糖尿病治疗新药临床研究进展专题

·综 述·

葡萄糖依赖性促胰岛素多肽／胰高血糖素样肽 -1 双受体激动剂在血糖控制中的作用研究进展

孔飞娟，吴景竹#，丁晓颖*
（上海交通大学附属第一人民医院内分泌代谢科，上海 200080）

摘要：葡萄糖依赖性促胰岛素多肽（glucose-dependent insulinotropic ploypeptide，GIP）及胰高血糖素样肽（glucagon-like peptide，GLP）-1 是两种主要的肠促胰岛素，二者均能增加葡萄糖依赖的胰岛素分泌，发挥降糖作用。近年来，GLP-1 受体激动剂对 2 型糖尿病（diabetes mellitus type 2，T2DM）的疗效得到广泛认可，但关于 GIP 对 T2DM 的疗效仍未完全明确。当 GIP 与 GLP-1 在单分子双重激动剂中结合时，可表现出显著协同作用。现主要概述 GIP/GLP-1 双受体激动剂在 T2DM 患者血糖控制中的作用，及从临床前研究和临床研究中获得的新发现，旨在为临床提供参考。

关键词：葡萄糖依赖性促胰岛素多肽；胰高血糖素样肽 -1；血糖控制；高血糖
中图分类号：R587.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2023）02-0122-06
DOI：10.13683/j.wph.2023.02.004

Research progresson the role of glucose-dependent insulinotropic ploypeptide/glucagon-like peptide-1 dual receptor agonists in blood glucose control

KONG Feijuan, WU Jingzhu#, DING Xiaoying*
(*Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai General Hospital Affiliated to Medical College of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China*)

Abstract: Glucose-dependent insulinotropic ploypeptide（GIP） and glucagon-like peptide（GLP）-1 are two main types of incretin. Both of them can increase glucose-dependent insulin secretion and play a hypoglycemic role. In recent years, the efficacy of GLP-1 receptor agonists for diabetes mellitus type 2（T2DM） has been widely recognized, but the effect of GIP on T2DM is still unclear. When GIP is combined with GLP-1 in a single molecule double agonist, it can show a significant synergistic effect. This article summarized the role of GIP/GLP-1 dual receptor agonists in glycemic control in patients with T2DM and the new findings from preclinical and clinical studies to provide reference for clinical practice.

Key words: glucose-dependent insulinotropic ploypeptide; glucagon-like peptide-1; blood glucose control; hyperglycemia

1902 年，促胰液素被发现后，Bayliss 等[1]提出在人体消化过程中，肠道分泌促进胰腺内分泌的信号物质以稳定血浆中的葡萄糖水平。Moore[2]亦提出类似的假设，肠道分泌激素可调节胰腺内分泌，并可用于糖尿病（diabetes mellitus，DM）治疗。1929 年，学者将促胰液素进一步纯化后，得到促进胰腺外分泌而不降血糖、降血糖但不促进胰腺外分泌的两个活性组分，并指明后者的降糖作用依赖于胰岛素的分泌，将其称为肠促胰岛素。1964 年，Mcintyre 等[3]

收稿日期：2022-10-28；**修回日期：**2023-01-12
作者简介：孔飞娟，主治医师，研究方向：内分泌代谢疾病。
吴景竹，主治医师，研究方向：内分泌代谢疾病。
通信作者：丁晓颖，主任医师，内分泌系统疾病的诊治。
基金项目：上海市自然科学基金面上项目（21ZR1451300）；上海市“医苑新星”青年医学人才培养资助计划专科项目

指出机体摄入葡萄糖后，肠道会分泌一些体液物质，有助于促进胰岛β细胞分泌胰岛素。随后，有学者引入了“肠 - 胰岛轴”的概念，更清楚地说明肠道信号物质与胰岛的相互作用关系[4—5]。

目前，报道最多的两种肠促胰岛素为葡萄糖依赖性促胰岛素多肽（glucose-dependent insulinotropic ploypeptide，GIP）及胰高血糖素样肽（glucagon-like peptide，GLP）-1。GIP 由主要位于近端小肠的 K 细胞分泌，是首个被发现的肠促胰岛素[6]。GLP-1 主要由分布于回肠的 L 细胞分泌，由胰高血糖素基因表达[7]。GLP-1 和 GIP 均可被二肽基肽酶（dipeptidyl peptidase，DPP）-4 灭活，导致半衰期短。GLP-1 受体（glucagon-like peptide-1 receptor，GLP-1R）在胰腺、胃肠道、肾脏、心脏和大脑中均有表达。2005 年，美国 FDA 批准了首个 GLP-1R 激动剂（glucagon-like peptide-1 receptor agonist，GLP-1RA）—— 艾塞那肽（exenatide），随后多项研究证明其在 2 型 DM（diabetes mellitus type 2，T2DM）患者中的有效性和安全性。这种药理作用不仅能改善葡萄糖稳态，同时还可减轻患者体质量[8]。此外，大型心血管（cardiovascular，CV）结局试验表明，GLP-1RA 不仅耐受性良好，且可改善 T2DM 患者 CV 和肾脏结局[9]。

研究表明，GIP 的葡聚糖营养作用在正常血糖和低血糖状态下存在，在高血糖状态下尚不清楚。在慢性高血糖状态下，胰岛β细胞上的 GIP 受体（glucose-dependent insulinotropic ploypeptide receptor，GIPR）下调，但通过改善血糖水平可恢复其促胰岛素作用[10]。近年来，越来越多的数据聚焦于 NNC0090-2746 和 LY3298176。NNC0090-2746 由诺和诺德公司研发，是一种脂肪酰化 GIP/GLP-1 双受体激动剂。在Ⅱ期临床试验中，NNC0090-2746 较利拉鲁肽（liraglutide）可显著改善 T2DM 患者的糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin，HbA1c）和体质量[11]。LY3298176 由礼来公司研发，目前已通过Ⅰ期和Ⅱ期临床试验，Ⅲ期临床试验（SURPASS）正在进行中，主要探索替尔泊肽（tirzepatide）的长期疗效、安全性及 CV 结局[12]。

1 GIP 生理学：与 GLP-1 的异同

研究表明，GIP 的生物半衰期约为 5 ～ 7 分钟，完整的 GIP 在体内易被 DPP-4 降解为 GIP（3-42）。与 GLP-1 相同，正常机体在空腹状态下血浆 GIP 水平较低，进餐后数分钟刺激 K 细胞分泌 GIP，后被循环中的 DPP-4 酶迅速降解。研究证明，GIP 仅与 GIPR 结合才能发挥正常生理功能。GIPR 在胰腺、小肠、脂肪组织、大脑、肾上腺和骨骼等部位分布[13]。当 GIP 和 GIPR 特异性结合后，通过激活腺苷酸环化酶（adenylate cyclase，AC）诱导细胞内第二信使环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate，cAMP）合成增多，激活 cAMP 依赖的蛋白激酶，并使控制胰岛素分泌的关键蛋白磷酸化，同时通过失敏和内吞作用参与胰岛素分泌的调控、配体分离及受体敏感性的恢复等过程，还可促进葡萄糖刺激后胰岛素的分泌[14]。

在麻醉鼠中以 GIPR 抗体对抗 GIP 作用后，第一时相胰岛素分泌量下降 35%，提示 GIP 可促进胰岛β细胞第一时相胰岛素分泌[15]。另外，GIP 还有刺激胰岛β细胞增生及延缓胰岛素清除等作用。在中枢神经系统中，GIP 可刺激神经细胞增殖；在脂肪组织中，GIP 可激活脂肪酸合成，减少胰高血糖素介导的脂肪分解；在骨骼中，GIP 诱导成骨细胞增殖并抑制破骨细胞骨吸收；GIP 还可减少胃壁细胞胃泌素依赖性胃酸分泌[16—17]。

GIP 生物学特性与 GLP-1 不完全相同。在摄入糖类、三酰甘油、蛋白质或氨基酸后，GIP 由近端小肠（十二指肠和空肠）的 K 细胞分泌，而 GLP-1 由小肠和大肠（回肠和结肠远端）的 L 细胞分泌。GLP-1 在高血糖期间抑制胰高血糖素分泌，但在正常空腹血糖（fasting blood glucose，FBG）水平下不起作用，而 GIP 在正常 FBG、低血糖及高血糖情况下均可刺激胰高血糖素分泌。GLP-1 刺激脂肪分解，而 GIP 通过脂肪酸合成和再酯化，增加脂肪酸与三酰甘油整合，增加脂蛋白脂肪酶合成，减少脂肪分解，

导致体内脂肪积累。

因 GIP 和 GLP-1 迅速被 DPP-4 灭活，二者生物半衰期均仅数分钟。GIP/GLP-1 双受体均在胰腺 α 细胞和胰岛 β 细胞上表达，此外，在胰腺 δ 和 PP 细胞上亦发现 GIPR。肠促胰岛素已被证明通过胰岛素和胰高血糖素循环水平的变化，间接影响肝脏和肌肉代谢。大脑中发现的肠促胰岛素受体主要参与调节进食和能量消耗过程。此外，GIP 和 GLP-1 还参与突触可塑性、记忆功能和情绪反应，这些作用可能对一系列神经退行性疾病产生有益影响。GIP/GLP-1 双受体在 CV 系统中表达，前者在这些组织中的生理作用尚不明确，而后者能改善心肌功能和内皮功能障碍，增加心率 [18]。

2 GIP/GLP-1 双重作用机制

GIP/GLP-1 双受体均在胰岛 β 细胞中表达。研究显示，GIP/GLP-1 双激动剂可直接改善胰岛素分泌。此外，高血糖状态的改善可降低 GIP 抵抗。两种受体均存在于中枢神经系统的代谢中心，而脂肪组织中仅存在 GIPR，故 GIP 的激活或能与 GLP-1 的激活互补，而共激活可直接或间接提高胰岛素敏感性。研究证实，与单独给药相比，GIP 与 GLP-1 联用可产生更显著的血糖调节作用和促胰岛素分泌作用 [19]。

单分子肠促胰岛素的分子作用机制目前仍未完全阐明。研究显示，在体外给予双肠促胰岛素并未增加循环中成纤维细胞生长因子 21 的水平，而胰岛素分泌水平明显高于单个肠促胰岛素应用，且肠促胰岛素联合用药可改善食物摄入、体质量和体脂含量。同时，联用主要作用是增加胰岛素分泌，抑制胰高血糖素 [20]。

Gallwitz 等 [21] 的研究证实，GIP 和 GLP-1 对大鼠胰岛 β 细胞瘤细胞 cAMP 水平具有叠加效应，AC 受两种受体产生信号的影响。Delmeire 等 [22] 的研究表明，GLP-1 显著刺激细胞 cAMP 产生，并增加葡萄糖刺激的胰岛素分泌，而与 GLP-1 的长期接触导致 cAMP 时间依赖性下降。Lupi 等 [23] 研究结果表明，联用肠促胰岛素对胰岛素合成和分泌，及与 β 细胞分化和存活相关的基因表现出协同作用，且 GIP 可能通过作用于 GLP-1R 和 GIPR 的表达来增强 GLP-1 作用。

Gault 等 [24] 评估了利拉鲁肽和 N-AcGIP（Lys37Myr）的降糖作用。第一阶段主要评估肠促胰岛素的降血糖和促胰岛素分泌作用，结果表明，利拉鲁肽和 N-AcGIP 单独使用均可显著降低血糖，而利拉鲁肽与 N-AcGIP 联用并未展示出降糖作用；第二阶段主要评估肠促胰岛素的慢性作用，利拉鲁肽和 N-AcGIP 显著减少受试者食物摄入量，但只有 N-AcGIP 能降低受试者体质量。

Pathak 等 [25] 探索了 N-AcGIP/GLP-1-exendin-4 的代谢效应，结果与既往研究结果类似，指出这种作用很可能与胰岛素分泌和 β 细胞胰岛素敏感性增加相关。研究表明，肠促胰岛素联用可改善小鼠能量消耗，减少食物摄入量。Irwin 等 [26] 研究表明，N-AcGIP 单独或与 exendin（1-39）酰胺联用可显著降低餐后血糖、HbA1c，改善糖耐量，但对食物摄入量或体质量无显著影响。Killion 等 [27] 发现联合治疗能更好地减轻体质量，减少食物摄入量。以上不同的结果可能是研究使用的 GLP-1R 剂量或脱敏作用所致。

研究表明，GLP-1 抑制胰高血糖素分泌，GIP 单独使用促进胰高血糖素反应，当二者联用时，胰高血糖素水平并未变化，GLP-1 对血浆胰高血糖素的抑制作用被 GIP 拮抗；联合输注期间胰岛素分泌增加，但与 GLP-1 单独使用相比并未表现出优势 [28]。GIP 在 T2DM 患者中缺乏促胰岛素作用，这可能与长期高血糖有关，长期血糖控制可提高促胰岛素分泌药物的有效性 [29]。

3 GIP/GLP-1 双受体激动剂临床应用

NNC0090-2746 是一种脂肪酰化 GIP/GLP-1 双受体激动剂。在Ⅰ期临床试验中，在 1 周内每日给药，NNC0090-2746 可达到稳态浓度 [30]，且高剂量下耐受性良好 [31]。剂量＞ 0.75 mg、连续治疗 2 周后，

HbA1c、FBG 和餐后血糖水平均降低[30]。Ⅱ期临床试验数据表明，NNC0090-2746 可显著改善 T2DM 患者的 HbA1c 水平，并能减轻患者体质量，且其降低 HbA1c 水平的效果与利拉鲁肽治疗组相似，而体质量减轻明显大于利拉鲁肽。

基于Ⅰ期和Ⅱ期临床试验结果，启动替尔泊肽的Ⅲ期临床试验计划。替尔泊肽是一种在 GIPR 和 GLP-1R 上都具有激动活性的单分子[32]。已有多项已完成及正在进行的研究探索替尔泊肽对 T2DM 患者影响，如 SURPASS 1 ～ 5、SURPASS AP-Combo、SURPASS-CVOT、SURPASS J-mono 及 SURMOUNT-1 等[33—36]。替尔泊肽的长期疗效和 CV 结局将在 SUPERS-CVOT 中展开研究，针对肥胖（obesity）人群的 SURMOUNT 研究和非酒精性脂肪性肝炎（non-alcoholic steatohepatitis，NASH）患者的 SYNERGY 研究结果也同样令人期待。多项研究证实，替尔泊肽能控制血糖、减轻体质量，并在神经退行性变性疾病及 NASH 的治疗上具有潜在应用价值。

另外，GIP/GLP-1 双受体激动剂联合治疗通过靶向干预高血糖的多重发病机制，可能有助于降低 DM 患者的 CV 发生风险[37—38]。此外，由于不断增加的 DM 发病率及不良预后，早期强化治疗显得尤为重要[39]。

4 结语

GIP/GLP-1 双受体激动剂联合治疗可显著改善血糖控制和体质量调节，二者机制协同互补，可发挥卓越的聚力效应，进一步提高疗效及安全性。GIP/GLP-1 双受体激动剂在多种疾病中均有较大临床应用价值，应用前景广阔。虽然其作用机制仍未完全明确，但 GIP/GLP-1 双受体激动剂开创了 T2DM 治疗的新纪元，给患者带来福音。

参考文献：

[1] Bayliss WM, Starling EH. The mechanism of pancreatic secretion[J]. J Physiol, 1902, 28(5): 325-353.

[2] Moore B. On the treatment of diabetus mellitus by acid extract of duodenal mucous membrane[J]. Biochem J, 1906, 1(1): 28-38.

[3] Mcintyre N, Holdsworth CD, Turner DS. New interpretation of oral glucose tolerance[J]. Lancet, 1964, 2(7349): 20-21.

[4] Unger RH, Eisentraut AM. Entero-insular axis[J]. Arch Intern Med, 1969, 123(3): 261-266.

[5] Eissele R, Göke R, Willemer S, *et al*. Glucagon-like peptide-1 cells in the gastrointestinal tract and pancreas of rat, pig and man[J]. Eur J Clin Invest, 1992, 22(4): 283-291.

[6] Takeda J, Seino Y, Tanaka K, *et al*. Sequence of an intestinal cDNA encoding human gastric inhibitory polypeptide precursor[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1987, 84(20): 7005-7008.

[7] Diakogiannaki E, Gribble FM, Reimann F. Nutrient detection by incretin hormone secreting cells[J]. Physiol Behav, 2012, 106(3): 387-393.

[8] Caruso I, Cignarelli A, Giorgino F. Heterogeneity and similarities in GLP-1 receptor agonist cardiovascular outcomes trials[J]. Trends Endocrinol Metab, 2019, 30(9): 578-589.

[9] Ma X, Liu Z, Ilyas I, *et al*. GLP-1 receptor agonists(GLP-1RAs): cardiovascular actions and therapeutic potential[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(8): 2050-2068.

[10] Højberg PV, Vilsbøll T, Rabøl R, *et al*. Four weeks of near-normalisation of blood glucose improves the insulin response to glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetologia, 2009, 52(2): 199-207.

[11] Frias JP, Bastyr EJ 3rd, Vignati L, *et al*. The sustained effects of a dual GIP/GLP-1 receptor agonist, NNC0090-2746, in patients with type 2 diabetes[J]. Cell Metab, 2017, 26(2): 343-352.

[12] Frias JP, Nauck MA, Van J, *et al*. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial[J]. Lancet, 2018, 392(10160): 2180-2193.

[13] Usdin TB, Mezey E, Button DC, *et al*. Gastric inhibitory polypeptide receptor, a member of the secretin-vasoactive intestinal peptide receptor family, is widely distributed in peripheral organs and the brain[J]. Endocrinology, 1993, 133(6): 2861-2870.

[14] Gromada J, Bokvist K, Ding WG, *et al*. Glucagon-like peptide 1(7-36) amide stimulates exocytosis in human pancreatic

β-cells by both proximal and distal regulatory steps in stimulus-secretion coupling[J]. Diabetes, 1998, 47(1): 57-65.

[15] Lewis JT, Dayanandan B, Habener JF, *et al*. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide confers early phase insulin release to oral glucose in rats: demonstration by a receptor antagonist[J]. Endocrinology, 2000, 141(10): 3710-3716.

[16] Irwin N, Gault V, Flatt PR. Therapeutic potential of the original incretin hormone glucose-dependent insulinotropic polypeptide: diabetes, obesity, osteoporosis and Alzheimer's disease?[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2010, 19(9): 1039-1048.

[17] Villar HV, Fender HR, Rayford PL, *et al*. Suppression of gastrin release and gastric secretion by gastric inhibitory polypeptide(GIP) and vasoactive intestinal polypeptide(VIP)[J]. Ann Surg, 1976, 184(1): 97-102.

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

[19] Elahi D, McAloon-Dyke M, Fukagawa NK, *et al*. The insulinotropic actions of glucose-dependent insulinotropic polypeptide(GIP) and glucagon-like peptide-1(7-37) in normal and diabetic subjects[J]. Regul Pept, 1994, 51(1): 63-74.

[20] Finan B, Ma T, Ottaway N, *et al*. Unimolecular dual incretins maximize metabolic benefits in rodents, monkeys, and humans[J]. Sci Transl Med, 2013, 5(209): 209ra151.

[21] Gallwitz B, Witt M, Fölsch UR, *et al*. Binding specificity and signal transduction of receptors for glucagon-like peptide-1(7-36) amide and gastric inhibitory polypeptide on RINm5F insulinoma cells[J]. J Mol Endocrinol, 1993, 10(3): 259-268.

[22] Delmeire D, Flamez D, Moens K, *et al*. Prior *in vitro* exposure to GLP-1 with or without GIP can influence the subsequent β cell responsiveness[J]. Biochem Pharmacol, 2004, 68(1): 33-39.

[23] Lupi R, Del GS, D'Aleo V, *et al*. The direct effects of GLP-1 and GIP, alone or in combination, on human pancreatic islets[J]. Regul Pept, 2010, 165(2-3): 129-132.

[24] Gault VA, Kerr BD, Harriott P, *et al*. Administration of an acylated GLP-1 and GIP preparation provides added beneficial glucose-lowering and insulinotropic actions over single incretins in mice with type 2 diabetes and obesity[J]. Clin Sci(Lond), 2011, 121(3): 107-117.

[25] Pathak NM, Pathak V, Gault VA, *et al*. Novel dual incretin agonist peptide with antidiabetic and neuroprotective potential[J]. Biochem Pharmacol, 2018, 155: 264-274.

[26] Irwin N, Hunter K, Frizzell N, *et al*. Antidiabetic effects of sub-chronic activation of the GIP receptor alone and in combination with background exendin-4 therapy in high fat fed mice[J]. Regul Pept, 2009, 153(1-3): 70-76.

[27] Killion EA, Wang J, Yie J, *et al*. Anti-obesity effects of GIPR antagonists alone and in combination with GLP-1R agonists in preclinical models[J]. Sci Transl Med, 2018, 10(472): eaat3392.

[28] Mentis N, Vardarli I, Köthe LD, *et al*. GIP does not potentiate the antidiabetic effects of GLP-1 in hyperglycemic patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2011, 60(4): 1270-1276.

[29] Krarup T, Saurbrey N, Moody AJ, *et al*. Effect of porcine gastric inhibitory polypeptide on β-cell function in type Ⅰ and type Ⅱ diabetes mellitus[J]. Metabolism, 1987, 36(7): 677-682.

[30] Schmitt C, Portron A, Jadidi S, *et al*. Pharmacodynamics, pharmacokinetics and safety of multiple ascending doses of the novel dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide/glucagon-like peptide-1 agonist RG7697 in people with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(10): 1436-1445.

[31] Portron A, Jadidi S, Sarkar N, *et al*. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, safety and tolerability of the novel dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide/glucagon-like peptide-1 agonist RG7697 after single subcutaneous administration in healthy subjects[J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(10): 1446-1453.

[32] Coskun T, Sloop KW, Loghin C, *et al*. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: from discovery to clinical proof of concept[J]. Mol Metab, 2018, 18: 3-14.

[33] Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, *et al*. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes(SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial[J]. Lancet, 2021, 398(10295): 143-155.

[34] Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, *et al*. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2021, 385(6): 503-515.

[35] Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, *et al*. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin

with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial[J]. Lancet, 2021, 398(10300): 583-598.

[36] Del PS, Kahn SE, Pavo I, *et al*. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial[J]. Lancet, 2021, 398(10313): 1811-1824.

[37] Provenzano M, Pelle MC, Zaffina I, *et al*. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and nephroprotection in diabetic patients: more than a challenge[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 654557.

[38] Coppolino G, Leporini C, Rivoli L, *et al*. Exploring the effects of DPP-4 inhibitors on the kidney from the bench to clinical trials[J]. Pharmacol Res, 2018, 129: 274-294.

[39] Li VM, Fuiano G, Francesco M, *et al*. Prevalence and severity of anaemia in patients with type 2 diabetic nephropathy and different degrees of chronic renal insufficiency[J]. Nephron Clin Pract, 2007, 105(2): c62-c67.

（编辑：虞　瑛）

