

# 胰高血糖素样肽-1受体激动剂在肾移植后糖尿病中的应用进展

许钰 刘洋 李岚 任卫东 申晶

**【摘要】** 移植后糖尿病（PTDM）是肾移植后常见的并发症之一，发生率为4%~30%。肾移植PTDM的药物治疗面临诸多挑战，既要考虑药物本身的降糖疗效，也要考虑药物对移植肾功能的影响，同时需关注降糖药物与免疫抑制剂的相互作用。胰高血糖素样肽-1受体激动剂（GLP-1RA）已被广泛用于成人2型糖尿病患者的血糖控制，部分GLP-1RA还能够改善患者的肾脏结局和心血管结局，兼具调脂、减轻体重等多重代谢获益。已有临床研究提示可将GLP-1RA用于肾移植PTDM受者的血糖控制，同时发现其具有减少不良肾脏事件、不良心血管事件发生风险，以及改善代谢等多重获益，且未发现GLP-1RA的应用影响肾移植PTDM受者免疫抑制剂血药浓度。鉴于GLP-1RA在肾移植PTDM受者治疗中的良好应用潜力，本文综述GLP-1RA治疗肾移植PTDM的现状和未来前景，分析不同GLP-1RA的作用差异，以及其在肾脏保护、多重代谢获益的可能作用机制，为临床应用提供依据。

**【关键词】** 胰高血糖素样肽-1受体激动剂；肾移植；移植后糖尿病；2型糖尿病；估计肾小球滤过率；尿白蛋白/肌酐比值；体质量；胆固醇

**【中图分类号】** R617, R587.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2025) 05-0014-07

**Application progress of glucagon-like peptide-1 receptor agonist in post kidney transplantation diabetes mellitus** Xu Yu\*, Liu Yang, Li Lan, Ren Weidong, Shen Jing. \*Department of Endocrinology, Eighth Medical Center, General Hospital of the People's Liberation Army, Beijing 100091, China  
Corresponding author: Shen Jing, Email: shenjingshenhua@126.com

**【Abstract】** Post transplantation diabetes mellitus (PTDM) is one of the common complications after kidney transplantation, with an incidence rate of 4% to 30%. The pharmacological treatment of PTDM after kidney transplantation faces many challenges. It is necessary to consider not only the blood glucose-lowering efficacy of the drugs themselves, but also the impact of the drugs on the function of the transplant kidney. At the same time, the interaction between antihyperglycemic drugs and immunosuppressive agents should be taken into account. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA) have been widely used for blood glucose control in patients with type 2 diabetes mellitus. Some GLP-1RA can also improve the renal and cardiovascular outcomes of patients, and they have multiple metabolic benefits, such as regulating the lipid and reducing body weight. Clinical studies have suggested that GLP-1RA can be used for blood glucose control in kidney transplant recipients with PTDM, with multiple benefits, including reducing the risk of kidney disease and adverse cardiovascular events, as well as improving metabolism. Moreover, no influence of GLP-1RA application on the blood concentration of immunosuppressive agents in kidney transplant recipients with PTDM has been

DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2025192

基金项目：国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心面上项目（WKZX2024CX201208）

作者单位：100091 北京，解放军总医院第八医学中心内分泌科（许钰、刘洋、李岚、申晶）；河北北方学院附属第一医院内分泌科（任卫东）

作者简介：许钰（ORCID 0009-0003-2683-9218），硕士研究生，研究方向为器官移植与内分泌代谢紊乱，Email: xuyuxy2024@163.com

通信作者：申晶（ORCID 0000-0001-8726-9675），博士，副主任医师，副教授，硕士研究生导师，研究方向为干细胞与胰腺再生、器官移植与内分泌代谢紊乱、糖尿病大血管并发症发病机制及防治，Email: shenjingshenhua@126.com

found. Given the good application potential of GLP-1RA in the treatment of kidney transplant recipients with PTDM, this article reviews the current status and future prospects of GLP-1RA treatment for PTDM, analyzes the differences in effects of different GLP-1RA, and explores their potential mechanisms of action in renal protection and multiple metabolic benefits, providing a basis for clinical application.

【Key words】 Glucagon-like peptide-1 receptor agonist; Kidney transplantation; Post transplantation diabetes mellitus; Type 2 diabetes mellitus; Estimated glomerular filtration rate; Urinary albumin-to-creatinine ratio; Body weight; Cholesterol

移植后糖尿病 (post transplantation diabetes mellitus, PTDM) 指实体器官移植后处于稳定状态下, 血糖升高达到糖尿病诊断标准, 是实体器官移植后常见并发症<sup>[1]</sup>。肾移植 PTDM 受者的发生率为 4%~30%<sup>[2]</sup>。发生 PTDM 的肾移植受者, 其全因死亡风险与非糖尿病受者相比增加 67%, 移植物衰竭风险增加 35%<sup>[3]</sup>, 从而严重影响移植物功能和移植受者预期寿命。PTDM 的发生机制较为复杂, 是多种因素共同作用的结果, 其病理生理改变甚至可以追溯到移植前。PTDM 的发生, 一方面与 2 型糖尿病相似, PTDM 存在胰岛素抵抗和胰腺  $\beta$  细胞功能障碍<sup>[4]</sup>; 另一方面, 肾移植术后长期使用的免疫抑制药 (如糖皮质激素和钙调磷酸酶抑制剂等) 会干扰糖代谢<sup>[5]</sup>, 从而加速 PTDM 的发生发展。糖皮质激素可以刺激胰高血糖素分泌、增加肝糖原输出, 同时加重胰岛素抵抗、抑制胰岛素分泌并诱导胰岛  $\beta$  细胞凋亡<sup>[6]</sup>。钙调磷酸酶抑制剂通过减少胰岛素分泌并诱导细胞凋亡来直接损害胰岛  $\beta$  细胞功能<sup>[7]</sup>。

PTDM 治疗方案主要包括生活方式干预和药物治疗。药物治疗面临多重挑战: 既要兼顾降糖药物的疗效, 考量其对移植肾功能的潜在影响, 同时还需关注降糖药物是否会影 响免疫抑制药血药浓度。在成人 2 型糖尿病患者中, 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂 (glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA) 被广泛用于控制血糖, 临床研究证实, 部分 GLP-1RA 还能改善患者肾脏结局和心血管结局, 同时兼具减轻体质量、改善血脂谱、降低血压等多重获益<sup>[8]</sup>。临床研究 (包括回顾性队列研究和荟萃分析) 也证实 GLP-1RA 可用于肾移植合并糖尿病 (包括肾移植 PTDM) 受者的血糖控制。相较于安慰剂, GLP-1RA 亦可减少不良肾脏事件、不良心血管事件发生风险。在肾移植受者中, GLP-1RA 的应用同样能调脂、减轻体质量, 且其治疗未影响肾移植 PTDM 受者免疫抑制药血药浓度, 以上均提示 GLP-1RA 在肾移植 PTDM 受者中的应用前景广阔。本文

将综述 GLP-1RA 在肾移植合并糖尿病 (包括肾移植 PTDM) 受者这一特殊人群中的应用现状, 分析其在肾脏保护及多重代谢获益可能的作用机制, 同时展望其未来应用前景。

## 1 GLP-1RA 对肾脏的影响

在肾脏中胰高血糖素样肽-1 受体 (glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R) 主要表达于动脉和小动脉的血管平滑肌细胞以及球旁器内<sup>[9]</sup>。GLP-1RA 可通过增加尿钠排泄, 减少蛋白尿, 抑制氧化应激、炎症等机制, 发挥肾脏保护作用<sup>[10]</sup>。GLP-1RA 通过激活 GLP-1R, 抑制近端肾小管钠-氢交换体 3, 增加尿钠排泄, 改善肾小球高滤过状态<sup>[11-12]</sup>。GLP-1RA 可以通过抑制肾脏肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活来减少蛋白尿<sup>[13]</sup>, 还可通过抑制核因子- $\kappa$ B 通路来减轻炎症反应, 激活蛋白激酶 A 来改善氧化应激<sup>[14-15]</sup>。在 2 型糖尿病患者中, 一项随机对照试验的荟萃分析显示, 纳入 67 769 例 2 型糖尿病患者 [估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 均值 77.2 mL/(min $\cdot$ 1.73 m<sup>2</sup>)], 比较 GLP-1RA (包括司美格鲁肽、度拉糖肽、利拉鲁肽等) 与安慰剂对肾脏结局的影响, 中位随访 25.2 个月。结果显示, GLP-1RA 使复合肾脏结局 {包括肾衰竭 [即肾脏替代治疗或持续性估算肾小球滤过率 < 15 mL/(min $\cdot$ 1.73 m<sup>2</sup>)]、因肾脏疾病导致的死亡或 eGFR 持续降低至少 50% (或最接近的等效指标)} 风险减少 18% [风险比 (hazard ratio, HR) = 0.82, 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 0.73~0.93,  $I^2=26.41%$ ]<sup>[16]</sup>。在一项纳入 3 533 例 2 型糖尿病合并慢性肾病患者 [基线 eGFR 为 (47.0 $\pm$ 15.2) mL/(min $\cdot$ 1.73 m<sup>2</sup>)] 的国际多中心随机双盲安慰剂对照试验中, 中位随访 3.4 年。结果显示, 司美格鲁肽组主要肾脏复合风险事件 {包括肾衰竭 [透析、移植或 eGFR < 15 mL/(min $\cdot$ 1.73 m<sup>2</sup>)]、eGFR 较基线降低至少 50%、肾性死亡或心血管死亡} 风险较安慰剂组减少 24% (HR=0.76, 95%CI 0.66~

0.88,  $P=0.0003$ ), eGFR 年下降率较安慰剂降低  $1.16 \text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73 \text{ m}^2)$  ( $P<0.001$ )<sup>[17]</sup>。

一项回顾性队列研究纳入 35 488 例肾移植合并 2 型糖尿病受者, 其中 3 465 例使用 GLP-1RA, 经倾向评分匹配后与 3 297 例未使用者对比, 中位随访 2.5 年, 结果显示, 与对照组相比, GLP-1RA 组主要不良肾脏事件 [包括透析、eGFR $<15 \text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73 \text{ m}^2)$  或死亡] 发生风险减少 34% (调整后 HR=0.66, 95%CI 0.58~0.75,  $P<0.001$ )<sup>[18]</sup>。一项纳入了 272 例肾移植合并糖尿病受者的回顾性队列研究中, 中位随访时间为 3.1 年, 使用 GLP-1RA (包括利拉鲁肽、度拉糖肽、司美格鲁肽) 治疗者与未使用者相比, 复合肾脏结局 (排斥反应、再次开始透析、再次移植或全因死亡) 的发生率降低 (HR=0.489, 95%CI 0.271~0.883)<sup>[19]</sup>。一项纳入了 165 例肾移植合并糖尿病受者的系统评价与荟萃分析 [基线 eGFR ( $50.8\pm 18.7$ )  $\text{mL}/(\text{min}\cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 、血清肌酐 ( $106.1\pm 35.4$ )  $\mu\text{mol/L}$ ; 尿白蛋白/肌酐比值 ( $160\pm 740$ )  $\text{mg/g}$ ], 中位随访时间为 12 个月, 结果显示, 与基线相比, GLP-1RA (包括度拉糖肽、利拉鲁肽, 司美格鲁肽等) 可降低尿白蛋白/肌酐比值 [标准化平均差 (standardized mean difference, SMD)  $-470 \text{ mg/g}$ , 95%CI  $-569.8\sim -133.2 \text{ mg/g}$ ,  $P=0.002$ ], 但对 eGFR [SMD  $-0.07 \text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ,  $P=0.814$ ] 和血清肌酐 (SMD  $-7.07 \mu\text{mol/L}$ ,  $P=0.668$ ) 的影响差异无统计学意义<sup>[20]</sup>。一项纳入 96 例肾移植合并糖尿病受者的多中心回顾性队列研究中, 其中 84 例完成至少 6 个月的随访, 61 例完成 12 个月的随访, 使用 GLP-1RA (包括司美格鲁肽、利拉鲁肽、度拉糖肽) 治疗 6 个月后尿白蛋白/肌酐比值较基线 (中位数  $100.6 \text{ mg/g}$ ) 相比, 减少  $19.1 \text{ mg/g}$  ( $P<0.001$ )。其中, 司美格鲁肽组、利拉鲁肽组、度拉糖肽组尿白蛋白/肌酐比值较基线减少中位数分别为 11.3、39.4、53.5  $\text{mg/g}$  ( $P=0.389$ )。治疗 12 个月后尿白蛋白/肌酐比值较基线 (中位数  $108.1 \text{ mg/g}$ ) 减少  $46.6 \text{ mg/g}$  ( $P<0.001$ ); 司美格鲁肽组、利拉鲁肽组、度拉糖肽组治疗尿白蛋白/肌酐比值较基线减少中位数分别为 15.6、31.5、60.1  $\text{mg/g}$  ( $P=0.409$ )。在治疗 6 个月和 12 个月时, eGFR 均保持稳定, 与基线相比未出现显著变化 (6 个月时  $P=0.124$ , 12 个月时  $P=0.180$ )<sup>[21]</sup>。一项纳入 88 例实体器官移植合并 2 型糖尿病受者 [度拉糖肽组 63 例, 肾移植受者占 81%, 基线中位肌酐  $152.93 \mu\text{mol/L}$ 、基线中位 eGFR  $47 \text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ]; 利拉鲁肽组 25 例, 肾

移植受者占 84%, 基线中位肌酐  $163.54 \mu\text{mol/L}$ 、基线中位 eGFR  $42.48 \text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ] 的回顾性研究中, 比较度拉糖肽 (初始剂量每周 0.75  $\text{mg}$ , 逐步增加至每周 1.5  $\text{mg}$ ) 与利拉鲁肽 (初始剂量 0.6  $\text{mg/d}$ , 逐步增加至 1.8  $\text{mg/d}$ ) 对肌酐和 eGFR 的影响, 随访 24 个月后, 结果显示, 度拉糖肽组肌酐较基线降低 10%, 利拉鲁肽组肌酐较基线升高 7% ( $P=0.02$ ); 度拉糖肽组 eGFR 较基线升高 15%, 利拉鲁肽组 eGFR 较基线降低 8% ( $P=0.03$ )<sup>[22]</sup>。现有证据显示, GLP-1RA 在肾移植合并糖尿病受者中展现出一定的肾脏保护潜力, 然而, 不同 GLP-1RA 药物之间的对比研究尚不充分, 且关于其长期应用是否能改善移植肾结局, 目前仍缺乏足够的循证医学证据。

## 2 GLP-1RA 治疗肾移植合并糖尿病受者的有效性及安全性

### 2.1 降糖疗效

GLP-1RA 通过激活 GLP-1R 升高环磷酸腺苷水平, 从而以葡萄糖浓度依赖的方式刺激胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌, 促进肌肉和脂肪组织摄取葡萄糖, 降低肝脏葡萄糖的生成等多种机制发挥降糖作用<sup>[8]</sup>。GLP-1RA 单独使用极少发生低血糖, 但与其他降糖药物 (如磺脲类、胰岛素) 联用时低血糖的发生风险增加<sup>[23]</sup>。荟萃分析结果显示, 相对于安慰剂, 大部分 GLP-1RA 可以使 2 型糖尿病患者的糖化血红蛋白水平下降 1.0%~1.5%<sup>[24]</sup>。

一项纳入 210 例肾移植合并糖尿病受者的系统评价与荟萃分析 [基线糖化血红蛋白 ( $7.3\pm 1.2$ )%], 中位随访 12 个月, 结果显示, 与基线相比, GLP-1RA (包括度拉糖肽、利拉鲁肽, 司美格鲁肽等) 治疗后糖化血红蛋白降低, 平均差  $-0.85\%$  (95%CI  $-1.41\%\sim -0.28\%$ )<sup>[20]</sup>。一项纳入 96 例肾移植合并糖尿病受者的多中心回顾性队列研究中, 其中 84 例完成至少 6 个月的随访, 61 例完成 12 个月的随访, 使用 GLP-1RA (包括司美格鲁肽、利拉鲁肽、度拉糖肽) 治疗 6 个月时的糖化血红蛋白较基线 (中位糖化血红蛋白 7.5%) 下降 0.7% ( $P<0.0001$ ), 其中, 司美格鲁肽组、利拉鲁肽组、度拉糖肽组糖化血红蛋白较基线下降中位数分别为 0.6%、0.7%、1.2% ( $P=0.556$ ); 治疗 12 个月时糖化血红蛋白较基线 (中位糖化血红蛋白 7.7%) 下降 0.9% ( $P<0.001$ ), 司美格鲁肽组、利拉鲁肽组、度拉糖肽组糖化血红蛋白较基线下

降中位数分别为 0.7%、0、0.7% ( $P=0.058$ )<sup>[21]</sup>。在一项纳入 272 例肾移植合并糖尿病受者的回顾性队列研究中, 使用 GLP-1RA (包括利拉鲁肽、度拉糖肽、司美格鲁肽) 治疗者与未使用者相比, 两组基线糖化血红蛋白分别为 (7.8±1.4)% 和 (7.0±1.4)% ( $P<0.001$ ), 治疗 1 年后, 两组糖化血红蛋白的降幅分别为 (-0.5±1.3)% 比 (-0.1±0.8)% ( $P=0.01$ )<sup>[19]</sup>。一项回顾性研究中, 纳入 88 例实体器官移植合并 2 型糖尿病受者 (度拉糖肽组 63 例, 肾移植受者占 81%, 利拉鲁肽组 25 例, 肾移植受者占 84%, 两组基线中位糖化血红蛋白均为 7.5%), 比较度拉糖肽 (初始剂量每周 0.75 mg, 逐步增加至每周 1.5 mg) 与利拉鲁肽 (初始剂量 0.6 mg/d, 逐步增加至 1.8 mg/d) 的降糖作用, 随访 6、12、24 个月。结果显示, 治疗 6 个月时, 度拉糖肽组糖化血红蛋白较基线降低 0.75%, 利拉鲁肽组降低 0.40% ( $P=0.81$ ); 治疗 12 个月时, 度拉糖肽组糖化血红蛋白较基线降低 0.40%, 利拉鲁肽组降低 0.23% ( $P=0.97$ ); 治疗 24 个月时, 度拉糖肽组糖化血红蛋白较基线降低 0.63%, 利拉鲁肽组糖化血红蛋白较基线升高 0.15% ( $P=0.49$ )<sup>[22]</sup>。综上研究表明, GLP-1RA 可使肾移植合并糖尿病受者的糖化血红蛋白降低, 为该人群提供了有效降糖选择。

## 2.2 对心血管的影响

心血管疾病是实体器官移植受者死亡的主要原因<sup>[23]</sup>。糖尿病是心血管事件的主要危险因素<sup>[26]</sup>, 在肾移植合并糖尿病受者中选择合适的降糖药物对于预防心血管事件和降低病死率至关重要。GLP-1RA 可以减少 2 型糖尿病患者心血管事件风险<sup>[27]</sup>。一项随机对照试验的荟萃分析中, 纳入 67 769 例 2 型糖尿病患者, 比较 GLP-1RA (包括司美格鲁肽、度拉糖肽、利拉鲁肽等) 与安慰剂对心血管疾病结局的影响, 中位随访 25.2 个月。结果显示, GLP-1RA 使主要不良心血管事件 (包括心血管死亡、非致死性心肌梗死或非致死性卒中) 风险减少 13% ( $HR=0.87$ , 95%CI 0.81~0.93,  $P=49.75%$ )<sup>[16]</sup>。对于肾移植合并糖尿病受者, 一项回顾性队列研究纳入 35 488 例肾移植合并 2 型糖尿病受者, 其中 3 465 例使用 GLP-1RA, 经倾向评分匹配后与 3 297 例未使用 GLP-1RA 者进行对比, 中位随访 2.5 年, 结果显示, GLP-1RA 使用者主要不良心血管事件 (包含缺血性或出血性卒中、急性心肌梗死、心脏骤停、心源性休克或死亡) 风险减少 34% (调整后  $HR=0.66$ , 95%CI 0.56~0.79,  $P<$

0.001)<sup>[18]</sup>。另一项回顾性研究纳入 318 例实体器官移植 (包括肾、肺、肝、心脏, 其中肾移植受者占 80%) 合并糖尿病受者, 分析应用 GLP-1RA (包括利拉鲁肽、度拉糖肽、司美格鲁肽) 治疗, 与未使用 GLP-1RA 治疗者相比, GLP-1RA 的应用减少主要不良心血管事件风险 ( $HR=0.46$ , 95%CI 0.27~0.78,  $P=0.004$ )<sup>[28]</sup>。综上所述, GLP-1RA 的治疗能够减少肾移植合并糖尿病受者主要不良心血管事件风险, 仍需要大样本高质量的研究进一步证实。

## 2.3 对体质量的影响

肥胖是 PTDM 发生的高危因素<sup>[1]</sup>, 肾移植后体质量增加是常见现象, 其中术后 1 年的增幅最为显著。这种体质量的增加, 尤其是内脏脂肪的累积, 可能诱发胰岛素抵抗, 进而增加糖尿病发生风险<sup>[29]</sup>。因此, 控制体质量是降低 PTDM 风险的重要策略。目前 GLP-1RA 在减质量治疗中已被广泛应用<sup>[30]</sup>。GLP-1RA 通过多种途径实现体质量减轻: 一方面, 它们作用于中枢神经系统, 可抑制食欲并增强饱腹感信号, 从而减少热量摄入; 另一方面, GLP-1RA 能延缓胃排空, 进一步延长餐后饱腹感<sup>[31]</sup>。一项纳入 53 项随机对照试验 (共 21 349 例 2 型糖尿病患者) 的系统评价和网状荟萃分析中, 比较 GLP-1RA 与安慰剂对体质量的影响, 结果显示, 司美格鲁肽组体质量变化均值 -2.78 kg (95%CI -3.62~-1.94 kg), 利拉鲁肽组 -1.26 kg (95%CI -1.98~-0.53 kg), 度拉糖肽组 -0.68 kg (95%CI -1.51~0.16 kg), 艾塞那肽组 -0.55 kg (95%CI -1.59~0.49 kg), 利司那肽组 -0.32 kg (95%CI -1.47~0.83 kg)<sup>[24]</sup>。

一项纳入 167 例肾移植合并糖尿病受者的系统评价与荟萃分析中 [基线体质量 (89.1±18.8) kg], 中位随访 12 个月, 结果显示, GLP-1RA (包括度拉糖肽、利拉鲁肽, 司美格鲁肽等) 使患者体质量减少 (平均差 -4.03 kg, 95%CI -5.30~-2.77 kg,  $P<0.001$ )<sup>[20]</sup>。一项纳入 96 例肾移植合并糖尿病受者的多中心回顾性队列研究中, 其中 84 例完成至少 6 个月的随访, 61 例完成 12 个月的随访, 使用 GLP-1RA (包括司美格鲁肽、利拉鲁肽、度拉糖肽) 治疗 6 个月后, 体质量较基线 [(95.1±15.4) kg] 减少 3.6 kg ( $P<0.001$ )。其中, 司美格鲁肽组、利拉鲁肽组、度拉糖肽组体质量较基线下降中位数分别为 4.0 kg、2.7 kg、2.2 kg ( $P=0.330$ ), 治疗 12 个月后体质量较基线 [(96.0±15.8) kg] 下降 3.6 kg, 司美格鲁肽组、利拉鲁肽组、度拉糖肽组体质量较基线下降中位数分

别为 3.6 kg、3.0 kg、2.3 kg ( $P=0.827$ )<sup>[21]</sup>。一项纳入 88 例实体器官移植合并 2 型糖尿病受者 (度拉糖肽组 63 例, 肾移植受者占 81%, 基线中位体质量 98.7 kg; 利拉鲁肽组 25 例, 肾移植受者占 84%, 基线中位体质量 98.3 kg) 的回顾性研究中, 比较度拉糖肽 (初始剂量每周 0.75 mg, 逐步增加至每周 1.5 mg) 与利拉鲁肽 (初始剂量 0.6 mg/d, 逐步增加至 1.8 mg/d) 的减质量作用, 随访 6、12 及 24 个月。结果显示, 在降低体质量方面, 治疗 6 个月时度拉糖肽组较基线降低 2%、利拉鲁肽组较基线降低 0.09% ( $P=0.003$ ), 治疗 12 个月时分别降低 4%、0.87% ( $P=0.005$ ), 治疗 24 个月时分别降低 5.2%、0.89% ( $P=0.05$ )<sup>[22]</sup>。以上研究均提示 GLP-1RA 可以减少肾移植合并糖尿病受者的体质量, 从而使 PTDM 的发生风险减少。

#### 2.4 对血脂谱的影响

GLP-1RA 已被证明可以降低总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯<sup>[32]</sup>。GLP-1RA 通过调节肝脏代谢和促进脂肪细胞褐变等机制影响脂质代谢<sup>[33-34]</sup>。司美格鲁肽的降脂作用已通过多项临床研究得到证实。在 SUSTAIN 1-7 试验中, 0.5 mg 剂量的司美格鲁肽降低总胆固醇 (估计治疗比 0.95~0.97) 和低密度脂蛋白胆固醇 (估计治疗比 0.94~0.96)。1.0 mg 剂量的司美格鲁肽进一步降低总胆固醇 (估计治疗比 0.92~0.96)、甘油三酯 (估计治疗比 0.87~0.94) 和低密度脂蛋白胆固醇 (估计治疗比 0.92~0.93), 同时升高高密度脂蛋白胆固醇 (估计治疗比 1.02~1.04)<sup>[35]</sup>。一项纳入 76 项随机对照试验 (共 39 246 例 2 型糖尿病患者) 的系统评价和网状荟萃分析中, 比较 GLP-1RA (包括司美格鲁肽、度拉糖肽、利拉鲁肽等) 与安慰剂对血脂谱的影响, 随访时间为 12~78 周。结果显示, 在该人群中与安慰剂相比, 司美格鲁肽可有效降低低密度脂蛋白胆固醇 (平均差 -0.16 mmol/L, 95%CI -0.30~-0.02 mmol/L) 和总胆固醇 (平均差 -0.48 mmol/L, 95%CI -0.84~-0.11 mmol/L) 水平, 艾塞那肽对甘油三酯有降低作用 (平均差 -1.59 mmol/L, 95%CI -2.86~-0.32 mmol/L)<sup>[24]</sup>。一项纳入了 272 例肾移植合并糖尿病受者的回顾性队列研究中, 使用 GLP-1RA (包括利拉鲁肽、度拉糖肽、司美格鲁肽) 治疗的受者, 其基线血脂水平与对照组相比: 总胆固醇为 (4.3±1.11) mmol/L 比 (4.5±1.11) mmol/L ( $P=0.26$ ), 高密度脂蛋白胆固醇为 (1.19±0.34) mmol/L 比 (1.35±0.36) mmol/L ( $P=0.01$ ),

非高密度脂蛋白胆固醇为 (3.11±1.06) mmol/L 比 (3.11±1.14) mmol/L ( $P=0.94$ ), 甘油三酯为 (2.56±2.52) mmol/L 比 (1.97±1.55) mmol/L ( $P=0.03$ ); 治疗 1 年后, 两组血脂降幅对比: GLP1-RA 组总胆固醇降幅为 (0.34±1.63) mmol/L 比对照组 (0.01±0.96) mmol/L ( $P=0.01$ ), 非高密度脂蛋白胆固醇降幅为 (0.31±0.70) mmol/L 比 (0.01±0.73) mmol/L ( $P=0.01$ ), 高密度脂蛋白胆固醇降幅为 (0.04±0.18) mmol/L 比 (0.03±0.26) mmol/L ( $P=0.82$ ), 甘油三酯降幅为 (0.61±2.51) mmol/L 比 (0.01±1.12) mmol/L ( $P=0.02$ )<sup>[19]</sup>。一项纳入 96 例肾移植合并糖尿病受者 [基线总胆固醇 (4.37±1.05) mmol/L、低密度脂蛋白胆固醇 (2.32±0.79) mmol/L] 的多中心回顾性队列研究中, 其中 84 例完成至少 6 个月的随访, 61 例完成 12 个月的随访, 结果显示, GLP-1RA (包括司美格鲁肽、利拉鲁肽、度拉糖肽) 治疗 6 个月总胆固醇与基线相比降低 0.30 mmol/L ( $P=0.001$ ), 低密度脂蛋白胆固醇与基线相比降低 0.24 mmol/L ( $P=0.002$ ); 治疗 12 个月总胆固醇与基线相比降低 0.40 mmol/L ( $P=0.002$ ), 低密度脂蛋白胆固醇与基线相比降低 0.44 mmol/L ( $P<0.01$ )<sup>[21]</sup>。目前关于 GLP-1RA 在肾移植 PTDM 受者中调脂作用的相关研究较少, 未来需要更多的研究进一步阐明二者关系。

### 3 GLP-1RA 与免疫抑制药的相互作用

肾移植 PTDM 受者常使用免疫抑制药 (如钙调磷酸酶抑制剂、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂等) 来抑制排斥反应的发生, 主要通过存在于肠道和肝脏的细胞色素 P450 酶和 P-糖蛋白代谢<sup>[36]</sup>。GLP-1RA 通过蛋白水解降解消除<sup>[37]</sup>。因此, GLP-1RA 与免疫抑制药相互作用的可能性较低。然而, GLP-1RA 主要不良反应为恶心、呕吐、腹泻、腹胀、便秘等胃肠道问题, 可能会影响免疫抑制药的吸收<sup>[38]</sup>。然而, 一项纳入 5 项观察性研究, 共 86 例肾移植受者接受 GLP-1RA (度拉糖肽、利拉鲁肽, 司美格鲁肽) 治疗的荟萃分析, 结果显示, 与基线相比, 中位随访 12 个月时 GLP-1RA 治疗并未导致他克莫司谷浓度发生显著变化 (平均差 -0.43 ng/mL, 95%CI -0.99~-0.13 ng/mL,  $P=0.129$ )<sup>[20]</sup>。另一项回顾性队列研究结果与先前研究一致, 表明 GLP-1RA 不会显著影响他克莫司谷浓度或导致急性排斥反应<sup>[18]</sup>。一项纳入 96 例肾移植合并糖尿病受者多中心回顾性队列研究中, 发现使用

GLP-1RA (包括司美格鲁肽、利拉鲁肽、度拉糖肽)后,在第 6 个月和 12 个月的随访时间中大量受者的他克莫司剂量和谷浓度未发生变化,同时也未观察到急性排斥反应的发生<sup>[21]</sup>。基于以上研究表明, GLP-1RA 不会影响免疫抑制药血药浓度,但仍需注意应用过程中的剂量,以及胃肠道不良反应的处理。

## 4 小 结

综上所述,尽管目前关于 GLP-1RA 在肾移植合并糖尿病治疗中的临床研究相对较少,但现有的回顾性研究和荟萃分析已表明, GLP-1RA 在这一特殊人群具有良好的应用前景, GLP-1RA 的使用可使该人群的血糖得到良好控制,同时发现,部分 GLP-1RA 的应用可减少肾移植合并糖尿病受者的不良肾脏事件和不利心血管事件发生风险,还观察到改善血脂谱、减轻体质量等多重获益,且其治疗未影响肾移植受者免疫抑制药血药浓度。但截至目前,在肾移植合并糖尿病或肾移植 PTDM 受者中,仍缺乏 GLP-1RA 治疗的大样本前瞻性随机对照临床研究,也缺乏长期随访数据,来充分证明其有效性和安全性,以及对肾脏和心血管结局的影响,未来可开展严格设计的随机对照研究,建立大样本、多中心数据库来进一步探讨。

### 参考文献:

- [1] 中国研究型医院学会糖尿病学专业委员会,中华医学会糖尿病学分会,北京医学会糖尿病学分会,等. 实体器官移植后糖尿病患者降糖药物应用专家共识(2024 版)[J]. 器官移植, 2024, 15(3): 333-351. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024111. Diabetology Committee of Chinese Research Hospital Association, Chinese Diabetes Society, Diabetes Branch of Beijing Medical Association, et al. Expert consensus on the use of hypoglycemic drugs in post transplantation diabetes mellitus (2024 edition)[J]. Organ Transplant, 2024, 15(3): 333-351. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024111.
- [2] RUDZKI G, KNOP-CHODYŁA K, PIASECKA Z, et al. Managing post-transplant diabetes mellitus after kidney transplantation: challenges and advances in treatment[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2024, 17(8): 987. DOI: 10.3390/ph17080987.
- [3] LIN H, YAN J, YUAN L, et al. Impact of diabetes mellitus developing after kidney transplantation on patient mortality and graft survival: a meta-analysis of adjusted data[J]. Diabetol Metab Syndr, 2021, 13(1): 126. DOI: 10.1186/s13098-021-00742-4.
- [4] SHARIF A, CHAKKERA H, DE VRIES A P J, et al. International consensus on post-transplantation diabetes mellitus[J]. Nephrol Dial Transplant, 2024, 39(3): 531-549. DOI: 10.1093/ndt/gfad258.
- [5] BARTOLI G, DELLO STROLOGO A, ARENA M, et al. Diabetes mellitus in kidney transplant recipients and new hypoglycemic agent options[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(13): 5952. DOI: 10.3390/ijms26135952.
- [6] 中国康复医学会器官移植康复专业委员会. 成人实体器官移植后糖尿病管理专家共识[J]. 器官移植, 2023, 14(5): 623-642. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023110. Organ Transplantation and Rehabilitation Committee of Chinese Medical Association of Rehabilitation. Expert consensus on diabetes mellitus after solid organ transplantation in adults[J]. Organ Transplant, 2023, 14(5): 623-642. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023110.
- [7] POPOVIĆ L, BULUM T. New onset diabetes after organ transplantation: risk factors, treatment, and consequences[J]. Diagnostics (Basel), 2025, 15(3): 284. DOI: 10.3390/diagnostics15030284.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病防治指南(2024 版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2025, 17(1): 16-139. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20241203-00705. Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of diabetes mellitus in China (2024 edition)[J]. Chin J Diabetes Mellit, 2025, 17(1): 16-139. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20241203-00705.
- [9] BJØRNHOLM K D, OUGAARD M E, SKOVSTED G F, et al. Activation of the renal GLP-1R leads to expression of Ren1 in the renal vascular tree[J]. Endocrinol Diabetes Metab, 2021, 4(3): e00234. DOI: 10.1002/edm2.234.
- [10] ALICIC R Z, COX E J, NEUMILLER J J, et al. Incretin drugs in diabetic kidney disease: biological mechanisms and clinical evidence[J]. Nat Rev Nephrol, 2021, 17(4): 227-244. DOI: 10.1038/s41581-020-00367-2.
- [11] SUN F, WU S, GUO S, et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2015, 110(1): 26-37. DOI: 10.1016/j.diabres.2015.07.015.
- [12] GRANATA A, MACCARRONE R, ANZALDI M, et al. GLP-1 receptor agonists and renal outcomes in patients with diabetes mellitus type 2 and diabetic kidney disease: state of the art[J]. Clin Kidney J, 2022, 15(9): 1657-1665. DOI: 10.1093/ckj/sfac069.
- [13] ROSCIONI S S, HEERSPIK H J, DE ZEEUW D. The effect of RAAS blockade on the progression of diabetic nephropathy[J]. Nat Rev Nephrol, 2014, 10(2): 77-87. DOI: 10.1038/nrneph.2013.251.
- [14] ALHARBI S H. Anti-inflammatory role of glucagon-like peptide 1 receptor agonists and its clinical implications[J]. Ther Adv Endocrinol Metab, 2024, 15: 20420188231222367. DOI: 10.1177/20420188231222367.
- [15] DOUMANI G, THEOFILIS P, TSIMIHODIMOS V, et al. GLP-1 receptor agonists and diabetic kidney disease: a game changer in the field?[J]. Life (Basel), 2024, 14(11): 1478. DOI: 10.3390/life14111478.
- [16] BADVE S V, BILAL A, LEE M M Y, et al. Effects of GLP-1 receptor agonists on kidney and cardiovascular disease outcomes: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2025, 13(1): 15-28. DOI: 10.1016/S2213-8587(24)00271-7.
- [17] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa2403347.
- [18] LIN L C, CHEN J Y, HUANG T T, et al. Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonists with cardiovascular and kidney outcomes in type 2 diabetic kidney transplant recipients[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2025, 24(1): 87. DOI: 10.1186/s12933-025-02649-0.
- [19] DIKER COHEN T, RUDMAN Y, TURJEMAN A, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists and renal outcomes in kidney transplant recipients with diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab*, 2025, 51(3): 101624. DOI: 10.1016/j.diabet.2025.101624.
- [20] KRISANAPAN P, SUPPADUNGSUK S, SANPAWITHAYAKUL K, et al. Safety and efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists among kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Kidney J*, 2024, 17(2): sfac018. DOI: 10.1093/ckj/sfae018.
- [21] VIGARA L A, VILLANEGO F, ORELLANA C, et al. Use of glucagon-like peptide type 1 receptor agonists in kidney transplant recipients[J]. *Nefrologia (Engl Ed)*, 2024, 44(6): 885-893. DOI: 10.1016/j.nefro.2024.11.007.
- [22] SINGH P, TAUFEEQ M, PESAVENTO T E, et al. Comparison of the glucagon-like-peptide-1 receptor agonists dulaglutide and liraglutide for the management of diabetes in solid organ transplant: a retrospective study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(5): 879-884. DOI: 10.1111/dom.13964.
- [23] 曾英彤, 王妍, 张宏亮. 胰高血糖素样肽-1受体激动剂(GLP-1RA)临床应用医药专家共识[J]. *今日药学*, 2024, 34(10): 721-735. DOI: 10.12048/j.issn.1674-229X.2024.10.001.
- ZENG Y T, WANG Y, ZHANG H L. Expert consensus in the clinical application of glucagon-like peptide-1 receptor agonist(GLP-1RA)[J]. *Pharm Today*, 2024, 34(10): 721-735. DOI: 10.12048/j.issn.1674-229X.2024.10.001.
- [24] YAO H, ZHANG A, LI D, et al. Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis[J]. *BMJ*, 2024, 384: e076410. DOI: 10.1136/bmj-2023-076410.
- [25] BIRDWELL K A, PARK M. Post-transplant cardiovascular disease[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2021, 16(12): 1878-1889. DOI: 10.2215/cjn.00520121.
- [26] 李安岚, 盛梅笑. 糖尿病肾脏疾病预后评估方法研究进展[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2025, 46(1): 50-60. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2025.0106.
- LI A L, SHENG M X. Progress in the study of prognostic assessment methods for diabetic kidney disease[J]. *J Sun Yat Sen Univ (Med Sci)*, 2025, 46(1): 50-60. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2025.0106.
- [27] MARX N, HUSAIN M, LEHRKE M, et al. GLP-1 receptor agonists for the reduction of atherosclerotic cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes[J]. *Circulation*, 2022, 146(24): 1882-1894. DOI: 10.1161/circulationaha.122.059595.
- [28] DOTAN I, RUDMAN Y, TURJEMAN A, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists and cardiovascular outcomes in solid organ transplant recipients with diabetes mellitus[J]. *Transplantation*, 2024, 108(7): e121-e128. DOI: 10.1097/TP.0000000000004945.
- [29] GELPI R, CASAS A, TACO O, et al. Kidney transplant: more than immunological problems[J]. *J Clin Med*, 2025, 14(6): 2101. DOI: 10.3390/jcm14062101.
- [30] 胡杨, 杜馥曼, 张翼鸿, 等. 基于肠道菌群分析胰高血糖素样肽1受体激动剂对超重或肥胖2型糖尿病患者代谢调控机制的研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2024, 32(12): 891-897. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2024.12.003.
- HU Y, DU F M, ZHANG Y H, et al. Analysis of the metabolic regulatory mechanism of GLP-1 receptor agonist in overweight or obese patients with type 2 diabetes mellitus based on intestinal flora[J]. *Chin J Diabetes*, 2024, 32(12): 891-897. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2024.12.003.
- [31] MOIZ A, FILION K B, TSOUKAS M A, et al. Mechanisms of GLP-1 receptor agonist-induced weight loss: a review of central and peripheral pathways in appetite and energy regulation[J]. *Am J Med*, 2025, 138(6): 934-940. DOI: 10.1016/j.amjmed.2025.01.021.
- [32] YU H, DAVOUDI M, SADEGH-NEJADI S, et al. Impact of monotherapy and combination therapy with glucagon-like peptide-1 receptor agonists on exosomal and non-exosomal microRNA signatures in type 2 diabetes mellitus: a systematic review[J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 477. DOI: 10.1186/s12967-025-06461-y.
- [33] BU T, SUN Z, PAN Y, et al. Glucagon-like peptide-1: new regulator in lipid metabolism[J]. *Diabetes Metab J*, 2024, 48(3): 354-372. DOI: 10.4093/dmj.2023.0277.
- [34] LIN K, DONG C, ZHAO B, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist regulates fat browning by altering the gut microbiota and ceramide metabolism[J]. *MedComm* (2020), 2023, 4(6): e416. DOI: 10.1002/mco2.416.
- [35] SOKARY S, BAWADI H. Exploring beyond numeric weight loss: the metabolic effects of semaglutide[J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2025, 67: 435-440. DOI: 10.1016/j.clnesp.2025.03.010.
- [36] VANHOVE T, REMIJSSEN Q, KUYPERS D, et al. Drug-drug interactions between immunosuppressants and antidiabetic drugs in the treatment of post-transplant diabetes mellitus[J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2017, 31(2): 69-77. DOI: 10.1016/j.tre.2016.09.001.
- [37] ANDERSEN A, LUND A, KNOP F K, et al. Glucagon-like peptide 1 in health and disease[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(7): 390-403. DOI: 10.1038/s41574-018-0016-2.
- [38] THOMSEN R W, MAILHAC A, LØHDE J B, et al. Real-world evidence on the utilization, clinical and comparative effectiveness, and adverse effects of newer GLP-1RA-based weight-loss therapies[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2025, 27(Suppl 2): 66-88. DOI: 10.1111/dom.16364.

(收稿日期: 2025-06-30)

(本文编辑: 谢诗韵 邬加佳)