

二肽基肽酶4抑制剂对心血管系统的保护作用研究进展

段蓉*,李正翔*(天津医科大学总医院,天津 300052)

中图分类号 R969.3;R972 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)45-4305-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.45.26

摘要 目的:为二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂的临床合理应用提供新的思路与方法。方法:以“DPP-4抑制剂”“糖尿病”“心血管系统”“危险因素”等组合作为关键词,查阅1999—2013年中国期刊全文数据库、万方数据库、维普数据库、PubMed中有关DPP-4抑制剂对心血管系统影响作用和机制的文献,并进行汇总分析。结果:共查阅文献410篇,其中有效27篇。DPP-4抑制剂在有效控制血糖的同时,可减少2型糖尿病患者心血管事件和全因死亡。其具有减少患者心肌梗死面积和改善心功能的作用,对心脏起到直接的保护作用,同时也具有保护血管内皮功能的作用。其对患者体质量、血压、血脂等心血管危险因素可有效控制和改善,从而降低心血管疾病的发生率。但目前的研究数据有限,DPP-4抑制剂对心血管系统的作用机制及作用是否存在选择性和特异性,与其他药物是否存在相互作用,是否存在长期影响及潜在的安全隐患等尚未完全明确。结论:DPP-4抑制剂在保护心血管系统方面显示出重要的临床应用价值,可为2型糖尿病的治疗提供新的思路与方法,同时也需进行更为深入和广泛的研究。

关键词 二肽基肽酶4抑制剂;2型糖尿病;心血管疾病

心血管疾病为2型糖尿病的主要并发症,其与长期慢性高血糖引起的大血管和微血管病变以及心血管系统新陈代谢异常有关^[1]。有研究显示,严格的血糖控制并不会降低2型糖尿病患者心血管事件风险,甚至还可能导致心血管系统的损害,这可能与许多传统的降糖药会导致低血糖或诱导体质量增加等不良反应有关^[2]。因此,目前2型糖尿病的治疗主要目标已转变为在良好控制血糖的基础上,全面改善心血管危险因素,降低心血管疾病的发病率和死亡率。

二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂作为一类新型的糖尿病治疗药物,可有效降低患者的空腹及餐后血糖^[3]。由于DPP-4在体内分布广泛,其作用也呈现出多效性。笔者以“DPP-4抑制剂”“糖尿病”“心血管系统”“危险因素”等组合作为关键词,检索2001—2013年中国期刊全文数据库、万方数据库、维普数据库、PubMed数据库中有关DPP-4抑制剂的研究文献,重点查阅其对心血管系统影响作用和机制的文献,结果共查询到410篇,其中有效27篇。现对其进行综述,为临床合理用药提供新的思路与方法。

1 DPP-4抑制剂的上市品种

DPP-4抑制剂通过竞争性结合DPP-4活化部位,降低酶的催化活性,从而抑制内源性胰高血糖素样肽1(GLP-1)和糖依赖性胰岛素释放肽的降解速度,延长其半衰期,从而有效降低空腹及餐后血糖。自2003年DPP-4的晶体结构被报道之后,强效且选择性良好的DPP-4抑制剂不断涌现^[2-3]。DPP-4抑制剂从结构上可分为拟肽类和非拟肽类,目前已上市的品种有拟肽类如西格列汀、维格列汀、沙格列汀、吉格列汀、替格列汀和非拟肽类如阿格列汀、利格列汀。此外,尚有多个品种处于临床试验阶段,如瑞格列汀、复格列汀、依格列汀、美格列汀、卡格列汀、度格列汀等。

2 DPP-4抑制剂对总体心血管事件的影响

Monami M等^[3]对应用不同DPP-4抑制剂治疗2型糖尿病患者的总体心血管安全性的随机试验的荟萃分析显示,与安慰剂组或其他对照药物组比较,DPP-4抑制剂组患者对主要心

血管事件、心肌梗死、卒中和全因死亡的曼特-亨塞尔比值分别为0.71、0.64、0.77、0.60,95%置信区间(CI)分别为0.59~0.86、0.44~0.94、0.48~1.24、0.41~0.88。其结果表明,DPP-4抑制剂可减少2型糖尿病患者的心血管事件和全因死亡的发生。另有研究指出,沙格列汀组与对照药物组的心血管疾病死亡率分别为0.2%和0.8%,心肌梗死发生率分别为0.2%和0.6%,卒中发生率分别为0.3%和0.4%,表明沙格列汀可能降低心血管疾病死亡、心肌梗死或卒中的发生率,具有潜在的减少心血管事件发生的作用^[4]。

3 DPP-4抑制剂对心脏的直接作用

3.1 DPP-4抑制剂对心肌梗死面积的影响

已有研究表明,DPP-4抑制剂可提高心肌细胞在缺血性心脏病中的存活率,增加冠脉流量,避免再灌注损伤,减少心肌梗死面积^[5]。动物实验显示,与控制饮食的动物相比,饮食诱导肥胖的大鼠具有更大的心肌梗死趋势,用冠状动脉结扎35 min、再灌注30 min后心肌梗死危险区域的比例分别为(30.08±3.73)%和(47.66±4.63)%。应用DPP-4抑制剂治疗并未显著减少控制饮食动物的心肌梗死面积[(26.51±3.33)%和(30.08±3.73)%],但显著减少了饮食诱导肥胖动物的心肌梗死面积[(29.84±3.17)%和(47.66±4.63)%, $P<0.05$]^[6]。

另有研究显示,给予维格列汀、西格列汀治疗的胰岛素抵抗抗鼠或者正常糖代谢鼠的心肌梗死面积分别减少38%和47%~64%^[7]。DPP-4可能通过增加GLP-1水平、激活蛋白激酶B及环腺苷酸(cAMP)-蛋白激酶A途径,减少梗死面积^[8]。然而,对缺乏DPP-4受体基因的肥胖鼠进行诱导急性心肌梗死,接受西格列汀治疗后心脏保护性基因——心房利钠肽、血红素加氧酶的表达增加,但梗死面积并没有减少^[9]。因此,DPP-4抑制剂能否减少2型糖尿病患者心肌梗死面积仍存在争议,需进一步研究。

3.2 DPP-4抑制剂对心功能的影响

左、右室功能等心脏功能评价指标是诊断和治疗心血管疾病的关键。现有研究证实,DPP-4抑制剂能改善左室心肌反应性,增强糖尿病合并冠心病患者的心功能及冠状动脉血流灌注。如Read PA等^[10]对14例静息状态下左心功能正常的冠心病患者行多巴胺应激试验。试验组患者给予DPP-4抑制剂西格列汀100 mg,并与安慰剂组患者进行对照。结果显示,静

* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:022-60362568。E-mail:duanrong2001@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:022-60362568。E-mail:lee41@sina.com

息状态下西格列汀组患者与对照组患者射血分数分别为 $(60.1 \pm 6.3)\%$ 和 $(60.1 \pm 5.9)\%$ ($P=0.83$);二尖瓣环血流速度分别为 $(6.10 \pm 1.00)\text{cm/s}$ 和 $(5.86 \pm 1.04)\text{cm/s}$ ($P=0.2$);两组患者左室功能无明显差异。多巴胺应激达峰时,西格列汀组患者的左室心肌反应性增强,射血分数 $[(72.6 \pm 7.2)\%$ 和 $(63.9 \pm 7.9)\%$, $P=0.001$]及二尖瓣环血流速度 $[(12.54 \pm 3.18)\text{cm/s}$ 和 $(11.49 \pm 2.52)\text{cm/s}$, $P=0.006$]均得到改善,并持续约30 min。对照组患者泵入多巴胺造成缺血后左室功能抑顿,而西格列汀组患者左室功能维持正常。结果表明,西格列汀可通过改善缺血后心肌抑顿,起到心脏保护作用。Lenski M等^[11]研究显示,以DPP-4基因敲除小鼠为实验对象,在其动脉闭塞前12 h给予西格列汀,能明显改善左室射血分数,而在闭塞前20 min给予西格列汀却没有显示出改善心功能的作用,结果说明DPP-4抑制剂的改善心功能作用与治疗时间相关。但不同的DPP-4抑制剂的作用也不尽相同。Yin M等^[12]对缺血性心力衰竭鼠的研究显示,给予维格列汀治疗,不能改善其心室功能,并与用药时间无关。

4 DPP-4抑制剂的內皮功能保护作用

內皮功能障碍通常出现在动脉粥样硬化的早期,并且是2型糖尿病患者心血管事件的始动和促进因素。Mason RP等^[13]研究显示,与空白对照组比较,沙格列汀治疗组肥胖Zucker鼠的血管氧化应激反应降低、过氧化物产生减少、內皮型一氧化氮(NO)合酶活性增强、NO产生增多,提示维格列汀具有改善內皮功能、延缓动脉粥样硬化的作用。同时DPP-4抑制剂还可通过直接调节GLP-1的活性提供血管保护作用^[14],GLP-1增加血管內皮生长因子的产生几率,而血管內皮生长因子可提高內皮祖细胞的生物活性及功能。

血管炎性改变是糖尿病大血管和微血管內皮病变的共同重要特征^[5]。DPP-4是T淋巴细胞分化和激活的标志分子,其能够与淋巴细胞表面分子白细胞共同抗原(CD45)和腺苷脱氨酶产生免疫反应中的协同刺激作用,并在炎性细胞中有广泛的表达^[15]。因此,DPP-4抑制剂极有可能具有抗炎作用。研究证实,DPP-4抑制剂可通过抑制炎症因子的表达调节微血管內皮细胞的生长^[16],在炎性改变的毛细血管及效应T细胞表面有大量DPP-4表达,而对DPP-4的表达加以抑制则会促进血管內皮的生长。由此表明,DPP-4抑制剂除改善血管內皮功能外,还对血管內皮具有潜在的修复作用。可见,DPP-4抑制剂通过多种机制对血管內皮提供了保护作用。

5 DPP-4抑制剂对心血管危险因素的影响

2型糖尿病患者常伴有多种并发症,其中肥胖、高血压、血脂异常等均为中心血管系统主要的危险因素,单纯降糖无法使其全面长期获益,应关注多重危险因素的干预。在有效控制血糖的同时,使体质量、血压、血脂等达标,将大幅降低2型糖尿病患者发生心血管事件的风险。

5.1 DPP-4抑制剂对体质量的影响

在大多数病例中,2型糖尿病与超重和肥胖有关^[17]。因此,2型糖尿病患者体质量达标可改善血糖控制,并降低心血管系统危险因素。但传统的降糖药如胰岛素、磺脲类、胰岛素增敏剂等均会增加体质量,使得降糖治疗和体质量控制难以统一。Nauck M等^[18]进行的一项为期52周的1 172例患者参与的随机双盲试验中,以二甲双胍作为基础治疗,西格列汀组患者体质量明显下降(从基线水平改变为 -1.5kg),而格列吡嗪组患者体质量增加(从基线水平改变为 $+1.1\text{kg}$);95%CI内,两者之间的差异为 -2.5kg ($P<0.001$),差异具有统计学意

义。一项纳入19项随机研究的系统性综述和荟萃分析中,1 136例患者服用DPP-4抑制剂,6 745例患者服用其他降糖药。结果发现,服用DPP-4抑制剂的患者体质量控制良好,与服用磺脲类药患者相比,体质量的加权均数差(WMD)为 -1.92kg ,95%CI为 $-2.34\sim 1.49$;与服用吡格列酮患者相比,体质量的WMD为 -2.96kg ,95%CI为 $-4.13\sim 1.78$ ^[19],提示DPP-4抑制剂可控制患者的体质量。

5.2 DPP-4抑制剂对血压的影响

有研究发现,分别应用西格列汀和安慰剂治疗Zucker糖尿病肥胖大鼠6周后,安慰剂组收缩压和舒张压分别为 (127.80 ± 1.23) 、 $(112.70 \pm 3.98)\text{mm Hg}$ ($1\text{mm Hg}=133.322\text{Pa}$);西格列汀治疗组收缩压和舒张压分别为 (101.60 ± 0.78) 、 $(94.86 \pm 0.70)\text{mm Hg}$,说明服用西格列汀可使模型大鼠收缩压和舒张压均显著降低($P<0.05$)^[20]。给予非糖尿病高血压患者应用西格列汀治疗,与空白对照组相比,患者收缩压和舒张压均有小幅度的降低^[21]。Ogawa S等^[22]给予2型糖尿病合并高血压患者西格列汀,1个月后患者的收缩压从 $(130.0 \pm 37.2)\text{mm Hg}$ 降至 $(119.7 \pm 9.4)\text{mm Hg}$ 。2012年美国糖尿病学会年会上报告的一项回顾性研究显示,对于患有高血压且服用降压药的2型糖尿病患者,西格列汀可使收缩压和舒张压得到明显改善,这可能是通过降低血糖、减少肾脏钠重吸收而降低血容量,从而产生降压作用^[6]。

DPP-4抑制剂与不同剂量血管紧张素转换酶抑制剂合用时,降压效果不同。Mamey A等^[23]研究发现,西格列汀5 mg与依那普利5 mg联用可进一步降低糖尿病患者的平均动脉压,而与10 mg依那普利联用则没有降压作用,其原因可能是其两重阻断作用使体内P物质积聚,激活交感神经系统,导致降压作用减弱。

目前,DPP-4抑制剂降低血压的确切机制尚不明确,许多研究并不是以考察其对血压的影响为主要目的,血压监测只是作为常规测量或安全评估的一部分而开展。因此,DPP-4抑制剂对血压的影响仍需进一步深入研究。

5.3 DPP-4抑制剂对血脂的影响

2型糖尿病患者常伴有血脂代谢紊乱,血脂异常会损害动脉內皮功能,并能够促进动脉粥样硬化斑块的形成与发展。与传统降糖药相比,DPP-4抑制剂能显著降低血浆总胆固醇、甘油三酯水平,而对高密度脂蛋白水平无明显影响^[24]。Monami M等^[25]发现DPP-4抑制剂的应用与总胆固醇水平降低显著相关,可使心血管风险显著降低。Tremblay A等^[26]研究证实西格列汀能改善2型糖尿病患者的脂蛋白水平,降低餐后血甘油三酯、游离脂肪酸及载脂蛋白B48水平,对空腹血脂水平影响较小,可有效降低动脉粥样硬化的发生率。Matikainen N等^[27]研究表明维格列汀可显著降低2型糖尿病患者的餐后甘油三酯水平。DPP-4抑制剂可能是通过激活机体的交感神经系统,增加餐后脂类的动员和氧化,达到调节血脂的作用。目前,有关DPP-4调节血脂机制以及与其他降脂药相互作用的研究较少,需日后进一步深入研究。

6 结语

2型糖尿病为一种涉及多系统的进展性疾病,患者多死于心血管系统并发症。DPP-4抑制剂在有效控制血糖的同时,对心脏具有直接保护作用。其可保护血管內皮功能,并有效控制和改善体质量、血压、血脂等心血管系统危险因素,从而降低心血管事件的发生率,显示出重要的临床应用价值,同时也为2型糖尿病的治疗提供了新的思路与方法。

但也应注意到,DPP-4抑制剂目前的研究数据有限,其对心血管系统作用的确切机制以及与其他药物是否存在相互作用等,目前尚不完全明确。同时,目前的证据显示,DPP-4抑制剂短期治疗未显示出心血管系统的不良反应。但由于DPP-4在心血管系统广泛分布,其作用是否存在选择性和特异性,是否存在长期影响及潜在的安全隐患等值得关注,有待进一步研究。因此,DPP-4抑制剂在心血管系统的应用价值还需要更为深入和广泛的研究。

参考文献

- [1] André J. Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: from risk factors to clinical outcomes[J]. *Postgraduate Med*,2013,125(3):7.
- [2] Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, *et al*. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials[J]. *BMJ*, 2011, 343 (24) : d6 898.
- [3] Monami M, Ahrén B, Dicembrini I, *et al*. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Diabetes Obesity Metab*, 2013,15(2):112.
- [4] Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT, *et al*. A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes[J]. *Postgraduate Med*,2010,122(3):16.
- [5] 杨晶晶,宋滇平.DPP-4抑制剂治疗与心血管疾病:利与弊[J].实用糖尿病杂志,2012,8(6):8.
- [6] Huisamen B, Genis A, Marais E, *et al*. Pre-treatment with a DPP-4 inhibitor is infarct sparing in hearts from obese, pre-diabetic rats[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*,2011,25(1):13.
- [7] Ye Y, Keyes KT, Zhang C, *et al*. The myocardial infarct size-limiting effect of sitagliptin is PKA-dependent, whereas the protective effect of pioglitazone is partially dependent on PKA[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010,298(5):H1 454.
- [8] Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hoefler J, *et al*. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways[J]. *Circulation*,2008,117(18):2 340.
- [9] Sauvé M, Ban K, Ma MM, *et al*. Genetic deletion or pharmacological inhibition of dipeptidyl peptidase-4 improves cardiovascular outcomes after myocardial infarction in mice[J]. *Diabetes*,2010,59(4):1 063.
- [10] Read PA, Khan FZ, Heck PM, *et al*. DPP-4 inhibition by sitagliptin improves the myocardial response to dobutamine stress and mitigates stunning in a pilot study of patients with coronary artery disease[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*,2010,3(2):195.
- [11] Lenski M, Kazakov A, Marx N, *et al*. Effects of DPP-4 inhibition on cardiac metabolism and function in mice[J]. *J Mol Cell Cardiol*,2011,51(6):906.
- [12] Yin M, Silljé HH, Meissner M, *et al*. Early and late effects of the DPP-4 inhibitor vildagliptin in a rat model of post-myocardial infarction heart failure[J]. *Cardiovasc Diabetol*,2011,10(28):85.
- [13] Mason RP, Jacob RF, Kubant R, *et al*. Effect of enhanced glycemic control with saxagliptin on endothelial nitric oxide release and CD40 levels in obese rats[J]. *J Atheroscler Thromb*,2011,18(9):774.
- [14] Xiao YX, Zhao HM, Ke C, *et al*. Glucagon-like peptide-1 improves proliferation and differentiation of endothelial progenitor cells via upregulating VEGF generation[J]. *Med Sci Monit*,2011,17(2):BR35.
- [15] Bauvois B, De Meester I, Dumont J, *et al*. Constitutive expression of CD26/dipeptidyl peptidase IV on peripheral blood B lymphocytes of patients with B chronic lymphocytic leukaemia[J]. *Br J Cancer*,1999,79(7/8):1 042.
- [16] Takasawa W, Ohnuma K, Hatano R, *et al*. Inhibition of dipeptidyl peptidase 4 regulates microvascular endothelial growth induced by inflammatory cytokines[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2010,401(1):7.
- [17] Ross SA, Dzida G, Vora J, *et al*. Impact of weight gain on outcomes in type 2 diabetes[J]. *Curr Med Res Opin*, 2011,27(7):1 431.
- [18] Nauck M, Meininger G, Sheng D, *et al*. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylureas, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial[J]. *Diabetes Obes Metab*,2007,9(2):194.
- [19] Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, *et al*. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*,2012,344(12):e1 369.
- [20] Ferreira L, Teixeira LE, Pinto F, *et al*. Effects of sitagliptin treatment on dysmetabolism, inflammation, and oxidative stress in an animal model of type 2 diabetes (ZDF rat) [J]. *Mediators Inflamm*, 2010, doi: 10.1155/20101592 760.
- [21] Mistry GC, Maes AL, Lasseter KC, *et al*. Effect of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on blood pressure in nondiabetic patients with mild to moderate hypertension[J]. *J Clin Pharmacol*,2008,48(5):592.
- [22] Ogawa S, Ishiki M, Nako K, *et al*. Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, decreases systolic blood pressure in Japanese hypertensive patients with type 2 diabetes[J]. *Tohoku J Exp Med*,2011,223(2):133.
- [23] Marney A, Kunchakarra S, Byme L, *et al*. Interactive hemodynamic effects of dipeptidase-IV inhibition and angiotensin-converting enzyme inhibition in humans[J]. *Hypertension*,2010,56(4):728.
- [24] Monami M, Vitale V, Ambrosio ML, *et al*. Effects on lipid profile of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, pioglitazone, acarbose, and sulfonylureas: meta-analysis of placebo-controlled trials[J]. *Adv Ther*,2012,29(9):736.
- [25] Monami M, Lamanna C, Desideri CM, *et al*. DPP-4 inhibi-

CONSIS D、B 系列智能机械手自动发药机在我院门诊药房的应用效果分析

肖厚平*(荆州市第二人民医院药剂科,湖北荆州 434000)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)45-4308-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.45.27

摘要 目的:评价 CONSIS D、B 系列智能机械手自动发药机在我院门诊药房的应用效果。方法:分别从 CONSIS D、B 系列智能机械手自动发药机使用前门诊药房的工作性质改变情况、门诊药房的盘点效果、不同时间段内药师所处理的处方量及患者取药等候时间等方面进行考察。结果:使用该发药机后门诊药房的工作性质较使用前更趋合理,人员配备、工作模式、工作重心、服务性质更彰显出智力型与技术型的面对面药学服务;药品盘点方面其账物相符率显著提高,配药差错、盘点操作错误、药物遗落柜底等不良事件的发生及月底盘点耗时均明显降低,与使用前比较差异有统计学意义($P < 0.05$);自使用该发药机第 1 个月,各统计时间点的日处理处方量均明显多于使用前,患者取药等候时间表现出逐渐减少趋势,与使用前比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。但该发药机在自动清洁功能与传送带等方面还存在一定缺陷,尚需进一步改进。结论:CONSIS D、B 系列智能机械手自动发药机在我院门诊药房的应用不仅提高了工作效率,而且对我院构建和谐医患关系具有积极的作用。

关键词 智能机械手自动发药机;门诊药房;应用效果

Analysis of the Effect of CONSIS D and B Series Intelligent Manipulator Automatic Dispensing Medicine in Outpatient Pharmacy of Our Hospital

XIAO Hou-ping(Dept. of Pharmacy, Jingzhou Second People's Hospital, Hubei Jingzhou 434000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the effect of CONSIS D and B series intelligent manipulator automatic dispensing medicine in outpatient pharmacy of our hospital. METHODS: The change of work nature, the inventory effect of outpatient pharmacy, the amount of prescription processed by pharmacists in different periods, the time of patients waiting for getting medicine and other aspects were investigated before and after the application of CONSIS D and B series intelligent manipulator automatic dispensing machine. RESULTS: After the application of the machine, the nature of the work became more reasonable, and the personnel equipped, work mode, the focus of the work and the nature of the service demonstrated intellectual and technology-oriented face-to-face pharmaceutical care. The consistent rate of accounts increased significantly, and the occurrence of adverse events as dispensing error, inventory operation error and drug left in the ark bottom, and inventory time consuming at the end of a month were significantly lowered; there was statistical significance before and after the application of the machine ($P < 0.05$). Since the use of the machine in the first month, the amount of prescriptions processed at different statistics time points were all significantly higher than before; the time of patients waiting for getting medicine decreased gradually; there was statistical significance ($P < 0.05$). The dispensing machine had certain defects in automatic cleaning function and conveyor belt, which still needed further improvement. CONCLUSIONS: The application of CONSIS D and B series intelligent manipulator automatic dispensing machine in outpatient pharmacy of our hospital not only improves work efficiency, but also has positive effect on the establishment of harmonious doctor-patient relationship.

KEYWORDS Intelligent manipulator automatic dispensing machine; Outpatient pharmacy; Application effect

~~~~~

tors and lipids: systematic review and meta-analysis[J].  
*Adv Ther*, 2012, 29(1): 14.

[26] Tremblay A, Lamarche B, Deacon CF, *et al.* Effect of sita-

gliptin therapy on postprandial lipoprotein levels in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(4): 366.

[27] Matikainen N, Mänttari S, Schweizer A, *et al.* Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2006, 49(9): 2 049.

(收稿日期:2014-01-08 修回日期:2014-02-12)

\* 副主任药师。研究方向:医院药学。电话:0716-8216252。  
E-mail: x123hp@sina.com

**本栏目协办**  
**四川博文网络科技有限责任公司**  
地址:四川省遂宁市射洪县滨江花园 C 栋  
电话:0825-6698000 邮编:629200