；无效：临床症状无明显改善甚至加重。$R = (n_x + n_y)/n_{tot} \times 100\%$，式中：$R$ 为总有效率，$n_x$ 为显效例数，$n_y$ 为有效例数，$n_{tot}$ 为总例数。

次要指标：采集患者治疗前、治疗 4 周后的晨空腹静脉血 5 ml（禁食 10 h 及以上），离心处理后分离上层血清，采用酶联免疫吸附法（酶联免疫试剂盒，赛默飞世尔科技有限公司）检测 IGF-1、FGF21、Apelin-13 水平；采用全自动生化分析仪（CNT300，赛诺特生物科技有限公司）检测 FBG、2hPG、糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin，HbAlc）水平；监测体质量指数（body mass index，BMI）；使用化学发光法进行稳态模型评估（homeostatic model assess-ment，HOMA），根据 FBG、空腹胰岛素（酶联免疫吸附法）水平，计算胰岛素分泌指数（HOMA-β）、胰岛素敏感指数（HOMA-ISI）[8]；记录不良反应发生情况。

**1.4** 统计学分析

以 SPSS24.0 软件包处理本研究数据，符合正态分布计量资料用（$\bar{x} \pm s$）表示，不符合正态分布则采用中位数和四分位数间距表示，组间比较使用独立样本 $t$ 检验或非参数秩和检验，计数资料以率表示，组间比较采用 $\chi^2$ 检验，$P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1** 一般资料

联合组男 32 例，女 37 例，年龄 38 ～ 60 岁，病程 4 ～ 8 年；对照组男 29 例，女 39 例，年龄 37 ～ 59 岁，病程 4 ～ 9 年。两组一般资料差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性，见表 1。

**表 1 两组基线资料比较**

**Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups**

| 项目 | | 联合组（$n$=69） | 对照组（$n$=68） | $\chi^2/t$值 | $P$值 |
|---|---|---|---|---|---|
| 性别（男/女）/$n$（%） | | 32（46.38）/37（53.62） | 29（42.65）/39（57.35） | 0.193 | 0.661 |
| 年龄/岁 | | 48.24±6.56 | 49.27±6.65 | 0.913 | 0.363 |
| 病程/年 | | 6.19±2.37 | 6.21±2.24 | 0.051 | 0.959 |
| BMI/kg·m$^{-2}$ | | 22.42±3.45 | 23.58±3.66 | 1.909 | 0.058 |
| 基础疾病 | 心脏病 | 23（33.33） | 21（30.88） | 0.094 | 0.759 |
| | 高血压 | 27（39.13） | 27（39.71） | 0.005 | 0.945 |
| | 高脂血症 | 19（27.54） | 20（29.41） | 0.059 | 0.808 |

**2.2** 两组疗效比较

治疗后，联合组显效 30 例（43.48%），有效 34 例（49.28%），无效 5 例（7.25%），总有效 64 例（92.75%）；对照组显效 26 例（38.24%），有效 19 例（27.94%），无效 23 例（33.82%），总有效 45 例（66.18%）。联合组治疗总有效率高于对照组，差异有统计学意义（$\chi^2 = 14.877$，$P < 0.05$）。

**2.3** 两组 IGF-1、FGF21、Apelin-13 比较

治疗前，两组 IGF-1、FGF21、Apelin-13 水平比较差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗后，两组血清 IGF-1、FGF21 水平较前均降低（$P < 0.05$），联合组低于对照组（$P < 0.05$）。两组 Apelin-13 水平较前均升高（$P < 0.05$），且联合组高于对照组（$P < 0.05$），见表 2。

**表 2 两组 IGF-1、FGF21、Apelin-13 比较**

**Table 2 Comparison of IGF-1, FGF21 and Apelin-13 between the two groups**

| 项目 | | 联合组（$n$=69） | 对照组（$n$=68） | $t$值 | $P$值 |
|---|---|---|---|---|---|
| IGF-1/ | 治疗前 | 120.56±9.65 | 120.60±9.68 | 0.024 | 0.981 |
| ng·L$^{-1}$ | 治疗后 | 83.39±7.81* | 100.45±8.46* | 12.267 | 0.000 |
| | 差值 | 37.17±1.84 | 20.15±1.22 | 63.713 | 0.000 |
| FGF21/ | 治疗前 | 161.21±15.87 | 161.83±16.05 | 0.227 | 0.820 |
| ng·L$^{-1}$ | 治疗后 | 136.54±10.21* | 145.40±11.44* | 4.784 | 0.000 |
| | 差值 | 24.67±5.66 | 16.43±4.61 | 9.335 | 0.000 |
| Apelin-13/ | 治疗前 | 1125.44±83.22 | 1121.88±104.15 | 0.221 | 0.825 |
| pg·ml$^{-1}$ | 治疗后 | 1220.53±86.92* | 1171.95±106.31* | 2.930 | 0.004 |
| | 差值 | 95.09±3.70 | 50.07±2.16 | 86.809 | 0.000 |

注：较治疗前，*$P$<0.05。

Note: vs. before treatment, *$P$<0.05.

### 2.4 两组胰岛功能比较

治疗前，两组胰岛功能指标水平比较差异无统计学意义（$P$ > 0.05）。治疗后，两组 HOMA-IR 水平较前均降低（$P$ < 0.05），且联合组低于对照组（$P$ < 0.05）。两组 HOMA-β、HOMA-ISI 水平较前均升高（$P$ < 0.05），且联合组高于对照组（$P$ < 0.05），见表 3。

**表 3 两组胰岛功能比较**

**Table 3 Comparison of islet function between the two groups**

| 项目 | | 联合组（$n$=69） | 对照组（$n$=68） | $t$值 | $P$值 |
|---|---|---|---|---|---|
| HOMA-IR | 治疗前 | 4.59±1.20 | 4.61±1.18 | 0.098 | 0.922 |
| | 治疗后 | 2.96±0.95* | 3.50±1.06* | 3.141 | 0.002 |
| | 差值 | 1.63±0.25 | 1.11±0.12 | 15.484 | 0.000 |
| HOMA-β | 治疗前 | 42.54±6.85 | 42.73±7.10 | 0.159 | 0.874 |
| | 治疗后 | 60.34±8.15* | 55.24±6.95* | 3.938 | 0.000 |
| | 差值 | 17.80±1.30 | 12.51±0.15 | 33.336 | 0.000 |
| HOMA-ISI | 治疗前 | 1.62±0.33 | 1.61±0.37 | 0.167 | 0.867 |
| | 治疗后 | 2.95±0.41* | 2.04±0.46* | 12.228 | 0.000 |
| | 差值 | 1.33±0.08 | 1.24±0.09 | 6.188 | 0.000 |

注：较治疗前，*$P$<0.05。

Note: vs. before treatment, *$P$<0.05.

### 2.5 两组糖代谢情况比较

治疗前，两组糖代谢指标水平比较差异无统计学意义（$P$ > 0.05）。治疗后，两组 FBG、2hPG、HbA1c 水平较前均降低（$P$ < 0.05），且联合组低于对照组（$P$ < 0.05），见表 4。

**表 4 两组糖代谢情况比较**

**Table 4 Comparison of glucose metabolism between the two groups**

| 项目 | | 联合组（$n$=69） | 对照组（$n$=68） | $t$值 | $P$值 |
|---|---|---|---|---|---|
| FBG/ | 治疗前 | 9.26±0.95 | 9.23±1.01 | 0.179 | 0.858 |
| mmol·L$^{-1}$ | 治疗后 | 7.33±0.30* | 7.54±0.46* | 3.169 | 0.002 |
| | 差值 | 1.93±0.65 | 1.69±0.55 | 2.331 | 0.021 |
| 2hPG/ | 治疗前 | 11.65±0.96 | 11.83±1.01 | 1.069 | 0.287 |
| mmol·L$^{-1}$ | 治疗后 | 9.23±0.31* | 10.41±0.22* | 25.659 | 0.000 |
| | 差值 | 2.42±0.65 | 1.42±0.79 | 8.096 | 0.000 |
| HbA1c/% | 治疗前 | 8.40±1.00 | 8.43±1.21 | 0.158 | 0.874 |
| | 治疗后 | 6.28±1.10* | 6.87±1.13* | 3.097 | 0.002 |
| | 差值 | 2.12±0.10 | 1.56±0.08 | 36.162 | 0.000 |

注：较治疗前，*$P$<0.05。

Note: vs. before treatment, *$P$<0.05.

### 2.6 两组安全性比较

疗程中，联合组发生腹部不适 2 例（2.90%），恶心呕吐 1 例（1.45%），水肿 2 例（2.90%），消化道不适 3 例（4.35%），总发生 8 例（11.59%）；对照组腹部不适 3 例（4.41%），恶心呕吐 2 例（2.94%），水肿 1 例（1.47%），消化道不适 4 例（5.88%），总发生 10 例（14.71%）。两组不良反应发生情况无明显差异（$\chi^2$ = 0.291，$P$ = 0.589）。

## 3 讨论

T2DM 是一种因胰岛素分泌或利用缺陷而引发的代谢性疾病，主要表现为血糖水平持续升高，并伴随胰岛功能下降。近年来，人们生活方式发生改变，人口老龄化加剧，T2DM 患病率不断上升，给社会带来沉重的医疗负担[9—10]。研究[11]显示，T2DM 可致机体糖代谢、脂代谢紊乱，引发血管、神经、肾等病变，严重危害生命健康。因此，为有效控制血糖，降低并发症发生风险，及时、有效的个体化治疗意义重大。

桑枝总生物碱片是一种新型降血糖药物，核

心成分提取自桑枝，有较强α-葡萄糖苷酶抑制活性，其通过抑制肠道中碳水化合物分解酶，减缓其吸收，从而降低餐后血糖升高幅度，还具有促进胰岛β细胞分泌胰岛素、改善ISI的作用[12]。本研究中，联合组治疗后总有效率高于对照组（92.75% vs. 66.18%）；FBG、2hPG、HbA1c水平低于对照组；联合组HOMA-IR水平低于对照组，HOMA-β、HOMA-ISI水平高于对照组；治疗期间未发生明显不良反应。提示桑枝总生物碱片联合二甲双胍可有效改善T2DM患者糖代谢，一定程度地提高疗效。推测因桑枝总生物碱片能抑制糖酶活性，调节营养物质吸收、停留时间，延缓碳水化合物降解、肠道对葡萄糖吸收过程，改善糖脂代谢，进而有助提高疗效。研究[13—14]显示，桑枝总生物碱片联合方案可短时间内有效控制T2DM患者的血糖水平，降低不良反应发生率，缩短患者住院时间，改善患者HOMA-β、HOMA-ISI，降低BMI，均与本研究结论类似。

T2DM发病机制复杂，涉及多个生物标志物异常表达，其中血清IGF-1、FGF21、Apelin-13在T2DM发病过程中十分重要[3, 15]。IGF-1、FGF21、Apelin-13在2型糖尿病中发挥着重要的调节作用，这些生物标志物的异常表达与胰岛功能下降、胰岛素抵抗和糖脂代谢异常密切相关，故疗程中监测其水平变化意义重大。本研究中，联合组血清IGF-1、FGF21、Apelin-13及胰岛功能改善情况均优于对照组。分析可能因桑枝总生物碱片具有很强的α-葡萄糖苷酶抑制活性，有直接促胰岛素分泌作用，与二甲双胍联合使用具有互补作用，可增加胰岛素分泌，减轻胰岛素抵抗，促进胰岛β细胞分泌胰岛素、改善ISI。既往研究[13,15—16]中，桑枝总生物碱片联合达格列净在T2DM的治疗中展现出较佳的疗效，能改善患者生活质量，显著降低血糖水平，降低氧化应激反应，亦可论证本研究结果。

然而，本研究时间较短，样本量较小，将来可针对此，加大样本量，进一步探讨该疗法在T2DM中的具体分子机制，以完善应用策略。

## 4 结论

综上所述，在T2DM中应用桑枝总生物碱片联合二甲双胍疗效显著，可有效改善患者血清IGF-1、FGF21、Apelin-13及胰岛功能，且安全性较佳。

## 参考文献：


[1] 胡丽娟, 万婧, 朱浩. 糖肝煎丸联合腹部推拿对二甲双胍治疗肥胖2型糖尿病患者糖脂代谢和炎症因子的影响[J]. 中国药师, 2024, 27(4): 595-602.

[2] 张朝霞, 董璇. 利拉鲁肽联合二甲双胍治疗2型糖尿病患者的疗效及对胰岛素抵抗的影响[J]. 贵州医药, 2023, 47(8): 1227-1229.

[3] 郑坤杰, 刘晴晴, 耿建林, 等. 利拉鲁肽对初诊肥胖老年2型糖尿病病人血清趋化素、胰岛素样生长因子-1水平及胰岛功能的影响研究[J]. 实用老年医学, 2020, 34(12): 1253-1256.

[4] 麦华德, 宋艳玲, 陈明慧, 等. 二甲双胍联合格列美脲或达格列净对2型糖尿病患者胰岛功能及生活质量的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(16): 61-64.

[5] KANALEY JA, COLBERG SR, CORCORAN MH, *et al*. Exercise/physical activity in individuals with type 2 diabetes: a consensus statement from the American college of sports medicine[J]. Med Sci Sports Exerc, 2022, 54(2): 353-368.

[6] 张晟, 张顺宵, 王华, 等. 健脾清化方联合二甲双胍治疗脾虚胃热型超重肥胖型2型糖尿病的研究[J]. 世界临床药物, 2023, 44(8): 820-824.

[7] 刘莉莉, 刘翠莹, 唐艳艳. 桑枝总生物碱片联合德谷门冬双胰岛素治疗2型糖尿病的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2024, 39(2): 418-422.

[8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.

[9] 姚乃礼. 中医证候鉴别诊断学[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 18-37.

[10] 董丽娜, 牛姝, 王虹, 等. 利拉鲁肽联合二甲双胍对超重或肥胖2型糖尿病患者糖脂代谢及相关因子的影响[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(12): 1604-1608.


（下转第314页）

[26] PINTO S, PAHL J, SCHOTTELIUS A, *et al*. Reimagining antibody-dependent cellular cytotoxicity in cancer: the potential of natural killer cell engagers[J]. Trends in Immunol, 2022, 43(11): 932-946.

[27] SANDALL SL, MASON M, OLSON D, *et al*. SGN-CD228A: a novel humanized anti-CD228 antibody-drug conjugate for the treatment of solid tumors[J]. Cancer Res, 2019, 79(13_Supplement): 2688.

[28] SANDALL S, MAZAHREH R, MASON M, *et al*. Utilizing PDX models to better understand factors that predict response to SGN-CD228A, an antibody drug-conjugate(ADC) for solid tumors[J]. Cancer Res, 2020, 80(16_Supplement): 2888.

[29] 山东博安生物技术股份有限公司. 抗CD228抗体及其药物偶联物: 中国, WO2023231877A1[P]. 2023-12-07.

[30] PRAMANIK D. Development of antibody-drug conjugates: future perspective towards solid tumor treatment[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2023, 23(6): 642-657.

[31] SIEMERS NO, KERR DE, YARNOLD S, *et al*. Construction, expression, and activities of L49-sFv-β-lactamase, a single-chain antibody fusion protein for anticancer prodrug activation[J]. Bioconjug Chem, 1997, 8(4): 510-519.

[32] LIN Q, WANG X, HU Y. The opportunities and challenges in immunotherapy: Insights from the regulation of PD-L1 in cancer cells[J]. Cancer Lett, 2023, 10: 216318.

[33] PANG K, SHI ZD, WEI LY, *et al*. Research progress of therapeutic effects and drug resistance of immunotherapy based on PD-1/PD-L1 blockade[J]. Drug Resist Updat, 2023, 66: 100907.

（编辑：沈佳婕）

（上接第270页）

[11] SANZ-CANOVAS J, LOPEZ-SAMPALO A, COBOS-PALACIOS L, *et al*. Management of type 2 diabetes mellitus in elderly patients with frailty and/or sarcopenia[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(14): 8677.

[12] 韩晓梅, 张丽丽. 乌梅汤联合二甲双胍对2型糖尿病患者糖代谢和胰岛素抵抗指数的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(24): 70-72.

[13] 员富圆, 刘龙飞, 白慧敏. 桑枝总生物碱片联合达格列净治疗2型糖尿病的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(7): 1712-1716.

[14] 宋磊. 长效胰岛素联合桑枝总生物碱片治疗2型糖尿病的疗效与安全性分析[D]. 延吉: 延边大学附属医院, 2024.

[15] 刘莉莉, 刘翠莹, 唐艳艳. 桑枝总生物碱片联合德谷门冬双胰岛素治疗2型糖尿病的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2024, 39(2): 418-422.

[16] MA CX, MA XN, GUAN CH, *et al*. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: progress toward personalized management[J]. Cardiovasc Diabetol, 2022, 21(1): 74.

（编辑：虞 瑛）