

## 基于胰高血糖素样肽 1 降糖药物的临床应用共识

中华医学会糖尿病学分会

自从 2005 年国际上第一个肠促胰岛素类药上市以来,此类药物的研究和临床应用有了飞速的发展。目前我国已经上市 2 种胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 受体激动剂和 5 种二肽基肽酶 IV (DPP-4) 抑制剂,为了便于使用者全面和快速地了解此类药物的基本知识以及在我国的研究和应用情况,中华医学会糖尿病学分会达成以下共识。

### 一、肠促胰岛素类药物的发现和发展

胃肠道是机体重要的内分泌器官,肠道内分泌细胞在代谢调节中的作用日益受到重视。二十世纪初期,人们发现营养物质摄入后,从肠道分泌的某种激素可以刺激胰岛素分泌从而产生降低血糖的作用<sup>[1]</sup>。1929 年,中国学者冯德培、侯祥川、林可胜教授在国际上率先发现并命名了肠抑胃素 (enterogastrone)<sup>[2]</sup>。同年,Zunz 和 LaBarre 教授<sup>[3]</sup>发现在狗身上应用这种物质后可引发低血糖,进而将该物质命名为“肠促胰岛素”(incretin)。1969 年,Unger 和 Eisentraut 等<sup>[4-5]</sup>首先以“肠-胰岛轴”来描述肠道与胰岛之间的关联,提示这样一个系统能够整合从肠道到胰岛细胞之间的营养、神经和激素信号,从而调控胰岛素、胰高血糖素、生长抑素或胰多肽的分泌。营养物质尤其是碳水化合物可刺激这类激素的释放,当血糖升高时刺激胰岛素释放。

Elrick 等<sup>[6]</sup>发现,在血糖变化水平相同的情况下,与静脉注射葡萄糖相比,口服葡萄糖可引起更多的胰岛素分泌,这种现象被称为“肠促胰岛素效应”。人体内主要有两种肠促胰岛素:葡萄糖依赖性胰岛素释放肽 (GIP) 和 GLP-1。GIP 早在 1930 年被发现,是第一个被发现的肠促胰岛素,它是从猪小肠提取物中分离出来的物质,由于其具有抑制胃酸和胃蛋白酶分泌的作用,早期被命名为抑胃肽<sup>[7-8]</sup>。但在 1973 年,Pederson 等<sup>[9-11]</sup>学者发现它在狗、大鼠乃至人体内呈现出葡萄糖依赖性刺激胰岛素释放的特性,即被更名为葡萄糖依赖性胰岛素释放肽。1986 至 1987 年间,Drucker 等<sup>[12]</sup>和 Orskov 等<sup>[13]</sup>分别在

对哺乳动物胰高血糖素原基因的克隆和序列测定过程中,发现第二个可以刺激胰岛素释放的肠促胰岛素,即 GLP-1。

肠促胰岛素引起的胰岛素分泌能力约占全部胰岛素分泌量的 50% ~ 70%<sup>[14]</sup>,而且肠促胰岛素刺激胰岛素分泌的作用具有葡萄糖浓度依赖的特点,故在调节血糖的同时,引起低血糖的风险很低。GIP 是人 17 号常染色体长臂基因编码的具有 42 个氨基酸的肽类物质,在碳水化合物和脂类刺激下,主要由十二指肠和空肠近端的 K 细胞分泌<sup>[15-16]</sup>。GIP 与胰腺  $\beta$  细胞上的特异性受体结合,促进胰岛素分泌。但 2 型糖尿病患者的循环 GIP 水平正常或升高,同时 GIP 对  $\beta$  细胞的促胰岛素分泌作用显著降低,对  $\alpha$  细胞也没有作用,因而限制了其临床应用<sup>[14]</sup>。GLP-1 是人 2 号常染色体长臂的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,在食物的刺激下由回肠和结肠的 L 细胞分泌释放入血,从而发挥葡萄糖依赖性促进胰岛素的合成和分泌、抑制  $\beta$  细胞凋亡、抑制胰高血糖素分泌等生理作用<sup>[12-13,17-22]</sup>。1993 年,在 Nauck 等<sup>[23]</sup>发表的文章中,提示对磺脲类药物不能有效控制的 2 型糖尿病患者,持续静脉输注 GLP-1 后,能够显著降低血糖;当血糖达到正常水平时,持续输注 GLP-1 并未继续刺激胰岛素分泌、血糖呈稳定状态,进一步表明了 GLP-1 的葡萄糖浓度依赖性降糖的特征。此外,研究还发现肠促胰岛素,尤其是 GLP-1 可抑制胰腺  $\alpha$  细胞分泌胰高血糖素,并有减轻体重、改善  $\beta$  细胞功能和在动物模型中增加  $\beta$  细胞量的作用,可对 2 型糖尿病患者的代谢异常进行多方面的调控<sup>[24]</sup>。

### 二、作用机制

GLP-1 通过与其广泛存在于器官上的特异受体相结合,从而发挥相应的作用。目前明确存在 GLP-1 受体的器官包括胰岛细胞、胃肠、肺、脑、肾脏、下丘脑、心血管系统等。另外,肝脏、脂肪组织和骨骼肌也可能存在 GLP-1 受体<sup>[25-39]</sup>。

不像其他胰岛素促泌剂通过  $K_{ATP}$  通道释放胰岛素,GLP-1 还通过刺激胰岛素前体基因表达而合成

胰岛素。这个效应主要是通过 GLP-1 与  $\beta$  细胞的 GLP-1 受体结合后激活了 cAMP 依赖的 PKA 信号通路<sup>[40-41]</sup>。另外, GLP-1 也可以通过抑制胰岛  $\alpha$  细胞释放胰高糖素而降低血糖<sup>[42-44]</sup>。这个机制尚不明确,可能是通过存在于  $\alpha$  细胞上的 GLP-1 受体直接作用或间接通过刺激分泌的胰岛素<sup>[45]</sup>和生长抑素的旁路效应<sup>[46-47]</sup>。在临床前研究中发现, GLP-1 对胰腺的作用还包括保护  $\beta$  细胞、增加  $\beta$  细胞量(可能是通过促进  $\beta$  细胞分化、增殖、抑制细胞凋亡通路)<sup>[48-50]</sup>。

GLP-1 除了对胰腺作用外,还通过与存在于其他脏器上的特异受体结合发挥胰腺外作用,其胰腺外作用可能涵盖多个方面:

1. 作用于胃肠道,延缓胃排空和肠道蠕动的的作用,并可以抑制胃酸和五肽胃泌素分泌,从而减少餐后血糖波动和减轻体重<sup>[51]</sup>。

2. 作用于中枢神经系统,发挥抑制食欲、增加饱腹感等作用,从而达到减少摄食的目的<sup>[52-54]</sup>。

3. 作用于心血管系统,降低收缩压、改善心肌缺血和心肌收缩功能<sup>[55-59]</sup>。

4. 作用于肝、肾,抑制肝脏葡萄糖生成、降低肝酶、降低血脂、改善肝功能<sup>[60-62]</sup>。

5. 增加肥胖者的钠排泄、减少  $H^+$  分泌、降低肾小球高滤过,从而对肾脏可能起到保护作用<sup>[63]</sup>。

### 三、药物分类

目前有两大类药物:分别为 GLP-1 受体激动剂和 DPP-4 抑制剂。

GLP-1 受体激动剂通过模拟天然 GLP-1 激活 GLP-1 受体而发挥作用,且不容易被 DPP-4 快速降解,延长了半衰期,增加了活性 GLP-1 在体内的浓度。GLP-1 受体激动剂主要通过外源性补充 GLP-1 以使体内的 GLP-1 水平达到药理浓度而发挥作用,其降糖效果显著,降低 HbA1c 幅度约 0.8% ~ 1.5%。目前,在中国上市的 GLP-1 受体激动剂有两种:一种是短效 GLP-1 受体激动剂艾塞那肽(exenatide, 商品名百泌达),是两栖动物美洲毒蜥唾液中多肽 exendin-4 的人工合成多肽,其与人 GLP-1 的同源性为 53%<sup>[64]</sup>;另一种是长效人 GLP-1 类似物利拉鲁肽(liraglutide, 商品名诺和力),通过对人 GLP-1 分子结构局部修饰加工而成,与 GLP-1 的同源性为 97%<sup>[65]</sup>。

另外,根据降糖作用时间长短,可以把 GLP-1 受体激动剂分为短效和长效制剂,短效制剂对延迟胃排空作用较强,餐后血糖降低明显,长效制剂对延

迟胃排空作用较弱,但通过刺激胰岛素分泌和抑制胰高糖素分泌,对空腹血糖降低明显。短效制剂有艾塞那肽,每天注射两次;利司那肽(lixisenatide),每天一次。长效制剂有利拉鲁肽,每天一次;艾塞那肽周制剂,每周一次;阿必鲁肽(albiglutide),每周一次;dulaglutide,每周一次。

DPP-4 抑制剂通过阻止 DPP-4 酶降解体内 GLP-1,使得 GLP-1 在生理浓度范围内有一定程度的升高,其降低 HbA1c 幅度约为 0.4% ~ 1.0%<sup>[66-70]</sup>。目前在中国已上市 DPP-4 抑制剂药物有西格列汀(sitagliptin, 商品名捷诺维)、沙格列汀(saxagliptin, 商品名安立泽)、维格列汀(vildagliptin, 商品名佳维乐)、利格列汀(linagliptin, 商品名欧唐宁)和阿格列汀(alogliptin, 商品名尼欣那)。

### 四、临床应用

#### (一) GLP-1 受体激动剂

GLP-1 受体激动剂不但具有显著的降糖效果,还同时兼有低血糖发生率低的优点。另外具有降低体重、收缩压,改善血脂紊乱的作用。

#### 1. GLP-1 受体激动剂的临床疗效

目前国内上市的 GLP-1 受体激动剂为艾塞那肽和利拉鲁肽,均需皮下注射。包括我国 2 型糖尿病患者在内的临床试验显示艾塞那肽可以使 HbA1c 降低 0.8%,利拉鲁肽的疗效和格列美脲相当。

#### 2. GLP-1 受体激动剂的适应证

GLP-1 受体激动剂适用于成人 2 型糖尿病患者。艾塞那肽是在国内最早上市的 GLP-1 受体激动剂,用于改善 2 型糖尿病患者的血糖控制,适用于单用二甲双胍、磺脲类,以及二甲双胍合用磺脲类,而血糖仍控制不佳的患者(表 1)。在国外,艾塞那肽还可与噻唑烷二酮类、二甲双胍合用磺脲类、二甲双胍合用噻唑烷二酮类、以及基础胰岛素联合使用等。

利拉鲁肽在国内适用于单用二甲双胍或磺脲类药物最大可耐受剂量治疗后血糖仍控制不佳的患者,与二甲双胍或磺脲类药物联合应用(表 1)。在国外,利拉鲁肽在此应用基础上还有单药使用,与二甲双胍合用磺脲类或与二甲双胍合用噻唑烷二酮类或与胰岛素联合应用的适应证等。

#### 3. GLP-1 受体激动剂的不良反应及注意事项

(1) 不良反应: GLP-1 受体激动剂的主要不良反应为恶心、呕吐、腹泻、消化不良、食欲下降、低血糖

**表 1** 胰高血糖素样肽 (GLP)-1 受体激动剂和二肽基肽酶 (DPP)-4 抑制剂国内批准的适应证

药物	生活方式 治疗血糖 控制不佳时	二甲双胍单药 治疗血糖 控制不佳时	磺脲类 单药治疗 血糖控制 不佳时	二甲双胍与 磺脲类联合 治疗血糖 控制不佳时
艾塞那肽		√	√	√
利拉鲁肽		√	√	
西格列汀	√	√		
维格列汀		√		
沙格列汀	√	√		
利格列汀				√
阿格列汀	√	√		

注:√表示有适应证;空白表示未提及

等。罕见的不良反应包括胰腺炎、皮疹等。详细信息请参考各种 GLP-1 受体激动剂的说明书。

#### (2) 注意事项

①GLP-1 受体激动剂不能替代胰岛素,不适用于 1 型糖尿病患者或糖尿病酮症酸中毒的治疗。

②严重胃肠道疾病患者、妊娠期和哺乳期妇女以及儿童不推荐使用。

③艾塞那肽和利拉鲁肽使用中少数急性胰腺炎病例报道,应当告知患者急性胰腺炎的特征性症状。如果怀疑发生了胰腺炎,应该立即停用。

④GLP-1 受体激动剂在与磺脲类药物合用时低血糖发生率升高,适当减少磺脲类药物的剂量可减少低血糖风险。在联合使用 GLP-1 受体激动剂与磺脲类药物时,应告知患者在驾驶或操作机械时采取必要措施防止发生低血糖。

⑤艾塞那肽有罕见肾功能改变报告,不推荐艾塞那肽用于终末期肾病或严重肾功能不全(肌酐清除率 < 30 ml/min)的患者;利拉鲁肽由于经验有限,不推荐利拉鲁肽用于肾脏终末期患者。

⑥利拉鲁肽在纽约心脏病学会 (NYHA) 分级

I - II 级的充血性心力衰竭的患者中的治疗经验有限,尚无在 III-IV 级充血性心力衰竭患者中的应用经验。

⑦利拉鲁肽不得用于有甲状腺髓样癌 (MTC) 既往史或家族史患者以及 2 型多发性内分泌肿瘤综合征患者 (MEN2)。

#### 4. 禁忌证

GLP-1 受体激动剂禁用于对该类产品活性成分或任何其他辅料过敏者。

#### (二) DPP-4 抑制剂

DPP-4 抑制剂可抑制 DPP-4 活性,有效减少 GLP-1 的失活,在生理范围内增加有活性的 GLP-1 水平,以葡萄糖浓度依赖的方式促进胰岛素释放,并降低胰高糖素水平,发挥降低糖化血红蛋白 (HbA1c)、空腹血糖及餐后血糖的作用。最近临床试验的研究结果证实了阿格列汀和沙格列汀对心血管疾病 (CVD) 的长期良好安全性<sup>[71-72]</sup>。

##### 1. DPP-4 抑制剂的临床疗效 (表 2)<sup>[66-70]</sup>

DPP-4 抑制剂国内注册研究的主要疗效见表 1。此外,在以二甲双胍为基础治疗,再加用 DPP-4 抑制剂与其他多种降糖药物,包括磺脲类、噻唑烷二酮类的许多对比研究中,显示 DPP-4 抑制剂在降低 HbA1c 方面,与对照药的疗效相当。在中国 2 型糖尿病人群的对比较研究中维格列汀与阿卡波糖降低 HbA1c 的作用相似。需要注意的是 DPP-4 抑制剂降低 HbA1c 程度与基线 HbA1c 水平有一定的关系,即基线 HbA1c 水平高的降低幅度明显。

##### 2. DPP-4 抑制剂的适应证<sup>[66-70]</sup>

DPP-4 抑制剂适用于成人 2 型糖尿病患者的血糖控制。目前国内批准该类药物的适应证为:西格列汀可配合饮食控制与运动,进行单药或与二甲双胍联合使用治疗改善血糖控制;沙格列汀和阿格列

**表 2** 二肽基肽酶 IV (DPP-4) 抑制剂在国内的注册临床试验结果

DPP-4 抑制剂 (剂量)	患者 例数(例)	研究时间 (周)	用药方案(均为随机、 安慰剂对照设计)	基线糖化血 蛋白(%)	糖化血红蛋白下降值 (减安慰剂效应后)
西格列汀(100 mg, 1 次/d)	530(亚洲人群)	18	单药 <sup>[73]</sup>	8.70(亚洲人群)	1.0(亚洲人群)
	245(中国人群)				
维格列汀(50 mg, 2 次/d)	395	24	在二甲双胍基础上加用 <sup>[74]</sup>	8.50	-0.9
	438				
沙格列汀(5 mg, 1 次/d)	568(亚洲人群)	24	在二甲双胍基础上加用 <sup>[75]</sup> (≥1500 mg/d)	8.10	0.5
	570(亚洲人群)				
利格列汀(5 mg, 1 次/d)	189	24	二甲双胍 + 磺脲加用 <sup>[78]</sup>	8.14	0.68
阿格列汀(5 mg, 1 次/d)	192	16	单药	8.05	0.57
	196	16	二甲双胍加用	8.05	0.68

汀可在饮食和运动基础上单药治疗,亦可在单独使用二甲双胍血糖控制不佳时与二甲双胍联合使用;维格列汀在二甲双胍作为单药治疗用至最大耐受剂量仍不能有效控制血糖时,与二甲双胍联合使用;利格列汀可配合饮食控制和运动,与二甲双胍和磺脲类药物联合使用改善血糖控制(表 2)。

### 3. DPP-4 抑制剂的不良反应和注意事项<sup>[66-73]</sup>

#### (1) 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、低血糖等,低血糖的发生率比磺脲类低。其他一些很少见的不良反应有超敏反应、血管神经性水肿、肝酶升高、腹泻、咳嗽、淋巴细胞绝对计数降低等。最近完成的临床研究结果显示,沙格列汀可明显增加心力衰竭住院的风险,但不增加相关的死亡率。详细信息请参考各种 DPP-4 抑制剂的说明书。

#### (2) 注意事项

① DPP-4 抑制剂不能用于 1 型糖尿病或糖尿病酮症酸中毒的患者;不推荐用于妊娠期、哺乳期妇女以及儿童。

#### ② DPP-4 抑制剂在肾功能不全患者中的应用:

a. 西格列汀通过肾脏代谢,用于中、重度肾功能不全及需要透析的终末期肾病的患者时需要根据肌酐清除率调整剂量。

b. 维格列汀均在中度或重度肾功能不全患者或需要接受血液透析治疗的终末期肾脏疾病(ESRD)患者中的应用经验有限,因此不推荐此类患者使用。

c. 沙格列汀在轻度肾功能不全的患者中无需调整剂量。中重度肾功能不全的患者应将剂量调整为 2.5 mg,每日 1 次。在重度肾功能不全的患者中临床研究经验有限,因此不推荐使用。

d. 利格列汀极少经过肾脏排泄,在不同程度肾功能不全的患者中使用,均不需要调整剂量。

e. 阿格列汀在中度肾功能受损患者中使用剂量为推荐剂量减半,重度肾功能受损或终末期肾功能衰竭患者中使用剂量为推荐量的四分之一。推荐在开始使用阿格列汀前评估肾功能并定期复查。

#### ③ DPP-4 抑制剂在肝功能不全患者中的应用

a. 西格列汀用于轻度或中度肝功能不全的患者,不需要进行剂量调整;尚无严重肝功能不全患者使用的临床经验。

b. 维格列汀不推荐用于开始给药前血清谷丙转氨酶或谷草转氨酶大于正常上限 3 倍的患者;罕见

有肝功能障碍(包括肝炎)报告,需要进行定期检测肝酶;对于用药中发生肝酶异常者,在肝功能检测恢复正常后,不建议重新使用。

c. 沙格列汀用于中度肝功能不全的患者时需谨慎,不推荐用于重度肝功能不全的患者。

d. 利格列汀在不同程度肝功能不全的患者中使用,均不需要调整剂量。

e. 阿格列汀在肝功能检查结果异常的患者中应慎重使用。如果患者报告发生可能提示肝损伤的症状,迅速进行肝功能检查。如果患者出现具有临床意义的肝酶升高,和肝功能检查异常结果持续或恶化,应停用阿格列汀。如果未发现引起肝功能检查异常的其他原因,不要在此类患者中再次使用阿格列汀。

#### ④ 超敏反应

a. 西格列汀在上市后发现严重超敏反应,包括过敏反应、血管性水肿和剥脱性皮肤损害,包括 Stevens-Johnson 综合征。如怀疑发生超敏反应,应停止使用。

b. 维格列汀和沙格列汀在对猴子进行的毒理学研究中,出现四肢皮肤的损伤报告,尽管未在临床中观察到皮肤损伤的发生率升高,但在合并有糖尿病皮肤并发症的患者中经验有限。建议观察皮肤病变,如水疱、皮疹或溃疡等情况。

c. 阿格列汀在上市后发现严重皮肤不良反应,如怀疑发生严重过敏反应,停用阿格列汀。

d. 沙格列汀和阿格列汀上市后有报告严重超敏反应(包括速发过敏反应和血管性水肿)。如果疑似沙格列汀严重超敏反应,则停止使用,评估是否还存在其他可能的原因,并改用别的方案治疗糖尿病。

e. 利格列汀治疗的临床研究中报告的其他不良反应有高敏反应(例如荨麻疹、血管性水肿、局部皮肤剥脱或支气管高敏反应)。

⑤ 沙格列汀及维格列汀含有乳糖,罕见的半乳糖不耐受遗传疾病、Lapp 乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良患者不得服用。

⑥ 维格列汀和沙格列汀在纽约心功能分级(NYHA)为 I - II 级的充血性心力衰竭的患者中经验有限,此类患者中慎用;尚未在 III - IV 级充血性心力衰竭的患者中进行临床试验,不推荐在此类患者中使用。

⑦ 药物相互作用:西格列汀在与磺脲类药物合用时低血糖风险增加,需适当减少磺脲类药物的剂

量。利格列汀在与胰岛素、磺脲类合用时低血糖风险增加,需适当减少胰岛素和磺脲类药物的剂量。沙格列汀的代谢主要由 CYP3A4/5 介导。沙格列汀的主要代谢产物也是 DPP-4 抑制剂,其抑制活性作用是沙格列汀的二分之一。因此,CYP3A4/5 强抑制剂和强诱导剂能改变沙格列汀及其代谢物的药代动力学。与强效 CYP3A4/5 抑制剂(如酮康唑、阿扎那韦、克拉霉素、茚地那韦、伊曲康唑、奈法唑酮、奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦和泰利霉素)合用时,应将沙格列汀的剂量限制为 2.5 mg/d。

#### 4. DPP-4 抑制剂的禁忌证<sup>[66-70]</sup>

已知对药物或药物中任何一成分过敏者禁用。

#### 五、小结

基于 GLP-1 类降糖药物的应用是 2 型糖尿病治疗中的一个重要发展,其药物作用的特点弥补了传统降糖药物治疗中的一些不足之处。多项研究结果显示 GLP-1 受体激动剂具有葡萄糖浓度依赖性降低血糖作用的特点,低血糖发生率低,还可减轻体重、降低收缩压、减少心血管疾病危险因素。目前 GLP-1 受体激动剂艾塞那肽和利拉鲁肽在国内均被批准可在一种口服药(二甲双胍或磺脲类)治疗失效后开始使用,艾塞那肽还可在二甲双胍与磺脲类联合治疗失效后开始使用。这为我国 2 型糖尿病患者降糖治疗提供了一种新的选择。

DPP-4 抑制剂均为口服制剂,使用方便,也具有葡萄糖浓度依赖性降低血糖作用,低血糖发生率低,对体重的影响小,已有报告阿格列汀和沙格列汀对 CVD 的长期安全性良好,胃肠道不良反应少。目前 DPP-4 抑制剂在国内被批准用于单药或与二甲双胍或与磺脲类联合治疗。综上所述,作为新一类 2 型糖尿病的治疗药物,基于 GLP-1 的降糖药物为临床控制糖尿病提供了新的治疗手段。

**执笔专家:**陆菊明(解放军总医院内分泌科)

**参与起草共识的专家(按姓名拼音排序):**陈莉明(天津医科大学代谢病医院);郭晓蕙(北京大学第一医院内分泌科);姬秋和(第四军医大学附属西京医院内分泌科);纪立农(北京大学人民医院内分泌科);李焱(中山大学孙逸仙纪念医院内分泌科);梁瑜祯(广西医科大学第一附属医院内分泌科);刘建英(南昌大学第一附属医院内分泌科);冉兴无(四川大学华西医院内分泌科);石勇铨(第二军医大学附属长征医院内分泌科);时立新(贵阳医学院附属医院内分泌科);王颜刚(青岛大学医学院附属医院内分泌科);萧建中(中日友好医院内分泌科);许樟荣(解放军第三〇六医院内分泌科);杨立勇(福建医科大学附属第一医院内分泌科);

姚孝礼(西安交通大学医学院第一附属医院内分泌科);周嘉强(浙江大学医学院附属邵逸夫医院内分泌科);周智广(中南大学湘雅二医院代谢内分泌研究所);邹大进(第二医科大学附属长海医院内分泌科);朱大龙(南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科);祝之明(第三军医大学大坪医院高血压内分泌科)

#### 参 考 文 献

- [1] Bayliss WM, Starling EH. The mechanism of pancreatic secretion [J]. *J Physiol (Lond)*, 1902, 28:325-353.
- [2] Feng TP, Hou HC, Lim RKS. On the mechanism of the inhibition of gastric secretion by fat [J]. *Chin J Physiol*, 1929, 3:371.
- [3] Zunz E, LaBarre J. Contributions a l'etude des variations physiologiques de la secretion interne du pancreas: relations entre les sections externe et interne du pancreas [J]. *Arch Int Physiol Biochim*, 1929, 31:20-44.
- [4] Unger RH, Eisentraut AM. Entero-insular axis [J]. *Arch Intern Med*, 1969, 123:261-266.
- [5] Creutzfeldt W. The incretin concept today [J]. *Diabetologia*, 1979, 16:75-85.
- [6] Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ Jr, et al. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1964, 24:1076-1082.
- [7] Brown JC. A gastric inhibitory polypeptide. I. The amino acid composition and the tryptic peptides [J]. *Can J Biochem*, 1971, 49:255-261.
- [8] Brown JC, Dryburgh JR. A gastric inhibitory polypeptide. II. The complete amino acid sequence [J]. *Can J Biochem*, 1971, 49:867-872.
- [9] Pederson RA, Schubert HE, Brown JC. Gastric inhibitory polypeptide. Its physiological release and insulinotropic action in the dog [J]. *Diabetes*, 1975, 24:1050-1056.
- [10] Elahi D, Andersen DK, Brown JC, et al. Pancreatic alpha- and beta-cell responses to GIP infusion in normal man [J]. *Am J Physiol*, 1979, 237: E185-191.
- [11] Pederson RA, Brown JC. The insulinotropic action of gastric inhibitory polypeptide in the perfused isolated rat pancreas [J]. *Endocrinology*, 1976, 99:780-785.
- [12] Drucker DJ, Mojsos S, Habener JF. Cell-specific post-translational processing of preproglucagon expressed from a metallothionein-glucagon fusion gene [J]. *J Biol Chem*, 1986, 261:9637-9643.
- [13] Orskov C, Holst JJ, Knudsen S, et al. Glucagon-like peptides GLP-1 and GLP-2, predicted products of the glucagon gene, are secreted separately from pig small intestine but not pancreas [J]. *Endocrinology*, 1986, 119:1467-1475.
- [14] Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, et al. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes [J]. *Diabetologia*, 1986, 29:46-52.
- [15] Brown JC, Pederson RA, Jorpes E, et al. Preparation of highly active enterogastrone [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 1969, 47:113-114.
- [16] Buchan AM, Polak JM, Capella C, et al. Electronimmunocytochemical evidence for the K cell localization of gastric inhibitory polypeptide (GIP) in man [J]. *Histochemistry*, 1978, 56:37-44.
- [17] Van Delft J, Utenthal LO, Hermida OG, et al. Identification of amidated forms of GLP-1 in rat tissues using a highly sensitive radioimmunoassay [J]. *Regul Pept*, 1997, 70:191-198.
- [18] Orskov C, Rabenhøj L, Wettergren A, et al. Tissue and plasma concentrations of amidated and glycine-extended glucagon-like peptide I in humans [J]. *Diabetes*, 1994, 43:535-539.

- [19] Holst JJ, Bersani M, Johnsen AH, et al. Proglucagon processing in porcine and human pancreas [J]. *J Biol Chem*, 1994, 269: 18827-18833.
- [20] Mojsov S, Weir GC, Habener JF. Insulinotropin: glucagon-like peptide I(7-37) co-encoded in the glucagon gene is a potent stimulator of insulin release in the perfused rat pancreas [J]. *J Clin Invest*, 1987, 79:616-619.
- [21] Holst JJ, Orskov C, Van Nielsen O, et al. Truncated glucagon-like peptide I, an insulin-releasing hormone from the distal gut [J]. *FEBS Lett*, 1987, 211:169-173.
- [22] Kreymann B, Ghatei MA, Williams G, et al. Glucagon-like peptide-1 7-36; a physiological incretin in man [J]. *Lancet*, 1987, 2:1300-1304.
- [23] Nauck MA, Klein N, Orskov C, et al. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients [J]. *Diabetologia*, 1993, 36:741-744.
- [24] Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132:2131-2157.
- [25] Shimizu I, Hirota M, Ohboshi C, et al. Identification and localization of glucagon-like peptide-I and its receptor in rat brain [J]. *Endocrinology*, 1987, 121:1076-1082.
- [26] Bullock BP, Heller RS, Habener JF. Tissue distribution of messenger ribonucleic acid encoding the rat glucagon-like peptide-1 receptor [J]. *Endocrinology*, 1996, 137:2968-2978.
- [27] Campos RV, Lee YC, Drucker DJ. Divergent tissue-specific and developmental expression of receptors for glucagon and glucagon-like peptide-1 in the mouse [J]. *Endocrinology*, 1994, 134:2156-2164.
- [28] Fehmman HC, Habener JF. Functional receptors for the insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1 (7-37) on a somatostatin secreting cell line [J]. *FEBS Lett*, 1991, 279:335-340.
- [29] Richter G, Göke R, Göke B, et al. Characterization of receptors for glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on rat lung membranes [J]. *FEBS Lett*, 1990, 267:78-80.
- [30] Wei Y, Mojsov S. Tissue-specific expression of the human receptor for glucagon-like peptide-I. Brain, heart and pancreatic forms have the same deduced amino acid sequences [J]. *FEBS Lett*, 1995, 358:219-224.
- [31] Gros L, Demirpence E, Bataille D, et al. Characterization of high affinity receptors for glucagon-like peptide (7-36) amide on a somatostatin-secreting cell line [J]. *Biomed Res*, 1992, 13Suppl 2:S143-150.
- [32] Richter G, Göke R, Göke B, et al. Characterization of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide receptors of rat lung membranes by covalent cross-linking [J]. *FEBS Lett*, 1991, 280:247-250.
- [33] Uttenthal LO, Blázquez E. Characterization of high-affinity receptors for truncated glucagon-like peptide-1 in rat gastric glands [J]. *FEBS Lett*, 1990, 262:139-141.
- [34] Uttenthal LO, Toledano A, Blázquez E. Autoradiographic localization of receptors for glucagon-like peptide-1 (7-36) amide in rat brain [J]. *Neuropeptides*, 1992, 21:143-146.
- [35] Schmidler J, Dehne K, Allescher HD, et al. Rat parietal cell receptors for GLP-1-(7-36) amide; northern blot, cross-linking, and radioligand binding [J]. *Am J Physiol*, 1994, 267:G423-432.
- [36] Hansen AB, Gespach CP, Rosselin GE, et al. Effect of truncated glucagon-like peptide 1 on cAMP in rat gastric glands and HGT-1 human gastric cancer cells [J]. *FEBS Lett*, 1988, 236:119-122.
- [37] Göke R, Larsen PJ, Mikkelsen JD, et al. Distribution of GLP-1 binding sites in the rat brain; evidence that exendin-4 is a ligand of brain GLP-1 binding sites [J]. *Eur J Neurosci*, 1995, 7:2294-2300.
- [38] Kanse SM, Kreymann B, Ghatei MA, et al. Identification and characterization of glucagon-like peptide-1 7-36 amide-binding sites in the rat brain and lung [J]. *FEBS Lett*, 1988, 241:209-212.
- [39] Yamato E, Ikegami H, Takekawa K, et al. Tissue-specific and glucose-dependent expression of receptor genes for glucagon and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) [J]. *Horm Metab Res*, 1997, 29:56-59.
- [40] Kashima Y, Miki T, Shibasaki T, et al. Critical role of cAMP-GEFII/Rim2 complex in incretin-potentiated insulin secretion [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276:46046-46053.
- [41] Drucker DJ, Philippe J, Mojsov S, et al. Glucagon-like peptide I stimulates insulin gene expression and increases cyclic AMP levels in a rat islet cell line [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1987, 84:3434-3438.
- [42] Li Y, Cao X, Li LX, et al. B-cell Pdx1 expression is essential for the glucoregulatory proliferative and cytoprotective actions of glucagon-like peptide-1 [J]. *Diabetes*, 2005, 54:482-491.
- [43] Deacon CF, Hughes TE, Holst JJ. Dipeptidyl peptidase IV inhibition potentiates the insulinotropic effect of glucagon-like peptide 1 in the anesthetized pig [J]. *Diabetes*, 1998, 47:764-769.
- [44] Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K, et al. Effects of glucagon-like peptide I on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87:1239-1246.
- [45] De Marinis YZ, Salehi A, Ward CE, et al. GLP-1 inhibits and adrenaline stimulates glucagon release by differential modulation of N- and L-type Ca<sup>2+</sup> channel-dependent exocytosis [J]. *Cell Metab*, 2010, 11:543-553.
- [46] Fehmman HC, Habener JF. Functional receptors for the insulinotropic hormone glucagon-like peptide-I (7-37) on a somatostatin secreting cell line [J]. *FEBS Lett*, 1991, 279:335-340.
- [47] Taborsky GJ Jr. Evidence of a paracrine role for pancreatic somatostatin in vivo. *Am J Physiol*, 1983, 245:E598-603.
- [48] Edvell A, Lindström P. Initiation of increased pancreatic islet growth in young normoglycemic mice (Umeå +/?) [J]. *Endocrinology*, 1999, 140:778-783.
- [49] Kim JG, Baggio LL, Bridon DP, et al. Development and characterization of a glucagon-like peptide 1-albumin conjugate: the ability to activate the glucagon-like peptide 1 receptor in vivo [J]. *Diabetes*, 2003, 52:751-759.
- [50] Xu G, Stoffers DA, Habener JF, et al. Exendin-4 stimulates both  $\beta$ -cell replication and neogenesis, resulting in increased  $\beta$ -cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats [J]. *Diabetes*, 1999, 48:2270-2276.
- [51] Nauck MA, Niedereichholz U, Ettl R, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans [J]. *Am J Physiol*, 1997, 273: E981-988.
- [52] Knop FK, Vilsbøll T, Højberg PV, et al. Reduced incretin effect in type 2 diabetes: cause or consequence of the diabetic state [J]? *Diabetes*, 2007, 56:1951-1959.
- [53] Tang-Christensen M, Larsen PJ, Göke R, et al. Central administration of GLP-1-(7-36) amide inhibits food and water intake in rats [J]. *Am J Physiol*, 1996, 271:R848-856.
- [54] 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, 359:824-830.
- [55] Grieve DJ, Cassidy RS, Green BD. Emerging cardiovascular actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1: potential therapeutic benefits beyond glycaemic control [J]? *Br J Pharmacol*, 2009, 157:1340-1351.
- [56] Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, et al. Glucagon-like

- peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure [J]. *J Cardiac Fail*, 2006, 12:694-699.
- [57] Wajchenberg BL. B-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment[J]. *Endocr Rev*, 2007, 28:187-218.
- [58] Weng J, Li Y, Xu W, et al. Effect of intensive insulin therapy on  $\beta$ -cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes; a multicentre randomised parallel-group trial[J]. *Lancet*, 2008, 371:1753-1760.
- [59] Yu M, Moreno C, Hoagland KM, et al. Antihypertensive effect of glucagon-like peptide 1 in Dahl salt-sensitive rats [J]. *J Hypertens*, 2003, 21:1125-1135.
- [60] Prigeon RL, Quddusi S, Paty B, et al. Suppression of glucose production by GLP-1 independent of islet hormones: an extrapancreatic effect[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, 285:E701-707.
- [61] Sancho V, Nuche B, Arnés L, et al. The action of GLP-1 and exendins upon glucose transport in normal human adipocytes, and on kinase activity as compared to morbidly obese patients[J]. *Int J Mol Med*, 2007, 19:961-966.
- [62] Armstrong MJ, Houlihan DD, Rowe IA, et al. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and elevated liver enzymes: individual patient data meta-analysis of the LEAD program[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 37:234-242.
- [63] Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89:3055-3061.
- [64] Giannoukakis N. Exenatide. Amylin/Eli Lilly [J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2003, 4:459-465.
- [65] Knudsen LB, Nielsen PF, Huusfeldt PO, et al. Potent derivatives of glucagon-like peptide-1 with pharmacokinetic properties suitable for once daily administration [J]. *J Med Chem*, 2000, 43:1664-1669.
- [66] Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, et al. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of  $\beta$ -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes; a randomized controlled trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011; 13: 258-267.
- [67] 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, 13:65-74.
- [68] Owens DR, Swallow R, Dugi 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, 28:1352-1361.
- [69] 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, placebocontrolled study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13: 653-661.
- [70] 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, 369:1327-1335.
- [71] 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, 369:1317-1326.
- [72] Meier JJ. GLP 1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinology*, 2012, 8:728-742.
- [73] Mohan V, Yang W, Son HY, et al. Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes in China, India, and Korea[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, 83: 106-116.
- [74] Yang W, Guan Y, Shentu Y, et al. The addition of sitagliptin to ongoing metformin therapy significantly improves glycemic control in Chinese patients with type 2 diabetes [J]. *J Diabetes*, 2012, 4: 227-237.
- [75] Pan C, Xing X, Han P, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin as add-on therapy to metformin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14: 737-744.
- [76] Pan CY, Yang W, Tou C, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in drug-naïve Asian patients with type 2 diabetes mellitus; a randomized controlled trial [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2012, 28:268-275.
- [77] Yang W, Pan CY, Tou C, et al. Efficacy and safety of saxagliptin added to metformin in Asian people with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 94:217-224.
- [78] Zeng Z, Yang JK, Tong N, et al. Efficacy and safety of linagliptin added to metformin and sulphonylurea in Chinese patients with type 2 diabetes; a sub-analysis of data from a randomised clinical trial[J]. *Curr Med Res Opin*, 2013, 29:921-929.

(收稿日期:2013-12-02)

(本文编辑:杨颖)

## · 消息 ·

## 中华糖尿病杂志将评选 2013 年度“中国十大最具影响力糖尿病研究奖”

继去年在中华医学会糖尿病学分会年会的闭幕式上首次成功颁发了 2012 年度“中国十大最具影响力糖尿病研究奖”后,中华糖尿病杂志已着手进行 2013 年度的评选活动。该奖项是由中华医学会糖尿病学分会设立,由中华糖尿病杂志承办,每年评选一次,以表彰国内糖尿病领域做出杰出贡献的学者。

目前,中华糖尿病杂志已组成独立专家评审小组,秉承客观、公正的学术评价精神,首先对发表在全球的糖尿病研究进行筛选,以科学的方式检索出与临床紧密相关的近 200 项原创性研究,从中评选出创新性、科学性、临床价值较高的 30 项糖尿病研究,将于 2 月底启动网络投票(参见中华医学会糖尿病学分会网站 www.diab.net 和中华糖尿病杂志网站 www.zhtnb.net),再经中华医学会糖尿病学分会常委会和全委会的认真讨论与商议,最终将确定 10 项 2013 年度最具影响力的研究。

欢迎大家积极参与,踊跃投票。