



以二甲双胍和西格列汀为基础的三联降糖药物治疗的有效性和安全性: 一项多中心、随机对照、非劣效临床研究(STRATEGY)

许雯^{1†}, 母义明^{2†*}, 赵家军^{3†}, 朱大龙^{4†}, 姬秋和⁵, 周智广⁶, 姚斌¹, 毛安华⁷,
Samuel S. Engel⁸, 赵彬⁷, 毕艳⁴, 曾龙驿¹, 冉兴无⁹, 陆菊明², 纪立农¹⁰, 杨文英¹¹,
贾伟平^{12*}, 翁建平^{1*}

1. 中山大学附属第三医院内分泌与代谢病学科, 广东省糖尿病防治重点实验室, 广州 510630;
2. 中国人民解放军总医院内分泌科, 北京 100853;
3. 山东大学附属山东省立医院内分泌与代谢病科, 济南 250021;
4. 南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科, 南京 210008;
5. 第四军医大学西京医院内分泌科, 西安 710032;
6. 中南大学代谢内分泌研究所, 中南大学湘雅二医院代谢内分泌科, 糖尿病免疫学教育部重点实验室, 国家代谢性疾病临床医学研究中心, 长沙 410011;
7. 默沙东(中国)投资有限公司, 上海 200020;
8. Merck & Co, Inc., Kenilworth NJ 07033, USA;
9. 四川大学华西医院内分泌科, 成都 610041;
10. 北京大学人民医院内分泌科, 北京 100044;
11. 中日友好医院内分泌科, 北京 100029;
12. 上海市糖尿病研究所, 上海市糖尿病重点实验室, 上海市糖尿病临床医学中心, 上海交通大学附属第六人民医院, 上海 200233

† 同等贡献

* 联系人, E-mail: 翁建平, wjianp@mail.sysu.edu.cn; 母义明, muyiming@301hospital.com.cn; 贾伟平, wpjia@sjtu.edu.cn

收稿日期: 2016-12-17; 接受日期: 2017-01-06; 网络发表日期: 2017-03-16

默沙东制药有限公司、中山大学5010项目及教育部“长江学者和创新团队发展计划”(批准号: IRT0947)资助

摘要 尽管目前指南推荐对糖尿病应该及时进行阶梯式强化治疗, 但“临床惰性”, 即强化治疗的延迟在真实世界中仍普遍存在. 这种情况出现的原因可能部分在于缺乏在二联治疗控制不佳的患者中添加第三联口服降糖药物治疗有效性及安全性的坚实证据及对此清晰的共识. 本临床研究在中国237个研究中心进行, 包括5535位既往治疗控制不佳的2型糖尿病患者. 这些患者在接受稳定剂量的二甲双胍与西格列汀二联治疗20周后, 糖化血红蛋白A1c(HbA1c)未达标的患者进一步随机接受格列美脲、格列齐特、瑞格列奈或阿卡波糖三联治疗24周. 二甲双胍控制不佳的患者加用西格列汀治疗16周后, HbA1c平均下降0.85%. 在24周的三联治疗阶段, HbA1c在各组分别进一步下降0.65%(格列美脲组), 0.70%(格列齐特组), 0.61%(瑞格列奈组)和0.45%(阿卡波糖组). 二甲双胍/西格列汀二联治疗加用格列齐特或瑞格列奈治疗后, 降糖疗效非劣效于加用格列美脲组的主要研究假设达到, 但加用阿卡波糖组与加用格列美脲组相比未达到非劣效. 不良事件(AE)的发生率在二联治疗阶段为29.2%,

引用格式: 许雯, 母义明, 赵家军, 等. 以二甲双胍和西格列汀为基础的三联降糖药物治疗的有效性和安全性: 一项多中心、随机对照、非劣效临床研究(STRATEGY). 中国科学: 生命科学, 2017, 47: 271–284, doi: [10.1360/N052017-00068](https://doi.org/10.1360/N052017-00068)

英文版见: Xu W, Mu Y M, Zhao J J, et al. Efficacy and safety of metformin and sitagliptin based triple antihyperglycemic therapy (STRATEGY): a multicenter, randomized, controlled, non-inferiority clinical trial. Sci China Life Sci, 2017, 60: 225–238, doi: [10.1007/s11427-016-0409-7](https://doi.org/10.1007/s11427-016-0409-7)

三联治疗阶段为30.3%。在既往降糖药物治疗不达标的患者中,以二甲双胍/西格列汀联合治疗为基础,加用包括格列美脲、格列齐特、瑞格列奈或阿卡波糖在内的第三联药物可使患者有效、安全达到HbA1c<7.0%的目标,且耐受性良好。及时启动二联及三联口服降糖药物治疗有效且有重要临床意义,可避免患者长期暴露于不必要的高血糖状态。

关键词 2型糖尿病,口服降糖药物,二甲双胍,DPP-4抑制剂,格列美脲,格列齐特,瑞格列奈,阿卡波糖

2015年全球糖尿病患者为四亿一千五百万人,预计这一数字在2040年将升至六亿一千四百万^[1]。美国2014年糖尿病患者为两千九百一十万人(患病率9.3%)^[2];同样,中国糖尿病患病人数在2014年也升至九千六百三十万(患病率9.32%)^[3]。与此同时,糖尿病也成为了2013年全球第7位和中国第4位致残的主要原因^[4]。

众所周知,良好的血糖控制可以降低糖尿病并发症的风险^[5,6]。但在真实世界中,我国接受治疗的糖尿病患者只有39.7%达到了推荐的糖化血红蛋白A1c(HbA1c)目标(HbA1c<7.0%)^[3]。在包括美国糖尿病学会(American Diabetes Association, ADA)、ADA/欧洲糖尿病研究协会(European Association for the Study of Diabetes, EASD)、英国国家卫生与临床技术优化研究所(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)和中华医学会糖尿病学分会(Chinese Diabetes Society, CDS)等组织制定的指南中,推荐的糖尿病治疗流程均为药物的阶梯式强化治疗,即如果血糖控制不佳,药物干预应从二甲双胍单药治疗进阶到二联治疗^[7~10]。但在二联治疗后HbA1c达标率仍然不能令人满意^[11,12],提示需要开始三联口服药物治疗或者转用以胰岛素为基础的治疗方案。然而尽管目前指南推荐三联口服药物治疗,但对二联治疗控制不佳的患者,仍缺乏三联口服药物治疗的安全性和有效性相关的坚实临床证据以及清晰的共识^[13~15]。

目前指南中已推荐多种联合治疗方案^[7~10]。二甲双胍为基础的二联治疗选择包括磺脲类(sulfonylurea, SU)、噻唑烷二酮类(thiazolidinediones, TZDs)、二肽基肽酶抑制剂类(dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, DPP-4i)、钠葡萄糖转运蛋白抑制剂类(sodium glucose CO transporter 2 inhibitor, SGLT-2i)、格列奈类^[10],以及胰高血糖素样肽-1受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA)和胰岛素。二甲双胍联合

SU是临床研究和真实世界中应用最广泛的二联治疗方案。此联合治疗方案已证实可有效降低HbA1c^[13~15],但伴有体重增加和低血糖风险的增加,这些情况在临床实践中应予以关注。DPP-4i能抑制参与完整(活性)肠促胰岛素降解的酶,因而以葡萄糖依赖的方式刺激胰岛素分泌并抑制胰高糖素的分泌^[16]。DPP-4i作用机制与二甲双胍的降糖机制不同,可以互补,还有对体重影响中性和低血糖发生率低的优势,使其成为SU以外可与二甲双胍联用的另一种选择。然而,二甲双胍/DPP-4i治疗不达标之后三联治疗药物选择的证据较为缺乏^[13~15]。正因为目前临床需要相关证据,本研究采用二甲双胍和DPP-4i西格列汀(sitagliptin)的二联治疗作为导入治疗。对于要添加的第三联口服药物选择为SU(格列美脲、格列齐特),格列奈类(瑞格列奈),以及 α -糖苷酶抑制剂(阿卡波糖),原因如下:(i)格列美脲和格列齐特在欧洲和中国均广泛应用,北美只有格列美脲;(ii)瑞格列奈在上述3个地区均有应用;(iii)阿卡波糖是中国应用最为广泛的口服降糖药物。TZD类和SGLT-2i类未纳入研究,主要是因为研究设计时TZD类药物处方相对有限^[12,17],而SGLT-2i在中国尚未上市。

据我们所知,本研究是第一个在二甲双胍/西格列汀二联治疗基础上,对加用的第3个口服降糖药物进行疗效和安全性评价的较有效性研究。本研究的目的是分析在二甲双胍/西格列汀二联治疗未达标的2型糖尿病患者中,加用格列美脲、格列齐特、瑞格列奈或阿卡波糖的有效性和安全性。

1 材料与方法

1.1 研究设计与受试者

以二甲双胍和西格列汀为基础的三联降糖药物治疗研究(STRATEGY研究)是一项多中心、随机、阳

性药物对照、开放标签的临床研究, 共有来自中国25个省237个研究中心的5535位患者参加(研究中心及研究者列表见网络版补充材料1). 研究于2012年11月~2015年4月进行, 包括两个治疗阶段. 在二联药物治疗阶段, 患者接受稳定剂量的二甲双胍/西格列汀二联治疗20周; 在三联药物治疗阶段, 二联治疗未达标(目标为 $HbA1c \leq 7.0\%$)患者按1:1:1:1随机至格列美脲、格列齐特、瑞格列奈或阿卡波糖组, 并维持相应三联治疗24周.

1.2 样本量估算

样本量估算基于下列假设: (i) 所有比较的两种治疗的治疗差异为0%; (ii) 标准差(SD)为1.3%. 计算时每项比较采用的非劣效界值为0.3%, 1类误差率为0.0083(因为进行的是多重比较). 总体的 α 水平设定为单侧2.5%, 0.025/3单侧Bonferroni校正提示98.34%双侧置信区间(confidence interval, CI). 假设在三联治疗阶段中脱落率为15%, 则预计每组至少要有525名患者进入三联治疗. 假设在二联治疗阶段中有55%的患者 $HbA1c$ 达标(约40%)或从研究中脱落(约15%), 则约2500名患者将进入三联治疗阶段并按照1:1:1:1的比例

随机分入4个治疗组. 因此应有约5500名2型糖尿病患者, 接受基于西格列汀联合二甲双胍的治疗, 必要情况下添加第3种口服降糖药. 这样的样本量将可提供: (i) 单个非劣效性比较成功具有90%的把握度; (ii) 所有3个非劣效性比较都成功具有75%的把握度; (iii) 至少一个非劣效性比较成功具有99.9%的把握度.

1.3 研究流程(图1)

(1) 导入期. 接受二甲双胍单药治疗(≥ 1500 mg/天)至少10周, 且血糖控制不佳($HbA1c \geq 7.0\%$ 且 $\leq 10.0\%$)的2型糖尿病患者首先进入两周的导入期, 使用二甲双胍(glucophage, Sino-American Shanghai Squibb, 上海) ≥ 1500 mg/天, 之后开始二甲双胍/西格列汀二联治疗.

接受低剂量二甲双胍单药治疗(< 1500 mg/天), 或其他口服降糖药物治疗(α -糖苷酶抑制剂或SU, 不包括TZD), $HbA1c \geq 7.0\%$ 且 $\leq 10.0\%$ 的患者; 或接受基于低剂量二甲双胍(< 1500 mg/天)二联治疗而 $HbA1c \geq 7\%$ 且 $\leq 9.5\%$ 的患者进入6~8周的二甲双胍单药滴定/剂量稳定期. 在6~8周二甲双胍单药治疗(≥ 1500 mg/天)后,

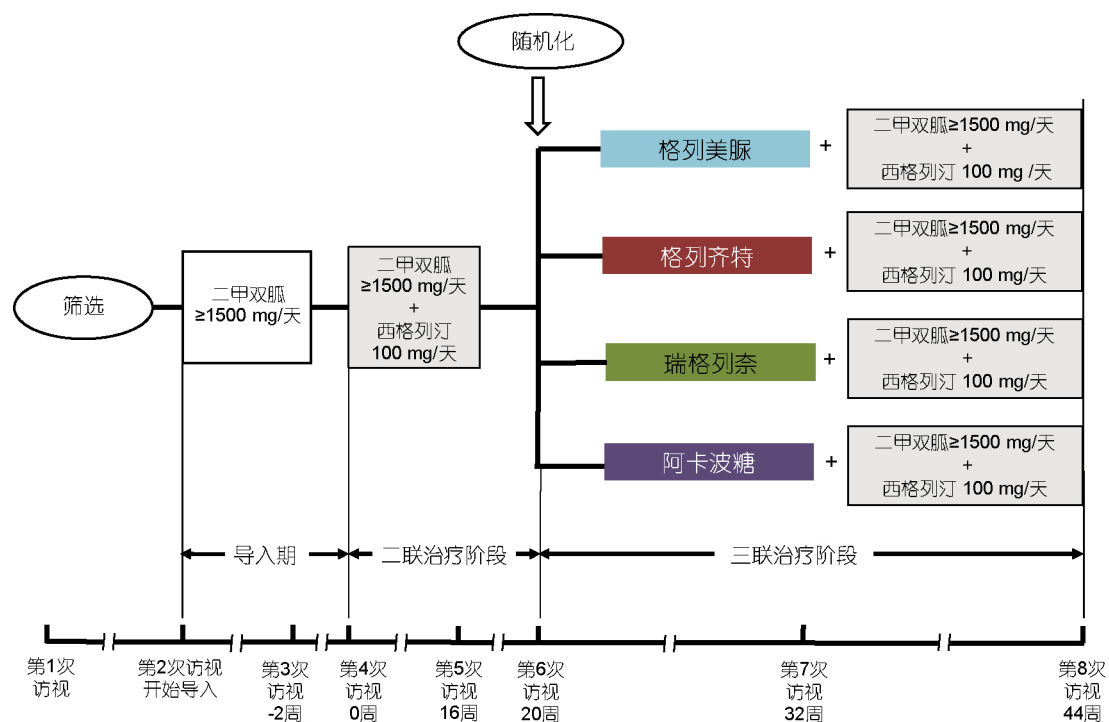


图1 试验方案示意图

HbA1c $\geq$ 7.0%且 $\leq$ 10.0%的患者进入2周的二甲双胍导入期, 然后开始二甲双胍/西格列汀二联治疗。

(2) 第1阶段(二联治疗). 患者接受稳定剂量的二甲双胍/西格列汀(Januvia, Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty Ltd, 澳大利亚)二联治疗20周(二甲双胍 $\geq$ 1500 mg/天+西格列汀100 mg/天). 第16周达到HbA1c目标($<$ 7.0%)的患者被视为早期完成者, 并且在第20周结束研究. 第16周HbA1c $\geq$ 7.0%且 $\leq$ 10.0%以及第20周空腹指尖血糖(FFSG) $\geq$ 7.2 mmol/L且 $\leq$ 15.6 mmol/L的患者可以进入随机。

(3) 第2阶段(三联治疗). 在第20周, 合格的患者将随机进入以下4个以二甲双胍/西格列汀为基础的治疗组之一: 格列美脲(Amaryl, Sanofi Aventis Pharmaceutical, 北京)、格列齐特(Diamicon MR, Servier (Tianjin) Pharmaceutical, 天津)、瑞格列奈(Fulaidi, Jiangsu Hansoh Pharmaceutical, 连云港)或阿卡波糖(Glucobay, Bayer HealthCare Company Ltd, 北京), 并再继续相应的三联治疗24周. 添加的第3种药物于第20周时起使用起始剂量, 然后在第20~32周的12周内由研究者自行决定进行剂量上调. 32周之后, 除非为了避免低血糖而下调药物剂量, 否则所有受试者将继续接受稳定剂量的三联治疗. 添加药物的剂量为: 格列美脲起始剂量1 mg/天, 最大剂量6 mg/天; 格列齐特起始剂量30 mg/天, 根据血糖控制情况可上调至120 mg/天; 瑞格列奈0.5 mg/次, 每天3次, 应在餐前30 min内服用, 根据血糖控制情况可上调至最大剂量16 mg/天; 阿卡波糖起始剂量50 mg/次, 每天3次, 最大剂量100 mg/次, 每天3次。

1.4 随机方法

研究中将使用由网络(因特网)和语音(电话)接口组成的交互式语音应答(电话)系统(interactive voice response system, IVRS)登记患者. 通过IVRS来最优化药物使用, 追踪患者入组和维持在研究中的情况, 并排除分配偏倚. 专设单独的IVRS用户手册为研究者解释IVRS的使用. 在筛选访视获得知情同意后, 患者将会在IVRS系统注册并分配基线编号. 进入第2阶段(第20周)时, 满足所有入选标准并且没有违反任何排除标准的患者将获得分配编号并随机分配进入三联治疗组之一(通过拨打IVRS). 所有申办方提供的药物分配均需联系IVRS. 未进行基于年龄、性别或其他特征的分层。

1.5 研究评价

本研究的主要假设是对需要添加第3种口服降糖药物治疗的中国2型糖尿病患者, 在二甲双胍/西格列汀治疗基础上添加格列齐特、瑞格列奈或阿卡波糖, 与添加格列美脲相比, 治疗24周后HbA1c的降低为非劣效。

主要疗效终点是与三联治疗开始时(第20周)相比, 治疗结束时(第44周)HbA1c的降幅. 次要疗效终点是二联治疗阶段、三联治疗阶段及整个研究过程中患者HbA1c $<$ 7.0%的达标率. 也对二甲双胍/西格列汀二联治疗添加或不添加第3种药物进行安全性评估。

体格检查数据、报告的不良事件、血生化分析、血液学检查、尿液分析、尿妊娠试验、心电图(electrocardiogram, ECG), 以及由各研究中心实验室使用肾脏病饮食改良(modification of diet in renal disease study, MDRD)公式计算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)将用于评估治疗的安全性及耐受性。

特殊关注的临床不良事件包括低血糖和预先设定的胃肠道不良事件(包括腹泻、恶心、腹痛和呕吐). 低血糖的具体评价和处理见网络版补充材料2。

HbA1c检测由中心实验室(Quest Diagnostics, Inc., 上海)进行. 实验室安全性评价检测由各研究中心进行. 研究开始之前, ECGs由各研究中心医生记录和审阅报告。

1.6 统计分析方法

统计分析应用的软件为SAS软件包9.2版。

(1) 全分析集(FAS)人群. 纳入全分析集的患者为: (i) 入组后(对于第1阶段和第1+第2阶段分析)或随机分组后(对于第2阶段分析)至少接受过1次研究药物治疗; (ii) 无论是基线还是基线后(对于第1阶段和第1+第2阶段分析, 基线是指第0周; 对于第2阶段分析, 基线是指第20周), 至少有1次研究终点检测结果。

(2) 符合方案(PP)人群. PP人群中不包括认定为有严重违反方案的患者. 因为根据临床评估结果, 这可能潜在影响或混淆疗效检测的差异. 严重违反方案的最终判定将在数据库揭盲及进行单独记录之前进行, 因此PP人群的构成在此时最终确定。

(3) 所有接受治疗患者(APaT)人群. 每一阶段的

APaT人群包括所有在相应阶段接受至少一次研究药物的入组人群(如第1阶段接受二甲双胍/西格列汀二联治疗,第2阶段接受二甲双胍/西格列汀二联治疗+第三种降糖药物)。这些患者根据接受的研究药物纳入相应治疗组。

本研究的主要终点采用约束性纵向数据分析(cLDA)模型分析,该分析模型中对治疗、时间(单位:周)、研究中心,以及治疗和时间的交互作用进行校正。根据这一模型,对治疗组间在给定时间点相比基线的平均变化量上的差异进行估算和检验。采用非结构性的协方差矩阵对重复检测结果的相关性进行建模。主要终点分析时不对缺失数据进行估算。次要疗效终点用点估算值和95%置信性区间进行描述性统计;评估达标情况时采用末次观测值结转(last observation carried forward, LOCF)法来估算基线之后的缺失值。关于FAS、PP及APaT人群的详细信息及本研究中应用的统计方法见网络版附表1和网络版补充材料3。

2 结果

共筛选7880例患者,排除2345例不符合入排标准的患者后,5535例患者纳入研究,接受二甲双胍/西

格列汀二联治疗。4907例患者(88.7%)完成了20周的二联治疗阶段(第1阶段)。2202例患者在治疗第16周HbA1c $\geq 7.0\%$ 且 $\leq 10.0\%$ 、第20周FFSG ≥ 7.2 mmol/L且 ≤ 15.6 mmol/L,被随机分配至格列美脲组($n=551$)、格列齐特组($n=552$)、瑞格列奈组($n=546$)或阿卡波糖组($n=553$)。2012例患者(91.4%)完成了24周的三联治疗(第2阶段)(图2)。根据预先设定的定义,二联治疗阶段中12例患者及三联治疗阶段7例患者从FAS人群中排除。

二联治疗阶段(第0周,二联治疗开始时)及三联治疗阶段(第20周,三联治疗开始时)患者的基线特征如表1所示。开始三联治疗时4组间基线特征具有可比性。

2.1 二联及三联治疗的疗效

(1) 二联治疗。二联治疗阶段结束时,二甲双胍平均日剂量1555.2 mg,西格列汀平均日剂量99.9 mg。二甲双胍/西格列汀二联治疗能使患者HbA1c平均降低0.85%。二联治疗阶段5523例患者(FAS人群)中有2449例患者(44.3%)HbA1c达标($<7.0\%$)。

二联治疗阶段HbA1c达标率的亚组分析数据见

表1 二联治疗及三联治疗阶段患者的基线特征(FAS人群)^{a)}

	二联治疗阶段		三联治疗阶段			
	合计	合计	格列美脲	格列齐特	瑞格列奈	阿卡波糖
例数(n)	5523	2195	549	550	545	551
年龄(岁)	53.1 (9.9)	52.9 (10.0)	53.5 (9.8)	53.3 (9.9)	52.1 (9.9)	52.6 (10.2)
性别						
男	3287 (59.5%)	1206 (54.9%)	296 (53.9%)	303 (55.1%)	295 (54.1%)	312 (56.6%)
女	2236 (40.5%)	989 (45.1%)	253 (46.1%)	247 (44.9%)	250 (45.9%)	239 (43.4%)
身高(cm)	166.0 (8.1)	165.7 (8.2)	165.5 (8.3)	165.7 (7.9)	165.7 (8.4)	165.8 (8.2)
体重(kg)	71.3 (12.2)	71.2 (12.6)	71.1 (12.1)	71.0 (12.6)	71.4 (12.9)	71.2 (13.0)
BMI (kg/m ²)	25.8 (3.3)	25.8 (3.4)	25.9 (3.3)	25.8 (3.5)	25.9 (3.3)	25.7 (3.4)
糖尿病病程(年)	4.9 (4.4)	5.8 (4.5)	5.8 (4.4)	5.5 (4.2)	5.7 (4.8)	5.9 (4.6)
基线HbA1c%	8.03 (0.83)	7.72 (0.75)	7.68 (0.74)	7.78 (0.80)	7.74 (0.73)	7.70 (0.72)
基线HbA1c分层						
$\geq 7.0\%$ to $<8.0\%$	2876 (52.1%)	1493 (68.0%)	377 (68.7%)	361 (65.6%)	365 (67.0%)	390 (70.8%)
$\geq 8.0\%$ to $<9.0\%$	1793 (32.5%)	541 (24.6%)	143 (26.0%)	136 (24.7%)	143 (26.2%)	119 (21.6%)
$\geq 9.0\%$ to $<10.0\%$	854 (15.5%)	161 (7.3%)	29 (5.3%)	53 (9.6%)	37 (6.8%)	42 (7.6%)

a) 数据以例数(%)或均数(SD)表示。BMI: body mass index, 体质指数

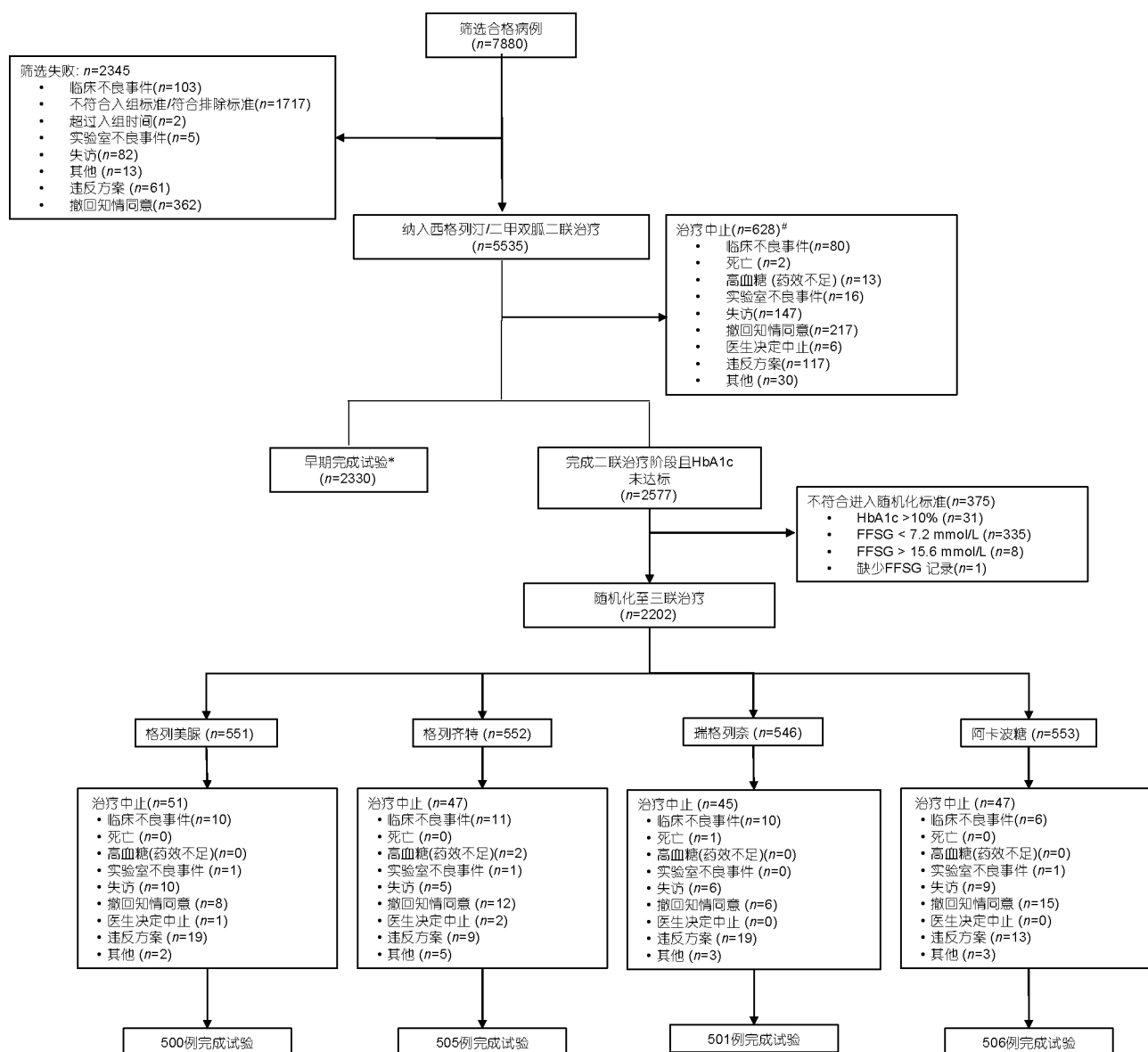


图2 试验流程

*: 第16周时, HbA1c达标(<7.0%)的患者视作早期完成试验; #: 119例患者在中止二联治疗之前HbA1c达标(<7.0%)

表2. 男性达标率为47.0%(95% CI: 45.3%, 48.7%), 女性达标率为40.4%(95% CI: 38.4%, 42.4%). 按糖尿病病程分层: 病程<1年、1~5年及>5年的患者HbA1c达标率呈下降趋势, 分别为61.0%(95% CI: 58.1%, 64.0%), 46.5%(95% CI: 44.4%, 48.5%)及34.0%(95% CI: 32.0%, 35.9%). 按基线HbA1c分层: 基线<8.0%, ≥8.0%且<9.0%及≥9.0%的患者HbA1c达标率同样呈下降趋势, 分别为61.5%(95% CI: 59.7%, 63.3%), 31.3%(95% CI: 29.2%, 33.5%)及13.8%(95% CI: 11.5%, 16.1%). 这两个下降

趋势均提示, 及时起始二联治疗可有效控制血糖. 进一步的logistic回归分析探讨HbA1c达标率的独立预测因素, 结果提示男性、病程较短(<1年)、基线HbA1c较低(<8.0%)的患者更容易在二联治疗阶段达标(HbA1c<7.0%)(图3A).

(2) 三联治疗. 随机进入三联治疗阶段的患者添加第3种口服降糖药物能进一步降低HbA1c 0.59%, 因而整个研究阶段(第1阶段+第2阶段)的总体HbA1c达标率为62.3%. 研究结束时各药物平均日剂量如下: 在

表 2 二联及三联治疗阶段各亚组HbA1c达标率(FAS人群)^{a)}

亚组	二联治疗阶段		三联治疗阶段			
	合计	合计	格列美脲	格列齐特	瑞格列奈	阿卡波糖
性别						
男	47.0% (45.3%, 48.7%)	48.0% (45.2%, 50.8%)	52.7% (47.0%, 58.4%)	49.2% (43.5%, 54.8%)	47.5% (41.8%, 53.2%)	42.9% (37.5%, 48.4%)
女	40.4% (38.4%, 42.4%)	42.0% (38.9%, 45.0%)	43.9% (37.8%, 50.0%)	46.6% (40.3%, 52.8%)	40.0% (33.9%, 46.1%)	37.2% (31.1%, 43.4%)
BMI						
≤25 kg/m ²	45.4% (43.4%, 47.4%)	49.0% (45.7%, 52.2%)	51.2% (44.5%, 57.8%)	50.0% (43.8%, 56.2%)	50.5% (43.8%, 57.1%)	44.2% (37.7%, 50.7%)
>25 kg/m ²	43.6% (41.8%, 45.3%)	42.7% (40.0%, 45.4%)	47.0% (41.7%, 52.4%)	46.3% (40.7%, 52.0%)	39.7% (34.4%, 45.0%)	37.9% (32.7%, 43.2%)
糖尿病病程						
<1年	61.0% (58.1%, 64.0%)	50.6% (44.5%, 56.6%)	59.2% (47.7%, 70.6%)	55.7% (44.1%, 67.4%)	38.7% (26.6%, 50.8%)	46.8% (34.4%, 59.2%)
1~5年	46.5% (44.4%, 48.5%)	44.5% (41.2%, 47.8%)	50.5% (43.7%, 57.3%)	42.7% (36.2%, 49.3%)	46.6% (40.3%, 53.0%)	38.4% (31.9%, 44.8%)
>5年	34.0% (32.0%, 35.9%)	44.6% (41.6%, 47.6%)	44.5% (38.6%, 50.4%)	50.4% (44.3%, 56.5%)	42.9% (36.7%, 49.1%)	40.7% (34.9%, 46.6%)
基线 HbA1c						
<8.0%	61.5% (59.7%, 63.3%)	54.4% (51.9%, 56.9%)	54.6% (49.6%, 59.7%)	58.4% (53.4%, 63.5%)	53.7% (48.6%, 58.8%)	51.0% (46.1%, 56.0%)
≥8.0%且<9.0%	31.3% (29.2%, 33.5%)	29.2% (25.4%, 33.0%)	38.5% (30.5%, 46.4%)	33.1% (25.2%, 41.0%)	25.9% (18.7%, 33.1%)	17.6% (10.8%, 24.5%)
≥9.0%	13.8% (11.5%, 16.1%)	14.9% (9.4%, 20.4%)	20.7% (5.9%, 35.4%)	15.1% (5.5%, 24.7%)	18.9% (6.3%, 31.5%)	7.1% (-0.6%, 14.9%)
年龄						
<65岁	44.3% (42.9%, 45.7%)	44.2% (42.0%, 46.5%)	47.7% (43.2%, 52.2%)	46.4% (41.9%, 50.9%)	43.3% (39.0%, 47.7%)	39.6% (35.3%, 44.0%)
≥65岁	44.9% (41.1%, 48.6%)	52.8% (46.8%, 58.8%)	54.8% (43.3%, 66.2%)	57.9% (46.8%, 69.0%)	51.0% (37.3%, 64.7%)	46.4% (34.6%, 58.1%)
合计	44.3% (43.0%, 45.7%)		48.6% (44.5%, 52.8%)	48.0% (43.8%, 52.2%)	44.0% (39.9%, 48.2%)	40.5% (36.4%, 44.6%)

a) 数据以百分比(95% CI)表示

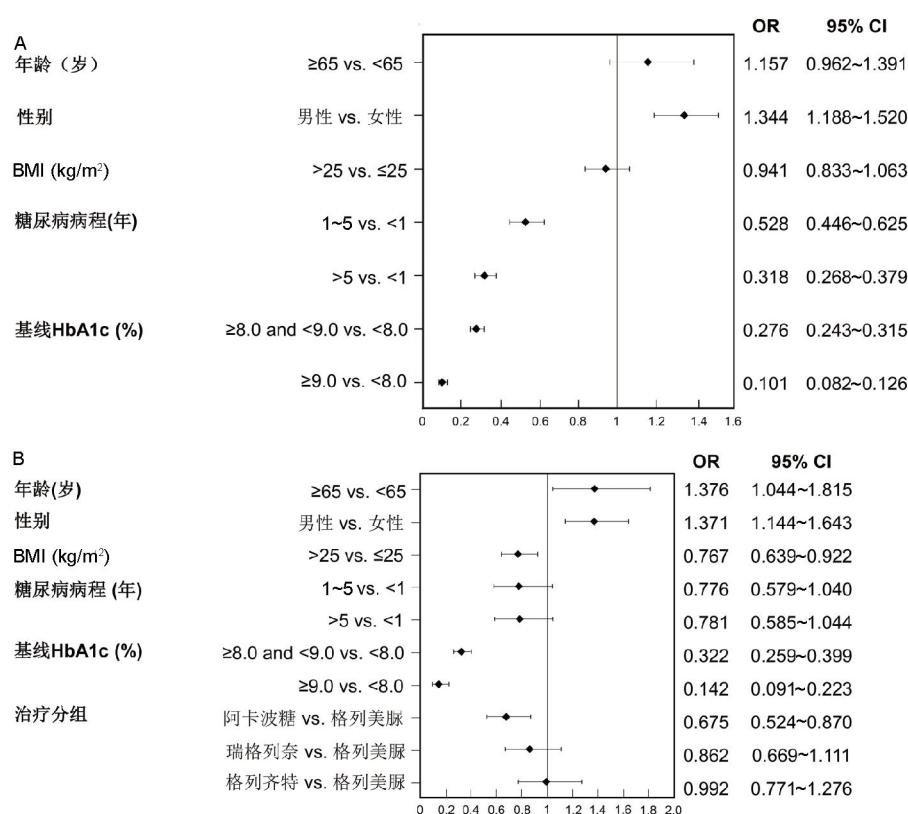


图3 独立预测HbA1c达标率的可能因素

A: 二联治疗阶段独立预测HbA1c达标率的可能因素; B: 三联治疗阶段独立预测HbA1c达标率的可能因素. OR: odd ratio, 比值比

1567.1 mg的二甲双胍及99.8 mg的西格列汀基础上, 分别添加格列美脲1.8 mg、格列齐特42.3 mg、瑞格列奈2.0 mg或阿卡波糖161.4 mg. 三联治疗阶段HbA1c平均降幅分别为格列美脲组0.65%、格列齐特组0.70%、瑞格列奈组0.61%、阿卡波糖组0.45%(图4A). 治疗组之间HbA1c下降的均值间差异如下: 格列齐特组对比格列美脲组为-0.05%(98.34% CI: -0.23%, 0.14%), 瑞格列奈组对比格列美脲组为0.03%(98.34% CI: -0.15%, 0.21%), 阿卡波糖组对比格列美脲组为0.19%(98.34% CI: 0.02%, 0.36%). 第三联药物使用格列齐特或瑞格列奈治疗24周后, HbA1c较基线的变化非劣效于第三联药物使用格列美脲, 而第三联药物使用阿卡波糖对比使用格列美脲未达到非劣效. 各组HbA1c的达标率分别为格列美脲组48.6%(95% CI: 44.5%, 52.8%)、格列齐特组48.0%(95% CI: 43.8%, 52.2%)、瑞格列奈组44.0%(95% CI: 39.9%, 48.2%)、阿卡波糖组40.5%(95% CI: 36.4%, 44.6%)(图4B). 格列美脲组、格列齐特组及

瑞格列奈组HbA1c的达标率相当. 加用格列美脲的三联治疗对比加用阿卡波糖的三联治疗更显著降低HbA1c(图4A)且达标率更高(图4B).

三联治疗阶段HbA1c达标率的亚组分析数据见表2. 男性达标率为48.0%(95% CI: 45.2%, 50.8%), 女性达标率为42.0%(95% CI: 38.9%, 45.0%). 按BMI分层: BMI≤25 kg/m²患者达标率为49.0% (95% CI: 45.7%, 52.2%); BMI>25 kg/m²患者达标率为42.7%(95% CI: 40.0%, 45.4%). 按年龄分层: 年龄<65岁的患者达标率为44.2%(95% CI: 42.0%, 46.5%); 年龄≥65岁的患者达标率为52.8%(95% CI: 46.8%, 58.8%). 另外, 基线(20周时)HbA1c分别为<8.0%, ≥8.0且<9.0%, 以及≥9.0%的患者, 添加第3种治疗药物后HbA1c的达标率分别为54.4%(95% CI: 51.9%, 56.9%), 29.2%(95% CI: 25.4%, 33.0%)及14.9%(95% CI: 9.4%, 20.4%). 基线HbA1c越高达标率越低的趋势与二联治疗阶段的发现一致, 再次提示及时进阶联合治疗可能更有利于血糖的控制.

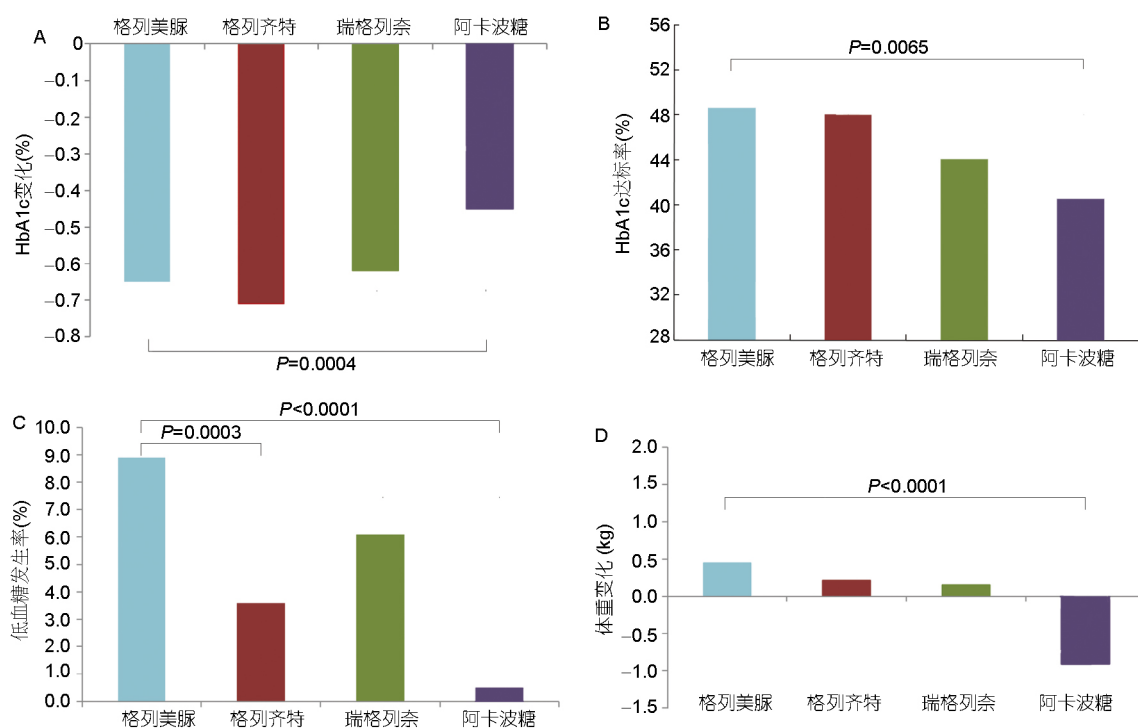


图4 三联治疗阶段HbA1c变化、HbA1c达标率、体重变化以及低血糖的发生率

A: 自随机化(第20周)至试验结束HbA1c变化的平均值; B: 三联治疗阶段HbA1c达标率; C: 三联治疗阶段低血糖的发生率; D: 自随机化(第20周)至试验结束的平均体重变化

logistic回归分析提示年龄较大(年龄 ≥ 65 岁)、男性、基线BMI较低($\leq 25 \text{ kg/m}^2$)、基线HbA1c较低($< 8.0\%$)的患者更容易在三联阶段达标(HbA1c $< 7.0\%$),而三联方案中联合格列美脲与联合阿卡波糖相比也更容易达标(图3B)。

2.2 安全性分析

二联治疗阶段, 29.2%的患者报告了不良事件, 其中仅有4.1%考虑为药物相关不良事件(网络版附表2)。有两例考虑与药物相关的严重不良事件, 其中一例为肝功能异常, 另一例为药疹。研究过程中一共有3例死亡报告, 死亡原因分别是胆囊癌、胰腺癌及猝死。研究者判定所有这些死亡事件均与研究药物无关。

三联治疗阶段, 30.3%的患者报告了不良事件, 其中仅有4.6%考虑为药物相关不良事件(网络版附表2)。格列齐特组及阿卡波糖组总体不良事件及药物相关不良事件发生率低于格列美脲组, 而瑞格列奈组与格列美脲组相似。阿卡波糖组报告了一例药物相关严重不良事件(肝功能异常)。瑞格列奈组报告一例跌落致

死事件, 研究者判定这例事件与研究药物无关(网络版附表3)。

低血糖发生率是研究前预先确定的特殊关注临床不良事件之一。二联治疗阶段低血糖发生率为1.2%, 三联治疗阶段格列美脲组、格列齐特组、瑞格列奈组及阿卡波糖组低血糖的发生率分别为8.9%, 3.6%, 6.1%及0.5%。格列齐特组($P=0.0003$)及阿卡波糖组($P<0.0001$)低血糖发生率低于格列美脲组(图4C)。

在体重改变方面, 二甲双胍/西格列汀二联治疗后患者体重较基线降低0.27 kg。在三联治疗结束时, 格列齐特组(0.21 kg, $P=0.065$)及瑞格列奈组(0.15 kg, $P=0.161$)体重较基线改变不明显。格列美脲组体重较基线轻度增加0.45 kg($P<0.0001$), 而阿卡波糖组体重较基线轻度降低0.91 kg($P<0.0001$)(图4D)。

3 讨论

2型糖尿病是一种慢性疾病, 以进行性衰退的胰岛 β 细胞功能、持续存在的胰岛素抵抗, 以及其他异常病理生理机制包括肠促胰素受损等为特点^[18]。这些

复杂的病理生理机制导致了随疾病进展血糖控制进行性恶化. 这也使得大多数患者需要联合治疗来达到理想的血糖控制.

根据大多数指南的推荐, 起始二甲双胍治疗后HbA1c仍不达标的患者, 应及时加用其他降糖药物直至血糖达标(不管是定义为HbA1c<6.5%或<7.0%)^[7,8,10]. 但真实世界中, 大多数患者没有或不能达到指南推荐的血糖控制目标. 本研究发现, 5523例二甲双胍单药治疗效果不佳的患者平均糖尿病病程为4.9年. 这些患者的基线HbA1c水平为8.03%(范围为7.0%~10.0%), 其中48%的患者HbA1c水平≥8.0%. 在二甲双胍基础上加用西格列汀治疗16周, HbA1c平均降低0.85%, HbA1c达标率为44.3%, 平均体重降低0.27 kg. 二联治疗阶段药物相关不良事件发生率仅为4.1%. 其他研究中, 在二甲双胍单药基础上加用SU类、格列奈类、TZD类或DPP-4i可以获得相似的HbA1c降幅(0.64%~0.97%)^[19]. 2型糖尿病患者通常存在β细胞功能和胰岛素分泌受损. 中国2型糖尿病患者β细胞功能受损较胰岛素敏感性降低更为显著^[20~23], 因此更需要精准作用于β细胞功能受损的治疗方法. DPP-4i具有葡萄糖依赖性的促进胰岛素分泌作用, 正可以针对中国2型糖尿病患者的主要病理生理缺陷. 同时, 在降糖药物联用的原则上指南建议选择作用机制互补, 且不良事件不重叠或重叠最少的药物联用, 以达到良好的血糖控制并将不良反应减至最低, 尤其是体重增加和低血糖方面的不良反应. 二甲双胍目前被公认为2型糖尿病治疗的一线起始药物, 其作用机制主要在于减少肝糖输出, 同时也可改善胰岛素敏感性^[24]. DPP-4i促进胰岛素分泌, 同时抑制胰高糖素分泌^[16]. 因此, 与二甲双胍联合SU相比, 二甲双胍和DPP-4i的联合提供了更综合的降糖益处、对体重的影响中性并较少低血糖发作. 从这个意义上说, 对于那些治疗过程中需要注意体重增加和低血糖风险的中国患者而言, 二甲双胍和DPP-4i是理想的联合方案选择.

实际上, 在二甲双胍之后加用第二个降糖药物也不一定能将所有患者的血糖降至达标水平. 既往的研究显示, 加用第2个口服降糖药物后通常只能获得HbA1c中等程度的进一步降低^[19,25,26]. 本研究也发现, 经过16周二甲双胍和西格列汀的二联治疗, HbA1c平均降幅0.85%, 但仍有55.7%的患者未达到HbA1c<7.0%. 本研究及既往其他研究的结果均强有力地证明对这

些患者加用降糖药物以进一步降低HbA1c使血糖达标的必要性. 然而在真实世界中, 虽然患者HbA1c已经达到指南建议应该进阶强化治疗的水平, 但是仅有少数人得到了强化治疗. 英国一项基于81573例2型糖尿病患者的回顾性队列研究显示, 使用两种或多种口服降糖药物的患者中超过50%的患者血糖控制不佳, 但这些患者超过7年以上才在现有方案基础上得到进一步强化治疗, 导致这些患者长期血糖控制不佳^[27]. 中国一项在238639名2型糖尿病患者中进行的类似的横断面调研显示, 33.57%的患者正在使用二联治疗, 其中只有1/3(33.63%)的患者HbA1c达标. 然而, 只有7.99%的患者接受三联口服药物治疗^[12]. 本研究对二甲双胍/西格列汀控制不佳的患者及时加用相对低剂量的第3种口服降糖药物, 无论加用的是哪一种药物, 患者HbA1c在治疗24周后进一步降低0.59%. 尽管加用的第3种药物使用剂量较低, 但三联阶段不同治疗组的HbA1c平均降幅达到0.45%~0.65%. 在二甲双胍/西格列汀的基础上无论加用格列齐特还是瑞格列奈, 其降糖疗效均非劣效于加用格列美脲. 二甲双胍/西格列汀治疗基础上加用格列美脲或格列齐特的三联口服药物治疗方案达到的HbA1c降幅以及HbA1c达标率与一项近期发表的研究事后分析结果类似. 这项事后分析显示, 在6个月的二甲双胍加用西格列汀或者加用甘精胰岛素二联治疗血糖控制不佳的患者中, 经过12周的二甲双胍加西格列汀和甘精胰岛素的三联治疗后, 患者HbA1c达标率可达50%^[28]. 本研究的数据提示, 在二甲双胍/西格列汀二联基础上加用格列美脲或格列齐特的口服药三联治疗达到的HbA1c降幅与含基础胰岛素的三联治疗方案具有可比性. 本研究的亚组数据以及进一步的logistic回归分析显示, 不管在二联还是在三联治疗阶段, 随着基线HbA1c的增加HbA1c达标率降低的趋势一致, 而基线HbA1c更低的患者达标(HbA1c<7.0%)可能性更高. 这些数据提示, 早期及时启动二联及三联治疗能够有效改善血糖控制, 这也为最近刚刚发表的ADA指南提供了支持证据. 在这个最新的指南中建议, 为了更迅速达标, 当HbA1c≥9%时起始二联治疗; 如果二联治疗3个月血糖仍未达标, 应该开始三药联合治疗^[7].

本研究中所有患者依从性良好. 研究结束时, 格列美脲组体重轻度增加0.45 kg, 而阿卡波糖组体重减少0.91 kg. 与其他三联口服药物治疗研究的结果^[13,29~32]

相比, 本研究的三联治疗阶段所有治疗组的不良事件发生率均相对较低(30.3%), 尤其是药物相关不良事件发生率低(4.6%)。研究特殊关注的不良事件低血糖的发生率在格列美脲、格列齐特、瑞格列奈和阿卡波糖组分别为8.9%, 3.6%, 6.1%和0.5%。阿卡波糖属于 α 糖苷酶抑制剂, 其低血糖发生率较SU和格列奈类降糖药低很容易理解。值得关注的是, 本研究中加入SU(格列美脲和格列齐特)的三联治疗方案低血糖发生率相对较低。这可能与本研究中第3种加用的药物未调至最大剂量有关。

比较本研究中二甲双胍/西格列汀二联治疗基础上加用的第3种不同口服降糖药物, 发现格列美脲、格列齐特、瑞格列奈组的HbA1c达标率相似。与此同时, 与格列美脲组相比, 格列齐特组的低血糖发生率更低。这一发现与既往研究^[33,34]一致。另一方面, 虽然加用阿卡波糖的三联治疗与加用格列美脲组相比降糖疗效和达标率较低, 但在体重下降和低血糖发生率上的获益值得关注。虽然无法根据本研究得出在二甲双胍/西格列汀的二联治疗之上加用哪一种药物最佳的结论, 但相信这些头对头的对比数据对医生和患者共同做出及时联合治疗的决定很有意义。

本研究的主要优势是头对头、前瞻、随机平行组的试验设计, 样本量大, 研究中比较的降糖药物是全球最常用的降糖药物。这样的设计可以第一次直接比较二甲双胍/西格列汀为基础的这些三联口服药物的安全性和有效性。虽然许多权威机构推荐对口服二联药物治疗不达标的患者加用胰岛素治疗, 或者胰岛素与二甲双胍进行二联治疗, 但是要实现及时起始胰岛素治疗也面临着来自于患者或医生的许多实际操作以及文化上的障碍, 包括对低血糖和体重增加的担心以及资源问题等^[35,36]。正如在一项超过80000名2型糖尿病患者参与的回顾性队列研究中清晰显示, 患者在二联治疗的基础上, 无论是加用口服降糖药物或加

用胰岛素进行强化治疗, 至少需要7.2年^[27]。而缺乏关于三联口服降糖药物治疗的明确共识和坚实的比较证据可能是造成临床惰性以及医生不愿意处方三联口服降糖药物的部分原因。这正是本研究组设计这一比较有效性研究以提供真实世界临床证据的动力和目的。本研究显示, 对大多数血糖水平中等程度升高的患者, 及时加用二联或三联口服药物治疗能够使患者成功达标(HbA1c<7.0%)且不良事件相对较少。这使得联合第3种口服降糖药物治疗成为使用胰岛素治疗的替代选择, 以避免患者长期暴露于本可避免的高血糖状态。

本研究存在以下局限性。(i) 目前公认不同人种对降糖药物的反应可能不同。本研究在中国进行, 研究结果来自于中国人群, 因此不能直接推广至其他人群。(ii) 24周的治疗时长已经足够验证本研究的主要假设, 但是对于评价本研究中各种联合治疗的持久效应, 这一时长相对较短。(iii) 本研究结束时所添加的第3种药物的平均剂量相对较低。可合理推测, 如果这些药物剂量更高, 可能可以带来更高的HbA1c达标率, 但也可能伴随出现低血糖发作的增多和体重增加。另一方面, 医生会根据自身经验调整降糖药物剂量。因此, 本研究的发现实际上反映了中国的真实临床实践, 证明了第3种添加药物在相对较低剂量下的有效性和安全性。(iv) 有些口服降糖药物比如SGLT-2i和TZD类药物并未纳入在本研究中。

综上所述, 本研究提供了在二甲双胍/西格列汀二联治疗控制不佳的2型糖尿病患者中, 加用第3种口服降糖药物的有效性和安全性的比较有效性证据。在以二甲双胍/西格列汀为基础的二联治疗上, 及时加用第3种口服降糖药物包括格列美脲、格列齐特、瑞格列奈或阿卡波糖, 在大多数患者中有良好的降糖疗效、体重变化少、低血糖发生率低、耐受性良好, 带来临床获益。

致谢 中华医学会在本研究伦理规范方面提供意见及进行监管, 并为参加研究的237个中心提供沟通协调的支持; 中山大学对所有研究者提供临床试验管理规范(good clinical practice, GCP)培训; 美国北卡罗来纳大学John B. Buse教授在文章准备过程中提供建设性的讨论意见; 英国牛津大学Rury R. Holman教授提供研究执行过程中的建议及对研究结果分析的建设性意见; 美斯达(上海)医药开发有限公司的闻增玉统计师对研究结果进行统计, 以及所有参与研究的患者及研究者(网络版补充材料1)的支持和投入, 在此一并致谢。

参考文献

- 1 International Diabetes Federation. International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 7th ed. 2015
- 2 Lancet . Principles to guide type 2 diabetes care in the USA. *Lancet*, 2014, 384: 1822
- 3 Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. *JAMA*, 2013, 310: 948
- 4 Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators . Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2015, 386: 743–800
- 5 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998, 352: 837–853
- 6 Holman R R, Paul S K, Bethel M A, et al. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, 359: 1577–1589
- 7 American Diabetes Association . 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. *Dia Care*, 2017, 40: S64–S74
- 8 Inzucchi S E, Bergenstal R M, Buse J B, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*, 2015, 58: 429–442
- 9 National Institute for Care and Health Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. 2015
- 10 Weng J, Ji L, Jia W, et al. Standards of care for type 2 diabetes in China. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32: 442–458
- 11 McIntosh B, Cameron C, Singh S R, et al., Choice of therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and a sulphonylurea: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. *Open Med*, 2012, 6: e62–e74
- 12 Ji L N, Lu J M, Guo X H, et al. Glycemic control among patients in China with type 2 diabetes mellitus receiving oral drugs or injectables. *BMC Public Health*, 2013, 13: 602
- 13 Barnett A H, Charbonnel B, Moses R G, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in triple oral therapy regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin*, 2015, 31: 1919–1931
- 14 Downes M J, Bettington E K, Gunton J E, et al. Triple therapy in type 2 diabetes; a systematic review and network meta-analysis. *PeerJ*, 2015, 3: e1461
- 15 Levin P A. Practical combination therapy based on pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2016, 9: 355–369
- 16 Drucker D J, Nauck M A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*, 2006, 368: 1696–1705
- 17 Hampp C, Borders-Hemphill V, Moeny D G, et al. Use of antidiabetic drugs in the U.S., 2003–2012. *Dia Care*, 2014, 37: 1367–1374
- 18 Kahn S E, Cooper M E, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet*, 2014, 383: 1068–1083
- 19 Phung O J, Scholle J M, Talwar M, et al. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA*, 2010, 303: 1410
- 20 Bi Y, Zeng L, Zhu D, et al. Association of β -cell function and insulin sensitivity with fasting and 2-h plasma glucose in a large Chinese population. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14: 174–180
- 21 Lin J D, Chen Y L, Hsu C H, et al. Beta-cell function and insulin sensitivity at various degrees of glucose tolerance in Chinese subjects. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 100: 391–397
- 22 Hong J, Gu W Q, Zhang Y F, et al. The interplay of insulin resistance and β -cell dysfunction involves the development of type 2 diabetes in Chinese obesities. *Endocrine*, 2007, 31: 93–99
- 23 Xiao J, Weng J, Ji L, et al. Worse pancreatic β -cell function and better insulin sensitivity in older Chinese without diabetes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2014, 69: 463–470
- 24 DeFronzo R A, Barzilai N, Simonson D C. Mechanism of metformin action in obese and lean noninsulin-dependent diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991, 73: 1294–1301
- 25 Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2012, 344: e1369–e1369
- 26 Scheen A J. A review of gliptins for 2014. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16: 43–62
- 27 Khunti K, Wolden M L, Thorsted B L, et al. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care*, 2013, 36: 3411–3417
- 28 Chan J C N, Aschner P, Owens D R, et al. Triple combination of insulin glargine, sitagliptin and metformin in type 2 diabetes: the EASIE post-hoc analysis and extension trial. *J Diabetes Complications*, 2015, 29: 134–141

- 29 Owens D R, Swallow R, Dugi K A, et al. Efficacy and safety of linagliptin in persons with Type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study1. *Diabetic Med*, 2011, 28: 1352–1361
- 30 Moses R G, Kalra S, Brook D, et al. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of saxagliptin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin plus a sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16: 443–450
- 31 Hermansen K, Kipnes M, Luo E, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab*, 2007, 9: 733–745
- 32 Liu S C, Chien K L, Wang C H, et al. Efficacy and safety of adding pioglitazone or sitagliptin to patients with type 2 diabetes insufficiently controlled with metformin and a sulphonylurea. *Endocr Pract*, 2013, 19: 980–988
- 33 Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest*, 2004, 34: 535–542
- 34 Chan S P, Colagiuri S. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and hypoglycemic safety of gliclazide versus other insulinotropic agents. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 110: 75–81
- 35 Peyrot M, Rubin R R, Lauritzen T, et al. Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the cross-national diabetes attitudes, wishes, and needs (DAWN) study. *Diabetes Care*, 2005, 28: 2673–2679
- 36 Ng C J, Lai P S M, Lee Y K, et al. Barriers and facilitators to starting insulin in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Int J Clin Pract*, 2015, 69: 1050–1070



翁建平, 中山大学附属第三医院内分泌与代谢病学科教授, 广东省糖尿病防治重点实验室主任。翁建平教授在原南京铁道医学院(现东南大学医学院)获得学士学位, 在原中山医科大学(现中山大学中山医学院)获得硕士及博士学位, 曾在瑞典隆德马尔默大学医院内分泌科担任研究员。翁教授的研究兴趣集中在内分泌学、代谢性疾病及糖尿病遗传学等, 在国际学术期刊上发表论文超过110篇, 其中包括*Lancet*, *Molecular Endocrinology*, *Endocrinology*, *Human Genetics*, *Diabetes*, *Diabetes Care*等业内著名专业期刊。先后承担了国家自然科学基金、国家高技术研究发展计划(863计划)、国家卫计委和教育部项目。担任《中华糖尿病杂志》主编、《中华医学杂志》英文版副主编; *Diabetes*及*Journal of Internal Medicine*杂志中国大陆编委; 中华医学会糖尿病学分会主任委员(2012~2015年)。近年获得多项荣誉, 包括: 2010年获得国家杰出青年科学基金, 2012年获聘教育部长江学者特聘教授, 2013年获得广东省百名南粤杰出人才(南粤百杰)。



母义明, 现任中国人民解放军总医院内分泌科主任、中华医学会内分泌学分会主任委员、中国医师协会内分泌与代谢病分会副主任委员。母教授2014年获得中华医学会内分泌学分会杰出贡献奖。母教授在国内完成基础医学教育后, 赴日本从事分子医学研究并获得日本国立九州大学医学博士学位。在国内外医学期刊发表论文超过400余篇, 覆盖糖尿病、糖代谢、胰岛 β 细胞及干细胞生物学等相关领域。



贾伟平, 现任上海交通大学附属第六人民医院内分泌代谢科教授、上海市糖尿病临床医学中心主任、上海市糖尿病重点实验室主任和上海市糖尿病研究所所长。贾伟平教授为现任中华医学会糖尿病学分会主任委员、《中华内科学杂志》主编, *Lancet Diabetes Endocrinology & Diabetes* 杂志编委会成员。贾教授的研究兴趣包括糖尿病各大领域、肥胖及代谢异常, 从基因、分子生物学到疾病管理, 尤其是转化医学的研究。在国内外学术期刊发表论文400余篇, 其中在国外学术期刊发表论文100余篇, 包括 *British Medical Journal*, *Journal of the American College of Cardiology*, *Diabetes*, *Diabetes Care*, *Diabetologia*, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *American Journal of Psychiatry* 及 *Obesity Review* 等国际业内著名期刊。研究基金项目包括: 国家自然科学基金、国家重点基础研究发展计划(973计划)、国家高技术研究发展计划(863计划) 及欧洲糖尿病研究协会项目, 同时担任美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)项目的共同研究者。