



**管立波** 主任医师、教授、博导、博士，山东省立医院内分泌科副主任。山东省内分泌专业委员会副主任委员，山东中西医结合学会糖尿病专业委员会副主委，山东省医师协会内分泌科医师分会副主委，山东省内分泌代谢病质量控制中心副主任，山东省中西医结合学会内分泌专业委员会委员兼秘书，山东省医师协会内科分会副主任委员。研究方向为糖尿病及其并发症的基础和临床，放射性<sup>131</sup>I治疗甲状腺疾病，垂体肾上腺性腺疾病诊治。先后主持国家自然科学基金3项，获卫生部三等奖1项，发表论文90余篇，SCI收录19篇。主编、副主编专业书籍4部，参编8部。

## *Incretin drugs cause relatively lower risk of Hypoglycemia in T2DM*

# 肠促胰素类药物与2型糖尿病的低血糖风险

山东大学附属省立医院内分泌科、山东省内分泌代谢病临床医学中心、山东省临床医学研究院内分泌代谢研究所 孔磊 管庆波 赵家军

中图分类号 R587.1 文献标识码 A 文章编号 1672-2809(2014)21-0022-05

**摘要** 接受药物治疗的2型糖尿病患者低血糖临床表现多样，严重低血糖危害极大，是2型糖尿病患者血糖达标的主要障碍。传统降糖药物中，低血糖风险高的药物包括胰岛素、磺脲类、格列奈类；低血糖风险低的药物包括二甲双胍、 $\alpha$ -糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮类。对于低血糖高危人群建议使用低血糖风险较小的药物。肠促胰素类药物是近年新崛起的降糖药物，包括外源性GLP-1受体激动剂和DPP-4抑制剂两大类，可葡萄糖依赖性降糖。因其降糖疗效确切同时低血糖风险较低，已成为2型糖尿病单药和联合治疗的首选药物之一。

**关键词** 肠促胰素类药物；糖尿病，2型；低血糖

2型糖尿病是当前威胁全球人类健康的最重要的非传染性疾病之一。2型糖尿病患者在治疗过程中不可避免地可能出现血糖过低现象。低血糖可导致患者不适甚至威胁生命，也是血糖达标的主要障碍，应该引起特别重视。

### 低血糖概述

接受药物治疗的2型糖尿病患者只要血糖水平 $\leq 3.9\text{mmol/L}$ 就属于低血糖范畴。低血糖可表现为交感神经系统兴奋(如心悸、出汗、饥饿感等)和中枢神经系统症状(如神志改变、认知障碍、抽搐甚至昏迷)，具体的临床表现与血糖水平以及血糖的下降速度有关。夜间低血糖常因难以发现而得不到及时处理。老年患者发生低血糖时常可表

现为行为异常或其他非典型症状。有些患者多次发生低血糖后，可表现为无先兆症状的低血糖昏迷。低血糖可分为以下四类：①严重低血糖：需要他人帮助，常有意识障碍，低血糖纠正后神经系统症状明显改善或消失；②症状性低血糖：血糖 $\leq 3.9\text{mmol/L}$ ，且有低血糖症状；③无症状性低血糖：血糖 $\leq 3.9\text{mmol/L}$ ，但无低血糖症状；④可疑症状性低血糖：部分患者出现低血糖症状，但没有检测血糖，也应及时处理<sup>[1]</sup>。

2型糖尿病患者发生低血糖的主要危害有：①引起记忆力减退、反应迟钝、痴呆，严重者甚至昏迷，危及生命；②可能诱发脑血管意外、心律失常或心肌梗死；③一过性低血糖反应引起血糖波动，增

加了治疗的难度，使达标困难；④反复发生低血糖会动摇患者对治疗的信心，产生抑郁等负面情绪，影响生活质量；⑤反复低血糖会因为治疗措施的实施而增加花费，延长住院时间，严重者为社会和家庭带来极重的经济和精神负担。

### 低血糖是降糖达标的重大障碍

在上个世纪，控制血糖一直是治疗糖尿病的首要目标。但近年来，随着多种降糖药物的应用，真正限制糖尿病治疗的已不再是难以控制的高血糖，而是用药不当所导致的低血糖。英国糖尿病前瞻性研究(the UK Prospective Diabetes Study, UKPDS)显示，低血糖是强化治疗达标的主要障碍之一。患者对低血糖的恐惧，可能会导致患者不遵医嘱服药，甚至停用降糖药物，影响长期的降糖效果。由于对低血糖可能引发的各种并发症的担心，医生往往不敢加大降糖力度，也会导致患者血糖不达标。如何在使用降糖药物的过程中，既能够达到降糖疗效，又能够避免低血糖的发生，已逐渐成为2型糖尿病患者血糖控制的主要目标之一。

### 各种降糖药物的低血糖风险概述

在目前2型糖尿病患者中广泛应用的各种降糖药物中，低血糖风险高的降糖药物包括胰岛素、磺脲类、格列奈类；低血糖风险低的降糖药物包括二甲双胍、 $\alpha$ -糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮类。对于低血糖高危人群建议使用低血糖风险较小的降糖药物。

#### 1. 胰岛素治疗的低血糖风险

胰岛素是最强的降糖药物，疗效确切，但可显著增加2型糖尿病患者低血糖的发生风险，尤其是严重低血糖的风险。UKPDS研究发现，在新诊断为2型糖尿病的非肥胖人群中，使用磺脲类药物或胰岛素进行强化治疗的患者6年内低血糖累积发生率最高，分别为45%和76%。其中使用胰岛素治疗的患者严重低血糖事件的发生率(11.2%)较使用磺脲类药物治疗的患者(3.3%)增加2倍以上。长效胰岛素类似物可降低2型糖尿病患者所有低血糖事件，而速效胰岛素类似物可降低2型糖尿病患者夜间低血糖的发

生。与使用NPH胰岛素的2型糖尿病患者相比，使用甘精胰岛素的患者血糖达标率相似，但所有低血糖事件减少11%，夜间低血糖事件减少26%，而严重低血糖事件风险和严重夜间低血糖事件风险分别降低46%和59%。有关地特胰岛素的研究结果与此类似，与使用NPH胰岛素的2型糖尿病患者相比，使用地特胰岛素的患者在糖化血红蛋白(hemoglobin A<sub>1c</sub>, HbA<sub>1c</sub>)控制水平相似时，所有低血糖事件风险和夜间低血糖事件风险分别降低47%和55%。使用门冬胰岛素30和诺和灵30R的患者相比，24h内整体低血糖发生率并无显著差异，但夜间低血糖事件发生率在门冬胰岛素30组显著降低<sup>[2]</sup>。

#### 2. 低血糖风险高的口服降糖药

胰岛素促泌剂(磺脲类和格列奈类)，尤其是血浆半衰期较长的药物容易导致2型糖尿病患者低血糖发生风险升高。不同胰岛素促泌剂低血糖发生风险不同。传统磺脲类药物低血糖发生率较高，特别是在老年患者和肝、肾功能不全者。UKPDS研究表明，氯磺丙脲组低血糖事件年发生率为1.0%，格列本脲组为1.4%。ADVANCE研究中，以格列齐特缓释片为基础的强化治疗组的严重低血糖发生率仅为UKPDS研究中强化治疗组的1/4。使用磺脲类药物(尤其是格列本脲)治疗的患者低血糖发生率显著高于使用二甲双胍或噻唑烷二酮类药物。格列奈类药物的常见不良反应是低血糖和体重增加，但低血糖的风险和程度较磺脲类药物轻<sup>[2]</sup>。

#### 3. 低血糖风险低的口服降糖药

单独使用二甲双胍、噻唑烷二酮类药物一般不导致低血糖，但与胰岛素或胰岛素促泌剂联合使用时可增加低血糖发生的风险。单独服用 $\alpha$ -糖苷酶抑制剂通常不会发生低血糖，并可减少餐前反应性低血糖的风险；在老年患者中使用无需调整服药的剂量和次数，亦不增加低血糖发生，且耐受性良好<sup>[1]</sup>。

传统降糖药物的低血糖风险如前所述，近年来又出现了一些新的降糖药物——肠促胰素类药物。因为这些药物对胰岛素的刺激和对胰高糖素的抑制作用是葡萄糖依赖性的，因此低血糖的发生风险进一步降低，已逐渐被各国指南推荐使用。

### 肠促胰素类药物低血糖风险小的机制

肠促胰素类药物是近年新崛起的降糖药物，包括外源性胰高糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂和二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)抑制剂两大类。前者的代表药物有艾塞那肽、利拉鲁肽，后者的代表药物有沙格列汀、西格列汀、维格列汀、利格列汀、阿格列汀。

上世纪60年代有研究者发现了“肠促胰素效应”。进一步研究发现，人体内存在GLP-1及葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(glucose dependent insulinotropic polypeptide, GIP)两种主要肠促胰素，由肠道全天释放，且在进餐后水平升高。在2型糖尿病患者中GLP-1分泌量显著减少。葡萄糖本身可以促进胰岛素分泌，GLP-1对葡萄糖的促泌起放大作用对葡萄糖的促泌起放大作用。GLP-1与胰岛β细胞表面GLP-1受体结合，依赖葡萄糖产生的ATP，转化为环磷酸腺苷(cAMP)，促进细胞内钙离子浓度，从而促进更多的胰岛素释放。葡萄糖浓度越高，ATP就越多，GLP-1促进的胰岛素分泌也就越多，反之则少。当血糖水平低于4.3mmol/L时，激活GLP-1受体仅引起少量胰岛素释放，不会进一步降低血糖水平，降低了严重低血糖的发生风险。因而GLP-1促进胰岛素分泌的作用与葡萄糖浓度呈直接关系，是真正的葡萄糖依赖性降糖。另外，GLP-1还可以葡萄糖依赖性地降低胰腺α细胞分泌的胰高糖素。胰高糖素浓度的降低和胰岛素水平的升高，可以减少肝脏葡萄糖的产生，导致血糖水平的下降。

正常人体内的GLP-1存在时间短暂，半衰期仅为1.5~2.1min，易被DPP-4降解。DPP-4酶是一种丝氨酸蛋白酶，广泛存在于人体内，可将肽链N端倒数第2位为脯氨酸或丙氨酸的蛋白质裂解。从其N端裂解下二肽，并在体内转化为无活性的代谢产物。GLP-1是其底物，很快被DPP-4酶降解。

外源性GLP-1受体激动剂包括艾塞那肽和利拉鲁肽，两者主要的区别是达峰时间和半衰期。下面以艾塞那肽为例，说明GLP-1受体激动剂低血糖风险小的机制。上世纪90年代初美国内分泌学家John Eng博士从美国希拉巨蜥的唾液浓缩样本中发现了一种新的多

肽激素，这种激素被证实与人类的肠促胰素GLP-1相似，可以影响胰岛素分泌，被命名为exendin-4。经过多年的努力，科学家们在试验室里合成了exendin-4，即艾塞那肽。艾塞那肽的氨基酸序列与人类GLP-1部分重叠，有53%的同源性，经过分子改良，不被DPP-4酶降解，可以结合并活化已知的人类GLP-1受体。艾塞那肽注射液对胰腺β细胞对葡萄糖的应答性有急性效应，仅在葡萄糖浓度升高的情况下引起胰岛素释放。当血糖浓度下降并接近正常水平时，胰岛素分泌下降。另一方面，对于2型糖尿病患者，艾塞那肽能减少胰高糖素分泌，降低血清胰高糖素浓度，使肝葡萄糖输出量降低，减少胰岛素需求。但是，艾塞那肽注射液不会损害对低血糖的正常胰高糖素反应。综上所述，艾塞那肽注射液同时调节β和α细胞的分泌功能，葡萄糖依赖性成为智能调节血糖的基础，不仅有效降低餐后血糖，还大大减少了低血糖的风险。

目前上市的DPP-4抑制剂有西格列汀、维格列汀、沙格列汀、利格列汀、阿格列汀。可分为拟肽类和非拟肽类，前者(如沙格列汀、西格列汀、维格列汀)模拟DPP-4底物二肽结构竞争性抑制DPP-4；后者(如利格列汀、阿格列汀)直接与DPP-4的活性位点相结合，发挥抑制作用。下面以沙格列汀为例，说明DPP-4抑制剂低血糖风险小的机制。沙格列汀属于拟肽类DPP-4抑制剂，具有氰基吡咯环结构，能识别DPP-4酶中的丝氨酸630残基并与其发生共价键结合，从而改变DPP-4酶的结构，降低其活性。可降低肠促胰素的失活速率，增高其血液浓度，从而以葡萄糖依赖性的方式减少2型糖尿病患者空腹和餐后的血糖浓度，故大大减少低血糖的风险。沙格列汀主要经肝脏代谢，与西格列汀和维格列汀不同，其主要代谢产物5-羟基沙格列汀也是一个特异性、可逆性的DPP-4酶抑制剂，其对DPP-4的抑制作用约为沙格列汀的一半。因此，虽然沙格列汀的半衰期较短，但由于其活性代谢产物和与DPP-4酶共价结合方式，仍可保证1天1次给药即可维持24h对DPP-4酶的抑制作用。

### 肠促胰素类药物低血糖风险小的临床证据

通过严格的临床试验之后，艾塞那肽注射液分



别于2005年、2006年和2009年在美国、欧盟和中国上市。西格列汀(捷诺维)由默沙东公司研发,是全球第一个上市DPP-4抑制剂。它于2006年获得美国FDA批准,2007年获得欧盟批准,2009年在中国上市。紧随其后,由百时美施贵宝和阿斯利康共同开发的口服降糖药物沙格列汀分别与2009年、2009年和2011年获得美国FDA、欧盟和中国国家食品药品监督管理局批准,在美国、欧盟和在中国全面上市。到目前为止,肠促胰素类药物的应用越来越广泛,已积累大量临床证据。下面分别以艾塞那肽和沙格列汀为例,列举肠促胰素类药物低血糖风险小的临床证据。

一项多中心、随机、开放性、交叉设计的非劣效性研究,用于评估艾塞那肽和甘精胰岛素在二甲双胍或磺脲类单药治疗血糖控制不佳的2型糖尿病患者中的耐受性和疗效。138名患者中,接受艾塞那肽治疗的低血糖发生率为14.7%,接受甘精胰岛素治疗的低血糖发生率为25.2%,两者无统计学差异。其中62名患者接受磺脲类联合治疗,艾塞那肽联合磺脲类的低血糖发生率为30%,甘精胰岛素联合磺脲类的低血糖发生率为34.5%,两者无统计学差异。但是在76名接受二甲双胍联合治疗中,艾塞那肽联合二甲双胍的低血糖发生率为2.6%,甘精胰岛素联合二甲双胍的低血糖发生率为17.4%,两组间有统计学差异( $P=0.01$ ),甘精胰岛素联合二甲双胍组是艾塞那肽联合二甲双胍低血糖发生率的6.7倍。这项研究提示艾塞那肽低血糖发生率远低于甘精胰岛素<sup>[3]</sup>。

在使用二甲双胍或二甲双胍联合磺脲类药物血糖控制不佳的2型糖尿病亚裔患者中应用艾塞那肽的疗效和安全性研究中,经16周的治疗,在单独使用二甲双胍或二甲双胍联合磺脲类药物,血糖仍控制不佳的亚洲国家2型糖尿病患者中,每日2次艾塞那肽较之安慰剂,在治疗期间,报告至少有一次症状性低血糖发作的患者数,艾塞那肽治疗组(83/234, 35.5%)多于安慰剂组(21/232, 9.1%),两组间差异显著( $P<0.001$ );艾塞那肽治疗组,整体症状性低血糖平均发生率为4.4(2.9, 5.9)事件/患者·年,安慰剂治疗组为0.5(0.2, 0.7)事件/患者·年。较之那些服用二甲双胍和一个磺脲类药物的患者[艾塞那肽:4.7(3.5, 6.5);安慰剂:

0.54(0.34, 0.86)],仅服用二甲双胍的患者低血糖发生率较低[艾塞那肽:1.8(0.9, 3.7);安慰剂:0.22(0.06, 0.78)]<sup>[4]</sup>。

一项在血糖控制欠佳的日本2型糖尿病患者中进行的超过24周的双盲、随机、3期研究中,研究期间没有严重低血糖发生;除外艾塞那肽5 $\mu$ g治疗组中1例患者,所有报告的低血糖都被判定为与研究药物有关,各组轻至中度低血糖发生率分别为安慰剂组22.9%(8/35)、艾塞那肽5 $\mu$ g组51.4%(37/72)、艾塞那肽10 $\mu$ g组58.3%(42/72);在艾塞那肽10 $\mu$ g治疗组中,有1例中度低血糖发生<sup>[5]</sup>。

艾塞那肽注射液的说明书中的注意事项明确指出,在艾塞那肽注射液30周对照临床试验中,当艾塞那肽注射液与二甲双胍联用时未观察到低血糖发生率较安慰剂与二甲双胍联用组有增加。但艾塞那肽注射液与磺脲类联用时低血糖发生率较安慰剂与磺脲类联用组有增加。当艾塞那肽注射液与噻唑烷二酮类联用时,无论是否同时给与二甲双胍,轻、中度低血糖症状发生率为11%,安慰剂组为7%。大多数低血糖发作是轻、中度的,口服碳水化合物均能解决<sup>[6]</sup>。

一项沙格列汀单药治疗的试验,纳入401名HbA<sub>1c</sub>7%~10%的未经过药物治疗的2型糖尿病患者,在生活方式干预的前提下,接受24周沙格列汀单药或安慰剂治疗。治疗后HbA<sub>1c</sub>达到7.0%的患者比率,沙格列汀组(38%)明显高于安慰剂组(24%),而报告的低血糖发生率两组相似(5.2% vs 6.3%),两组均没有确诊的低血糖事件<sup>[7]</sup>。

一项沙格列汀与二甲双胍联合治疗的试验,入组了743名二甲双胍治疗不佳的患者,分别接受二甲双胍联合沙格列汀和二甲双胍联合安慰剂治疗24周,结果沙格列汀组HbA<sub>1c</sub>的达标率明显高于安慰剂,而报告的低血糖发生率两组相似(5.2% vs 5%),确诊的低血糖事件两组也相似(0.5% vs 0.6%)<sup>[8]</sup>。

一项多中心、随机、双盲、平行组、活性对照、三期临床b、非劣效性试验,入选858例患有2型糖尿病且HbA<sub>1c</sub>>6.5%~10.0%成人患者,接受二甲双胍(稳定剂量 $\geq 1500$ mg/d)联合沙格列汀(5mg/d,  $n=428$ )或格列吡嗪(根据需要5~20mg/d,  $n=430$ )治疗52周,

比较两药联合二甲双胍的低血糖发生率及体重变化。结果表明,沙格列汀联合二甲双胍降低HbA<sub>1c</sub>不劣于格列吡嗪+二甲双胍,沙格列汀联合二甲双胍治疗组低血糖事件发生率仅为3%,而格列吡嗪联合二甲双胍治疗组低血糖发生率为36%,因此,沙格列汀相对于磺脲类药物格列吡嗪显著降低低血糖的发生<sup>[9]</sup>。

在沙格列汀的说明书中有关不良反应方面明确指出,在沙格列汀联合格列本脲的试验中,沙格列汀2.5mg和5mg组低血糖的总发生率比对照组高(分别为13.3%、14.6%和10.1%),证实性低血糖(即有低血糖症状且伴毛细血管血糖值 $\leq 50\text{mg/dl}$ )的发生率,分别为2.4%、0.8%和0.7%。沙格列汀单药治疗试验中,沙格列汀2.5mg、5mg和对照组低血糖报告的发生率分别为4.0%、5.6%和4.1%;在沙格列汀联合二甲双胍的试验中,沙格列汀2.5mg组、5mg组、对照组低血糖发生率分别为7.8%、5.8%和5%;在沙格列汀联合噻唑烷二酮类药物的试验中,沙格列汀2.5mg、5mg和对照组低血糖发生率分别为4.1%、2.7%和3.8%。应用药物初始治疗的患者采用沙格列汀5mg联合二甲双胍治疗后报告低血糖的发生率为3.4%,二甲双胍单药治疗组患者发生率为4.0%<sup>[10]</sup>。

综上所述,新一类降糖药物肠促胰素类药物(GLP-1受体激动剂和DPP-4抑制剂),因其降糖疗效确切同时低血糖风险较低,已成为2型糖尿病单药和联合治疗的首选药物之一,必将有更加广泛的应用。

## 参考文献

- [1] 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].中华糖尿病杂志,2014,6(7):447-498.
  - [2] 中华医学会内分泌学分会.中国糖尿病患者低血糖管理的专家共识[J].中华内分泌代谢杂志,2012,28(8):619-623.
  - [3] Barnett AH, Burger J, Johns D, et al. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulphonylurea: a multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial[J]. Clin Ther, 2007, 29(11): 2333-2348.
  - [4] Gao Y, Yoon KH, Chuang LM, et al. Efficacy and safety of exenatide in patients of Asian descent with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin or metformin and a sulphonylurea[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2009, 83(1): 69-76.
  - [5] Kadowaki T, Namba M, Imaoka T, et al. Improved glycemic control and reduced bodyweight with exenatide: A double-blind, randomized, phase 3 study in Japanese patients with suboptimally controlled type 2 diabetes over 24 weeks[J]. J Diabetes Investig, 2011, 2(3): 210-217.
  - [6] 艾塞那肽注射液说明书.
  - [7] Rosenstock J, Aguilar-Salinas C, Klein E, et al. Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes[J]. Curr Med Res Opin, 2009, 2401-2411.
  - [8] 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: 1649-1655.
  - [9] Goke B, Gallwitz B, Eriksson J, et al. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial[J]. Int J Clin Pract, 2010, 64(12): 1619-1631. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02510.x. Epub 2010 Sep 16.
  - [10] 沙格列汀片说明书.
- 收稿日期: 2014-9-15 接受日期: 2014-10-10

(上接第16页)

- [22] Okerson T, Yan P, Stonehouse A, et al. Effects of exenatide on systolic blood pressure in subjects with type 2 diabetes[J]. Am J Hypertens, 2010, 23(3): 334-339.
- [23] Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial(LEAD-6)[J]. Lancet, 2009, 374(9683): 39-47.
- [24] Blevins T, Pullman J, Malloy J, et al. DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(5): 1301-1310.
- [25] Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients

with type 2 diabetes treated for at least 3 years[J]. Curr Med Res Opin, 2008, 24(1): 275-286.

- [26] Schwartz EA, Koska J, Mullin MP, et al. Exenatide suppresses postprandial elevations in lipids and lipoproteins in individuals with impaired glucose tolerance and recent onset type 2 diabetes mellitus[J]. Atherosclerosis, 2010, 212(1): 217-222.
- [27] Bunck MC, Corner A, Eliasson B, et al. One-year treatment with exenatide vs. insulin glargine: effects on postprandial glycemia, lipid profiles, and oxidative stress[J]. Atherosclerosis, 2010, 212(1): 223-229.
- [28] Blonde L, Klein EJ, Han J, et al. Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2006, 8(4): 436-447.

收稿日期: 2014-9-25 接受日期: 2014-10-15