

动脉粥样硬化

度拉糖肽对 2 型糖尿病患者外周血内皮祖
细胞数量的影响*吕淑芳¹ 赵晓彤¹ 许慕蓉¹ 解丹丹¹ 方朝晖² 陈明卫¹

[摘要] 目的:了解度拉糖肽对 2 型糖尿病(T2DM)患者外周血内皮祖细胞(EPCs)数量的影响及其相关因素。方法:选取 60 例口服二甲双胍 1000 mg/d 治疗的 T2DM 患者,随机分为二甲双胍增量组(MET 组,30 例,口服二甲双胍 2000 mg/d)和二甲双胍联合度拉糖肽治疗组(MET-DUL 组,30 例,二甲双胍 1000 mg/d 联合度拉糖肽 1.5 mg/周皮下注射),持续治疗 4 周。采用流式细胞术检测治疗前后 CD34、CD133、KDR 均为阳性的 EPCs 数量。结果:经 4 周治疗后,MET 组外周血 EPCs 数量改变无统计学意义($P>0.05$),而 MET-DUL 组中外周血 EPCs 数量 $[(45.8\pm 11.6)/10^6 \text{ cell} : (26.1\pm 13.4)/10^6 \text{ cell}]$,一氧化氮(NO) $[(118.9\pm 18.6) \mu\text{mol/L} : (71.6\pm 13.9) \mu\text{mol/L}]$ 均高于治疗前($P<0.05$),BMI $[(26.3\pm 2.6) \text{ kg/m}^2 : (27.1\pm 2.5) \text{ kg/m}^2]$ 低于治疗前($P<0.05$)。MET-DUL 组中 ΔEPCs 与 ΔBMI 、 ΔFPG 相关系数(r)为 -0.296 、 -0.218 ($P<0.05$),与 ΔNO 的 r 为 0.389 ($P<0.05$)。结论:度拉糖肽可提高 T2DM 患者外周血 EPCs 数量。

[关键词] 度拉糖肽;糖尿病,2 型;内皮祖细胞;一氧化氮

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.07.011

[中图分类号] R541 **[文献标志码]** A

Effect of Dulaglutide on the number of endothelial progenitor cells in peripheral blood of patients with type 2 diabetes mellitus

LV Shufang¹ ZHAO Xiaotong¹ XU Murong¹ XIE Dandan¹
FANG Zhaohui² CHEN Mingwei¹

(¹Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, 230032, China; ²Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese Medicine)

Corresponding author: CHEN Mingwei, E-mail: chmw1@163.com

Abstract Objective: To understand the effect of dulaglutide on the number of endothelial progenitor cells (EPCs) in peripheral blood of patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM) and its related factors. **Methods:** A total of 60 T2DM patients treated with oral metformin 1000 mg/day were selected and randomly divided into metformin incremental group(MET group, 30 cases, oral metformin 2000 mg/day) and metformin combined with dulaglutide treatment group(MET-DUL Group, 30 cases, metformin 1000 mg/day combined with subcutaneous injection of dulaglutide 1.5 mg/week) for 4 weeks. Flow cytometry was used to detect the number of EPCs positive for CD34, CD133 and KDR before and after treatment. **Results:** After 4 weeks of treatment, the number of peripheral blood EPCs in the MET group did not change significantly($P>0.05$), while the number of peripheral blood EPCs in the MET-DUL group $[(45.8\pm 11.6)/10^6 \text{ cell vs } (26.1\pm 13.4)/10^6 \text{ cell}]$, nitric oxide(NO) $[(118.9\pm 18.6) \mu\text{mol/L vs } (71.6\pm 13.9) \mu\text{mol/L}]$ were higher than those before treatment($P<0.05$), BMI $[(26.3\pm 2.6) \text{ kg/m}^2 : (27.1\pm 2.5) \text{ kg/m}^2]$ was lower than that before treatment($P<0.05$). In the MET-DUL group, the correlation coefficients(r) of ΔEPCs with ΔBMI and ΔFPG were -0.296 , -0.218 , and the r with ΔNO was 0.389 ($P<0.05$). **Conclusion:** Dulaglutide can increase the number of blood EPCs in T2DM patients.

Key words Dulaglutide; diabetes mellitus, type 2; endothelial progenitor cell; nitric oxide

*基金项目:安徽高校合作攻关和公共卫生协同创新项目(No:GXXT-2020-025)

¹安徽医科大学第一附属医院内分泌科(合肥,230032)

²安徽中医药大学第一附属医院内分泌科

通信作者:陈明卫,E-mail:chmw1@163.com

动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)是2型糖尿病(T2DM)患者常见并发症和主要的死亡原因。作为一种新型降糖药物,胰高糖素样肽-1受体激动剂(GLP-1RA)具有降糖、减重、降压、改善血脂谱等多种效应,同时低血糖风险较小^[1-2]。度拉糖肽(Dulaglutide)为长效GLP-1RA中的周制剂^[3]。来自度拉糖肽对糖尿病心血管事件的影响研究(REWIDN)结果显示^[4],度拉糖肽可减少T2DM患者主要心血管不良事件。

内皮祖细胞(EPCs)是一种起源于骨髓的原始细胞。在生理或病理因素作用下,骨髓中的EPCs进入外周血循环,并且在一定条件下可定向分化为成熟的内皮细胞,参与缺血组织血管新生和血管内皮损伤后修复^[5]。而一氧化氮(NO)、血管内皮生长因子(VEGF)、基质细胞衍生因子1 α (SDF-1 α)则是调节此过程的重要物质^[6-7]。大量研究证实循环EPCs的数量和功能与动脉粥样硬化高度相关^[8]。Meta分析显示EPCs水平降低预示糖尿病患者具有较高的心血管不良事件风险^[9]。目前有关度拉糖肽对T2DM患者外周血中EPCs的作用效应尚不清楚。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2020年1月—2021年4月于安徽医科大学第一附属医院内分泌科就诊的T2DM患者60例,均符合1999年WHO糖尿病诊断标准。纳入标准:年龄18~65岁,男女不限;病程 \leq 2年;接受生活方式干预和二甲双胍1000 mg/d治疗至少8周;糖基化血红蛋白A1c(HbA1c)7.0%~7.5%;BMI 25~30 kg/m²;未服用调脂药物或服用稳定剂量的调脂药物至少6个月以上。

排除标准:急性代谢异常者;明显心肝肾功能异常者;合并明显的胃肠道与胰腺疾病;有甲状腺髓样癌或甲状腺髓样癌家族史者;血甘油三酯(TG)水平 \geq 5.6 mmol/L;近6个月内使用过糖皮质激素、免疫抑制剂、雌激素、外源性细胞因子等。

本研究经安徽医科大学第一附属医院医学伦理委员会批准(伦理批号:LLSC20200083),并获取受试者知情同意。

1.2 方法

由专人对受试者进行饮食、运动、血糖监测的指导。根据随机数字表方法,将60例T2DM患者随机分为两组:二甲双胍单药治疗组(MET组,30例)和二甲双胍联合度拉糖肽治疗组(MET-DUL组,30例)。其中MET组中二甲双胍的剂量在随机入组后增加至2000 mg/d,MET-DUL组在原先二甲双胍治疗方案基础上联用度拉糖肽1次/周,1.5 mg/次,早餐前皮下注射。两组均在维持原有生活方式基础上持续治疗4周。在MET组中,若因胃肠道反应无法耐受,二甲双胍可减量至最大耐受量。在MET-DUL组中,若患者首次注射后出

现明显胃肠道反应,可将下一次的度拉糖肽预定注射时间推迟3 d。如第2次注射后受试者胃肠道反应加剧并无法耐受,则立即退出研究观察,并给予其他的治疗方案。

分别测定两组患者在随机入组当日(0周)以及治疗后4周早晨(7:00~8:00)空腹状态下的血糖、血脂、NO以及外周血EPCs数量。其中空腹血糖(FPG)采用葡萄糖氧化酶法;TG和总胆固醇(TC)用酶法;高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)用直接法;采用流式细胞术检测CD34、CD133、KDR均为阳性的EPCs数量^[10];HbA1c采用高压液相色谱法;血清NO采用硝酸还原酶法;血清VEGF、SDF-1 α 采用ELISA法测定。并测量身高、体重、收缩压(SBP)、舒张压(DBP),计算BMI=体重(kg)/身高(m)²。根据治疗后4周与0周的上述临床指标的数值,计算治疗前后的变化值(Δ 值)。

1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验或配对样本 t 检验。非正态分布资料经对数转换后再进行分析。采用Pearson相关性分析、多元线性逐步回归分析探讨影响度拉糖肽治疗前后EPCs数量改变的相关因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 受试者总体情况

本研究中MET组30例受试者均完成为期4周的二甲双胍增量治疗,其中2例患者因无法耐受二甲双胍2000 mg/d,减量至1500 mg/d并完成4周疗程。MET-DUL组中有5例患者出现不同程度的恶心、呕吐、食欲降低、腹泻等消化道症状,4例患者两周后症状明显减轻,并完成4周疗程,另1例患者因出现无法耐受的消化道症状中途退出。研究期间60例患者均未发生低血糖。

2.2 两组间治疗前后一般资料及临床特征比较

两组受试者在0周时的性别、年龄、病程、BMI、血糖、血压、血脂、血清NO、VEGF、SDF-1 α 水平以及外周血EPCs数量等指标差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。MET组中,与0周相比较,4周时FPG降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),其他指标差异均无统计学意义($P > 0.05$);MET-DUL组中,与0周相比较,4周时BMI、FPG降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),血清NO水平、外周血EPCs数量增加,差异有统计学意义($P < 0.05$),其他指标差异均无统计学意义($P > 0.05$)。此外,4周时,与MET组比较,MET-DUL组中BMI较低($t = -2.284, P = 0.043$),NO水平以及外周血EPCs数量较高(t 分别为9.236, 7.122,均 $P < 0.001$),而其他指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1,图1。

表1 两组间治疗前后一般资料及临床特征比较

Table 1 Comparison of general data and clinical characteristics between pre-treatment and post-treatment in two groups

例(%), $\bar{X} \pm S$

变量	MET组		t/χ^2	P	MET-DUL组		t/χ^2	P
	0周(30例)	4周(30例)			0周(30例)	4周(30例)		
男性	17(56.7)	17(56.7)	0.000	1.000	18(60.0)	17(58.6)	0.012	0.914
年龄/岁	43.5±4.4	43.5±4.4	0.000	1.000	42.9±5.3	42.8±5.4	0.015	0.893
病程/月	9.3±1.4	9.3±1.4	0.000	1.000	8.8±1.3	8.7±1.2	0.016	0.882
BMI/(kg·m ⁻²)	26.8±2.7	26.7±2.9	0.083	0.935	27.1±2.5	26.3±2.6	2.563	0.028
SBP/mmHg	141±14	140±15	0.096	0.924	139±12	136±13	-0.167	0.238
DBP/mmHg	94±11	94±12	0.077	0.967	93±12	93±12	0.019	0.842
FPG/(mmol·L ⁻¹)	7.4±1.1	7.0±1.2	2.400	0.030	7.5±0.9	6.9±1.0	2.773	0.022
HbA1c/%	7.2±0.2	—	—	—	7.1±0.3	—	—	—
TG/(mmol·L ⁻¹)	2.2±0.8	2.0±0.9	0.993	0.347	2.3±0.9	1.9±1.0	1.104	0.215
TC/(mmol·L ⁻¹)	5.7±1.3	5.6±1.2	0.205	0.842	5.6±1.2	5.5±1.1	0.198	0.796
HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	1.4±0.3	1.4±0.4	0.106	0.918	1.3±0.2	1.4±0.3	-0.153	0.278
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	3.5±0.5	3.5±0.4	0.113	0.853	3.4±0.3	3.2±0.4	0.764	0.426
NO/(μmol·L ⁻¹)	68.9±14.7	73.6±13.9	-0.154	0.265	71.6±13.9	118.9±18.6	-10.537	<0.001
VEGF/(pmol·mL ⁻¹)	211.7±25.8	219.5±22.7	-0.113	0.312	208.3±26.7	222.7±27.1	-0.242	0.136
SDF-1α/(pmol·mL ⁻¹)	2056.1±512.3	2069.4±496.5	-0.203	0.194	1989.6±531.7	2067.5±515.3	-0.198	0.176
EPCs/10 ⁶ cell	27.2±12.3	28.9±13.4	-0.189	0.236	26.1±13.4	45.8±11.6	-8.563	<0.001

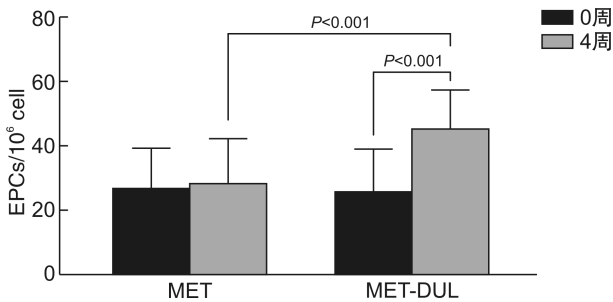


图1 两组治疗前后 EPCs 数量比较

Figure 1 Comparison of the number of endothelial progenitor cells (EPCs) between pre-treatment and post-treatment in two groups

2.3 两组治疗前后临床指标 Δ 值的比较

MET-DUL 组 ΔBMI 低于 MET 组, ΔNO、ΔEPCs 高于 MET 组, 差异均有统计学意义(P<0.05)。两组间其他指标变化值差异均无统计学意义(P>0.05)。见表 2。

2.4 Pearson 相关分析

Pearson 相关分析显示, 在 MET 组中, ΔEPCs 与其他临床指标 Δ 值间无相关性(P>0.05); 在 MET-DUL 组中, ΔEPCs 与 ΔBMI、ΔFPG 相关系数(r)为-0.296、-0.218(P<0.05), 与 ΔNO 的 r 为 0.389(P<0.05)。见表 3、4。

表2 两组治疗前后临床指标 Δ 值的比较

Table 2 Comparison of Δ value of clinical indices before and after treatment between two groups

$\bar{X} \pm S$

变量	MET组(30例)	MET-DUL组(29例)	t	P
ΔBMI/(kg·m ⁻²)	-0.11±0.08	-0.82±0.13	10.346	<0.001
ΔSBP/mmHg	-1.08±0.11	-2.45±0.27	0.895	0.504
ΔDBP/mmHg	0.02±0.04	0.03±0.02	-0.107	0.343
ΔFPG/(mmol·L ⁻¹)	-0.41±0.04	-0.52±0.09	1.276	0.152
ΔTG/(mmol·L ⁻¹)	-0.22±0.07	-0.25±0.10	0.374	0.723
ΔTCH/(mmol·L ⁻¹)	0.09±0.05	0.08±0.04	0.186	0.836
ΔHDL-C/(mmol·L ⁻¹)	0.01±0.01	0.01±0.01	0.068	0.971
ΔLDL-C/(mmol·L ⁻¹)	0.01±0.01	0.09±0.05	-0.074	0.462
ΔNO/(μmol·L ⁻¹)	6.14±1.08	38.9±9.83	-13.875	<0.001
ΔVEGF/(pmol·ml ⁻¹)	9.18±0.85	13.71±6.63	-1.187	0.185
ΔSDF-1α/(pmol·ml ⁻¹)	13.95±5.37	49.26±25.32	-1.837	0.092
ΔEPCs/10 ⁻⁶ cell	2.12±0.97	19.97±5.86	-10.479	<0.001

表3 MET组ΔEPCs与其他临床指标Δ值间的Pearson相关分析

Table 3 Pearson correlation analysis of ΔEPCs with Δ value of other clinical indices in MET group

变量	ΔEPCs	
	r	P
ΔBMI	-0.104	0.298
ΔSBP	0.061	0.657
ΔDBP	0.045	0.701
ΔFPG	-0.165	0.102
ΔTG	-0.098	0.321
ΔTCH	0.013	0.828
ΔHDL-C	0.084	0.593
ΔLDL-C	0.057	0.687
ΔNO	0.182	0.114
ΔVEGF	0.102	0.301
ΔSDF-1α	0.062	0.654

表4 MET-DUL组ΔEPCs与其他临床指标Δ值间的Pearson相关分析

Table 4 Pearson correlation analysis of ΔEPCs with Δ value of other clinical indices in MET-DUL group

变量	ΔEPCs	
	r	P
ΔBMI	-0.296	0.013
ΔSBP	0.054	0.703
ΔDBP	0.048	0.784
ΔFPG	-0.218	0.042
ΔTG	-0.189	0.088
ΔTCH	0.018	0.801
ΔHDL-C	0.075	0.605
ΔLDL-C	-0.101	0.287
ΔNO	0.389	0.001
ΔVEGF	0.161	0.159
ΔSDF-1α	0.138	0.285

2.5 多元线性逐步回归分析

在MET-DUL组中,以ΔEPCs为因变量,其他临床指标为自变量,结果显示ΔBMI、ΔNO是影响ΔEPCs的独立相关因素($P < 0.05$)。见表5。

表5 MET-DUL组中ΔEPCs与其他临床指标Δ值的多元线性回归分析

Table 5 Multiple linear regressions analysis of ΔEPCs with Δ value of other clinical indices in MET-DUL group

变量	β	SE	t	P	95%CI
ΔBMI	-0.217	0.097	-3.328	0.019	0.351~0.892
ΔNO	0.396	0.127	7.591	0.000	0.195~0.767

3 讨论

EPCs的数量及其功能对维持血管内皮结构的完整性,阻止ASCVD发生具有重要意义^[11]。在本研究中,我们首次报道在应用二甲双胍血糖控制不佳的T2DM患者中,联合应用度拉糖肽可显著提高外周血EPCs数量。近年来,越来越多的研究证据显示GLP-1RA可有效改善T2DM患者心血管结局^[12],但这些获益是否与GLP-1RA对EPCs数量及其功能的影响尚不得知。在REWIDN研究中^[4],近69%的受试者没有患心血管疾病,最终的心血管获益结果提示度拉糖肽在T2DM患者中可能具有ASCVD的一级预防效应。据此我们推测度拉糖肽可能会通过对EPCs的影响发挥心血管保护作用。此假设有待未来进一步研究证实。此外,本研究还发现,在既往应用二甲双胍治疗的T2DM患者中,进一步增加二甲双胍剂量并没有观察到EPCs数量的改变。这与我们先前的研究结果一致^[13]。

已有证据显示EPCs数量降低与功能异常与高血糖、高血脂、高血压、肥胖等多种心血管危险因素有关^[14]。本研究发现,与MET组相比较,MET-DUL组在基线以及4周疗程结束后,两组间血糖、血脂以及血压水平无显著差异,提示MET-DUL组EPCs数量的增加可能是独立于度拉糖肽对血糖、血压、血脂影响之外的。进一步分析发现,MET-DUL组中BMI在度拉糖肽治疗后显著降低,多元线性回归分析提示ΔBMI为ΔEPCs的独立影响因素,表明度拉糖肽提高T2DM患者外周血EPCs数量的效应可能与其减重的间接效应有关。Richards等^[15]发现,采用胃旁路术式减重后,肥胖患者外周血EPCs数量显著增加,支持我们的研究发现。

本研究还发现,度拉糖肽对T2DM患者外周血VEGF、SDF-1α水平无明显影响,但可明显增加外周血NO水平,而且这种改变为外周血EPCs数量增加的独立影响因素。有报道利拉鲁肽可提高T2DM患者外周血NO水平,认为这可能与GLP-1RA促进内皮细胞一氧化氮合酶活性,增加NO表达有关^[16]。由于NO生物活性在EPCs的动员和迁徙过程中发挥重要作用,我们推测度拉糖肽提高外周血EPCs数量的效应可能与其提高T2DM患者外周血NO水平密切相关。

研究表明并非所有的GLP-1RA均可提高T2DM患者外周血中EPCs数量。那些具有抗氧化、抗炎效应的GLP-1RA,可抑制EPCs凋亡,显著增加外周血EPCs数量^[17]。研究显示,度拉糖肽可阻止高糖诱导的人脐静脉内皮细胞(HUVECs)活性氧(ROS)和蛋白羰基的产生,抑制高糖诱导的NLRP3炎性体活化^[18]。另一项研究也发现,度拉

糖肽可通过抑制炎症和氧化应激减轻 LPS 诱导的心肌细胞损伤^[19]。度拉糖肽的抗炎症、抗氧化机制是否可能也是其提高 T2DM 患者外周血 EPCs 数量的原因有待进一步研究探索。

总之,本研究发现度拉糖肽可提高 T2DM 患者外周血 EPCs 数量。体重和外周血 NO 变化是影响 EPCs 数量的独立影响因素。本研究也存在不足之处,如样本量较小,观察时间较短,无法评价 EPCs 数量的改变与其心血管获益之间的关系。此外,本研究受试者均为超重或肥胖的 T2DM 患者,结果能否推广到非肥胖的 T2DM 患者,还需进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a systematic review and mixed-treatment comparison analysis [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(4): 524-536.
- [2] 周子华. 新型降糖药物的降压作用[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(8): 692-694.
- [3] Scott LJ. Dulaglutide: a review in type 2 diabetes[J]. *Drugs*, 2020, 80(2): 197-208.
- [4] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10193): 1211-1230.
- [5] 王威, 张颖倩, 李中轩, 等. 内皮祖细胞促进损伤血管再内皮化的机制[J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(8): 763-767.
- [6] Odent Grigorescu G, Rosca AM, Preda MB, et al. Synergic effects of VEGF-A and SDF-1 on the angiogenic properties of endothelial progenitor cells[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2017, 11(11): 3241-3252.
- [7] Hu Z, Wang H, Fan G, et al. Danhong injection mobilizes endothelial progenitor cells to repair vascular endothelium injury via upregulating the expression of Akt, eNOS and MMP-9[J]. *Phytomedicine*, 2019, 61: 152850.
- [8] Mudyanadzo TA. Endothelial progenitor cells and cardiovascular correlates[J]. *Cureus*, 2018, 10(9): e3342.
- [9] Rigato M, Fadini GP. Circulating stem/progenitor cells as prognostic biomarkers in macro- and microvascular disease: a narrative review of prospective observational studies[J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(35): 4507-4517.
- [10] 沐世昌, 荚杨洋, 陈明卫, 等. 封闭式负压引流对轻中度缺血糖尿病足溃疡患者外周血内皮祖细胞数量的影响[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2017, 33(10): 816-821.
- [11] Mudyanadzo TA. Endothelial progenitor cells and cardiovascular correlates[J]. *Cureus*, 2018, 10(9): e3342.
- [12] Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis of cardiovascular outcome trials[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(10): 776-785.
- [13] Xu M, Zhao X, Zheng M, et al. Acute effects of sitagliptin on progenitor cells and soluble mediators in newly diagnosed type 2 diabetes[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2020, 58(9): 491-503.
- [14] Fadini GP, Mehta A, Dhindsa DS, et al. Circulating stem cells and cardiovascular outcomes: from basic science to the clinic[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(44): 4271-4282.
- [15] Richards WO, Prutzman KB, O'Hea MF, et al. Bariatric surgery improves the circulating numbers and biological activity of late outgrowth endothelial progenitor cells[J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2014, 10(5): 906-913.
- [16] Iorga RA, Bacalbasa N, Carsote M, et al. Metabolic and cardiovascular benefits of GLP-1 agonists, besides the hypoglycemic effect (Review)[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(3): 2396-2400.
- [17] De Ciuceis C, Agabiti-Rosei C, Rossini C, et al. Microvascular density and circulating endothelial progenitor cells before and after treatment with incretin mimetics in diabetic patients[J]. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2018, 25(4): 369-378.
- [18] Luo X, Hu Y, He S, et al. Dulaglutide inhibits high glucose-induced endothelial dysfunction and NLRP3 inflammasome activation[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2019, 671: 203-209.
- [19] Wang R, Wang N, Han Y, et al. Dulaglutide alleviates LPS-induced injury in cardiomyocytes[J]. *ACS Omega*, 2021, 6(12): 8271-8278.

(收稿日期: 2021-11-30)