

• 慢病专题:代谢性疾病 •

GLP-1 受体激动剂对糖尿病肾病的影响*

石峻岭¹, 尹经霞², 廖涌², 杨刚毅^{1△}

(1. 重庆医科大学附属第二医院内分泌科, 重庆 400010; 2. 武警重庆总队医院内分泌科, 重庆 400061)

[摘要] 糖尿病肾病(DKD)是导致终末期肾病的主要病因。胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂是一类新型降糖药物,可改善糖尿病患者心血管和肾脏事件。该文主要探讨了 GLP-1 受体激动剂的分类及 DKD 的主要发病机制,分析了 GLP-1 受体激动剂降低尿白蛋白、促进尿钠排泄、调节脂质代谢、抗纤维化及改善氧化应激、肾血流量、肾脏结局等对 DKD 起到的保护作用。

[关键词] 糖尿病肾病; 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂; 氧化应激; 肾脏结局; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.09.005

中图法分类号:R587.2;R977.1+5

文章编号:1009-5519(2025)09-2039-05

文献标识码:A

Effect of GLP-1 receptor agonists on diabetic nephropathy*

SHI Junling¹, YIN Jingxia², LIAO Yong², YANG Gangyi^{1△}

(1. Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China; 2. Department of Endocrinology, Chongqing Armed Police Corps Hospital, Chongqing 400061, China)

[Abstract] Diabetic nephropathy (DKD) is the main cause of end-stage renal disease. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists are a new type of hypoglycemic drugs that can improve cardiovascular and renal events in patients with diabetes. This article mainly discussed the classification of GLP-1 receptor agonists and the main pathogenesis of DKD, and analyzed the protective effects of GLP-1 receptor agonists on DKD, such as reducing urinary albumin, promoting urinary sodium excretion, regulating lipid metabolism, anti-fibrosis, and improving oxidative stress, renal blood flow, and renal outcomes.

[Key words] Diabetic nephropathy; Glucagon-like peptide-1 receptor agonist; Oxidative stress; Renal outcomes; Review

糖尿病在世界许多地区的患病率不断增加,并与代谢综合征(包括胰岛素抵抗和相关葡萄糖耐受不良、向心性肥胖、高脂血症和高血压等)的发病率上升密切相关^[1]。肾脏病变是糖尿病患者主要的微血管并发症之一,大约 40% 的糖尿病患者会患慢性肾脏疾病^[2]。糖尿病肾病(DKD)定义为糖尿病患者存在随机尿白蛋白/肌酐比值大于或等于 30 mg/g 或尿白蛋白排泄率大于或等于 30 mg/24 h 或肾小球滤过率(eGFR) < 60 mL/(min · 1.73 m²)。DKD 由糖尿病中病理生理因素的复杂相互作用发展而来,包括细胞内和代谢途径上调、活性氧(ROS)产生增加、炎症和表观遗传变化、自噬失调和终末器官缺氧,导致 DKD 患者早期阶段肾小球内压升高和超滤,随后导致疾病进展^[3]。DKD 是肾衰竭的主要原因,与心血管风险和病死率明显相关。随着疾病的进展,大部分 DKD 患者进展为终末期肾病,需透析和移植治疗,给全球社会带来了巨大的经济负担。因此,需尽早地识别

DKD 患者并予以相应药物治疗可延缓慢性肾脏病的进展,从而减轻社会负担。

1 胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂分类

在人体中,口服葡萄糖方式会比注射葡萄糖方式分泌更多的胰岛素,这是因为存在肠促胰岛素。GLP-1 主要是由回肠远端 L 细胞释放的肽类激素。GLP-1 受体激动剂通过偶联 GLP-1 受体,激活腺苷酸环化酶并触发级联反应引起餐后胰岛素释放及其他下游效应^[4]。GLP-1 受体激动剂可增加胰岛素分泌,并减少胰高血糖素分泌,从而导致血糖降低。GLP-1 受体激动剂还可延迟胃排空,随后减慢碳水化合物消化,并降低餐后葡萄糖的峰值浓度。此外, GLP-1 受体激动剂可通过增加饱腹感信号和降低食欲在摄食的中枢调节中发挥作用,从而引起体重减轻^[5]。GLP-1 受体激动剂还可减少 2 型糖尿病(T2DM)患者的主要不良心脏事件、全因死亡率、心力衰竭和肾功能衰竭。这一系列作用使 GLP-1 受体激

* 基金项目:重庆市卫生健康委员会中医科研项目(2024WSJK192);重庆市南岸区科卫联合医学科研项目(2023-03)。

作者简介:石峻岭(2001—),硕士研究生,住院医师,主要从事内分泌代谢病的研究。△ 通信作者,E-mail:gangyiyang@163.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250912.0846.002\(2025-09-12\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250912.0846.002(2025-09-12))

动剂在治疗糖尿病方面优于其他药物。

GLP-1 受体激动剂可分为两类,分别为基于毒蜥外泌肽-4 和人 GLP-1 的化合物。毒蜥外泌肽-4 是从毒蜥的唾液中分离出的一种蛋白质,与天然人 GLP-1 的碱基序列具有 53% 的相似性。其中艾塞那肽和利司那肽属于此类药物。毒蜥外泌肽-4 药物主要通过肾小球滤过、肾小管重吸收和蛋白水解降解消除,因此,在肾功能不全患者中其清除率降低。天然 GLP-1 的血浆半衰期很短,而人 GLP-1 类似物与天然 GLP-1 具有 90%~97% 的氨基酸同源性,并且通过分子修饰增加其半衰期。目前,利拉鲁肽、贝那鲁肽、度拉糖肽、司美格鲁肽是获批的人 GLP-1 受体激动剂。人 GLP-1 药物通过其大分子量或与清蛋白的非共价连接而免受肾清除^[6]。

2 DKD 的发病机制

2.1 高血糖 晚期糖基化终产物(AGEs)是一组复杂的异质性化合物。T2DM 患者在高血糖和氧化应激的刺激下产生大量活性羰基化合物,并通过与生物大分子的末端氨基发生反应,从而生成 AGEs,其通过细胞外基质结构的改变及其与受体的相互作用诱导组织损伤,从而引起组织正常生理的结构变化^[7]。DKD 患者体内 AGEs 水平会增加,进而引起肾脏血流动力学和神经体液调节的变化,引发炎症反应^[8]。AGEs 主要通过非受体途径和受体途径影响肾脏。在非受体途径中,AGEs 改变了肾小球类囊体和基底膜中胶原蛋白、层粘连蛋白等结构,从而加速肾组织损伤。在受体途径中,AGEs 与受体结合并激活某些信号通路,引起炎症、纤维化等过程,并最终损害肾脏^[9]。此外,在病理条件下血管紧张素 II 在高血糖刺激下局部增加,引起组织损伤,导致肾小球滤过屏障破坏、微血管通透性增加等一系列的病理改变。血管紧张素 II 还可刺激血管内皮生长因子的表达,诱导肾小球内皮细胞和系膜细胞增殖和分化,最终导致 eGFR 降低^[10]。

2.2 炎症 炎症反应是 DKD 的关键因素之一。促炎性细胞因子,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-1 β 在肾脏炎症反应中具有主要作用^[11]。对糖尿病患者而言,肾小管细胞受高血糖刺激引起促炎性细胞因子的产生。这些促炎性细胞因子吸引炎症细胞聚集、浸润,触发炎症介质的释放,导致肾脏组织损伤引起 DKD 的发展^[12]。糖尿病患者也可通过多种信号通路启动炎症反应,包括丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路,其可使转录因子磷酸化,产生炎症因子,从而参与 DKD 的炎症反应。同时,MAPK 通路可促进细胞增殖,引起肾脏肥大及肾小球硬化^[13]。有研究表明,DKD 患者促炎性细胞因子数量增加,并且与肾小球损伤和凝血功能障碍相关,即使在 DKD 患者正常白蛋白尿期也是如此^[14]。此外,核苷酸结合寡聚结构域样受体蛋白 3(NLRP3)炎性小体途径介导的细胞焦亡也参与了 DKD 炎症过程。有研究发现,

在 DKD 患者的肾活检样本中 NLRP3 炎性小体活化标志物的表达与白蛋白尿严重程度呈正相关^[15]。有研究发现,雷公藤甲素通过激活核转录因子红系 2 相关因子 2 通路和抑制 NLRP3 炎性体通路,保护足细胞免受 DKD 焦亡的影响^[16]。

2.3 氧化应激 胰岛素抵抗和氧化应激有着密切联系。DKD 患者体内 ROS 产生增加,导致促氧化和抗氧化机制平衡失调,引起氧化应激水平升高,最终导致胰岛素抵抗^[17]。同时,氧化应激在诱导足细胞功能障碍、促进白蛋白尿发生方面发挥重要作用^[18]。此外,转化生长因子- β (TGF- β)被认为是肾纤维化的主要调节因子。TGF- β 是一种多效细胞因子,具有调节组织纤维化、调节生物反应等作用^[19]。在 DKD 患者中 TGF- β 通过其下游 Smad3 依赖性机制介导 DKD,引起肾脏进行性损伤,最终导致肾纤维化。

2.4 脂质代谢 脂质是细胞膜成分,并作为各种信号传导途径的介质发挥作用。过量的胞质脂质在非脂肪细胞中蓄积,导致慢性细胞功能障碍和损伤,称为脂毒性。脂质代谢异常在 DKD 患者的发病机制中担当着重要角色,DKD 患者的血脂异常与 eGFR、炎症、纤维化和疾病进展相关。DKD 患者的肾脏中异位脂质沉积通过激活炎症、产生 ROS、线粒体功能障碍、细胞焦亡而导致肾细胞受损,并与脂毒性相关^[20]。有研究发现,对 DKD 患者进行肾脏活检可观察到大量脂质沉积和细胞内脂滴增加^[21]。

2.5 铁死亡 由于肾脏因其丰富的线粒体结构而对氧化应激和脂质过氧化反应敏感,在肾脏疾病的发展过程中肾脏组织经常发生铁死亡^[22]。铁死亡是一种由铁依赖性脂质过氧化作用驱动的新形式的受调控细胞死亡,主要机制与铁代谢、脂质代谢和 ROS 积累有关。持续的高血糖导致谷胱甘肽过氧化物酶 4 和溶质载体家族 7 成员 11 水平下调,标志着铁死亡的发生。铁稳态失衡和脂质代谢紊乱可能通过触发铁死亡而导致肾脏疾病中的组织器官损伤^[23]。酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 是一种重要的铁死亡调节因子,在 DKD 小鼠中高度表达,导致铁死亡。在 DKD 患者中酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 的下调意味着铁死亡被抑制,表明 DKD 的进展被阻止^[24]。

2.6 自噬与肾脏细胞损伤 自噬是一种将细胞质内成分转运至溶酶体以保持细胞功能和内环境稳定的细胞机制。在糖尿病的微环境中自噬失调或过度可诱导不同肾细胞的病理变化,并进一步促进肾脏疾病的进展^[25]。有研究表明,微小 RNA-1187 抑制剂可提高高糖处理的小鼠足细胞和肾脏组织的自噬水平,从而改善 DKD 的进展^[26]。足细胞和近端肾小管细胞(PTEC)在糖尿病条件下表现出自噬活性的改变。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白与自噬调控的核心分子机制密切相关。最近的研究表明,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白激活导致足细胞损伤,并可能导致足细胞肥大。慢

性高血糖导致 PTEC 自噬受损,并增加 PTEC 的衰老速率^[27]。YASSIN 等^[28]通过对自噬相关蛋白 5 蛋白进行免疫组织化学分析发现,与野生型小鼠比较,DKD 小鼠肾脏切片 PTEC 表达较低水平的自噬。此外,其他非传统的自噬过程在 DKD 的病理生理学中发挥作用。分泌性自噬在缺乏信号肽的情况下可引起蛋白质的分泌,参与免疫炎症过程,最后导致 DKD 的肾脏损害。

3 GLP-1 受体激动剂对 DKD 的作用

3.1 降低白蛋白尿 白蛋白尿是 T2DM 患者肾功能不全的独立预测因子,是提示肾脏损伤的早期指标。白蛋白尿消退可降低终末期肾脏病发生率。WANG 等^[29]在一项随机对照试验中发现,与赖脯胰岛素联合甘精胰岛素治疗的患者比较,艾塞那肽联合甘精胰岛素治疗 24 周可降低伴大量白蛋白尿的 T2DM 患者尿白蛋白排泄率百分比变化。ALGARNI 等^[30]通过回顾性队列研究发现,每周 1 次的司美格鲁肽对 T2DM 患者肾脏结局具有积极影响,包括改善尿白蛋白/肌酐比值,以及降低肾病风险,表明其作为 T2DM 个体治疗选择的潜在肾脏获益。

3.2 促进尿钠排泄 GLP-1 受体激动剂可通过增加尿钠排泄和利尿改善肾脏功能。钠-氢交换体 3 (NHE3)是位于近端小管刷状体边缘的一种转运蛋白,NHE3 活性增加可使肾脏中远端肾小管钠转运至致密斑,导致管球反馈恢复、肾小球内压降低、超滤和肾素-血管紧张素系统激活。GLP-1 受体激动剂通过激活蛋白激酶 A 信号通路,使 NHE3 磷酸化,导致近端小管中钠、碳酸氢盐和液体重吸收减少^[31]。此外,GLP-1 受体激动剂还通过降低肾素和血管紧张素 II 水平影响肾素-血管紧张素-醛固酮系统,从而产生间接作用^[32]。

3.3 调节脂质代谢 三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 是促使胆固醇从细胞流出的关键调节因子,可促进胆固醇的清除。WU 等^[33]发现,利拉鲁肽、洛塞那肽可上调三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 表达,并改善肾小球内皮细胞中的胆固醇蓄积和焦亡。一项荟萃分析结果显示,与安慰剂比较,GLP-1 受体激动剂治疗可诱导低密度脂蛋白、总胆固醇、甘油三酯水平小幅降低,但不能改善高密度脂蛋白水平^[34]。此外,替尔泊肽作为一种葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)/GLP-1 受体双重激动剂,与 GLP-1 受体激动剂比较,对致动脉粥样硬化性血脂异常具有特殊影响,对甘油三酯水平具有优先获益。CARUSO 等^[35]研究表明,与安慰剂、度拉糖肽比较,高剂量替尔泊肽在 26 周时诱导空腹甘油三酯水平明显降低,而在总胆固醇水平方面,替尔泊肽与安慰剂仅存在微小差异,未检测到高密度脂蛋白和低密度脂蛋白的变化。

3.4 改善氧化应激 有研究表明,GLP-1 受体激动剂可减少促炎性细胞因子和抑制炎症细胞活化抑制氧化应激过程^[36]。高血糖可引起多元醇途径的激活,

导致烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氢(NADPH)损失和 ROS 产生增加^[37]。有研究表明,GLP-1 受体敲除的糖尿病小鼠表现出肾小球超氧化物水平升高、肾脏 NADPH 氧化酶活性增加,以及肾脏中环磷酸腺苷(cAMP)、蛋白激酶 A 活性降低^[38]。提示 GLP-1 受体激动剂可能通过抑制 NADPH 氧化酶和激活 cAMP-蛋白激酶 A 途径保护肾脏。AGEs 被认为是在糖尿病背景下引发炎症的关键介质。AGEs 的促炎作用是通过其与炎症反应中涉及的几种细胞(包括巨噬细胞)上的特异性受体(RAGE)的相互作用介导的^[39]。GLP-1 可通过干扰 RAGE 的信号传导和表达发挥肾保护作用。此外,在 DKD 中炎症的几种生物标志物、纤维化和趋化因子,以及 CD68(巨噬细胞的一种标志物)明显增加,趋化因子将巨噬细胞吸引到损伤部位并促进其浸润。有研究表明,利拉鲁肽可抑制肥胖相关肾小球病小鼠模型肾小球足细胞中肾 TNF- α 介导的核因子- κ B 活化和 MAPK 途径活化。LIU 等^[40]通过一项进行 12 周的临床试验发现,与常规治疗组比较,利拉鲁肽组患者 TNF- α 、单核细胞趋化蛋白-1、丙二醛水平下降幅度更大。在人体中艾塞那肽减少了 T2DM 肥胖患者 ROS 的生成,以及核因子- κ B、TNF- α 、白细胞介素-1 β 、Toll 样受体-4、细胞因子信号传导抑制因子 3 的表达,且这种作用与体重减轻无关。

3.5 抗纤维化 肾纤维化被认为是慢性肾脏病进展为终末期肾病的常见途径。IV 型胶原参与了 DKD 细胞外基质的积聚。一项 T2DM 和微量白蛋白尿患者的小型研究发现,艾塞那肽明显降低了 24 h 尿白蛋白、尿 TGF- β_1 和 IV 型胶原蛋白,而格列美脲治疗组患者的这些指标没有明显降低^[41]。一项为期 52 周的试验发现,与甘精胰岛素比较,每周接受 1.5 mg 度拉糖肽治疗的 T2DM 和中重度慢性肾脏病患者 IV 型胶原蛋白形成生物标志物血清 C16 水平较低,III 型胶原蛋白降解生物标志物尿 C3M 水平较高,表明其具有减少肾纤维化的潜在药物效应^[42]。上皮-间质转化在肾纤维化过程中也起到了重要作用^[43]。有研究表明,GLP-1 受体激动剂(如利拉鲁肽)可减弱上皮-间质转化而对肾纤维化起到保护作用^[44]。

3.6 改善肾血流量 在糖尿病患者中可发现内皮功能障碍和一氧化氮(NO)合成受损。NO 的释放与高血压肾硬化症中的传入小动脉狭窄导致的肾小球缺血的发生显著相关。GLP-1 受体激动剂通过改善血管生成和内皮功能,导致血流量增加,同时,胰岛素敏感性也可能得到改善。在啮齿类动物模型中 GLP-1 受体激动剂介导了内皮型 NO 合酶活性和表达,以及 NO 的产生。这种 NO 的增加主要对肾小球前小动脉产生直接的血管舒张作用,从而增加 eGFR^[45]。在一项对健康肥胖男性进行的非随机交叉研究中单次给药后与安慰剂比较,传入小动脉阻力降低了 33%,传出小动脉阻力没有变化,由此引起的结果是肾血流量

和 eGFR 增加^[46]。此外,在 GLP-1 受体激动剂短期干预期间的大量临床前研究报道了 NO 依赖性肾小球传入小动脉血管舒张诱导的 eGFR 和有效肾血浆流量增加。

3.7 改善肾脏结局 糖尿病患者复合肾脏结局包括新发持续性大量白蛋白尿、血清肌酐水平持续升高、eGFR 持续下降、需连续肾脏替代治疗、不可逆肾病或死于肾病。GLP-1 受体激动剂对 T2DM 患者肾脏结局具有超出其对血糖控制的有益作用。GLP-1 受体激动剂不仅可预防 DKD 患者大量白蛋白尿,还可减缓 eGFR 下降^[47]。MANN 等^[48]发现,与安慰剂比较,利拉鲁肽降低白蛋白尿,但利拉鲁肽组患者血清肌酐水平加倍和终末期肾病的风险无明显降低。表明利拉鲁肽主要通过降低新发持续性大量白蛋白尿发生率改善复合肾脏结局。一项随机试验的分析发现,短效 GLP-1 受体激动剂利司那肽对近期发生过冠状动脉事件和出现大量白蛋白尿的 T2DM 患者的尿白蛋白/肌酐比值降低具有临床意义^[49]。度拉糖肽介导的糖化血红蛋白和收缩压降低对肾脏效应具有一定的影响,且度拉糖肽在数值上降低了复合肾脏结局的 3 个组成部分,即新发大量白蛋白尿、eGFR 持续下降大于或等于 30%或慢性肾脏替代治疗,但对大量白蛋白尿的影响最大^[50]。GERSTEIN 等^[51]发现,与安慰剂比较,艾塞那肽降低了复合肾脏结局事件风险,表明艾塞那肽也可能具有有益的内皮和微血管效应。有研究发现,司美格鲁肽 1.0 mg 每周 1 次剂量明显降低了重大肾脏疾病事件的风险。此外,其还降低了主要心血管事件和任何原因死亡的风险,同时,减缓了肾功能的下降^[52]。一项 SURPASS-4 试验发现,替尔泊肽与包括新发主要不良心血管事件、eGFR 下降大于或等于 40%、终末期肾病、肾衰竭死亡等复合肾脏结局发生率明显降低相关^[53]。

4 小 结

DKD 患者数量的增加是全球肾衰竭的主要原因,主要是由肥胖和糖尿病的全球流行病驱动的。DKD 与肾衰竭进展、需肾脏替代治疗、心血管并发症、心血管和全因死亡风险增加,以及感染、住院风险增加等相关。DKD 患者的早期发现和干预对延缓疾病进展至关重要,其治疗在很大程度上依赖于高血糖和高血压的管理。GLP-1 受体激动剂作为一种新型降糖药物,不仅可降低患者血糖,还对降低心血管和肾脏风险具有额外获益的效应,故 GLP-1 受体激动剂是 DKD 患者的一种有前景的治疗选择。

参考文献

[1] SHIN J A, LEE J H, LIM S Y, et al. Metabolic syndrome as a predictor of type 2 diabetes, and its clinical interpretations and usefulness[J]. J Diabetes Investig, 2013, 4 (4):334-343.

[2] SKOLNIK N S, STYLE A J. Importance of early screen-

ing and diagnosis of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Ther, 2021, 12 (6): 1613-1630.

[3] GÓRRIZ J L, SOLER M J, NAVARRO-GONZÁLEZ J F, et al. GLP-1 receptor agonists and diabetic kidney disease: a call of attention to nephrologists[J]. J Clin Med, 2020, 9(4):947.

[4] TOMMERDAHL K L, KULA A J, BJORNSTAD P. Pharmacological management of youth with type 2 diabetes and diabetic kidney disease: a comprehensive review of current treatments and future directions[J]. Expert Opin Pharmacother, 2023, 24(8):913-924.

[5] KRISANAPAN P, SANPAWITHAYAKUL K, PATTHARANITIMA P, et al. Safety and efficacy of GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus with advanced and end-stage kidney disease: a systematic review and meta-analysis [J]. Diseases, 2024, 12(1):14.

[6] YU J H, PARK S Y, LEE D Y, et al. GLP-1 receptor agonists in diabetic kidney disease: current evidence and future directions[J]. Kidney Res Clin Pract, 2022, 41 (2): 136-149.

[7] FATIMA N, KHAN M I, JAWED H, et al. Cinnamaldehyde ameliorates diabetes-induced biochemical impairments and AGEs macromolecules in a pre-clinical model of diabetic nephropathy[J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2024, 25(1):85.

[8] HE J, LI X, YAN M, et al. Inulin reduces kidney damage in type 2 diabetic mice by decreasing inflammation and serum metabolomics [J]. J Diabetes Res, 2024, 2024: 1222395.

[9] WANG J, JIANG J J, ZHAO C Y, et al. The protective effect of theaflavins on the kidney of mice with type II diabetes mellitus[J]. Nutrients, 2022, 15(1):201.

[10] HU Z J, FANG W M, LIU Y, et al. Acute glucose fluctuation promotes RAGE expression via reactive oxygen species-mediated NF-κB activation in rat podocytes[J]. Mol Med Rep, 2021, 23(5):330.

[11] HUANG S Y, JIN Y M, ZHANG L W, et al. PPAR gamma and PGC-1alpha activators protect against diabetic nephropathy by suppressing the inflammation and NF-kappaB activation[J]. Nephrology (Carlton), 2024, 29 (12): 858-872.

[12] XU C R, HA X W, YANG S F, et al. Advances in understanding and treating diabetic kidney disease: focus on tubulointerstitial inflammation mechanisms[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14:1232790.

[13] CHEN Y, PENG Y, LI P, et al. Ginsenoside Rg3 induces mesangial cells proliferation and attenuates apoptosis by miR-216a-5p/MAPK pathway in diabetic kidney disease [J]. Aging (Albany NY), 2024, 16(11):9933-9943.

[14] KIM D, BAN K Y, LEE G H, et al. Lysophosphatidic acid induces podocyte pyroptosis in diabetic nephropathy by an increase of Egr1 expression via downregulation of EzH2[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(12):9968.

[15] DING H Y, LI J X, LI Y, et al. MicroRNA-10 negatively

regulates inflammation in diabetic kidney via targeting activation of the NLRP3 inflammasome[J]. *Mol Ther*, 2021,29(7):2308-2320.

[16] LV C L, CHENG T Y, ZHANG B B, et al. Triptolide protects against podocyte injury in diabetic nephropathy by activating the Nrf2/HO-1 pathway and inhibiting the NLRP3 inflammasome pathway[J]. *Ren Fail*, 2023, 45 (1):2165103.

[17] HUANG Q, TANG J, DING Y, et al. Application and design considerations of ROS-based nanomaterials in diabetic kidney disease[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024,15:1351497.

[18] LI H H, ZHENG J, WU Y C, et al. Dendrobium officinale polysaccharide decreases podocyte injury in diabetic nephropathy by regulating IRS-1/AKT signal and promoting mitophagy[J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15 (19): 10291-10306.

[19] CHEN L, WU J, HU B, et al. The role of cell division autoantigen 1 (CDA1) in renal fibrosis of diabetic nephropathy[J]. *Biomed Res Int*, 2021,2021:6651075.

[20] HAN Y, XIONG S, ZHAO H, et al. Lipophagy deficiency exacerbates ectopic lipid accumulation and tubular cells injury in diabetic nephropathy[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(11):1031.

[21] FANG Z Y, LIU R J, XIE J Y, et al. Molecular mechanism of renal lipid accumulation in diabetic kidney disease [J]. *J Cell Mol Med*, 2024,28(11):e18364.

[22] HUANG B, WEN W, YE S. Dapagliflozin ameliorates renal tubular ferroptosis in diabetes via SLC40A1 stabilization[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022,2022:9735555.

[23] FENG Q, YANG Y, REN K D, et al. Broadening horizons: the multifaceted functions of ferroptosis in kidney diseases[J]. *Int J Biol Sci*, 2023,19(12):3726-3743.

[24] JI J, TAO P, WANG Q, et al. Emodin attenuates diabetic kidney disease by inhibiting ferroptosis via upregulating Nrf2 expression[J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15 (15): 7673-7688.

[25] WANG F F, BAI J, ZHANG X, et al. METTL3/YTHDF2 m6A axis mediates the progression of diabetic nephropathy through epigenetically suppressing PINK1 and mitophagy[J]. *J Diabetes Investig*, 2024, 15(3):288-299.

[26] CHEN B, HE Q. MiR-1187 induces podocyte injury and diabetic nephropathy through autophagy[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2023,20(3):14791641231172139.

[27] HONG M, NIE Z, CHEN Z, et al. Astaxanthin attenuates diabetic kidney injury through upregulation of autophagy in podocytes and pathological crosstalk with mesangial cells[J]. *Ren Fail*, 2024, 46(2):2378999.

[28] YASSIN R, TADMOR H, FARBER E, et al. Alteration of autophagy-related protein 5 (ATG5) levels and Atg5 gene expression in diabetes mellitus with and without complications [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2021, 18 (6): 14791641211062050.

[29] WANG X Y, ZHANG H J, ZHANG Q, et al. Exenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and diabetic kidney disease[J]. *Am J Nephrol*, 2020, 51(10):806-814.

[30] ALGARNI A A, ALQARNI F S, SHALABY H A. The impact of weekly semaglutide, a glucagon-like peptide-1 agonist, on kidney outcomes in adults with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Family Med Prim Care*, 2024, 13 (2): 532-536.

[31] ALICIC R Z, NEUMILLER J J, TUTTLE K R. Mechanisms and clinical applications of incretin therapies for diabetes and chronic kidney disease[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2023, 32(4):377-385.

[32] SAGOO M K, GNUDI L. Diabetic nephropathy: an overview [J]. *Methods Mol Biol*, 2020, 2067:3-7.

[33] WU W, WANG Y, SHAO X, et al. GLP-1RA improves diabetic renal injury by alleviating glomerular endothelial cells pyroptosis via RXR α /circ8411/miR-23a-5p/ABCA1 pathway[J]. *PLoS One*, 2024, 19(12):e0314628.

[34] MOSTERD C M, BJORNSTAD P, VAN RAALTE D H. Nephroprotective effects of GLP-1 receptor agonists: where do we stand? [J]. *J Nephrol*, 2020, 33 (5): 965-975.

[35] CARUSO I, GIORGINO F. Renal effects of GLP-1 receptor agonists and tirzepatide in individuals with type 2 diabetes: seeds of a promising future[J]. *Endocrine*, 2024, 84 (3):822-835.

[36] NEUMILLER J J, ALICIC R Z, TUTTLE K R. Optimization of guideline-directed medical therapies in patients with diabetes and chronic kidney disease[J]. *Clin Kidney J*, 2024, 17(1):sfad285.

[37] GOLDNEY J, SARGEANT J A, DAVIES M J. Incretins and microvascular complications of diabetes: neuropathy, nephropathy, retinopathy and microangiopathy[J]. *Diabetologia*, 2023, 66(10):1832-1845.

[38] FUJITA H, MORII T, FUJISHIMA H, et al. The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy: possible mechanism and therapeutic potential[J]. *Kidney Int*, 2014, 85(3):579-589.

[39] WINIARSKA A, KNYSIAK M, NABRDALIK K, et al. Inflammation and oxidative stress in diabetic kidney disease: the targets for SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19):10822.

[40] LIU J, GUO S, LI H, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) on podocytes, inflammation, and oxidative stress in patients with diabetic nephropathy (DN)[J]. *Pak J Med Sci*, 2022, 38(5):1170-1174.

[41] SLOAN L A. Review of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease and their renal effects[J]. *J Diabetes*, 2019, 11(12):938-948.

[42] TUTTLE K R, WILSON J M, LIN Y Z, et al. Indicators of kidney fibrosis in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease treated with dulaglutide[J]. *Am J Nephrol*, 2023, 54(1/2):74-82.

[43] YANAI H. Renal function improvement with glucagon-like peptide-1 receptor agonist in a patient with type 2 diabetes[J]. *J Med Cases*, 2024, 15(2/3):37-42. (下转第 2048 页)

Psychiatry, 2025, 82(7): 643-653.

[25] COOPER D H, RAMACHANDRA R, CEBAN F, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists as a protective factor for incident depression in patients with diabetes mellitus: a systematic review [J]. J Psychiatr Res, 2023, 164: 80-89.

[26] GAMBLE J M, CHIBRIKOV E, MIDODZI W K, et al. Examining the risk of depression or self-harm associated with incretin-based therapies used to manage hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes: a cohort study using the UK clinical practice research datalink [J]. BMJ Open, 2018, 8(10): e023830.

[27] TSAI W H, SUNG F C, CHIU L T, et al. Decreased risk of anxiety in diabetic patients receiving glucagon-like peptide-1 receptor agonist: a nationwide, population-based cohort study [J]. Frontiers in Pharmacology, 2022, 13: 765446.

[28] SCHORETSANITIS G, WEILER S, BARBUI C, et al. Disproportionality analysis from World Health Organization data on semaglutide, liraglutide, and suicidality [J]. JAMA Netw Open, 2024, 7(8): e2423385.

[29] LI S X, YANG D, ZHOU X H, et al. Neurological and metabolic related pathophysiologies and treatment of comorbid diabetes with depression [J]. CNS Neurosci Ther, 2024, 30(4): e14497.

[30] WANG Y S, GUO D, XIA Y Q, et al. Effect of community-based integrated care for patients with diabetes and depression (CIC-PDD) in China: a pragmatic cluster-randomized trial [J]. Diabetes Care, 2025, 48(2): 226-234.

[31] JUUL L, MAINDAL H T, ZOFFMANN V, et al. Effectiveness of a training course for general practice nurses in motivation support in type 2 diabetes care: a cluster-randomised trial [J]. PLoS One, 2014, 9(5): e96683.

[32] ISMAIL K, WINKLEY K, DE ZOYSA N, et al. Nurse-led psychological intervention for type 2 diabetes: a cluster randomised controlled trial (diabetes-6 study) in primary care [J]. Br J Gen Pract, 2018, 68(673): e531-e540.

[33] ARAYA R, MENEZES P R, CLARO H G, et al. Effect of a digital intervention on depressive symptoms in patients with comorbid hypertension or diabetes in Brazil and Peru: two randomized clinical trials [J]. JAMA, 2021, 325(18): 1852-1862.

[34] VARELA-MORENO E, ANARTE-ORTIZ M T, JODAR-SANCHEZ F, et al. Economic evaluation of a web application implemented in primary care for the treatment of depression in patients with type 2 diabetes mellitus: multicenter randomized controlled trial [J]. JMIR Mhealth Uhealth, 2024, 12: e55483.

[35] NEWBY J, ROBINS L, WILHELM K, et al. Web-based cognitive behavior therapy for depression in people with diabetes mellitus: a randomized controlled trial [J]. J Med Internet Res, 2017, 19(5): e157.

[36] HOOD K K, ITURRALDE E, RAUSCH J, et al. Preventing diabetes distress in adolescents with type 1 diabetes: results 1 year after participation in the STePS program [J]. Diabetes Care, 2018, 41(8): 1623-1630.

[37] HERDER C, HERMANN S N. Subclinical inflammation and depressive symptoms in patients with type 1 and type 2 diabetes [J]. Semin Immunopathol, 2019, 41(4): 477-489.

[38] ZHU B Q, ABU IRSHEED G M, MARTYN-NEMETH P, et al. Type 1 diabetes, sleep, and hypoglycemia [J]. Curr Diab Rep, 2021, 21(12): 55.

(收稿日期: 2025-08-11 修回日期: 2025-08-29)

(上接第 2043 页)

[44] KAWANAMI D, TAKASHI Y. GLP-1 receptor agonists in diabetic kidney disease: from clinical outcomes to mechanisms [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 967.

[45] ROJANO TOIMIL A, CIUDIN A. GLP-1 receptor agonists in diabetic kidney disease: from physiology to clinical outcomes [J]. J Clin Med, 2021, 10(17): 3955.

[46] MUSKIET M H, TONNEIJCK L, SMITS M M, et al. Acute renal haemodynamic effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonist exenatide in healthy overweight men [J]. Diabetes Obes Metab, 2016, 18(2): 178-185.

[47] CHEN J Y, HSU T W, LIU J H, et al. Kidney and cardiovascular outcomes among patients with CKD receiving GLP-1 receptor agonists: a systematic review and meta-analysis of randomized trials [J]. Am J Kidney Dis, 2025, 85(5): 555-569. e1.

[48] MANN J F E, ØRSTED D D, BROWN F K, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes [J]. N Engl J Med, 2017, 377(9): 839-848.

[49] MUSKIET M H A, TONNEIJCK L, HUANG Y, et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2018, 6(11): 859-869.

[50] GERSTEIN H C, COLHOUN H M, DAGENAIS G R, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2019, 394(10193): 131-138.

[51] GERSTEIN H C, SATTAR N, ROSENSTOCK J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with efpeglenatide in type 2 diabetes [J]. N Engl J Med, 2021, 385(10): 896-907.

[52] PERKOVIC V, TUTTLE K R, ROSSING P, et al. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes [J]. N Engl J Med, 2024, 391(2): 109-121.

[53] HEERSPINK H J L, SATTAR N, PAVO I, et al. Effects of tirzepatide versus insulin glargine on kidney outcomes in type 2 diabetes in the SURPASS-4 trial: post-hoc analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2022, 10(11): 774-785.

(收稿日期: 2025-06-21 修回日期: 2025-08-30)