

· 指南与共识 ·

基层口服降糖药物联合及起始胰岛素治疗 2 型糖尿病 中国专家共识

中华医学会糖尿病学分会基层糖尿病防治学组

通信作者:刘静,甘肃省人民医院内分泌代谢病诊疗中心 730000, Email: liujing551108@126.com; 朱大龙,南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科 210008, Email: zhudalong@nju.edu.cn

【摘要】 基层医生面对当前增多的 2 型糖尿病(T2DM)患者和诸多的降糖药物更需要掌握联合使用降糖药物的知识。在中华医学会糖尿病学分会的指导下,基层糖尿病防治学组专家以问答的形式完成了《基层口服降糖药物联合及起始胰岛素治疗 2 型糖尿病中国专家共识》20 个常见问题。旨在指导基层医师在 T2DM 治疗中根据血糖和糖化血红蛋白 A1c(HbA1c)的水平,在生活方式干预和二甲双胍治疗的基础上,如不达标即开始口服降糖药物联合治疗和(或)起始胰岛素治疗直至达标及后续降糖治疗方案的优化。本共识将有助于基层医师合理使用降糖药物。

【关键词】 基层;口服降糖药;胰岛素;2 型糖尿病;共识

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20220216-02030

Expert consensus on the combination of oral antidiabetic drugs and insulin in the treatment of type 2 diabetes mellitus in primary health care institutions

Diabetes Prevention and Treatment Group of Diabetes Branch of Chinese Medical Association

Corresponding author: Liu Jing, Metabolic Disease Diagnosis and Treatment Center, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou 730000, China, Email: liujing551108@126.com; Zhu Dalong, Department of Endocrinology, Affiliated Drum Tower Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, China, Email: zhudalong@nju.edu.cn

【Abstract】 In the face of the increasing number of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and various kinds of oral antidiabetic drugs, grassroots doctors need to master the knowledge of medicine combinations. Under the guidance of the Chinese Medical Association Diabetes Branch, the Grassroots Diabetes Prevention and Control Working Group organized experts to complete twenty frequently asked questions "Expert consensus on the combination of grassroots oral antidiabetic drugs and the use of insulin in the treatment of type 2 diabetes mellitus" in question-and-answer formats, aiming to guide grassroots doctors in the treatment of T2DM according to the level of blood sugar and HbA1c based on lifestyle intervention and metformin treatment. Starting oral antidiabetic drugs combination therapy and/or combined insulin if the target is not reached, until the target is reached and the subsequent hypoglycemic therapy is optimized. This consensus will contribute to guide and assist grassroots doctors in rational drug use.

【Keywords】 Grassroots; Oral antidiabetic drug; Insulin; Type 2 diabetes mellitus; Consensus

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20220216-02030

广大基层医生面对如今诸多的降糖药物,常遇到如何开始糖尿病基础治疗、合理联合使用作用机制不同的口服降糖药(OAD)、OAD 治疗血糖控制不达标如何起始不同类型胰岛素联合治疗、血糖达标后 OAD 联合胰岛素治疗方案如何调整等问题,为此,中华医学会糖尿病学分会基层糖尿病防治学组

专家以问答形式制订《基层口服降糖药物联合及起始胰岛素治疗 2 型糖尿病中国专家共识》(以下简称“共识”),旨在指导基层医生在 2 型糖尿病(T2DM)治疗中,对饮食、运动和二甲双胍基础治疗血糖不达标的情况,根据患者血糖和糖化血红蛋白 A1c(HbA1c)水平,合理进行 OAD 联合治疗及起始

胰岛素治疗直至达标和达标后维持降糖治疗方案的优化。

一、不同糖尿病人群HbA1c控制标准

目前,HbA1c仍然是评价糖尿病患者血糖控制和治疗效果的最主要指标。制订HbA1c控制目标应兼顾大血管、微血管获益与发生不良反应(低血糖、体重增加等)风险之间的平衡^[1]。《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》推荐大多数非妊娠成年T2DM患者HbA1c的控制目标为<7.0%。HbA1c控制目标应遵循个体化原则,年龄较轻、病程较短、预期寿命较长、无并发症、未合并心血管疾病(CVD)的T2DM患者,在没有低血糖及其他不良反应的情况下,可采取更严格的HbA1c控制目标,反之则采取相对宽松的HbA1c目标^[2]。根据《国家基层糖尿病防治管理指南(2022)》HbA1c分层控制目标值建议:HbA1c<6.5%适用于年龄较轻、病程较短、预期寿命较长、无并发症、未合并CVD的T2DM患者,其前提是无低血糖或其他不良反应;HbA1c<7.0%适用于大多数非妊娠成年T2DM患者;HbA1c<8.0%适用于年龄较大、病程较长、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或严重合并症的T2DM患者^[3]。

二、二甲双胍是治疗T2DM的基础用药

双胍类药物主要减少肝脏葡萄糖输出,改善外周胰岛素抵抗(IR)^[3]。二甲双胍是目前最常用的降糖药,以具有良好降糖作用、多种降糖作用之外的潜在益处、优越的费效比、良好的药物可及性、不增加低血糖风险、临床用药经验丰富等优点^[2],成为治疗T2DM的基础用药,如无禁忌证且能耐受药物者,应贯穿药物治疗全程^[3]。二甲双胍可使心血管及重要脏器获益,且体重不是使用其治疗的决定因素,无论对于超重、肥胖或体重正常患者,国内外糖尿病指南均将二甲双胍推荐为治疗T2DM的首选用药。在500~2000 mg/d剂量范围,二甲双胍疗效呈现剂量依赖效应^[2]。双胍类药物禁用于肝肾功能不全、糖尿病急性并发症、严重感染、缺氧、接受大手术、酗酒等患者;造影检查如使用碘化对比剂时,应暂停用二甲双胍且多喝水,在检查完至少48 h且复查肾功能无恶化后可继续用药^[3]。有二甲双胍禁忌证或胃肠反应不耐受的患者,可根据情况选择胰岛素促泌剂、 α -糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮类(TZDs)、二肽基肽酶4抑制剂(DPP-4i)、钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂(SGLT2i)、胰高血糖素样肽-1

受体激动剂(GLP-1RA)^[2-3]。

三、OAD 的选择

高血糖的药物治疗多基于纠正IR和胰岛素分泌受损两个主要病理生理改变。根据作用机制不同,OAD分为主要以促进胰岛素分泌为主要作用的药物和通过其他机制降低血糖的药物,前者主要包括磺脲类、格列奈类、DPP-4i,通过其他机制降低血糖的药物主要包括双胍类、TZDs、 α -糖苷酶抑制剂和SGLT2i^[2]。治疗前应评估患者胰岛功能,同时以患者治疗时HbA1c检测值为参考依据,制订治疗方案。选择降糖药物需关注心脑血管病变、肾脏功能、低血糖风险、对体重的影响、成本、不良反应风险和患者经济承受能力,制订更多获益的个体化降糖治疗方案。选择简化、易操作、低血糖风险小的用药模式,可提高患者治疗的依从性^[4]。二甲双胍的基础用药治疗不达标需采用OAD联合治疗时,可根据患者病情特点选择适合的药物:(1)患者低血糖风险较高或发生低血糖的危害大(如独居老人、驾驶者等),则尽量选择不增加低血糖风险的药物,如 α -糖苷酶抑制剂、TZDs、DPP-4i、SGLT2i或GLP-1RA^[1,5]。(2)患者需要降低体重则选择有减重作用的药物,如SGLT2i或GLP-1RA^[1,5]药物。(3)患者合并动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)或高风险因素、慢性肾脏疾病(CKD)或心力衰竭(HF)时,根据个体情况优先选择GLP-1RA或SGLT2i^[4]。在药物治疗前应根据药品说明书进行禁忌证审查^[3]。

四、OAD 联合治疗及起始胰岛素治疗原则

T2DM是一种进展性疾病,随着病程进展血糖有逐渐升高的趋势,控制高血糖的治疗强度也应随之加强。如单独使用二甲双胍治疗而血糖未达标则应进行二联治疗^[1,5]。不同类型的药物可2或3种联用。同一类药物应避免同时使用。单独使用二甲双胍治疗而血糖未达标,则应加用不同机制的口服或注射类降糖药物进行二联治疗。二联治疗3个月不达标应启动三联治疗,即在二联治疗的基础上加用1种不同机制的降糖药物。三联治疗中未包括胰岛素而血糖不达标,可加用胰岛素治疗;三联治疗已包括胰岛素而血糖仍不达标,应将治疗方案调整为多次胰岛素治疗(基础胰岛素加餐时胰岛素或每日多次预混胰岛素)^[3]。采用多次胰岛素治疗时应停用胰岛素促泌剂^[2]。患者就诊时HbA1c<7.5%选择单药治疗模式;在生活方式管理和二甲双胍治疗上,若HbA1c \geq 7.5%,应尽早开始双药/三药联合治

疗模式降糖治疗,对维持患者血糖长期良好控制效果更佳;HbA1c $\geq 9.5\%$ 应考虑联合胰岛素治疗。根据HbA1c水平分层,较早联合治疗的血糖控制效果优于阶梯式血糖控制模式^[4]。

五、OAD 治疗起始胰岛素治疗时胰岛素用法及剂型选择建议

OAD 治疗起始胰岛素时应再次评估饮食、运动治疗^[6-8]、血糖状况及胰岛 β 细胞功能情况,胰岛素类型根据患者具体情况,可选用基础胰岛素、预混胰岛素或双胰岛素类似物起始治疗^[2],胰岛素常用剂型及特点见表 1。胰岛素常见不良反应包括低血糖及体重增加。

1. 起始胰岛素治疗:(1)基础胰岛素。包括中效胰岛素和长效胰岛素类似物。当使用基础胰岛素治疗时,可保留原有各种 OAD,不必停用胰岛素促泌剂^[2,9];继续 OAD 治疗,联合中效胰岛素或长效胰岛素类似物睡前注射为宜^[2]。在生活方式和 OAD 联合治疗血糖未达标应起始胰岛素治疗,建议首选基础胰岛素^[4];空腹血糖(FPG)升高明显、患者不能保证规律进餐、易发低血糖的患者,特别是老年患者,更适合起始基础胰岛素^[7]。起始胰岛素治疗时应首选基础胰岛素,用药方便,患者依从性高,适用于多数老年患者^[10-11]。选择基础胰岛素时,应选择血药浓度较平稳的剂型并于晨起注射,以减少低血糖尤其是夜间低血糖的发生风险^[11]。如 3 个月后 FPG 控制理想但HbA1c不达标,或基础胰岛素日剂量已经达到最大剂量而血糖仍未达标,应考虑调

整胰岛素的治疗方案^[3]。(2)预混胰岛素。包括预混人胰岛素和预混胰岛素类似物。根据患者的血糖水平,可选择 1~2 次/d 的注射方案,1 次/d 预混胰岛素晚餐前注射,根据患者 FPG 水平调整胰岛素用量;当HbA1c水平较高时,使用 2 次/d 的注射方案。根据 FPG 和晚餐前血糖分别调整晚餐前和早餐前的胰岛素用量,直到血糖达标^[2,12]。对于餐后血糖(PPG)与餐前血糖相比增幅较大(>3 mmol/L)、进餐较规律且每天 1~2 餐次主餐摄入碳水化合物较多的患者,适合起始预混胰岛素注射方案^[7]。(3)双胰岛素类似物。目前上市的只有德谷门冬双胰岛素,该药于主餐前注射,根据 FPG 水平调整剂量直至血糖达标^[2]。在生活方式干预联合 ≥ 1 种 OAD 最大有效剂量治疗后HbA1c $\geq 7.0\%$ 的T2DM患者可以考虑起始双胰岛素类似物^[8]。双胰岛素注射 1~2 次/d,与多次胰岛素注射疗效相当,注射次数少,患者用药依从性较高^[11,13],并在老年糖尿病患者中具有与非老年患者相似的药代动力学、疗效和安全性^[11,14]。使用双胰岛素类似物治疗时建议减少或停用胰岛素促泌剂^[15]。

2. 多次皮下注射胰岛素:在起始胰岛素治疗的基础上,虽经过充分的剂量调整,而患者的血糖水平仍未达标或出现反复的低血糖,需进一步优化治疗方案,采用多次皮下注射胰岛素方案并停用胰岛素促泌剂^[2,9]。多次皮下注射胰岛素可采用餐时+基础胰岛素(2~4 次/d)或 2~3 次/d 预混胰岛素类似物进行胰岛素强化治疗^[2]。餐时+基础胰岛素可

表 1 胰岛素起始治疗常用方法简介

类型	胰岛素名称	注射频率	注射时间	降糖特点	起始剂量
基础胰岛素	中效人胰岛素(NPH) 地特胰岛素 甘精胰岛素 德谷胰岛素	1 次/d	多数睡前注射,亦可晨起注射	降低 FPG	0.1~0.3 U/(kg·d)
预混胰岛素	不同比例的预混人胰岛素(30R、40R、50R)及预混速效胰岛素类似物(速效比例 25, 30, 50)	1~2 次/d(预混胰岛素类似物可增至 3 次/d)	1 次/d 晚餐前注射或早晚餐前注射	降低 FPG 及当餐 PPG	0.2 U/(kg·d)晚餐前,或者 0.2~0.4 U/(kg·d), 1:1 分配到早晚餐前
双胰岛素类似物	德谷门冬双胰岛素	1 次/d	1 次/d 主餐前注射,剂量达到 30~40 U/d, PPG 仍控制不佳,可改为 2 次/d 注射	降低 FPG 及当餐 PPG	0.1~0.2 U/(kg·d)
餐时胰岛素	常规胰岛素 门冬胰岛素 赖脯胰岛素 谷赖胰岛素	1~3 次/d	根据 PPG 水平,每日主餐前注射或三餐前注射	降低 PPG	4~6 U/餐

注:FPG:空腹血糖;PPG:餐后血糖

根据中餐前、晚餐前和睡前血糖水平分别调整三餐前胰岛素用量,根据 FPG 水平调整睡前基础胰岛素用量;2~3 次/d 预混胰岛素(预混人胰岛素 2 次/d,预混胰岛素类似物 2~3 次/d)可根据睡前和三餐前血糖水平进行剂量调整直至血糖达标^[2]。研究显示,T2DM 患者采用餐时加基础胰岛素(4 次/d)或 3 次/d 预混胰岛素类似物进行治疗时,二者在 HbA1c 降幅、低血糖发生率、胰岛素总剂量和对体重的影响方面无明显差别^[2,16]。

六、二甲双胍基础治疗起始胰岛素治疗时应注意的问题

二甲双胍单药治疗效果不佳者,联合其他 OAD 或联合胰岛素可进一步改善血糖^[6]。二甲双胍基础治疗起始胰岛素治疗时应注意,可直接起始基础胰岛素联合治疗,能有效控制血糖,且不会增加严重低血糖发生的风险^[17]。皮下注射外源性基础胰岛素药物具有和内源性基础胰岛素相似的特性,能模拟正常人体的生理性基础胰岛素作用^[17]。故与二甲双胍联合使用,对降低 FPG 和 PPG 的作用更优。若存在显著高血糖症状,二甲双胍加基础胰岛素治疗血糖仍不达标,可采用二甲双胍联合多次皮下注射胰岛素的治疗方法,可显著减少血糖波动和夜间低血糖发生的风险^[18]。二甲双胍联合胰岛素治疗可进一步降低 HbA1c、减少胰岛素用量^[7],并且有缓解胰岛素多次注射时的增重效应^[3],尤其是体重指数(BMI)≥28 kg/m²的肥胖患者获益更多。研究表明,较单纯胰岛素治疗相比,二甲双胍联合胰岛素治疗可显著提高降糖疗效,降低胰岛素用量且体重增加更少^[19]。单独使用二甲双胍不增加低血糖风险,但二甲双胍与胰岛素或胰岛素促泌剂联合使用时可增加发生低血糖的风险^[2]。

七、二甲双胍联合胰岛素促泌剂及起始胰岛素治疗时应注意的问题

1. 二甲双胍与胰岛素促泌剂联用方案的优缺点。常用胰岛素促泌剂主要包括磺脲类和格列奈类^[3]。胰岛素促泌剂的作用是促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素,增加体内胰岛素水平使血糖下降^[3],其促进胰岛素分泌的作用不依赖于血糖浓度。胰岛素促泌剂降血糖作用的前提是机体尚保存一定数量具备功能的胰岛 β 细胞^[4]。目前我国上市的主要有磺脲类的格列本脲、格列美脲、格列齐特、格列吡嗪和格列喹酮,格列奈类的瑞格列奈、那格列奈和米格列奈钙片,作用时间及特点见表 2。胰岛素促泌

剂禁忌证是已明确诊断的 1 型糖尿病(T1DM)患者、T2DM 伴糖尿病酮症酸中毒(DKA)/糖尿病高渗状态、感染、外伤、重大手术等应激情况,以及严重肝肾功能不全、对该类药物过敏或有严重不良反应者等^[3]。该方案适用于存在 IR 和有一定胰岛 β 细胞功能的 T2DM 患者^[4,11]。二甲双胍和胰岛素促泌剂联合使用可同时改善 IR 和胰岛素分泌不足,作用机制互补,治疗针对 T2DM 病理生理特点,二者联合治疗可同时控制 FPG、PPG,是临床常用的二联口服降糖药物方案之一^[20-21]。降糖效果较强,体重影响较少,主要不良反应为低血糖和体重增加^[3],治疗中应加强血糖监测和低血糖症状评估。

2. 起始胰岛素治疗时应注意起始胰岛素治疗后需关注患者体重变化和低血糖风险。起始基础胰岛素治疗时,原有 OAD 均可根据需要予以保留^[1,17],起始 1 次/d 的双胰岛素类似物治疗时,可适当减少胰岛素促泌剂的剂量^[15],二者不能在同一餐时给药^[22]。2 次/d 双胰岛素类似物^[15]或多次皮下注射胰岛素^[2,23]治疗时,建议停用胰岛素促泌剂。

八、二甲双胍联合 α-糖苷酶抑制剂及起始胰岛素治疗时应注意的问题

1. 二甲双胍与 α-糖苷酶抑制剂联用方案的优缺点。α-糖苷酶抑制剂延缓碳水化合物在小肠上部的吸收^[3]。目前国内上市的 α-糖苷酶抑制剂有阿卡波糖、伏格列波糖和米格列醇,作用时间及特点见表 2。α-糖苷酶抑制剂禁忌证是有明显消化和吸收障碍的慢性胃肠功能紊乱患者、患有由于肠胀气可能恶化的疾病患者(如严重疝气、肠梗阻和肠溃疡)、糖尿病伴 DKA/糖尿病高渗状态、严重肝肾功能不全、对该类药物过敏等^[3]。该方案适用于存在 IR,血糖波动较明显,低血糖风险大,以碳水化合物为主要食物成分的 PPG 升高的 T2DM 患者,超重或肥胖的 T2DM 患者获益更多,尤其对老年患者安全性好^[11,24]。二甲双胍与 α-糖苷酶抑制剂联合治疗可兼顾 FPG 和 PPG,减轻患者体重^[4],但可能增加胃肠道不良反应,建议胃肠道手术后患者慎重选择^[2]。

2. 起始胰岛素治疗时应注意当患者 FPG 升高为主时,首选起始基础胰岛素治疗,可保留原有 OAD^[17,25],PPG 升高为主的患者更适合起始预混胰岛素^[26-27]或双胰岛素类似物^[28]治疗方案。当使用 1~2 次/d 的预混胰岛素或 1 次/d 双胰岛素类似物治疗时,可继续使用二甲双胍及 α-糖苷酶抑制

剂^[27-28];2 次/d 双胰岛素类似物或多次皮下注射胰岛素^[2]治疗时,若出现 PPG 偏低且 BMI 也低,可减量/停用 α -糖苷酶抑制剂;若出现 PPG 偏低 BMI 偏高,可减少餐时胰岛素剂量。纠正低血糖需使用葡萄糖或蜂蜜,蔗糖或淀粉类食物纠正低血糖的效果差^[2]。

九、二甲双胍联合 TZDs 及起始胰岛素治疗应注意的问题

1. 二甲双胍与 TZDs 联用方案的优缺点。TZDs 通过增加机体对胰岛素作用的敏感性^[3]。目前我国上市的 TZDs 主要有罗格列酮、吡格列酮,作用时间及特点见表 2。TZDs 禁用于 HF、活动性肝病或转氨酶升高超过正常上限 2.5 倍及严重骨质疏松和有骨折病史的患者^[3]。TZDs 可引起水钠潴留,增加 HF 风险,合并 HF 患者应避免使用^[29-30]。该方案适用于 IR 明显,有低血糖风险的 T2DM 患者^[11]。有研究证实,TZDs 可通过改善 CVD 的危险因子(如血脂、血压、内皮功能紊乱和纤溶状态异常等)对心脏起保护作用^[29,31]。二甲双胍与 TZDs 联合可更好地降低 HbA1c,显著改善胰岛 β 细胞功能和 IR,且低血糖风险较低^[4,32]。有分析显示,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^[24]。因此在临床应用中也应给予关注。

2. 起始胰岛素治疗时应注意 FPG 升高可选择 1 次/d 的基础胰岛素,PPG 略高可选择 1 次/d 的双胰岛素类似物方案,二者均可维持原 OAD 方案^[15,25];PPG 明显升高可选用 2 次/d 的预混胰岛素或双胰岛素类似物方案^[22,33];多次皮下注射胰岛素^[2]时应预防低血糖发生,因二甲双胍及 TZDs 均增加胰岛素敏感性(IS),故与胰岛素联合应用可增加低血糖风险,应予以关注。同时 TZDs 引起的体重增加、水肿等不良反应在与胰岛素联合使用时更加明显^[2],故应视个体情况决定是否停用 TZDs。

十、二甲双胍联合 DPP-4i 及起始胰岛素治疗应注意的问题

1. 二甲双胍与 DPP-4i 联用方案的优缺点。DPP-4i 通过抑制 DPP-4 减少 GLP-1 在体内失活,使内源性 GLP-1 水平升高。GLP-1 以葡萄糖浓度依赖的方式增加胰岛素分泌,抑制胰高血糖素分泌^[3]。目前国内上市 DPP-4i 有西格列汀、沙格列汀、维格列汀、利格列汀和阿格列汀,作用时间及特点见表 2。DPP-4i 禁忌证是对该类药物过敏患者^[3]。该方案适

用于存在 IR,胰岛 β 细胞功能尚可,PPG 偏高,低血糖风险大的 T2DM 患者^[4,11]。同时两药联用机制互补、协同增效,不仅降低 FPG,对 PPG 控制更显著,体重影响中性,胃肠道不良反应少,耐受性好^[2,24,33],且更适合老年 T2DM 患者^[11,17,34]。DPP-4i 心血管结局研究证据显示,其不增加主要不良心血管事件(MACE)风险^[2]。对于合并 CVD 或伴 MACE 的 T2DM 患者,DPP-4i 治疗总体心血管安全性为中性^[35];有研究显示,二甲双胍单药治疗未能达标后联合沙格列汀与联合阿卡波糖治疗相比,HbA1c 降幅相当,但胃肠道不良反应明显减少^[35]。利格列汀在肾功能不全的 T2DM 患者中应用无须调整剂量,其余应注意根据肾功能情况酌情减少药物剂量或停药^[33]。

2. 起始胰岛素治疗时应注意首选基础胰岛素类似物 1 次/d 皮下注射,应保留原有 OAD^[17,25]。如 PPG 控制仍不达标,可选择双胰岛素类似物或预混胰岛素 1~2 次/d 皮下注射;多次皮下注射胰岛素^[2]时,DPP-4i 和二甲双胍可继续酌情使用^[28,36]。值得注意的是,二甲双胍联用 DPP-4i 再与胰岛素联用可能出现低血糖反应^[2,8,34],有研究表明,DPP-4i 联合胰岛素治疗可减少胰岛素使用剂量 2~3 U/d^[34]。故在联合治疗初期即需根据血糖调整胰岛素剂量。

十一、二甲双胍联合 SGLT2i 及起始胰岛素治疗应注意的问题

1. 二甲双胍与 SGLT2i 联用方案的优缺点。SGLT2i 抑制肾脏对葡萄糖的重吸收,降低肾糖阈,促进尿糖排出^[3]。目前国内获批的 SGLT2i 包括达格列净、恩格列净、卡格列净、艾托格列净,作用时间及特点见表 2。SGLT2i 禁忌证是对该类药物有严重过敏反应患者,重度肾功能损害、终末期肾病或需要透析的患者等^[3]。该方案适用于存在 IR,血压正常或偏高,低血糖风险大,合并 ASCVD、ASCVD 高风险、慢性心力衰竭(CHF)、CKD 等情况的 T2DM 患者,超重和肥胖且有减少体重增加或减重需求的 T2DM 患者获益更多^[5,11,24]。2019 年欧洲心脏病学会(ESC)/欧洲糖尿病研究协会(EASD)指南中 SGLT2i 被推荐为合并 CVD 或具有心血管高危/极高危因素的 T2DM 患者一线降糖药物^[37]。2020 年美国糖尿病协会(ADA)指南也强调应早期联合 SGLT2i^[38]。研究显示,在二甲双胍基础上联合 SGLT2i 治疗可进一步降低 HbA1c 0.4%~0.8%,且

表 2 常用口服降糖药物及作用特点

类别	通用名	每片剂量 (mg)	剂量范围 (mg/d)	作用时间(h) (血浆峰浓度)	肾脏清除百 分比(%)	肾功能不全使用范围 eGFR[$\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]	主要不良反应
双胍类	二甲双胍	250,500,850	500~2 000	5~6		≥ 60 ,可以使用;45~59,减 量;	胃肠道反应
	二甲双胍缓释片	500	500~2 000	8	90	<45,禁用	
	达格列净	5,10	5~10	2	75	≥ 45 无须调整剂量;30 \leq 且<45 不建议使用;< 30 禁用	
SGLT2i 类	恩格列净	10,25	10~25	1.5	54.4	≥ 45 不需要调整剂量;<45 不应使用;持续<45 应 停用	泌尿系统和生殖系 统感染及与血容 量不足相关的不良 反应,罕见不良 反应包括酮症 酸中毒等
	卡格列净	100,300	100~300	1~2	33	≥ 60 无须调整剂量;45 \leq 且<60 剂量限值为 100 mg,1 次/d;<45 不 建议使用;<30 禁止使用	
	艾托格列净	5	5,15	1	50.2	<60 不应使用;<30 禁止 使用	
α -糖苷酶抑制剂	阿卡波糖	25,50,100	50~200	2	35	≥ 30 无须调整剂量;<25 禁用	胃肠道反应如腹胀、 排气增多等
	伏格列波糖	0.2	0.2~0.3	1,4~6	5	<30 慎用	
	米格列醇	50	25~100	2~3	>95	主要经肾脏排泄。仅在局 部发挥药理作用,不宜根 据肌酐清除率调整剂量	
TZDs	罗格列酮	4	4~8	1	64	无须调整剂量	体重增加和水肿;增 加骨折和心力衰 竭发生的风险
	吡格列酮	15,30	15~45	2	30	<45 慎用	
	瑞格列奈	0.5,1.0,2.0	1~16	4~6	8	<30,调整剂量	
格列奈类	那格列奈	120	120~360	1~3	83	<15,慎用	低血糖、体重增加
	米格列奈钙片	10	30~60	0.23~0.28	54~74		
	格列本脲	2.5	2.5~20.0	16~24	50	≥ 60 ,可以使用;<60,禁用	
磺脲类	格列吡嗪	2.5,5.0	2.5~30.0	8~12	89	≥ 60 ,可以使用;30~59,减 量;<30,禁用	低血糖、体重增加
	格列吡嗪控释片	5	5.0~20.0	6~12	80		
	格列齐特	80	80~320	10~20	80	≥ 60 ,可以使用;45~59,减 量;30~44,证据有限,谨 慎使用;<30,禁用	
磺脲类	格列齐特缓释片	30,60	30~120		60~70		低血糖、体重增加
	格列美脲	1,2	1.0~8.0	24	60	≥ 60 ,无须调整剂量;45~ 59,减量;<45,禁用	
	格列喹酮	30	30~180	8	5	≥ 30 ,可以使用;15~29,证 据有限,谨慎使用;<15, 禁用	
DPP-4i 类	西格列汀	25,50,100	25~100	1~4	87	≥ 60 和 45 \leq 且<60,无须 调整剂量;30 \leq 且<44, 剂量调整为 50 mg,1 次/d; <15 或 15 \leq 且<30,剂量 调整为 25 mg,1 次/d	总体不良反应发生 率低。可能出现 超敏反应、头痛、 上呼吸道感染等
	维格列汀	50	50~100	1.7~2.5	85	≥ 50 ,无须调整剂量;<50, 剂量调整为 50 mg,1 次/d	
	沙格列汀	2.5,5.0	2.5~5.0	2	75	≥ 45 ,无须调整剂量;<45, 调整剂量为 2.5 mg, 1 次/d(不考虑进餐)	
DPP-4i 类	利格列汀	5	5	1.5	5	无须调整剂量	
	阿格列汀	12.5,25.0	6.25~25.0	1~2	76	≥ 60 ,无须调整剂量;30 \leq 且<60,剂量调整为 12.5 mg,1 次/d;<15 或 15 \leq 且<30,剂量调整为 6.25 mg,1 次/d	

注:eGFR:估算的肾小球滤过率;TZDs:噻唑烷二酮类;SGLT2i:钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂;DPP-4i:二肽基肽酶 4 抑制剂

不增加低血糖发生风险^[2,39]。SGLT2i 还有一定的减轻体重和降压作用,在一系列大型心血管及肾脏结局的研究中,亦显示了心血管及肾脏获益^[40-41],且这种心肾获益不受 BMI 影响^[42]。但应注意,需监测患者尿酮体,注意避免血糖正常酮症酸中毒^[43]。还需嘱患者应适当增加饮水量,以减少 SGLT2i 不良反应中的泌尿生殖道感染和血容量不足发生^[44]。

2. 起始胰岛素治疗时应注意优先选择基础胰岛素 1 次/d,维持原 OAD 方案^[17,25]。PPG 偏高可选用预混胰岛素或双胰岛素类似物 1~2 次/d 皮下注射,如 PPG 仍未达标或反复发生低血糖时,可采用多次皮下注射胰岛素^[2]。有研究显示,SGLT2i 与胰岛素联合使用可减少胰岛素用量 5.9~8.7 U/d 或减少胰岛素总剂量的 10%,亦可降低体重增加风险^[43,45]。故 SGLT2i 联合胰岛素治疗时应减少胰岛素剂量^[45]。

十二、二甲双胍 + 胰岛素促泌剂 + α -糖苷酶抑制剂联合及起始胰岛素治疗应注意的问题

二甲双胍 + α -糖苷酶抑制剂 + 胰岛素促泌剂联合治疗方案可改善 IR,促进胰岛素分泌,同时延缓碳水化合物吸收^[2-3]。该方案适用于存在 IR,有一定胰岛 β 细胞功能,低血糖风险小,血糖波动较明显,以碳水化合物为主要食物成分的 PPG 升高的 T2DM 患者^[4,11]。此方案存在低血糖风险和胃肠道反应,治疗中需加强血糖监测, α -糖苷酶抑制剂逐渐加量可提高胃肠道的适应性^[2]。该方案起始胰岛素治疗按本共识建议并应注意,当多次皮下注射胰岛素应停用胰岛素促泌剂^[2,23],保留二甲双胍,若有减重需要,则继续使用 α -糖苷酶抑制剂^[46];根据 PPG 酌情调整 α -糖苷酶抑制剂剂量^[26]。

十三、二甲双胍 + α -糖苷酶抑制剂 + DPP-4i 联合及起始胰岛素治疗应注意的问题

二甲双胍 + α -糖苷酶抑制剂 + DPP-4i 联合治疗方案可改善 IR,延缓碳水化合物吸收,以葡萄糖浓度依赖的方式增加胰岛素分泌,抑制胰高血糖素分泌^[2-3]。 α -糖苷酶抑制剂和 DPP-4i 对降低 PPG 效果尤为显著。该方案适用于存在 IR,胰岛功能尚可,以碳水化合物为主要食物成分的 PPG 明显升高、有低血糖风险及血糖波动明显的 T2DM 患者^[4,42]。二甲双胍 + α -糖苷酶抑制剂单药不引起低血糖,DPP-4i 以葡萄糖浓度依赖的方式促进胰岛素分泌,故本方案在降低血糖的同时不易引起低血糖,更适用于老年 T2DM 患者^[2,4,11]。该方案起始胰岛素治疗

按本共识建议并应注意,该方案降糖药物对 PPG 作用强,故无禁忌证应优先起始基础胰岛素治疗^[47],保留原治疗方案但注意监测 PPG,多次皮下注射胰岛素^[2]时 α -糖苷酶抑制剂剂量调整可根据患者 PPG 降低程度调整,若体重偏高可先停用 DPP-4i,继续使用二甲双胍和(或) α -糖苷酶抑制剂^[27-28],若患者胃肠道不适较明显可先停用 α -糖苷酶抑制剂和(或)二甲双胍,酌情继续使用 DPP-4i^[28,36]。

十四、二甲双胍 + TZDs + DPP-4i 联合及起始胰岛素治疗应注意的问题

二甲双胍 + TZDs + DPP-4i 联合治疗方案可改善 IR,增加胰岛素敏感性,以葡萄糖浓度依赖的方式增加胰岛素分泌,抑制胰高血糖素分泌^[2-3]。该方案适用于 IR 明显,胰岛功能尚可,PPG 升高,有低血糖风险及无相关药物禁忌证的 T2DM 患者^[5,27]。在降低 HbA1c 水平的同时改善器官和组织的功能异常且较少低血糖风险^[32]。在心血管安全性方面,目前尚无该三联治疗方案升高 CVD 死亡率、全因死亡率或严重不良事件的证据^[48]。该方案起始胰岛素治疗按本共识建议并应注意,当起始预混胰岛素或双胰岛素类似物方案^[22,32]或多次皮下注射胰岛素治疗方案^[2],可继续服用二甲双胍;对于 IR 患者可保留 TZDs;对于胰岛素分泌不足、内源性肠促胰素效应差的患者,可酌情保留 DPP-4i^[28,32,36]。DPP-4i 联合胰岛素有中等低血糖风险,建议加强低血糖症状询问和血糖监测^[49];应注意减少胰岛素使用剂量,防止体重增加、水肿及 CHF 风险等^[2]。

十五、二甲双胍 + 胰岛素促泌剂 + DPP-4i 联合及起始胰岛素治疗应注意的问题

二甲双胍 + 胰岛素促泌剂 + DPP-4i 联合治疗方案可改善 IR,促进胰岛素分泌,并以葡萄糖浓度依赖的方式增加胰岛素分泌,抑制胰高血糖素分泌^[2-3]。该方案适用于存在 IR,有一定胰岛 β 细胞功能,PPG 偏高及低血糖风险小的 T2DM 患者^[4,11]。此联合方案降糖效果强,体重增加较少,但有中等低血糖风险,导致低血糖原因主要与胰岛素促泌剂有关,建议加强低血糖症状询问和血糖监测^[48-49]。一个基于大型糖尿病队列研究显示,在二甲双胍和磺脲类联合治疗的基础上增加 DPP-4i,与阿卡波糖相比,卒中风险和全因死亡率显著降低,与格列奈类相比卒中风险、HF 和全因死亡率显著降低^[32]。该方案起始胰岛素治疗按本共识建议并应注意,当多次皮下注射胰岛素^[2]时应停用胰岛素促泌剂^[2,23],保

留二甲双胍,还需根据 PPG 酌情使用 DPP-4i。一项综合了随机双盲临床试验的分析发现,在预混胰岛素和二甲双胍的基础上,和安慰剂相比,联用西格列汀可更好地控制血糖,不良反应及低血糖发生风险无显著差异^[50]。值得注意的是该方案中促胰岛素分泌类占比高,需注意体重增加和低血糖风险。加强血糖监测,适时调整胰岛素剂量。

十六、二甲双胍 + α -糖苷酶抑制剂 + SGLT2i 联合及起始胰岛素治疗应注意的问题

二甲双胍 + α -糖苷酶抑制剂 + SGLT2i 联合治疗方案可改善 IR,延缓碳水化合物吸收,促进尿糖排出,达到降糖作用^[3,11]。该方案适用于存在 IR,以碳水化合物为主要食物成分的 PPG 升高,血糖波动明显,低血糖风险大,血压正常或偏高,合并 ASCVD、ASCVD 高风险、CHF、CKD 等情况的 T2DM 患者,超重和肥胖且有减少体重增加或减重需求的 T2DM 患者获益更多^[5,11,24]。在减轻体重的同时减少血糖波动,低血糖风险低,同时减少心脑血管疾病风险,可延缓 CKD 进展^[51]。该方案起始胰岛素治疗按本共识建议并应注意,当预混胰岛素或双胰岛素类似物或多次皮下注射胰岛素^[2]时,根据 PPG 酌情调整 α -糖苷酶抑制剂的剂量,如 PPG 控制尚可或合并 ASCVD 或 CKD,则可保留 SGLT2i,可酌情停用 α -糖苷酶抑制剂;若患者体重较大应保留 SGLT2i 和二甲双胍;BMI 低的患者可酌情停用 SGLT2i,继续使用二甲双胍和(或) α -糖苷酶抑制剂^[4]。

十七、二甲双胍 + TZDs + SGLT2i 联合及起始胰岛素治疗应注意的问题

二甲双胍 + TZDs + SGLT2i 联合治疗方案可改善 IR,增加 IS,促进尿糖的排出,达到降糖作用^[3,11]。该方案适用于 IR 明显,有低血糖风险,合并 ASCVD、ASCVD 高风险、CHF、CKD 等情况,超重和肥胖的 T2DM 患者获益更多^[11,24]。已有研究证实,在二甲双胍 + 吡格列酮基础上联用卡格列净,可进一步降低 HbA1c、FPG、体重及收缩压且耐受性良好^[52]。EMPA-REGPIO 研究评估了在吡格列酮加二甲双胍基础上联合恩格列净治疗的安全性和有效性,结果显示,吡格列酮加二甲双胍基础上联合恩格列净可进一步降低 HbA1c、FPG、体重且耐受性良好,不增加低血糖风险^[53]。该方案起始胰岛素治疗按本共识建议并应注意,当起始双胰岛素类似物或多次皮下注射胰岛素^[2]与 SGLT2i 联用时,其剂量应降低 10% ~ 20%^[43],并多次皮下注射胰岛素^[2]对于肥胖

或伴有 CVD 的患者,可依据血糖控制情况尽可能保留二甲双胍和 SGLT2i。

十八、二甲双胍 + 胰岛素促泌剂 + SGLT2i 联合及起始胰岛素治疗应注意的问题

二甲双胍 + 胰岛素促泌剂 + SGLT2i 联合治疗方案可改善 IR,促进胰岛素分泌,促进尿糖排出,达到降糖作用^[3,11]。该方案适用于存在 IR,有一定的胰岛 β 细胞功能,低血糖风险小,合并 ASCVD、ASCVD 高风险、CHF、CKD 等情况的 T2DM 患者^[4]。有研究表明,在二甲双胍联合磺脲类的基础上联用 SGLT2i 可改善血糖控制、体重及收缩压且耐受性良好^[54]。此联合方案降糖效果强,体重增加不明显^[55],但有中等低血糖风险。该方案起始胰岛素治疗按本共识建议并应注意,对于使用基础胰岛素剂量 > 20 U,胰岛素剂量 > 30 U/d,但血糖控制不理想,即 HbA1c > 7%^[56] 或体型肥胖合并 ASCVD、ASCVD 高风险、CHF、CKD 等情况以及有体重控制需求的患者,应保留 SGLT2i,停用胰岛素促泌剂。多次皮下注射胰岛素^[2]时,应停用胰岛素促泌剂^[2,23]继续服用二甲双胍;对于合并 ASCVD、ASCVD 高风险、HF(急性、不稳定性 HF 除外)^[57]、CKD 等情况以及有体重控制需求的患者,应酌情保留 SGLT2i,适当减少胰岛素剂量^[2],还需监测尿酮体^[4]。

十九、二甲双胍 + DPP-4i + SGLT2i 联合及起始胰岛素治疗应注意的问题

二甲双胍 + DPP-4i + SGLT2i 联合治疗方案可改善 IR,以葡萄糖浓度依赖的方式增加胰岛素分泌,抑制胰高血糖素分泌,促进尿糖排出,达到降糖作用^[3,11]。此方案适用于存在 IR,生活不规律,PPG 偏高,低血糖风险大,依从性较差,伴有 ASCVD、ASCVD 高风险、CHF、CKD 等情况的 T2DM 患者,超重和肥胖的 T2DM 患者获益更多^[24,58]。Forst 等^[59]研究发现,SGLT2i 和 DPP-4i 对胰岛 β 细胞功能改善有累加作用,且显著改善 α 和 β 细胞功能障碍。另有研究证实,二甲双胍基础上 SGLT2i 和 DPP-4i 联合治疗可降低血糖和改善胰岛功能^[51]。该方案起始胰岛素治疗按本共识建议并应注意,进餐较规律的 T2DM 患者,可选择预混胰岛素类似物或双胰岛素类似物 1 ~ 2 次/d 皮下注射方案^[6],多次皮下注射胰岛素^[2]时,应酌情使用 DPP-4i^[50,60],合并 ASCVD、ASCVD 高风险、CHF、CKD 且血糖较高的及有体重控制需求的 T2DM 患者,如无禁忌证应始终保留二甲

双胍和SGLT2i^[4,11]。

二十、OAD 联合及起始胰岛素治疗血糖达标后的维持治疗

当 OAD 联合及起始胰岛素治疗血糖达标后,后续治疗方案需根据患者血糖水平的变化、胰岛功能、体重、并发症情况等进行调整,以达到长期血糖优质达标。

1. OAD 维持治疗:继续生活方式管理联合二甲双胍是T2DM治疗的基础^[2-3];OAD 联合治疗并经短期联合胰岛素治疗后,患者胰岛 β 细胞功能和 IR 均获得不同程度改善,部分年轻、无严重并发症、胰岛 β 细胞功能尚好的 OAD 治疗失效患者,可恢复对原有 OAD 的敏感性,维持原有 OAD 治疗方案^[61]。

2. OAD 联合胰岛素维持治疗:对于低龄、高 BMI、强化治疗期间餐时胰岛素用量较低、具有一定胰岛 β 细胞功能患者,更适合转换为基础胰岛素联合 OAD 治疗方案^[62];对于病程较长、血糖水平较高、PPG 与 FPG 相比增幅较大(>3 mmol/L)、胰岛功能较差(如 FC-P <0.4 nmol/L,糖负荷后 <0.6 nmol/L)的患者,需要序贯以 ≥ 2 次/d的胰岛素治疗方案^[7,61]。

本共识希望能帮助基层医师提高对T2DM患者 OAD 联合治疗及起始胰岛素治疗的科学性和合理性。本共识涉及目前糖尿病治疗中 OAD 联合治疗及起始胰岛素治疗时的一些临床常用方法。GLP-1RA等降糖药物本共识没有涉及但在临床应用中很重要。不同降糖药物会有不同的、更科学的治疗方法,将在临床实际工作中需要继续探索应用。

(专家排序按姓氏笔画)

指导专家:贾伟平(上海交通大学附属第六人民医院);郭立新(北京医院);纪立农(北京大学人民医院);李小英(上海复旦大学附属中山医院);陈莉明(天津医科大学朱宪彝纪念医院);陈丽(山东大学齐鲁医院);姬秋和(空军军医大学第一附属医院)

编写专家:王薇(北京大学第一医院);田利民(甘肃省人民医院);孙亚东(吉林省人民医院);齐林(北京燕化医院);刘静(甘肃省人民医院);刘建萍(南昌大学第二附属医院);陈晓平(中日友好医院);苏晓飞(南京医科大学附属南京医院);李红(昆明医科大学附属医院);杨兵全(东南大学附属中大医院);何兰杰(山东大学齐鲁医院青岛分院);张帆(北京大学深圳医院);张琦(甘肃省人民医院);金晖(东南大学附属中大医院);谢晓敏(宁夏银川市第一人民医院);董明(山东大学齐鲁医院);雷闽湘(中南大学湘雅医院);潘琦(北京医院)

编审专家:王薇(北京大学第一医院);田利民(甘肃省

人民医院);孙亚东(吉林省人民医院);齐林(北京燕化医院);任卫东(河北北方学院附属第一医院);华燕吟(浙江省人民医院);刘静(甘肃省人民医院);刘建萍(南昌大学第二附属医院);刘海蔚(海南省人民医院);李红(昆明医科大学附属医院);李军(新疆石河子大学医学院第一附属医院);陈晓平(中日友好医院);杨丽娟(解放军总医院第一医学中心);杨丽辉(西藏自治区人民医院);杨兵全(东南大学附属中大医院);何兰杰(山东大学齐鲁医院青岛分院);沈洁(南方医科大学三院);苏晓飞(南京医科大学附属南京医院);张琦(甘肃省人民医院);张帆(北京大学深圳医院);张惠莉(青海大学附属医院);金晖(东南大学附属中大医院);段滨红(黑龙江省医院);都健(中国医科大学附属第四医院);黄慧(四川大学华西医院);董明(山东大学齐鲁医院);雷闽湘(中南大学湘雅医院);赖晓阳(南昌大学第二附属医院);谢晓敏(宁夏银川市第一人民医院);潘琦(北京医院);黎慧清(武汉华中科技大学同济医学院附属协和医院)

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,中华医学会内分泌学分会. 中国成人 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白控制目标及达标策略专家共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2020, 12(1): 1-12. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1674-5809. 2020. 01. 001.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409. DOI: 10.3760/cma. j. cn115791-20210221-00095.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会,国家基层糖尿病防治管理办公室. 国家基层糖尿病防治管理指南(2022)[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(3): 249-262. DOI: 10.3760/cma. j. cn112138-20220120-000063.
- [4] 《中国老年型糖尿病防治临床指南》编写组. 中国老年 2 型糖尿病防治临床指南(2022 年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(1): 2-51. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-6187. 2022. 01. 002.
- [5] American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2021 [J]. Diabetes Care, 2021, 44 (Suppl 1): S111-S124. DOI: 10.2337/dc21-S009.
- [6] 王伟好,郭立新.《国家基层糖尿病防治管理指南(2018)》糖尿病胰岛素治疗章节的解读[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(9): 693-695. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0578-1426. 2019. 09. 011.
- [7] 邢小燕. 合理应用胰岛素有利于推动良好的血糖管理[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(1): 6-8. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1671-7368. 2019. 01. 003.
- [8] 中华医学会《中华全科医师杂志》编辑委员会《基层 2 型糖尿病胰岛素应用专家共识》编写专家组. 基层 2 型糖尿病胰岛素应用专家共识[J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(7): 726-736. DOI: 10.3760/cma. j. cn114798-20210527-00417.
- [9] Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2007, (2): CD005613. DOI: 10.1002/14651858. CD005613. pub3.

- [10] American Diabetes Association. 12. Older adults; standards of medical care in diabetes-2021[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(Suppl 1): S168-S179. DOI: 10.2337/dc21-S012.
- [11] 国家老年医学中心, 中华医学会老年医学分会, 中国老年保健协会糖尿病专业委员会. 中国老年糖尿病诊疗指南(2021年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(1): 14-46. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20201209-00707.
- [12] 中华医学会糖尿病学分会. 新诊断 2 型糖尿病患者短期胰岛素强化治疗专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(20): 1524-1526. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.20.002.
- [13] Philis-Tsimikas A, Astamirova K, Gupta Y, et al. Similar glycaemic control with less nocturnal hypoglycaemia in a 38-week trial comparing the IDegAsp co-formulation with insulin glargine U100 and insulin aspart in basal insulin-treated subjects with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 147: 157-165. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.10.024.
- [14] Fulcher G, Mehta R, Fita EG, et al. Efficacy and safety of IDegAsp versus BIAsp 30, both twice daily, in elderly patients with type 2 diabetes: post Hoc analysis of two phase 3 randomized controlled BOOST trials[J]. *Diabetes Ther*, 2019, 10(1): 107-118. DOI: 10.1007/s13300-018-0531-0.
- [15] Mehta R, Chen R, Hirose T, et al. Practical use of insulin degludec/insulin aspart in a multinational setting: beyond the guidelines[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(11): 1961-1975. DOI: 10.1111/dom.14128.
- [16] Jia W, Xiao X, Ji Q, et al. Comparison of thrice-daily premixed insulin (insulin lispro premix) with basal-bolus (insulin glargine once-daily plus thrice-daily prandial insulin lispro) therapy in east Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled with twice-daily premixed insulin: an open-label, randomised, controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(4): 254-262. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00041-8.
- [17] 冉兴无, 母义明, 朱大龙, 等. 成人 2 型糖尿病基础胰岛素临床应用中国专家指导建议(2020 版)[J]. *中国糖尿病杂志*, 2020, 28(10): 721-728. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2020.10.001.
- [18] Zhang Y, Zhao Z, Wang S, et al. Intensive insulin therapy combined with metformin is associated with reduction in both glucose variability and nocturnal hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2017, 33(7). DOI: 10.1002/dmrr.2913.
- [19] Kooy A, de Jager J, Leher P, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Arch Intern Med*, 2009, 169(6): 616-625. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.20.
- [20] Horton ES, Clinkingbeard C, Gatlin M, et al. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2000, 23(11): 1660-1665. DOI: 10.2337/diacare.23.11.1660.
- [21] Yin J, Deng H, Qin S, et al. Comparison of repaglinide and metformin versus metformin alone for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 105(3): 10-15. DOI: 10.1016/j.diabres.2014.06.009.
- [22] Kalra S, Latif ZA, Comlekci A, et al. Pragmatic use of insulin degludec/insulin aspart co-formulation: a multinational consensus statement[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2016, 20(4): 542-545. DOI: 10.4103/2230-8210.182980.
- [23] 中华医学会, 中华医学会临床药学会, 中华医学会杂志社, 等. 2 型糖尿病基层合理用药指南[J]. *中华全科医师杂志*, 2021, 20(6): 615-630. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20210318-00257.
- [24] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人 2 型糖尿病口服降糖药联合治疗专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2019, 35(3): 190-199. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2019.03.003.
- [25] Yale JF, Berard L, Groleau M, et al. Titration: a randomized study to assess 2 treatment algorithms with new insulin glargine 300 units/ml[J]. *Can J Diabetes*, 2017, 41(5): 478-484. DOI: 10.1016/j.cjcd.2017.06.007.
- [26] 中华医学会内分泌学分会. 预混胰岛素临床应用专家共识(2016 年版)[J]. *药品评价*, 2016, 13(9): 5-11. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2809.2016.09.002.
- [27] 《2 型糖尿病起始胰岛素后方案转换的临床指导建议》编写委员会. 2 型糖尿病起始胰岛素后方案转换的临床指导建议[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(2): 97-102. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.02.001.
- [28] 朱大龙, 赵维纲, 匡洪宇, 等. 德谷门冬双胰岛素临床应用专家指导意见[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(7): 695-701. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210506-00247.
- [29] Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, et al. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2011, 11(2): 115-128. DOI: 10.2165/11587580-000000000-00000.
- [30] Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(11): 1106-1118. DOI: 10.1056/NEJMra041001.
- [31] Phatak HM, Yin DD. Factors associated with the effect-size of thiazolidinedione (TZD) therapy on HbA(1c): a meta-analysis of published randomized clinical trials[J]. *Curr Med Res Opin*, 2006, 22(11): 2267-2278. DOI: 10.1185/030079906X148328.
- [32] Ou HT, Chang KC, Li CY, et al. Comparative cardiovascular risks of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with other second-and third-line antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, 83(7): 1556-1570. DOI: 10.1111/bcp.13241.
- [33] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. DPP-4 抑制剂临床应用专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2018, 34(11): 899-903. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2018.11.001.
- [34] Yang W, Xu X, Lei T, et al. Efficacy and safety of linagliptin as add-on therapy to insulin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(2): 642-647. DOI: 10.1111/dom.14231.
- [35] 肠促胰素药物评价专家组; 郑宏庭, 母义明, 窦京涛, 等. DPP-4 抑制剂在 2 型糖尿病治疗中的临床地位评价[J]. *药品评价*, 2019, 16(9): 3-8, 20.
- [36] Wan H, Zhao D, Shen J, et al. Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion and add-On therapy with sitagliptin in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 9849328. DOI: 10.1155/2016/9849328.

- [37] Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41 (2): 255-323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486.
- [38] Introduction: standards of medical care in diabetes-2020 [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43 (Suppl 1): S1-S2. DOI: 10.2337/dc20-Sint.
- [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] McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381 (21): 1995-2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303.
- [41] Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383 (15): 1436-1446. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816.
- [42] McGuire DK, Zimman B, Inzucchi SE, et al. Effects of empagliflozin on first and recurrent clinical events in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a secondary analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8 (12): 949-959. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30344-2.
- [43] Singh AK, Singh R. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors or sodium glucose co-transporter-2 inhibitors as an add-on to insulin therapy: a comparative review [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2016, 20 (1): 32-42. DOI: 10.4103/2230-8210.172278.
- [44] Lingvay I. Sodium glucose cotransporter 2 and dipeptidyl peptidase-4 inhibition: promise of a dynamic duo [J]. *Endocr Pract*, 2017, 23 (7): 831-840. DOI: 10.4158/EP161725.RA.
- [45] Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, et al. Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodium - glucose cotransporter 2, when used in conjunction with insulin therapy in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38 (3): 403-411. DOI: 10.2337/dc14-1237.
- [46] Yang W, Liu J, Shan Z, et al. Acarbose compared with metformin as initial therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: an open-label, non-inferiority randomised trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2 (1): 46-55. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70021-4.
- [47] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 2 型糖尿病基层诊疗指南 (实践版 · 2019) [J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18 (9): 810-818. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2019.09.003.
- [48] 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.
- [49] 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.
- [50] Yu M, Shankar RR, Zhang R, et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to treatment of patients with type 2 diabetes inadequately controlled with premixed insulin [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21 (2): 408-411. DOI: 10.1111/dom.13517.
- [51] 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.
- [52] Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16 (5): 467-477. DOI: 10.1111/dom.12273.
- [53] Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, et al. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16 (2): 147-158. DOI: 10.1111/dom.12188.
- [54] Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36 (11): 3396-3404. DOI: 10.2337/dc12-2673.
- [55] Zaccardi F, Dhalwani NN, Dales J, et al. Comparison of glucose-lowering agents after dual therapy failure in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20 (4): 985-997. DOI: 10.1111/dom.13185.
- [56] 郭琳, 李强. 胰岛素联合治疗的新选择——基础胰岛素 + SGLT-2 抑制剂 [J]. *药品评价*, 2016, 18 (5): 53-56, 60. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2809.2016.05.011.
- [57] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46 (10): 760-789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004.
- [58] 中国研究型医院学会糖尿病专业委员会. 成人 2 型糖尿病患者口服降糖药物三联优化方案 (二甲双胍 + 二肽基肽酶 4 抑制剂 + 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂) 中国专家共识 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2021, 29 (8): 561-570. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2021.08.001.
- [59] Forst T, Alghdhan MK, Fischer A, et al. Sequential treatment escalation with dapagliflozin and saxagliptin improves beta cell function in type 2 diabetic patients on previous metformin treatment: an exploratory mechanistic study [J]. *Horm Metab Res*, 2018, 50 (5): 403-407. DOI: 10.1055/a-0591-9442.
- [60] Sato S, Saisho Y, Kou K, et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to insulin in Japanese patients with type 2 diabetes: the EDIT randomized trial [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (3): e0121988. DOI: 10.1371/journal.pone.0121988.
- [61] 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.
- [62] Yoshihara T, Kumashiro N, Kanazawa Y, et al. Therapeutic efficacy of mitiglinide combined with once daily insulin glargine after switching from multiple daily insulin regimen of aspart insulin and glargine in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Endocr J*, 2006, 53 (1): 67-72. DOI: 10.1507/endocrj.53.67.

(收稿日期: 2022-02-16)