

DPP-4 抑制剂临床应用专家共识



中国医师协会内分泌代谢科医师分会

传统降糖药物在糖尿病的治疗中发挥着巨大的作用,但是由于糖尿病发病机制的复杂性,传统降糖药物仍然不能满足临床需要。因此,开发具有新作用机制的抗糖尿病药物具有十分重要的意义。近年涌现出一些与传统降糖药物作用机制迥异的新药,二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制剂即是其中之一。目前已问世的 DPP-4 抑制剂有几十种^[1-3],国内上市的有西格列汀、维格列汀、沙格列汀、阿格列汀和利格列汀。这些药物被统称为格列汀 (gliptin) 类^[3-4],它们能增加肠促胰岛素 (incretin) 水平,属于肠促胰岛素增强剂 (incretin enhancer)。

DPP-4 抑制剂作用独特,虽上市时间不长,但已受到广泛的重视。美国的统计资料^[5]显示,DPP-4 抑制剂为近年使用率增长最快的降糖药。为促进临床合理使用 DPP-4 抑制剂,中国医师协会内分泌代谢科医师分会组织专家对该类药物进行了研讨,就其临床应用达成共识。

一、作用机制

DPP-4 抑制剂通过抑制 DPP-4 而增强肠促胰岛素效应。肠促胰岛素效应指的是口服葡萄糖刺激胰岛素分泌的作用强于静脉注射葡萄糖的现象,该现象的存在是由于口服进入肠道的葡萄糖可刺激肠黏膜产生肠促胰岛素^[6-7]。目前已发现的肠促胰岛素有两种:胰升糖素样肽-1 (GLP-1) 和葡萄糖依赖的促胰岛素多肽 (GIP),二者皆增强葡萄糖刺激的胰岛素分泌^[6-7]。GLP-1 和 GIP 在体内很快被 DPP-4 降解而失活^[6-7],其中内皮源性 DPP-4 在 GLP-1 和 GIP 的降解中发挥着关键的作用^[8]。DPP-4 抑制剂抑制 DPP-4,可使内源性活性 GLP-1 水平升高 2~3 倍,从而增强 β 细胞和 α 细胞对葡萄糖的敏感性,即增加葡萄糖刺激的胰岛素分泌并增强葡萄糖对胰升糖素分泌的抑制作用,进而改善高血糖^[6,9]。DPP-4 抑制剂升高门脉血 GLP-1 的能力超过外周血^[10],这有利于其调节胰岛功能。DPP-4 抑制剂刺激胰岛素分泌的作用具有

葡萄糖依赖性,即在低糖时并不刺激胰岛素分泌^[6]。目前尚无证据显示 DPP-4 抑制剂影响胃排空、饱感、食欲及体重^[6]。

二、药代动力学特征

DPP-4 抑制剂口服吸收迅速。西格列汀、维格列汀、沙格列汀和阿格列汀的生物利用度较高,利格列汀的生物利用度较低^[11-17]。维格列汀和沙格列汀在体内可被代谢:维格列汀经水解失活,而沙格列汀被细胞色素 P450 氧化酶 CYP3A4/5 代谢产生一种被称为 BMS-510849 的活性产物,后者的活性约为沙格列汀的一半。西格列汀和阿格列汀在体内较少被代谢,主要以原形从肾脏排泄。利格列汀在体内也较少被代谢,主要以原形经胆汁从粪便排泄^[11-17]。目前在国内外上市的 DPP-4 抑制剂均为日制剂,每日给药 1 次 (维格列汀每日 2 次)。国外已有 DPP-4 抑制剂周制剂问世^[18-19],每周给药 1 次即可。目前上市的 DPP-4 抑制剂周制剂有奥格列汀 (omarigliptin) 和曲格列汀 (trelagliptin)。

三、临床应用

DPP-4 抑制剂的临床应用近年不断增加,其在指南中的地位也日益重要。中国老年医学学会老年内分泌代谢分会制订的《中国老年 2 型糖尿病诊疗措施专家共识 (2018 年版)》^[20]推荐 DPP-4 抑制剂作为老年 2 型糖尿病的基础用药之一。2017 年中华医学会糖尿病分会制订的《中国 2 型糖尿病防治指南》^[21]推荐 DPP-4 抑制剂进入二联治疗主要路径。2015 年英国国家卫生与临床优化研究所 (NICE) 发布的《成人 2 型糖尿病的管理》^[22]推荐 DPP-4 抑制剂作为二甲双胍不耐受患者的一线药物。2018 年美国临床内分泌医师协会 (AACE) 联合美国内分泌协会 (ACE) 发布的《2018 AACE/ACE 共识声明:糖尿病综合管理方案》^[23]推荐 DPP-4 抑制剂作为 2 型糖尿病的一线及全程治疗药物之一。2018 年美国糖尿病学会 (ADA) 制定的《糖尿病医学诊疗标准》^[24]推荐在二甲双胍单药治疗不达标时可加用 DPP-4 抑制剂或其他降糖药;如果患者 $HbA_{1c} \geq 9.0\%$,可直接起始 DPP-4 抑制剂或其他降糖药和二甲双胍的联合治疗^[24]。

DPP-4 抑制剂既可降低餐后血糖,又可降低空腹

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2018.11.001

通信作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢病科 (王卫庆)

Email: wqingw61@163.com

血糖。多项临床研究显示,去除安慰剂效应后 DPP-4 抑制剂的约能使空腹血糖降低 0.5~1.0 mmol/L,餐后 2 h 血糖降低 2.0~3.0 mmol/L^[25]。去除安慰剂效应后, DPP-4 抑制剂的约能使 HbA_{1c}降低 0.5%~0.9%^[25],平均降低 0.7%^[26],视基线 HbA_{1c}水平而定。基线 HbA_{1c}水平越高, DPP-4 抑制剂降低血糖和 HbA_{1c}的绝对幅度越大。目前尚缺乏高质量的头对头研究比较不同 DPP-4 抑制剂在降糖疗效方面是否有差异。

有研究显示, DPP-4 抑制剂在亚洲尤其是东亚人群的疗效强于欧美人群^[27-31]。Kim 等^[30]对 55 项临床研究作了 meta 分析,结果显示亚洲人群为主的研究(亚洲入选者≥50%)较非亚洲人群为主的研究(亚洲入选者<50%) HbA_{1c}多降 0.26% (95% CI -0.36, -0.17, $P<0.001$)。西格列汀心血管结局评估试验(Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin, TECOS)的事后分析(post hoc analysis)^[31]也显示,东亚研究对象对西格列汀的反应强于非东亚研究对象。

有研究显示, DPP-4 抑制剂可能还有降糖外获益,如改善胰岛 β 细胞功能^[9,32]、促进伤口愈合^[33]、减少骨折风险^[34]。

DPP-4 抑制剂可单药治疗 2 型糖尿病,也可与其他降糖药联合治疗 2 型糖尿病。DPP-4 抑制剂与其他降糖药联合治疗时疗效与单药治疗时相当。DPP-4 抑制剂最常联合的降糖药是二甲双胍,其次是磺脲类、噻唑烷二酮类及胰岛素。DPP-4 抑制剂还可与两种其他降糖药联合应用,组成三联治疗。常见的三联治疗方案有 DPP-4 抑制剂+二甲双胍+磺脲类、DPP-4 抑制剂+二甲双胍+噻唑烷二酮类、DPP-4 抑制剂+二甲双胍+胰岛素。

表 1 列出了国内上市的 5 种 DPP-4 抑制剂在国内外获批的适应证。

四、固定复方制剂

固定复方联合(fixed-dose combination, FDC)目前

在国外应用较多。DPP-4 抑制剂可与多种降糖药组成 FDC 制剂,其中以与二甲双胍组方最常见。目前国内上市的 DPP-4 抑制剂-二甲双胍 FDC 制剂有:西格列汀二甲双胍片(捷诺达)、维格列汀二甲双胍片(宜合瑞)、沙格列汀二甲双胍缓释片(安立格)、利格列汀二甲双胍片(欧双宁)。捷诺达有两种规格,分别为西格列汀 50 mg+二甲双胍 500 mg、西格列汀 50 mg+二甲双胍 850 mg。宜合瑞也有两种规格,分别为维格列汀 50 mg+二甲双胍 850 mg、维格列汀 50 mg+二甲双胍 1 000 mg。安立格的规格为沙格列汀 2.5 mg+二甲双胍 1 000 mg、沙格列汀 5 mg+二甲双胍 1 000 mg,欧双宁的规格为利格列汀 2.5 mg+二甲双胍 850 mg。安立格中的二甲双胍为缓释剂型,故可每日给药 1 次,其他 DPP-4 抑制剂-二甲双胍 FDC 制剂中的二甲双胍为普通剂型,推荐的给药方法为每日 2 次。

除二甲双胍外, DPP-4 抑制剂还可与其他药组成 FDC 制剂。例如, Juvisync 为西格列汀和辛伐他汀组成的 FDC 制剂, Steglujan 为西格列汀和 ertugliflozin 组成的 FDC 制剂, Incresync 为阿格列汀和吡格列酮组成的 FDC 制剂, QTERN 为沙格列汀和达格列净的 FDC 制剂。以上制剂均未在国内上市。

五、特殊情况下的用药

(一) 老年和青少年

现有的资料显示, DPP-4 抑制剂可用于老年人且无需随年龄调整剂量。有临床试验显示, DPP-4 抑制剂对于老年糖尿病患者疗效更好,但尚需进一步证实。目前国内上市的 5 种 DPP-4 抑制剂都没有儿童及 18 岁以下青少年的适应证。

(二) 孕妇和乳母

目前尚缺乏孕妇 DPP-4 抑制剂用药经验,不推荐孕妇使用 DPP-4 抑制剂。在动物试验中, DPP-4 抑制剂可以分泌到乳汁中。目前尚不清楚 DPP-4 抑制剂是否会分泌到人乳汁中,不建议在哺乳妇女中使用 DPP-4 抑制剂。

表 1 5 种国内上市的 DPP-4 抑制剂在国内外获批的适应证

治疗方案	西格列汀			维格列汀			沙格列汀			利格列汀			阿格列汀		
	CFDA	EMA	FDA	CFDA	EMA		CFDA	EMA	FDA	CFDA	EMA	FDA	CFDA	EMA	FDA
单药治疗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
+MET	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
+SU	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓			✓		✓		✓
+TZD		✓	✓		✓		✓	✓			✓		✓		✓
+INS	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			✓	✓		✓	✓
+MET+SU	✓	✓	✓		✓					✓	✓	✓			✓
+MET+TZD		✓	✓										✓		✓
+MET+INS	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓			✓		✓		✓

注:维格列汀未在美国上市;CFDA:国家食品药品监督管理总局;FDA:美国食品药品监督管理局;EMA:欧洲药品管理局;MET:二甲双胍;SU:磺脲类;TZD:噻唑烷二酮类;INS:胰岛素

(三) 肝、肾功能不全

利格列汀在轻度、中度和重度肝功能不全时均可使用且不需调整剂量^[16]。沙格列汀在肝功能不全时亦无需调整剂量^[15]。西格列汀在轻、中度肝功能不全患者中(Child-Pugh 积分 ≤ 9)不需调整剂量;在重度肝功能不全(Child-Pugh 积分 >9)无用药经验,不推荐使用^[13]。维格列汀不可用于给药前血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)或血清天门冬氨酸氨基转移酶(AST)大于正常值上限(ULN)3 倍的患者^[14]。肝病患者应慎用阿格列汀^[17]。

轻度肾功能不全,即肌酐清除率(CrCl) ≥ 50 ml/min 时(相应的血清肌酐水平男性 ≤ 1.7 mg/dl,女性 ≤ 1.5 mg/dl),西格列汀不需调整剂量;中度肾功能不全,即 $\text{CrCl} \geq 30$ ml/min 但 <50 ml/min 时(相应的血清肌酐水平男性 >1.7 mg/dl 但 ≤ 3.0 mg/dl,女性 >1.5 mg/dl 但 ≤ 2.5 mg/dl),西格列汀剂量减半,即调整为 50 mg qd;重度肾功能不全,即 $\text{CrCl} < 30$ ml/min 时(相应的血清肌酐水平男性 >3.0 mg/dl,女性 >2.5 mg/dl),西格列汀剂量减为正常的 1/4,即 25 mg qd^[13]。维格列汀、沙格列汀和阿格列汀在轻度肾功能不全时一般不需减量^[14-15,17]。维格列汀在中、重度肾功能不全及尿毒症时用法调整为 50 mg qd^[14]。沙格列汀在中、重度肾功能不全及尿症患者剂量减半(2.5 mg qd)^[15]。阿格列汀在中度肾功能不全时剂量减半(12.5 mg qd),在重度肾功能不全及终末期肾病时剂量减为 1/4(6.25 mg qd)^[17]。利格列汀在轻、中、重度肾功能不全均可使用,且无需调整剂量。

5 种国内上市的 DPP-4 抑制剂在肾功能不全时的用法见表 2。

表 2 5 种国内上市的 DPP-4 抑制剂在肾功能不全时的用法

药物	轻度肾功能不全	中度肾功能不全	重度肾功能不全
西格列汀	不需调整剂量	50 mg qd	25 mg qd
维格列汀	不需调整剂量	50 mg qd	50 mg qd
沙格列汀	不需调整剂量	2.5 mg qd	2.5 mg qd
利格列汀	不需调整剂量	不需调整剂量	不需调整剂量
阿格列汀	不需调整剂量	12.5 mg qd	6.25 mg qd

注: $\text{CrCl} \geq 50$ ml/min 为轻度肾功能不全; $\text{CrCl} 30 \sim 50$ ml/min 为中度肾功能不全; $\text{CrCl} < 30$ ml/min 为重度肾功能不全;沙格列汀在重度肾功能不全用药经验有限,用于此类患者应谨慎

(四) 糖尿病前期

DPP-4 抑制剂可改善糖尿病前期人群的糖代谢^[35],但目前尚未有一种 DPP-4 抑制剂获批糖尿病前期适应证。

(五) 1 型糖尿病

研究显示,DPP-4 抑制剂于 1 型糖尿病也可改善血糖^[36]。但是,DPP-4 抑制剂目前尚未获批治疗 1 型

糖尿病。

六、不良反应

DPP-4 抑制剂的主要不良反应有鼻咽炎、头痛、上呼吸道感染等,其他一些很少见的不良反应有血管神经性水肿、超敏反应、肝酶升高、腹泻、咳嗽、淋巴细胞绝对计数降低等。DPP-4 抑制剂胃肠道反应轻微,具有良好的耐受性。该类药物对体重没有明显的影响,不增加低血糖和肿瘤风险,也不增加关节炎和骨折风险^[4,34,37-39]。多项 DPP-4 抑制剂的安慰剂对照临床试验结果显示,DPP-4 抑制剂组的总不良反应、严重不良反应、因不良反应导致停药的发生率均和安慰剂组相似^[4]。

虽然在 DPP-4 抑制剂上市后不良反应监测中有急性胰腺炎的报告,但由于这些报告是自发提交的,且报告发生的人群数量不确定,故难以可靠地估计其发生率,也难以确定其与药物暴露的因果关系。沙格列汀对糖尿病-心肌梗死溶栓患者血管结局的评估(Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus-Thrombolysis In Myocardial Infarction, SAVOR-TIMI 53)^[40]、阿格列汀对比标准疗法对伴急性冠脉综合征的 2 型糖尿病患者心血管结局的评估(EXamination of cardiovascular outcomes with alogliptin versus standard of care in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome, EXAMINE)^[41]及 TECOS^[42]这三大随机、安慰剂对照的大样本临床研究显示,DPP-4 抑制剂治疗组急性胰腺炎及胰腺癌风险较安慰剂组没有增加(总不良反应及严重不良反应也没有增加)。2014 年美国食品药品监督管理局(FDA)和欧洲药品管理局(EMA)对于肠促胰素类药物胰腺安全性作出了评估^[43],认为 GLP-1 受体激动剂和 DPP-4 抑制剂均不增加胰腺炎和胰腺癌的发生风险。目前尚不清楚既往有胰腺炎病史的患者使用 DPP-4 抑制剂是否会增加胰腺炎的复发风险。

DPP-4 抑制剂的心血管安全性是近年受到高度重视的问题。SAVOR-TIMI53^[40]、EXAMINE^[41]和 TECOS^[42]这三大研究显示,与安慰剂相比 DPP-4 抑制剂既不增加主要心血管复合终点的风险,也不增加次要心血管复合终点的风险。不过,在作为次要心血管复合终点之一的心衰住院风险方面,三大研究的结果并不一致。在 TECOS 研究中,无论是全人群的分析还是各种分层分析均显示西格列汀不增加心衰住院风险^[42]。EXAMINE 研究的全人群分析显示,阿格列汀较安慰剂不增加心衰住院风险^[41],但分层分析显示基线无心衰史的患者使用阿格列汀增加心衰住院风险^[44]。SAVOR-TIMI 53 研究^[40]显示,心衰住院的发

生率在沙格列汀组高于安慰剂组(289/8 280 对 228/8 212, $P=0.007$),但心衰导致的心血管死亡风险两组没有统计学差异(0.5%对 0.5%, $P>0.05$)。令人困惑的是,SAVOR-TIMI 53 和 EXAMINE 研究都显示基线无心衰史的患者使用沙格列汀及阿格列汀增加心衰住院风险,有心衰史的患者则不增加心衰住院风险^[44-45],其机制未明。有学者指出,SAVOR-TIMI 53 研究显示的心衰住院风险增加可能系统统计学分析方法产生的偏倚^[46]。不过,这提示对有心衰诱发因素(如感染、贫血、电解质紊乱、过量摄盐、过度补液)的患者,使用沙格列汀或阿格列汀时应注意患者有否心衰的症状和体征^[47]。

七、建议

- 对二甲双胍禁忌证的 2 型糖尿病患者及老年 2 型糖尿病患者,DPP-4 抑制剂可单药起始。
- 对二甲双胍不耐受的 2 型糖尿病患者,可换用 DPP-4 抑制剂。
- 对于基线 HbA_{1c} 较高的 2 型糖尿病患者,DPP-4 抑制剂可作为起始联合治疗的选择。
- 对二甲双胍或其他降糖药治疗血糖不达标的 2 型糖尿病患者,尤其是餐后血糖控制不佳者,可联合 DPP-4 抑制剂。
- 在其他口服降糖药出现不良反应(尤其是低血糖)时,可考虑选用 DPP-4 抑制剂。
- DPP-4 抑制剂与胰岛素及胰岛素促泌剂联合应用时应注意低血糖风险,可适当减少胰岛素及胰岛素促泌剂的剂量。
- 不推荐在有胰腺炎病史的患者中使用 DPP-4 抑制剂。如果在使用过程中患者出现疑似胰腺炎的症状,建议停用 DPP-4 抑制剂,并作相应处理。
- 对有心衰危险因素的患者,在沙格列汀和阿格列汀治疗期间应观察患者有否心衰的症状和体征;如出现心衰,应规范处理并停用这两种药物。

参加讨论专家(排名不分先后,以姓氏笔画为序):王卫庆、宁光、母义明、冉兴无、朱大龙、纪立农、邹大进、李红、李延兵、李强、时立新、苏青、陈丽、陈璐璐、严励、单忠艳、周智广、洪天配、赵家军、郭立新、徐向进、秦贵军、姬秋和、童南伟

参 考 文 献

- [1] Liu Y, Hu Y. Novel DPP-4 inhibitors against diabetes[J]. Future Med Chem, 2014,6(7):793-808. DOI: 10.4155/fmc.14.39.
- [2] Li N, Wang LJ, Jiang B, et al. Recent progress of the development of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. Eur J Med Chem, 2018, 151:145-157. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.03.041.
- [3] Sneha P, Doss CG. Gliptins in managing diabetes - Reviewing computational strategy[J]. Life Sci, 2016, 166:108-120. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.10.009.

- [4] Scheen AJ. The safety of gliptins : updated data in 2018 [J]. Expert Opin Drug Saf, 2018, 17(4):387-405. DOI: 10.1080/14740338.2018.1444027.
- [5] Lipska KJ, Yao X, Herrin J, et al. Trends in Drug Utilization, Glycemic Control, and Rates of Severe Hypoglycemia, 2006-2013 [J]. Diabetes Care, 2017, 40(4):468-475. DOI: 10.2337/dc16-0985.
- [6] Mulvihill EE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors[J]. Endocr Rev, 2014, 35(6):992-1019. DOI: 10.1210/er.2014-1035.
- [7] Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease[J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20(Suppl 1):5-21. DOI: 10.1111/dom.13129.
- [8] Mulvihill EE, Varin EM, Gladanac B, et al. Cellular Sites and Mechanisms Linking Reduction of Dipeptidyl Peptidase-4 Activity to Control of Incretin Hormone Action and Glucose Homeostasis[J]. Cell Metab, 2017, 25(1):152-165. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.10.007.
- [9] Ahrén B, Foley JE. Improved glucose regulation in type 2 diabetic patients with DPP-4 inhibitors: focus on alpha and beta cell function and lipid metabolism[J]. Diabetologia, 2016, 59(5):907-917. DOI: 10.1007/s00125-016-3899-2.
- [10] Højlund KR, Deacon CF, Holst JJ. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition increases portal concentrations of intact glucagon-like peptide-1 (GLP-1) to a greater extent than peripheral concentrations in anaesthetised pigs[J]. Diabetologia, 2011, 54(8):2206-2208. DOI: 10.1007/s00125-011-2168-7.
- [11] Baetta R, Corsini A. Pharmacology of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: similarities and differences [J]. Drugs, 2011, 71(11):1441-1467. DOI: 10.2165/11591400-000000000-00000.
- [12] Golightly LK, Drayna CC, McDermott MT. Comparative clinical pharmacokinetics of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors [J]. Clin Pharmacokinet, 2012, 51(8):501-514. DOI: 10.2165/11632930-000000000-00000.
- [13] 磷酸西格列汀片说明书. 2017 年 10 月 27 日修改版.
- [14] 维格列汀片说明书. 2016 年 3 月 11 日修改版.
- [15] 沙格列汀片说明书. 2018 年 6 月 19 日修改版.
- [16] 利格列汀片说明书. 2017 年 12 月 18 日修改版.
- [17] 阿格列汀片说明书. 2017 年 3 月 10 日修改版.
- [18] Stoimenis D, Karagiannis T, Katsoula A, et al. Once-weekly dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. Expert Opin Pharmacother, 2017, 18(9):843-851. DOI: 10.1080/14656566.2017.1324848.
- [19] Yamada T, Shojima N, Noma H, et al. Weekly Versus Daily Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Therapy for Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-analysis[J]. Diabetes Care, 2018, 41(4):e52-e55. DOI: 10.2337/dc17-2095.
- [20] 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.
- [21] 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, 卷(1):4-67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.
- [22] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-pdf-1837338615493> [N/OL].
- [23] 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.
- [24] Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018 [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41 (Suppl 1):S73-73S85. DOI: 10.2337/dc18-S008.
- [25] Grunberger G. Clinical utility of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a descriptive summary of current efficacy trials [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70(11):1277-1289. DOI: 10.1007/s00228-014-1727-5.
- [26] Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2010, 20(4):224-235. DOI: 10.1016/j.numecd.2009.03.015.
- [27] Cho YM. Incretin physiology and pathophysiology from an Asian perspective [J]. *J Diabetes Investig*, 2015, 6(5):495-507. DOI: 10.1111/jdi.12305.
- [28] Foley JE, Bhosekar V, Kawamori R. Does the treatment of type 2 diabetes mellitus with the DPP-4 inhibitor vildagliptin reduce HbA_{1c} to a greater extent in Japanese patients than in Caucasian patients? [J] *Vasc Health Risk Manag*, 2016, 12:9-12. DOI: 10.2147/VHRM.S96971.
- [29] Ito Y, Ambe K, Kobayashi M, et al. Ethnic difference in the pharmacodynamics-efficacy relationship of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors between Japanese and non-Japanese patients: A systematic review [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 102(4):701-708. DOI: 10.1002/cpt.692.
- [30] 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.
- [31] TME D, Mulder H, Lokhnygina Y, et al. Effect of race on the glycaemic response to sitagliptin: Insights from the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(6):1427-1434. DOI: 10.1111/dom.13242.
- [32] 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 [J]. *Sci Rep*, 2017, 7:44865. DOI: 10.1038/srep44865.
- [33] Long M, Cai L, Li W, et al. DPP-4 Inhibitors Improve Diabetic Wound Healing via Direct and Indirect Promotion of Epithelial-Mesenchymal Transition and Reduction of Scarring [J]. *Diabetes*, 2018, 67(3):518-531. DOI: 10.2337/db17-0934.
- [34] Hou WH, Chang KC, Li CY, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor use is associated with decreased risk of fracture in patients with type 2 diabetes: a population-based cohort study [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84(9):2029-2039. DOI: 10.1111/bcp.13636.
- [35] Papaetis GS. Incretin-based therapies in prediabetes: Current evidence and future perspectives [J]. *World J Diabetes*, 2014, 5(6):817-834. DOI: 10.4239/wjd.v5.i6.817.
- [36] Wang Q, Long M, Qu H, et al. DPP-4 Inhibitors as Treatments for Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018:5308582. DOI: 10.1155/2018/5308582.
- [37] Kathe N, Shah A, Said Q, et al. DPP-4 Inhibitor-Induced Rheumatoid Arthritis Among Diabetics: A Nested Case-Control Study [J]. *Diabetes Ther*, 2018, 9(1):141-151. DOI: 10.1007/s13300-017-0353-5.
- [38] Dombrowski S, Kostev K, Jacob L. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of bone fracture in patients with type 2 diabetes in Germany—A retrospective analysis of real-world data [J]. *Osteoporos Int*, 2017, 28(8):2421-2428. DOI: 10.1007/s00198-017-4051-y.
- [39] Driessen JH, van den Bergh JP, van Onzenoort HA, et al. Long-term use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of fracture: A retrospective population-based cohort study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(3):421-428. DOI: 10.1111/dom.12843.
- [40] 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.
- [41] White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(14):1327-1335. DOI: 10.1056/NEJMoa1305889.
- [42] 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.
- [43] Egan AG, Blind E, Dunder K, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs—FDA and EMA assessment [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(9):794-797. DOI: 10.1056/NEJMp1314078.
- [44] 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.
- [45] Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial [J]. *Circulation*, 2014, 130(18):1579-1588. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389.
- [46] Cebrián-Cuenca AM, Núñez E, Núñez-Villota J, et al. What would be the fate of the association between saxagliptin and heart failure admission in the SAVOR-TIMI 53 trial if appropriate statistical methods should have been applied? [J] *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 126:320-321. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.02.029.
- [47] 苏青. 中国 2 型糖尿病患者沙格列汀临床应用进展 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2015, 31(7):649-652. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2015.07.024.

(收稿日期:2018-06-12)

(本文编辑:朱鉉达)