

— 2015版 —

基于肠促胰素的治疗药物临床应用

· 快速建议指南 ·

口袋书

指南来自会议官方发布：中华医学会内分泌学分会，中国药学会医院药学专业委员会

中华医学会糖尿病学分会第十九次全国学术会议（CDS2015）于 2015 年 12 月 9 日-12 月 12 日在江苏苏州召开，会议期间发布了最新《基于肠促胰素的治疗药物临床应用快速建议指南》。

前言

肠促胰素（incretin）是一种经食物刺激后由肠道细胞分泌入血、能够刺激胰岛素分泌的激素 [1]。基于肠促胰素的治疗药物（incretin-based therapies, IBTs）通过与器官上的特异性受体结合，发挥类肠促胰素作用，从而达到降糖疗效。由于这类药物具有低血糖风险小和改善细胞功能等多方面的优势，逐渐在临床广泛使用 [2-3]。

目前在国内已经上市了两种胰高血糖素样肽-1 受体激动剂（Glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1RA）：包括艾塞那肽（Exenatide）和利拉鲁肽（Liraglutide），以及 5 种二肽基肽酶 IV 抑制剂（Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitor, DPP-4i）：包括西格列汀（Sitagliptin）、维格列汀（Vildagliptin）、沙格列汀（Saxagliptin）、利格列汀（Linagliptin）和阿格列汀（Alogliptin）（表 1）。

基于肠促胰素的治疗药物的出现为临床医生提供了更多选择，但它们的有效性、安全性和经济性究竟如何？基于肠促胰素的治疗药物在特殊人群（如老年患者）中使用有哪些注意事项？特别是这类药物在全球临床指南中地位变化迅速时，我们该如何评价、选择和应用？这些问题都有待于采用系统、科学的方法来回答。

本指南采用 GRADE (the Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation) 证据质量评价与推荐强度系统。证据质量评价: 「A」表示高质量, 「B」表示中等质量, 「C」表示低质量, 「D」表示极低质量; 推荐强度: 「1」表示强推荐, 「2」表示弱推荐, 「0」表示无明确推荐意见。

表1 基于肠促胰素的治疗药物

中国批准适应证							
种类	药物	给药途径	生活方式	二甲双胍单药	磺脲类单药	二甲双胍与磺脲	说明书常规用法用量
			干预血糖控制不佳	治疗血糖控制不佳	治疗血糖控制不佳	类联合治疗血糖控制不佳	
DPP-4i	沙格列汀	口服	√	√	-	-	5 mg, 每日1次
	维格列汀		-	√	-	-	50 mg, 每日2次
	利格列汀				-	√	5 mg, 每日1次
	西格列汀		√	√	-	-	100 mg, 每日1次
	阿格列汀		√	√	-	-	25 mg, 每日1次
GLP-1 RA	艾塞那肽	皮下	-	√	√	√	5-10 μg, 每日2次
	利拉鲁肽	注射	-	√	√	-	0.6-1.8 mg, 每日1次
复方制剂	西格列汀二甲双胍(I/II)	口服	-	√	-	√	50 mg (西格列汀), 每日2次
	沙格列汀二甲双胍缓释片	口服	?	?	?	?	5mg(沙格列汀), 每日1次

快速建议指南推荐意见 (精选)

临床问题 1 DPP-4i 是否可作为 2 型糖尿病患者的一线治疗选择之一?

推荐意见: 推荐 DPP-4i 作为 2 型糖尿病患者的一线治疗选择之一。

推荐说明: 二甲双胍被各国指南推荐作为 2 型糖尿病患者的一线治疗药物。在二甲双胍不耐受的或存在使用禁忌等情况下, DPP-4i 可以作为一线替代治疗药物。DPP-4i 的推荐剂量为说明书中规定的常规使用剂量。

推荐等级: 1

证据级别: B

临床问题 2 在单药治疗血糖控制不佳情况下, DPP-4i 是否可作为 2 型糖尿病患者的二线治疗选择之一?

推荐意见: 推荐 DPP-4i 作为 2 型糖尿病患者的二线治疗选择之一。

推荐说明: 当二甲双胍或者其他降糖药物单药治疗后, 糖化血红蛋白水平仍未达标, 则需联合另外一种降糖药物进行治疗。

推荐等级：1

证据级别：B

临床问题 3 在二线治疗控制不佳情况下，**DPP-4i** 是否可作为 **2** 型糖尿病患者的三线治疗选择之一？

推荐意见：推荐 **DPP-4i** 作为 **2** 型糖尿病患者的三线治疗选择之一。

推荐说明：由于 **DPP-4i** 具有较好的有效性和安全性，在二线治疗时仍未使用 **DPP-4i** 治疗的患者，推荐 **DPP-4i** 作为 **2** 型糖尿病患者的三线治疗选择之一。

推荐等级：1

证据级别：B

临床问题 4 **DPP-4i** 联合基础胰岛素是否可用于 **2** 型糖尿病患者的降糖治疗？

推荐意见：推荐 **DPP-4i** 联合基础胰岛素用于 **2** 型糖尿病患者的降糖治疗。

推荐说明：当使用基础胰岛素进行治疗，糖化血红蛋白水平仍控制不佳时，可添加 **DPP-4i** 进行联合治疗，并根据糖化血红蛋白水平，调整胰岛素的剂量。

推荐等级：1

证据级别：B

临床问题 5 **DPP-4i** 是否可用于 **65** 岁以上的 **2** 型糖尿病患者的降糖治疗？

推荐意见：推荐 **DPP-4i** 用于 **65** 岁以上的 **2** 型糖尿病患者的降糖治疗。

推荐说明：由于老年患者常常合并多种并发症，**DPP-4i** 具有良好的血糖控制效果和安全性，推荐 **DPP-4i** 用于老年 **2** 型糖尿病患者的降糖治疗。

推荐使用常规剂量进行治疗，除非伴有肝或肾功能不全，需根据说明书进行剂量调整。

推荐等级：1

证据级别：B

临床问题 6 **DPP-4i** 是否可用于超重/肥胖 **2** 型糖尿病患者的降糖治疗？

推荐意见：**DPP-4i** 可用于超重/肥胖 **2** 型糖尿病患者的降糖治疗。

推荐说明：由于 **DPP-4i** 不影响患者的体重，故建议 **DPP-4i** 用于超重/肥胖 **2** 型糖尿病患者的降糖治疗。

推荐等级：2

证据级别：C

临床问题 7 DPP-4i 是否可用于伴有心血管疾病或心血管事件风险的 2 型糖尿病患者的降糖治疗？

推荐意见：DPP-4i 可用于伴有心血管疾病或心血管事件风险的 2 型糖尿病患者的降糖治疗

推荐说明：基于以上证据总结和专家意见，PP-4i 可用于伴有心血管疾病或心血管事件风险的 2 型糖尿病患者。

推荐等级：2

证据级别：B

临床问题 8 复方制剂（DPP-4i 和二甲双胍）是否可用于 2 型糖尿病患者的起始降糖治疗？

推荐意见：推荐复方制剂（DPP-4i 和二甲双胍）用于 2 型糖尿病患者的起始降糖治疗。

推荐说明：对于 HbA1c>7.5% 的首次治疗患者，推荐使用复方制剂（DPP-4i 和二甲双胍）进行起始治疗。

推荐等级：1

证据级别：B

临床问题 9 在单药治疗血糖控制不佳情况下，GLP-1RA 是否可作为 2 型糖尿病患者的二线治疗选择之一？

推荐意见：推荐 GLP-1RA 作为 2 型糖尿病患者的二线治疗选择之一。

推荐说明：由于 GLP-1RA 具有较好控制血糖和降低体重的作用，在单药治疗血糖控制不佳的情况，推荐 GLP-1RA 作为 2 型糖尿病患者的治疗选择。

推荐等级：1

证据级别：B

临床问题 10 在二线治疗控制不佳情况下，GLP-1RA 是否可作为 2 型糖尿病患者的三线治疗选择之一？

推荐意见：推荐 GLP-1RA 作为 2 型糖尿病患者的三线治疗选择之一。

推荐说明：由于 GLP-1RA 具有较好的血糖控制效果，在二线治疗时血糖仍控制不佳的患者，推荐 GLP-1RA 作为 2 型糖尿病患者的三线治疗选择之一。

推荐等级：1

证据级别：B

临床问题 11 GLP-1RA 联合基础胰岛素是否可用于 2 型糖尿病患者的降糖治疗？

推荐意见：推荐 GLP-1RA 联合基础胰岛素用于 2 型糖尿病患者的降糖治疗。

推荐说明：当使用基础胰岛素进行治疗，糖化血红蛋白水平仍控制不佳时，可添加 GLP-1RA 进行联合治疗，并根据糖化血红蛋白水平，调整胰岛素的剂量。

推荐等级：1

证据级别：B

临床问题 12 GLP-1RA 是否可用于超重/肥胖 2 型糖尿病患者的降糖治疗？

推荐意见：建议 GLP-1RA 用于超重/肥胖 2 型糖尿病患者的降糖治疗。

推荐说明：由于 GLP-1RA 可显著降低患者体重，对于超重/肥胖的 2 型糖尿病患者，建议 GLP-1RA 用于超重/肥胖患者的降糖治疗。

推荐等级：2

证据级别：B

临床问题 13 GLP-1RA 是否可用于伴有非酒精性脂肪肝的 2 型糖尿病患者的降糖治疗？

推荐意见：建议 GLP-1RA 用于伴有非酒精性脂肪肝 2 型糖尿病患者的降糖治疗。

推荐说明：对于伴有非酒精性脂肪肝的 2 型糖尿病患者，GLP-1RA 可降低 BMI 和 ALT 水平，建议使用 GLP-1RA 进行治疗。

推荐等级：2

证据级别：C

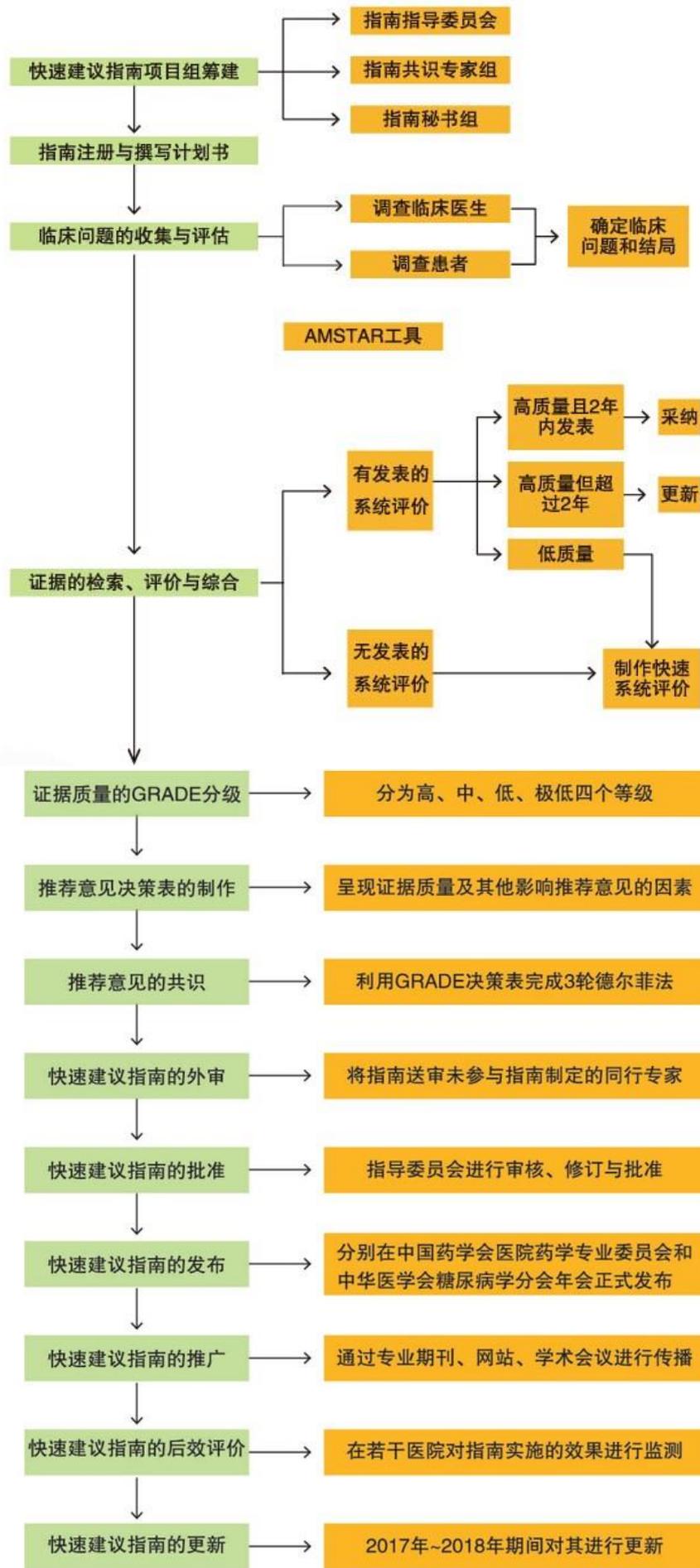


图1 基于肠促胰素的治疗药物临床应用指南制定的技术路线

Fig 1 The technical route of guidelines for the clinical application of incretin-based therapies

表2 GRADE证据质量等级描述

证据级别	具体描述	研究类型
高质量(A)	我们非常确信真实的效应值接近效应估计	· RCT · 质量升高二级的观察性研究
中等质量(B)	对效应估计值我们有中等程度的信心：真实值可能与估计值大不相同	· 质量降低一级的RCT · 质量升高一级的观察性研究
低质量(C)	我们对效应估计值的确信程度有限：真实值可能与估计值大不相同	· 质量降低二级的RCT · 观察性研究
极低质量(D)	我们对效应估计值几乎没有信心：真实值很可能与估计值大不相同	· 质量降低三级的RCT · 质量降低一级的观察性研究 · 病例序列报告 · 个案报道

表3 GRADE推荐强度定义及决策表

推荐等级分数					
	1	2	0	-2	-1
干预措施的利弊权衡	明显利大于弊	可能利大于弊	利弊相当或不确定	可能弊大于利	明显弊大于利
推荐意见	强推荐	弱推荐	无明确推荐意见	弱推荐	强推荐
本指南表达方式	推荐使用	建议使用	无明确推荐意见	不建议使用	不推荐使用