

## · 荟萃分析 ·

# 利拉鲁肽与格列美脲治疗 2 型糖尿病的系统评价

孟旭英 范振迁 郭剑超

**【摘要】 目的** 系统评价利拉鲁肽与格列美脲联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病(T2DM)的有效性和安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、WanFang Database、CBM 和 CNKI 数据库,纳入利拉鲁肽与格列美脲联合二甲双胍治疗 T2DM 的随机对照试验(RCT),检索时限截至 2016 年 1 月。由 2 位研究者按照纳入与排除标准筛选文献、提取资料、进行质量评价,采用 RevMan5.3 软件进行荟萃分析。**结果** 共纳入 13 个 RCT。荟萃分析结果显示:与格列美脲联合二甲双胍组相比,利拉鲁肽联合二甲双胍组能更有效地降低 HbA1c ( $WMD: -0.36, 95\% CI: -0.67 \sim -0.06, P=0.02$ )及体重( $WMD: -3.11, 95\% CI: -3.72 \sim -2.51, P<0.000 01$ );低血糖发生率( $WMD: -0.15, 95\% CI: -0.19 \sim -0.11, P<0.000 01$ );但胃肠道等不良反应发生率更高( $WMD: 0.18, 95\% CI: 0.09 \sim 0.27, P<0.000 1$ );降低空腹及餐后血糖效果相当。**结论** 与格列美脲联合二甲双胍组相比,利拉鲁肽联合二甲双胍组能更好的控制血糖、降低体重且低血糖发生率低。

**【关键词】** 利拉鲁肽;格列美脲;二甲双胍;2 型糖尿病;系统评价

**Effects of liraglutide versus glimepiride for type 2 diabetes mellitus: a systematic review** Meng Xuying, Fan Zhenqian, Guo Jianchao. Department of Endocrinology, The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Corresponding author: Guo Jianchao, Email: jchguo@163.com

**【Abstract】 Objective** The efficacy and safety of liraglutide and glimepiride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) were evaluated using systematic review. **Methods** Databases including Pubmed, EMbase, The Cochrane Library, WanFang Database, CBM and CNKI (updated to January, 2016) were searched to collect randomized controlled trials which compared the effects of liraglutide with glimepiride in combination with metformin in T2DM. Two researchers selected the documents, extracted the data and conducted the quality assessment according to literature inclusion and elimination standards. RevMan 5.3 was used for the meta-analysis. **Results** A total of 13 randomized controlled trials were included. Compared with glimepiride combined metformin group, liraglutide combined metformin group reduced HbA1c ( $WMD: -0.36, 95\% CI: -0.67 \sim -0.06, P=0.02$ ) and weight effectively ( $WMD: -3.11, 95\% CI: -3.72 \sim -2.51, P<0.000 01$ ), and had low incidence of hypoglycemia ( $WMD: -0.15, 95\% CI: -0.19 \sim -0.11, P<0.000 01$ ), but the incidence of gastrointestinal adverse reactions was higher ( $WMD: 0.18, 95\% CI: 0.09 \sim 0.27, P<0.000 1$ ). There was no significant difference in fasting and postprandial blood glucose between two groups. **Conclusion** Compared with glimepiride combined metformin group, liraglutide combined metformin group has more advantages in blood glucose control and weight loss while has low incidence of hypoglycemia.

**【Key words】** Liraglutide; Glimepiride; Metformin; Type 2 diabetes mellitus; Systematic review

目前,2 型糖尿病的发病率在全球范围内呈逐年升高趋势,流行病学证据表明,在中国成年人中糖

尿病的总体发病率已由 2007 年的 9.7% 升至 2010 年的 11.6%<sup>[1]</sup>。药物治疗为主要措施之一,其中二甲双胍为国内、外糖尿病指南推荐的首选降糖药物。临床中多需采用联合降糖方案,格列美脲为第三代磺脲降糖药物,每日仅需 1 次,简单方便且较少发生低血糖;近年新药研究取得了重大进展,其中以利拉

鲁肽为代表的胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物备受瞩目。本文将从安全性与有效性方面对利拉鲁肽与格列美脲联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的疗效作一系统评价,为临床治疗决策提供参考。

## 1 资料与方法

1.1 检索策略 检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、WanFang Database、CBM 和 CNKI 数据库,检索时限为各数据库自建库至 2016 年 1 月。中文检索词包括“二甲双胍”、“格华止”、“利拉鲁肽”、“诺和力”、“格列美脲”、“亚莫利”、“2 型糖尿病”等,英文以“metformin”、“Liraglutide injection”、“Victoza”、“GLP-1”、“NN 2211”、“Glimepiride”、“Amaryl”、“type 2 diabetes”为检索词。

### 1.2 文献纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 糖尿病的诊断均符合 ADA 的标准;纳入的研究均为随机、双盲、平行对照试验;试验组为利拉鲁肽联合二甲双胍;对照组为格列美脲联合二甲双胍。

1.2.2 排除标准 排除随机方法不明确,原始文献未设对照组、原始数据不充足、试验设计不严谨、结

局指标不明确、重复发表的研究。排除严重心功能不全,严重肝、肾功能损伤等患者。

1.3 质量评价 由两位研究者分别对文献进行初筛及复筛,出现分歧时由第三位研究者参与商讨,取得一致意见,对符合纳入标准的文献进行相关结局指标的提取。按照 Cochrane 系统中随机对照试验质量评价的方法,将纳入的研究进行质量分级。

1.4 统计学处理 采用 RevMan 5.3 软件对数据进行荟萃分析。连续性变量用加权均数差值 (WMD) 表示效应量,非连续性变量用 OR 表示效应量,区间估计用 95% CI 表示。纳入研究结果间的异质性采用  $\chi^2$  检验和  $I^2$  检验。当  $P > 0.1$ ,  $I^2 < 50\%$  时,表明各研究之间有统计学同质性,采用固定效应模式分析;反之,采用采用随机效应模式分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 纳入文献的基本特征 共检出文献 741 篇(英文 722 篇,中文 19 篇),去重后剩余 688 篇,通过阅读摘要及全文后共 13 篇文献入选,纳入患者 2 433 例,治疗组 1 212 例,对照组 1 221 例(表 1)。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	例数 (试验组/对照组)	干预措施	疗程	结局指标	随机方法	盲法	ITT 分析
刘洋等 <sup>[2]</sup>	49/49	A 0.5 g tid + B 0.6 mg qd 7 d 后 1.2 mg qd A 0.5 g tid + C 1 mg qd 8 d	16 周	(1)(2)(3)(9)	随机数字表	无	无
Nauck 等 <sup>[3]</sup>	240/242	A 1 g bid + B 0.6 mg qd 7 d 后 1.2 mg qd A 1 g bid + C 4 mg qd 8 d	26 周	(1)(2)(3)(4) (5)(6)(9)	基于电话或 网络随机法	有	无
Nauck 等 <sup>[4]</sup>	240/242	A 1 g bid + B 0.6 mg qd 7 d 后 1.2 mg qd A 1 g bid + C 4 mg qd 8 d	2 年	(1)(2)(3)(4) (5)(6)(9)	基于电话或 网络随机法	有	有
Yang 等 <sup>[5]</sup>	233/231	A 2 g/d + B 1.2 mg qd A 2 g/d + C 4 mg/d	16 周	(1)(2)(3)(4) (5)(6)(9)	无	有	无
邱兴德 <sup>[6]</sup>	42/42	A 0.5 g bid + B 0.6 mg qd 7 d 后 1.2 mg qd A 0.5 g bid + C 1 ~ 6 mg qd	12 周	(1)(2)(3)(4)	无	无	无
杨文英等 <sup>[7]</sup>	118/120	A 1.5 ~ 2 g/d + B 0.6 mg qd 7 d 后 1.2 mg qd A 1.5 ~ 2 g/d + C 4 mg qd	16 周	(1)(2)(3)(4) (5)(6)(9)	基于电话或 网络随机法	有	无
刘波 <sup>[8]</sup>	34/34	A 1 g bid + B 1.8 mg qd A 1 g bid + C 4 mg qd	10 周	(4)(5)	无	无	无
周保安 <sup>[9]</sup>	32/32	A 0.5 g tid + B 0.6 ~ 1.8 mg qd A 0.5 g tid + C 1 ~ 6 mg qd	24 周	(1)(2)(3)(4) (5)(7)(8)(9)	无	无	无
Li 等 <sup>[10]</sup>	33/11	A 1 g bid + B 0.6 ~ 1.8 mg qd A 1 g bid + C 4 mg qd	16 周	(1)(2)(3)(4)	无	有	无
Chieffari 等 <sup>[11]</sup>	76/103	A (2.31 ± 0.47) g/d + B 1.8 mg qd A (2.29 ± 0.46) g/d + C 4 mg qd	18 个月	(1)(2)(4)(5) (7)(8)(9)	无	无	无
Nauck 等 <sup>[12]</sup>	36/36	A 1 g bid + B 0.5 ~ 2 mg qd A 1 g bid + C 4 mg qd	5 周	(1)(2)(3)(4) (5)(9)	无	有	有
郭剑津等 <sup>[13]</sup>	24/24	A 1.5 g + B 0.6 mg qd 7 d 后 1.2 mg qd A 1.5 g + C 2 ~ 4 mg qd	24 周	(1)(2)(3)(4) (9)	无	无	无
邹辉彬等 <sup>[14]</sup>	55/55	A 1 g bid + B 0.6 mg qd A 1 g bid + C 4 mg qd	16 周	(2)(3)(5)	无	无	无

注:ITT 分析:意向性分析;(1):糖化血红蛋白;(2):空腹血糖;(3):餐后血糖;(4):体重;(5):低血糖;(6):稳态模型评估- $\beta$  细胞功能指数;(7):总胆固醇;(8):甘油三酯;(9):不良反应;A:二甲双胍;B:利拉鲁肽;C:格列美脲

**2.2 HbA1c** 本研究中共 10 篇文章对比了 HbA1c 结果,其中荟萃分析显示,异质性检验差异有统计学意义( $P < 0.000 01$ ),故采用随机效应模型进行效应量的合并。结果显示,利拉鲁肽组降低 HbA1c 的作用优于格列美脲组( $WMD: -0.36, 95\% CI: -0.67 \sim -0.06, P = 0.02$ ),见图 1。

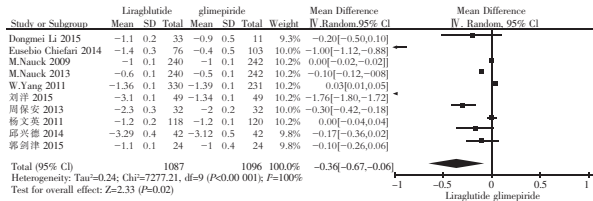


图 1 利拉鲁肽与格列美脲降低 HbA1c 的比较

**2.3 空腹血糖** 本研究中共 12 篇文章对比了空腹血糖结果,其中荟萃分析显示,异质性检验差异有统计学意义( $P < 0.000 01$ ),故采用随机效应模型进行效应量的合并。结果显示,两组空腹血糖变化无意义( $WMD: -0.07, 95\% CI: -1.33 \sim 1.20, P = 0.92$ ),见图 2。

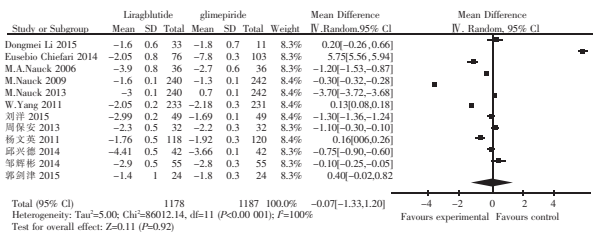


图 2 利拉鲁肽与格列美脲降低空腹血糖的比较

**2.4 餐后 2 h 血糖 (PPG)** 本研究中共 10 篇文章对比了 PPG 结果,其中荟萃分析显示,异质性检验差异有统计学意义( $P < 0.000 01$ ),故采用随机效应模型进行效应量的合并。结果显示,利拉鲁肽组降低 PPG 的作用优于格列美脲组( $WMD: -0.18, 95\% CI: -0.57 \sim 0.21, P = 0.36$ ),见图 3。

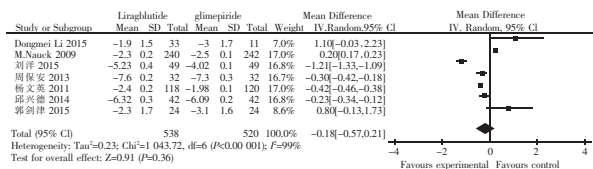


图 3 利拉鲁肽与格列美脲降低餐后 2 h 血糖的比较

**2.5 低血糖事件** 本研究中共 10 篇文章对比了低血糖事件结果,其中荟萃分析显示,异质性检验差异有统计学意义( $P = 0.009$ ),故采用随机效应模型进行效应量的合并。结果显示,利拉鲁肽组低血糖的发生率低( $WMD: -0.15, 95\% CI: -0.19 \sim -0.11, P < 0.000 01$ ),见图 4。

**2.6 体重变化** 本研究中共 8 篇文章对比了体重变化结果,其中荟萃分析显示,异质性检验差异有统计学意义( $P < 0.000 01$ ),故采用随机效应模型进

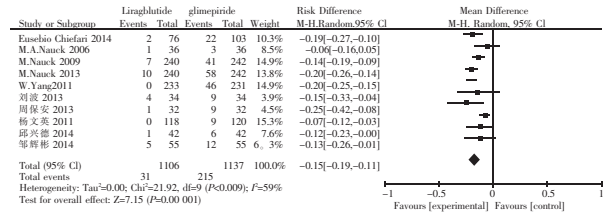


图 4 利拉鲁肽与格列美脲发生低血糖事件的比较

行效应量的合并。结果显示,两组体重变化无统计学意义( $WMD: -3.11, 95\% CI: -3.72 \sim -2.51, P < 0.000 01$ ),见图 5。

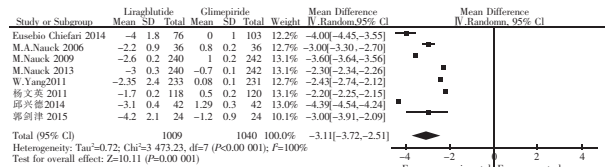


图 5 利拉鲁肽与格列美脲对体重影响的比较

**2.7 不良反应的发生率** 本研究中共 9 篇文章对比了胃肠道不良反应事件结果,其中荟萃分析显示,异质性检验差异有统计学意义( $P < 0.000 01$ ),故采用随机效应模型进行效应量的合并。结果显示,利拉鲁肽组胃肠道等不良反应的发生率更高( $WMD: 0.18, 95\% CI: 0.09 \sim 0.27, P < 0.000 01$ ),见图 6。1 项研究中利拉鲁肽组及格列美脲组分别有 1 例患者因急性胰腺炎入院,均于入院 7 d 后好转出院。

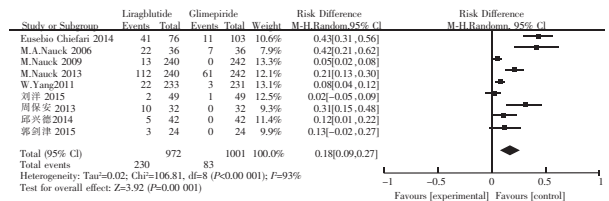


图 6 利拉鲁肽与格列美脲不良反应发生率的比较

### 3 讨论

GLP-1 是由肠道 L 细胞分泌的一种肠肽类激素,具有促进胰岛素分泌、抑制胰高血糖素等多重作用,为 2 型糖尿病的治疗提供了新的途径。利拉鲁肽作为 GLP-1 类似物,能够呈葡萄糖浓度依赖性降低血糖。LEAD 系列研究显示其在 2 型糖尿病应用中耐受性良好,可降低 HbA1c,改善  $\beta$  细胞功能且体重无明显增加<sup>[6]</sup>。第三代磺脲类降糖药物格列美脲通过刺激胰岛  $\beta$  细胞释放胰岛素、增加周围组织对胰岛素的利用率和敏感性以及减少肝糖原异生等作用降糖,对 I 相和 II 相胰岛素分泌均有促进作用,且呈血糖水平依赖性、起效迅速、药效维持时间长、服用方便、低血糖发生率低、安全性优于传统的磺脲类药物<sup>[15]</sup>。二甲双胍处于降糖治疗中的基石地位,如无禁忌证及不耐受,是首选药物而且应贯穿

始终。故本荟萃分析对比了利拉鲁肽及格列美脲联合二甲双胍治疗方案的降糖效果及安全性评价。

本荟萃分析表明,利拉鲁肽组降低 HbA1c 及体重的作用优于格列美脲组,降低空腹血糖、PPG 效果相当,低血糖发生率较低,胃肠道不良反应率较高。低血糖发生率低与利拉鲁肽以葡萄糖浓度依赖的模式发挥降糖作用相关,利拉鲁肽模拟生理状态下胰岛素分泌,在葡萄糖浓度低下时无促进胰岛素分泌作用<sup>[16]</sup>。利拉鲁肽组降低体重明显,考虑与利拉鲁肽延缓胃排空并中枢性抑制食欲有关<sup>[17]</sup>。虽然有研究表明格列美脲对体重的影响是中性的<sup>[18]</sup>。但大部分研究都显示应用格列美脲后体重有不同程度增加<sup>[3,19]</sup>。利拉鲁肽组胃肠道不良反应率较高,与其延缓胃排空并中枢性食欲抑制相关,经利拉鲁肽治疗的患者中,有 41% 出现恶心、呕吐、腹泻、消化不良和便秘等胃肠道反应,其发生率与剂量具有明显相关性,胃肠道反应多在治疗初期出现,随时间延长而减轻<sup>[19-20]</sup>。利拉鲁肽组的胃肠道不良反应主要在治疗 4 周内发生,发生率随着时间延长显著减少,利拉鲁肽组和格列美脲组在 26 周内分别有 1 例发生了急性胰腺炎,但随着时间的延长并没有新的胰腺炎发生。有研究中利拉鲁肽组患者心率升高 2~3 次/min,较格列美脲组明显<sup>[6]</sup>。研究表明,利拉鲁肽治疗组有 3 例报告血降钙素水平升高,其中 2 例被认为可能与试验药物相关<sup>[10]</sup>。部分研究中有利拉鲁肽抗体阳性出现,但对利拉鲁肽无中和效应。

本荟萃分析入组 13 篇文献,较之前发表的相关荟萃分析纳入文献多,未纳入灰色文献,纳入均为随机对照试验,但大部分文献方法学存在一定局限性,未报告随机分配序列、随机方案如何隐藏、盲法如何实施、未进行意向处理分析,提示存在选择性偏倚的可能,部分试验真实性存在质疑。大部分文献试验时间为 10~26 周,纳入研究时间较短且均未报道糖尿病肾病及心、脑血管疾病等重要的结局指标,对于二甲双胍分别联合利拉鲁肽及格列美脲治疗的长期有效性和安全性的评价受到限制。所有文献纳入患者年龄为 18~80 周岁,对于不覆盖年龄的患者评价受到限制,从纳入人群来看,9 篇文献主要为亚裔,4 篇文献主要为欧美裔,种族差异可能对研究结果产生一定的影响。故对于本荟萃分析结果应谨慎对待,今后为了更加客观有效地比较这两类药物的临床疗效和安全性,尚需开展更多的临床试验继续评价,以确定其在 2 型糖尿病治疗中的地位。

## 参 考 文 献

- [1] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(12):1090-1101. DOI: 10.1056/NEJMoa0908292.
- [2] 刘洋,王雪鹰,赵锦. 2 型糖尿病应用利拉鲁肽与格列美脲联合二甲双胍治疗效果分析[J]. *中外医疗*, 2015, (5):113-114. DOI:10.3969/j.issn.1674-0742.2015.05.054.
- [3] Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(1):84-90. DOI: 10.2337/dc08-1355.
- [4] Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Long-term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes: 2-year results from the LEAD-2 study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(3):204-212. DOI: 10.1111/dom.12012.
- [5] Yang W, Chen L, Ji Q, et al. Liraglutide provides similar glycaemic control as glimepiride (both in combination with metformin) and reduces body weight and systolic blood pressure in Asian population with type 2 diabetes from China, South Korea and India: a 16-week, randomized, double-blind, active control trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(1):81-88. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2010.01323.x.
- [6] 邱兴德. 列美脲与利拉鲁肽治疗初诊 2 型糖尿病疗效对比研究[J]. *医药论坛杂志*, 2014, 9, 35(9):56-57.
- [7] 杨文英,刘晓民,马建华,等. 利拉鲁肽与格列美脲联合二甲双胍对 2 型糖尿病的疗效和安全性比较[J]. *中华糖尿病杂志*, 2011, 3(6):457-462. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2011.06.004.
- [8] 刘波. 利拉鲁肽与格列美脲联合二甲双胍治疗老年 2 型糖尿病疗效比较[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(6):1396-1397. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2013.06.080.
- [9] 周保安. 利拉鲁肽与格列美脲治疗 2 型糖尿病伴肥胖患者的疗效比较[J]. *实用糖尿病杂志*, 2014, 10(2):27-29.
- [10] Li D, Xu X, Zhang Y, et al. Liraglutide treatment causes upregulation of adiponectin and downregulation of resistin in Chinese type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 110(2):224-228. DOI: 10.1016/j.diabres.2015.05.051.
- [11] Chiefari E, Capula C, Vero A, et al. Add-on treatment with liraglutide improves glycemic control in patients with type 2 diabetes on metformin therapy[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2015, 17(7):468-474. DOI: 10.1089/dia.2014.0412.
- [12] Nauck MA, Hompesch M, Filipczak R, et al. Five weeks of treatment with the GLP-1 analogue liraglutide improves glycaemic control and lowers body weight in subjects with type 2 diabetes[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2006, 114(8):417-423. DOI:10.1055/s-2006-924230.
- [13] 郭剑津,任伟,秦洁,等. 二甲双胍联合利拉鲁肽对 2 型糖尿病同型半胱氨酸等心血管危险因素的影响[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2015, 9(1):59-62. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2015.01.005.
- [14] 邹辉彬. 利拉鲁肽与格列美脲联合二甲双胍对 2 型糖尿病的疗效和安全性比较[J]. *糖尿病新世界*, 2014, 9:10.
- [15] Korytkowski M, Thomas A, Reid L, et al. Glimepiride improves both first and second phases of insulin secretion in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2002, 25(9):1607-1611.

(下转第 387 页)

- 013-1087-8.
- [12] Foo KS, Brauner H, Ostenson CG, et al. Nucleobindin-2/nesfatin in the endocrine pancreas: distribution and relationship to glycaemic state[J]. J Endocrinol, 2010, 204(3):255-263. DOI: 10.1677/JOE-09-0254.
  - [13] Zegers D, Beckers S, Mertens IL, et al. Association between polymorphisms of the nesfatin gene, NUCB2, and obesity in men[J]. Mol Genet Metab, 2011, 103(3):282-286. DOI:10.1016/j.ymgme.2011.03.007.
  - [14] Zegers D, Beckers S, de Freitas F, et al. Identification of mutations in the NUCB2/nesfatin gene in children with severe obesity[J]. Mol Genet Metab, 2012, 107(4):729-734. DOI:10.1016/j.ymgme.2012.10.014.
  - [15] Ramanjaneya M, Chen J, Brown JE, et al. Identification of nesfatin-1 in human and murine adipose tissue; a novel depot-specific adipokine with increased levels in obesity[J]. Endocrinology, 2010, 151(7):3169-3180. DOI: 10.1210/en.2009-1358.
  - [16] Mohan H, Ramesh N, Mortazavi S, et al. Nutrients differentially regulate nucleobindin-2/nesfatin-1 *in vitro* in cultured stomach ghrelinoma (MGN3-1) cells and *in vivo* in male mice[J]. PLoS One, 2014, 9(12):e115102. DOI: 10.1371/journal.pone.0115102.
  - [17] Lee WJ, Chen CY, Ser KH, et al. Differential influences of gastric bypass and sleeve gastrectomy on plasma nesfatin-1 and obestatin levels in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Curr Pharm Des, 2013, 19(32):5830-5835.
  - [18] Anık A, Çatlı G, Abacı A, et al. Fasting and postprandial levels of a novel anorexigenic peptide nesfatin in childhood obesity[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2014, 27(7-8):623-628. DOI: 10.1515/jpem-2013-0475.
  - [19] Goebel M, Stengel A, Wang L, et al. Central nesfatin-1 reduces the nocturnal food intake in mice by reducing meal size and increasing inter-meal intervals[J]. Peptides, 2011, 32(1):36-43. DOI: 10.1016/j.peptides.2010.09.027.
  - [20] Dong J, Guan HZ, Jiang ZY, et al. Nesfatin-1 influences the excitability of glucosensing neurons in the dorsal vagal complex and inhibits food intake[J]. PLoS One, 2014, 9(6):e98967. DOI: 10.1371/journal.pone.0098967.
  - [21] Köncz I K, Pintér O, Ferenczi S, et al. Nesfatin-1 exerts long-term effect on food intake and body temperature[J]. Int J Obes (Lond), 2012, 36(12):1514-1521. DOI: 10.1038/ijo.2012.2.
  - [22] Atsuchi K, Asakawa A, Ushikai M, et al. Centrally administered nesfatin-1 inhibits feeding behaviour and gastroduodenal motility in mice[J]. Neuroreport, 2010, 21(15):1008-1011. DOI: 10.1097/WNR.0b013e32833f7b96.
  - [23] Stengel A, Goebel-Stengel M, Wang L, et al. Nesfatin-1 (30-59) but not the N- and C-terminal fragments, nesfatin-1 (1-29) and nesfatin-1 (60-82) injected intracerebroventricularly decreases dark phase food intake by increasing inter-meal intervals in mice[J]. Peptides, 2012, 35(2):143-148. DOI: 10.1016/j.peptides.2012.03.015.
  - [24] Darambazar G, Nakata M, Okada T, et al. Paraventricular NUCB2/nesfatin-1 is directly targeted by leptin and mediates its anorexigenic effect[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 456(4):913-918. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.12.065.
  - [25] Stengel A. Nesfatin-1--More than a food intake regulatory peptide[J]. Peptides, 2015, 72:175-183. DOI: 10.1016/j.peptides.2015.06.002.
  - [26] Stengel A, Goebel M, Wang L, et al. Central nesfatin-1 reduces dark-phase food intake and gastric emptying in rats: differential role of corticotropin-releasing factor 2 receptor[J]. Endocrinology, 2009, 150(11):4911-4919. DOI: 10.1210/en.2009-0578.
  - [27] Gonzalez R, Perry RL, Gao X, et al. Nutrient responsive nesfatin-1 regulates energy balance and induces glucose-stimulated insulin secretion in rats[J]. Endocrinology, 2011, 152(10):3628-3637. DOI: 10.1210/en.2010-1471.
  - [28] Iwasaki Y, Nakabayashi H, Kakei M, et al. Nesfatin-1 evokes  $Ca^{2+}$  signaling in isolated vagal afferent neurons via  $Ca^{2+}$  influx through N-type channels[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 390(3):958-962. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.10.085.

(收稿日期:2015-12-10)

(上接第 383 页)

- [16] Russell-Jones D. Molecular, pharmacological and clinical aspects of liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue[J]. Mol Cell Endocrinol, 2009, 297(1-2):137-140. DOI: 10.1016/j.mce.2008.11.018.
- [17] Nauck MA, Niedereichholz U, Ettl R, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans[J]. Am J Physiol, 1997, 273(5 Pt 1):E981-E988.
- [18] Arai K, Matoba K, Hirao K, et al. Present status of sulfonylurea treatment for type 2 diabetes in Japan: second report of a cross-sectional survey of 15,652 patients[J]. Endocr J, 2010, 57(6):499-507.
- [19] Madsbad S, Schmitz O, Ransam J, et al. Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211): a 12-week, double-blind, randomized, controlled trial[J]. Diabetes Care, 2004, 27(6):1335-1342.
- [20] Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met + TZD)[J]. Diabetes Care, 2009, 32(7):1224-1230. DOI: 10.2337/dc08-2124.

(收稿日期:2016-02-11)