糖尿病肾病新型治疗药物研究进展专题

·综 述·

# 胰高血糖素样肽 -1 受体激动剂治疗糖尿病肾病研究进展

朱 轶[1,2]，桂定坤[2]，汪年松[2]*

（1. 澳门科技大学，澳门 999078；2. 上海交通大学附属上海市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）是一种新型降糖药物，作用靶点多样，可改善氧化应激、抗炎、减轻晚期糖基化终末产物损害、调节肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统、改善内皮功能以及减轻肾纤维化等，并发挥肾脏保护作用，在临床上被应用于糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）的治疗。现就近年来发表的关于 GLP-1RA 治疗 DN 的临床应用和作用机制的文献进行综述，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；氧化应激

**中图分类号：**R587.1；R587.2 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2023）01-0001-07

DOI：10.13683/j.wph.2023.01.001



# Research progress on glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of diabetic nephropathy

ZHU Yi[1,2], GUI Dingkun[2], WANG Niansong[2]*

（*1. Macao University of Science and Technology, Macao 999078, China;*

*2. Department of Nephrology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China*）

**Abstract:** Glucagon-like peptide-1 receptor agonist（GLP-1RA） is a novel hypoglycemic agent with a variety of targets. It is widely used in the treatment of diabetic nephropathy（DN）, which is characterized by improving oxidative stress and anti-inflammatory effects, alleviating damage of advanced glycosylation end-products, regulating renin-angiotensin-aldosterone system, improving endothelial function, alleviating renal fibrosis, and playing a protective role in the kidney. This paper reviewed the literatures published in recent years on the clinical application and mechanism of GLP-1RA in the treatment of DN, so as to provide reference for clinical practice.

**Key words:** glucagon-like peptide-1 receptor agonist; diabetic nephropathy; oxidative stress

糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）是糖尿病（diabetes mellitus，DM）最重要的并发症之一，20% ～ 40% 的 DM 患者可发生慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）[1]。DN 患病率逐年上升，不仅是尿毒症（uremia）的首要病因[2]，且是终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD）的主要病因，30% ～ 40% 的 DN 患者可发展为 ESRD，需接受肾脏替代疗法，这将给全球卫生保健系统带来沉重负担[3]。

DN 发病机制复杂，既往研究结果显示，与高糖直接毒性损害、晚期糖基化产物损伤、蛋白激酶 C（protein kinase C，PKC）通路激活、血管内皮损伤、氧化应激反应及炎症反应等密切相关[4]。由于 DN 是因 DM 患者微血管损伤导致的肾功能进行性恶化，降糖药物存在使用禁忌或需调整剂量，且应优先选

**收稿日期：**2022-11-28

**作者简介：**朱轶，主治医师，博士研究生，研究方向：中西医结合。

**通信作者：**汪年松，主任医师，教授，博士研究生导师，研究方向：糖尿病肾脏疾病、急性肾损伤的发病机制和防治。

**基金项目：**国家自然基金面上项目（81770741、81870504、82270761）；上海市领军人才（058）资助

择经肾脏排泄较少的药物[5]，这就导致DN治疗难度较大，故研发延缓DN进展的新型药物至关重要。

胰高血糖素样肽（glucagon-like peptide，GLP）-1是一种由肠道分泌的内源性肽类激素，可与受体结合促进胰岛素分泌，起到生理性降糖作用[6]。GLP-1受体激动剂（glucagon-like peptide-1 receptor agonist，GLP-1RA）是对GLP-1结构进行修饰所得到的，延长了其半衰期，提高了体内活性GLP-1水平，使其达到有效浓度，可改善胰岛素敏感性、降低血糖、血压及体质量[7]。GLP-1RA包括艾塞那肽（exenatide）、利西那肽（lixisenatide）、利拉鲁肽（liraglutide）、杜拉鲁肽（dulaglutide）、索玛鲁肽（sermaglutide）及阿比鲁肽（albiglutide）等[8]。

无论是单药还是与其他口服降糖药物和基础胰岛素联用，GLP-1RA均具有良好降糖效果，且低血糖发生风险小，相较二肽基肽酶-4抑制剂（dipeptidyl peptidase-4 inhibitor，DPP-4i）和钠-葡萄糖耦联转运体-2抑制剂（sodium-glucose linked transporter-2 inhibitor，SGLT-2i）等新靶点DM治疗药物，GLP-1RA具有更大优势[9]。GLP-1RA是美国DM协会和中华医学会DM学分会推荐的强效降糖药物[1,10]。

## 1 GLP-1RA的临床作用

### 1.1 减少白蛋白尿

白蛋白尿是DN患者最典型的临床体征之一。DN早期肾小球高滤过，随后是微量白蛋白尿、大量白蛋白尿，后肾小球滤过率下降，持续白蛋白尿可加速肾损伤进展，减少白蛋白尿的发生发展有利于改善肾脏预后。Muskiet等[11]发现，利西奈肽（nesiritide）可降低大量白蛋白尿的发生率，调整年龄、血压和人表皮生长因子受体及糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin，HbA1c）、血压及体质量等基线特征，并未显著降低相关性。Wang等[12]发现，GLP-1RA治疗能够减少DN患者蛋白尿，与前研究结果相同。多项系统评价和meta分析显示，GLP-1RA对主要心血管事件有中度益处，可减少大量蛋白尿的发生，降低严重低血糖、胰腺炎（pancreatitis）或胰腺癌（pancreatic carcinoma）的发生风险[13—14]。

### 1.2 降低血糖水平

高血糖水平在DN起始过程中起关键作用，其通过改变葡萄糖代谢物、脂肪酸和氨基酸比例，改变线粒体呼吸链功能及呼吸链蛋白的解偶联，引起细胞改变[15]，临床表现为蛋白尿、高血压和肾功能进行性下降，早期和强化的血糖控制可减缓DN的发生发展。GLP-1RA主要通过刺激胰岛素分泌、减少内源性葡萄糖生成、延缓胃排空、改善胰岛素敏感性和胰岛β细胞功能等发挥降糖作用，在空腹和餐后作用显著，但不会增加低血糖的发生风险[16]。除此之外，GLP-1RA还能显著减轻体质量，并对血压、血脂水平有辅助改善作用。一项meta分析共筛选出18项随机对照试验，其中包含1 580例DN患者，结果显示，利拉鲁肽可降低2型DM（diabetes mellitus type 2，T2DM）患者的血糖、体质量指数、肾功能指标和血清炎症因子水平，提示利拉鲁肽对肾功能有益[17]。

### 1.3 降低HbA1c水平

长期随访研究表明，即使不能持续改善HbA1c水平，但强化降低HbA1c水平仍可带来长期临床获益[18]。研究表明，降低HbA1c水平与减缓DN发生发展有关[19]。最近完成的一项针对T2DM和中重度CKD患者的临床研究结果显示，所有组HbA1c水平都实现相似程度的降低，且治疗组间血压相当，支持GLP-1RA对DM患者肾功能和晚期CKD益处的假设，与对血糖、血压的获益无关[20]。

## 2 GLP-1RA作用机制

### 2.1 改善氧化应激状态

研究表明，GLP-1RA可促进间充质干细胞预防DM诱导的肾病改变，显著改善肾功能，这种作用可能与氧化应激、转化生长因子（transforming growth factor，TGF）、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）和caspase-3表达降低有关[21]。Abdel-Latif等[22]的研究表明，低剂量利西奈肽作用效果优于格列美脲（glimepiride），可通过对抗氧化应激、抑制诱生

型一氧化氮（nitric oxide，NO）合酶、环氧化物酶二和肾脏 TGF 促纤维化水平，改善 DN 患者肾功能和组织病理学改变。

PKC 激活和 PKA 抑制介导的氧化应激是 DN 的关键因素。抑制 PKC 但增加 PKA，抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（磷酸）[nicotinamide adenine dinucleotide(phosphate)，NAD(P)H] 氧化酶，从而降低肾小球微血管内皮细胞的氧化应激，为逆转 DN 提供可能 [23]。Li 等 [24] 研究发现，GLP-1RA 可刺激环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate，cAMP）-PKA 通路，降低 DN 患者肾脏活性氧（reactive oxygen species，ROS）生成，提示 GLP-1RA 在预防氧化损伤方面具有肾脏保护作用。Hendarto 等 [25] 证实利拉鲁肽具有降低氧化应激标志物水平的作用，证明利拉鲁肽对链脲霉素诱导的 DM 大鼠肾组织中 NAD(P)H 氧化酶的表达有益，且不依赖降糖作用。

肾脏含有丰富的内质网结构，而内质网应激在 DN 发展中至关重要，GLP-1RA 可通过抑制内质网应激来降低氧化应激，发挥肾保护作用 [26]。Zhao 等 [27] 的研究结果显示，利拉鲁肽可能通过降低内质网应激延缓 DN 进展，并具有剂量依赖性的肾脏保护作用。

氧化应激可触发激活 Jak-STAT 信号转导途径 [28]。沉默信息调节因子（silent infor-mation regulator，SIRT）1 通过去乙酰化核因子（nuclear factor，NF）-κB、STAT3 以及 p53 等转录因子来调节能量稳态、线粒体生物发生和凋亡，进而调节其活性 [29]。Zitman-Gal 等 [30] 发现，利拉鲁肽显著下调 p-STAT3 蛋白表达，抑制 p-STAT3 和 p-JAK2 表达，利拉鲁肽在 db/db 小鼠中抑制靶基因 *SOCS3* 和 *SIRT1*，改善 DN 损伤。Xiao 等 [31] 研究结果表明，利拉鲁肽通过降低微 RNA-34a 表达，提高 SIRT1 水平，抑制低氧诱导因子 -1α、早期生长因子 -1 和 TGF-1α，在模型大鼠肾脏中发挥保护作用。

**2.2** 抑制炎症反应

GLP-1RA 抑制肾损害机制包括单核吞噬细胞激活、炎症细胞组织浸润、促炎细胞因子和黏附分子产生，阻止肾小球巨噬细胞在肾小球浸润，减轻肾小管上皮细胞氧化应激和炎症反应 [32]。Moschovaki 等 [33] 研究结果表明，利拉鲁肽通过减少肾细胞浸润和 T 细胞增殖，从而减少巨噬细胞浸润，显著改善 C57BL/6 小鼠肾毒性血清性肾炎（serum sickness nephritis）的肾脏结局。利拉鲁肽可通过抑制腺苷一磷酸（adenosine monophosphate，AMP）活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase，AMPK）及其信号通路发挥抗炎作用 [34]。Su 等 [35] 研究表明，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，从而减轻 DN 大鼠肾异位脂质沉积，从而减轻炎症反应。

**2.3** 减轻晚期糖基化终末产物（advanced glycation end products，AGEs）的损害

AGEs 及 AGEs 受体（advanced glycation end product receptor，RAGE）在 DN 中起重要作用。AGEs 是葡萄糖与蛋白质氨基基团、脂质及核酸间非酶促反应产生的一种稳定的交联产物，随 DM 患者病程的延长和高血糖状态的持续，AGEs 不断积聚，并沉积于 DM 伴或不伴有终末期肾衰竭（kidney failure）患者的肾小球基底膜、系膜细胞、内皮细胞和足细胞中，并与 RAGE 相互作用，引起一系列炎性反应和氧化应激，导致血管通透性增加、滤过膜功能损伤、肾小球高滤过、基底膜增厚、肾小球和肾小管间质硬化，最终导致蛋白尿产生。

研究显示，GLP-1RA 可减少由 AGEs 诱导的 ROS 产生 [36]。Cheng 等 [37] 研究表明，GLP-1RA 下调 AGEs 引起的 ROS 及下调 RAGE 的信使 RNA（messenger RNA，mRNA）和蛋白表达，可能在调节细胞固有抗氧化修复系统中发挥重要作用，从而间接减少细胞内的 ROS，防止细胞损伤积累，与前研究结果一致。

**2.4** 调节肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统（renin-angiotensin-aldosterone system，RAAS）

高血糖和 AGEs 通过 ROS 及肾特异性 G 蛋白耦联受体 GPR91 诱导肾细胞中肾素和血管紧张素原的

表达。醛固酮在DN的病理生理过程中发挥重要作用，通过调节基因表达和其他机制，包括上调纤溶酶原激活物抑制剂1和TGF-1，及促进巨噬细胞浸润和肾纤维化[38]。研究表明，GLP-1RA能降低血管紧张素Ⅱ水平和肾素活性，从而抑制RAAS，对DN患者产生肾脏保护作用[39]。

**2.5** 改善内皮功能

NO是最重要的内皮源性血管扩张剂，内皮型NO合酶（endothelial nitric oxide synthase，eNOS）以精氨酸为底物合成NO，由于eNOS是肾血管系统中NOS的主要酶，是肾小球内皮细胞延缓DN进展的关键保护因子[40]。Zhou等[41]研究表明，利拉鲁肽可能通过抑制NF-κB通路，提高eNOS活性，从而对DN产生直接有益作用。Yamada等[42]发现，利拉鲁肽可能通过AMPK/eNOS轴，起到血管保护和血管扩张作用，从而防止早期DN的肾小球损伤和尿白蛋白水平的降低。

**2.6** 利钠和改善高滤过率

通过抑制钠氢交换器产生的利钠作用和降低超滤作用，亦是GLP-1RA治疗DN的机制之一[43]。体外试验中，GLP-1RA在多种动物模型中产生利钠作用[44]，并被证明可抑制近端小管钠氢交换器3活性，这将增加肾远端小管钠转运到致密斑，导致肾小管肾小球反馈，降低肾小球内压、肾小球超滤和RAAS活性，有望在DN治疗中发挥抗蛋白尿作用，有助保护肾功能[45]。

**2.7** 减轻肾纤维化

肾纤维化是DN病理生理学的最终共同途径，结缔组织生长因子（connective tissue growth factor，CTGF）可被多种生长因子激活，如肿瘤生长因子β是肾小球硬化和间质纤维化发病过程中主要的纤维化生长因子，CTGF可激活间充质细胞的增殖、胶原合成和趋化性，并诱导系膜细胞的纤维连接蛋白合成。作为一种促炎性细胞因子和促纤维化介质，CTGF与其他信号通路相互作用，而骨形成蛋白（bone morphogenetic protein，BMP）对CTGF表达有影响，CTGF在BMP中诱导成骨分化，而BMP被证明能够改善DN患者肾纤维化[46]。

研究表明，利拉鲁肽能通过降低CTGF表达和增加BMP表达，改善与DM相关的肾脏病理学改变，同时改善组织病理学改变和肾功能[47]。Wnt/β-改善连环蛋白信号通路参与系膜细胞产生细胞外基质过程。Huang等[48]研究表明，利拉鲁肽可显著降低DM诱导的纤维连接蛋白、Ⅳ型胶原和α平滑肌肌动蛋白的增加，利拉鲁肽通过增强Wnt/β-改善连环蛋白信号通路传导，缓解DN肾小球细胞外基质积累和肾功能损伤。

**2.8** 调节线粒体功能

在慢性高血糖应激反应中，线粒体功能障碍是DN发生发展的核心原因[49]。首先，高血糖促进线粒体产生ROS，启动细胞氧化应激；此外，受损的线粒体无法产生足够的三磷酸腺苷来维持细胞代谢；最后，异常的线粒体释放促凋亡蛋白进入细胞核，这是细胞凋亡启动的关键步骤。SIRT3定位于线粒体，并调节脂肪酸氧化和酮体产生[50]。在分子水平上，高SIRT3水平促进糖酵解代谢依赖于细胞外信号调节激酶通路。SIRT3的缺失消除了利拉鲁肽对高糖刺激后线粒体稳态的保护作用。Li等[51]研究表明，利拉鲁肽通过激活细胞外信号调节细胞外调节蛋白激酶-Yap相关蛋白信号通路，上调SIRT3表达，保护肾系膜细胞免受线粒体凋亡。

**2.9** 调节自噬作用

过多的细胞凋亡可能是DN中促进肾损伤的机制之一，而自噬提供了一种避免进展性损伤的救援机制[52]。自噬通过降解蛋白质、过氧化物酶和维持细胞内环境的稳态来控制细胞质的质量。活化的足细胞自噬通过自噬相关蛋白结合系统和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）调控靶点，对DN具有保护作用。mTOR对于调节细胞生长至关重要，mTOR的激活可抑制自噬。自噬对维持细胞内稳态具有重要作用，通过激活mTOR导致自噬紊乱是DN发病机制之一[53]。

Zhao 等[54]研究结果表明，GLP-1RA 通过靶向自噬保护人肾皮质近曲小管上皮细胞和 DM 模型大鼠肾脏免受高糖诱导的凋亡。Yang 等[55]研究发现，利拉鲁肽和沙格列汀（saxagliptin）可改善 DM 模型大鼠肾小球自噬的功能障碍，主要机制是通过抑制 mTOR 信号通路诱导 LC3 和 p62 在蛋白质水平上表达下调。

## 3 结语

综上所述，GLP-1RA 在临床上具有独特的降糖及肾脏保护作用，可减少白蛋白尿、低血糖的发生，降低 HbA1c 水平，且作用靶点多样，为临床防治 DN 提供了新方法。GLP-1RA 通过改善氧化应激和抗炎、减轻 AGEs 损害、调节 RAAS、改善内皮功能、利钠和改善高滤过、减轻肾纤维化、改善线粒体功能以及调节自噬等机制对肾脏发挥保护作用。然而，GLP-1RA 对肾脏保护作用的深入机制尚未完全明确，有待进一步研究。此外，GLP-1RA 对肾功能的长期影响及其对 DN 患者的安全性和有效性亦有待进一步的多中心、大样本临床随机对照试验加以探究。

**参考文献：**


[1] American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes-2021[J]. Diabetes Care, 2021, 44(Suppl 1): S111-S167.

[2] 郑文, 潘少康, 刘东伟, 等. 糖尿病肾病治疗进展[J]. 中华肾脏病杂志, 2020, 36(6): 476-480.

[3] Sagoo MK, Gnudi L. Diabetic nephropathy: an overview[J]. Methods Mol Biol, 2020, 2067: 3-7.

[4] 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.

[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] Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1[J]. Cell Metabolism, 2018, 27(4): 740-756.

[7] Tommerdahl KL, Nadeau KJ, Bjornstad P. Mechanisms of cardiorenal protection of glucagon-like peptide-1 receptor agonists[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2021, 28(4): 337-346.

[8] Smits MM, Van Raalte DH. Safety of semaglutide[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 645563.

[9] Bailey CJ. Choosing GLP-1 receptor agonists or SGLT-2 inhibitors by cardiorenal risk[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2020, 8(2): 97-99.

[10] 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.

[11] 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.

[12] Wang X, Zhang H, Zhang Q, *et al*. Exenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and diabetic kidney disease[J]. Am J Nephrol, 2020, 51(10): 806-814.

[13] Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, *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 cardiovascular outcome trials[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(10): 776-785.

[14] 陆延, 滑瑞雪, 孙玲. 胰高血糖素样肽-1受体激动剂对2型糖尿病患者肾脏预后的荟萃分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2022, 23(3): 247-251.

[15] De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, *et al*. Predictors of chronic kidney disease in type 2 diabetes: a longitudinal study from the AMD annals initiative[J]. Medicine(Baltimore), 2016, 95(27): e4007.

[16] Yu JH, Park SY, Lee DY, *et al*. GLP-1 receptor agonists in diabetic kidney disease: current evidence and future directions[J]. Kidney Res Clin Pract, 2022, 41(2): 136-149.

[17] Mali N, Su F, Ge J, *et al*. Efficacy of liraglutide in patients with diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Bio Med Central Endocr Disord, 2022, 22(1): 93.

[18] American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2020[J]. Diabetes Care, 2020, 43(Suppl 1): S14-S31.

[19] Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, *et al*. The residual cardiorenal risk in type 2 diabetes[J]. Cardiovasc Diabetol, 2021, 20(1): 36.

[20] Dieter BP, Alicic RZ, Tuttle KR. GLP-1 receptor agonists in diabetic kidney disease: from the patient-side to the bench-side[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2018, 315(6):

F1519-F1525.

[21] 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.

[22] 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.

[23] Ninčević V, Zjalić M, Kolarić TO, *et al*. Renoprotective effect of liraglutide is mediated via the inhibition of TGF-β1 in an LLC-PK1 cell model of diabetic nephropathy[J]. Curr Issues Mol Biol, 2022, 44(3): 1087-1114.

[24] Li YK, Ma DX, Wang ZM, *et al*. The glucagon-like peptide-1(GLP-1) analog liraglutide attenuates renal fibrosis[J]. Pharmacol Res, 2018, 131: 102-111.

[25] Hendarto H, Inoguchi T, Maeda Y, *et al*. GLP-1 analog liraglutide protects against oxidative stress and albuminuria in streptozotocin-induced diabetic rats via protein kinase A-mediated inhibition of renal NAD(P)H oxidases[J]. Metabolism, 2012, 61(10): 1422-1434.

[26] Victor P, Umapathy D, George L, *et al*. Crosstalk between endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in the progression of diabetic nephropathy[J]. Cell Stress Chaperones, 2021, 26(2): 311-321.

[27] Zhao XY, Yu TT, Liu S, *et al*. Effect of liraglutide on endoplasmic reticulum stress in the renal tissue of type 2 diabetic rats[J]. World J Diabetes, 2020, 11(12): 611-621.

[28] Lopez-Sanz L, Bernal S, Recio C, *et al*. SOCS1-targeted therapy ameliorates renal and vascular oxidative stress in diabetes via STAT1 and PI3K inhibition[J]. Lab Invest, 2018, 98(10): 1276-1290.

[29] Yang X, Liu Q, Li Y, *et al*. The diabetes medication canagliflozin promotes mitochondrial remodelling of adipocyte ia the AMPK-Sirt1-Pgc-1α signalling pathway[J]. Adipocyte, 2020, 9(1): 484-494.

[30] Zitman-Gal T, Einbinder Y, Ohana M, *et al*. Effect of liraglutide on the Janus kinase/signal transducer and transcription activator(JAK/STAT) pathway in diabetic kidney disease in db/db mice and in cultured endothelial cells[J]. J Diabetes, 2019, 11(8): 656-664.

[31] Xiao S, Yang Y, Liu YT, *et al*. Liraglutide regulates the kidney and liver in diabetic nephropathy rats through the miR-34a/SIRT1 pathway[J]. J Diabetes Res, 2021, 2021: 8873956.

[32] Alicic RZ, Cox EJ, Neumiller JJ, *et al*. Incretin drugs in diabetic kidney disease: biological mechanisms and clinical evidence[J]. Nat Rev Nephrol, 2021, 17(4): 227-244.

[33] Moschovaki Filippidou F, Kirsch AH, Thelen M, *et al*. Glucagon-like peptide-1 receptor agonism improves nephrotoxic serum nephritis by inhibiting T-cell proliferation[J]. Am J Pathol, 2020, 190(2): 400-411.

[34] Zhang Q, Yang M, Xiao Y, *et al*. Towards better drug repositioning: targeted immunoinflammatory therapy for diabetic nephropathy[J]. Curr Med Chem, 2021, 28(5): 1003-1024.

[35] 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.

[36] Chen S, Yin L, Xu Z, *et al*. Inhibiting receptor for advanced glycation end product(AGE) and oxidative stress involved in the protective effect mediated by glucagon-like peptide-1 receptor on AGE induced neuronal apoptosis[J]. Neurosci Lett, 2016, 612: 193-198.

[37] Cheng Y, Liu P, Xiang Q, *et al*. Glucagon-like peptide-1 attenuates diabetes-associated osteoporosis in ZDF rat, possibly through the RAGE pathway[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2022, 23(1): 465.

[38] Frimodt-Møller M, Persson F, Rossing P. Mitigating risk of aldosterone in diabetic kidney disease[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2020, 29(1): 145-151.

[39] von Scholten BJ, 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.

[40] Tanabe J, Ogura Y, Nakabayashi M, *et al*. The possibility of urinary liver-type fatty acid-binding protein as a biomarker of renal hypoxia in spontaneously diabetic Torii fatty rats[J]. Kidney Blood Press Res, 2019, 44(6): 1476-1492.

[41] Zhou SJ, Bai L, Lv L, *et al*. Liraglutide ameliorates renal injury in streptozotocin-induced diabetic rats by activating endothelial nitric oxide synthase activity via the downregulation of the nuclear factor-κB pathway[J]. Mol Med Rep, 2014, 10(5): 2587-2594.

[42] Yamada S, Tanabe J, Ogura Y, *et al*. Renoprotective effect of GLP-1 receptor agonist, liraglutide, in early-phase diabetic kidney disease in spontaneously diabetic Torii fatty rats[J]. Clin Exp Nephrol, 2021, 25(4): 365-375.

[43] Vitale M, Haxhi J, Cirrito T, *et al*. Renal protection with glucagon-like peptide-1 receptor agonists[J]. Curr Opin Pharmacol, 2020, 54: 91-101.

[44] 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.

[45] Mosterd CM, Bjornstad P, van Raalte DH. Nephroprotective effects of GLP-1 receptor agonists: where do we stand?[J]. J Nephrol, 2020, 33(5): 965-975.

[46] Liu L, Wang Y, Yan R, *et al*. BMP-7 inhibits renal fibrosis in diabetic nephropathy via miR-21 downregulation[J]. Life Sci, 2019, 238: 116957.

[47] Ramzy MM, Abdalla AM, Zenhom NM, *et al*. Therapeutic effect of liraglutide on expression of CTGF and BMP-7 in induced diabetic nephropathy[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(10): 17512-17519.

[48] Huang L, Lin T, Shi M, *et al*. Liraglutide suppresses production of extracellular matrix proteins and ameliorates renal injury of diabetic nephropathy by enhancing Wnt/β-catenin signaling[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2020, 319(3): F458-F468.

[49] Antunes F, Brito PM. Quantitative biology of hydrogen peroxide signaling[J]. Redox Biol, 2017, 13: 1-7.

[50] Wang G, Fu XL, Wang JJ, *et al*. Inhibition of glycolytic metabolism in glioblastoma cells by Pt3glc combinated with PI3K inhibitor via SIRT3-mediated mitochondrial and PI3K/Akt-MAPK pathway[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5): 5888-5903.

[51] Li J, Li N, Yan S, *et al*. Liraglutide protects renal mesangial cells against hyperglycemia-mediated mitochondrial apoptosis by activating the ERK-Yap signaling pathway and upregulating Sirt3 expression[J]. Mol Med Rep, 2019, 19(4): 2849-2860.

[52] Winiarska A, Knysak M, Nabrdalik K, *et al*. Inflammation and oxidative stress in diabetic kidney disease: the targets for SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(19): 10822.

[53] Xue L, Pan Z, Yin Q, *et al*. Liraglutide promotes autophagy by regulating the AMPK/mTOR pathway in a rat remnant kidney model of chronic renal failure[J]. Int Urol Nephrol, 2019, 51(12): 2305-2313.

[54] Zhao X, Liu G, Shen H, *et al*. Liraglutide inhibits autophagy and apoptosis induced by high glucose through GLP-1R in renal tubular epithelial cells[J]. Int J Mol Med, 2015, 35(3): 684-692.

[55] Yang S, Lin C, Zhuo X, *et al*. Glucagon-like peptide-1 alleviates diabetic kidney disease through activation of autophagy by regulating AMP-activated protein kinase-mammalian target of rapamycin pathway[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2020, 319(6): E1019-E1030.

（编辑：虞　瑛）