

胰高血糖素样肽专题

肠促胰素类降糖药物的低血糖风险

周欢欢 陈玉凤 徐书杭 刘林 刘超 楼青青

【摘要】 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)受体激动剂和二肽基肽酶-4 (DPP-4)抑制剂是两类新型的肠促胰素类降糖药物。普遍认为, GLP-1 受体激动剂和 DPP-4 抑制剂具有不明显增加低血糖发生风险的优点。然而, 这两类药物单用仍可导致低血糖发生, 与不同药物联合治疗, 该风险可不同程度地增加, 尤其与磺脲类药物联用时。临床医师应了解 GLP-1 类似物和 DPP-4 抑制剂的低血糖风险, 为 2 型糖尿病患者制定更合理、安全和有效的治疗方案。

【关键词】 2 型糖尿病; 肠促胰素; 低血糖

Hypoglycemic risk of incretin mimetic Zhou Huanhuan*, Chen Yufeng, Xu Shuhang, Liu Lin, Liu Chao, Lou Qingqing. *The College of Nursing, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Corresponding author: Lou Qingqing, Email: lqq188@yahoo.com

【Abstract】 Incretin mimetics including glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors are new types of anti-hyperglycemic drugs. GLP-1 analogues and DPP-4 inhibitors are believed to have a lower risk of hypoglycemia. However, they still cause hypoglycemia, especially when combined with sulfonylureas. Clinicians should be aware of the risk of hypoglycemia of GLP-1 analogues and DPP-4 inhibitors, which can lay the foundation for developing more rational, safe and effective treatments for patients with type 2 diabetes.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Incretin; Hypoglycemia

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35:314-318)

糖尿病已成为当今社会危害公众健康的主要杀手之一。在中国成年人中, 糖尿病患病率高达 11.6%^[1]。在治疗糖尿病过程中发生的低血糖是血糖达标的主要障碍, 可导致患者不适甚至生命危险, 应引起特别注意和重视。降糖药物的选择和使用不当是低血糖发生的常见原因之一, 其中胰岛素低血糖发生风险高达 51.13%, 磺脲类低血糖风险为 0.7%~75%, 而非磺脲类胰岛素促泌剂低血糖的发生率较磺脲类低^[2-4]。作为治疗糖尿病的一类新药物, 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂和二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制剂等肠促胰素类药物已在

临床应用, 其低血糖风险也一直很受关注。2013 年《中国 2 型糖尿病防治指南》指出, GLP-1 受体激动剂及 DPP-4 抑制剂单药使用时不增加低血糖的发生风险^[5]。但一直以来的研究表明, GLP-1 类似物与 DPP-4 抑制剂单用或与其他降糖药物联用治疗时, 仍然存在不同程度的低血糖风险。

1 肠促胰素类降糖药物

GLP-1 是人胰高血糖素原基因编码而后经修饰的具有 30 个氨基酸的肠肽类激素, 由大肠和小肠黏膜 L 细胞分泌, 是肠促胰岛素中发挥重要生理功能的一种肽类激素。它通过与广泛分布于全身多种器官和组织的 GLP-1 受体结合, 呈葡萄糖依赖性促胰岛素分泌, 并抑制胰高血糖素分泌、增加饱腹感、延缓胃排空时间、抑制胰岛 β 细胞凋亡和促进其增殖, 从而可降低餐后血糖, 并使之维持在恒定水平^[6]。DPP-4 是体内降解 GLP-1 并使其失活的关键酶之一。DPP-4 广泛存在于血浆、胃肠道、肾脏、淋

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2015.05.007

作者单位: 210023 南京中医药大学护理学院 (周欢欢, 陈玉凤); 210028 南京, 江苏省中医药研究院, 南京中医药大学附属中西医结合医院健康教育科 (刘林, 楼青青), 内分泌代谢病区 (徐书杭, 刘超)

通信作者: 楼青青, Email: lqq188@yahoo.com

巴结和结缔组织等体内组织中,其中肾脏最多。DPP-4 抑制剂可使 DPP-4 失活,进而生理性地升高活性 GLP-1 水平、葡萄糖依赖性促胰岛素多肽的循环水平,调节胰岛素和胰高血糖素的分泌^[7]。在低血糖状态下保存胰高血糖素的反调节机制,使其低血糖发生率低。目前,已上市或进入临床研究的 DPP-4 抑制剂有西格列汀 (sitagliptin)、维格列汀 (vildagliptin)、沙格列汀 (saxagliptin) 和利格列汀 (linagliptin)。目前已在临床应用的 GLP-1 类似物有艾塞那肽 (exenatide)、利拉鲁肽 (linagliptide) 等。

2 GLP-1 受体激动剂的低血糖风险

2.1 艾塞那肽 Moretto 等^[8]将 232 例 2 型糖尿病 (T2DM) 患者随机分为单用艾塞那肽 5、10 μg 组和安慰剂组,观察 24 周后发现,各组低血糖风险分别是 5%、4% 和 1%,艾塞那肽组高于安慰剂组。美国一项研究针对 336 例单用二甲双胍血糖控制不良的肥胖 T2DM 患者,加用 5、10 μg 艾塞那肽,30 周后各组低血糖风险分别是 4.5%、5.3%,与安慰剂 + 二甲双胍组 (5.3%) 接近^[9]。同样,在艾塞那肽联合噻唑烷二酮 (TZDs) + 二甲双胍时,低血糖风险是 4%,高于安慰剂 + TZDs + 二甲双胍组 (2%)^[10]。以上结果表明艾塞那肽在单药治疗、联合二甲双胍或 TZDs 治疗时的低血糖风险均高于安慰剂组。为进一步观察艾塞那肽的低血糖风险,Buse 等^[11]对单用磺脲类血糖控制不佳的 T2DM 患者,加用 5、10 μg 艾塞那肽,30 周后各组的低血糖风险分别是 14%、36%,显著高于安慰剂 + 磺脲类组 (3%)。这一结果表明,在与磺脲类药物联合治疗时,艾塞那肽的低血糖风险显著增加。Kendall 等^[12]对 733 例使用磺脲类联合二甲双胍血糖控制不佳的肥胖 T2DM 患者,加用艾塞那肽 5、10 μg,同时,磺脲类剂量逐渐增至最大,各组低血糖风险分别是 19%、28%,均显著高于安慰剂 + 磺脲类 + 二甲双胍组 (13%),在 5 μg 艾塞那肽组有 1 例重度低血糖发生,进一步证

实,低血糖发生率增加可能与磺脲类的剂量相关。

2.2 利拉鲁肽 临床已有研究证明,利拉鲁肽和艾塞那肽一样,在与磺脲类联用时,低血糖风险增加^[13]。Buse 等^[14]的研究证实了这一观点。该研究为期 26 周,未接受磺脲类治疗的患者,随机分组接受利拉鲁肽、艾塞那肽单药治疗,各组低血糖风险分别是 3%、4%;接受磺脲类治疗的患者,随机加用利拉鲁肽、艾塞那肽,利拉鲁肽 + 磺脲类组低血糖风险 12%,低于艾塞那肽 + 磺脲类组的 15% (表 1)。所以,利拉鲁肽不论是单用还是与磺脲类联用,低血糖风险均低于艾塞那肽。在一项 2 953 例 T2DM 患者接受利拉鲁肽治疗的试验中,仅有 7 例患者发生低血糖,其中 6 例发生在利拉鲁肽联合磺脲类组^[14-15]。因此,与磺脲类联用时,需要适当调整磺脲类药物用量。为进一步研究利拉鲁肽的低血糖风险,Zinman 等^[16]和 Nauck 等^[17]的研究先后发现利拉鲁肽与二甲双胍 + TZDs 联用时,低血糖发生风险分别是 7.9%~9.0% 和 4.1%~5.0%,分别高于安慰剂组的 5.1% 和 2.5%。说明利拉鲁肽与二甲双胍联用时,低血糖风险低;联合 TZDs 时,低血糖风险略有增高;但二者均高于安慰剂组。

以上研究显示,GLP-1 类似物在单药治疗、联合二甲双胍或 TZDs 治疗时的低血糖风险均高于安慰剂组,其中,艾塞那肽 + 二甲双胍组的低血糖风险 4.3%~5.3% 与安慰剂 + 二甲双胍组 (5.3%) 结果相近 (表 1),所以,GLP-1 类似物联合二甲双胍或 TZDs 时的低血糖风险略有增高。艾塞那肽与磺脲类联合用药时,低血糖风险显著增高,在 Zinman 等^[16]的研究中,利拉鲁肽与磺脲类联合用药时的低血糖风险低于艾塞那肽 + 磺脲类组;同时,艾塞那肽、利拉鲁肽与磺脲类联合用药时,均有重度低血糖不良事件发生。

3 DPP-4 抑制剂的低血糖风险

3.1 西格列汀 西格列汀单用时,100、200 mg 低血

表 1 GLP-1 受体激动剂低血糖风险 (%)

GLP-1 受体激动剂	单药	与一种药物联合						与两种药物联用					
		+ 二甲双胍		+ 噻唑烷二酮类		+ 磺脲类		+ 二甲双胍 + 噻唑烷二酮类		+ 二甲双胍 + 磺脲类			
艾塞那肽	5 μg	5	5 μg	4.5	-	-	5 μg	14	10 μg	4 *	5 μg	19	
	10 μg	4	10 μg	5.3	-	-	10 μg	36	-	-	10 μg	28	
	安慰剂	1	安慰剂	5.3	-	-	安慰剂	3	安慰剂	2	安慰剂	13	
利拉鲁肽	-	-	0.6 mg	5.0	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1.2 mg	12	1.2 mg	4.2	-	-	-	-	1.2 mg	9.0	-	-	
	1.8 mg	8	1.8 mg	4.1	-	-	1.8 mg	12	1.8 mg	7.9	-	-	
	格列美脲	24.0	格列美脲	24.0	-	-	exenatide	15	安慰剂	5.1	-	-	
	-	-	安慰剂	2.5	-	-	-	-	-	-	-	-	

注:GLP-1:胰高血糖素样肽-1;*:艾塞那肽与噻唑烷二酮类 + 二甲双胍联用时

糖风险分别是 1.2%、0.9%，与安慰剂组(0.9%)相近^[18]。Bergental 等^[19]对糖化血红蛋白 > 8.5% 接受稳定剂量二甲双胍治疗的肥胖 T2DM 患者，随机分组加用 100 mg 西格列汀、2 mg 艾塞那肽、45 mg 吡格列酮，西格列汀 + 二甲双胍 + 安慰剂组低血糖风险(3%)高于艾塞那肽 + 二甲双胍 + 安慰剂组和吡格列酮 + 二甲双胍 + 安慰剂组(1%)。由此可见，西格列汀与二甲双胍联用时，低血糖发生风险低，与 Nauck 等^[20]研究结果一致，但仍高于艾塞那肽。Hermansen 等^[21]进行为期 24 周的随机安慰剂对照试验，对单用格列美脲或格列美脲联合二甲双胍血糖控制不佳的 T2DM 患者，加用西格列汀 100 mg/d，西格列汀 + 格列美脲 + 二甲双胍组低血糖风险(12.2%)明显高于安慰剂 + 格列美脲 + 二甲双胍组(1.8%)。这一结果表明，西格列汀与格列美脲联用时，低血糖风险显著增加。

3.2 维格列汀 维格列汀单用时，没有低血糖风险发生。Pan 等^[22]研究证实了这一点(表 2)。维格列汀与吡格列酮联用时，也几乎没有低血糖风险发生。Garber 等^[23]对单用匹格列酮血糖控制不良的 T2DM 患者，加用 50、100 mg 维格列汀，各组低血糖风险分别是 0%、0.6%，均低于安慰剂 + 吡格列酮组(1.9%，表 2)。Ferrannini 等^[24]对 2 789 例接受稳定剂量二甲双胍治疗(平均 1 898 mg/d)的 T2DM 患者，随机分组加用 50 mg 维格列汀、6 mg 格列美脲，发现维格列汀 + 二甲双胍组低血糖风险(1.7%)显著低于格列美脲 + 二甲双胍组(16.2%，表 2)，格列美脲组有 10 次重度低血糖不良事件发生，两组差异有统计学意义($P < 0.01$)，由此可见，与二甲双胍联用时，低血糖发生风险低。2014 年，Lukashevich

等^[25]对二甲双胍联合磺脲类血糖控制不佳的 T2DM 患者，加用 500 mg 维格列汀，其低血糖风险(5.1%)高于安慰剂 + 二甲双胍 + 磺脲类组(1.9%)。这一结果显示，与二甲双胍和磺脲类联用时，低血糖风险略有增高。

3.3 沙格列汀 一项为期 4 年的双盲、随机、安慰剂对照的研究分为 II 期：为期 24 周的研究 11 和为期 42 个月的研究 14，在研究 11 中，患者随机分组，接受单药沙格列汀 2.5、5、10 mg/d，各组低血糖风险分别是 1%、1%、0%，与安慰剂低血糖风险(0%)相似^[26]。由此可见，沙格列汀单用时，低血糖发生风险很低。同样，与二甲双胍或 TZDs 联用时，低血糖发生风险低，均与安慰剂组相近(表 2)^[27-28]。Chacra 等^[29]的随机试验中，患者随机分组接受沙格列汀 2.5、5 mg 联合 7.5 mg 格列本脲，各组沙格列汀 + 格列本脲组的低血糖风险分别是 13.3%、14.6%，均高于 10 mg 格列本脲组(10.1%)。表明与格列本脲联用时，低血糖风险增加。

3.4 利格列汀 Araki 等^[30]对接受利格列汀单药 5、10 mg 治疗的日本 T2DM 患者研究发现，两组低血糖风险均是 0.4%，与使用安慰剂或伏格列波糖组的 0.4% 相同(表 2)。利格列汀与二甲双胍联用时，低血糖风险是 0.6%，明显低于安慰剂组(2.8%，表 2)^[31]。与吡格列酮联用时，低血糖风险 1.2%，高于安慰剂 + 吡格列酮组(0%，表 2)^[32]。在另一项 24 周的双盲、安慰剂对照研究中，对二甲双胍联合磺脲类血糖控制不佳的 T2DM 患者加用利格列汀 5 mg，该组低血糖风险 16.7%，高于安慰剂 + 二甲双胍 + 磺脲类组(10.3%)；利格列汀 + 二甲双胍 + 磺脲类组重度低血糖风险 2.7%，低于安慰剂组(4.8%)^[33]。

表 2 DPP-4 抑制剂低血糖风险(%)

DPP-4 抑制剂	单药	与一种药物联合						与两种药物联合			
		+ 二甲双胍		+ 噻唑烷二酮类		+ 磺脲类		+ 二甲双胍 + 噻唑烷二酮类		+ 二甲双胍 + 磺脲类	
西格列汀	100 mg	1.3	100 mg	3	-	-	-	-	-	100 mg	12 *
	200 mg	1.2	exenatide	1	-	-	-	-	-	-	-
	安慰剂	0.8	匹格列酮	1	-	-	-	-	-	安慰剂	2
维格列汀	-	-	-	-	50 mg	0	-	-	-	-	-
	100 mg	0	100 mg	1.7	100 mg	0.6	-	-	-	100 mg	5.1
	阿卡波糖	0	格列美脲	16.2	安慰剂	1.9	-	-	-	安慰剂	1.9
沙格列汀	2.5 mg	1	2.5 mg	0.5	2.5 mg	1.0	2.5mg	13.3	-	-	-
	5 mg	1	5 mg	0.5	5.0 mg	0	5mg	14.6	-	-	-
	10 mg	0	10 mg	0.5	-	-	-	-	-	-	-
	安慰剂/Met	0	安慰剂	0.6	安慰剂	0.5	安慰剂	10.1	-	-	-
利格列汀	5 mg	0.4	5mg	0.6	5mg	1.2	-	-	-	5 mg	16.7
	10 mg	0.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	安慰剂/伏格列波糖	0.4	安慰剂	2.8	安慰剂	0	-	-	-	安慰剂	10.3

注：DPP-4：二肽基肽酶-4；*：西格列汀与格列美脲 + 二甲双胍联用时

以上研究显示, DPP-4 抑制剂在单药使用时,联合二甲双胍或 TZDs 时的低血糖风险与安慰剂相比,结果相近,均在 0%~3% 之间,可见 DPP-4 抑制剂联合二甲双胍或联合 TZDs 时的低血糖风险低。西格列汀、维格列汀、沙格列汀、利格列汀分别与磺脲类联用时,各组的低血糖风险均高于安慰剂 + 磺脲类组。西格列汀、利格列汀分别与磺脲类联合用药时,有重度低血糖不良事件发生。

综上所述,一次严重的医源性低血糖事件或由此诱发的心血管事件,可能会抵消一生维持血糖在正常范围所带来的益处,甚至可能成为致命因素,故减少低血糖发生具有重要临床意义^[34]。熟悉并合理选择降糖药物,是减少低血糖发生的重要方法之一。GLP-1 类似物、DPP-4 抑制剂单药使用时低血糖风险分别为 3%~12%、0%~1.3%,与《中国 2 型糖尿病防治指南》推荐相一致。与二甲双胍或 TZDs 联合用药时, GLP-1 类似物的低血糖风险为 4%~9%, DPP-4 抑制剂则为 0%~3%;而与磺脲类药物联用时 GLP-1 类似物与 DPP-4 抑制剂的低血糖风险显著增加。其中,西格列汀、利格列汀与磺脲类联合用药时有重度低血糖不良事件的发生,需要引起重视。临床医师应了解 GLP-1 类似物和 DPP-4 抑制剂的低血糖风险,为 T2DM 患者制定更合理、安全和有效的治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-959.
- [2] Amiel SA, Dixon T, Mann R, et al. Hypoglycaemia in type 2 diabetes[J]. Diabet Med, 2008, 25(3): 245-254.
- [3] 宋滇平. 磺脲类药物的低血糖风险[J]. 药品评价, 2012, 9(4): 28-32.
- [4] 杨燕, 童南伟. 2011 年《中国成人 2 型糖尿病胰岛素促泌剂应用的专家共识》解读[J]. 中国实用内科杂志, 2012, 32(3): 191-193.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2015, (3): 26-89.
- [6] Salehi M, Aulinger BA, D'Alessio DA. Targeting beta-cell mass in type 2 diabetes: promise and limitations of new drugs based on incretins[J]. Endocr Rev, 2008, 29(3): 367-379.
- [7] Åhrén B, Schweizer A, Dejager S, et al. Mechanisms of action of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin in humans[J]. Diabetes Obes Metab, 2011, 13(9): 775-783.
- [8] Moretto TJ, Milton DR, Ridge TD, et al. Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy over 24 weeks in antidiabetic drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study[J]. Clin Ther, 2008, 30(8): 1448-1460.
- [9] DeFronzo RA, Ratener RE, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2005, 28(5): 1092-1100.
- [10] Liutkus J, Rosas Guzman J, Norwood P, et al. A placebo-controlled trial of exenatide twice-daily added to thiazolidinediones alone or in combination with metformin [J]. Diabetes Obes Metab, 2010, 12(12): 1058-1065.
- [11] Buse JB, Henry RR, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2004, 27(11): 2628-2635.
- [12] Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea [J]. Diabetes Care, 2005, 28(5): 1083-1091.
- [13] Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial [J]. Lancet, 2009, 373(9662): 473-481.
- [14] Buse JB, Nauck M, Forst T, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study[J]. Lancet, 2013, 381(9861): 117-124.
- [15] Marre M, Shaw J, Brändle M, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU) [J]. Diabet Med, 2009, 26(3): 268-278.
- [16] Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met + TZD)[J]. Diabetes Care, 2009, 32(7): 1224-1230.
- [17] Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Long-term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes: 2-year results from the LEAD-2 study [J]. Diabetes Obes Metab, 2013, 15(3): 204-212.
- [18] Aschner P, Kipnes MS, Luncford JK, et al. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2006, 29(12): 2632-2637.
- [19] Bergenstal RM, Wysham C, Macconell L, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial [J]. Lancet, 2010, 376(9739): 431-439.
- [20] Nauck MA, Meininger G, Sheng D, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial [J]. Diabetes Obes Metab, 2007, 9(2): 194-205.
- [21] 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 [J]. Diabetes Obes Metab,

- 2007, 9(5): 733-745.
- [22] Pan C, Yang W, Barona JP, et al. Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial [J]. Diabet Med, 2008, 25(4): 435-441.
- [23] Garber AJ, Schweizer A, Baron MA, et al. Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study [J]. Diabetes Obes Metab, 2007, 9(2): 166-174.
- [24] Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin *vs.* glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy [J]. Diabetes Obes Metab, 2009, 11(2): 157-166.
- [25] Lukashevich V, Prato SD, Araga M, et al. Efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with dual combination of metformin and sulphonylurea [J]. Diabetes Obes Metab, 2014, 16(5): 403-409.
- [26] Rosenstock J, Gross JL, Aguilar-Salinas C, et al. Long-term 4-year safety of saxagliptin in drug-naïve and metformin-treated patients with type 2 diabetes [J]. Diabet Med, 2013, 30(12): 1472-1476.
- [27] DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, et al. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone [J]. Diabetes Care, 2009, 32(9): 1649-1655.
- [28] Hollander PL, Li J, Frederich R, et al. Safety and efficacy of saxagliptin added to thiazolidinedione over 76 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Diab Vasc Dis Res, 2011, 8(2): 125-135.
- [29] Chacra AR, Tan GH, Apanovitch A, et al. Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial [J]. Int J Clin Pract, 2009, 63(9): 1395-1406.
- [30] Araki E, Kawamori R, Inagaki N, et al. Long-term safety of linagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes [J]. Diabetes Obes Metab, 2013, 15(4): 364-371.
- [31] Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. Diabetes Obes Metab, 2011, 13(1): 65-74.
- [32] Gomis R, Espadero RM, Jones R, et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with linagliptin and pioglitazone in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. Diabetes Obes Metab, 2011, 13(7): 653-661.
- [33] Owens DR, Swallow R, Dugit KA, 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 study [J]. Diabet Med, 2011, 28(11): 1352-1361.
- [34] Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes [J]. Diabetes Care, 2003, 26(6): 1902-1912.

(收稿日期:2015-03-16)