

## • 综 述 •

## 胰高血糖素样肽-1受体激动剂药理作用的研究进展

王颖颖<sup>1,2</sup>, 汤立达<sup>1</sup>, 靳京<sup>1</sup>, 孔晓华<sup>1</sup>, 刘巍<sup>1\*</sup>

1. 天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300450

2. 天津医科大学 基础医学院, 天津 300070

**摘要:** 胰高血糖素样肽-1 是经胰高血糖素原基因编码、肠道 L 细胞分泌的多肽类物质, 在营养物质、细胞因子、神经信号等刺激下通过促进胰岛素的分泌而发挥降糖作用。近年来, 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂在 2 型糖尿病治疗方面已获肯定, 与传统降糖药物相比, 其除可以稳定降糖外, 还具有减重、降压、调脂、心血管和肾脏保护等益处。主要对 GLP-1 受体激动剂药理作用的研究进展进行综述。

**关键词:** 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂; 2 型糖尿病; 降糖; 减重; 心血管受益

**中图分类号:** R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)01-0179-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.01.037

## Research progress on pharmacological action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists

WANG Ying-ying<sup>1,2</sup>, TANG li-da<sup>1</sup>, JIN Jing<sup>1</sup>, KONG Xiao-hua<sup>1</sup>, LIU Wei<sup>1</sup>

1. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300450, China

2. School of Basic Medicine, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

**Abstract:** Glucagon-like peptide-1 is a peptide encoded by proglucagon gen and secreted by intestinal tract L cell, and can reduce blood glucose through secreting enough insulin when stimulated by nutriment, cytokines, and neural signal. Recently, glucagon-like peptide-1 receptor agonists are widely applied in the treatment of type 2 diabetes mellitus. It also has benefits in weight loss, blood pressure reduction and lipid metabolism mediation and heart, kidney protection in addition to steady glucose control when compared with traditional hypoglycemic agents. Research progress on pharmacological action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists are reviewed in this paper.

**Key words:** glucagon-like peptide-1 receptor agonists; type 2 diabetes mellitus; reduction of glucose; weight loss; cardiovascular benefits

糖尿病是由复合病因引起的以慢性高血糖为特征的临床综合征。2014 年统计数据表明全球有多达 3.8 亿的糖尿病患者, 预期到 2040 年, 糖尿病患者人数高达 6.42 亿<sup>[1]</sup>。其中, 以胰岛素抵抗和(或)胰岛  $\beta$  细胞功能障碍为发病机制的 2 型糖尿病患者居多。目前, 临床上治疗 2 型糖尿病的药物主要包括传统口服降糖药物和胰岛素, 但因其会产生如低

血糖、体质量增加、胃肠道反应等副作用限制了它们在临床上的应用。胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂因具有血糖相关性的降糖作用和保护及修复胰岛  $\beta$  细胞的特点而成为治疗 2 型糖尿病最具吸引力的药物<sup>[2]</sup>, 2016 年, 美国临床内分泌学家协会指南推荐 GLP-1 受体激动剂作为继二甲双胍后的首选药物<sup>[3]</sup>。

收稿日期: 2019-10-20

基金项目: 天津市科技计划项目 (18YFZCSY00290、19YFZCSY00630)

作者简介: 王颖颖, 女, 硕士研究生, 主要从事药理学研究。E-mail: 18702229206@163.com

\*通信作者 刘巍, 男, 副研究员, 主要从事新药设计与评价。E-mail: liuw@tjpr.com

GLP-1 通过与其受体 GLP-1R 结合, 激活 G 蛋白后活化腺苷酸环化酶, 增加细胞内环磷酸腺苷水平, 继而环磷酸腺苷激活蛋白激酶 A 并经磷酸化蛋白或核酸产生生理效应。目前, 全球已上市的 GLP-1 受体激动剂类药物以注射剂为主, 其中短效制剂包括艾塞那肽、贝那鲁肽、利司那肽、利拉鲁肽, 长效制剂包括艾塞那肽微球、阿必鲁肽、度拉糖肽、洛塞那肽、索马鲁肽。近期, 索马鲁肽口服制剂获得美国 FDA 批准上市, 标志着该领域的又一重大技术突破。此外, 随着对作用机制的深入研究, GLP-1 受体激动剂还有降糖作用之外的更多获益, 如减重和心、肾、肝脏保护作用及影响骨骼肌、神经系统等, 尤其在降低心血管结局方面作用突出<sup>[4]</sup>, 本文对 GLP-1 受体激动剂的药理作用进行综述。

### 1 降糖作用

GLP-1 受体激动剂是目前临床上用于治疗 2 型糖尿病的降糖药物。2 型糖尿病模型动物及患者的血糖水平改善研究表明 GLP-1 可通过多种机制发挥稳定降糖作用, 主要表现为 GLP-1 与胰岛  $\beta$  细胞上的 GLP-1R 结合, 以葡萄糖浓度相关性方式直接促进胰岛素的合成、分泌, 通过促进胰岛  $\delta$  细胞分泌生长抑素间接抑制胰高血糖素释放, 降低空腹及餐后血糖水平, 减少低血糖发生的风险。此外, 相比于传统降糖药物, GLP-1 受体激动剂还可刺激胰岛  $\beta$  细胞的增殖和分化, 抑制其凋亡。研究证实艾塞那肽可刺激胰腺导管细胞及胰腺外细胞分化为胰岛细胞; 且动物实验表明艾塞那肽可通过促进  $\beta$  细胞再生及减少凋亡增加  $\beta$  细胞数量<sup>[5]</sup>。临床资料显示相对于二甲双胍治疗组, 艾塞那肽可显著降低 2 型糖尿病患者的糖化血红蛋白水平 ( $-2.10\%$  vs  $-1.66\%$ ,  $P < 0.045$ ), 提示艾塞那肽具有比二甲双胍更强效的降糖效果。此外, 相较于二甲双胍联合沙格列汀对照组, 联合应用利拉鲁肽的观察组患者的糖化血红蛋白、空腹血糖和餐后 2 h 血糖水平显著降低 ( $P < 0.05$ ), 治疗总有效率显著提高 ( $75\%$  vs  $95\%$ ,  $P < 0.05$ )<sup>[6]</sup>。Meta 分析结果显示, 相较于对照组, 索马鲁肽可显著降低患者糖化血红蛋白 ( $P < 0.001$ ), 空腹血糖 ( $P < 0.001$ ) 及餐后血糖 ( $P < 0.001$ ), 糖化血红蛋白达标率显著提高, 在临床上显示出良好的耐受性和有效性<sup>[7]</sup>。

### 2 对体质量的影响

肥胖是引发 2 型糖尿病、高血压及心血管疾病的高危风险因素。临床研究表明 GLP-1 受体激动剂

除具有强效降糖效果, 还有减重作用<sup>[8]</sup>。其主要通过两种形式发挥减重效应: (1) 直接作用于胃肠道 GLP-1R, 通过抑制胃肠蠕动延缓营养物质的吸收进而减少食物摄入量; (2) 作用于中枢 GLP-1R, 抑制食欲产生。动物实验表明利拉鲁肽可明显改善饮食诱导的肥胖大鼠外周血清胆固醇和极低密度脂蛋白的代谢水平, 增强胰岛素的敏感性<sup>[9]</sup>。Meta 数据分析表明, 相较于安慰剂组及易引起体质量增加的降糖药物 (胰岛素、磺酰脲类、噻唑烷二酮类) 组, GLP-1RAs 可使 2 型糖尿病患者分别减重  $0.79 \sim 1.38$  kg 和  $1.00 \sim 7.38$  kg<sup>[10]</sup>。为期 56 周的实验发现, 相对于安慰剂组, 3.0 mg 利拉鲁肽可使脂代谢及高血压的非肥胖糖尿病患者 (体质量指数  $\geq 27$  或 30) 平均减重 5.8 kg, 提示 GLP-1 受体激动剂可能通过抑制食欲中枢减少食物摄入量而发挥减肥作用<sup>[11]</sup>。利拉鲁肽已被批准应用于肥胖症患者的治疗<sup>[12]</sup>。为期 30 周的 III 期临床试验数据表明, 相较于 2 型糖尿病患者基线体质量水平, 0.5、1.0 mg 索马鲁肽治疗组患者平均减重 3.5、5.2 kg, 而甘精胰岛素 10 IU/d 组体质量增加 1.2 kg<sup>[13]</sup>, 因此, 索马鲁肽成为迄今减重效果最好的 GLP-1R 激动剂类降糖药<sup>[14]</sup>。

### 3 对心血管系统的影响

心血管病变是 2 型糖尿病患者发生率最高的大血管并发症。传统降糖药物仅对 2 型糖尿病血糖及微血管合并症具有改善作用, 而对大血管合并症影响甚微。到目前为止, 利拉鲁肽、恩格列净、索马鲁肽是临床上已被证实的具有明确心血管获益的降糖药<sup>[15]</sup>。LEADER 长期观察研究显示, 利拉鲁肽 1.2、1.8 mg 组可明显减少包括心血管死亡, 非致命性心肌梗死和 (或) 非致命性卒中在内的心血管终点事件的发生率<sup>[16]</sup>。为期 14 周的 SUSTAIN-6 试验表明, 与安慰剂组相比, 索马鲁肽 0.5、1.0 mg 可显著降低 2 型糖尿病患者非致死性卒中的发生率, 对住院率无明显影响 ( $3.6\%$  vs  $3.3\%$ )。但另一方面, 长期使用基于肠促胰素的两种药物会使 2 型糖尿病患者血压降低, 心率持续增加。临床研究表明索马鲁肽和利拉鲁肽均能引起一定程度的心率增加, 且利拉鲁肽不但对稳定型慢性心力衰竭患者的临床结局无改善作用, 甚至引起了更严重的心脏事件<sup>[17]</sup>。相关研究表明, 与安慰剂组相比, 利拉鲁肽和阿必鲁肽可分别显著降低收缩压 3.59、3.67 mmHg ( $1 \text{ mmHg} = 133 \text{ Pa}$ ), 而艾塞那肽和度拉糖肽则无显著降低 (分别为  $-2.60$ 、 $-1.62$  mmHg)<sup>[18]</sup>, 提示

GLP-1R 激动剂不具有剂量相关性的降压作用<sup>[19]</sup>。但目前与 GLP-1 相关的降压机制并未十分明确,可能是与其改善了血管舒张及内皮细胞功能,影响神经信号通路的机制或利钠、利尿作用有关。因此,后期需要更多相关分子研究支持及阐明 GLP-1 受体激动剂具有心血管保护作用。

#### 4 对肾脏的影响

糖尿病肾病的主要发病机制为高血糖、肾脏血流动力学改变、炎性反应及氧化应激,但具体机制尚未阐明。研究表明促炎和抗炎因子均能刺激 GLP-1 的分泌,且 GLP-1 在肾脏及血管中具有多向性调节炎症的作用。Kodera 等<sup>[20]</sup>在评价艾塞那肽对 1 型糖尿病大鼠抗炎作用的实验中发现,相较于模型组,艾塞那肽除可显著抑制肾脏组织中的氧化应激及 NF- $\kappa$ B 的活性外,还能明显降低 CD14、细胞间黏附分子-1、转化生长因子- $\beta$ 1 及 IV 型胶原的蛋白水平的表达,提示 GLP-1 受体激动剂可以通过抑制氧化应激及炎症反应对糖尿病肾病发挥保护作用,且这种作用独立于降糖、降压及减重作用。临床资料表明肠促胰岛素疗法以非葡萄糖浓度相关性的方式抑制糖尿病肾病的炎症信号通路,降低蛋白尿,改善糖尿病肾病组织病理学特征,相较于甘精胰岛素和格列本脲治疗组,艾塞那肽组患者超敏 C 反应蛋白水平降低 25%~60%,且该抗炎作用独立于降糖、减重作用。对伴有或不伴有肾病的 2 型糖尿病患者进行的为期 12 个月的非对照研究结果显示,利拉鲁肽明显减少了蛋白尿水平和估算的肾小球滤过率的下降幅度<sup>[21]</sup>。为期 12 周的实验研究表明,与安慰剂组相比,利拉鲁肽组 24 h 尿白蛋白排泄减少 32%<sup>[22]</sup>。类似研究发现, GLP-1 受体激动剂在明显减少 2 型糖尿病引起的糖尿病肾病患者尿蛋白水平的同时还可抑制患者尿中转化生长因子- $\beta$ 1 和 IV 型胶原纤维蛋白的产生<sup>[23]</sup>。

#### 5 对肝脏的影响

2 型糖尿病患者中有 70% 的人患有非酒精性脂肪肝病,且 2 型糖尿病增加了非酒精性脂肪性肝炎、肝纤维化、肝硬化及肝癌的发生风险<sup>[24]</sup>。肥胖和胰岛素抵抗是引起非酒精性脂肪肝病的主要因素<sup>[25]</sup>。早期多项研究表明, GLP-1 受体激动剂可改善非酒精性脂肪性肝炎的肝脏病理学特征。Ding 等<sup>[26]</sup>证实持续给药艾塞那肽 60 d (10、20  $\mu$ g/kg) 可显著改善 ob/ob 小鼠血糖、体质量、肝脂质量及胰岛素抗性指数。Yang 等<sup>[27]</sup>证实利拉鲁肽除可以显著降低高

脂饮食诱导糖尿病非酒精性脂肪性肝 C57BL/6J 小鼠的体质量、空腹血糖和胰岛素抵抗指数外,还可显著上调胰岛素信号转导和胰岛素整合受体、胰岛素受体底物 2、磷脂酰肌醇 3 激酶和蛋白激酶的表达水平,提示利拉鲁肽主要通过上调胰岛素信号通路相关信号分子的表达改善肝脏脂肪变性及延缓非酒精性脂肪性肝的发展。此外,为期 6 个月的 Lira-NAFLD 研究结果显示,相较于平行对照组,利拉鲁肽可使 2 型糖尿病患者肝脏脂肪含量水平显著减少 31%<sup>[28]</sup>。一项为期 26 周的 LEAD1-6 荟萃分析显示,与对照组相比,利拉鲁肽可剂量相关性地降低非酒精性脂肪肝患者的丙氨酸氨基转氨酶,且 LEAD2 亚组患者的肝/脾 CT 值评价结果表明 1.8 mg/d 利拉鲁肽对肝脏脂肪变性有一定的改善作用<sup>[29]</sup>。

#### 6 对骨骼的影响

糖尿病性骨质疏松与糖尿病患病率呈正相关关系,且已成为 2 型糖尿病患者致死、致残的主要原因。研究证实 GLP-1 可通过成骨细胞的成骨作用改变骨结构,且这种作用不依赖于胰岛素和甲状旁腺素。对 2 型糖尿病模型大鼠连续 3 天给予艾塞那肽后发现,艾塞那肽可以通过影响 Wnt 通路促进骨形成及增加骨密度发挥成骨作用<sup>[30]</sup>。在 2 型糖尿病模型小鼠研究中发现,与正常对照组相比, GLP-1 给药组小鼠护骨素和护骨素/核因子- $\kappa$ B 受体活化因子配体(二者比值是破骨基因激活的决定性因素)水平明显升高,骨小梁间隔、骨小梁模型因子和结构模型指数均显著下降,提示 GLP-1 可正常化骨小梁<sup>[31]</sup>。且研究表明丝裂原活化蛋白激酶抑制剂能够阻断 GLP-1 介导的骨骼肌糖原合成酶的过表达,推测丝裂原活化蛋白激酶通路可能在 GLP-1 介导的骨骼肌糖原合成酶的上调表达中发挥重要作用。

#### 7 对神经系统的影响

胰岛素作为体内唯一降血糖的激素,兼具有改善记忆,保护神经细胞的作用<sup>[32]</sup>。鉴于 GLP-1 的促胰岛素作用及 GLP-1R 在神经系统的广泛表达,体内、外实验证明 GLP-1 受体激动剂兼具促进神经生长及增强脑内胰岛素信号的作用,对预防及治疗神经系统疾病表现出潜在价值。早期研究发现艾塞那肽可有效缓解帕金森病模型中多巴胺能神经元的损伤和退化,治疗帕金森病模型小鼠的运动功能损害,其本质为艾塞那肽可以减少 MPTP 诱导的脑内神经小胶质细胞激活,降低基质金属蛋白酶-3、和白介素-1 $\beta$  等炎症因子的过表达,其作用推测也许与

GLP-1R 介导的环磷酸腺苷/蛋白激酶 A 途径相关。同时有研究发现, GLP-1 类药物可剂量相关性地改善维生素 B6 损害的感觉周围神经病变, 抑制因神经营养因子撤退而引发的神经细胞的凋亡, 提示 GLP-1RAs 在糖尿病的神经变性疾病中具有潜在的治疗价值。对 2 型糖尿病合并阿尔茨海默病患者开展的为期 6 个月的临床研究表明, 利拉鲁肽组的智力状态检查量表评分较治疗前明显增大 ( $P < 0.05$ ), 且显著优于对照组 ( $P < 0.05$ ), 表明 GLP-1 受体激动剂可使 2 型糖尿病合并阿尔茨海默病患者的认知功能显著改善<sup>[33]</sup>。

## 8 其他

研究显示 GLP-1 受体激动剂还可通过其他相应机制有效改善银屑病患者皮损、多囊卵巢综合征症状, 明显减少 1 型糖尿病/成人隐匿性自身免疫性糖尿病患者糖化血红蛋白水平等<sup>[34]</sup>。

## 9 结语

GLP-1 受体激动剂作为治疗 2 型糖尿病的新型降糖药物, 一方面除依赖胰腺组织的降糖效果已经得到肯定外, 其胰外作用也正被逐步阐明, 且临床数据表明, GLP-1 受体激动剂单药治疗或与传统降糖药物的联合用药表现出明显的综合获益, 但其潜在作用及复杂的机制存在诸多未明确之处, 后期仍需要更多的基础及临床研究深入探索。此外, GLP-1R/GIPR、GLP-1R/GCGR、GLP-1R/GIPR/GCGR 等以 GLP-1R 为核心的多靶点受体激动剂将成为内分泌代谢性疾病领域的研究热点。

## 参考文献

- [1] Ogurtsova K, da Rocha Fernandes J D, Huang Y, et al. IDF Diabetes Atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 128: 40-50.
- [2] 李荣忠, 莫朝晖. 胰高血糖素样肽-1 及其类似物对心血管系统的影响 [J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2012, 32(3): 260-265.
- [3] Garber A J, Abrahamson M J, Barzilay J I, et al. Consensus statement by the American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2016 executive summary [J]. *Endocr Pract*, 2016, 22(1): 84-113.
- [4] 柯 静, 张晶晶, 洪天配, 等. GLP-1 受体激动剂在 2 型糖尿病患者中的心血管保护作用及其潜在机制 [J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(28): 2164-2167.
- [5] Drucker D J. Glucagon-like peptides: regulators of cell proliferation, differentiation and apoptosis [J]. *Mol Endocrinol*, 2003, 17(2): 161-171.
- [6] 王 彤. GLP-1 治疗 2 型糖尿病患者的临床疗效分析 [J]. *医学理论与实践*, 2019, 32(15): 2382-2384.
- [7] 秦 元, 周俊凝, 张春燕, 等. 索马鲁肽治疗 2 型糖尿病疗效与安全性的系统评价 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2019, 36(7): 626-641.
- [8] Ji Q. Treatment strategy for type 2 diabetes with obesity: focus on glucagon-like peptide-1 receptor agonists [J]. *Clin Ther*, 2017, 39(6): 1244-1264.
- [9] Muscogiuri G, Cignarelli A, Giorgino F, et al. GLP-1: benefits beyond pancreas [J]. *J Endocrinol Invest*, 2014, 37(12): 1143-1153.
- [10] Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(1): 11-22.
- [11] van Bloemendaal L, Ten Kulve J S, la Fleur S E, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on appetite and body weight: focus on the CNS [J]. *J Endocrinol*, 2014, 221(1): T1-T16.
- [12] Holman R R, Bethel M A, Mentz R J, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(13): 1228-1239.
- [13] Aroda Vanita R, Bain StePhen C, Cariou B, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naive patients with type 2 diabetes (SUSTAIN4): a randomized, open-label, parallel-group, multicenter, multinational, phase 3a trial [J]. *Diabetes Endo*, 2017, 5(5): 355-366.
- [14] 张恩景, 李玉萍. 长效胰高血糖素样肽-1 受体激动剂索马鲁肽 [J]. *中南药学*, 2018, 16(6): 817-820.
- [15] Ipp E, Genter P, Childress K. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(9): 890-891.
- [16] Margulies K B, Hernandez A F, Redfield M M, et al. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2016, 316(5): 500-508.
- [17] Jorsal A, Kistor P C, Holmager P, et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like Peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)—a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(1): 69-77.

- [18] Ishibashi Y, Matsui T, Qjima A, *et al.* Glucagon-like peptide-1 inhibits angiotensin II-induced mesangial cell damage via protein kinase A [J]. *Microvasc Res*, 2012, 84(3): 395-398.
- [19] Davies M J, Berqenstal R, Bode B, *et al.* Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2015, 314(7): 687-699.
- [20] Koderá R, Shikata K, Kataoka H U, *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.
- [21] VonScholten B J, Lajer M, Goetze J P, *et al.* Time course and mechanisms of the anti-hypertensive and renal effects of liraglutide treatment [J]. *Diabet Med*, 2015, 32(3): 343-352.
- [22] Von Scholten B J, 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.
- [23] Mima A, Hiraoka-Yamamoto J, Li Q, *et al.* Protective effects of GLP-1 on glomerular endothelium and its inhibition by PKC $\beta$  activation in diabetes [J]. *Diabetes*, 2012, 61(11): 2967-2979.
- [24] Petit J M, Vergès B. GLP-1 receptor agonists in NAFLD [J]. *Diabetes Metab*, 2017, Suppl 1: 2S28-2S33.
- [25] Zheng F, Cai Y. Concurrent exercise improves insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease by upregulating PPAR-gamma and genes involved in the beta-oxidation of fatty acids in APOE-KO mice fed a high-fat diet [J]. *Lipids Health Dis*, 2019, 18(1): 6.
- [26] Ding X, Saxena NK, Lin S, *et al.* Exendin-4, a glucagon-like protein-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice [J]. *Hepatology*, 2006, 43(1): 173-181.
- [27] Yang P, Liang Y, Luo Y, *et al.* Liraglutide ameliorates nonalcoholic fatty liver disease in diabetic mice via the IRS2/PI3K/Ak signaling pathway [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12: 1013-1021.
- [28] Petit J M, Cercueil J P, Loffroy R, *et al.* Effect of liraglutide therapy on liver fat content in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: the Lira-NAFLD study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(2): 407-415.
- [29] Armstrong M J, Houlihan D D, Rowe I A, *et al.* Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and elevated liver enzymes: individual patient data meta analysis of the LEAD program [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 37(2): 234-242.
- [30] Nuche-Berenguer B, Moreno P, Portal-Nuñez S, *et al.* Exendin-4 exerts osteogenic actions in insulin-resistant and type 2 diabetic states [J]. *Regul Pept*, 2010, 159(1/3): 61-66.
- [31] Nuche-Berenguer B, Moreno P, Esbrit P, *et al.* Effect of GLP-1 treatment on bone turnover in normal, type 2 diabetic, and insulin-resistant states [J]. *Calcif Tissue Int*, 2009, 84(6): 453-461.
- [32] 李 栋, 黄 晏, 周文霞, 等. 大脑胰岛素信号通路与葡萄糖代谢在阿尔茨海默病中的作用与关系 [J]. 国际药理学研究杂志, 2016, 43(1): 26-32.
- [33] 洪世华, 吴菊琴, 方向南, 等. GLP-1 受体激动剂对 2 型糖尿病合并阿尔茨海默病患者认知功能的影响 [J]. 中国当代医药, 2016, 23(29): 60-62.
- [34] Dandona P, Ghanim H, Chaudhuri A, *et al.* Incretins: beyond type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(S1): 59-67.