

重组人胰高血糖素类多肽1(7-36)在2型糖尿病患者中的药动学研究

徐佳^{1*}, 艾迪杰², 张春燕², 余刚³, 王茜², 李沫³, 纪立农⁴, 印晓星¹, 方翼^{2#} (1. 徐州医学院, 江苏徐州 221004; 2. 北京大学人民医院药剂科, 北京 100044; 3. 上海华谊生物技术有限公司, 上海 200120; 4. 北京大学人民医院内分泌科, 北京 100044)

中图分类号 R969.1; R977.1⁵ 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)22-2059-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.22.16

摘要 目的: 研究重组胰高血糖素类多肽1(7-36)[rhGLP-1(7-36)]在2型糖尿病患者单次和多次给药的药动学特征。方法: 将轻型2型糖尿病患者16例, 随机分为0.1、0.2 mg剂量组, 每组8例, 试验前1天给予同体积生理盐水, 第1~5天每日3餐前5 min腹部皮下注射rhGLP-1(7-36)。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法分别测定给药前1天及给药第1、5天各时间点(给药前0 min及给药后5、10、20、30、40、50、60、70、90、120 min)rhGLP-1(7-36)的血药浓度以及第2~4天谷峰浓度。应用DAS 2.1.1软件计算药动学参数, SPSS 13.0软件进行统计分析。结果: 两组首次给药药动学参数分别为: t_{max} (22.5 ± 11.65)、(17.50 ± 7.07) min, $t_{1/2}$ (15.78 ± 6.82)、(12.12 ± 5.52) min, c_{max} (142.69 ± 96.64)、(407.29 ± 287.48) ng/L, $AUC_{0-120 min}$ (3 783.64 ± 2 177.03)、(9 034.88 ± 4 262.92) ng·min/L, $MRT_{0-120 min}$ (30.69 ± 6.32)、(26.44 ± 6.02) min; 2组末次给药药动学参数分别为: t_{max} (26.25 ± 7.44)、(16.25 ± 5.18) min, $t_{1/2}$ (20.72 ± 13.44)、(12.97 ± 6.46) min, c_{max} (118.05 ± 38.39)、(361.11 ± 217.81) ng/L, $AUC_{0-120 min}$ (3 321.91 ± 993.47)、(9 514.97 ± 5 077.89) ng·min/L, $MRT_{0-120 min}$ (30.34 ± 4.81)、(24.29 ± 4.52) min; 多次给药的蓄积指数分别为(0.96 ± 0.32)、(0.88 ± 0.43)。两组间首次给药的药动学参数 $AUC_{0-120 min}$ 、 $AUC_{0-∞}$ 、 c_{max} 比较差异有统计学意义, 在0.1~0.2 mg剂量范围内呈剂量依赖性; 两组间末次给药各药动学参数比较, 差异均无统计学意义; 两组内首次给药的药动学参数比较差异均无统计学意义。结论: 2型糖尿病患者腹部皮下单剂量注射rhGLP-1(7-36)后, 在0.1~0.2 mg剂量范围内符合线性药动学过程; 多次给药不会引起药动学参数的改变, 体内无蓄积。**关键词** 2型糖尿病; 重组人胰高血糖素类多肽1(7-36); 药动学

Pharmacokinetics Study of rhGLP1(7-36) in Type 2 Diabetes Patients

XU Jia¹, AI Di-jie², ZHANG Chun-yan², YU Gang³, WANG Qian², LI Mo³, JI Li-nong⁴, YIN Xiao-xing¹, FANG Yi² (1. Xuzhou Medical College, Jiangsu Xuzhou 221004, China; 2. Dept. of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; 3. Shanghai Huayi Bio-lab Co., Ltd., Shanghai 200120, China; 4. Dept. of Endocrinology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the pharmacokinetic characteristics of rhGLP-1(7-36) in type 2 diabetes patients with single-dose and multiple-dose administration. METHODS: 16 type 2 diabetes patients were randomly divided into 0.1 mg group and 0.2 mg group ($n=8$). They were given same volume of normal saline a day before trial and subcutaneous injection of rhGLP-1(7-36) 5 min before meal on first to fifth day; ELISA method was used to determine the blood concentration of rhGLP-1(7-36) a day before trial and on the first and fifth day as well as the trough and peak concentration on the second to fourth day. Pharmacokinetic parameters were calculated by DAS 2.1.1 software; statistical analysis was conducted by SPSS13.0 software. RESULTS: The pharmacokinetic parameters of 2 groups after first administration were as follows: t_{max} (22.5 ± 11.65) min vs. (17.50 ± 7.07) min; $t_{1/2}$ (15.78 ± 6.82) min vs. (12.12 ± 5.52) min; c_{max} (142.69 ± 96.64) ng/L vs. (407.29 ± 287.48) ng/L; $AUC_{0-120 min}$ (3 783.64 ± 2 177.03) ng·min/L vs. (9 034.88 ± 4 262.92) ng·min/L; $MRT_{0-120 min}$ (30.69 ± 6.32) min vs. (26.44 ± 6.02) min. The pharmacokinetic parameters of 2 groups after last administration were as follows: t_{max} (26.25 ± 7.44) min vs. (16.25 ± 5.18) min; $t_{1/2}$ (20.72 ± 13.44) min vs. (12.97 ± 6.46) min; c_{max} (118.05 ± 38.39) ng/L vs. (361.11 ± 217.81) ng/L; $AUC_{0-120 min}$ (3 321.91 ± 993.47) ng·min/L vs. (9 514.97 ± 5 077.89) ng·min/L; $MRT_{0-120 min}$ (30.34 ± 4.81) min vs. (24.29 ± 4.52) min. The accumulation index of 2 groups were (0.96 ± 0.32) and (0.88 ± 0.43) with multiple dose. The pharmacokinetic parameters $AUC_{0-120 min}$, $AUC_{0-∞}$ and c_{max} of 2 groups had significant difference after first dose, in dose-dependent manner in the dose range of 0.1-0.2 mg; the pharmacokinetic parameters of 2 groups have no significant difference after last administration; there was no significant difference in pharmacokinetic parameters between first and last administration in 2 groups. CONCLUSIONS: After giving single dose of rhGLP-1(7-36) subcutaneously, the pharmacokinetics nearly fits linear dynamic feature in the range of 0.1-0.2 mg; pharmacokinetic parameters will not change, and with no accumulation after multiple-dose injection.

KEY WORDS Type 2 diabetes; rhGLP-1(7-36); Pharmacokinetics

非尼酮浓度[J]. 中国药理学杂志, 2011, 46(2): 138.

[5] Rubino CM, Bhavnani SM, Ambrose PG, et al. Effect of food and antacids on the pharmacokinetics of pirfenidone in older healthy adults[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2009, 22(4): 279.

* 硕士研究生。研究方向: 临床药理学。电话: 010-88325989。

E-mail: xujia1109@sina.com

通信作者: 副主任药师, 博士。研究方向: 临床药理学。电话:

010-66583834。E-mail: fygk7000@163.com

(收稿日期: 2013-03-11 修回日期: 2013-03-28)

人胰高血糖素类多肽1(GLP-1)属于肠促胰岛素分泌肽类药物,是胰高血糖素前原在肠黏膜的L-细胞内被降解的产物,其在体内的活性氨基酸序列为GLP-1(7-36),通过作用于GLP-1受体发挥作用。研究表明,GLP-1能呈血糖依赖性降低血糖并且能够促进胰岛素分泌^[1-2]。国外临床试验表明,在2型糖尿病用口服降糖药(磺脲类或双胍类)无效的患者中,外源性给予GLP-1同系列药物Exenatide能有效降低血糖浓度,提高胰腺B细胞功能,短暂升高胰岛素和C肽浓度,并能很好地控制体质量^[3]。重组GLP-1(7-36)[rhGLP-1(7-36)]是上海华谊生物技术有限公司自主开发研制的治疗用生物制品,采用基因工程方法研制所得。I期临床试验表明,该药在0.2 mg剂量下安全性及耐受性良好,最常见的不良反应为恶心、呕吐^[4];II期临床试验表明,与二甲双胍合用可治疗2型糖尿病并能够降低低血糖反应的发生率^[5-9]。目前国内、外关于该类生物制品的临床研究已有部分报道^[7-10]。本研究拟在rhGLP-1(7-36)前期研究的基础上,深入探讨其在2型糖尿病患者体内的药动学特征,以期为临床制订合理的给药方案提供试验依据。

1 材料

1.1 仪器

Flx800 酶联荧光免疫分析仪(美国Bio-Tek公司);Gluca-gon-like Peptide-1 (active)酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(美国LINCO Research Inc公司,批号:1720741)。

1.2 试药

rhGLP-1(7-36)灭菌粉末(上海华谊生物技术有限公司,规格:每支0.2 mg,批号:20080706,含量:108%,中国食品药品检定研究院检定)、蛋白酶抑制剂(Aprotinin,德国默克公司,批号:B71417);抑二肽素A(Diprotin A,美国Sigma公司,批号:090821)。

2 方法与结果

2.1 受试者的选择

筛选符合试验研究的中国汉族轻型2型糖尿病患者16例,糖化血红蛋白值为6%~8%,空腹血糖值不超过11.1 mmol/L。试验前,经查体及实验室检查,证实肝、肾功能正常,消化及心血管系统功能正常且无糖尿病并发症,梅毒、艾滋、乙肝表面抗原及女性绒毛膜促性腺激素(HCG)检查均为阴性。试验前24 h和试验期间,避免剧烈运动;禁服茶、果汁、含咖啡因或酒精的饮料;避免服用其他药物。本试验经北京大学人民医院医学院伦理委员会审批通过,所有受试者在试验开始前均签署知情同意书。

2.2 给药方案及血样采集

受试者随机分成0.1、0.2 mg剂量组,每组8人。两组男、女比例分别为3:5,7:1;年龄分别为33~56岁(46.88±7.59)、45~58(51.88±4.79)岁;糖尿病病程分别为0~84(25.25~26.25)、12~78(34.63±23.56)个月;入组前糖化血红蛋白值分别5.80%~7.80%[(6.65±0.82)%]、6.10%~8.00%[(7.20±0.60)%];用药前2天各组患者生命体征平稳,空腹血糖值分别为5.20~11.40(6.87±1.57)、5.43~9.65(7.30±1.44)mmol/L;其他生化及临床指标正常或异常但无临床意义。两组条件均衡,可用于该项研究的药动学比较和评价。给药方式为:正式给药前1天给予同等体积生理盐水作为空白对照,正式给药后,每日3餐前5 min腹部皮下注射rhGLP-1(7-36),连续给药5 d。试验开始前1天受试者入住北京大学人民医院内分泌科病房,禁食高脂肉食,进餐统一按北京大学人民医院内分泌科病房糖尿病

患者饮食标准进食。试验期间,严密观察受试者有无恶心、呕吐、头晕、低血糖反应等不适症状。受试者在正式给药前1天、正式给药第1天及第5天进行药动学血样采集:分别于给药前0 min及给药后5、10、20、30、40、50、60、70、90、120 min时在肘静脉取血约7 ml,用于测定血药浓度。正式给药第2~4天:分别于早餐前及给药后20 min、2 h 3个时间点,取肘静脉约7 ml,用于测定血药谷峰浓度。

2.3 血样处理

针对rhGLP-1(7-36)理化性质不稳定和在采血后迅速被血液中二肽水解酶降解的性质,全部血液样品均用冰浴的抗凝/酶抑管[每1 ml全血中加0.3 mmol/ml 乙二胺四乙酸(EDTA)20 μl和含有0.1 μmol/ml 抑二肽素(Diprotin)A与500 KIE/ml 抑肽酶(Aprotinin)的酶抑混合液4 μl]收集,30 min内在4℃条件下10 000 r/min离心10 min,分离血浆,放入冰浴的酶抑管(每1 ml加酶抑混合液4 μl),置于一70℃保存待测。

2.4 血药浓度检测方法^[10]

用ELISA法测定血浆中rhGLP-1(7-36)的药物浓度,并对该检测方法进行方法学验证,同时在检测每批次样品时建立随行标准曲线和质控样品。

2.5 标准溶液的配制

取rhGLP-1(7-36)注射剂1瓶,加1 ml超纯水配制成0.2 g/L的母液,使用超纯水稀释47 363倍得1 280 pmol/L的A溶液,再逐级稀释得640、320、160、80、40、20、10、5、4、2 pmol/L的系列标准溶液。

2.6 数据处理及统计方法

应用DAS 2.1.1软件计算药动学参数;SPSS 13.0软件进行统计分析,两组之间药动学参数比较采用两样本均数t检验。

2.7 血药浓度检测方法学验证

经考察,用ELISA法检测rhGLP-1(7-36)的血药浓度,方法的特异性、灵敏度、测量范围、重现性和回收率满足生物制品药动学研究的需求,适合于rhGLP-1(7-36)血药浓度检测。

2.9 药动学试验

2.9.1 药-时曲线:因GLP-1存在一定的内源性,故对血药浓度进行校正,校正方法为:给药第1~5天血药浓度检测值减去第1天对应时间点基础值,结果小于0的校正值按0计算。两组受试者未校正和校正后的药-时曲线见图1、图2。

2.9.2 药动学参数计算及统计分析:两组首次及末次给药的药动学参数计算结果及比较见表1。结果两组首次给药AUC_{0-120 min}、AUC_{0-∞}、C_{max}组间比较差异有统计学意义,并呈剂量依赖性,符合线性药动学特征,其他药动学参数比较差异无统计学意义;对两组首次给药的药动学参数进行组内比较,结果差异无统计学意义;两组多次给药的蓄积指数分别为(0.96±0.32)、(0.88±0.43),表明基本无蓄积效应。校正后两组第2~4天谷峰浓度见表2,结果显示多次给药谷峰浓度与首次给药谷峰浓度基本一致,表明多次给药不会引起谷峰浓度改变。

3 讨论

GLP-1受体激动药作为新型糖尿病治疗药物,在国外已有诸多研究,其中研究最为广泛的是Exenatide 4和Liraglutide;除了降血糖方面的作用,该类药在心脑血管保护方面的作用也有报道^[11-12]。有关Exenatide 4在2型糖尿病患者的药动学研究表明,单剂量腹部皮下注射0.25 μg的情况下,其半衰期为0.5~3.4 h,达峰时间为0.5~2.0 h^[13];而Liraglutide作为新开发的长效GLP-1受体激动药半衰期相对较长,大约为13 h^[7]。

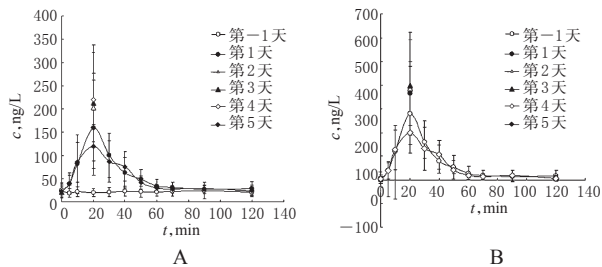


图1 受试者给予rhGLP-1(7-36) 0.1 mg后的平均药-时曲线 (n=8)

A.未校正的;B.校正的

Fig 1 Mean plasma concentration-time curves of rhGLP-1 (7-36) in patients after subcutaneous injection of rhGLP-1 (7-36) 0.1 mg (n=8)

A. uncorrected; B. corrected

表1 2型糖尿病患者单次和多次给予rhGLP-1(7-36)后的药动学参数($\bar{x} \pm s, n=8$)

Tab 1 Pharmacokinetic parameters of rhGLP-1(7-36) in type 2 diabetes patients after single and multiple subcutaneous injection ($\bar{x} \pm s, n=8$)

参数	0.1 mg 剂量组首次	0.1 mg 剂量组末次	0.2 mg 剂量组首次	0.2 mg 剂量组末次
$t_{1/2\alpha}, \text{min}$	15.78 ± 6.82	20.72 ± 13.44	12.12 ± 5.52	12.97 ± 6.46
$t_{\text{max}}, \text{min}$	22.50 ± 11.65	26.25 ± 7.44	17.50 ± 7.07	16.25 ± 5.18
CL _Z /F, L/min	29.72 ± 10.32	32.32 ± 13.71	27.14 ± 16.39	27.94 ± 17.25
V _d /F, L	667.16 ± 360.68	917.91 ± 552.57	526.28 ± 454.50	545.65 ± 509.40
$c_{\text{max}}, \text{ng/L}$	142.69 ± 96.64	118.05 ± 38.39	407.29 ± 287.48	361.11 ± 217.81
AUC _{0-120 min}, \text{ng} \cdot \text{min/L}}	3 783.64 ± 2 177.03	3 321.91 ± 993.47	9 034.88 ± 4 262.92	9 514.97 ± 5 077.89
AUC _{0-∞}, \text{ng} \cdot \text{min/L}}	4 012.94 ± 2 353.48	3 463.48 ± 1 073.24	9 447.46 ± 4 231.22	9 613.19 ± 5 067.97
MRT _{0-120 min}, \text{min}}	30.69 ± 6.32	30.34 ± 4.81	26.44 ± 6.02	24.29 ± 4.52
MRT _{0-∞}, \text{min}}	35.15 ± 8.87	33.10 ± 5.17	29.69 ± 9.36	25.53 ± 6.32

注：“*”表示0.1 mg 剂量组与0.2 mg 剂量组首次给药的药动学参数组间比较差异有统计学意义(P<0.05)

note：“*” means the pharmacokinetic parameters had significant difference between 0.1 mg group and 0.2 mg group for the first administration(P<0.05)

表2 2型糖尿病患者多次给予rhGLP-1(7-36)后血药浓度谷峰浓度值

Tab 2 The trough and peak blood concentration of rhGLP-1 (7-36) in type 2 diabetes patients after multiple subcutaneous injection

时间	谷浓度, ng/L		峰浓度, ng/L	
	0.1 mg 剂量组	0.2 mg 剂量组	0.1 mg 剂量组	0.2 mg 剂量组
第2天	3.04 ± 7.72	0.28 ± 0.8	183.00 ± 67.46	292.51 ± 104.64
第3天	2.38 ± 3.72	0.10 ± 0.21	193.40 ± 118.86	253.59 ± 164.63
第4天	4.49 ± 11.9	0.00 ± 0.00	199.64 ± 96.51	283.25 ± 254.63

本研究中,2型糖尿病患者腹部皮下分别单次给予0.1、0.2 mg 剂量的rhGLP-1(7-36)后,药动学参数AUC_{0-120 min}、AUC_{0-∞}、 c_{max} 两组比较差异存在统计学意义,并符合线性药动学特征,其他药动学参数MRT_{0-120 min}、MRT_{0-∞}、 $t_{1/2\alpha}$ 、 t_{max} 、V_d/F两组比较差异无统计学意义,可认为其在2型糖尿病患者体内的药动学过程符合一级线性药动学过程。该药前期在中国健康人体的药动学临床研究结果 $t_{1/2}$ 约为10~14 min^[14],本研究 $t_{1/2}$ 为12~15 min,两者基本一致; t_{max} 与前期健康人研究结果基本相当;而AUC₀₋₁、CL/F、V_d/F要比前期研究结果略大,表明轻度2型糖尿病的病理生理条件对机体吸收药物的程度可能会有一定影响。

本研究根据该药前期临床研究结果,采血周期设置为120 min,并非常规一个给药间隔(4 h)的时间。因药物本身半衰期短,仅为15 min左右,当再次给药时药物已从体内基本消除,不可能达到稳态血药浓度,故在进行多次给药药动学参数计算时不能计算 c_{ss} 。多次给药后各剂量组单次与多次给药的药动学参数比较均无显著性差异,提示在2型糖尿病病理生理条

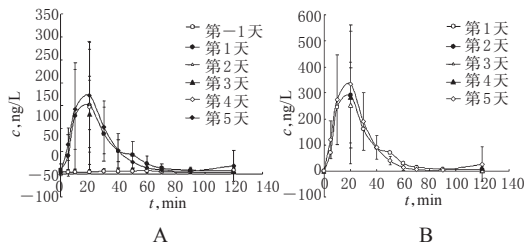


图2 受试者给予rhGLP-1(7-36)0.2 mg后的平均药-时曲线 (n=8)

A.未校正的;B.校正的

Fig 2 Mean plasma concentration curves of rhGLP-1 (7-36) in patients after subcuta injection of rhGLP-1 (7-36) 0.2 mg (n=8)

A. uncorrected; B. corrected

表1 2型糖尿病患者单次和多次给予rhGLP-1(7-36)后的药动学参数($\bar{x} \pm s, n=8$)

件下多次给药不会改变药动学参数,连续多次给药在体内无蓄积。

根据研究结果,该药在用于2型糖尿病治疗方面,可结合疗效,在安全耐受剂量范围内调整给药剂量。推荐以每日三餐前5 min腹部皮下注射给药的方式作为轻型2型糖尿病患者的治疗方案。

参考文献

- [1] Orskov C. Glucagon-like peptide-1, a new hormone of the entero-insular axis[J]. *Diabetologia*, 1992, 35(8): 701.
- [2] Fehman HC, Habener JF. Insulinotropic glucagonlike peptide-1 (7-37)/(7-36) amide: a new incretin hormone, Trends Endocrinol[J]. *Metab*, 1992, 3(2): 158.
- [3] Buse JB, Klonoff DC, Nielsen LL, et al. Metabolic effects of two years of exenatide treatment on diabetes, obesity, and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes: an interim analysis of data from the open-label, uncontrolled extension of three double-blind, placebo-controlled trials[J]. *Clinical Therapeutics*, 2007, 29(1): 150.
- [4] 王睿, 裴斐, 柴栋, 等. 健康志愿者单次皮下注射重组人胰高血糖素类多肽1(7-36)rhGL-1(7-36)耐受性研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2007, 12(7): 814.
- [5] 胡宇, 夏婷, 袁高品, 等. 重组人胰高血糖素类多肽1(7-36)与二甲双胍合用治疗2型糖尿病的临床研究[J]. *四川大学学报*, 2011, 42(4): 576.
- [6] 侯新国, 周克华, 甄晓慧, 等. 重组人胰高血糖素类多肽1

我院2012年儿科病原菌耐药性及抗菌药物使用分析

欧 微*,魏运梅(荆州市第一人民医院,湖北 荆州 434000)

中图分类号 R969.3;R378.2;R446.5

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2013)22-2062-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.22.17

摘要 目的:了解我院儿科患者感染的主要病原菌、耐药现状以及抗菌药物的使用情况,为临床合理用药提供参考。方法:回顾性分析2012年儿科住院患者抗菌药物的使用及同期临床检出常见致病菌的耐药情况。抗菌药物的使用以抗菌药物的品种、用药金额、用药频度(DDDs)等指标进行统计分析。结果:儿科患者感染的主要病原菌为肺炎链球菌(24.20%)、大肠埃希菌(18.67%)、副流感嗜血杆菌(11.79%)、金黄色葡萄球菌(7.62%)、表皮葡萄球菌(7.13%)、铜绿假单胞菌(5.28%);产 β -内酰胺酶表皮葡萄球菌检出率较高,占58.62%,耐药性比较严重。抗菌药物DDDs排在前三位的是头孢西丁、头孢唑肟、头孢孟多酯。结论:从细菌耐药性来看,我院抗生素的选用比较合理;对耐药性较强的品种可采取限用、停用、轮换使用等措施,以减少耐药细菌的产生。

关键词 儿科;耐药性;抗菌药物;分析

Analysis of Drug Resistance of Pathogenic Bacteria and the Use of Antibacterials in Pediatric Inpatients of Our Hospital in 2012

OU Wei, WEI Yun-mei(Jingzhou First People's Hospital, Hubei Jingzhou 434000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the main pathogenic bacteria and drug resistance of them, use of antibacterial in pediatric inpatients of our hospital, in order to provide reference for rational drug use in the clinic. METHODS: The use of antibacterial and drug resistance of common pathogenic bacteria in pediatric inpatients were analyzed retrospectively in 2012. The use of antibacterial was analyzed statistically in terms of varieties, consumption sum and DDDs. RESULTS: The main pathogenic bacteria of pediatric inpatients were *Streptococcus pneumoniae* (24.20%), *Escherichia coli* (18.67%), *Haemophilus parainfluenzae* (11.79%), *Staphylococcus aureus* (7.62%), ESBLs-producing *Staphylococcus epidermidis* (7.13%), *Pseudomonas aeruginosa* (5.28%). The detection rate of ESBLs-producing *Staphylococcus epidermidis* was the highest, accounting for 58.62%, and bacteria resistance was serious. The top 3 antibacterial in terms of DDDs were cefoxitin, ceftizoxime and cefamandole. CONCLUSIONS: From bacteria resistance, the selection of antibacterial is reasonable in our hospital. The use of variety with strong drug resistance should be strictly controlled, stopped or interchanged so as to reduce the drug resistance of bacterial.

KEY WORDS Pediatric; Drug resistance; Antibacterial; Analysis

联合二甲双胍治疗2型糖尿病的有效性和安全性评价[J].山东大学学报,2011,49(11):1.

[7] Agersø H, Jensen LB, Elbrønd B, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of NN2211, a new long-acting GLP-1 derivative, in healthy men[J]. *Diabetologia*, 2002, 45(3):195.

[8] Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. Efficacy and safety of the human GLP-1 analog liraglutide in combination with metformin and TZD in patients with type 2 diabetes mellitus (LEAD-4 Met+TZD)[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(13):1 224.

[9] Buse J, Henry RR, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(28):2 628.

[10] 郑专杰,方翼,王睿,等.ELISA试剂盒方法测定重组人胰高血糖素类多肽-1(7-36)的方法[J].中国临床药理学与

治疗学,2006,11(4):444.

[11] Perry TA, Holloway HW, Weerasuriya A, et al. Evidence of GLP-1-mediated neuroprotection in an animal model of pyridoxine-induced peripheral sensory neuropathy[J]. *Experimental Neurology*, 2007, 203(4):293.

[12] Sonne DP, Engstrøm T, Treiman M. Protective effects of GLP-1 analogues exendin-4 and GLP-1 (9-36) amide against ischemia-reperfusion injury in rat heart[J]. *Regulatory Peptides*, 2008, 146(3):243.

[13] Malloy J, Capparelli E, Gottschalk M, et al. Pharmacology and tolerability of a single dose of exenatide in adolescent patients with type 2 diabetes mellitus being treated with metformin: a randomized, placebo-controlled, single-blind, dose-escalation, crossover study[J]. *Clinical Therapeutics*, 2009, 31(4):806.

[14] 方翼,柴栋,郑专杰,等.重组人胰高血糖素类多肽1(7-36)在健康人体的药代动力学[J].中国临床药理学杂志,2006,22(4):250.

(收稿日期:2012-05-01 修回日期:2012-08-02)

* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:0716-8114643。E-mail:ow24681357@163.com