

中国成人 2 型糖尿病口服降糖药联合治疗专家共识



扫一扫下载指南原文

中华医学会内分泌学分会

通信作者:母义明(解放军总医院内分泌科,北京 100853),Email:muyiming@301hospital.

com.cn;洪天配(北京大学第三医院内分泌科 100191),Email:tpho66@bjmu.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2019.03.003

本指南常见英文缩略语释义

缩略语	英文全称	中文全称
AACE	American Association of Clinical Endocrinologists	美国临床内分泌医师协会
ACE	American College of Endocrinology	美国内分泌学院
ADA	American Diabetes Association	美国糖尿病学会
ALT	Alanine transaminase	丙氨酸氨基转移酶
ASCVD	Atherosclerotic cardiovascular disease	动脉粥样硬化性心血管疾病
CANVAS	Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study	卡格列净心血管结局研究
CARMELINA	Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study with Linagliptin	利格列汀治疗的心血管和肾脏微血管结局研究
CAROLINA	Cardiovascular Outcome Trial of Linagliptin Versus Glimepiride in Type 2 Diabetes	利格列汀对比格列美脲应用于 2 型糖尿病患者的 心血管结局研究
CKD	Chronic kidney disease	慢性肾脏病
CVOT	Cardiovascular outcomes trials	心血管结局研究
DECLARE	Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events	达格列净心血管结局研究
DPP-4	Dipeptidyl-peptidase 4	二肽基肽酶 4
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	估算的肾小球滤过率
EMPA-REG OUTCOME	Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients	恩格列净心血管安全性结局研究
EXAMINE	Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care	阿格列汀心血管结局研究
GLP-1	Glucagon-like peptide 1	胰升糖素样肽 1
HbA _{1c}	Hemoglobin A _{1c}	糖化血红蛋白
HF	Heart failure	心力衰竭
MACE	Major adverse cardiovascular events	主要不良心血管事件
NYHA	New York Heart Association	美国纽约心脏病学会
OAD	Oral antidiabetic drug	口服降糖药
RCT	Randomized controlled trial	随机对照试验
SAVOR	Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus	沙格列汀心血管结局研究
SGLT-2	Sodium-glucose co-transporter 2	钠葡萄糖协同转运蛋白 2
SMART	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	二甲双胍联合沙格列汀对比联合阿卡波糖治疗的 有效性和安全性研究
START	Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin as Initial Therapy in Chinese Patients with Type 2 Diabetes	沙格列汀联合二甲双胍起始治疗中国 2 型糖尿病 患者的疗效和安全性研究
STRATEGY	Efficacy and Safety of Metformin and Sitagliptin based triple Antihyperglycemic Therapy	中国糖尿病治疗策略研究
T2DM	Type 2 diabetes mellitus	2 型糖尿病
TBIL	Total bilirubin	总胆红素
TECOS	Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin	西格列汀心血管结局研究
TZDs	Thiazolidinediones	噻唑烷二酮类
VISION	Efficacy and Safety of Combination Therapy with Vildagliptin and Metformin versus Metformin Up-Titration in Chinese Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin Monotherapy	二甲双胍联合维格列汀治疗对比二甲双胍单药剂 量上调治疗在中国 2 型糖尿病患者的安全性和有效 性研究

口服降糖药 (OAD) 联合治疗是临床上常用的 2 型糖尿病 (T2DM) 血糖管理方案。近年来,二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制剂、钠葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT-2) 抑制剂等新型降糖药物的上市为联合治疗提供了更多选择。然而,关于 OAD 联合治疗的时机、不同联合方案的优劣势、不同患病特征人群如何选择联合方案等问题,目前尚缺乏专门的专家共识或指导意见。因此,我国部分临床内分泌学专家基于现有的循证医学证据和临床经验共同制定了本共识。为了适应广大基层医生的临床需求和操作方便,本共识内容主要聚焦于 OAD 二联治疗方案。

本指南推荐条款的强度分为 4 级 (表 1, 表 2)。

表 1 推荐分级

强度分级	推荐强度涵义
A	强力推荐。证据肯定,能够改善健康结局,利大于弊
B	推荐。有较好证据,能够改善健康结局,利大于弊
C	不作为常规推荐。有证据能够改善健康结局,但无法明确获益风险比
D	不推荐。证据不足或对健康结局弊大于利

表 2 推荐条款

推荐内容	推荐级别
OAD 联合治疗时应遵循的原则	
(1) 无论采取何种联合治疗方案,生活方式干预是基础	A
(2) 首先综合评估患者的年龄、病程、血糖、体重、低血糖风险、肝肾功能、并发症、伴发疾病、经济能力、接受意愿等,制定个体化的血糖控制目标,然后结合药品的具体特点选择不同的联合治疗方案	B
(3) 联合的要点:①作用机制互补的药物联合;②联合方案应使低血糖风险和严重程度最小化,不良反应无叠加;③合并 ASCVD 的患者,优先选择联合具有明确心血管获益证据的药物;④超重或肥胖患者,优先选择联合减重或不增加体重的药物	B
何种情况下考虑启动 OAD 联合治疗	
(1) 二甲双胍单药治疗且经充分的剂量调整后治疗 3 个月,如仍未达到个体化的血糖控制目标,可启动 OAD 二联治疗	B
(2) HbA _{1c} ≥ 7.5% 且伴有明显临床症状的新诊断 T2DM 患者 (老年及存在严重并发症者除外),可早期启动 OAD 二联治疗	B
(3) 大剂量二甲双胍单药治疗不能耐受的患者,低剂量二甲双胍与其他 OAD 起始联合是一种选择	B
(4) 需要短期胰岛素强化治疗的患者,其高血糖得到控制或缓解之后,部分患者可以改为 OAD 联合治疗	B
OAD 二联治疗方案的选择	
(1) 如果没有禁忌证或不耐受,临床上常选择以二甲双胍为基础的 OAD 二联治疗方案;对于二甲双胍存在禁忌证或不耐受的患者,可以考虑其他不同作用机制的 OAD 联合	A
(2) 磺脲类、格列奈类、噻唑烷二酮类药物疗效确切,但可增加低血糖风险和 (或) 体重,其心血管安全性缺乏 CVOT 证据;其与二甲双胍联合治疗比较适合于年轻、初诊 HbA _{1c} 较高、胰岛功能较好的非肥胖 T2DM 患者	B
(3) α-糖苷酶抑制剂适用于以餐后血糖升高为主的患者,其与二甲双胍联合疗效和安全性较好,可减轻体重,减少血糖波动,可作为餐后血糖升高明显 (尤其是合并超重或肥胖) 的 T2DM 患者的首选二联治疗方案之一	B
(4) DPP-4 抑制剂疗效确切,对体重影响小,低血糖风险低,胃肠道不良反应少,且多数 DPP-4 抑制剂的 CVOT 证据显示其不增加 MACE 风险;DPP-4 抑制剂联合二甲双胍可作为多数 T2DM 患者的起始二联治疗方案	B
(5) SGLT-2 抑制剂的长期疗效和减重优势明显,低血糖风险低,且能够减少 MACE 风险和延缓 CKD 进展 (恩格列净和卡格列净);SGLT-2 抑制剂联合二甲双胍可作为 T2DM 合并 ASCVD 或 CKD 患者的首选二联治疗方案	A
(6) 已经接受二甲双胍为基础的联合治疗方案的患者,如血糖控制良好、能够耐受且无明显低血糖、体重增加或其他严重不良事件发生,无需更换原有的治疗方案	B
某些特殊人群中进行联合治疗时的推荐	
(1) 合并 ASCVD、HF 或 CKD 的 T2DM 患者,推荐首选 SGLT-2 抑制剂 (如 eGFR 符合条件) 与二甲双胍联合的方案	A
(2) 尽管 SGLT-2 抑制剂能为 T2DM 合并 ASCVD 高危患者带来心血管获益,但在中重度肾功能不全患者中的降糖疗效减低,故不建议使用 SGLT-2 抑制剂	D
(3) T2DM 合并超重或肥胖患者,宜选用减轻体重或至少是不增加体重的药物 (如 SGLT-2 抑制剂、α-糖苷酶抑制剂或 DPP-4 抑制剂) 与二甲双胍联合的方案	B
(4) 老年 T2DM 患者常有多种并发症或伴发疾病,易发生低血糖,推荐二甲双胍、α-糖苷酶抑制剂或 DPP-4 抑制剂作为一线治疗选择或以此为基础的联合治疗方案	B
(5) 利格列汀、罗格列酮单药治疗可在 T2DM 合并 CKD 患者中全程使用,无需调整剂量,但罗格列酮需警惕 HF 风险增加的问题;使用其他降糖药物时应根据患者的 eGFR 调整剂量 (详见附表 2)	B

注:OAD:口服降糖药;ASCVD:动脉粥样硬化性心血管疾病;T2DM:2 型糖尿病;CVOT:心血管结局研究;DPP-4:二肽基肽酶 4;MACE:主要不良心血管事件;SGLT-2:钠葡萄糖协同转运蛋白 2;CKD:慢性肾脏病;HF:心力衰竭;eGFR:估算的肾小球滤过率

一、OAD 种类及其作用特点

目前国内已上市的 OAD 共有 7 大类:分别是二甲双胍、磺脲类、格列奈类、α-糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮类 (TZDs)、DPP-4 抑制剂、SGLT-2 抑制剂。其各自的作用特点参见附表 1。

二、OAD 联合治疗时应遵循什么原则

联合治疗时应遵循以下原则。(1) 无论采取何种联合治疗方案,生活方式干预是基础。(2) 首先综合评估患者的具体情况,包括年龄、病程、血糖 (HbA_{1c}、空腹血糖、餐后血糖)、体重、低血糖风险、肝肾功能、并发症、伴发疾病、经济能力、接受意愿等,制定个体化的血糖目标值 (表 3),达标的前提是安全;然后再结合药品的具体特点选择不同的联合治疗方案。(3) 联合的要点:①作用机制互补的药物联合;②联合方案应使低血糖风险和严重程度最小化,不良反应无叠加;③如患者合并动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD),应优先选择联合具有明确心血管获益证据的药物,以最大限度降低患者心血管事件和死亡风险;④对于超重

表 3 中国成人 T2DM 患者 HbA_{1c} 目标值建议^[1]

HbA _{1c} 水平	适用人群
严格目标: <6.5% 或接近正常	病程较短、预期寿命较长、无并发症、未合并 ASCVD 的 T2DM, 其前提是无低血糖或其他不良反应
一般目标: <7.0%	大多数非妊娠的成年 T2DM
宽松目标: <8.0% 或更为宽松	有严重低血糖史、预期寿命较短、有显著的微血管或大血管并发症者

注: T2DM: 2 型糖尿病; ASCVD: 动脉粥样硬化性心血管疾病

或肥胖的 T2DM 患者, 尽量选择联合减重或不增加体重的药物, 以改善胰岛素抵抗和减少血糖控制的难度。针对不同患病特征的 T2DM 人群的 OAD 二联治疗流程见图 1。

三、哪些情况下可以启动 OAD 联合治疗

关于启动 OAD 联合治疗的 HbA_{1c} 切点值, 目前国内外尚未达成一致意见。《中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)》^[1] 建议: 二甲双胍单药治疗 3 个月 HbA_{1c} ≥ 7.0% 时, 则可启动二联治疗。2018 年美国糖尿病学会 (ADA) 指南^[2] 建议: 二甲双胍单药治疗 3 个月 HbA_{1c} ≥ 7.0% 或初诊患者 HbA_{1c} ≥ 9.0% 时, 即可启动二联治疗。2018 年美国临床内分泌医师协会 (AACE)/美国内分泌学院 (ACE) 指南^[3] 建议: 初诊患者 HbA_{1c} ≥ 7.5% 且临床症状明显者或初诊 HbA_{1c} ≥ 9.0% 者, 需起始二联治疗。

中国《2 型糖尿病短期胰岛素强化治疗临床专家指导意见》^[4] 指出: 需要短期胰岛素强化治疗的患者, 其高血糖得到有效控制或缓解之后, 部分患者可以改

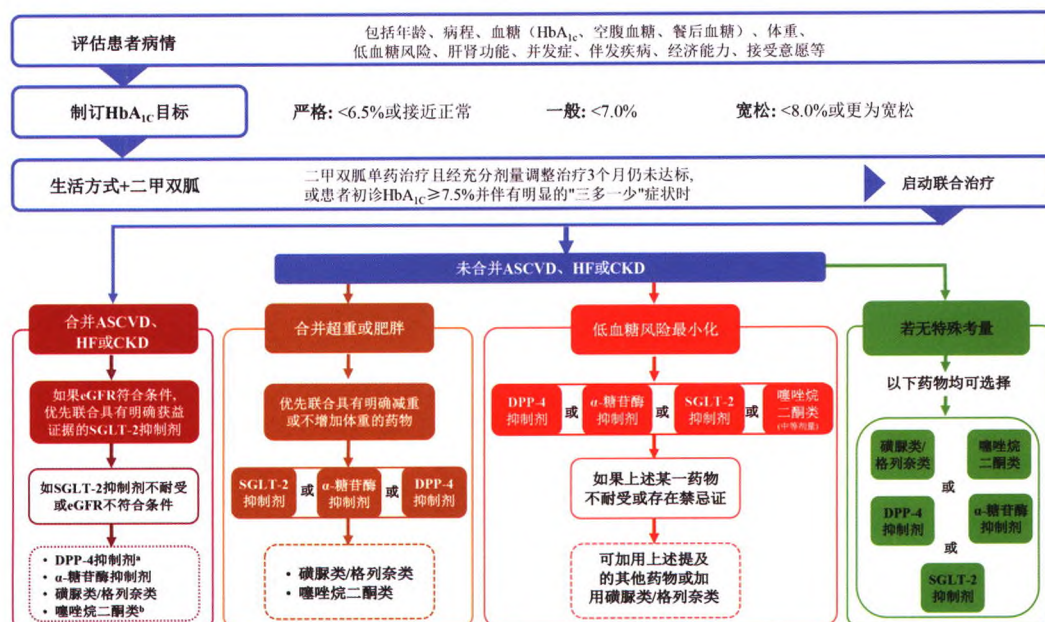
为 OAD 联合治疗。

相较于传统的阶梯治疗方案, 早期联合治疗可使 T2DM 患者的血糖尽早得到有效控制, 从而改善预后^[5-8]。以二甲双胍联合 DPP-4 抑制剂为例, 随机对照试验 (RCT) 研究显示, 在新诊断 T2DM 患者中, 与单用大剂量二甲双胍 (2 000 mg/d) 相比, 起始联合利格列汀 (5 mg/d) + 低剂量二甲双胍 (1 000 mg/d) 具有相似的疗效和安全性, 且胃肠道不良反应较少^[9]。汇总分析显示, 在初治 T2DM 患者中, 与单用大剂量二甲双胍相比, DPP-4 抑制剂联合低剂量二甲双胍的疗效相似, 而无胃肠道不良反应且 HbA_{1c} 达标 (≤ 6.5%) 的比例更高^[10]。低剂量二甲双胍起始联合 DPP-4 抑制剂在新诊断 T2DM 患者的治疗优势同样也在两项中国研究——二甲双胍添加维格列汀治疗对比二甲双胍单药剂量上调治疗在中国 2 型糖尿病患者中的安全性和有效性研究 (VISION) 和沙格列汀联合二甲双胍起始治疗中国 2 型糖尿病患者的疗效和安全性 (START) 研究中得到证实^[11-12]。因此, 低剂量二甲双胍与 DPP-4 抑制剂起始联合治疗的方案可以作为大剂量二甲双胍不能耐受患者的另一种治疗选择。

如果两种 OAD 联合治疗 3 个月没有达到或维持 HbA_{1c} 的控制目标, 在充分评估药物特性和患者因素后可启动联合第三种 OAD 或胰岛素、胰升糖素样肽 1 (GLP-1) 受体激动剂治疗。

四、以二甲双胍为基础的二联治疗方案分别有哪些优势和不足

二甲双胍可与所有的 OAD 联合使用。如果没有



注: T2DM: 2 型糖尿病; OAD: 口服降糖药; ASCVD: 动脉粥样硬化性心血管疾病; HF: 心力衰竭; CKD: 慢性肾脏病; eGFR: 估算的肾小球滤过率; SGLT-2: 钠葡萄糖协同转运蛋白 2; DPP-4: 二肽基肽酶 4; "": 合并 CKD 时优先推荐使用利格列汀; "": 存在 HF 的患者避免使用噻唑烷二酮类

图 1 针对不同患病特征的 T2DM 人群的 OAD 二联治疗流程图

禁忌证且能够耐受,二甲双胍是 T2DM 起始治疗的首选药物。在接受 $\geq 1\,500\text{ mg/d}$ 或最大耐受剂量二甲双胍治疗基础上加用第二种 OAD 可使 HbA_{1c} 水平进一步降低,但不同二联治疗方案在降糖效果、低血糖发生风险、体重改变、不良反应、心血管安全性等方面有所不同。

1. 二甲双胍联合磺脲类:磺脲类药物属于胰岛素促分泌剂。二甲双胍与磺脲类药物联合治疗可同时改善胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足。二者联合降糖效力强,临床证据充分,但增加低血糖风险和体重,老年患者尤其应引起注意。该联合方案更适用于年轻、初诊 HbA_{1c} 较高、胰岛功能较好的非肥胖 T2DM 患者。

在二甲双胍基础上添加磺脲类(格列本脲、格列齐特或格列美脲)联合治疗可使 HbA_{1c} 进一步降低 $0.47\% \sim 1.30\%$ ^[13]。T2DM 患者起始二甲双胍联合磺脲类可降低 HbA_{1c} 1.5% ,但体重平均增加 0.8 kg ^[14]。*meta* 分析显示,二甲双胍分别联合磺脲类或 TZDs 的降糖疗效相当,联合磺脲类的体重增加较少,但低血糖风险更高^[15-16]。虽然有学者质疑磺脲类药物存在心血管安全性问题,但这类药物缺乏心血管结局研究(CVOT)的相关证据。

2. 二甲双胍联合格列奈类:格列奈类药物又被称为餐时血糖调节剂。二甲双胍与格列奈类联合治疗可同时控制空腹和餐后血糖,但增加低血糖风险和体重。该联合方案较适用于饮食不规律、餐后血糖高以及肾功能受损的 T2DM 患者。

有 *meta* 分析显示,二甲双胍分别联合瑞格列奈或格列美脲降低 HbA_{1c} 能力相当,但前者降低餐后血糖效果更优,两种方案间的体重增加幅度和低血糖发生风险无显著差异^[17]。另一 *meta* 分析显示,二甲双胍分别联合米格列奈或磺脲类的降糖疗效相当,心血管事件发生风险未见明显差异,但前者的低血糖风险更低^[18]。RCT 研究发现,每天 2 次分别服用瑞格列奈/二甲双胍固定复方制剂(瑞格列奈 4 mg /二甲双胍 $1\,000\text{ mg}$)或罗格列酮/二甲双胍固定复方制剂(罗格列酮 4 mg /二甲双胍 $1\,000\text{ mg}$)的降糖疗效和安全性相当^[19]。

3. 二甲双胍联合 TZDs: TZDs 又被称为胰岛素增敏剂。二甲双胍与 TZDs 联合的降糖疗效确切,低血糖风险较小,可有效改善胰岛素敏感性。然而, TZDs 的使用与充血性心力衰竭(HF)和骨折风险增加相关。该联合方案适用于伴有明显胰岛素抵抗而血糖轻中度升高的 T2DM 患者。存在 ASCVD、心功能不全的老年 T2DM 患者应谨慎使用。

有 *meta* 分析显示,二甲双胍分别联合 TZDs 或磺

脲类的降糖效果相似,联合 TZDs 的低血糖风险较小,但体重增加更多^[15]。一项 RCT 研究比较西格列汀(100 mg/d)或罗格列酮(8 mg/d)分别联合二甲双胍($\geq 1\,500\text{ mg/d}$)的疗效和安全性,结果显示,两种二联治疗方案的疗效和安全性相似,但联合西格列汀组在患者体重管理方面更具优势^[20]。

4. 二甲双胍联合 α -糖苷酶抑制剂: α -糖苷酶抑制剂主要控制餐后血糖。二甲双胍与 α -糖苷酶抑制剂联合可兼顾空腹血糖和餐后血糖,减少血糖波动,减轻患者体重,低血糖风险极小,但可能会增加胃肠道不良反应。该联合方案尤其适用于餐后血糖控制差、血糖波动较大以及超重或肥胖的 T2DM 患者。

二甲双胍联合沙格列汀对比联合阿卡波糖治疗的有效性和安全性研究(SMART)结果显示,二甲双胍分别联合阿卡波糖(100 mg tid)或沙格列汀(5 mg/d)的降糖疗效和低血糖发生率相当,联合阿卡波糖组减重效果更优,但胃肠道不良反应发生率更高^[21]。RCT 研究显示,二甲双胍($1\,500\text{ mg/d}$)分别联合阿卡波糖(50 mg, tid)或格列本脲(2.5 mg, tid)的降糖疗效相当,但联合阿卡波糖组发生低血糖事件更少,可显著减轻患者体重和三酰甘油水平^[22]。

5. 二甲双胍联合 DPP-4 抑制剂:DPP-4 抑制剂通过抑制 DPP-4 在体内对 GLP-1 的快速灭活,使内源性 GLP-1 的水平升高,从而发挥降糖作用。二甲双胍与 DPP-4 抑制剂联合可以发挥机制互补、协同增效的作用。二者联合可兼顾空腹血糖和餐后血糖,低血糖风险小,对体重影响中性,患者胃肠道不良反应少,耐受性良好^[23]。该联合方案适用于多数 T2DM 患者起始联合治疗,尤其是低血糖风险大或胃肠道反应明显的患者。

基于西方人群的研究显示,二甲双胍联合 DPP-4 抑制剂降低 HbA_{1c} 和空腹血糖的作用稍弱于二甲双胍联合磺脲类,降低餐后血糖的作用相似^[24-25]。然而,多项 *meta* 分析提示,DPP-4 抑制剂在东亚 T2DM 患者中 HbA_{1c} 降幅更大,疗效更佳^[26-28]。二甲双胍联合 DPP-4 抑制剂在低血糖风险和体重管理方面显著优于二甲双胍联合磺脲类。一项基于 8 个中心、2.47 亿人群的真实世界研究显示,在单纯考虑大血管和微血管并发症风险的情况下,二甲双胍联合 DPP-4 抑制剂明显优于联合磺脲类^[16]。在心血管安全性评估方面,西格列汀心血管结局研究(TECOS)、沙格列汀心血管结局研究(SAVOR)、阿格列汀心血管结局研究(EXAMINE)和利格列汀治疗的心血管和肾脏微血管结局研究(CARMELINA)结果显示,西格列汀、沙格列汀、阿格列汀和利格列汀不增加主要不良心血管事件

(MACE) 的发生风险;虽然 SAVOR 研究中沙格列汀组患者 HF 住院风险较安慰剂组升高,EXAMINE 研究事后亚组分析中,阿格列汀可使无 HF 病史亚组的 T2DM 合并急性冠脉综合征患者的 HF 住院风险增高,但 HF 住院并未增加 T2DM 患者心血管死亡风险^[29-32]。大样本的观察性队列研究提示,二甲双胍联合 DPP-4 抑制剂相较于二甲双胍联合磺脲类的 MACE、心肌梗死和卒中的发生风险更低^[33-34]。利格列汀对比格列美脲应用于 2 型糖尿病患者的血管结局研究 (CAROLINA) 是一项头对头比较利格列汀与格列美脲对 T2DM 患者心血管结局影响的 RCT 研究,其研究结果将有助于明确 DPP-4 抑制剂与磺脲类之间的心血管安全性是否存在差别。

6. 二甲双胍联合 SGLT-2 抑制剂:目前中国上市的 3 种 SGLT-2 抑制剂分别是达格列净、恩格列净和卡格列净。SGLT-2 抑制剂兼具降糖、减重、降压等多重作用,其常见不良反应是泌尿生殖系感染。二甲双胍联合 SGLT-2 抑制剂可进一步改善血糖控制、减轻体重,还可显著减少心血管事件。因此,T2DM 合并 ASCVD 或心血管危险因素的人群采用该联合方案获益更多。

三项 RCT 研究和两项 meta 分析显示,二甲双胍联合 SGLT-2 抑制剂的短期(40~50 周)降糖作用不及二甲双胍联合磺脲类,但长期降糖效果显著优于后者,且治疗时间越长优势越明显;前者在避免低血糖和减轻体重方面显著优于后者;相较于后者,前者还可显著降低血压,对心率的影响更小^[15,35-38]。四项 RCT 研究结果显示,二甲双胍联合 SGLT-2 抑制剂在降低 HbA_{1c} 水平和减轻体重方面同样优于二甲双胍联合 DPP-4 抑制剂,两种联合治疗方案的低血糖发生风险均较低;在不良反应方面,前者主要为泌尿生殖系感染,后者多为轻度胃肠道反应^[39-42]。在心血管结局方面,恩格列净心血管安全性结局研究 (EMPA-REG OUTCOME) 结果显示,恩格列净可使合并 ASCVD 的 T2DM 患者 3 终点 MACE(心血管死亡、非致死性心肌梗死或非致死性卒中)风险下降 14%,心血管死亡风险下降 38%,全因死亡风险下降 32%,HF 住院风险下降 35%,新发肾病及肾病恶化风险下降 39%^[43];卡格列净心血管结局研究 (CANVAS) 结果显示,卡格列净可使合并 ASCVD 的 T2DM 患者 3 终点 MACE 风险下降 18%,心血管死亡或 HF 住院的复合终点事件风险下降 39%,肾脏复合终点事件风险下降 40%,但脚趾、足或腿部的截肢风险有所增加^[44];新近发表的达格列净心血管结局研究 (DECLARE) 结果显示,达格列净在降低 T2DM 合并 ASCVD 或心血管危险因素的患者的 3 终点 MACE 和全因死亡风险方面与安慰剂无显著差异,但可使心血

管死亡或 HF 住院的复合终点事件风险下降 17%,肾脏复合终点事件风险下降 24%^[45]。尽管 SGLT-2 抑制剂能够为 T2DM 合并 ASCVD 高危患者带来心血管方面的获益,但是这类患者常合并有不同程度的肾功能受损,故在选择 SGLT-2 抑制剂的种类和剂量时需要关注肾功能状态,在重度肾功能不全患者中,SGLT-2 抑制剂的降糖效果显著减低,故不建议使用^[1,46]。

五、二甲双胍存在禁忌证或不耐受的患者,其他 OAD 联合治疗是否可行

对于二甲双胍存在禁忌证或不耐受的 T2DM 患者需要联合治疗时,可以考虑其他不同作用机制的 OAD 联合。RCT 研究显示,磺脲类单药治疗血糖控制不佳的 T2DM 患者,加用利格列汀后,可进一步降低 HbA_{1c} 水平,提高达标率,且总体耐受性良好^[47]。另有研究显示,起始西格列汀联合吡格列酮较单用吡格列酮可显著改善 T2DM 患者的血糖控制^[48]。RCT 研究显示,单用磺脲类或 TZDs 药物治疗血糖控制不佳的患者,加用 SGLT-2 抑制剂后,可有效改善血糖控制,且耐受性良好^[49-50]。一项 RCT 研究显示,阿卡波糖治疗血糖控制不佳的患者加用西格列汀可进一步降低 HbA_{1c} 平均达 0.76%,且不增加不良事件风险,耐受性良好^[51]。

六、OAD 三联治疗方案有哪些

临床常用的 OAD 三联治疗方案主要包括:二甲双胍+α-糖苷酶抑制剂+磺脲类、二甲双胍+α-糖苷酶抑制剂+DPP-4 抑制剂或 SGLT-2 抑制剂、二甲双胍+TZDs+DPP-4 抑制剂或 SGLT-2 抑制剂、二甲双胍+磺脲类+DPP-4 抑制剂或 SGLT-2 抑制剂、二甲双胍+格列奈类+DPP-4 抑制剂或 SGLT-2 抑制剂等。

关于 OAD 三联治疗的疗效与安全性的比较研究较少。有 meta 分析显示,现有三联治疗方案对血糖控制的疗效相当,只是在不良反应方面有所差异^[52]。研究表明,在二甲双胍联合磺脲类的基础上加用 SGLT-2 抑制剂较加用 DPP-4 抑制剂在降糖、减重和降压方面效果更优;在二甲双胍联合磺脲类的基础上加用 DPP-4 抑制剂的降糖疗效与加用 TZDs 相当,两种联合方案均增加体重和低血糖风险,但前者对体重的影响更小,导致低血糖的原因主要与磺脲类药物的作用有关^[53-54]。此外,中国糖尿病治疗策略研究 (STRATEGY) 显示,在二甲双胍与 DPP-4 抑制剂二联治疗仍未达标的患者中,与加用磺脲类或格列奈类相比,加用阿卡波糖的三联治疗方案虽然在降糖疗效方面明显逊色,但却显著降低患者体重和低血糖风险^[8]。在心血管安全性方面,目前尚无关于三联治疗方案之间在心血管死亡、全因死亡或严重不良事件上的研究证据。

七、OAD 联合治疗在某些特殊人群中应用需注意哪些事项

1. T2DM 合并 ASCVD 患者:对于 T2DM 合并 ASCVD 患者,可选择具有明确心血管获益证据或至少是不增加心血管事件的降糖药物,以保障患者安全。基于现有的降糖药物 CVOT 证据,建议合并 ASCVD 的 T2DM 患者首选二甲双胍与 SGLT-2 抑制剂的联合方案。由于 TZDs、沙格列汀和阿格列汀的使用与 HF 风险增加有关,应尽量避免在该人群中使用。

2. T2DM 合并超重或肥胖患者:体重或腰围增加均可加重胰岛素抵抗和增加血糖控制的难度^[55-57]。对于 T2DM 合并超重或肥胖患者,在二甲双胍为基础的联合治疗方案中应尽量选择减轻体重或不增加体重的降糖药物,如 SGLT-2 抑制剂、 α -糖苷酶抑制剂或 DPP-4 抑制剂。

3. 存在严重低血糖风险的患者:老年、限制碳水化合物摄入、肝功能不全的 T2DM 患者易出现低血糖,此类患者在选择联合治疗方案时应尽量避免使用增加低血糖风险的降糖药物^[58]。

4. T2DM 合并慢性肾脏病(CKD)患者:二甲双胍禁用于估算的肾小球滤过率($eGFR$) $<45\text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73\text{ m}^2)^{-1}$ 的肾功能不全患者;磺脲类药物中,格列喹酮可用于 $eGFR \geq 30\text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73\text{ m}^2)^{-1}$ 的轻中度肾功能不全患者;瑞格列奈可用于不同阶段的肾功能不全患者,但在 CKD 4、5 期患者中使用应注意调整剂量;所有的 α -糖苷酶抑制剂均可用于 $eGFR \geq 30\text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73\text{ m}^2)^{-1}$ 的轻度肾功能不全患者;罗格列酮可以用于不同阶段的肾功能不全患者且无需调整剂量,但需要警惕水钠潴留和诱发 HF 的风险;除利格列汀外,其他 DPP-4 抑制剂在肾功能不全患者中使用时应根据 $eGFR$ 调整剂量;在中重度肾功能不全患者中,由于降糖疗效减低,故不建议使用 SGLT-2 抑制剂^[1,46]。常用 OAD 在 T2DM 合并 CKD 人群中的使用推荐见附表 2。

5. 老年 T2DM 患者:老年 T2DM 患者的胰岛功能较差,血糖波动幅度大,更应注重降糖治疗的安全性,特别是防止严重低血糖的发生。此外,老年 T2DM 患者常有更高的 ASCVD 危险因素聚集,并同时存在多种并发症或伴发疾病,且骨质疏松症和骨折的风险增加^[1]。因此,推荐二甲双胍、 α -糖苷酶抑制剂或 DPP-4 抑制剂作为一线治疗选择或以此为基础的联合治疗方案^[46]。

八、总结

中国的糖尿病防治工作仍任重而道远。糖尿病的防控策略已然从单纯以“控制血糖”为中心的管理模

式转向以“改善心血管和死亡结局”为中心的管理模式,并且兼顾控制血糖之外的多重危险因素综合管理策略。针对不同的糖尿病人群特点,适时起始合理的 OAD 联合治疗方案,提高患者安全达标率,有助于减少糖尿病相关的远期并发症。因此,选择联合治疗方案时,应结合患者自身的临床特点,综合考量药物的疗效、安全性、其他获益、治疗费用等因素,选择最适合患者的治疗方案,以使患者获益风险比达到最大化。

声明 本文代表《中国成人 2 型糖尿病口服降糖药联合治疗专家共识》编写组的立场。在缺乏随机对照试验证据或临床实践问题特殊说明的情况下,参加讨论的专家使用的是他们的判断和经验。制定本共识是为临床工作提供指导和参考,而不是对所有个体患者的规定,不能代替临床医生的判断。

参与讨论的专家(按姓氏拼音排序) 曹筱佩、陈宏、陈蕾、陈莉明、成志锋、窦京涛、杜建玲、段滨红、高政南、葛军、郭立新、洪天配、胡吉、姬秋和、邝建、李春霖、李军、李启富、李强、李全民、李小英、李延兵、李焱、梁丽、梁琳琅、马建华、母义明、宁光、秦贵军、冉兴无、单忠艳、邵加庆、施毕曼、石勇铨、时立新、宋光耀、苏本利、孙亚东、孙子林、唐伟、王桂侠、王坚、王丽宏、王莉、王秋月、王卫庆、王新玲、王养维、魏平、向光大、肖新华、谢晓敏、徐静、徐向进、徐勇、薛耀明、严励、杨静、姚伟峰、姚孝礼、尹士男、于世家、余江毅、余学锋、袁琳、曾龙驿、张帆、章秋、赵家军、郑宏庭、朱大龙、祝开思、祝之明

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.
- [2] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2018[J]. Diabetes Care, 2018, 41(Suppl 1): S1-S159.
- [3] Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on The Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2018 Executive Summary[J]. Endocr Pract, 2018, 24(1): 91-120. DOI: 10.4158/CS-2017-0153.
- [4] 李延兵, 马建华, 母义明. 2 型糖尿病短期胰岛素强化治疗临床专家指导意见[J]. 药品评价, 2017, 14(9): 5-12, 26. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2809.2017.09.001.
- [5] Phung OJ, Sobieraj DM, Engel SS, et al. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis[J]. Diabetes Obes Metab, 2014, 16(5): 410-417. DOI: 10.1111/dom.12233.
- [6] Derosa G, Carbone A, Franzetti I, et al. Effects of a combination of sitagliptin plus metformin vs metformin monotherapy on glycemic control, β -cell function and insulin resistance in type 2 diabetic patients[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2012, 98(1): 51-60. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.05.022.
- [7] Paul SK, Klein K, Thorsted BL, et al. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes[J]. Cardiovasc Diabetol, 2015, 14: 100. DOI: 10.1186/s12933-015-0260-x.
- [8] 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

- [J]. *Sci China Life Sci*, 2017, 60 (3): 225-238. DOI: 10.1007/s11427-016-0409-7.
- [9] 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 [J]. *Adv Ther*, 2015, 32 (3): 201-215. DOI: 10.1007/s12325-015-0195-3.
- [10] Shi Y, Walt S, Miao L. Efficacy and safety of linagliptin and metformin combination compared with metformin alone on stratified approach of type 2 diabetes treatment [J]. *Diabetologia*, 2018, 61 (Suppl 1): S378.
- [11] Ji LN, Pan CY, Lu JM, 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) [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18(8): 775-782. DOI: 10.1111/dom.12667.
- [12] Dou J, Ma J, Liu J, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin as initial therapy in Chinese patients with type 2 diabetes: Results from the START study, a multicentre, randomized, double-blind, active-controlled, phase 3 trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(3): 590-598. DOI: 10.1111/dom.13117.
- [13] Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, et al. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Diabetologia*, 2013, 56 (5): 973-984. DOI: 10.1007/s00125-013-2856-6.
- [14] Gerich J, Raskin P, Jean-Louis L, et al. PRESERVE-beta: two-year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin [J]. *Diabetes Care*, 2005, 28 (9): 2093-2099.
- [15] Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Intern Med*, 2016, 164(11): 740-751. DOI: 10.7326/M15-2650.
- [16] Vashisht R, Jung K, Schuler A, et al. Association of Hemoglobin A1c Levels With Use of Sulfonylureas, Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors, and Thiazolidinediones in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Metformin: Analysis From the Observational Health Data Sciences and Informatics Initiative [J]. *JAMA Netw Open*, 2018, 1 (4): e181755. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.1755.
- [17] 卫晋菲, 周亮, 王明媚, 等. 瑞格列奈对比格列美脲分别联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. *中国药房*, 2018, 29 (11): 1560-1564. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.11.28.
- [18] Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, et al. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis [J]. *JAMA*, 2016, 316(3): 313-324. DOI: 10.1001/jama.2016.9400.
- [19] Raskin P, Lewin A, Reinhardt R, et al. Twice-daily dosing of a repaglinide/metformin fixed-dose combination tablet provides glycaemic control comparable to rosiglitazone/metformin tablet [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2009, 11 (9): 865-873. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2009.01062.x.
- [20] Scott R, Loeys T, Davies MJ, et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10 (10): 959-969. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2007.00839.x.
- [21] 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) [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(11): 1513-1520. DOI: 10.1111/dom.12942.
- [22] Wang JS, Lin SD, Lee WJ, et al. Effects of acarbose versus glibenclamide on glycemic excursion and oxidative stress in type 2 diabetic patients inadequately controlled by metformin: a 24-week, randomized, open-label, parallel-group comparison [J]. *Clin Ther*, 2011, 33(12): 1932-1942. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.10.014.
- [23] Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, et al. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes [J]. *JAMA*, 2010, 303(14): 1410-1418. DOI: 10.1001/jama.2010.405.
- [24] Zhou JB, Bai L, Wang Y, et al. The benefits and risks of DPP4-inhibitors vs. sulfonylureas for patients with type 2 diabetes: accumulated evidence from randomised controlled trial [J]. *Int J Clin Pract*, 2016, 70(2): 132-141. DOI: 10.1111/ijcp.12761.
- [25] Amate JM, Lopez-Cuadrado T, Almendro N, et al. Effectiveness and safety of glimepiride and iDPP4, associated with metformin in second line pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Clin Pract*, 2015, 69 (3): 292-304. DOI: 10.1111/ijcp.12605.
- [26] Kim YG, Hahn S, Oh TJ, et al. Differences in the glucose-lowering efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors between Asians and non-Asians: a systematic review and meta-analysis [J]. *Diabetologia*, 2013, 56(4): 696-708. DOI: 10.1007/s00125-012-2827-3.
- [27] Cai X, Gao X, Yang W, et al. DPP-4 Inhibitor Treatment in Chinese Type 2 Diabetes Patients: A Meta-Analysis [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2016, 18(12): 784-793. DOI: 10.1089/dia.2016.0302.
- [28] Cai X, Han X, Luo Y, et al. Efficacy of dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors and impact on β -cell function in Asian and Caucasian type 2 diabetes mellitus patients: A meta-analysis [J]. *J Diabetes*, 2015, 7 (3): 347-359. DOI: 10.1111/1753-0407.12196.
- [29] Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(3): 232-242. DOI: 10.1056/NEJMoa1501352.
- [30] Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (14): 1317-1326. DOI: 10.1056/NEJMoa1307684.
- [31] Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial [J]. *Lancet*, 2015, 385 (9982): 2067-2076. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62225-X.
- [32] Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk. The CARMELINA Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2018, DOI: 10.1001/jama.2018.18269.
- [33] Seong JM, Choi NK, Shin JY, et al. Differential cardiovascular outcomes after dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sulfonylurea, and pioglitazone therapy, all in combination with metformin, for type 2 diabetes: a population-based cohort study [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (5): e0124287. DOI: 10.1371/journal.pone.0124287.
- [34] Ou SM, Shih CJ, Chao PW, et al. Effects on clinical outcomes of adding dipeptidyl peptidase-4 inhibitors versus sulfonylureas to metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Ann Intern Med*, 2015, 163(9): 663-672. DOI: 10.7326/M15-0308.
- [35] Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with

- type 2 diabetes; a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(9): 691-700. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70120-2.
- [36] Del PS, Nauck M, Durán-García S, et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(6): 581-590. DOI: 10.1111/dom.12459.
- [37] Leiter LA, Yoon KH, Arias P, et al. Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(3): 355-364. DOI: 10.2337/dc13-2762.
- [38] Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, et al. Benefits and harms of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0166125. DOI: 10.1371/journal.pone.0166125.
- [39] Lavalley-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial [J]. *Diabetologia*, 2013, 56(12): 2582-2592. DOI: 10.1007/s00125-013-3039-1.
- [40] Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D, et al. Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(6): 1232-1238. DOI: 10.2337/dc11-1926.
- [41] Rosenstock J, Hansen L, Zee P, et al. Dual add-on therapy in type 2 diabetes poorly controlled with metformin monotherapy: a randomized double-blind trial of saxagliptin plus dapagliflozin addition versus single addition of saxagliptin or dapagliflozin to metformin [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(3): 376-383. DOI: 10.2337/dc14-1142.
- [42] DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, et al. Erratum. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes care* 2015; 38:384-393 [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(6): 1173. DOI: 10.2337/dc15-er06.
- [43] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2117-2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
- [44] Neuen BL, Ohkuma T, Neal B, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes With Canagliflozin According to Baseline Kidney Function [J]. *Circulation*, 2018, 138(15): 1537-1550. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035901.
- [45] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(4): 347-357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.
- [46] 中国老年医学学会老年内分泌代谢分会, 国家老年疾病临床医学研究中心(解放军总医院), 中国老年糖尿病诊疗措施专家共识编写组. 中国老年 2 型糖尿病诊疗措施专家共识 (2018 年版) [J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(9): 626-641. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.09.004.
- [47] Lewin AJ, Arvey L, Liu D, et al. Efficacy and tolerability of linagliptin added to a sulphonylurea regimen in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: an 18-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Clin Ther*, 2012, 34(9): 1909-1919. DOI: 10.1016/j.clinthera.2012.07.008.
- [48] Yoon KH, Steinberg H, Teng R, et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a 54-week study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14(8): 745-752. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2012.01594.x.
- [49] Strojek K, Yoon KH, Hrubá V, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(10): 928-938. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01434.x.
- [50] Rosenstock J, Vico M, Wei L, et al. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA_{1c}, body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(7): 1473-1478. DOI: 10.2337/dc11-1693.
- [51] 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 [J]. *Curr Med Res Opin*, 2017, 33(4): 693-699. DOI: 10.1080/03007995.2016.1277200.
- [52] Lee CM, Woodward M, Colagiuri S. Triple therapy combinations for the treatment of type 2 diabetes-A network meta-analysis [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2016, 116: 149-158. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.04.037.
- [53] Mearns ES, Saulsberry WJ, White CM, et al. Efficacy and safety of antihyperglycaemic drug regimens added to metformin and sulphonylurea therapy in Type 2 diabetes: a network meta-analysis [J]. *Diabet Med*, 2015, 32(12): 1530-1540. DOI: 10.1111/dme.12837.
- [54] Downes MJ, Bettington EK, Gunton JE, et al. Triple therapy in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis [J]. *PeerJ*, 2015, 3: e1461. DOI: 10.7717/peerj.1461.
- [55] Tabata S, Yoshimitsu S, Hamachi T, et al. Waist circumference and insulin resistance: a cross-sectional study of Japanese men [J]. *BMC Endocr Disord*, 2009, 9: 1. DOI: 10.1186/1472-6823-9-1.
- [56] Relationship of body size and shape to the development of diabetes in the diabetes prevention program [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2006, 14(11): 2107-2117. DOI: 10.1038/oby.2006.246.
- [57] Lastra G, Manrique C, Sowers JR. Obesity, cardiometabolic syndrome, and chronic kidney disease: the weight of the evidence [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2006, 13(4): 365-373. DOI: 10.1053/j.ackd.2006.07.011.
- [58] 母义明, 杨文英, 朱大龙, 等. 磺脲类药物临床应用专家共识 (2016 年版) [J]. *药品评价*, 2017, 14(1): 5-12, 54. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2809.2017.01.001.

(收稿日期: 2018-11-26)

(本文编辑: 朱梅华)

附表 1 常用 OAD 的作用特点

药物种类	代表药物	主要作用机制	HbA _{1c} 降幅 ^[1] (%)	低血糖	体重 ^[1,3]	对心血管系统的影响	肝功能不全	主要不良反应
双胍类	二甲双胍	减少肝脏葡萄糖的输出	1.0~1.5	单用不引起低血糖	轻度减轻	可减少超重或肥胖 T2DM 患者心血管事件和死亡;禁用于急性和不稳定性 HF 患者 ^[1]	禁用 ^[1]	胃肠道反应 ^[1]
磺脲类	格列本脲 格列吡嗪 格列齐特 格列喹酮 格列美脲	直接刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素	1.0~1.5	可导致低血糖	增加	缺乏 CVOT 证据	重度肝损害 (ALT 大于 8~10 倍参考值上限或 ALT 大于 3 倍参考值上限且 TBIL 大于 2 倍参考值上限) 患者禁用 ^[58]	低血糖, 胃肠道反应; 少见皮疹、血象异常、肝功能损害、黄疸 主要为低血糖, 可有胃肠道反应, 少见皮疹、血象异常、肝功能损害、黄疸 低血糖, 胃肠道功能障碍 极少数患者有皮肤过敏反应、胃肠道反应、轻度低血糖反应 偶见过敏反应
格列奈类	瑞格列奈 那格列奈	直接刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素	0.5~2.0	可导致低血糖	增加	HF (NYHA 心功能分级 II 级以上) 患者禁用	严重肝功能不全的患者禁用 轻度至中度肝功能不全患者, 不需调整药物剂量; 严重肝功能不全患者慎用 肝功能不全的患者慎用	低血糖、体重增加 ^[1]
α-糖苷酶抑制剂	阿卡波糖 伏格列波糖 米格列醇	延缓碳水化合物在肠道内的消化和吸收	0.5~1.0	单用不引起低血糖, 但联合治疗出现低血糖时需给予葡萄糖	减轻或中性	中性	个别患者发生与临床有关的肝功能检查异常, 但呈一过性 严重肝功能的患者慎用 不经肝脏代谢	胃肠道反应, 如腹胀、排气等
TZDs	罗格列酮 吡格列酮	改善胰岛素抵抗	0.7~1.0	单用不引起低血糖	增加	HF (NYHA 心功能分级 II 级以上) 患者禁用 可能引起或加重 HF; 对于 NYHA 心功能 III 级和 IV 级的患者不宜使用	活动性肝病或 ALT 大于 2.5 倍正常上限的患者禁用 ALT 大于 3 倍正常上限或患者出现黄疸时禁用	体重增加和水肿 ^[1] 。 绝经后妇女服用该类 药物增加骨折和骨质疏松症风险
DPP-4 抑制剂	西格列汀 沙格列汀 维格列汀 利格列汀 阿格列汀	减少体内 GLP-1 的快速降解, 增加内源性 GLP-1 浓度, 从而促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素, 抑制 α 细胞不适当分泌胰升糖素	0.4~0.9	单用不引起低血糖	中性	不增加 MACE 风险 ^[29] 不增加 MACE 风险, 但可能增加 HF 住院风险 ^[30] 在充血性 HF 患者中使用经验有限, 慎用 不增加 MACE 风险 ^[32] 不增加 MACE 风险, 但可能增加 HF 住院风险 ^[31]	轻度或中度肝功能不全的患者, 不需要进行剂量调整 中度肝功能不全的患者慎用; 重度肝功能不全患者不推荐 ALT 大于 3 倍正常上限的患者不推荐 不需调整剂量 肝功能检查结果异常的患者慎用	鼻咽炎、头痛、上呼吸道感染等
SGLT-2 抑制剂	达格列净 恩格列净 卡格列净	减少肾小管对葡萄糖的重吸收, 增加肾脏葡萄糖的排出	0.5~1.5	单用不引起低血糖	减轻	在减少 MACE 风险方面与安慰剂无显著差异 ^[45] 显著减少 MACE 风险 ^[43] 显著减少 MACE 风险 ^[44]	重度肝功能不全患者需减量 轻中度肝功能不全时可使用 轻中度肝损害患者无需调整剂量; 重度肝损害患者不推荐使用	泌尿生殖系感染, 罕见的不良反应包括酮症酸中毒 (主要发生在 1 型糖尿病患者)

注: OAD: 口服降糖药; TZDs: 噻唑烷二酮类; DPP-4: 二肽基肽酶 4; SGLT-2: 钠葡萄糖协同转运蛋白 2; GLP-1: 胰升糖素样肽 1; T2DM: 2 型糖尿病; HF: 心力衰竭; CVOT: 心血管结局研究; NYHA: 美国纽约心脏病学会; MACE: 主要不良心血管事件; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; TBIL: 总胆红素

附表 2 常用 OAD 在 T2DM 合并 CKD 人群中的使用推荐

药物	肾功能分期(eGFR 值) 分期数[ml · min ⁻¹ · (1.73 m ²) ⁻¹]				
	1~2 期(≥60)	3a 期(59~45)	3b 期(44~30)	4 期(29~15)	5 期(<15)
双胍类					
二甲双胍	✓	减量	×	×	×
磺脲类					
格列本脲	✓	×	×	×	×
格列吡嗪	✓	减量	减量	×	×
格列齐特	✓	减量	慎用	×	×
格列喹酮	✓	✓	✓	慎用	×
格列美脲	✓	减量	×	×	×
格列奈类					
瑞格列奈	✓	✓	✓	调整剂量	调整剂量
那格列奈	✓	✓	✓	✓	慎用
α-糖苷酶抑制剂					
阿卡波糖	✓	✓	✓	eGFR ≥ 25: ✓ eGFR < 25: ×	×
伏格列波特	✓	✓	✓	慎用	慎用
米格列醇	✓	✓	✓	×	×
TZDs					
罗格列酮	✓	✓	✓	✓	✓
吡格列酮	✓	✓	慎用	慎用	慎用
DPP-4 抑制剂					
西格列汀	✓	eGFR ≥ 50: ✓ eGFR < 50: 减至 1/2 剂量	减至 1/2 剂量	减至 1/4 剂量	减至 1/4 剂量
沙格列汀	✓	✓	减至 1/2 剂量	×	×
维格列汀	✓	eGFR ≥ 50: ✓ eGFR < 50: 减至 1/2 剂量	减至 1/2 剂量	减至 1/2 剂量	减至 1/2 剂量
利格列汀	✓	✓	✓	✓	✓
阿格列汀	✓	减至 1/2 剂量	减至 1/2 剂量	减至 1/4 剂量	减至 1/4 剂量
SGLT-2 抑制剂					
达格列净	✓	×	×	×	×
恩格列净	✓	✓	×	×	×
卡格列净	✓	减量	×	×	×

注: OAD: 口服降糖药; T2DM: 2 型糖尿病; CKD: 慢性肾脏病; TZDs: 噻唑烷二酮类; DPP-4: 二肽基肽酶 4; SGLT-2: 钠葡萄糖协同转运蛋白 2; eGFR: 估算的肾小球滤过率; 数据来源于各自药品的新版说明书, 其中米格列奈的说明书缺少相关信息; ✓: 可以使用; ×: 不推荐使用或禁用