

# 二肽基肽酶4抑制剂药物相互作用的研究进展

董洁<sup>1,2\*</sup>, 汤道权<sup>2</sup>, 肖冰心<sup>1</sup>, 刘云<sup>1</sup>, 李艳丽<sup>1</sup>, 孙增先<sup>1#</sup> (1. 连云港市第一人民医院/徐州医科大学附属连云港医院药学部, 江苏连云港 222002; 2. 徐州医科大学药物分析教研室, 江苏徐州 221004)

中图分类号 R969.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)32-4601-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.32.36

**摘要** 目的: 了解二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂药物相互作用的研究进展。方法: 查阅近年来国内外相关文献, 就DPP-4抑制剂药物相互作用的研究进行归纳和总结。结果与结论: DPP-4抑制剂与大多数药物联用时罕见不良反应发生, 无需调整剂量, 如二甲双胍、磺脲类、噻唑烷二酮类、格列波糖等传统降糖药, 他汀类降脂药, 口服避孕药和地高辛等; 兰索拉唑、莫沙必利能够增强DPP-4抑制剂的降糖效果; 中药辣木提取物和大黄与DPP-4抑制剂存在药物相互作用, 能够降低DPP-4抑制剂的疗效, 临床联用应谨慎对待; 细胞色素P<sub>450</sub>(CYP)3A4底物或弱效抑制剂辛伐他汀、地尔硫革与DPP-4抑制剂联用时无需调整剂量, 但与CYP3A4强效抑制剂酮康唑联用时, 需按照低剂量给药。尽管DPP-4抑制剂与大多数药物联用具有较好的安全性, 但仍需警惕其药物相互作用。

**关键词** 二肽基肽酶4; 二肽基肽酶4抑制剂; 糖尿病; 药物相互作用

糖尿病是临床常见的内分泌疾病, 包括1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病和特殊类型的糖尿病, 其中约90%以上的患者属于2型糖尿病。二肽基肽酶4(Dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)抑制剂能够通过抑制DPP-4酶活性, 进而减少体内胰高血糖素样肽1(Glucagon-like peptide-1, GLP-1)的分解, 促进胰岛B细胞分泌胰岛素。《中国2型糖尿病预防指南(2013年版)》将DPP-4抑制剂提升为2型糖尿病的二线治疗药物<sup>[1]</sup>。目前, 临床常用的DPP-4抑制剂主要有西格列汀、维格列汀、沙格列汀、阿格列汀和利拉利汀等, 临床将DPP-4抑制剂与其他药物联用的情况日益增多, 不良事件的报道也相继出现<sup>[2]</sup>。鉴于此, 笔者查阅近年来国内外相关文献, 就DPP-4抑制剂药物相互作用的研究进行归纳和总结, 以期为其临床应用提供参考。

## 1 DPP-4抑制剂与口服降糖药的相互作用

### 1.1 二甲双胍

糖尿病是一种慢性、渐进性疾病, 其首选的基础性治疗药物为二甲双胍<sup>[1]</sup>。二甲双胍具有多种作用机制, 包括延缓葡萄糖由胃肠道摄取, 通过提高胰岛素的敏感性而增加外周葡萄糖利用, 以及抑制肝、肾过度的糖原异生, 且不降低非糖尿病患者的血糖水平, 为单纯饮食控制及体育锻炼治疗无效的2型糖尿病患者的首选用药, 特别是肥胖的2型糖尿病患者。如果二甲双胍单药治疗2型糖尿病患者的糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)不能达标, 则需在其基础上联用其他药物。DPP-4抑制剂具有不会发生低血糖、不增加体质量等优点, 研究显示西格列汀、维格列汀、沙格列汀和利拉利汀等与二甲双胍联用, 并不需要调整剂量, 且耐受性良好<sup>[3-6]</sup>。Apaijai N等

<sup>[7]</sup>的研究显示, 维格列汀和二甲双胍均能改善胰岛素抵抗并减轻由缺血再灌注(Ischemia-Reperfusion, I/R)损伤引起的心肌损伤, 但相较于单药治疗疗效更好, 维格列汀联用二甲双胍可降低2型糖尿病患者心律失常评分和病死率。美国FDA批准了一种含利拉利汀和二甲双胍的复方制剂沙格列汀/二甲双胍复方缓释剂(Kombiglyze XR), 研究数据显示制成复方制剂后并未影响两种药物的生物利用度, 但沙格列汀/二甲双胍复方缓释剂的长期降糖效果仍需进一步的研究证实<sup>[8-9]</sup>。

### 1.2 其他传统降糖药

磺脲类、噻唑烷二酮类传统降糖药存在低血糖、体质量增加等副作用, 临床将其与DPP-4抑制剂联用, 以期获得更好的降糖效果。西格列汀、阿格列汀、利拉利汀与格列本脲、吡格列酮联用对药物的药动学并无明显影响<sup>[10-12]</sup>。其中, Charbonnel B等<sup>[10]</sup>的研究评价了吡格列酮和格列本脲分别与阿格列汀联用的潜在药物相互作用。在随机、交叉的I期临床试验中, 分别给予糖尿病患者药物剂量为吡格列酮45 mg, qd和阿格列汀25 mg, qd, 完成为期12 d的治疗; 在非随机、单序列的II期临床试验中, 给予糖尿病患者格列本脲5 mg, qd+阿格列汀25 mg, qd, 完成为期8 d的治疗。采集所有患者的血液和尿液样品测定上述药品的血药浓度和药动学参数, 结果显示吡格列酮和格列本脲均可与阿格列汀联用, 且不需要对联合治疗方案进行剂量调整。另外, Scheen AJ<sup>[13]</sup>的研究显示, 阿格列汀与吡格列酮联用时, 阿格列汀能够缓解吡格列酮引起的2型糖尿病患者体质量增加的现象, 但是联用对患者心力衰竭风险的影响仍有待进一步的研究讨论。

Yamaguchi M等<sup>[14]</sup>的研究纳入日本的2型糖尿病患者24例作为研究对象, 观察了维格列汀与伏格列波糖联用的药物相互作用, 从患者血液样品中测定维格列汀、DPP-4酶活性、GLP-1、葡萄糖、胰岛素和胰高血糖素的

\* 硕士。研究方向: 药物分析。电话: 0518-85605518。E-mail: dongjie0922@163.com

# 通信作者: 主任药师, 博士。研究方向: 临床药学。电话: 0518-85605518。E-mail: sunzx715@163.com

稳态血浆浓度,结果发现两种药物联用并不影响维格列汀对DPP-4酶的活性抑制,但降低了维格列汀的血药浓度;与单独给药相比,联合给药提高了GLP-1活性,并降低了血糖水平,且患者耐受性良好。

## 2 DPP-4抑制剂与降脂药的相互作用

2型糖尿病是以高血糖为特征的代谢性疾病,且大部分患者伴随血脂异常,增加了2型糖尿病患者冠状动脉疾病的发生风险。2型糖尿病患者的临床药物治疗在给予降糖药的同时,常需要联合降脂药以降低冠状动脉疾病的发生风险<sup>[15]</sup>。

血浆中的胆固醇来源有外源性和内源性两种途径。外源性胆固醇主要来自食物,可通过调节食物结构来控制摄入量;内源性胆固醇则在肝合成,在肝细胞的细胞质中,由乙酸经26步生物合成步骤合成内源性胆固醇。羟甲基戊二酸单酰辅酶A(HMG-CoA)是该合成过程中的限速酶,能催化HMG-CoA还原为甲羟戊酸。HMG-CoA还原酶抑制剂常与降糖药联用调节患者的血脂水平。Aquilante CL等<sup>[16]</sup>的研究纳入健康志愿者服用西格列汀和阿托伐他汀并观察其药动学参数,结果发现阿托伐他汀不影响西格列汀的药动学水平,且受试者对两种药物的联用显示出良好的耐受性。Graefe-Mody U等<sup>[17]</sup>的研究观察了利拉利汀和辛伐他汀的药物相互作用,结果显示利拉利汀不影响细胞色素P<sub>450</sub>(CYP)3A4底物的药动学特征,故在联用时无需调整利拉利汀的给药剂量。Bryzinski B等<sup>[18]</sup>的研究对沙格列汀与他汀类药物联用的安全性和有效性进行了评价,结果显示沙格列汀能够改善2型糖尿病患者的血糖控制水平,且患者具有良好的耐受性。

## 3 DPP-4抑制剂与口服避孕药的相互作用

口服避孕药是生育期妇女常用的避孕药物,由人工合成的雌激素和孕激素配制而成,与DPP-4抑制剂联用时,两者对机体激素均会产生一定的影响。Upreti VV等<sup>[19]</sup>的研究观察了20名健康女性受试者服用沙格列汀和避孕药的相互作用,结果发现两种药物连续服用并未改变其药物稳态药动学参数,提示沙格列汀可以与口服避孕药联用,而无需调整剂量,受试者耐受性良好。Migoya E等<sup>[20]</sup>的研究观察了西格列汀与炔雌醇、炔诺酮联用21 d后的药动学相互作用,研究发现西格列汀对短效口服避孕药炔雌醇和炔诺酮的药动学并无影响,不存在药物相互作用。Friedrich C等<sup>[21]</sup>的研究观察了利拉利汀对健康女性受试者口服避孕药炔雌醇或左炔诺孕酮的稳态药动学参数的影响,结果显示受试者在服用炔雌醇30 g或左炔诺孕酮150 g时联用利拉利汀,受试者均显示出良好的耐受性,且对口服避孕药的药动学参数影响并不具有统计学意义。因此,临床可将利拉利汀与口服避孕药联用于2型糖尿病患者的治疗。

## 4 DPP-4抑制剂与中药的相互作用

近年来的研究显示,中药制剂具有调节糖脂代谢的作用,被广泛用于2型糖尿病的辅助治疗。辣木味辛、性

微温,其提取物具有降糖之功效。Olurische C等<sup>[22]</sup>的研究探讨了辣木提取物与西格列汀联用的效果,结果显示,辣木提取物和西格列汀均具有一定的降糖活性;长期喂食糖尿病模型大鼠辣木提取物联合西格列汀,大鼠的血糖呈先降低后上升的趋势;另外,两种药物联用能够延缓糖尿病模型大鼠的白内障发病时间,但并不能阻止疾病进展,也不能够改变视网膜的病理变化。大黄酒味苦、性寒,具有降血糖之功效;熟大黄及酒制大黄具有抗动脉粥样硬化及降血糖之功效<sup>[23]</sup>。Gao J等<sup>[24]</sup>的研究探讨了沙格列汀与酒制大黄联用的药物相互作用,结果发现,酒制大黄在大鼠体内会降低沙格列汀的吸收率及生物利用度,并增加沙格列汀在大鼠体内的清除率。由此,临床建议糖尿病患者在服用DPP-4抑制剂的基础上加服降糖类中药,需要谨慎对待。

## 5 DPP-4抑制剂与其他药物的相互作用

### 5.1 地高辛

地高辛是中效强心苷类药物,对心脏的作用表现为正性肌力作用,减慢心率,抑制心脏传导。He YL等<sup>[25]</sup>的研究探讨了地高辛联用维格列汀时对两者药动学参数的影响,给药7 d后测量的药动学参数显示,联合给药未增加维格列汀的暴露量,且维格列汀的达峰时间、半衰期、口服清除率等药动学参数变化均无统计学意义。因此,地高辛与维格列汀联用时无需调整药物剂量。Friedrich C等<sup>[26]</sup>的研究显示,利拉利汀与地高辛联用时,地高辛的药动学参数变化无统计学意义,且不会抑制与地高辛药动学相关的P-糖蛋白或其他转运蛋白的表达,且不影响地高辛对心房颤动及瓣膜病的疗效。因此,利拉利汀与地高辛联用时均可按正常剂量服用。

### 5.2 胃肠道药物

Hao S等<sup>[27]</sup>的研究纳入糖尿病模型大鼠和健康受试者,均进行口服葡萄糖(75 g)耐量试验。糖尿病模型大鼠组中,喂食兰索拉唑联合西格列汀较单用西格列汀能显著增加大鼠的葡萄糖耐量、血浆胰岛素和C-肽水平;健康受试者中,兰索拉唑联合西格列汀的降糖效果显著优于单用西格列汀,且受试者体内胰岛素水平显著高于单用西格列汀。Nonogaki K等<sup>[28]</sup>的研究显示,促进乙酰胆碱的释放并刺激胃肠道发挥促动力作用的选择性5-羟色胺4(5-HT<sub>4</sub>)受体激动剂莫沙必利与阿格列汀联用时,能够显著提高大鼠体内GLP-1的活性及葡萄糖耐量,提示莫沙必利能够增强阿格列汀的降糖效果,其确切机制和临床意义有待进一步的观察和验证。

### 5.3 CYP底物或抑制剂

沙格列汀通过CYP3A4/5代谢生成5-羟基沙格列汀,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动学。Patel CG等<sup>[29]</sup>的研究探讨了沙格列汀与CYP底物或抑制剂辛伐他汀、地尔硫草和酮康唑的药物相互作用,结果显示沙格列汀与CYP3A4底物或弱效抑制剂联用时无需调整剂量,但与CYP3A4强效抑制剂(如酮康唑)联用时需要按照低剂量给药。

## 6 结语

新型降糖药 DPP-4 抑制剂具有降糖效果确切、不产生低血糖、不增加体质量等特点,临床应用广泛,且品种日益增多,DPP-4 抑制剂与其他药物的相互作用逐渐受到临床关注。DPP-4 抑制剂与大多数药物联用时罕见不良反应,无需调整剂量,如二甲双胍、磺脲类、噻唑烷二酮类、格列波糖等传统降糖药,他汀类降脂药,口服避孕药和地高辛等;兰索拉唑、莫沙必利能够增强 DPP-4 抑制剂的降糖效果;中药辣木提取物和大黄与 DPP-4 抑制剂存在药物相互作用,能够降低 DPP-4 抑制剂的疗效,临床联用应谨慎;CYP3A4 底物或弱效抑制剂辛伐他汀、地尔硫草与 DPP-4 抑制剂联用时无需调整剂量,但与 CYP3A4 强效抑制剂酮康唑联用时,需按照低剂量给药。尽管 DPP-4 抑制剂与大多数药物联用具有较好的安全性,但仍需警惕其药物相互作用。

### 参考文献

- [1] 纪立农,翁建平,陆菊明,等. 中国 2 型糖尿病防治指南: 2013 年版[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8): 2-42.
- [2] Bhome R, Penn H. Rhabdomyolysis precipitated by a sitagliptin-atorvastatin drug interaction[J]. *Diabet Med*, 2012, 29(5): 693-694.
- [3] Mistry GC, Bergman AJ, Zheng W, et al. Sitagliptin, an dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, does not alter the pharmacokinetics of the sulphonylurea, glyburide, in healthy subjects[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, 66(1): 36-42.
- [4] He YL, Sabo R, Picard F, et al. Study of the pharmacokinetic interaction of vildagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes[J]. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25(5): 1265-1272.
- [5] Boulton DW, Smith CH, Li L, et al. Bioequivalence of saxagliptin/metformin extended-release (XR) fixed-dose combination tablets and single-component saxagliptin and metformin XR tablets in healthy adult subjects[J]. *Clin Drug Investig*, 2011, 31(9): 619-630.
- [6] Graefe-Mody EU, Padula S, Ring A, et al. Evaluation of the potential for steady-state pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between the DPP-4 inhibitor linagliptin and metformin in healthy subjects[J]. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25(8): 1963-1972.
- [7] Apaijai N, Chinda K, Palee S, et al. Combined vildagliptin and metformin exert better cardioprotection than monotherapy against ischemia-reperfusion injury in obese-insulin resistant rats[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e102374.
- [8] Metzmann K, Schnell D, Jungnik A, et al. Effect of food and tablet-dissolution characteristics on the bioavailability of linagliptin fixed-dose combination with metformin: evidence from two randomized trials[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2014, 52(7): 549-563.
- [9] Scheen AJ. Linagliptin plus metformin: a pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2013, 9(3): 363-377.
- [10] Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(12): 2638-2643.
- [11] Patel CG, Kornhauser D, Vachharajani N, et al. Saxagliptin, a potent, selective inhibitor of DPP-4, does not alter the pharmacokinetics of three oral antidiabetic drugs (metformin, glyburide or pioglitazone) in healthy subjects[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(7): 604-614.
- [12] Graefe-Mody U, Rose P, Ring A, et al. Assessment of the pharmacokinetic interaction between the novel DPP-4 inhibitor linagliptin and a sulphonylurea, glyburide, in healthy subjects[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2011, 26(2): 123-129.
- [13] Scheen AJ. Pharmacokinetics and clinical evaluation of the alogliptin plus pioglitazone combination for type 2 diabetes[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2015, 11(6): 1005-1020.
- [14] Yamaguchi M, Saji T, Mita S, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction of vildagliptin and voglibose in Japanese patients with type 2 diabetes[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2013, 51(8): 641-651.
- [15] Dugani SB, Akinkuolie AO, Paynter N, et al. Association of lipoproteins, insulin resistance, and rosuvastatin with incident type 2 diabetes mellitus: secondary analysis of a randomized clinical trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2016, 1(2): 136-145.
- [16] Aquilante CL, Wempe MF, Sidhom MS, et al. Effect of ABCB1 polymorphisms and atorvastatin on sitagliptin pharmacokinetics in healthy volunteers[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013, 69(7): 1401-1409.
- [17] Graefe-Mody U, Huettner S, Stahle H, et al. Effect of linagliptin (BI 1356) on the steady-state pharmacokinetics of simvastatin[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2010, 48(6): 367-374.
- [18] Bryzinski B, Allen E, Cook W, et al. Saxagliptin efficacy and safety in patients with type 2 diabetes receiving concomitant statin therapy[J]. *J Diabetes Complications*, 2014, 28(6): 887-893.
- [19] Upreti VV, Hsiang CB, Li L, et al. Effect of saxagliptin on the pharmacokinetics of the active components of Ortho-Cyclen<sup>®</sup>, a combined oral contraceptive containing ethinyl estradiol and norgestimate, in healthy women[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14(12): 1155-1157.
- [20] Migoya E, Larson P, Bergman A, et al. Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, does not affect the pharmacokinetics of ethinyl estradiol or norethindrone in healthy female subjects[J]. *J Clin Pharmacol*, 2011, 51(9): 1319-1325.
- [21] Friedrich C, Port A, Ring A, et al. Effect of multiple oral doses of linagliptin on the steady-state pharmacokinetics

# 社区获得性细菌性脑膜炎的致病菌及抗菌药物治疗进展

陈振金\*,刘世霆<sup>#</sup>(南方医科大学南方医院药剂科,广州 510515)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)32-4604-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.32.37

**摘要** 目的:了解社区获得性细菌性脑膜炎的致病菌和抗菌药物治疗的研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,就社区获得性细菌性脑膜炎的致病菌和抗菌药物治疗的研究进行归纳和总结,以为社区获得性细菌性脑膜炎的临床治疗提供参考。结果与结论:社区获得性细菌性脑膜炎的致病菌分布具有年龄差异。新生儿细菌性脑膜炎最常见的病原菌为无乳链球菌和大肠埃希菌;儿童为脑膜炎双球菌和肺炎链球菌;成人肺炎链球菌和脑膜炎双球菌;免疫力低下患者为肺炎链球菌;另一个重要的致病菌为单核细胞增多性李斯特菌。社区获得性细菌性脑膜炎的经验性治疗方案中的抗菌药物选择取决于患者年龄和细菌耐药性。社区获得性细菌性脑膜炎的目标治疗要依据细菌培养和药敏结果选择抗菌药物。对头孢菌素耐药(MIC $\geq$ 2  $\mu$ g/mL)的肺炎链球菌首选万古霉素联合利福平,或万古霉素联合头孢噻肟/头孢曲松,或利福平联合头孢噻肟/头孢曲松,疗程为10~14 d;对青霉素耐药(MIC $\geq$ 0.1  $\mu$ g/mL)的脑膜炎双球菌首选头孢噻肟/头孢曲松,疗程为7 d;单核细胞增多性李斯特菌脑膜炎的治疗首选阿莫西林、氨苄西林或青霉素G,疗程为 $\geq$ 21 d;对甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌首选万古霉素,若对万古霉素耐药(MIC $>$ 2  $\mu$ g/mL)首选利奈唑胺,疗程为 $\geq$ 14 d;细菌培养阴性患者,经验性抗菌治疗至少2周。因此,临床治疗社区获得性细菌性脑膜炎时,应依据细菌培养和药敏结果尽可能明确病原菌种类,抗菌药物的使用原则主要包括准确、早期和足量。

**关键词** 社区获得性细菌性脑膜炎;病原菌;抗菌药物

社区获得性细菌性脑膜炎是由中枢神经系统常见的细菌感染引起的软脑膜、软脊膜、蛛网膜和脑脊液的急性炎症,是一种极为严重的颅内感染性疾病,在全球均具有较高的发病率和病死率。细菌性脑膜炎常见的致病菌为肺炎链球菌、脑膜炎双球菌、B族链球菌、大肠埃希菌和单核细胞增多性李斯特菌等。2016年4月,欧洲临床微生物与感染性疾病学会(ESCMID)发布了急性

细菌性脑膜炎的诊断和治疗指南<sup>[1]</sup>,旨在为社区获得性细菌性脑膜炎的诊断和治疗提供指导。随着乙型流感嗜血杆菌和C群脑膜炎双球菌疫苗在儿童中的广泛应用,社区获得性细菌性脑膜炎的主要患病人群集中为成年人,其主要致病菌为肺炎链球菌和脑膜炎双球菌,且这两种细菌对抗菌药物的耐药率呈上升趋势<sup>[2-4]</sup>。据2011年欧洲疾病预防控制中心(ECDC)的监测数据显

of a combination oral contraceptive in healthy female adults: an open-label, two-period, fixed-sequence, multiple-dose study[J]. *Clin Drug Investig*, 2011, 31(9):643-653.

[22] Olurische C, Kwanashie H, Zezi A, et al. Chronic administration of ethanol leaf extract of *Moringa oleifera* Lam. (Moringaceae) may compromise glycaemic efficacy of Sitagliptin with no significant effect in retinopathy in a diabetic rat model[J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 194(3):895-903.

[23] Kasabir V, Afifi FU, Hamdan I. In vitro and in vivo acute antihyperglycemic effects of five selected indigenous plants from Jordan used in traditional medicine[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 133(2):888-896.

[24] Gao J, Shi Z, Zhu S, et al. Influences of processed rhubarbs on the activities of four CYP isozymes and the metabolism of saxagliptin in rats based on probe cocktail and pharmacokinetics approaches[J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 145(2):566-572.

[25] He YL, Sabo R, Sunkara G, et al. Evaluation of pharmacokinetic interactions between vildagliptin and digoxin in healthy volunteers[J]. *J Clin Pharmacol*, 2007, 47(8):998-1004.

[26] Friedrich C, Ring A, Brand T, et al. Evaluation of the pharmacokinetic interaction after multiple oral doses of linagliptin and digoxin in healthy volunteers[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokin*, 2011, 36(1):17-24.

[27] Hao S, Sun J, Tian X, et al. Lansoprazole enhances the antidiabetic effect of sitagliptin in mice with diet-induced obesity and healthy human subjects[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2014, 66(8):1133-1139.

[28] Nonogaki K, Kaji T. Mosapride, a selective serotonin 5-HT<sub>4</sub> receptor agonist, and alogliptin, a selective dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, exert synergic effects on plasma active GLP-1 levels and glucose tolerance in mice[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 110(3):e18-e21.

[29] Patel CG, Li L, Girgis S, et al. Two-way pharmacokinetic interaction studies between saxagliptin and cytochrome P<sub>450</sub> substrates or inhibitors: simvastatin, diltiazem extended-release, and ketoconazole[J]. *Clin Pharmacol*, 2011, 3:13-25.

\* 药师。研究方向:临床药学。电话:020-62787108。E-mail: czj8842961@163.com

<sup>#</sup> 通信作者:主任药师,博士。研究方向:临床药学。电话:020-61641172。E-mail:shitingliu@126.com

(收稿日期:2017-02-13 修回日期:2017-07-15)

(编辑:陶婷婷)