

中图分类号: R965; R977.1+5

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2025)07-0045-06

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.07.010



司美格鲁肽改善糖尿病肾病模型小鼠肾功能损伤的作用机制*

姜 啸, 姜 玫, 王智峰, 赵 涛, 曹思明, 李秋梅[△]

(大连大学附属新华医院, 辽宁 大连 116021)

摘要:目的 探讨司美格鲁肽改善糖尿病肾病(DN)模型小鼠肾功能损伤的作用机制。方法 随机选取30只SPF级小鼠予高脂饲料(66.5%维持饲料+10%猪油+20%蔗糖+2.5%胆固醇+1%胆酸钠)6周,之后腹腔注射50 mg/kg链脲佐菌素溶液,以复制DN小鼠模型,另选取10只小鼠予常规饲料。将予常规饲料的小鼠设为空白对照组(A组,等量生理盐水),将建模成功的小鼠随机分为模型对照组(B组,等量生理盐水),司美格鲁肽组(C组,60 μg/kg),利拉鲁肽组(D组,200 μg/kg),各10只,各组小鼠分别腹腔注射相应药物干预8周。检测小鼠的空腹血糖(FBG)、血清肌酐(SCr)和尿素氮(BUN)水平及24 h尿蛋白定量(24 h UTP);采用苏木精-伊红(HE)染色法观察肾脏组织病理形态变化;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清白细胞介素(IL)-18、IL-1β表达水平;采用免疫印迹(Western blot)法检测肾脏组织核因子-κB p65(NF-κB p65)、核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3(NLRP3)、胱天蛋白酶-1(caspase-1)蛋白表达水平。结果 与B组比较,C组小鼠FBG、血清SCr和BUN水平,24 h UTP,肾脏病理评分,IL-18和IL-1β表达水平,NF-κB p65,NLRP3,caspase-1蛋白表达水平均显著降低($P < 0.05$),肾脏组织病理损伤改善。结论 司美格鲁肽可显著改善DN模型小鼠的肾功能损伤,其作用机制可能与调控NF-κB/NLRP3信号通路,减轻炎症反应,抑制细胞焦亡有关。

关键词:司美格鲁肽;糖尿病肾病;胰高血糖素样肽-1受体激动剂;核因子-κB/核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3信号通路

Mechanism of Semaglutide in Improving Renal Function Damage in Diabetes Nephropathy Model Mice

JIANG Xiao, JIANG Mei, WANG Zhifeng, ZHAO Tao, CAO Siming, LI Qiumei

(Xinhua Hospital Affiliated to Dalian University, Dalian, Liaoning, China 116021)

Abstract: Objective To investigate the mechanism of smeglutide in improving renal function damage in diabetes nephropathy (DN) model mice. **Methods** A total of 30 SPF mice were randomly selected and fed with high-fat diet (66.5% maintenance feed + 10% lard + 2.5% cholesterol + 1% sodium cholate) for six weeks, and then they were intraperitoneally injected with 50 mg/kg streptozotocin solution to replicate the mice model. Another 10 mice were selected and fed with the regular diet. The mice fed with regular diet were set as the blank control group (group A, equal amount of normal saline), and the successfully modeled mice were randomly divided into the model control group (group B, equal amount of normal saline), the semaglutide group (group C, 60 μg/kg) and liraglutide group (group D, 200 μg/kg), with 10 mice in each group, and they were intraperitoneally injected with the corresponding drugs for eight weeks. The levels of fasting blood glucose (FBG), serum creatinine (SCr), urea nitrogen (BUN), and the 24 h urinary protein quantification (24 h UTP) in mice were measured. The pathological change of renal tissue was observed by the hematoxylin-eosin (HE) staining method. The expression levels of serum interleukin (IL)-18 and IL-1β were detected by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The expression of nuclear factor-κB p65 (NF-κB p65), Nod-like receptor protein 3 (NLRP3) and caspase-1 in renal tissues were detected by the Western blot. **Results** Compared with those in group B, the levels of FBG, serum SCr, and BUN, the 24 h UTP, renal pathology score, the expression levels of IL-18 and IL-1β, and the expression levels of NF-κB p65, NLRP3, and caspase-1 protein in group C were significantly lower ($P < 0.05$); the renal pathological injury in group C significantly improved ($P < 0.05$). **Conclusion** Simeglutide can significantly improve renal function injury in DN model mice, and its mechanism may be related to regulating the NF-κB/NLRP3 signaling pathway, reducing inflammatory response, and inhibiting cell apoptosis.

Key words: semaglutide; diabetes nephropathy; glucagon like peptide-1 receptor agonist; NF-κB/NLRP3 signaling pathway

糖尿病肾病(DN)是糖尿病的常见和严重并发症,是造成终末期肾脏病和糖尿病患者死亡的主要原因,其发病率随糖尿病发病率的升高而不断升高,目前我国DN患者已超2 400万例^[1]。临床主要采用胰岛素和

肾素-血管紧张素抑制剂调节血糖和血压,以缓解DN,但无法从根本上逆转疾病进展^[2]。DN发病机制复杂,肾脏中持续性存在的炎症反应是DN发生、发展的主要病理生理学基础^[3]。细胞焦亡是导致DN模型炎症

*基金项目:辽宁省大连市医学科学研究计划项目[2211041]。

第一作者:姜啸,女,硕士,副主任医师,研究方向为糖尿病及其并发症的诊治,(电子信箱)cyjiangxiao@163.com。

[△]通信作者:李秋梅,女,博士,主任医师,研究方向为糖尿病及其并发症的诊治,(电子信箱)lqm5800@sina.com。

反应的重要机制^[4],抑制细胞焦亡,可改善肾脏炎症,延缓DN进展,可能成为治疗DN的潜在有效途径^[5]。胰高血糖素样肽(GLP)-1受体激动剂(GLP-1RA)不仅具有良好的降血糖效果,且能显著改善糖尿病造成的肾功能损伤^[6]。利拉鲁肽是GLP-1RA的代表性药物,可刺激胰岛素分泌,改善胰岛 β 细胞功能,抑制胰高血糖素分泌,降低血糖,还可通过抑制细胞焦亡而减轻炎症反应,延缓DN进展^[7]。司美格鲁肽也属GLP-1RA,是利拉鲁肽的长效替代品,同样具有促进胰岛素分泌和控制血糖的效果,且成本-效益明显优于利拉鲁肽^[8],但其是否能通过调控细胞焦亡而延缓DN尚不清楚。因此,本研究中基于细胞焦亡探讨了司美格鲁肽对DN模型小鼠肾功能损伤的改善作用及作用机制。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 仪器、试剂与动物

仪器:BS-2800M型全自动生化分析仪(深圳迈瑞医疗电子有限公司);Xpress型血糖分析仪(美国Nova公司);RM2235型石蜡切片机(德国Leica公司);Ti-S型倒置荧光显微镜(日本Nikon公司);Multiskan型酶标仪;iBright CL750型凝胶成像仪(美国Thermo公司);小型垂直电泳仪、转膜仪(美国Bio-Rad公司)。

试剂:司美格鲁肽注射液(国药准字SJ20210015,批号为202206BDY2,规格为每支1 mL:1.34 mg),利拉鲁肽注射液(国药准字J20160037,批号为202201ANM1,规格为每支3 mL:18 mg),均购自丹麦Novo Nordisk A/S公司;链脲佐菌素(STZ,上海麦克林生化科技股份有限公司,批号为MFCD00006607);高脂饲料(小泰有泰<北京>生物科技有限公司,批号为20220119);苏木精-伊红(HE)染色试剂盒(大连美仑生物科技有限公司,批号为MB6750-Mar-129);白细胞介素 1β (IL- 1β)酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(批号为20220817),白细胞介素18(IL-18)ELISA试剂盒(批号为20220620),均购自北京索莱宝生物技术有限公司;核因子- κ B p65(NF- κ B p65)一抗(批号为16E06A6C2),核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3(NLRP3)一抗(批号为ZP2321BP14),胱天蛋白酶1(caspase-1)一抗(批号为BOS1623BP09),甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)一抗(批号为BT5937BP1727),辣根过氧化物酶(HRP)二抗(批号为BST15D03A18K08),均购自武汉博士德生物工程有限公司;放射免疫沉淀试验(RIPA)裂解液(批号为20221009),二辛可酸(BCA)试剂盒(批号为20220128),均购自沈阳奥博瑞生物科技有限公司。

动物:SPF级C57BL/6小鼠40只,6~8周龄,体重20~22 g,雌雄各半,购自辽宁长生生物技术有限公司。

司,动物使用许可证号为SCXK(辽)2021-0001。饲养于大连大学实验动物中心,自由进食、饮水,室温22~25℃,相对湿度50%~60%,光照/黑暗12 h/12 h,适应性饲养1周。

1.2 方法

建模、分组与给药:随机选取30只小鼠予高脂饲料(66.5%维持饲料+10%猪油+20%蔗糖+2.5%胆固醇+1%胆酸钠)6周,之后腹腔注射50 mg/kg STZ溶液,3 d后采集小鼠空腹尾静脉血,若空腹血糖(FBG)高于16.7 mmol/L,则DN模型小鼠成功复制^[9],另选取10只小鼠予常规饲料。将予常规饲料的小鼠设为空白对照组(A组,等量生理盐水),将建模成功的小鼠随机分为模型对照组(B组,等量生理盐水),司美格鲁肽组(C组,60 μ g/kg),利拉鲁肽组(D组,200 μ g/kg),各10只。各组小鼠分别腹腔注射相应药物,每天1次,连续8周^[10-11]。

生化指标检测:末次给药后,禁食、禁饮24 h,尾静脉采血,采用血糖分析仪检测FBG。随后将小鼠置代谢笼内单独饲养,收集24 h尿液,之后眼球取血,离心(转速为3 500 r/min)10 min,取血清,采用全自动生化分析仪检测尿液中24 h尿蛋白定量(24 h UTP)及血清肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)水平。

HE染色法观察肾组织病理损伤:小鼠眼球取血后,置冰上快速切开皮肤,取出双肾,左肾置4%多聚甲醛中固定,切片,常规脱蜡至水,苏木精染色液室温染色20 min,自来水冲洗,乙醇分化液分化2~5 s,置反蓝液中反蓝2~3 min,自来水冲洗,伊红染色液染色1 min,自来水冲洗,梯度乙醇脱水,二甲苯透明,自然晾干,中性树胶封片,干燥后置倒置荧光显微镜下观察肾组织病理变化。根据肾小管和肾小球病变区域占总肾小管和肾小球的比例进行评分,未发生病变计0分,病变面积<25%计1分,病变面积25%~50%计2分,病变面积>50%~75%计3分,病变面积>75%计4分。

ELISA法检测炎症因子表达水平:采用ELISA试剂盒检测,以对照品质量浓度与吸光度值绘制标准曲线,计算各组小鼠的血清IL- 1β 和IL-18表达水平,严格按试剂盒说明书操作。

免疫印迹(Western blot)法检测蛋白表达水平:将小鼠右肾组织剪碎,加低效RIPA裂解液,手动匀浆器匀浆,提取总蛋白,离心(转速为10 000 r/min,温度为4℃)10 min,收集上清液,采用BCA法测定蛋白浓度,并将各组蛋白含量调至一致,加4×上样缓冲液,100℃加热变性蛋白,稍离心,100 V条件下行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)60 min,250 mA条件下湿法转膜90 min,TBST洗膜,5%脱脂奶

粉封闭 1 h, 加 NF- κ B p65, NLRP3, caspase-1, GAPDH 一抗稀释液(1:1 000, V/V)。4 °C 孵育过夜。次日, TBST 洗膜, 加 HRP 标记二抗稀释液(1:1 000, V/V), 室温孵育 1 h, TBST 洗膜, 向膜上滴加增强化学发光(ECL)液, 凝胶成像仪曝光并拍照, 使用 Image J 1.8.0 软件分析目的蛋白相对表达量。

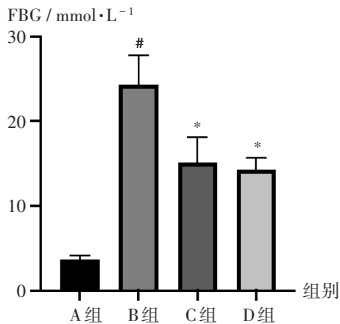
1.3 统计学处理

采用 Graphpad Prism 9.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示, 多组间比较行单因素方差分析, 组间两两比较行 LSD- t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对小鼠 FBG 的影响

与 A 组比较, B 组小鼠 FBG 显著升高($P < 0.05$); 与 B 组比较, C 组和 D 组小鼠 FBG 均显著降低($P < 0.05$); C 组和 D 组间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见图 1。



注: 与 A 组比较, $^{\#}P < 0.05$; 与 B 组比较, $^*P < 0.05$ 。图 2 至图 5 同。

图 1 各组小鼠空腹血糖比较($\bar{X} \pm s, n = 10$)

Note: Compared with those in group A, $^{\#}P < 0.05$; Compared with those in group B, $^*P < 0.05$ (for Fig. 1 - 5).

Fig. 1 Comparison of fasting blood glucose levels of mice in each group ($\bar{X} \pm s, n = 10$)

2.2 对小鼠生化指标的影响

与 A 组比较, B 组小鼠尿液 24 h UTP 及血清 SCr, BUN 水平均显著升高($P < 0.05$); 与 B 组比较, C 组和 D 组小鼠尿液 24 h UTP 及血清 SCr, BUN 水平均显著降低($P < 0.05$); C 组和 D 组间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见图 2。

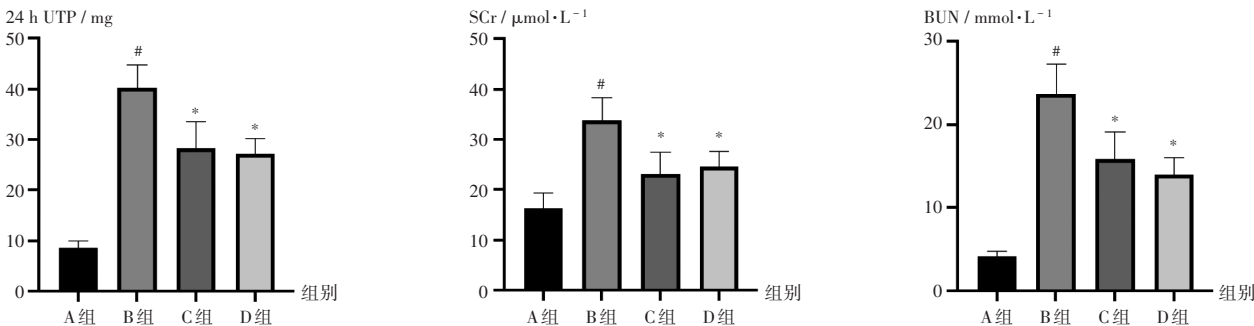


图 2 各组小鼠 24 h UTP, SCr, BUN 水平比较($\bar{X} \pm s, n = 10$)

Fig. 2 Comparison of 24 h UTP, SCr and BUN levels of mice in each group ($\bar{X} \pm s, n = 10$)

2.3 对小鼠肾组织病理损伤的影响

病理染色图显示, A 组小鼠肾小管和肾小球结构清晰、正常, 无明显损伤; B 组小鼠肾小管体积增大且呈空泡样变性, 有炎性细胞浸润, 肾小球体积增大, 基底膜增厚, 内皮细胞呈泡沫样病变; C 组和 D 组小鼠肾小管和肾小球结构有不同程度的改善, 肾小管体积减小且空泡样变性减轻, 炎性细胞减少, 肾小球体积减小, 内皮细胞泡沫样病变减轻, 表明司美格鲁肽、利拉鲁肽对肾组织病理损伤的改善作用无明显差异。详见图 3 A。与 A 组比较, B 组小鼠的病理评分显著升高($P < 0.05$); 与 B 组比较, C 组和 D 组小鼠的病理评分均显著降低($P < 0.05$); C 组和 D 组间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见图 3 B。

2.4 对小鼠血清炎症因子表达水平的影响

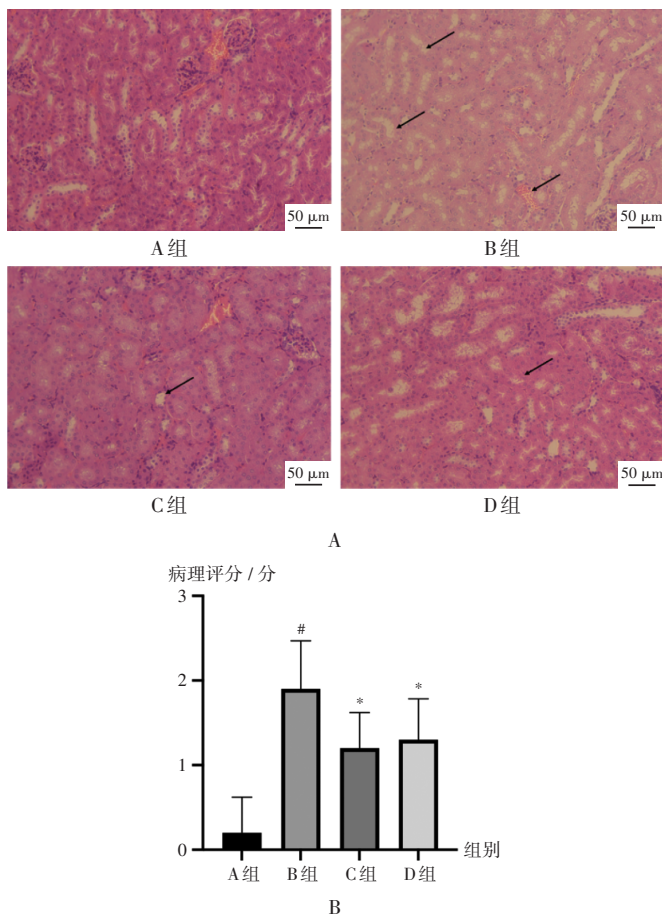
与 A 组比较, B 组小鼠血清 IL-18 和 IL-1 β 表达水平均显著升高($P < 0.05$); 与 B 组比较, C 组和 D 组小鼠血清 IL-18 和 IL-1 β 表达水平均显著降低($P < 0.05$); C 组和 D 组间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见图 4。

2.5 对小鼠肾组织 NF- κ B p65, NLRP3, caspase-1 蛋白表达水平的影响

与 A 组比较, B 组小鼠肾组织中 NF- κ B p65, NLRP3, caspase-1 蛋白表达水平均显著升高($P < 0.05$); 与 B 组比较, C 组和 D 组小鼠肾组织 NF- κ B p65, NLRP3, caspase-1 蛋白表达水平均显著降低($P < 0.05$); C 组和 D 组间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见图 5。

3 讨论

DN 为 2 型糖尿病(T2DM)的主要微血管并发症, 基于代谢紊乱和血流动力学障碍介导的炎症机制被认为是 DN 发生、发展的关键因素^[12]。通过腹腔注射 STZ 联合喂养高脂饲料的方法复制 DN 模型, 该方法模拟了人 T2DM 的形成过程, 且低剂量注射 STZ 会破坏胰岛细胞的部分功能, 减少胰岛素分泌, 形成非胰岛素依赖型 T2DM^[13]。本研究结果显示, 与 A 组比较, B 组小鼠的 FBG、尿液 24 h UTP、血清 SCr 和 BUN 水平均显著升高



注:黑色箭头指示病理性损伤区域。

A. HE 染色病理图(× 200) B. 病理评分定量统计图($\bar{X} \pm s$)

图3 各组小鼠肾组织病理损伤情况($n = 10$)

Note: The black arrow indicates the area of pathological injury.

A. HE staining pathological image (× 200) B. Quantitative statistical chart of pathological scoring ($\bar{X} \pm s$)

Fig. 3 Pathological damage of kidney tissue of mice in each group ($n = 10$)

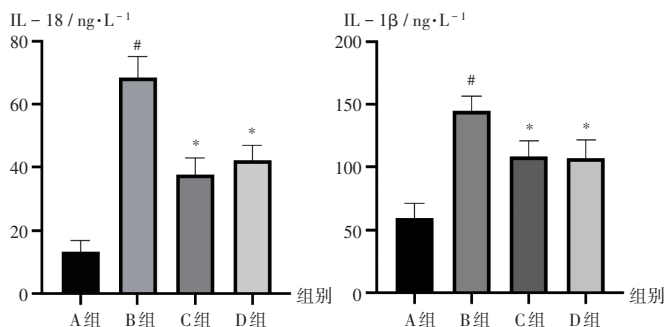
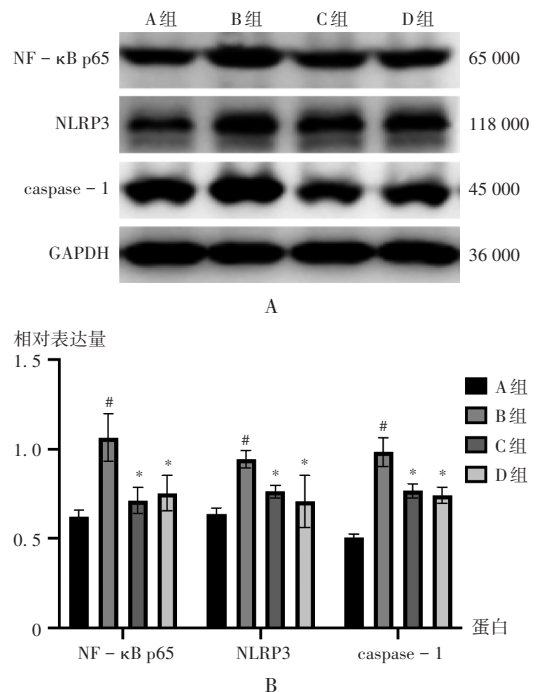


图4 各组小鼠血清IL - 18和IL - 1β表达水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 10$)

Fig. 4 Comparison of the expression levels of serum IL - 18 and IL - 1β of mice in each group ($\bar{X} \pm s$, $n = 10$)

($P < 0.05$),肾小球、肾小管出现病理改变等现象,提示DN模型小鼠制备成功,可用于后续实验^[14]。

利拉鲁肽是一种人工合成酰化人GLP - 1类似物,主要用于治疗T2DM,可显著降低患者的体质量和改善



A. 凝胶电泳图 B. 定量统计图($\bar{X} \pm s$)

图5 各组小鼠肾组织NF - κB p65, NLRP3, caspase - 1蛋白表达水平比较($n = 3$)

A. Gel electrophoresis image B. Quantitative statistical chart ($\bar{X} \pm s$)

Fig. 5 Comparison of the expression levels of NF - κB p65, NLRP3 and caspase - 1 protein in the kidney tissues of mice in each group ($n = 3$)

血脂、血压,还可促进胰岛β细胞增殖和再生,减少β细胞凋亡,提高胰岛功能,从而有效控制血糖。且有研究证实,利拉鲁肽对DN有较好的改善作用^[15]。但利拉鲁肽半衰期较短(约13 h),需每天进行皮下注射^[16]。为提高患者的用药依从性,将利拉鲁肽肽链中影响半衰期的第34位赖氨酸替换为精氨酸,增加了第26位中C18侧链的稳定性,使药物半衰期延长至7 d,制备出利拉鲁肽替代药物司美格鲁肽^[17]。司美格鲁肽可通过刺激胰岛素分泌和抑制胰高血糖素分泌来降低血糖,用于成人T2DM^[18],但其对DN的改善作用尚未见报道。与B组比较,C组和D组小鼠的FBG、尿液24 h UTP、血清SCr和BUN水平均显著降低($P < 0.05$),且肾小球、肾小管的病理损伤显著改善,表明司美格鲁肽和利拉鲁肽均有改善DN的作用。

细胞焦亡是一种炎症细胞程序性死亡方式,在DN炎症反应形成过程中起关键作用^[19]。NLRP3炎症小体是调控细胞焦亡的主要途径,由NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)及caspase - 1前体(pro - caspase - 1)组成。NLRP3被激活后,与ASC结合,促进下游pro - caspase - 1激活,形成炎症小体,诱使caspase - 1成熟与活化,并作用于IL - 1β前体(pro - IL - 1β),促使其成熟,形成活化的IL - 1β,释放到细胞外,并诱导其他炎症因子IL - 18

及IL-6等的合成、释放,引起炎症级联反应,进而损伤肾功能^[20]。本研究结果显示,与A组比较,B组小鼠血清IL-18和IL-1 β 表达水平均显著升高($P < 0.05$);与B组比较,C组和D组小鼠血清IL-18和IL- β 表达水平均显著降低($P < 0.05$),表明司美格鲁肽和利拉鲁肽均可减轻DN模型小鼠的炎症反应。

张静等^[21]的研究表明,通过抑制NLRP3炎症小体活化,可有效减轻STZ与高脂饮食对小鼠的肾功能损伤。XU等^[22]的研究显示,NF- κ B是一种重要的核转录调控因子,主要介导炎症反应。正常状态下,NF- κ B p65与I κ B α 形成二聚体,处于失活状态;而在炎症作用下,NF- κ B p65被激活,从I κ B α 中分离出来,转位到细胞核中,调节促炎细胞因子转录,招募ASC与caspase-1相互作用,调控NLRP3炎症小体的合成,故NF- κ B与NLRP3炎症小体的活化密切相关^[23]。在DN模型中,通过特异性抑制NF- κ B,可显著抑制NLRP3炎症小体激活,减轻炎症反应,改善DN模型小鼠的肾功能,从而改善DN^[24]。本研究结果显示,与A组比较,B组小鼠肾组织中NF- κ B p65,NLRP3,caspase-1蛋白表达水平均显著升高($P < 0.05$),表明DN模型小鼠肾脏存在NF- κ B/NLRP3信号通路的异常激活;与B组比较,C组和D组小鼠肾组织中NF- κ B p65,NLRP3,caspase-1蛋白表达水平均显著降低($P < 0.05$),表明司美格鲁肽和利拉鲁肽可通过抑制NF- κ B/NLRP3信号通路而改善DN模型小鼠的肾功能损伤。

综上所述,利拉鲁肽类似物司美格鲁肽可显著改善DN模型小鼠的肾功能损伤,其作用机制可能与调节NF- κ B/NLRP3信号通路,减轻炎症反应,抑制细胞焦亡相关。

参考文献

- [1] LI X, LU LH, HOU WT, et al. Epigenetics in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2022, 54(2): 163–172.
- [2] SAMSU N. Diabetic nephropathy: challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment [J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 1497449.
- [3] WU L, LIU C, CHANG DY, et al. Annexin A₁ alleviates kidney injury by promoting the resolution of inflammation in diabetic nephropathy[J]. Kidney Int, 2021, 100(1): 107–121.
- [4] CHENG Q, PAN J, ZHOU ZL, et al. Caspase-11/4 and gasdermin D-mediated pyroptosis contributes to podocyte injury in mouse diabetic nephropathy [J]. Acta Pharmacol Sin, 2021, 42(6): 954–963.
- [5] AN X, ZHANG Y, CAO Y, et al. Punicalagin protects diabetic nephropathy by inhibiting pyroptosis based on TXNIP/NLRP3 pathway[J]. Nutrients, 2020, 12(5): 1516.
- [6] WANG J, ZHOU Y, LONG D, et al. GLP-1 receptor agonist, liraglutide, protects podocytes from apoptosis in diabetic nephropathy by promoting white fat browning[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2023, 664: 142–151.
- [7] 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.
- [8] KNUDSEN LB, LAU J. The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10: 155.
- [9] THIPSAWAT S. Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature[J]. Diab Vasc Dis Res, 2021, 18(6): 14791641211058856.
- [10] 张莹, 王棋, 张臣宇, 等. 司美格鲁肽调节小鼠糖脂代谢的转录组学分析[J]. 华西药理学杂志, 2023, 38(6): 633–638.
- [11] 华炳红, 张菊云, 郑地明, 等. 司美格鲁肽对链脲佐菌素诱导的糖尿病心肌病大鼠的保护作用及其机制研究[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(7): 742–747.
- [12] HAN YC, TANG SQ, LIU YT, et al. AMPK agonist alleviate renal tubulointerstitial fibrosis via activating mitophagy in high fat and streptozotocin induced diabetic mice [J]. Cell Death Dis, 2021, 12(10): 925.
- [13] DENG L, YANG Y, XU G. Empagliflozin ameliorates type 2 diabetes mellitus-related diabetic nephropathy via altering the gut microbiota[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2022, 1867(12): 159234.
- [14] 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.
- [15] 任红霞, 杨 崔, 高海燕, 等. 司美格鲁肽与利拉鲁肽在超重/肥胖2型糖尿病治疗中的疗效和成本比较分析[J]. 山西医药杂志, 2023, 52(10): 740–744.
- [16] FLINT A, ANDERSEN G, HOCKINGS P, et al. Randomised clinical trial: semaglutide versus placebo reduced liver steatosis but not liver stiffness in subjects with non-alcoholic fatty liver disease assessed by magnetic resonance imaging [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2021, 54(9): 1150–1161.
- [17] FRIAS 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.
- [18] AL MAMUN A, ARA MIMI A, WU Y, et al. Pyroptosis in diabetic nephropathy[J]. Clin Chim Acta, 2021, 523: 131–143.
- [19] WAN J, LIU D, PAN S, et al. NLRP3-mediated pyroptosis in diabetic nephropathy[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 998574.
- [20] WANG X, LI Q, SUI B, et al. Schisandrin A from Schisandra chinensis attenuates ferroptosis and NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis in diabetic nephropathy through mitochondrial damage by adipoR1 ubiquitination [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 5411462.
- [21] 张 静, 樊文星, 杨玥娜, 等. 利拉鲁肽通过抑制核因子 κ B对糖尿病肾病小鼠的治疗作用[J]. 中国老年学杂志,