

· 综述 ·

胰高血糖素样肽-1 类似物改善肌肉萎缩的研究进展

李钰 孟怡媚 刘宽芝

河北医科大学第三医院内分泌与代谢科, 石家庄 050051

通信作者: 刘宽芝, Email: liu-kuanzhi@163.com

【摘要】 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 是由肠道 L 细胞分泌的一种肠促胰岛素, 其主要功能是促进胰岛素分泌和抑制胰高血糖素分泌从而降低血糖, 其制剂在临床上广泛用于糖尿病的治疗。近年来有研究发现, GLP-1 类似物有改善肌肉萎缩的功能, 该作用与抑制肌肉生长抑制素和肌萎缩因子表达、增强肌源性因子表达、改善骨骼肌微循环和胰岛素抵抗有关。

【关键词】 肌肉萎缩; 胰高血糖素样肽-1; 胰高血糖素样肽-1 类似物; 机制

基金项目: 2019 省政府资助临床医学优秀人才培养

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20201026-10032

Research progress of glucagon-like peptide-1 analogues in ameliorating muscular atrophy Li Yu, Meng Yimei, Liu Kuanzhi. Department of Endocrinology and Metabolism, Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China

Corresponding author: Liu Kuanzhi, Email: liu-kuanzhi@163.com

【Abstract】 Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is a kind of incretin secreted by intestinal L cells, whose main functions are to promote insulin secretion and inhibit glucagon secretion to reduce blood glucose. Its preparations are widely used in the treatment of diabetes mellitus. In recent years, it has been found that glucagon-like peptide-1 analogues have the function of ameliorating muscular atrophy, which is related to inhibiting the expressions of myostatin and muscle atrophy factors, enhancing the expression of myogenic factors, and improving skeletal muscle microcirculation and insulin resistance.

【Keywords】 Muscular atrophy; Glucagon-like peptide-1; Glucagon-like peptide-1 analogues; Mechanism

Fund program: 2019 Provincial Government Funded Training of Clinical Medicine Talents

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20201026-10032

1 肌肉萎缩概况

肌肉萎缩是指横纹肌营养不良、肌肉纤维变细甚至消失等导致的肌肉体积缩小, 多由肌肉本身疾患或神经系统功能障碍所致。其组织病理学表现为肌纤维形态分布异常增大, 细胞核聚集的细胞数目增多, 脂肪和结缔组织取代肌纤维, 肌纤维的质量明显减少。肌肉萎缩的发生机制主要与调控肌肉质量平衡的蛋白水解系统, 包括泛素-蛋白酶体系统 (ubiquitin-proteasome system, UPS) 和自噬溶酶体通路异常有关, 另外, 调控肌肉量的胰岛素 (insulin)/胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)-磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol-3-kinases, PI3K)-蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/Akt)/

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路、炎性因子-核因子 κ B (NF- κ B) 及肠道-肌肉轴也参与了肌肉萎缩的过程^[1-2]。

多项研究将肌肉萎缩归为 3 个类型: 生理性、病理性和神经源性。生理性多由骨骼肌使用不足引起, 病理性则是失去对特定区域的刺激, 可见于衰老^[3]。

随着世界人口老龄化不断加重, 年龄相关的骨骼肌萎缩, 又称肌少症 (sarcopenia) 的发病率逐年上升, 该过程受生物、心理、社会因素及生活方式的影响, 表现为神经、肌肉和骨骼系统的退化^[4]。研究显示, 华东地区老年骨骼肌萎缩发病率很高, 高龄合

并认知功能障碍、营养不良、活动时间减少是其主要危险因素,低收入、吸烟、城市地区、高体重指数及伴随疾病,如糖尿病、骨质疏松等也与其发生率有关,而性别上则无明显差异^[5]。

外伤或疾病状态下长期卧床与制动,可引起严重的失用性骨骼肌萎缩,并导致全身胰岛素抵抗。该类型肌肉萎缩多见于老年人及重病人,其发生与蛋白质代谢负平衡^[6]、线粒体氧化应激、神经元型一氧化氮合酶(nNOS)再分布、叉头转录因子 O 亚族 3(fork head box O3, FoxO3)激活及melusin蛋白水平有关^[7]。

神经源性肌萎缩最为严重,多见于肌萎缩侧索硬化症、格林-巴利综合征和脊髓灰质炎^[3]。脊髓性肌萎缩症在婴幼儿中致死率高,新生儿发病率为 1/10 000 ~ 1/6 000,其人群携带率具有种族差异^[8]。

肌肉萎缩治疗方向多为基因治疗、干细胞治疗及抗炎药物,抗阻训练也是预防和促进肌萎缩康复的有效方式。已上市的依替来生(etelipirsen)为基因治疗药物,抗炎药物包括雷诺丁受体 1(ryanodine receptor 1, RyR1)抑制剂ARM210正在进行 I 期临床研究;瞬时受体电位香草酸 2(transient receptor potential vanilloid 2, TRPV2)阻断剂曲尼司特、NF- κ B抑制剂艾美龙(vamorolone, VBP15)已完成 I 期临床研究;艾地苯醌已完成 III 期临床试验;肿瘤坏死因子- α (TNF- α)抗体英利昔单抗和依那西普正在进行临床研究^[2]。

2 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物对肌肉萎缩的治疗作用

GLP-1 主要的作用是葡萄糖浓度依赖的促进胰岛素分泌,同时还有促进胰岛 β 细胞增殖、抗凋亡、抗炎等作用,其受体广泛分布于胃肠、骨骼肌、心脏、肝脏等部位。GLP-1 类似物(glucagon-like peptide-1 analogues)与 GLP-1 有类似的生理功能且不易被二肽基肽酶分解,在临床上发挥抑制食欲、降低体重、心肾保护等作用。一项回顾性研究发现, GLP-1 受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA)可显著降低 2 型糖尿病合并超重/肥胖患者的体重,并改善身体各部位的肌肉率^[9]。说明 GLP-1 类似物在骨骼肌质量的调节上发挥了作用。

2.1 抑制肌肉生长抑制素和肌肉萎缩因子的表达

研究显示,艾塞那肽(exendin-4, Ex-4)能改善地塞米松诱导的肌肉萎缩小鼠模型和慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)诱导的肌肉萎缩模型的肌肉质量及功能,而度拉糖肽对杜氏肌营养不良模型小鼠的治疗效果明显^[10]。

在肌肉萎缩调控机制中涉及多条信号通路,调控蛋白合成的主要是 PI3K/Akt/mTOR 通路,调控蛋白降解的主要是泛素蛋白酶体系统。该系统通过泛素、泛素活化酶、泛素结合酶、泛素蛋白连接酶、蛋白酶体和泛素解离酶之间产生的级联反应,降解靶蛋白^[11]。泛素蛋白连接酶中,肌肉环指蛋白 1(muscle RING finger 1, MuRF1)和肌肉萎缩盒 F 蛋白(muscle atrophy F-box, MAFbx/atrogin-1)在骨骼肌蛋白质降解中起关键作用, MuRF1 可能通过水解粗肌丝中的肌球蛋白引起肌肉萎缩,而 MAFbx 可能通过下调蛋白质起始因子 eIF3-f 的表达来抑制蛋白质合成,导致肌肉萎缩^[11],故下调 MuRF1 和 MAFbx 的表达对缓解骨骼肌萎缩有重要意义。

肌肉生长抑制素(myostatin, MSTN)是骨骼肌质量负调节因子,由骨骼肌产生并通过 MSTN-ActRI-IB-ALK4/ALK5-Smad2/3 信号通路激活肌萎缩蛋白,主要是 MAFbx 的表达,促进蛋白降解,负向调节骨骼肌质量^[12]。抑制 MSTN 不仅可解除其对调控蛋白合成的 IGF-1/PI3K/Akt/mTOR 通路的抑制,下调 FoxO 转录活性,从而降低 MuRF1 和 MAFbx 水平,促进骨骼肌质量的增加,还能降低肌源性调节因子 4(myogenic regulatory factor 4, MRF4)的 mRNA 丰度^[13]。此外, MSTN 与骨形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)信号通路之间的平衡也会影响骨骼肌质量^[11]。由此可见, MSTN 可通过多种途径调节肌肉蛋白质代谢,有效减轻骨骼肌萎缩。

研究发现, Ex-4 可通过 GLP-1 受体介导的蛋白激酶 A(PKA)和 Akt 信号通路调节 MSTN 的表达,增加肌细胞生成素(myogenin)和肌分化因子(myogenic differentiation, MyoD)的表达,并抑制肌肉萎缩相关因子 MAFbx、MuRF1 的表达,促进肌肉组织增长和修复,减轻肌肉萎缩^[10]。活化的 Akt 信号通路通过激活其下游的 mTOR 调控蛋白质合成,也可通过抑制促炎症转录因子 NF- κ B 与 MSTN 的启动子结合,减少 MSTN 的表达来抑制肌肉萎缩^[14]。

Ex-4 还能上调糖皮质激素受体抑制复合物的表达,促进其与糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 之间的相互作用,从而减少糖皮质激素与 GR 的结合及其向胞核的转运,减弱糖皮质激素对骨骼肌质量的负面影响^[10]。热休克蛋白 70 (heat shock protein 70, Hsp70) 是 GR 抑制复合物的一部分,研究表明, Hsp70 可减轻氧化应激、抑制 NF- κ B 的激活^[15],这也说明了 GR 抑制复合物的上调对骨骼肌质量的保护,证明 GLP-1RA 上调 GR 抑制复合物对骨骼肌萎缩的改善作用。

2.2 增加骨骼肌 GLUT4 表达,促进肌糖原合成,改善骨骼肌胰岛素抵抗 葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter 4, GLUT4) 是一种胰岛素依赖型糖蛋白,在肌肉、脂肪和肝脏中表达,是骨骼肌摄取葡萄糖的限速步骤,可通过 PI3K/Akt、AMPK 和 G 蛋白-PLC-PKC 途径转运,促使肌细胞摄取葡萄糖^[16],这些途径中的任何一个环节出现异常致使 GLUT4 表达减少,都可能导致骨骼肌摄取葡萄糖障碍,肌糖原合成不足,骨骼肌胰岛素抵抗。

Ex-4 改善胰岛素抵抗使得胰岛素可通过 PI3K/Akt 途径抑制糖原合酶激酶-3 β (GSK-3 β)^[17],糖原合酶活性增强,促使肌糖原合成增多,从而给予骨骼肌能量来源。研究还发现, GLP-1RA 可能通过 GLP-1 受体介导的 PI3K/Akt 通路下调 GSK3 β 活性,促进糖原合成的作用^[18-19]。所以, GLP-1RA 既可直接经 PI3K/Akt 途径促进糖原合成,也可通过增加骨骼肌胰岛素敏感性间接增加肌糖原合成,为骨骼肌维持其生理功能提供能量。

有研究显示 GLP-1RA 可通过激活 AMPK 通路,非胰岛素依赖地促进 GLUT4 易位,增加骨骼肌葡萄糖摄取^[20]。在一项胰岛素抵抗小鼠心肌细胞的研究中还观察到 p38MAPK 的磷酸化会下调 GLUT4 蛋白基因表达^[21],而在神经细胞中 p38MAPK 的活性可被 GLP-1RA 所抑制^[22]。骨骼肌中也同样存在 GLP-1 受体且有 p38MAPK 和 GLUT4 表达,故 p38MAPK 可能一方面通过调节成肌细胞分化增加骨骼肌质量^[23],另一方面,过度活化的 p38MAPK 受 GLP-1 类似物抑制以减轻 p38MAPK 对骨骼肌质量的负向调节^[24],并增加 GLUT4 表达,改善骨骼肌能量代谢,从而维持骨骼肌质量的稳定。

研究发现,高脂喂养的糖耐量减低大鼠在利拉鲁肽干预下 GLUT4 蛋白表达增多,胰岛素抵抗改善,这可能与 GLP-1RA 降低血糖、减弱高糖对 GLUT4 的抑制有关,此外,骨骼肌脂质沉积也减少^[25]。在艾塞那肽治疗肥胖小鼠的研究中显示小鼠骨骼肌脂质合成相关蛋白减少,而胰岛素信号通路关键蛋白活性上调^[26],表明 GLP-1RA 可以增加高脂状态下的胰岛素敏感性。说明 GLP-1RA 可抑制高糖、高脂对 GLUT4 的下调,改善胰岛素抵抗,改善骨骼肌萎缩。

2.3 通过一氧化氮 (NO) 依赖机制改善骨骼肌微循环 骨骼肌微血管是物质交换的主要场所,胰岛素主要通过受体结合激活 PI3K-Akt-内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 通路产生 NO 介导血管舒张^[27],通过 NO 依赖机制改善骨骼肌微循环,促进胰岛素和葡萄糖向肌肉间质转移,改善胰岛素抵抗。

血管内皮也是 GLP-1 的靶器官之一。研究表明, GLP-1 类似物可独立于胰岛素地通过 PKA-NO 途径增加骨骼肌微血管灌注,在胰岛素抵抗的情况下,改善糖尿病患者肌肉微循环^[28]。艾塞那肽还能够以 NO 非依赖途径增加微血管灌注^[29],骨骼肌微循环的增加有利于营养物质和氧气运送并营养肌肉组织,对失用性骨骼肌萎缩可能有一定程度的正向调节。

2.4 促进肌细胞分化增殖 研究发现,利拉鲁肽可通过激活 GLP-1R,加快细胞周期中的 S 期进程,促进成肌细胞分化,且该过程与 PI3K/Akt 的激活有关^[30]。另有研究表明,抑制 PI3K/Akt 信号通路可抑制分化期成肌细胞的分化,但其增殖期不受影响^[31]。由此推测 GLP-1RA 通过激活 PI3K/Akt 信号通路促进成肌细胞分化,加速蛋白合成,减轻骨骼肌萎缩。

2.5 改善神经系统功能 神经系统功能障碍可致肌肉萎缩。神经损伤后,肌肉失去神经的营养和支配,生理活动减少,发生失神经萎缩^[32]。GLP-1 对神经系统有保护作用,动物实验证明 GLP-1 可抑制抗氧化应激、减少细胞凋亡、维持线粒体功能和完整性,缓解 tau 蛋白过磷酸化和 GSK3 β 的过度活化,改善阿尔兹海默病和帕金森病动物模型的认知和行为能力^[33]。失神经支配的骨骼肌中 Akt mRNA 表达下降而 MuRF1、MAFbx mRNA 表达水平升高^[32], GLP-1

类似物通过激活 Akt 通路,减少 MuRF1、MAFbx 对骨骼肌蛋白的降解,可能通过该途径延缓失神经萎缩。但尚无研究表明 GLP-1 对神经损伤所致的肌肉萎缩有明显疗效。GLP-1 类似物是否通过减轻神经损伤来缓解肌萎缩尚不明确。

综上所述,肌肉萎缩的发生与年龄、生活方式、机体原发疾病等有关,在人群中,尤其是老年人中普遍存在。GLP-1 类似物通过抑制氧化应激和炎症损伤、减少细胞凋亡和自噬、调节蛋白代谢途径并改善胰岛素信号传导,发挥促进肌肉蛋白质合成、改善肌肉能量代谢,保护神经功能的作用,在衰老性、失用性和神经源性肌萎缩中都发挥了重要作用,为临床上各型肌肉萎缩的治疗提供了一定的指导意义。除了 GLP-1 类似物单药的治疗效果外,与其他改善肌肉萎缩药物的联合作用也可作为未来的一个研究方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 汪敏加,齐梓伊,朱玮华,等. 肌肉萎缩机制及临床研究进展: 基于第 65 届美国运动医学学会年会的思考[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23 (15): 2421-2426. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-4344. 1134.
- [2] 马淑梅,陈瑶,刘莉. 肌肉萎缩症治疗的研究进展[J]. 世界临床药物, 2017, 38 (11): 790-792, 73-74. DOI: 10. 13683/j. wph. 2017. 11. 014.
- [3] Zizzo J. Muscle Atrophy Classification: The Need for a Pathway-Driven Approach [J]. Curr Pharm Des, 2021. DOI: 10. 2174/1381612824666210316102413.
- [4] Tieland M, Trouwborst I, Clark BC. Skeletal muscle performance and ageing [J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2018, 9 (1): 3-19. DOI: 10. 1002/jcsm. 12238.
- [5] 张建,顾茵,罗学胜,等. 华东地区老年骨骼肌萎缩的流行性和相关因素[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38 (19): 4806-4808. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2018. 19. 072.
- [6] Howard EE, Pasiakos SM, Fussell MA, et al. Skeletal Muscle Disuse Atrophy and the Rehabilitative Role of Protein in Recovery from Musculoskeletal Injury [J]. Adv Nutr, 2020, 11 (4): 989-1001. DOI: 10. 1093/advances/nmaa015.
- [7] Vitadello M, Sorge M, Percivalle E, et al. Loss of melusin is a novel, neuronal NO synthase/FoxO3-independent master switch of unloading-induced muscle [J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2020, 11 (3): 802-819. DOI: 10. 1002/jcsm. 12546.
- [8] 潘建廷,谭虎,周妙金,等. 脊髓性肌萎缩症的临床实践指南[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37 (3): 263-268. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1003-9406. 2020. 03. 007.
- [9] 张雨丹,刘仕群,范存霞,等. 胰高血糖素样肽 1 受体激动剂对 2 型糖尿病合并超重/肥胖患者不同部位脂肪分布及肌肉含量的影响[J]. 南方医科大学学报, 2019, 39 (4): 450-455. DOI: 10. 12122/j. issn. 1673-4254. 2019. 04. 11.
- [10] Hong Y, Lee JH, Jeong KW, et al. Amelioration of muscle wasting by glucagon-like peptide-1 receptor agonist in muscle atrophy [J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2019, 10 (4): 903-918. DOI: 10. 1002/jcsm. 12434.
- [11] 郑莉芳,陈佩杰,肖卫华. 骨骼肌质量控制信号通路[J]. 生理学报, 2019, 71 (4): 671-679. DOI: 10. 13294/j. aps. 2019. 0021.
- [12] 王继,周越,张荷,等. Myostatin 信号通路在 4 周离心耐力运动改善 2 型糖尿病大鼠骨骼肌萎缩中的作用[J]. 中国应用生理学杂志, 2018, 34 (3): 223-228, 282. DOI: 10. 12047/j. ejap. 5632. 2018. 053.
- [13] Choi DH, Yang J, Kim YS. Rapamycin suppresses postnatal muscle hypertrophy induced by myostatin-inhibition accompanied by transcriptional suppression of the Akt/mTOR pathway [J]. Biochem Biophys Res, 2019, 17: 182-190. DOI: 10. 1016/j. bbrep. 2018. 12. 009.
- [14] Samant SA, Kanwal A, Pillai VB, et al. The histone deacetylase SIRT6 blocks myostatin expression and development of muscle atrophy [J]. Sci Rep, 2017, 7 (1): 11877. DOI: 10. 1038/s41598-017-10838-5.
- [15] Petry ÉR, Dresch DF, Carvalho C, et al. Oral glutamine supplementation attenuates inflammation and oxidative stress-mediated skeletal muscle protein content degradation in immobilized rats: Role of 70 kDa heat shock protein [J]. Free Radic Biol Med, 2019, 145: 87-102. DOI: 10. 1016/j. freeradbiomed. 2019. 08. 033.
- [16] 宋冠军. 荷叶碱等几种植物降糖功能成分对 GLUT4 的作用机制[D]. 武汉: 中南民族大学, 2018.
- [17] Xiong R, Wang XL, Wu JM, et al. Polyphenols isolated from lychee seed inhibit Alzheimer's disease-associated Tau through improving insulin resistance via the IRS-1/PI3K/Akt/GSK-3 β pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 251: 112548. DOI: 10. 1016/j. jep. 2020. 112548.
- [18] 姚瑶. rhGLP-1(7-36)联合他克莫司对肝细胞 Akt/mTOR/p70S6K 及 Akt/GSK3 信号通路的影响[D]. 锦州: 锦州医科大学, 2019.
- [19] Zhou M, Chen S, Peng P, et al. Dulaglutide ameliorates STZ induced AD-like impairment of learning and memory ability by modulating hyperphosphorylation of tau and NFs through GSK3 β [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 511 (1): 154-160. DOI: 10. 1016/j. bbrc. 2019. 01. 103.
- [20] Andreozzi F, Raciti GA, Nigro C, et al. The GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide activate Glucose transport by an AMPK-dependent mechanism [J]. J Transl Med, 2016, 14 (1): 229. DOI: 10. 1186/s12967-016-0985-7.
- [21] 李瑾,白瑞,秦卫伟,等. 晚期糖基化终产物对心肌细胞葡萄糖转运蛋白 4 表达的影响及 p38 丝裂原活化蛋白激酶作用的研究[J]. 中国药物与临床, 2018, 18 (8): 1289-1292. DOI: 10. 11655/zgywylc2018. 08. 007.

- [41] Dupuy O, Mayaudon H, Palou M, et al. Optimized transient insulin infusion in uncontrolled type 2 diabetes; evaluation of a pragmatic attitude [J]. *Diabetes Metab*, 2000, 26 (5): 371-315.
- [42] Suzuki T, Takahashi K, Fujiwara D, et al. A reliable serum C-peptide index for the selection of an insulin regimen to achieve good glycemic control in obese patients with type 2 diabetes; an analysis from a short-term study with intensive insulin therapy [J]. *Diabetol Int*, 2016, 7 (3): 235-243. DOI: 10. 1007/s13340-015-0239-6.
- [43] Yamamoto Y, Takahara M, Yasuda T, et al. Predictive factors for the efficacy of switch to oral hypoglycemic agents in Japanese type 2 diabetic patients with intensive insulin therapy temporarily introduced [J]. *Endocr J*, 2014, 61 (9): 911-919. DOI: 10. 1507/endocrj. ej14-0011.
- [44] Mu PW, Liu DZ, Lin Y, et al. The postprandial-to-fasting serum C-Peptide ratio is a predictor of response to basal insulin-supported oral antidiabetic drug (s) therapy; a retrospective analysis [J]. *Diabetes Ther*, 2018, 9 (3): 963-971. DOI: 10. 1007/s13300-018-0404-6.
- [45] Yoshihara T, Kumashiro N, Kanazawa Y, et al. Therapeutic efficacy of mitiglinide combined with once daily insulin glargine after switching from multiple daily insulin regimen of aspart insulin and glargine in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Endocr J*, 2006, 53 (1): 67-72. DOI: 10. 1507/endocrj. 53. 67.
- [46] Price H, Blüher M, Prager R, et al. Use and effectiveness of a fixed-ratio combination of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) in a real-world population with type 2 diabetes: Results from a European, multicentre, retrospective chart review study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20 (4): 954-962. DOI: 10. 1111/dom. 13182.
- [47] Li CJ, Li J, Zhang QM, et al. Efficacy and safety comparison between liraglutide as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase in Chinese subjects with poorly controlled type 2 diabetes and abdominal obesity [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2012, 11: 142. DOI: 10. 1186/1475-2840-11-142.
- [48] Billings LK, Doshi A, Gouet D, et al. Efficacy and safety of ideglira versus basal-bolus insulin therapy in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin and basal insulin; the DUAL VII randomized clinical trial [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41 (5): 1009-1016. DOI: 10. 2337/dc17-1114.
- [49] Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et al. Efficacy and safety of lixilan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin; the lixilan-I randomized trial [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39 (11): 1972-1980. DOI: 10. 2337/dc16-1495.
- [50] 朱大龙, 赵维纲, 匡洪宇, 等. 德谷门冬双胰岛素临床应用专家指导意见 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13 (7): 695-701. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115791-20210506-00247.
- [51] American Diabetes Association. Introduction; standards of medical care in diabetes-2021 [J]. *Diabetes Care*, 2021, 44 Suppl 1: S1-S2. DOI: 10. 2337/dc21-Sint.
- [52] 国家老年医学中心, 中华医学会老年医学分会, 中国老年保健协会糖尿病专业委员会. 中国老年糖尿病诊疗指南 (2021 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13 (1): 14-46. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115791-20201209-00707.

(收稿日期: 2022-01-14)

(上接第 44 页)

- [22] Cai HY, Yang JT, Wang ZJ, et al. Lixisenatide reduces amyloid plaques, neurofibrillary tangles and neuroinflammation in an APP/PS1/tau mouse model of Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun* [J]. 2018, 495 (1): 1034-1040. DOI: 10. 1016/j. bbrc. 2017. 11. 114.
- [23] Yoo M, Lee SJ, Kim YK, et al. Dehydrocorydaline promotes myogenic differentiation via p38 MAPK activation [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14 (4): 3029-3036. DOI: 10. 3892/mmr. 2016. 5653.
- [24] 杨栋, 莫中成. 姜黄素对过度训练大鼠骨骼肌 p38 MAPK 的表达及抗氧化能力的影响 [J]. *中国体育科技*, 2019, 55 (2): 76-80. DOI: 10. 16470/j. csst. 2019893.
- [25] 刘剑. 利拉鲁肽对高脂喂养大鼠胰岛素抵抗和骨骼肌脂质沉积的影响及相关机制的探讨 [D]. 承德医学院, 2016.
- [26] Cao HY, Xu F, Chen ZL, et al. Effect of exendin-4 on lipid deposition in skeletal muscle of diet-induced obese mice and its underlying mechanism [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2017, 97 (2): 131-136. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2017. 02. 011.
- [27] Madonna R, Confalone P, Doria V, et al. Effects of simulated hyperglycemia in vitro on insulin signaling in endothelial cells [J]. *Vascul Pharmacol*, 2018, 103-105: 52-53. DOI: 10. 1016/j. vph. 2017. 12. 016.
- [28] Tan AWK, Subaran SC, Sauder MA, et al. GLP-1 and Insulin Recruit Muscle Microvasculature and Dilate Conduit Artery Individually But Not Additively in Healthy Humans [J]. *J Endocr Soc*, 2018, 2 (2): 190-206. DOI: 10. 1210/js. 2017-00446.
- [29] Smits MM, Muskiet MH, Tonneijck L, et al. GLP-1 Receptor Agonist Exenatide Increases Capillary Perfusion Independent of Nitric Oxide in Healthy Overweight Men [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35 (6): 1538-1543. DOI: 10. 1161/ATVBAHA. 115. 305447.
- [30] Gurjar AA, Kushwaha S, Chattopadhyay S, et al. Long acting GLP-1 analog liraglutide ameliorates skeletal muscle atrophy in rodents [J]. *Metabolism*, 2020, 103: 154044. DOI: 10. 1016/j. metabol. 2019. 154044.
- [31] 马琳琳. miRNA-432 在成肌细胞增殖分化中的作用及机制研究 [D]. 咸阳: 西北农林科技大学, 2017.
- [32] 万小凤, 唐成林, 赵丹丹, 等. 推拿对失神经骨骼肌萎缩大鼠的治疗作用及其机制 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2019, 35 (3): 223-227, 267. DOI: 10. 12047/j. cjap. 5726. 2019. 048.
- [33] 刘玉琴, 刘元涛. 胰高血糖素样肽-1 及其相关药物与神经保护 [J]. *青岛大学学报 (医学版)*, 2018, 54 (4): 483-486. DOI: 10. 11712/jms201804027.

(收稿日期: 2020-10-26)