

· 论著 ·

贝那鲁肽治疗 2 型糖尿病患者的疗效和安全性及给药方式研究

周雁 牟忠卿 张献博 于冬妮 丁杉 刘砾 郭立新

北京医院内分泌科, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院 100730

通信作者: 郭立新, Email: glx1218@163.com

【摘要】 目的 对比贝那鲁肽和磺脲类药物 2 型糖尿病的疗效和安全性, 并对持续皮下注射贝那鲁肽进行探索性分析。**方法** 选取 2017 年 6 月至 2020 年 6 月在北京医院就诊的单用二甲双胍或以二甲双胍为基础的口服药物治疗血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者 60 例为研究对象(除外二肽基肽酶 4 抑制剂、磺脲类或非磺脲类促泌剂), 30 例加用贝那鲁肽(包括餐前皮下注射 20 例和持续皮下给药 10 例), 30 例加用磺脲类药物(格列喹酮或格列美脲或格列齐特缓释片), 分析治疗前后两组糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)、体重较基线的变化, 并做两组间 HbA1c 达标率(HbA1c < 7%)、FPG 和体重变化的比较, 以及低血糖、胃肠道反应发生率的比较。**结果** 治疗 12 周后两组 HbA1c、FPG 较基线均有显著下降(均 $P < 0.001$), 贝那鲁肽组体重较基线显著下降($P < 0.001$), 磺脲组体重无显著性变化($P = 0.520$)。贝那鲁肽组与磺脲组 HbA1c 达标率无显著差异($\chi^2 = 0.703$, $P = 0.796$)。贝那鲁肽组低血糖发生率显著低于磺脲组($\chi^2 = 4.453$, $P = 0.035$), 胃肠道不良反应显著高于磺脲组($\chi^2 = 15.709$, $P < 0.001$)。持续皮下注射贝那鲁肽较常规皮下注射胃肠道不良反应的发生率低($P < 0.05$)。**结论** 对于二甲双胍控制不佳的 2 型糖尿病患者, 联合贝那鲁肽及磺脲类药物均有明显降糖疗效, 贝那鲁肽较磺脲类药物低血糖发生率低, 有明显的减重效果, 但胃肠道反应发生率更高。持续皮下注射贝那鲁肽具有可行性, 并可减少胃肠道反应发生率。

【关键词】 2 型糖尿病; 贝那鲁肽; 磺脲类

基金项目: 重大疾病新药临床评价技术平台建设(SQ2017ZX090304015)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210228-02068

Study on the efficacy, safety and administration of benaluptide in the treatment of patients with type

2 diabetes mellitus Zhou Yan, Mou Zhongqing, Zhang Xianbo, Yu Dongni, Ding Shan, Liu Li, Guo Lixin. Department of Endocrinology, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Guo Lixin, Email: glx1218@163.com

【Abstract】 Objective To compare the efficacy and safety of benaluptide and sulfonylureas in the treatment of type 2 diabetes, and to explore the continuous subcutaneous injection of benaluptide. **Methods**

Sixty patients with type 2 diabetes who had poor blood glucose control (treated with metformin alone or metformin-based dual oral medication) from June 2017 to June 2020 in Beijing Hospital were selected. Patients treated with dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and sulfonylureas or non-sulfonylureas meglitinide were excluded. Among them, 30 patients were treated with benaluptide (including 20 cases of pre meal subcutaneous injection and 10 cases of continuous subcutaneous injection), and the other 30 patients were treated with sulfonylureas (glimepiride or glipizide or gliclazide sustained-release tablets). The changes in the two groups of glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting plasma glucose (FPG), and body weight from baseline were analyzed. The HbA1c compliance (HbA1c < 7%) rate, changes of FPG and weight, as well as the incidence of hypoglycemia and gastrointestinal side effects between the two groups were compared. **Results**

After 12 weeks of treatment, HbA1c and FPG decreased significantly compared with baseline in both groups (all $P < 0.001$). The body weight of the benaluptide group was significantly lower than that in the baseline ($P < 0.001$), and the body weight of the sulfonylurea group had no significant change ($P = 0.520$). There

was no significant difference in HbA1c compliance rate ($\text{HbA1c} < 7\%$) between the two groups ($\chi^2 = 0.703$, $P = 0.796$). The incidence of hypoglycemia in the benaglutide group was significantly lower than that in the sulfonylurea group ($\chi^2 = 4.453$, $P = 0.035$), and the gastrointestinal side effects were significantly higher than those in the sulfonylurea group ($\chi^2 = 15.709$, $P < 0.001$). Continuous subcutaneous injection of benaglutide by insulin pump had a lower incidence of gastrointestinal reactions than conventional subcutaneous injection ($P < 0.05$). **Conclusions** Benaglutide and sulfonylureas have a good treatment effect on patients with type 2 diabetes who are poorly controlled by metformin. Benaglutide has a lower incidence of hypoglycemia than sulfonylureas, and has a significant weight loss effect, but the incidence of gastrointestinal side effects is higher. Subcutaneous injection of benaglutide with insulin pump is feasible and can reduce the incidence of gastrointestinal side effects.

【Keywords】 Type 2 diabetes mellitus; Benaglutide; Sulfonylureas

Fund program: Construction of a Technical Platform for Clinical Evaluation of New Drugs for Major Diseases (SQ2017ZX090304015)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210228-02068

糖尿病是一种严重危害广大人民群众健康的常见慢性疾病,其治疗方法一直备受关注。其中胰高血糖素样肽-1 受体激动剂 (GLP-1RA) 具有低血糖风险少及减重、心血管获益等多方面的优点,是非常有前景的一类降糖药物^[1-2]。GLP-1RA 按照作用时间不同,分为长效制剂及短效制剂,其中短效制剂的代表药物是具有与人同源性的贝那鲁肽。贝那鲁肽活性成分与人 GLP-1 (7-36) 完全一致。有关该药物上市后的临床疗效及安全性研究相对报道较少。磺脲类药物是相对价格低廉、安全有效的经典降糖药物^[3]。本研究旨在研究贝那鲁肽与磺脲类药物相比的疗效性与安全性,并探讨贝那鲁肽持续皮下注射的可行性和临床疗效。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2017 年 6 月至 2020 年 6 月在北京医院就诊的单用二甲双胍或二甲双胍联用除二肽基肽酶 4 抑制剂、磺脲类或非磺脲类促泌剂之外的一种口服药,血糖控制仍未达标者。纳入标准:年龄 18 ~ 75 岁;基线糖化血红蛋白 A1c (HbA1c) 7.0% ~ 11.0%;2 型糖尿病患者;降糖方案已稳定 ≥ 3 个月;二甲双胍用量为每日 1 500 ~ 2 000 mg。排除标准:1 型糖尿病及其他类型糖尿病患者;既往曾有 GLP-1RA 不耐受史;有梗阻性肠道疾病病史或可能并发症;谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST) 超过 3 倍正常上限;中度以上的肾功能不全 [估算的肾小球滤过率 (eGFR) $< 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$];正在使用或预计试验期间会使用全身激素 (如糖皮质激素)、免疫抑制剂或细胞毒性药物治疗者;有甲状腺髓样癌或家族史者。

1.2 方法

1.2.1 研究设计 对所有患者进行饮食、运动宣教,培训使用血糖仪自我监测血糖,识别低血糖并及时处理,对所测血糖进行记录。将患者分为两组 (各 30 例),一组应用磺脲类药物 (格列喹酮、格列齐特缓释片或格列美脲片) 作为阳性对照组,一组应用贝那鲁肽作为试验组 (20 例餐前皮下注射,10 例持续皮下给药)。贝那鲁肽组起始剂量为每日 0.3 mg,1 周后加至每日 0.6 mg。20 例常规皮下注射贝那鲁肽的患者每餐前注射 0.1 mg,1 周后加至每餐前 0.2 mg。贝那鲁肽组包括 10 例通过胰岛素泵 (美敦力 712 或贴敷式微泰泵) 持续皮下给药的患者。8 例开始用药即采用持续皮下给药模式,2 例为常规皮下注射出现胃肠道反应改为持续皮下注射方式,持续皮下注射用药患者均通过胰岛素泵给药 14 d,每日监测 3 餐前、3 餐后 2 h 及睡前血糖,14 d 后根据患者意愿改为 3 餐前皮下注射或继续持续皮下给药。持续皮下注射给药的患者,在用药第 1 ~ 4 天给予基础量 0.15 mg,3 餐前追加量共 0.15 mg;用药第 5 ~ 7 天基础量和 3 餐前追加量可根据患者血糖调整,但每日贝那鲁肽总量不变。若贝那鲁肽加至每日 0.6 mg 患者不耐受则退回 0.3 mg。另一组加用磺脲类药物,根据血糖情况调整磺脲类药物用量。

所有患者在调整用药前及治疗 12 周后复查 HbA1c、空腹血糖 (FPG)、肝肾功能,测量体重。患者自行测量指血血糖并记录,任意时间指血血糖 $\leq 3.9 \text{ mmol/L}$ 或出现低血糖症状界定为低血糖事件并记录。

1.2.2 观察指标 主要观察指标为两组HbA1c达标率的比较,次要观察指标为两组低血糖发生率及胃肠道反应发生率的比较、两组治疗前后空腹血糖及体重的变化。此外,本研究对贝那鲁肽治疗组中通过胰岛素泵持续皮下给药的患者进行给药方法探讨。

1.3 统计学分析 应用SPSS23.0统计软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验,同一组治疗前后变化采用配对 t 检验。非正态分布计量资料以中位数(四分

位数)表示,比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以构成比进行统计描述,采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。所有统计 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较 贝那鲁肽组与磺脲组在基线性别构成、年龄、糖尿病病程、体重、HbA1c及FPG相比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 两组基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(男/女)	年龄(岁)	病程(年)	体重(kg)	HbA1c(%)	FPG(mmol/L)
贝那鲁肽组	30(16/14)	50.60 ± 7.63	5.80 ± 2.58	79.57 ± 14.00	8.56 ± 0.96	9.09 ± 1.35
磺脲类组	30(17/13)	52.93 ± 9.06	5.73 ± 2.79	77.80 ± 10.68	8.37 ± 0.82	8.94 ± 1.31
t/χ^2 值	0.067 ^a	-1.079	0.096	0.550	0.825	0.436
P 值	0.795	0.285	0.924	0.585	0.413	0.664

注:HbA1c:糖化血红蛋白 A1c;^a:为 χ^2 值;FPG:空腹血糖

2.2 两组治疗前后各项指标分别较基线的变化 贝那鲁肽常规皮下注射组有1例退出研究,其余患者完成试验。治疗12周后,两组HbA1c及FPG较基线均有显著下降($P < 0.05$)。贝那鲁肽组有26例(89.7%)体重下降,3例(10.3%)体重未变,0例体

重增加;磺脲类药物组有5例(16.7%)体重下降,7例(23.3%)体重上升,18例(60.0%)体重无变化。贝那鲁肽组体重较基线明显下降($P < 0.05$);磺脲组体重较基线无显著变化,见表2。

表2 两组各项指标分别较基线的变化($\bar{x} \pm s$)

指标	贝那鲁肽组($n = 30$)				磺脲类组($n = 30$)			
	基线	12周 ^a	t 值	P 值	基线	12周	t 值	P 值
体重(kg)	80.03 ± 14.00	74.17 ± 12.18	8.421	0.000	77.80 ± 10.68	77.90 ± 10.57	-0.648	0.520
HbA1c(%)	8.58 ± 0.97	7.17 ± 0.79	10.263	0.000	8.37 ± 0.82	7.16 ± 0.68	9.92	0.000
FPG(mmol/L)	9.08 ± 1.38	7.32 ± 1.07	6.785	0.000	8.94 ± 1.31	7.48 ± 1.08	6.451	0.000

注:HbA1c:糖化血红蛋白 A1c;FPG:空腹血糖;^a 贝那鲁肽组1例餐前皮下注射给药者未完成

2.3 两组治疗后相关指标降幅比较 治疗12周后,贝那鲁肽组HbA1c的平均降幅为(1.41 ± 0.74)%, <7%的比例是48.3%(14/29);磺脲组HbA1c的平均降幅为(1.21 ± 0.67)%, <7%的比例为43.3%(13/30)。两组HbA1c达标率无显著差异($\chi^2 = 0.703$, $P = 0.796$)。两组在HbA1c及FPG的下降方面差异无统计学意义,两组较基线的体重改变差异有统计学意义,见表3。

表3 两组治疗后相关指标降幅比较

[$\bar{x} \pm s$ 或中位数(四分位数)]			
组别	HbA1c(%)	体重(kg)	FPG(mmol/L)
贝那鲁肽组	1.41 ± 0.74	5.86 ± 3.75	1.76 ± 1.39
磺脲类组	1.21 ± 0.67	0.00(0.00, 0.25)	1.46 ± 1.24
t 值	1.055	-6.242 ^a	0.871
P 值	0.296	0.000	0.387

注:^a 采用Mann-Whitney U 检验, Z 值;HbA1c:糖化血红蛋白 A1c;FPG:空腹血糖

2.4 两组安全性比较 治疗12周后,贝那鲁肽组无低血糖发生(0/29);磺脲组有6例发生低血糖,低血糖发生率为20.0%(6/30),贝那鲁肽组低血糖发生率显著低于磺脲组($\chi^2 = 4.453$, $P = 0.035$)。贝那鲁肽组胃肠道反应共14例,胃肠道反应发生率为48.3%(14/29),磺脲组胃肠道反应出现1例,胃肠道反应发生率为3.3%(1/30),贝那鲁肽组胃肠道反应发生率显著高于磺脲组($\chi^2 = 15.709$, $P = 0.000$)。

2.5 贝那鲁肽组中持续皮下注射方式与常规皮下注射方式的比较 持续皮下注射贝那鲁肽的患者中2例出现胃肠道反应,胃肠道反应发生率为20.0%(2/10),常规皮下注射患者12例出现胃肠道反应,胃肠道反应发生率为63.1%(12/19),持续皮下注射方式胃肠道反应发生率显著低于常规皮下注射方

式($P < 0.05$)。有 2 例常规皮下注射后因胃肠道不适转为持续皮下注射的患者,转换注射方式后未再出现胃肠道不适,未计入胃肠道反应例数。

2.6 持续皮下注射组基础量和餐前追加量的探索

在贝那鲁肽持续皮下给药的患者中,将患者前 4 d 空腹指血糖平均值作为 FBS,将 3 餐后 2 h 指血糖平均值作为餐后 2 h 血糖(2hPBS)数值,同样方法计算后 3 d 的 FBS 与 2hPBS,前 4 d 和后 3 d 前后 2 个时间段进行对比,结果显示,在贝那鲁肽总剂量不变时,虽然基础量和餐前追加量的比例有变化,FPG 或 2hPBS 数值无显著性变化($P > 0.05$),见表 4。

表 4 持续皮下注射贝那鲁肽患者不同基础量追加量时的血糖比较

时间	FBS (mmol/L)	2hPBS (mmol/L)
第 1~4 天	8.02 ± 1.24	10.10 ± 1.75
第 5~7 天	7.91 ± 1.21	9.79 ± 1.52
<i>t</i> 值	0.557	2.187
<i>P</i> 值	0.591	0.057

注:FBS:空腹指血糖;2hPBS:当日三餐后 2 h 指血糖平均值

3 讨论

对于二甲双胍或二甲双胍为基础的二联口服药控制不佳的 2 型糖尿病患者,在联合用药时有多种选择。GLP-1RA 因其降糖作用确切、低血糖发生率低、潜在的心血管保护作用 and 减重效果,在临床中广受欢迎^[4]。目前磺脲类药物仍是安全有效的降糖选择之一^[5]。本研究发现,在研究人群中加用贝那鲁肽治疗,对比磺脲类药物,HbA1c 达标率无显著差异,贝那鲁肽有低血糖发生较少、体重明显减轻、但胃肠道不良反应发生率较高的特点。

Zhang 等^[6]对 314 例使用贝那鲁肽的 2 型糖尿病患者进行回顾性分析,结果发现,在基线 HbA1c 为 9.05% 的人群中,贝那鲁肽治疗 3 个月后 HbA1c 下降 2.87%,该研究中 27.7% 为新发糖尿病患者。另有 2 个贝那鲁肽三期临床试验报道,贝那鲁肽可降低基线 HbA1c 0.7%、1.2%,2 个研究基线 HbA1c 水平分别为 7.97%、8.05%。本研究 HbA1c 基线为 8.58%,治疗 3 个月后 HbA1c 下降 1.41%。因此基线 HbA1c 是影响其降低幅度的因素之一。

在胃肠道不良反应方面,Zhang 等^[6]报道贝那鲁肽胃肠道不良反应发生率为 69.2%,有 8.3% 的

患者不能耐受贝那鲁肽。本研究发现常规皮下注射组胃肠道不良反应发生率为 63.1%,与上述研究结论接近;而贝那鲁肽组总体胃肠道不良反应发生率为 48.3%,总体胃肠道不良反应发生率较低,与部分患者采用胰岛素泵持续皮下给药有关。本研究贝那鲁肽持续皮下注射治疗的 10 例患者中,仅 2 例出现胃肠道不良反应,胃肠道不良反应发生率显著低于常规皮下注射的患者,提示持续皮下注射方法可降低患者胃肠道不良反应发生率,提高患者耐受性。

相关研究发现,利拉鲁肽 26 周治疗后,HbA1c 降幅非劣于格列美脲组,利拉鲁肽 1.8 mg 组体重降幅为 2.9 kg,格列美脲组体重增加 0.7 kg;利拉鲁肽组低血糖发生率 < 5%,格列美脲组低血糖发生率为 24%^[7]。本研究显示,贝那鲁肽组治疗 12 周后减重 5.86 kg,提示该药减重效果较好;磺脲组体重较基线无显著变化,20.0% 低血糖发生率略低于 LEAD2 数据,考虑均与观察时间较短有关。本研究提示,GLP-1RA 与磺脲类药物相比,低血糖发生率低,但胃肠道不良反应发生率较高,与 LEAD2 及其他 GLP-1RA 与磺脲类对比的临床研究结论一致^[8-9]。

本研究对持续皮下注射贝那鲁肽进行了给药方式分析。Elliot 等^[10]研究了正常人摄入固定热量的食物后,体内胰岛素、血糖、GLP-1 (7-36) 等在 24 h 中的分泌模式,结果显示 GLP-1 (7-36) 与胰岛素分泌模式基本相同。贝那鲁肽活性成分与人 GLP-1 (7-36) 完全一致。应用贝那鲁肽持续泵入,通过分别给予基础量和 3 餐前追加量,模拟 GLP-1 (7-36) 的基础分泌及餐后高峰分泌,理论上可以更好地模拟 GLP-1 (7-36) 的生理性分泌模式。

Zander 等^[11]对持续恒定剂量皮下注射 GLP-1 (7-36) 进行了研究,发现输注 rhGLP-1 (7-36) 显著改善 2 型糖尿病患者的 β 细胞功能及胰岛素敏感性,未观察到明显不良反应,提示持续皮下注射 GLP-1 (7-36) 是一种安全有效的方法^[11]。

大部分研究提示 GLP-1RA 的疗效与剂量相关^[12-13]。在已有的持续皮下给予 GLP-1RA 的研究中,均为恒定速率给药。本研究在持续皮下注射 GLP-1RA 类药物时,按照更符合生理模式的基础量加 3 餐前追加量的模式给药,并探讨不同基础量及 3 餐前追加量对患者血糖的影响。Torekov 等^[14]研

究了全人源GLP-1(7-36)经泵短期(7 d)和长期(12周)对2型糖尿病患者的影响,发现降糖疗效和胃肠道反应发生率均与剂量呈正相关。本研究探讨了不同基础量及3餐前追加量对同一患者血糖的影响,在总量不变的情况下,未发现不同基础量和餐前追加量对FPG及3餐后2 hPBS有显著性影响。但本研究样本量小,仍需进一步扩大样本量进行研究。

本研究采用持续皮下泵给药,探讨了给予不同基础量及3餐前追加量对同一患者血糖的影响。为提高该类药物的疗效和依从性做了很有益的探索。

本研究有一定的局限性,包括样本量较小,随访时间短,2个治疗组未随机分组,更多的结论有待大样本、随机、多中心研究进一步明确,应用胰岛素泵持续皮下注射贝那鲁肽的优势等值得进一步研究探讨。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2019, 394(10193): 121-130. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
- [2] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4): 311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.
- [3] Simpson SH, Lee J, Choi S, et al. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(1): 43-51. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70213-X.
- [4] Marso SP, Baeres FMM, Bain SC, et al. Effects of liraglutide on cardiovascular outcomes in patients with diabetes with or without heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(10): 1128-1141. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.12.063.
- [5] Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA. IT): a randomised, multicentre trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(11): 887-897. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30317-0.
- [6] Zhang YL, Zhou C, Li XF, et al. Beaglutide showed significant weight-loss benefit and effective glycaemic control for the treatment of type 2 diabetes in a real-world setting: a 3-month, multicentre, observational, retrospective, open-label study [J]. *Obes Sci Pract*, 2019, 5(4): 366-375. DOI: 10.1002/osp4.342.
- [7] 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, 5(3): 204-212. DOI: 10.1111/dom.12012.
- [8] Chen YH, Huang CN, Cho YM, et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy compared with glimepiride in East-Asian patients with type 2 diabetes in a multicentre, double-blind, randomized, parallel-arm, active comparator, phase III trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(9): 2121-2130. DOI: 10.1111/dom.13340.
- [9] Gallwitz B, Guzman J, Dotta F, et al. Exenatide twice daily versus glimepiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (EUREXA): an open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2012, 379(9833): 2270-2278. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60479-6.
- [10] Elliott RM, Morgan LM, Tredger JA, et al. Glucagon-like peptide-1 (7-36) amide and glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion in response to nutrient ingestion in man: acute post-prandial and 24-h secretion patterns [J]. *J Endocrinol*, 1993, 138(1): 159-166. DOI: 10.1677/joe.0.1380159.
- [11] Zander M, Madsbad S, Madsen JL, et al. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study [J]. *Lancet*, 2002, 359(9309): 824-830. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07952-7.
- [12] Nauck MA, Petrie JR, Sesti G, et al. A phase 2, randomized, dose-finding study of the novel once-weekly human GLP-1 analog, semaglutide, compared with placebo and open-label liraglutide in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(2): 231-241. DOI: 10.2337/dc15-0165.
- [13] Yamada Y, Katagiri H, Hamamoto Y, et al. Dose-response, efficacy, and safety of oral semaglutide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 9): a 52-week, phase 2/3a, randomised, controlled trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(5): 377-391. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30075-9.
- [14] Torekov SS, Holst JJ, Ehlers MR. Dose response of continuous subcutaneous infusion of recombinant glucagon-like peptide-1 in combination with metformin and sulphonylurea over 12 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(5): 451-456. DOI: 10.1111/dom.12240.

(收稿日期: 2021-02-28)

(本文编辑: 刘欣)