

DPP-4 抑制剂：未来·已来

阿格列汀临床应用的新启示、新变革

▲ 本报记者 杨进刚 宋菁

根据 2010 年全国性糖尿病流行病学调查情况汇总，中国 18 岁以上成人糖尿病估测患病率为 11.6%，而其中绝大部分为 2 型糖尿病，其患病率高、治疗成本对医保基金造成了沉重的负担。因此，在现有的卫生资源内，如何合理科学地选择更具有成本—效益优势并且可负担性的口服降糖药至关重要。今年 2 月，2017 版《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》的出炉，为这个难题带来了解答。

2017 版国家医保目录中用于治疗 2 型糖尿病的口服降糖药有 20 个品种，新增的 7 个口服降糖药中，包括阿格列汀在内的二肽基肽酶-4（DPP-4）抑制剂就有 5 个。DPP-4 抑制剂进入新医保目录后销售额将有更大幅度的增长，这也将会给 2 型糖尿病口服降糖药市场带来一次新的洗牌。

DPP-4 抑制剂是通过抑制体内胰高血糖素样肽-1（GLP-1）分解代谢而起作用的口服降糖药物，已经成为治疗 2 型糖尿病的重要利器，是目前备受关注的一类新型口服降糖药物。DPP-4 抑制剂具有双向调节胰岛 α 细胞和 β 细胞的作用，强效降糖同时，具有良好的安全性和耐受性，并可以改善胰岛功能，对体内众多其他底物也有作用，具有降糖之外的多重获益。

在此背景下，为进一步探讨和了解糖尿病和 DPP-4 抑制剂在国内外的新进展，由武田药品（中国）有限公司举办的“糖尿病治疗前沿专家研讨会”于 3 月 29 日在京召开。会上对 DPP-4 抑制剂，特别是阿格列汀（尼欣那®）在 2 型糖尿病治疗领域中扮演的角色及其心血管安全性进行了梳理和总结，为阿格列汀的临床应用带来了全新的启示。



会议现场

内分泌科视角

改善 2 型糖尿病治疗效果的策略



Stefano Del Prato 教授

在 2 型糖尿病治疗的历史长河中，UKPDS、ACCORD、ADVANCE、VADT 等里程碑式研究真正地转变了临床治疗观念（图 1）。ENDURE 研究领导者、意大利比萨大学 Stefano Del Prato 教授说，“这些研究告诉我们，糖尿病是进展性疾病，无论选择哪一种药物进行治疗，血糖控制终究会失效。如果想要实现全程血糖控制良好，就必须要保证治疗效果的持久性。”

如何实现持久有效地控糖？Prato 教授以二甲双胍 + 阿格列汀为例，从 2 型糖尿病复杂的病理生理机制、治疗的耐受性、治疗的安全性三方面阐述了改善 2 型糖尿病治疗效果的策略。

糖尿病病理生理机制方面，Prato 教授介绍，近几十年取得了巨大的进展。目前认为，糖尿病是由多种病理生理的缺损机制所引发的，是环境和遗传共同作用的结果。因此，在选择降糖方案时，应考虑到 2 型糖尿病患者复杂的病理生理机制。具有不同作用机制的早期联合治疗药物有助于保留 β 细胞功能，改善胰岛素抵抗，从而维持长久的降糖

疗效。目前推荐的阶梯式治疗方法并没有充分考虑到糖尿病本身病理生理学的复杂特征，从而导致最佳血糖控制目标达成的延迟和治疗失败，使患者长期处于高血糖状态。而阿格列汀和二甲双胍的联用，能够纠正相关的病理生理的缺损，更好地控制大血管和微血管的并发症，实现持久强效控糖。

针对治疗的耐受性，Prato 教授指出，“低血糖是影响耐受性和患者依从性最重要的因素。只有耐受性好，患者治疗的依从性才能好。”EUDURE 研究结果表明，在 2 型糖尿病患者的长期治疗中，二甲双胍联合阿格列汀与二甲双胍联合磺脲类药物相

比低血糖发生率更低（图 2）。相关研究也证实，DPP-4 抑制剂低血糖发生风险低，对体重的影响是中性的。因此，患者的耐受性会更好。

“治疗要保证安全。”Prato 教授强调，ENDURE 研究告诉我们，阿格列汀低血糖风险低，在胰腺和心血管方面安全性也较好，不会增加心衰的风险。阿格列汀已经报道的不良事件中，仅上呼吸道的感染会相对多一些。

近年来，新型降糖药物的诞生增加了联合治疗的选择性，更能在选择治疗策略时考虑到患者的个体化需求。Prato 教授认为，需要关注的是如何从众多组合中选择最适合的个体化治疗药物。

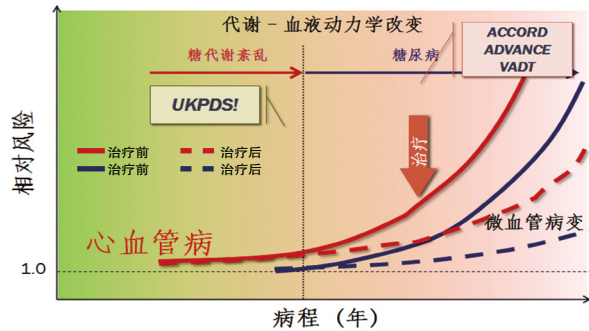


图 1 里程碑式研究结果显示，持久有效降糖治疗可降低心血管病、微血管病变风险

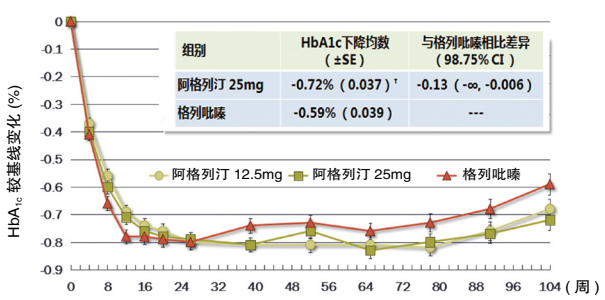


图 2 EUDURE 研究结果表明，长期疗效上阿格列汀优于磺脲类格列吡嗪

心内科视角

DPP-4 抑制剂或可改善瓣膜钙化



Robert Chilton 教授

美国德克萨斯大学 Robert Chilton 教授从心内科的视角用大量的临床案例阐述了糖尿病和心血管病之间的联系，以及 DPP-4 抑制剂阿格列汀在其中起的作用。他介绍，心血管病的主要风险因素包括吸烟、糖尿病、高血压、肥胖等，其中糖尿病可使心血管风险上升 3 倍，与其他风险因素合并则上升更为显著。

糖尿病会增加患者患心脏病、卒中等疾病的风险，而心血管并发症反过来也会显著影响糖尿病患者的身体健康及预期寿命。Chilton 教授介绍，美国一项大型研究表明，一例 60 岁的无糖尿病男性，健康状态下预期寿命为 20 年；患有冠心病预期寿命为 12.6 年；患有心衰则为 4 年。如果一例糖尿病患者发生心衰，可想而知其可预期寿命则更短。因此，糖尿病治疗药物一直都被寄予希望能降低患者的心血管并发症风险。

Chilton 教授对近年来以 DPP-4 抑制剂降糖治疗带来

的心血管结局为终点的 3 个大型临床研究进行了介绍。他指出，EXAMINE 研究旨在评估阿格列汀对心血管终点的影响，是最早完成的 DPP-4 抑制剂心血管结局研究之一，也是目前 DPP-4 抑制剂在急性冠脉综合征（ACS）患者中验证安全性的唯一实践。研究中心心血管事件年发生率是 7%~8%，阿格列汀和安慰剂相比没有明显的增加。这告诉我们，即使在心脏功能特别差的人群中，阿格列汀也没有引起心血管事件的增加。而 SAVOR-TIMI 53 试验表明，与安慰剂相比，沙格列汀治疗后主要心血管事件无增加，但心衰住院率有所增加。TECOS 研究表明，与安慰剂相比，西格列汀治疗不会增加任何不良心血管终点事件发生率，充分论证了其心血管安全性。综合分析 SAVOR-TIMI 53、EXAMINE 与 TECOS 三项随机化临床试验，可以得出，DPP-4 抑制剂在心血管方面是安全的。

那么，DPP-4 抑制剂对心血管是否有益？Chilton 教授介绍，一项针对老鼠的实验表明，DPP-4 抑制剂能够改善老鼠的心肌弹性。最新一项关于兔子的实验也表明，DPP-4 抑制剂能够延缓主动脉瓣膜的钙化。糖尿病患者的主动脉瓣钙化率是正常人的 3 倍，Chilton 指出，“由此可知，DPP-4 抑制剂或可改善糖尿病患者的瓣膜钙化。”

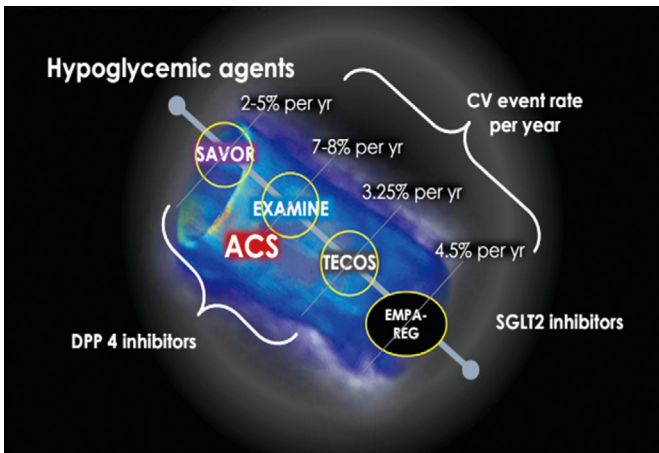


图 3 近年糖尿病研究中每年心血管事件的发生率

热点·焦点话题专访

DPP-4 抑制剂 Vs 磺酰脲类药物：低血糖风险更低

《医师报》：比较 DPP-4 抑制剂与磺脲类药物药效的诸多研究，如 ENDURE 研究，有何区别？

Stefano Del Prato 教授：我们很难将一项研究与另一项研究作比较，因为研究人群、研究条件以及其他方面都存在差异。

但是总体而言，这些研究均表明，DPP-4 抑制剂与磺

酰脲类药物在药效方面差异不大。

美国糖尿病学会在关于治疗低血糖的相关陈述中提出：DPP-4 抑制剂具有复杂的疗效。那些直接比较 DPP-4 抑制剂与磺酰脲类药物的研究表

明，DPP-4 抑制剂与磺酰脲类药物具有相同的疗效。但在一些病例中，尤其是一些长期试验中阿格列汀表现出更好的疗效。

ENDURE 研究比较了阿格列汀、格列吡嗪与二甲双胍

联用两年的持久性疗效与安全性，是迄今为止唯一证实了长期疗效上阿格列汀要优于磺酰脲类格列吡嗪的试验。且使用 DPP-4 抑制剂发生低血糖的风险更低，这对糖尿病患者非常有利。

临床应根据治疗目的不同而选择性用药

《医师报》：目前，针对 DPP-4 抑制剂、GLP-1 受体激动剂、SGLT-2 抑制剂的临床研究之间有何区别？

Robert Chilton 教授：这些研究各不相同，每个试验入组人群不同，随访时间也不同，更重要的是每个试验入组的患者基线也不一样。这些研究提示，临床应根据治疗目的的不同而选择性地使用这些药物。

在心血管结局试验方面，EXAMINE 试验证明，阿格列

汀不增加 2 型糖尿病心血管事件风险。在进行试验前，我们对试验对象进行了活组织检查以了解 DPP-4 值是否升高，结果表明 DPP-4 值的确升高了。因此，ACS 患者使用该药物安全有效。

SAVOR-TIMI 53 研究针对沙格列汀，与 EXAMINE 研究设计相似，与安慰剂对照，为非劣效性检验，受试者均为心血管高危人群，但也存在差异。SAVOR-TIMI 53 研究患者基线时接受的综合治疗相对较多，这可能也与其纳入的患者心血管风险较高有关。

TECOS 研究则关注西格

列汀治疗对心血管事件结局的影响。研究入组的患者 80% 以上采用多种药物降糖，平均每例患者用药为 1.5 种，在长期随访中，患者血糖控制良好。需要强调的是，TECOS 研究入组的患者是已伴有明确大血管疾病的高危人群。

值得关注的是，SAVOR 试验是低风险人群试验，心血管事件率每年 2%~3%。EXAMINE 为每年 7%~8%，TECOS 为每年 4%~5%（图 3）。这三项研究表明，DPP-4 抑制剂在心血管方面是非常安全的，且不会产生低血糖，对体重和血脂的影响也是有利的。

LEADER 研究在微血管方面观察到了复合终点的获益，但是将微血管终点拆分（肾脏和视网膜）后可见，微血管获益主要来自于肾脏结局，尤其是蛋白尿，而视网膜结局方面没有显著获益。

SUSTAIN-6 试验中在索马鲁肽组加用降压药物少于安慰剂组的情况下，其血压降低幅度仍显著大于安慰剂组，进一步证实该药具有明显的降压作用。与此同时，索马鲁肽组加用他汀与抗血小板药物的比例也低于安慰剂组，这提示该药可能对心血管系统具有多方面的有益影响。

从 EMPA-REG 到 LEADER 与 SUSTAIN-6 试验，先后证实了 SGLT-2 抑制剂恩格列净、GLP-1 类似物利拉鲁肽和索马鲁肽能够带来大血管获益。虽然这些药物获益的最终机制仍有待于深入探讨，但从本质上来讲，这些研究并不能反映降糖新药的心血管净效益，其所揭示的是 SGLT-2 抑制剂或 GLP-1 激动剂相对于其他降糖药物（特别是以二甲双胍和磺脲类药物为主的传统降糖药）的获益情况。换言之，这些研究取得阳性结果，所提示的是新型降糖药优于传统降糖药。

比较药效时 应考虑到研究周期的长短

《医师报》：如何理解 ENDURE 研究结果即 DPP-4 抑制剂药效比磺酰脲类药物更具优势？

Stefano Del Prato 教授：在比较两者药效时，我们还应考虑研究时间，如果研究周期为 12 周左右，那么磺酰脲类药物的降糖效果比 DPP-4 抑制剂要好得多。但如果像 ENDURE 研

究一样，研究周期为 52 周或 2 年，则药效上没有多大区别，阿格列汀甚至还略胜一筹。体重增加和低血糖是患者降糖治疗中的两大困惑，一旦发生，可不同程度地抵消降糖

治疗的真正获益。大多数糖尿病药物在使用时均可产生体重增加的不良反应。由于 GLP-1 具有降低食欲的作用，故 DPP-4 抑制剂所导致的 GLP-1 水平增高可能使患者食欲降低，

对患者体重没有不利影响。在 ENDURE 研究中，相比于格列吡嗪，DPP-4 抑制剂不良反应较少出现，更有利于患者坚持治疗，从而有利于试验的继续开展。

DPP-4 抑制剂对心血管的改善保护作用

《医师报》：ACS 会给糖尿病患者带来怎样的危害？DPP-4 抑制剂在糖尿病合并 ACS 患者的治疗中起着怎样的作用？

Robert Chilton 教授：既往 Meta 分析显示，与非糖尿病患者相比，糖尿病患者发生 ACS 的 30 d 内死亡风险更高。糖尿病患者的心肌、血管和斑块更脆弱，并且常因临床表现为不典型症状而导致诊断延

迟。与无糖尿病的 ACS 患者相比，糖尿病伴 ACS 者应更积极接受再灌注治疗。对于糖尿病伴 ACS 患者来说，早期诊断至关重要。许多糖尿病患者未伴有典型胸痛，仅表现为气促、恶心或非典型

部位疼痛，多达 1/3 患者甚至表现为无症状性心梗。因此，当糖尿病患者出现运动能力下降、食欲缺乏或其他非特异症状时，医生应考虑伴 ACS 的可能。糖尿病伴 ACS 患者的治疗中，应用 DPP-4 抑制剂能

够促进内皮祖细胞的动员、迁移和归巢，从而促进血管内皮修复，进而有利于心脏减负，保护血管。在相关动物研究中，DPP-4 模型确实改善和逆转了病情，但这还需更长的时间来验证。

固定剂量复合制剂：让治疗更简便 使生活更轻松

《医师报》：阿格列汀与二甲双胍的固定剂量复合制剂应用前景如何？

Stefano Del Prato 教授：固定剂量复合剂过去十几年的实践经验表明，其克服了糖尿病患者须服用大量药物的问题，让治疗变得更简易，从而提高治疗

依从性，进而促进良好的血糖控制，改善长期预后。二甲双胍与 DPP-4 抑制剂是一个非常合理的组合，DPP-4 抑制剂的治疗优势是葡萄糖依

赖性地促进胰岛素的合成和分泌，降低胰高血糖素的过度分泌，有效提升人体自身降糖能力，而二甲双胍主要是提高胰岛素的敏感性；两者的联合治疗方案不但强

效降糖，而且降低了低血糖发生的风险，安全性高。相比于两种单药同时服用，固定剂量复合制剂还具有其优势：强效降糖、安全性良好、服用方便、性价比高。因此，这两种药物联合更易于被患者接受，更好地实现血糖控制，其固定剂量复合制剂有利于临床实践，应用前景广阔。