

司美格鲁肽联合二甲双胍恩格列净对围绝经糖尿病伴代谢综合征患者血尿酸、氧化应激及糖脂代谢的影响

马洁¹, 付敬之², 郭宁宁¹, 刘忠超³

(1. 沧州市中心医院内分泌二科; 2. 沧州师范学院体育学院; 3. 沧州市中心医院医学工程科, 河北 沧州 061001)

【摘要】目的: 探讨司美格鲁肽联合恩格列净对围绝经糖尿病伴代谢综合征患者血尿酸、氧化应激及糖脂代谢的影响。**方法:** 选取 196 例围绝经糖尿病伴代谢综合征患者为研究对象, 按照治疗方案不同分为对照组和观察组, 每组各 98 例。对照组患者予以二甲双胍联合恩格列净治疗; 观察组在对照组基础上联合司美格鲁肽治疗, 疗程均为 6 个月。比较两组患者疗效、血糖指标[空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2hPG)及糖化血红蛋白(HbA1c)水平]、血脂指标[总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平]、血尿酸、胰岛功能[胰岛素抵抗指数(Homa-IR)]、氧化应激指标[脂质过氧化氢(LHP)及超氧化物歧化酶(SOD)水平]及炎症因子[白细胞介素 6(IL-6)及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)]水平。**结果:** 观察组患者治疗有效率高于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 观察组患者 FPG、2hPG、HbA1c、TC、LDL-C、血尿酸、Homa-IR、LHP、IL-6、TNF- α 水平均低于对照组($P < 0.05$); HDL-C、SOD 水平高于对照组($P < 0.05$)。**结论:** 司美格鲁肽联合二甲双胍恩格列净治疗围绝经糖尿病伴代谢综合征的疗效较好, 能降低患者血尿酸水平, 优化糖脂代谢, 改善机体炎症及应激状态, 值得在临床推广使用。

【关键词】 司美格鲁肽; 恩格列净; 围绝经期; 糖尿病; 代谢综合征

【中图分类号】 R587.1 **【文献标志码】** A

Effect of semaglutide combined with metformin-empagliflozin on blood uric acid, oxidative stress and glucolipid metabolism in perimenopausal diabetes mellitus with metabolic syndrome patients

MA Jie¹, FU Jing-zhi², GUO Ning-ning¹, LIU Zhong-chao³

(1. Department of Endocrinology II, Cangzhou Central Hospital; 2. College of Physical Education, Cangzhou Normal University; 3. Department of Medical Engineering, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061001, Hebei, China)

【Abstract】Objective: To investigate the effects of semaglutide combined with empagliflozin on blood uric acid, oxidative stress, and glucolipid metabolism in patients with perimenopausal diabetes mellitus with metabolic syndrome. **Methods:** A total of 196 patients with perimenopausal diabetes mellitus with metabolic syndrome were selected as the study subjects and divided into groups according to the treatment measures adopted, among which the control group ($n=98$) was treated with metformin empagliflozin, and the observation group ($n=98$) was treated with semaglutide on the basis of the control group, with a treatment course of 6 months for both groups. Efficacy, blood glucose [fasting blood glucose (FPG), 2-hour postprandial blood glucose (2hPG), and glycated hemoglobin (HbA1c) levels], blood lipids [total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels], blood uric acid, islet function [insulin resistance index (Homa-IR)], oxidative stress [lipid hydroperoxide (LHP) and superoxide dismutase (SOD) levels] and inflammation [interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α)] were recorded and compared between the two groups. **Results:** The effective rate of treatment in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of FPG, 2hPG, HbA1c, TC, LDL-C, serum uric acid, HOMA-IR, LHP, IL-6, and TNF- α in the observation group were lower than those in the control group, while the levels of (HDL-C and SOD were higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The efficacy of semaglutide combined with metformin and empagliflozin in the treatment of perimenopausal diabetes mellitus with metabolic syndrome is better, which is able to reduce the patient's blood uric acid level, optimize glucose and lipid metabolism, and improve the inflammation and stress state of the body, which is worthy of being promoted for use in the clinic.

【Key words】 Semaglutide; Empagliflozin; Perimenopause; Diabetes mellitus; Metabolic syndrome

代谢综合征是一组包括一系列代谢异常的症状群,主要包括腹部肥胖、高血糖及异常血脂水平等,且当该类病症逐渐加重时,将提高患者患糖尿病风险^[1]。围绝经期女性因雌激素分泌下降,较易发生肥胖、血脂异常及血糖等代谢变化。有研究^[2-3]表明,围绝经期女性发生代谢综合征风险较高,而与之相关的糖尿病风险也同步增加,严重影响围绝经期女性健康及生活质量。恩格列净是一种近年来新研发的钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制药,具有非胰岛素依赖性特点,有助于抑制肾小管对葡萄糖重吸收,促进葡萄糖排泄,不仅能降低血糖水平,还利于改善胰岛素抵抗^[4-5]。但围绝经糖尿病伴代谢综合征患者胰岛素抵抗较为严重,单一用药较难起到预期的降糖效果。研究^[6]表明,司美格鲁肽可作用于胰岛 β 细胞,降糖效果明显,还利于改善血脂水平,对优化患者代谢功能具有一定帮助。目前临床尚未有关于司美格鲁肽联合恩格列净治疗围绝经糖尿病伴代谢综合征的相关研究。本研究旨在探讨司美格鲁肽联合恩格列净对围绝经糖尿病伴代谢综合征患者血尿酸、氧化应激及糖脂代谢的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 1 月至 2024 年 1 月沧州市中心医院收治的 196 例围绝经糖尿病伴代谢综合征患者为研究对象,按照治疗方案不同分为对照组和观察组,每组各 98 例。对照组中,患者年龄(49.24 ± 3.01)岁;病程(18.45 ± 3.73)个月。观察组中,患者年龄(49.33 ± 3.16)岁;病程(18.76 ± 3.45)个月。本研究经医院伦理委员会批准,患者及其家属均知情同意。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究中。纳入标准:(1)患者均符合围绝经期定义:从月经紊乱(月经周期改变 ≥ 7 d)至停经后 12 个月;(2)围绝经糖尿病伴代谢综合征诊断符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》^[7]及《中国绝经管理与绝经激素治疗指南 2023 版》^[8]标准;(3)患者未中途退出,治疗依从性较好,且临床资料完整;(4)患者近 2 周内未服用过降糖或减肥等药物。排除标准:(1)患有精神类疾病或无法正常沟通者;(2)对本次研究所用药物过敏者;(3)肝肾功能异常者,或合并严重感染性疾病者;(4)伴有恶性肿瘤者;(5)伴有严重烟酒嗜好或暴饮暴食等饮食不规律者;(6)近 3 个月内服用过影响血脂或血尿酸代谢的药物,如他汀类药物、非布酯类药物、别嘌醇、非布司他等。

1.2 方法

对照组患者予以二甲双胍恩格列净(规格:500 mg : 5 mg)口服治疗,2 次/d,1 粒/次。观察组患者在对照组基础上予以患者司美格鲁肽(规格:1.34 mg/mL,3 mL)皮下注射治疗,1 次/周,前 4 周剂量 0.25 mg/次,第 5 周开始将剂量提高至 0.5 mg/次。两组患者均治疗 6 个月。治疗期间,患者均接受 1 次/周的电话随访和 1 次/月的门诊随访,监测血糖水平和药物不良反应。对于血糖控制不佳的患者(连续两次检测 FPG ≥ 7.8 mmol/L 或 2hPG ≥ 10.0 mmol/L),在对照组中增加二甲双胍恩格列净剂量至 2 粒/次,2 次/d;对于观察组,在原基础上调整司美格鲁肽剂量至 1.0 mg/次。若调整剂量后仍未达标,则考虑加用胰岛素治疗。随访期间 1 次/2 周测量空腹和餐后血糖,1 次/3 个月测量 HbA1c。

1.3 观察指标

(1)治疗疗效:显效为空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG) < 7.0 mmol/L,餐后 2 h 血糖(2-hour postprandial glucose, 2hPG) < 9.0 mmol/L,多尿、口渴及多饮等临床症状均明显改善;有效为 7.0 mmol/L $\leq$ FPG < 8.0 mmol/L, 9.0 mmol/L $\leq$ 2hPG < 10.0 mmol/L,各临床症状均有所改善;无效为未达到上述标准^[9]。总有效率=(显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。(2)血糖指标及胰岛素功能:治疗前及治疗 6 个月后,在患者空腹状态下及食用 100 g 馒头餐后 2 h 时,分别抽取外周静脉血 3 mL,静置后离心,取出上清液。采用美国贝克曼 Au5800 型全自动生化分析仪检测 FPG、2hPG 及空腹胰岛素水平;全自动糖化血红蛋白分析仪(上海惠中医疗科技有限公司, MQ-2000PT)检测糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)水平,并计算胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, Homa-IR)。Homa-IR = 空腹胰岛素(mU/L) $\times$ 空腹血糖(mmol/L)/22.5。(3)血脂及血尿酸:治疗前及治疗 6 个月后使用美国贝克曼 Au5800 型全自动生化分析仪检测总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)及血尿酸水平。(4)氧化应激指标:治疗前及治疗 6 个月后抽取 5 mL 静脉血,静置离心后去上清液,采用酶联免疫吸附法测量患者超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)及脂质过氧化氢(lipid hydroperoxides, LHP)水平。(5)炎症指标:治疗前及治疗 6 个月后采用酶联免疫吸附试验

(ELISA)检测白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)及肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)水平,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司,操作严格按照说明书进行。

1.4 统计学分析

采用 SPSS21.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验;计数资料以[$n(\%)$]表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗疗效比较

观察组患者治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者血糖指标比较

治疗前,两组患者 FPG、2hPG 及 HbA1c 水平

比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 6 个月后,两组患者 FPG、2hPG 及 HbA1c 均降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者血脂指标比较

治疗前,两组患者的 TC、HDL-C 及 LDL-C 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 6 个月后,两组患者 TC 及 LDL-C 水平均降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$);HDL-C 水平均升高($P < 0.05$),且观察组高于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 两组患者治疗疗效比较[$n(\%)$]				
组别	显效	有效	无效	总有效
对照组($n=98$)	37(37.76)	51(52.04)	10(10.20)	88(89.80)
观察组($n=98$)	75(76.53)	21(21.43)	2(2.04)	96(97.96)
χ^2 值				5.681
P 值				0.017

表 2 两组患者血糖指标比较($\bar{x} \pm s$)						
组别	FPG(mmol/L)		2hPG(mmol/L)		HbA1c(%)	
	治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后
对照组($n=98$)	12.23 $\pm$ 1.54	7.09 $\pm$ 0.98 ^①	17.44 $\pm$ 2.21	9.14 $\pm$ 1.14 ^①	8.74 $\pm$ 1.16	6.95 $\pm$ 0.86 ^①
观察组($n=98$)	12.18 $\pm$ 1.60	6.19 $\pm$ 1.06 ^①	17.62 $\pm$ 2.14	8.03 $\pm$ 1.38 ^①	8.63 $\pm$ 1.12	5.87 $\pm$ 0.73 ^①
t 值	0.223	6.172	0.579	6.139	0.675	9.478
P 值	0.824	<0.001	0.563	<0.001	0.500	<0.001

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

表 3 两组患者血脂指标比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)						
组别	TC		HDL-C		LDL-C	
	治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后
对照组($n=98$)	5.72 $\pm$ 1.16	4.61 $\pm$ 0.96 ^①	0.85 $\pm$ 0.20	1.27 $\pm$ 0.28 ^①	4.11 $\pm$ 1.13	3.50 $\pm$ 1.16 ^①
观察组($n=98$)	5.58 $\pm$ 1.20	4.09 $\pm$ 1.05 ^①	0.86 $\pm$ 0.19	1.49 $\pm$ 0.37 ^①	4.08 $\pm$ 1.26	2.94 $\pm$ 0.62 ^①
t 值	0.830	3.618	0.359	4.694	0.175	4.215
P 值	0.407	<0.001	0.720	<0.001	0.861	<0.001

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.4 两组患者血尿酸水平及胰岛功能比较

治疗前,两组患者血尿酸水平及 Homa-IR 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 6 个月后,两组患者血尿酸水平及 Homa-IR 均降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 两组患者氧化应激及炎症指标比较

治疗前,两组患者 SOD、LHP、IL-6 及 TNF- α 水平无统计学差异($P > 0.05$)。治疗 6 个月后,两组患者 SOD 水平均升高($P < 0.05$),且观察组高于对照组($P < 0.05$);LHP、IL-6 及 TNF- α 水平均降

低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 5。

表 4 两组患者血尿酸水平及胰岛功能比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	血尿酸(μ mol/L)		Homa-IR	
	治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后
对照组($n=98$)	375.44 $\pm$ 31.68	322.53 $\pm$ 29.60 ^①	4.33 $\pm$ 0.94	3.02 $\pm$ 0.77 ^①
观察组($n=98$)	373.16 $\pm$ 38.25	289.78 $\pm$ 32.48 ^①	4.30 $\pm$ 1.03	2.52 $\pm$ 0.63 ^①
t 值	0.454	7.378	0.213	4.975
P 值	0.650	<0.001	0.832	<0.001

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

表 5 两组患者氧化应激及炎症指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	SOD(U/mL)		LHP(μ mol/L)		IL-6(μ g/L)		TNF- α (ng/L)	
	治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后
对照组($n=98$)	113.68 $\pm$ 10.43	151.77 $\pm$ 12.36 ^①	30.31 $\pm$ 3.61	21.26 $\pm$ 2.87 ^①	10.25 $\pm$ 1.80	7.68 $\pm$ 1.25 ^①	17.33 $\pm$ 3.11	15.12 $\pm$ 2.04 ^①
观察组($n=98$)	111.94 $\pm$ 11.20	185.93 $\pm$ 14.57 ^①	31.04 $\pm$ 3.25	16.47 $\pm$ 2.64 ^①	10.42 $\pm$ 1.77	5.60 $\pm$ 1.08 ^①	17.26 $\pm$ 3.02	12.43 $\pm$ 2.31 ^①
t 值	1.126	17.699	1.488	12.160	0.667	12.465	0.160	8.641
P 值	0.262	<0.001	0.138	<0.001	0.506	<0.001	0.873	<0.001

① $P<0.05$,与同组治疗前比较。

3 讨论

围绝经糖尿病伴代谢综合征形成机制主要包括胰岛素抵抗、内源性炎症反应及激素水平变化。随着年龄增长,女性在围绝经期时体内雌激素水平下降,会影响胰岛素敏感性,导致血糖水平升高,并引起异常脂肪代谢及分布^[10]。当患者血脂代谢发生紊乱,则易并发代谢综合征。在此阶段,由于组织对胰岛素反应减弱,肝脏及肌肉糖代谢出现障碍,将进一步加重高血糖状态^[11]。围绝经糖尿病伴代谢综合征患者在临床上常表现出体重增加及能量代谢紊乱等不适症状,且随着病情发展,将引起血糖控制不良及心血管事件等并发症^[12]。因此,对于围绝经期女性,若出现糖尿病及代谢综合征症状,应及早进行干预和治疗,以降低潜在风险,改善生活质量。

恩格列净主要通过抑制肾小管对葡萄糖的重吸收,促进尿糖排泄,降低血糖水平,由于其通过降低血糖而不会引起胰岛素分泌,因此具有较低低血糖风险;恩格列净还可改善患者心血管健康和减轻体重,这对伴有腹型肥胖的代谢综合征患者尤为重要^[13]。司美格鲁肽为胰高血糖素样肽-1 受体激动剂,可通过模拟肠道激素作用来促进胰岛素分泌,抑制餐后血糖升高;能减缓胃排空,从而增强饱腹感,帮助患者控制体重;能够改善血糖控制,还能降低心血管事件风险。此外,司美格鲁肽采用皮下注射给药方式,每周一次的给药方案,有助于提高患者依从性^[14-16]。因此,恩格列净和司美格鲁肽在治疗围绝经糖尿病伴代谢综合征方面各具优势,恩格列净通过促进尿糖排泄及减轻体重改善代谢状况,而司美格鲁肽则通过增强胰岛素分泌及抑制体重增加发挥作用。结合这两种药物特性,可为患者制定个体化治疗方案,以有效管理糖尿病及代谢综合征症状,提高患者生活质量。

本研究结果显示,围绝经糖尿病伴代谢综合征患者血糖及血脂水平较高,且胰岛功能紊乱,而经治疗后,可降低患者 PG、2hPG、HbA1c、TC、LDL-C 及 Homa-IR 水平,提高 HDL-C 水平,且联合治疗效果更佳。分析原因可能为恩格列净通过利尿排糖

来降低血糖,而司美格鲁肽能够增强胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌及减缓胃排空,通过该类机制可较有效控制患者血糖水平;另外胰高血糖素样肽-1 受体激动剂还能够促进体重减轻,改善胰岛素敏感性,降低心血管风险,且有助于改善脂质代谢,降低 TC 和 LDL-C 水平,并提高 HDL-C 水平;因此在长期治疗后,联合治疗可发挥较全面的降糖及降脂作用,故改善效果更佳。徐纯想等^[17]研究发现,予以代谢综合征患者钠-葡萄糖耦联转运体 2 抑制剂,能够通过促进肾脏及肠道尿酸排泄和减少尿酸合成来降低血尿酸,还可通过改善胰岛 β 细胞功能、降低炎症反应及抑制氧化应激等作用来降低血糖。部分研究^[18-19]表明,胰岛素抵抗与炎症及氧化应激密切相关,在高血糖及血脂状态下,易导致患者血管内皮损伤,并引发炎症及氧化应激,高水平炎症及氧化应激又将对患者胰岛细胞造成损伤,从而持续加重患者病症,形成恶性循环。本研究结果显示,经治疗后,患者血尿酸、LHP、IL-6 及 TNF- α 水平降低,SOD 水平提高,且联合治疗效果更佳。分析原因可能为恩格列净能够促进尿酸排泄,降低血尿酸水平,而司美格鲁肽能通过改善胰岛 β 细胞功能和增强胰岛素敏感性,从而减少肝脏的尿酸合成,因此两种药物作用机制互补,故联合治疗更利于降低患者血尿酸水平;另外,司美格鲁肽还能有效刺激胰岛素分泌并改善胰岛 β 细胞功能,有助于较好提高胰岛素敏感性,这种作用与恩格列净机制相辅相成,共同减轻胰岛素抵抗及促进代谢改善,从而降低炎症水平;在两种药物协同作用下,随着炎症水平降低,氧化应激得到抑制,SOD 水平提高,能够有效清除体内过量活性氧,减轻对胰岛细胞损伤,防止持续性慢性炎症反应发生;此外,糖尿病代谢综合征患者常伴有高脂血症,较高水平质也会加重炎症及氧化应激,形成更为复杂代谢障碍网络,而使用司美格鲁肽有助于改善脂质代谢,通过改善脂质代谢,可进一步缓解炎症反应。因此两药物作用机制良好互补、对胰岛 β 细胞优化改善、对氧化应激和炎症反应双重抑制及对脂质代谢显著影响,这些因素共同作用,利于促进患者整体健康水平提升,故联合治疗效果更佳。

综上,司美格鲁肽联合恩格列净治疗围绝经糖尿病伴代谢综合征的疗效较好,能够降低患者血尿酸水平,优化糖脂代谢,改善机体炎症及应激状态,值得在临床推广使用。

参考文献

[1] 王洋洋,张静漪,陈黎明,等.度拉糖肽用于精神分裂症合并代谢综合征的疗效观察[J].现代实用医学,2024,36(1):79—81.

[2] Zhang C, Tait C, Minacapelli CD, *et al.* The role of race, sex, and age in circadian disruption and metabolic disorders[J]. Gastro Hep Advances, 2022, 1(3): 471—479.

[3] 孟旭,杨伟宪.围绝经期女性代谢异常与心血管疾病风险的研究进展[J].中国循环杂志,2023,38(7):771—775.

[4] Li X, Su X, Xia F, *et al.* Bibliometric and visual analysis of diabetes mellitus and pyroptosis from 2011 to 2022[J]. European Journal of Medical Research, 2023, 28(1): 235.

[5] Xiao PJ, Zeng JC, Lin P, *et al.* Chalcone-1-deoxynojirimycin heterozygote reduced the blood glucose concentration and alleviated the adverse symptoms and intestinal flora disorder of diabetes mellitus rats[J]. Molecules, 2022, 27(21): 7583.

[6] Connard J, Simonian A, Monzavi R, *et al.* Type 2 diabetes in a 4-year-old with obesity: considerations for use of semaglutide and bariatric surgery in children [J]. JCEM Case Reports, 2025, 3(9): luaf142.

[7] 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].国际内分泌代谢杂志,2021,41(5):482—548.

[8] 中华医学会妇产科学分会绝经学组.中国绝经管理与绝经激素治疗指南 2023 版[J].中华妇产科杂志,2023,58(1):4—21.

[9] 王艳,涂振兴,廖华萍,等.司美格鲁肽联合恩格列净与二甲双胍治疗初诊肥胖 2 型糖尿病患者的临床效果[J].临床合理用药,2024,17(27):18—21.

[10] Caturano A, Galiero R, Vetrano E, *et al.* Insulin - heart axis: bridging physiology to insulin resistance [J]. International

Journal of Molecular Sciences, 2024, 25(15): 8369.

[11] Thouvenot K, Turpin T, Tailé J, *et al.* Links between insulin resistance and periodontal bacteria: insights on molecular players and therapeutic potential of polyphenols[J]. Biomolecules, 2022, 12(3): 378.

[12] Yen FS, Wei JC, Yu TS, *et al.* Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of retinopathy in patients with type 2 diabetes[J]. JAMA Network Open, 2023, 6(12): e2348431.

[13] Le Y, Yang K, Yang J, *et al.* Association of time in range with endothelial injury in patients with Type2 diabetes treated with exenatide[J]. Diabetes Therapy, 2022, 13(10): 1755—1767.

[14] Chen Z, Su X, Cao W, *et al.* The discovery and characterization of a potent DPP-IV inhibitory peptide from oysters for the treatment of type 2 diabetes based on computational and experimental studies[J]. Marine Drugs, 2024, 22(8): 361.

[15] 李瑞,刘永菊,邓大同.司美格鲁肽与沙格列汀分别联合二甲双胍治疗老年腹型肥胖 T2DM 疗效及安全性[J].中国老年学杂志,2024,44(24):5903—5906.

[16] 解文卿,王丽培,王宁.司美格鲁肽联合吡格列酮二甲双胍治疗 2 型糖尿病合并代谢综合征疗效分析[J].医药论坛杂志,2024,45(24):2655—2660.

[17] 徐纯想,蔡晓霞,邱星宇,等.钠-葡萄糖耦联转运体 2 抑制剂对代谢综合征相关代谢紊乱的作用研究进展[J].浙江大学学报(医学版),2024,53(3):382—389.

[18] Tang P, Wang J, Tang X, *et al.* Insulin-like growth factor 2 in spermatogenesis dysfunction (Review)[J]. Molecular Medicine Reports, 2025, 31(5): 129.

[19] Bhardwaj M, Mazumder PM. The gut-liver axis: emerging mechanisms and therapeutic approaches for nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus [J]. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 2024, 397(11): 8421—8443.

(收稿日期:2025—05—19 修回日期:2025—07—05)