



二肽基肽酶-4抑制剂在我国2型糖尿病全程管理中的应用

陆菊明*

中国人民解放军总医院内分泌科, 北京 100853

* 联系人, E-mail: lujuming301@126.com

收稿日期: 2018-05-21; 接受日期: 2018-06-22; 网络版发表日期: 2018-08-08

摘要 中国糖尿病治疗领域面临严峻挑战, 需要新的治疗手段进行全面管理. 二肽基肽酶IV (DPP-4)抑制剂可改善胰岛细胞功能, 促进胰岛素分泌, 抑制胰高血糖素分泌, 并且不增加低血糖发生和体重增加的风险. 无论是饮食、运动控制不佳的基础上单药治疗, 或是与二甲双胍、磺脲类药物、噻唑烷二酮类药物或胰岛素联合应用, DPP-4抑制剂均能持续有效地降低糖化血红蛋白、空腹和餐后血糖. DPP-4抑制剂与二甲双胍早期联合, 在治疗机制上互补, 成为2型糖尿病治疗的理想方案. 本文对DPP-4抑制剂在治疗中国2型糖尿病人群的疗效和安全性研究进展做简要综述.

关键词 二肽基肽酶-4抑制剂, 2型糖尿病, 疗效, 安全性, 中国人群

随着中国城市化、老龄化的进展与人民生活水平的提高, 中国糖尿病治疗领域面临严峻挑战. 美国医学杂志(*JAMA*)2017年发表的文章显示, 目前中国成年糖尿病患病率为10.9%, 绝大部分为2型糖尿病, 需要新的治疗手段进行全面管理^[1]. 在众多的治疗措施中, 能够长久、稳定地控制血糖达标的药物或方案才能给患者带来最大受益. 治疗方案应该有助于改善和恢复胰岛细胞功能, 而不是单纯刺激胰岛素的释放.

内源性胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)是回肠内分泌细胞分泌的一种脑肠肽, 可在高血糖浓度下刺激胰岛素的分泌, 并通过抑制胃排空、减少肠蠕动、抑制胰高血糖素释放、促进胰岛β细胞增殖分化等生理作用改善或治疗2型糖尿病. 二肽

基肽酶(DPP-4)是一种细胞表面的丝氨酸蛋白酶, 可快速降解GLP-1使其失活. DPP-4抑制剂的作用机制是通过抑制DPP-4的活性, 增加体内GLP-1的浓度, 延长其降糖作用时间, 从而达到控制血糖效果. DPP-4抑制剂保护胰岛β细胞功能, 改善HOMA-β指标^[2,3]. 当血糖降低时, 其促进胰岛素分泌和抑制胰高血糖素分泌的效应逐渐减弱, 从而避免发生低血糖. DPP-4抑制剂的重要性在最新版的美国糖尿病学会(American Diabetes Association, ADA)、欧洲糖尿病研究协会(European Association for the Study of Diabetes, EASD)、美国临床内分泌医师协会(American Association of Clinical Endocrinologists, AACE)等2型糖尿病指南及中华医学会糖尿病学分会发布的《中国2型糖尿病防治指南》

引用格式: 陆菊明. 二肽基肽酶-4抑制剂在我国2型糖尿病全程管理中的应用. 中国科学: 生命科学, 2018, 48: 926-934

Lu J M. Use of dipeptidyl peptidase IV inhibitor in the comprehensive management of type 2 diabetes mellitus in Chinese population (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2018, 48: 926-934, doi: [10.1360/N052018-00124](https://doi.org/10.1360/N052018-00124)

(2017版)中均有强调^[4]。《中国2型糖尿病防治指南》推荐DPP-4抑制剂作为与二甲双胍联合用药的主要药物之一。DPP-4抑制剂可改善 β 细胞功能,使其对葡萄糖的敏感性增加,促进胰岛素分泌,并且不增加低血糖发生的风险。

西格列汀自上市以来,已成为全球和国内应用最广泛的DPP-4抑制剂,并积累了最为充分的循证证据。它是一个高度选择性的DPP-4抑制剂,可延长内源性GLP-1活性达24 h,以此发挥有益的生物学效应。西格列汀于2009年在中国上市,此后,沙格列汀、维格列汀、利格列汀、阿格列汀及复方制剂相继在中国上市(表1)。

1 DPP-4抑制剂单药治疗疗效及安全性分析

一项在中国、印度及韩国进行的西格列汀单药的随机、双盲、安慰剂对照的临床研究中,入选530例(其中中国245例)单纯饮食、运动不能控制的2型糖尿病患者($7.5\% \leq \text{HbA1c} \leq 11.0\%$)。患者随机接受西格列汀100 mg qd或安慰剂治疗18周。减去安慰剂效应后,西格列汀使受试者的HbA1c降低1.0%,空腹血糖降低1.7 mmol/L,餐后2 h血糖降低3.1 mmol/L,均达统计学差异。尤其对于HbA1c基线水平 $\geq 10\%$ 的患者,HbA1c的降幅更大(1.4%)。西格列汀组的血糖达标率($\text{HbA1c} < 7.0\%$)显著高于安慰剂组(20.6% vs. 5.3%)。另外,西格列汀组的 β 细胞功能和胰岛素敏感指标显著改善。安全性方面,患者对西格列汀的耐受性良好,两组药物相关性不良事件发生率分别为2.8%及1.7%,且均

无低血糖报告^[5]。

Pan等人^[6]的研究中入选568例成年未应用降糖药物治疗的2型糖尿病患者,按照1:1随机接受沙格列汀5 mg qd或安慰剂。治疗24周,沙格列汀显著降低HbA1c,与安慰剂相比相差0.5%。沙格列汀组HbA1c达标率($< 7.0\%$)显著高于安慰剂组(45.8% vs. 28.8%)。治疗组和对照组均报道较低的低血糖发生率(1.8% vs. 0.7%)和小幅度的体重减轻(0.32 kg vs. 1.14 kg)。

另一项随机化的临床试验证实了在未经药物治疗的2型糖尿病患者中,维格列汀单药(50 mg bid)降低HbA1c非劣效于阿卡波糖(最大300 mg/日),且维格列汀对体重的改变影响更小。两组均无低血糖事件报道^[7]。

Wu等人^[8]评估了57例未经药物治疗的2型糖尿病患者随机接受利格列汀5 mg qd和安慰剂治疗12周的疗效,利格列汀组HbA1c、随机血糖和餐后2 h血糖分别降低1.2%, 0.98和2.02 mmol/L,其降幅均显著高于对照组(分别为0.4%, 0.32和0.97 mmol/L)。两组的不良事件发生率相当。同样,Chen等人^[9]报道了利格列汀单药治疗300例亚洲2型糖尿病患者(87%为中国患者),相比安慰剂组,HbA1c下降0.5%,且未见明显的低血糖或体重变化风险。

2 DPP-4抑制剂联合治疗方案疗效及安全性分析

2.1 DPP-4抑制剂与二甲双胍联合

Yang等人^[10]评估了395例应用二甲双胍血糖控制不佳的中国2型糖尿病患者($7.5\% \leq \text{HbA1c} \leq 11.0\%$)加用

表 1 已上市的DPP-4抑制剂

	药品名称	商品名	规格	中国上市时间
单方	磷酸西格列汀片	捷诺维	25, 50, 100 mg	2009
	沙格列汀片	安立泽	2.5, 5 mg	2011
	维格列汀片	佳维乐	50 mg	2011
	利格列汀片	欧唐宁	5 mg	2013
	苯甲酸阿格列汀片	尼欣那	6.25, 12.5, 25 mg	2013
复方	西格列汀二甲双胍片	捷诺达	50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg	2012
	维格列汀二甲双胍片	宜合瑞	50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg	2014
	利格列汀二甲双胍片	欧双宁	2.5 mg/500 mg, 50 mg/850 mg, 2.5 mg/1000 mg	2017
	沙格列汀二甲双胍缓释片	安立格	2.5 mg/1000 mg, 5 mg/500 mg, 5 mg/1000 mg	2017

西格列汀100 mg qd治疗24周的疗效,与安慰剂组相比,西格列汀组HbA1c降低0.9%,空腹血糖平均降低1.2 mmol/L,餐后2 h血糖降低1.9 mmol/L。西格列汀组达到HbA1c<7.0%及<6.5%目标的比例显著增高,分别是安慰剂组的6.2及6倍。两组总的不良反应和低血糖发生率相当。西格列汀组体重略有增加,安慰剂组无改变,两组体重相差0.5 kg。Ji等人^[11]将744例中国2型糖尿病患者随机分组,接受安慰剂、不同剂量的二甲双胍或西格列汀单药或者两者联合。结果显示,西格列汀联合二甲双胍治疗具有最强的降糖效果,且呈剂量依赖作用。西格列汀50 mg bid联合二甲双胍850 mg bid使基线HbA1c降低1.83%,且HbA1c达标率(<7.0%和<6.5%)最高。两药联合导致总体的低血糖发生率增加,但均无严重低血糖事件发生;且所有西格列汀用药组(包括联合治疗)体重改变较小,优于二甲双胍用药组。

在570名二甲双胍稳定剂量(≥ 1500 mg qd)控制不佳的亚洲2型糖尿病患者中(其中中国326例),相比安慰剂组,加用沙格列汀5 mg qd治疗24周可显著降低HbA1c(差值0.42%)。沙格列汀联合二甲双胍组的餐后血糖AUC₀₋₁₈₀也较安慰剂组有显著降低,而基于HOMA- β 测定的 β 细胞功能在沙格列汀联合二甲双胍组增加较多(11.6% vs. 5.0%)。两组体重、体质指数及腰围减少程度相近,并且均无确诊的低血糖事件发生^[12]。SMART是一项为期24周的中国多中心、随机开放临床试验,该研究证实了在二甲双胍的基础上,加用沙格列汀5 mg qd的疗效非劣效于加用阿卡波糖50~100 mg tid,两者在降低HbA1c和HbA1c达标率均无明显差异,但沙格列汀组药物相关的不良反应发生率较低^[13]。而另一项周期1年的临床研究中,针对二甲双胍控制不佳的老年2型糖尿病患者加用沙格列汀或阿卡波糖,加用沙格列汀的患者HbA1c达标率更高(7.32% vs. 2.50%),并可有效地控制血糖波动^[14]。该研究为DPP-4抑制剂治疗中国老年糖尿病患者的优势提供了依据。

一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究中,438例应用二甲双胍单药血糖控制不佳的中国2型糖尿病患者(7.0% $\leq$ HbA1c $\leq$ 10.0%)加用维格列汀50 mg bid或qd治疗24周。维格列汀与二甲双胍联合应用疗效显著优于单用二甲双胍。加用维格列汀50 mg bid使HbA1c和空腹血糖分别进一步下降0.51%和

0.69 mmol/L。三组药物相关的不良反应发生率相当^[15]。另一项多中心、大样本、随机化的中国临床试验($n=2985$)对比了两种治疗方案,即维格列汀50 mg bid+低剂量二甲双胍500 mg bid方案和高剂量二甲双胍1000 mg bid方案。维格列汀联合二甲双胍治疗的疗效优效于高剂量二甲双胍,两组HbA1c降低分别为0.54% vs. 0.40% ($P=0.0002$),HbA1c达标率($\leq 6.5\%$)分别为52.9%和44.3% ($P=0.0006$)。两组的低血糖发生率无显著差异,但维格列汀联合二甲双胍治疗对体重的影响较小,两组体重降低分别为0.82和0.31 kg。这些数据说明维格列汀联合二甲双胍在疗效和安全性方面均优于高剂量二甲双胍^[16]。

在一项为期24周的临床研究中,306名应用二甲双胍血糖控制不佳的2型糖尿病患者加用利格列汀,相对安慰剂组,HbA1c下降0.52%,尤其在基线HbA1c $\geq 8.5\%$ 患者中,HbA1c下降幅度更大(0.89%)。两组的低血糖发生率均为1%^[17]。

Ji等人^[18]将647例依靠饮食和运动血糖控制不佳2型糖尿病患者随机分组,分别接受安慰剂、固定剂量二甲双胍500 mg bid、阿格列汀12.5 mg bid、或者阿格列汀12.5 mg/二甲双胍500 mg复方制剂bid治疗26周,复方制剂可使HbA1c降低1.53%,其降幅大于单独使用阿格列汀(0.86%)或者二甲双胍治疗(1.04%)。

以上数据说明,DPP-4抑制剂与二甲双胍联用,具有诸多优势,如更有效地控制血糖、发生低血糖风险低、不增加体重、耐受性好,是兼具疗效和安全性的理想方案。在低剂量二甲双胍治疗的基础上联合DPP-4抑制剂的疗效与将二甲双胍的剂量继续增加所获得的血糖改善程度和不良事件发生的比例相似^[16,19]。因此,该方案尤其适用于不耐受高剂量二甲双胍的2型糖尿病患者。

2.2 DPP-4抑制剂与其他口服降糖药物联合

Ba等人^[20]评估了498例单独使用磺脲类或联合二甲双胍血糖控制不佳的中国2型糖尿病患者,加用西格列汀100 mg qd治疗24周,相比于基线水平HbA1c降低0.88%。与加用安慰剂进行对比,西格列汀可显著降低HbA1c、随机血糖和餐后2 h血糖,差值分别为0.61%,16.8和32.9 mg/dL。患者对西格列汀总体耐受性较好,虽然西格列汀组低血糖发生率高于安慰剂组(14.1% vs. 6.8%),两组药物相关的不良反应率无统计差异。国

内Yang等人^[21]在使用格列美脲血糖控制不佳的患者中加用维格列汀, 相对于安慰剂组, 加用维格列汀使HbA1c进一步降低0.5%, 两组均未见明显体重变化且无低血糖不良事件发生。

在Pan等人^[22]的临床研究中, 506例未经药物治疗或药物治疗控制不佳的2型糖尿病患者被随机分配接受阿格列汀(25 mg qd)和安慰剂对照: 阿格列汀单药组、二甲双胍加用阿格列汀组、吡格列酮加用阿格列汀组。相对于安慰剂对照, HbA1c在各组的下降分别为0.58%, 0.69%和0.52%。各组均无明显体重变化。

一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床试验研究了在381例阿卡波糖单药控制不佳的2型糖尿病患者中加用西格列汀100 mg qd的疗效和安全性。加用西格列汀治疗24周可显著降低HbA1c和随机血糖, 与安慰剂组比较, 差值分别为0.53%和0.70%。西格列汀组HbA1c达标率(<7%)显著高于安慰剂组(37.8% vs. 17.2%)。总体低血糖发生率两组无显著差异^[23]。

2.3 DPP-4抑制剂的三联治疗方案

一项大型、涉及237个中心5535例2型糖尿病患者的中国临床试验(STRATEGY研究)评估了西格列汀联合二甲双胍的临床疗效, 并在治疗20周后, 对此二联药物治疗欠佳(7.0%≤HbA1c≤10.0%)的2202名患者随机接受第3种口服降糖药(格列美脲、格列齐特、瑞格列奈或阿卡波糖)治疗24周。研究结果显示, 在二联用药阶段, 西格列汀联合二甲双胍显著降低患者HbA1c水平(0.85%)。亚组分析显示, HbA1c达标率在糖尿病病史<1年、1~5年和>5年的患者中依次降低, 分别为61.0%, 46.5%和34.0%; 同样, HbA1c达标率在基线HbA1c<8.0%, 8.0~<9.0和≥9.0%的患者中依次降低, 分别为61.5%, 31.3%和13.8%。逻辑回归分析显示, 较短的糖尿病病程(<1年)和较低的基线HbA1c (<8.0%)有利于HbA1c达标。这些数据说明了对新发糖尿病患者及时应用西格列汀联合二甲双胍治疗的重要性。对于二联用药血糖控制不佳的患者加用第3种口服降糖药可使HbA1c进一步下降0.59%, 其中格列美脲组为0.65%, 格列齐特组为0.70%, 瑞格列奈组为0.61%, 阿卡波糖组为0.45%。第三联药物使用格列齐特或瑞格列奈疗效非劣效于格列美脲, 但第三联药物使用阿卡波糖对比使用格列美脲则未达到非劣效结果。二联和三联治疗阶段药物相关的不良事件发生率分别为

4.1%和4.6%。STRATEGY研究填补了国内以二甲双胍/西格列汀为基础的三联治疗研究的空白, 同时明确了血糖控制欠佳的2型糖尿病患者应及时进行三联治疗, 可避免暴露于不必要的长时期高血糖, 其具有重要的临床益处^[24]。在另一项3期的随机化临床试验中, 在二甲双胍与磺脲类药物联用控制不佳的基础上, 添加利格列汀5 mg qd或安慰剂治疗24周, 与安慰剂组相比, 加用利格列汀组HbA1c下降0.68%, HbA1c达标率(<7%)显著增加(29.8% vs. 10.4%), 但药物相关的低血糖发生率有所升高(10.4% vs. 0%), 均无严重低血糖事件报告。受试期间两组在体重和血压均无明显变化^[25]。

2.4 DPP-4抑制剂联合胰岛素治疗

如果2型糖尿病患者通过改变生活方式和服用口服降糖药物仍然不能有效地控制血糖, 或者无法耐受口服降糖药物的不良反应, 可以启用注射胰岛素治疗。然而, 部分患者因为胰岛素抵抗或“恐惧”低血糖而不敢加量等原因, 单独使用胰岛素的降糖效果并不理想, 可与口服降糖药物联用。在467名使用胰岛素血糖控制不佳(HbA1c基线7.5%~11.5%)的中国患者中, 随机分配加用西格列汀100 mg qd和安慰剂治疗。24周后, 西格列汀组血糖达标的患者比例显著高于安慰剂组(16% vs. 8%)。西格列汀可显著降低HbA1c和餐后2 h血糖, 差值分别为0.3%和1.5 mmol/L。西格列汀组低血糖发生率略高于安慰剂(27.4% vs. 21.9%), 两组的体重变化无显著差异^[26]。Ning等人^[27]报道了使用胰岛素血糖控制不佳(HbA1c 7.5%~11.0%)的2型糖尿病患者加用维格列汀50 mg bid的疗效。与安慰剂组相比, 维格列汀组HbA1c下降0.70%, 而HbA1c达标率超过安慰剂组的2倍(23.6% vs. 11.2%)。同时, 维格列汀组低血糖的发生率更低(2.7% vs. 5.4%)。这些数据表明, DPP-4抑制剂联合胰岛素可有效地改善血糖, 但不增加低血糖的发生。国内已开展多个DPP-4抑制剂提高胰岛素疗效方面的临床研究, 尤其是西格列汀积累了最为充分的循证证据, 证实无论新发糖尿病或药物控制不佳的2型糖尿病患者, DPP-4抑制剂与胰岛素联合治疗能够更加有效地降低血糖, 改善β细胞功能, 减少血糖波动, 节省胰岛素用量^[28-33]。目前, 中国批准了两种DPP-4抑制剂联合胰岛素使用的适应症, 即当稳定剂量的胰岛素不能有效控制血糖时, 西格列汀和维格列汀可与胰岛素(合用或不合用二甲双胍)联合使用, 此适应症进

一步延伸和拓展了DPP-4在2型糖尿病全程治疗中的应用。随着相关临床试验的成熟，DPP-4抑制剂联合胰岛素将成为一种理想的长期治疗方案(表2和3)。

3 DPP-4抑制剂/二甲双胍复方制剂

二甲双胍为2型糖尿病患者的基础用药，其作用机

制为减少肝脏葡萄糖的输出，并增加外周组织对胰岛素的敏感性。DPP-4抑制剂通过减少体内GLP-1的分解、增加GLP-1浓度从而促进胰岛β细胞分泌胰岛素，进一步降低血糖。二者联合应用更为安全有效、简单方便，是降糖药物的黄金搭档。鉴于此，已开发基于DPP-4抑制剂和二甲双胍的复方片剂并被批准上市。目前，西格列汀/二甲双胍、利格列汀/二甲双胍和沙格

表2 DPP-4抑制剂在中国人群临床试验的疗效和安全性(与安慰剂比较)^{a)}

	样本量	药物	病程(年)	药物治疗	治疗时间(周)	基线HbA1c (%)	与安慰剂相比HbA1c变化(%)	低血糖发生率(%, 治疗组vs. 安慰剂组)
Mohan等人 ^[5]	530	西格列汀	2.0	单药	18	8.7	-1.0	0 vs. 0
Pan等人 ^[6]	568	沙格列汀	1.0	单药	24	8.1	-0.50	1.8 vs. 0.7
Yang等人 ^[10]	395	西格列汀	6.9	+二甲双胍	24	8.5	-0.9	0.5 vs. 1.5
Yang等人 ^[12]	570	沙格列汀	5.1	+二甲双胍	24	7.9	-0.42	1.4 vs. 1.4
Pan等人 ^[15]	438	维格列汀	-	+二甲双胍	24	8.0	-0.51*	0.7 vs. 0
Wang等人 ^[17]	306	利格列汀	-	+二甲双胍	24	8.0	-0.52	1.0 vs. 1.0
Ba等人 ^[20]	498	西格列汀	7.0	+磺脲类单药(或联合二甲双胍)	24	8.5	-0.61	14.1 vs. 6.8
Yang等人 ^[21]	279	维格列汀	6.9	+磺脲类	24	8.7	-0.5	0 vs. 0
Pan等人 ^[22]	506 (124)**	阿格列汀	5.3	+匹格列酮	16	8.0***	-0.52***	1.6 vs. 1.6 ³
Wang等人 ^[23]	381	西格列汀	7.8	+阿卡波糖	24	8.1	-0.62	2.1 vs. 1.6
Zeng等人 ^[25]	192	利格列汀	-	+二甲双胍+磺脲类	24	8.1	-0.68	10.4 vs. 0.0
Shankar等人 ^[26]	467	西格列汀	11.2	+胰岛素(或同时联合二甲双胍)	24	8.7	-0.3	27.4 vs. 21.9
Ning等人 ^[27]	293	维格列汀	11.3	+胰岛素(或同时联合二甲双胍)	24	8.7	-0.70	2.7 vs. 5.4

a) *: 维格列汀50 mg bid vs. 安慰剂; **: 总人数(匹格列酮组人数); ***: 匹格列酮组

表3 DPP-4抑制剂在中国人群临床试验的疗效和安全性(与其他治疗方案比较)

研究者	样本量	药物	糖尿病病程(年)	基线HbA1c (%)	对比方案(对照组)	治疗时间(周)	治疗组HbA1c与基线的变化(%)	对照组HbA1c与基线的变化(%)	低血糖发生率(%) (治疗组vs. 对照组)
Pan等人 ^[7]	441	维格列汀50 mg bid	1.3	8.6	阿卡波糖(最大100 mg tid)	24	-1.4	-1.3	0 vs. 0
Du等人 ^[13]	488	沙格列汀5 mg qd	5.2	8.2	阿卡波糖(最大100 mg tid)	24	-0.82	-0.78	1.2 vs. 1.6
Wang等人 ^[14]	81	沙格列汀5 mg qd	13.2	8.3	阿卡波糖(50 mg tid)	52	-0.82	-0.70	4.88 vs. 0
Ji等人 ^[16]	2985	维格列汀50 mg bid +二甲双胍500 mg bid	4.2	7.2	高剂量二甲双胍(1000 mg bid)	24	-0.54	-0.40	1.0 vs. 1.6
Ji等人 ^[18]	647	阿格列汀12.5 mg bid	-	8.4	二甲双胍(500 mg bid)	26	-0.86	-1.04	3.8 vs. 6.2

列汀/二甲双胍复方制剂在中国健康人群的药理学、生物利用度、生物等效性和耐受性等特征已进行了深入研究^[34-36]。相关的临床研究数据显示, DPP-4抑制剂/二甲双胍复方制剂具有良好的降糖疗效^[37,38]。相比于两种单药同时服用, DPP-4抑制剂的单片复方制剂在便捷性、患者的依从性以及经济成本方面具有更多优势。复方制剂可减少患者的用药次数和服药的复杂性, 提高治疗依从性和生活质量, 进而促进良好的血糖控制。此外, 治疗费用也会相应降低, 减轻患者的经济负担^[37]。西格列汀二甲双胍复方制剂(捷诺达)具有强效的血糖控制力, 帮助患者提高血糖达标率, 同时显著改善胰岛 β 细胞的功能。临床试验均显示, 使用捷诺达的患者HbA1c达标率(<7.0%)远高于接受甘精胰岛素+二甲双胍治疗的患者(56.5% vs. 23.5%)^[37]。

4 DPP-4抑制剂在特殊人群中的应用

4.1 DPP-4抑制剂治疗糖尿病前期患者

国外研究初步比较了西格列汀/二甲双胍、二甲双胍和安慰剂在治疗有妊娠期糖尿病史且产后糖耐量受损的女性。结果显示, 西格列汀/二甲双胍可显著降低血糖, 增加胰岛素敏感性, 降低体质指数和腰围, 提示西格列汀有益于糖尿病前期人群血糖和代谢状态的改善^[39]。同样, 国内Wang等人^[40]进行了一项为期24周的随机、对照研究, 入组25例葡萄糖耐量受损的肥胖患者, 服用沙格列汀单药2.5 mg或5 mg qd治疗, 与单纯饮食/运动干预或服用二甲双胍治疗相比, 沙格列汀可有效控制餐后2 h血糖和HbA1c, 并且更加有益于改善肥胖相关的代谢指标, 包括腰围、臀围、体质指数、身体脂肪百分比。虽然样本量较小, 但以上数据说明DPP-4抑制剂在预防或延迟糖尿病前期患者疾病进展方面具有潜在的价值。

4.2 DPP-4抑制剂治疗妊娠期糖尿病

Sun等人^[41]将263例孕中期的妊娠期糖尿病妇女随机分配至两组, 服用西格列汀100 mg qd或安慰剂。治疗16周后, 与安慰剂组相比, 西格列汀组患者的空腹血糖和血清胰岛素水平、稳态模型评估胰岛素抵抗(HOMA-IR)和 β 细胞功能HOMA (HOMA- β)指标均有显著改善。该研究为DPP-4抑制剂应用于中国人群的妊娠期糖尿病妇女提供了依据。DPP-4抑制剂治疗妊

娠期糖尿病患者的安全性及有效性仍有待研究。

4.3 DPP-4抑制剂治疗老年2型糖尿病

国际临床研究显示, 西格列汀对于HbA1c基线较高的老年糖尿病患者有良好的降糖疗效^[42]。国内Wang等人^[43]对使用二甲双胍血糖控制不佳的2型糖尿病患者加用沙格列汀, 相比加用阿卡波糖, 沙格列汀在血糖控制方面更有效, 而在血糖变异性方面相似。这些数据说明DPP-4抑制剂对老年糖尿病人群的治疗具有优势。DPP-4抑制剂低血糖风险小, 耐受性和安全性好, 不增加体重, 对于老年患者有较多获益。《中国2型糖尿病防治指南》(2017版)和《老年糖尿病诊疗措施专家共识》(2013年版)均推荐DPP-4抑制剂作为老年2型糖尿病治疗的首选基础药物^[4,43]。

4.4 DPP-4抑制剂用于肝、肾功能不全患者

糖尿病患者在进行降糖治疗时, 需要考虑到患者的体质和药物使用的风险。部分DPP-4抑制剂可以用于肝、肾功能不全的患者, 但是由于药代动力学/药效动力学不同, 在肝、肾功能不全患者的用药方面仍存在很大差异。维格列汀不能用于肝功能不全患者, 包括开始给药前血清丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)或血清天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)大于正常值上限3倍的患者; 肝功能检查异常的患者应慎重使用阿格列汀; 重度肾功能不全的患者沙格列汀的用药经验非常有限, 因此用于此类患者时应十分谨慎。利格列汀可用于肝、肾功能不全患者。

4.5 DPP-4抑制剂的心血管安全性

目前, 西格列汀(TECOS研究)、沙格列汀(SAVOR-TIMI 53研究)和阿格列汀(EXAMINE研究)的心血管风险的安全性评估研究已经完成并公布。西格列汀、沙格列汀和阿格列汀不增加心血管病变风险^[44-47]。但在具有心血管疾病高风险的2型糖尿病患者中, 沙格列汀的治疗与因心力衰竭而住院的风险增加相关^[47]。

综上所述, 2型糖尿病临床管理要求将降糖效果与控制患者治疗风险相结合, 在关注降糖作用的同时, 减少低血糖发生、降低体重增加的风险、保护胰岛 β 细胞功能, 延缓疾病进展, 达到改善患者生活质量和预后

的降糖目标。无论是饮食和运动方案控制不佳的基础上单药治疗,或是与二甲双胍、磺脲类药物、噻唑烷二酮类药物、 α 糖苷酶抑制剂类药物或胰岛素联合应用,DPP-4抑制剂均能持续有效地降低HbA_{1c}、空腹和餐后血糖,在2型糖尿病全程管理中起到重要的作用。尽管在上述研究中HbA_{1c}的下降值有所不同,在矫正基线HbA_{1c}值后,多种DPP-4抑制剂的降糖效应是相近的。在安全性方面,DPP-4抑制剂总体安全性良好,

不增加体重和低血糖风险,并可为2型糖尿病患者带来潜在的心血管及微血管临床获益。基于延缓2型糖尿病自然病程的治疗理念,以肠促胰岛素为基础的全新机制的药物将成为选择之一。目前,任何一种单药治疗都无法遏制 β 细胞功能随病情进展的衰竭。针对临床不同的个体需求,选择最合理的药物联合和治疗时机尤为关键。而DPP-4抑制剂与二甲双胍早期联合,在治疗机制上互补,成为2型糖尿病治疗的重要选择。

参考文献

- 1 Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013. *JAMA*, 2017, 317: 2515
- 2 van Genugten R E, van Raalte D H, Diamant M. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and preservation of pancreatic islet-cell function: a critical appraisal of the evidence. *Diabetes Obesity Metab*, 2012, 14: 101–111
- 3 Lyu X, Zhu X, Zhao B, et al. Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on beta-cell function and insulin resistance in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*, 2017, 7: 44865
- 4 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版). 中华糖尿病杂志, 2018, 10: 4–67
- 5 Mohan V, Yang W, Son H Y, et al. Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes in China, India, and Korea. *Diabetes Res Clin Practice*, 2009, 83: 106–116
- 6 Pan C Y, Yang W, Tou C, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in drug-naïve Asian patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabetes Metab Res Rev*, 2012, 28: 268–275
- 7 Pan C, Yang W, Barona J P, et al. Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetic Med*, 2008, 25: 435–441
- 8 Wu W, Li Y, Chen X, et al. Effect of linagliptin on glycemic control in Chinese patients with newly-diagnosed, drug-naïve type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 2678–2684
- 9 Chen Y, Ning G, Wang C, et al. Efficacy and safety of linagliptin monotherapy in Asian patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: a multinational, 24-week, randomized, clinical trial. *J Diabetes Invest*, 2015, 6: 692–698
- 10 Yang W, Guan Y, Shentu Y, et al. The addition of sitagliptin to ongoing metformin therapy significantly improves glycemic control in Chinese patients with type 2 diabetes. *J Diabetes*, 2012, 4: 227–237
- 11 Ji L, Han P, Wang X, et al. Randomized clinical trial of the safety and efficacy of sitagliptin and metformin co-administered to Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*, 2016, 7: 727–736
- 12 Yang W, Pan C Y, Tou C, et al. Efficacy and safety of saxagliptin added to metformin in Asian people with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Practice*, 2011, 94: 217–224
- 13 Du J, Liang L, Fang H, et al. Efficacy and safety of saxagliptin compared with acarbose in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin monotherapy: results of a Phase IV open-label randomized controlled study (the SMART study). *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19: 1513–1520
- 14 Wang M, Lin S, Chen Y, et al. Saxagliptin is similar in glycaemic variability more effective in metabolic control than acarbose in aged type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Res Clin Practice*, 2015, 108: e67–e70
- 15 Pan C, Xing X, Han P, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin as add-on therapy to metformin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obesity Metab*, 2012, 14: 737–744
- 16 Ji L N, Pan C Y, Lu J M, et al. Efficacy and safety of combination therapy with vildagliptin and metformin versus metformin uptitration in Chinese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a randomized, open-label, prospective study (VISION). *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18: 775–782
- 17 Wang W, Yang J, Yang G, et al. Efficacy and safety of linagliptin in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by

- metformin: a multinational 24-week, randomized clinical trial. *J Diabetes*, 2016, 8: 229–237
- 18 Ji L, Li L, Kuang J, et al. Efficacy and safety of fixed-dose combination therapy, alogliptin plus metformin, in Asian patients with type 2 diabetes: a phase 3 trial. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19: 754–758
 - 19 Ji L, Zinman B, Patel S, et al. Efficacy and safety of linagliptin co-administered with low-dose metformin once daily versus high-dose metformin twice daily in treatment-naïve patients with type 2 diabetes: a double-blind randomized trial. *Adv Ther*, 2015, 32: 201–215
 - 20 Ba J, Han P, Yuan G, et al. Randomized trial assessing the safety and efficacy of sitagliptin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on sulfonylurea alone or combined with metformin. *J Diabetes*, 2017, 9: 667–676
 - 21 Yang W, Xing X, Lv X, et al. Vildagliptin added to sulfonylurea improves glycemic control without hypoglycemia and weight gain in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes*, 2015, 7: 174–181
 - 22 Pan C, Han P, Ji Q, et al. Efficacy and safety of alogliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a multicentre randomized double-blind placebo-controlled Phase 3 study in mainland China, Taiwan, and Hong Kong. *J Diabetes*, 2017, 9: 386–395
 - 23 Wang W, Ning G, Ma J, et al. A randomized clinical trial of the safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by acarbose alone. *Curr Med Res Opin*, 2017, 33: 693–699
 - 24 Xu W, Mu Y, Zhao 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
 - 25 Zeng Z, Yang J K, Tong N, et al. Efficacy and safety of linagliptin added to metformin and sulphonylurea in Chinese patients with type 2 diabetes: a sub-analysis of data from a randomised clinical trial. *Curr Med Res Opin*, 2013, 29: 921–929
 - 26 Shankar R R, Bao Y, Han P, et al. Sitagliptin added to stable insulin therapy with or without metformin in Chinese patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*, 2017, 8: 321–329
 - 27 Ning G, Wang W, Li L, et al. Vildagliptin as add-on therapy to insulin improves glycemic control without increasing risk of hypoglycemia in Asian, predominantly Chinese, patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes*, 2016, 8: 345–353
 - 28 Chen Y, Liu X, Li Q, et al. Saxagliptin add-on therapy in Chinese patients with type 2 diabetes inadequately controlled by insulin with or without metformin: results from the SUPER study, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20: 1044–1049
 - 29 Cao Y, Gao F, Zhang Q, et al. Efficacy and safety of coadministration of sitagliptin with insulin glargine in type 2 diabetes. *J Diabetes*, 2017, 9: 502–509
 - 30 Wan H, Zhao D, Shen J, et al. Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion and add-on therapy with sitagliptin in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 9849328
 - 31 Yuan G, Hu H, Wang S, et al. Improvement of beta-cell function ameliorated glycemic variability in patients with newly diagnosed type 2 diabetes after short-term continuous subcutaneous insulin infusion or in combination with sitagliptin treatment: a randomized control trial. *Endocr J*, 2015, 62: 817–834
 - 32 Yuan G, Jia J, Zhang C, et al. Safety and efficacy of sitagliptin in combination with transient continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Endocr J*, 2014, 61: 513–521
 - 33 Zhao Y, Yang L, Xiang Y, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin maintains β -cell function in patients with recent-onset latent autoimmune diabetes in adults: one year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99: E876–E880
 - 34 Chen X, Zhao Q, Zhang J, et al. An open-label, multiple-dose study to assess the pharmacokinetics and tolerability of sitagliptin/metformin fixed-dose combination (FDC) tablet in healthy Chinese adult subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2016, 54: 705–711
 - 35 Pichereau S, Zhao X, Cui Y, et al. Relative bioavailability study of linagliptin/ metformin tablets in healthy Chinese subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2015, 53: 582–593
 - 36 Gummesson A, Li H, Gillen M, et al. Bioequivalence of saxagliptin/metformin extended-release (XR) fixed-dose combination tablets and single-component saxagliptin and metformin XR tablets in healthy adult Chinese subjects. *Clin Drug Investig*, 2014, 34: 763–772
 - 37 Ji M, Xia L, Cao J, et al. Sitagliptin/metformin versus insulin glargine combined with metformin in obese subjects with newly diagnosed type 2 diabetes. *Medicine*, 2016, 95: e2961
 - 38 Mu Y, Pan C, Fan B, et al. Efficacy and safety of linagliptin/metformin single-pill combination as initial therapy in drug-naïve Asian patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Practice*, 2017, 124: 48–56
 - 39 Elkind-Hirsch K E, Paterson M S, Shaler D, et al. Short-term sitagliptin-metformin therapy is more effective than metformin or placebo in prior gestational diabetic women with impaired glucose regulation. *Endocr Practice*, 2018, 24: 361–368

- 40 Wang Z, Xu D, Huang L, et al. Effects of saxagliptin on glucose homeostasis and body composition of obese patients with newly diagnosed pre-diabetes. *Diabetes Res Clin Practice*, 2017, 130: 77–85
- 41 Sun X, Zhang Z, Ning H, et al. Sitagliptin down-regulates retinol-binding protein 4 and reduces insulin resistance in gestational diabetes mellitus: a randomized and double-blind trial. *Metab Brain Dis*, 2017, 32: 773–778
- 42 Barzilai N, Guo H, Mahoney E M, et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin*, 2011, 27: 1049–1058
- 43 中国老年学学会老年医学学会老年内分泌代谢专业委员会, 老年糖尿病诊疗措施专家共识编写组. 老年糖尿病诊疗措施专家共识(2013年版). *中华内科杂志*, 2014, 53: 243–251
- 44 Green J B, Bethel M A, Armstrong P W, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2015, 373: 232–242
- 45 McGuire D K, Van de Werf F, Armstrong P W, et al. Association between sitagliptin use and heart failure hospitalization and related outcomes in type 2 diabetes mellitus. *JAMA Cardiol*, 2016, 1: 126–135
- 46 White W B, Cannon C P, Heller S R, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2013, 369: 1327–1335
- 47 Scirica B M, Bhatt D L, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2013, 369: 1317–1326

Use of dipeptidyl peptidase IV inhibitor in the comprehensive management of type 2 diabetes mellitus in Chinese population

LU JuMing

Department of Endocrinology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Currently, China still faces tremendous challenges in the field of diabetes treatment and control, and new treatments are needed for comprehensive management of patients with type 2 diabetes mellitus. Dipeptidyl peptidase IV (DPP-4) inhibitors can improve islet cell function, promote the secretion of insulin and inhibit the secretion of glucagon, without increased risks of hypoglycemia and weight gain. DPP-4 inhibitors, regardless of monotherapy or in combination with other anti-hyperglycemic medication or insulin, can effectively reduce glycated hemoglobin (HbA1c), fasting and postprandial blood glucose in poorly controlled type 2 diabetes. The early combination of DPP-4 inhibitor with metformin, by complementing each other in the therapeutic mechanism, is an ideal therapeutic strategy for diabetes treatment. This article briefly reviews the efficacy and safety of DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes in Chinese population.

dipeptidyl peptidase IV inhibitor, type 2 diabetes mellitus, efficacy, safety, Chinese population

doi: [10.1360/N052018-00124](https://doi.org/10.1360/N052018-00124)