

# 二肽基肽酶IV抑制剂治疗2型糖尿病肥胖患者的临床研究进展

邢晓敏<sup>1\*</sup>, 苏乐群<sup>2#</sup>(1.山东大学药学院, 济南 250012; 2.山东省千佛山医院药学部, 济南 250014)

中图分类号 R781.63; R473 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)05-0715-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.05.50

**摘要** 目的:为2型糖尿病肥胖患者临床合理用药提供参考。方法:查阅二肽基肽酶IV抑制剂(DPP-4抑制剂)治疗2型糖尿病肥胖患者的临床试验及相关文献,分析药物对患者治疗指标及安全性的影响,如血糖、体质量、心血管并发症和不良反应。结果与结论:DPP-4抑制剂在2型糖尿病肥胖患者中具有良好的降糖作用,同时对血脂异常、高血压和冠状动脉粥样硬化性心脏病等心血管并发症也有较好的效果,但对患者体质量减轻效果不明显。此类药物安全性和耐受性良好,但西格列汀治疗后有可能引起胰腺不良反应和胰腺炎。

**关键词** DPP-4抑制剂; 2型糖尿病; 肥胖; 并发症; 胰高血糖素样肽

流行病学研究表明,除了遗传易感性,肥胖是2型糖尿病发展最重要的风险因素,风险加剧的程度随着体质量的增加而增加,体质量指数(BMI)为25~29.9 kg/m<sup>2</sup>的患者患糖尿病的风险增加3倍,BMI≥30 kg/m<sup>2</sup>的患者患糖尿病风险增加20倍<sup>[1]</sup>。一项具有代表性的临床研究显示,在世界范围内所统计的44 000例2型糖尿病患者中,约有80%的人超重,37%的人肥胖<sup>[2]</sup>。

2型糖尿病合并肥胖患者的脂肪主要沉积在腹部皮下,这些组织中脂肪细胞以β肾上腺素受体为主。β肾上腺素受体对以胰岛素为代表的抗脂解激素敏感性较低,加剧了脂肪细胞的分解,从而使血浆和组织中游离脂肪酸、抵抗素、促炎细胞因子和胆固醇增加,引起胰岛素抵抗和葡萄糖耐受不良,导致胰岛B细胞功能障碍以及胰岛素释放减少<sup>[3]</sup>。超重和肥胖不仅加剧了2型糖尿病患者的行动不便以及呼吸道、胃肠道和心理疾病,还加剧了其患高血压、血脂异常和冠状动脉粥样硬化性心脏病等心血管并发症的风险,增加了患病率和死亡率,在病理学和临床上更难以治疗<sup>[4]</sup>。对于2型糖尿病肥胖患者,控制血糖仍然是临床治疗的首要目标,控制体质量是必要的次要目标。临床研究表明,BMI≥33.1 kg/m<sup>2</sup>的患者与BMI<33.1 kg/m<sup>2</sup>的患者相比,糖耐量异常的几率显著增加<sup>[5]</sup>。BMI降低可明显改善血糖和血脂水平,同时降低降糖药物的用药剂量,使患者达到最有效的治疗效果。除了改善饮食和进行规律的锻炼外,抗糖尿病药物至关重要。

二肽基肽酶IV(Dipeptidyl peptidase IV, DPP-4)抑制剂是治疗2型糖尿病的新型口服降糖药,临床研究证实了其基于肠促胰岛素的降糖治疗方案有效、安全,已经在很多国家批准上市(见表1),其中常用的有西格列汀、维格列汀和沙格列汀<sup>[6]</sup>。本文通过分析DPP-4抑制剂对2型糖尿病肥胖患者的疗效和安全性,以促进临床治疗效果的长期改进。

## 1 DPP-4抑制剂对血糖和体质量的影响

人体摄入食物后,小肠分泌肠促胰岛素,包括胰高血糖素样肽(Glucagon-like peptide 1, GLP-1)和葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽(Gastric inhibitory polypeptide, GIP),促进葡萄糖依赖型的胰岛素分泌增加,维持人体内葡萄糖稳态平衡。DPP-4是一种丝氨酸蛋白酶,广泛存在于血浆和组织中,能迅速降解GLP-1和GIP,2型糖尿病患者中GLP-1分泌明显减少。DPP-4

表1 DPP-4抑制剂的发展现状

DPP-4抑制剂英文名	通用名	FDA批准上市时间	商品名	上市公司
Vildagliptin	维格列汀	2008年	Galvus	诺华制药
Sitagliptin	西格列汀	2006年	Januvia	默克公司
Saxagliptin	沙格列汀	2009年	Onglyza	百时美施贵宝公司
Alogliptin	阿格列汀	2013年	Nesina	武田制药
Linagliptin	利格列汀	2011年	Trajenta	勃林格殷格翰医药公司
Gemigliptin	吉格列汀	2012年	Zemiglo	韩国LG生命科学
Teneligliptin	特利利汀	2012年	Tenelia	田边三菱医药株式会社

抑制剂能够抑制约80% DPP-4的活性,使其灭活GLP-1和GIP的作用减弱,间接提高GLP-1水平,延长肠促胰岛素的作用,抑制胰岛B细胞凋亡,促进胰岛B细胞增殖和再生<sup>[7]</sup>,发挥葡萄糖依赖型促胰岛素分泌的作用,同时抑制胰高血糖素分泌,延缓胃排空,减少胰岛素抵抗,使糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)降低0.6%~1.1%。

在一项24周的随机对照、多中心、双盲试验中,741例2型糖尿病患者服用西格列汀(100、200 mg/d)治疗后,HbA<sub>1c</sub>水平明显降低(-0.79%、-0.94%),体质量相比治疗前基本无变化(-0.2、0.1 kg)<sup>[8]</sup>。在一项52周的随机、对照、双盲试验中,780例2型糖尿病患者随机服用维格列汀(100 mg/d)或二甲双胍(2 000 mg/d)治疗后,HbA<sub>1c</sub>水平均显著降低[(-1±0.1)%、(-1.4±0.1)%]。二甲双胍具有中度减轻体质量的作用[(-1.9±0.3)kg],而维格列汀并无明显的改变体质量的作用[(-0.3±0.2)kg]<sup>[9]</sup>。在另一项为期24周的随机、对照、双盲的临床试验中,743例2型糖尿病患者在服用二甲双胍的基础上,随机服用沙格列汀(2.5、5、10 mg/d)或安慰剂。治疗后,试验组HbA<sub>1c</sub>水平显著降低[(-0.59±0.07)%、(-0.69±0.07)%、(-0.58±0.07)%],对照组HbA<sub>1c</sub>水平基本无变化(0.13±0.07)%。其中沙格列汀引起了体质量减少0.5~1.5 kg,但其变化无统计学意义<sup>[10]</sup>。

通过对临床试验的归纳和总结发现,DPP-4抑制剂无论是作为单药治疗还是与二甲双胍等药物联合治疗,都可改善血糖水平与胰岛素敏感性,且DPP-4抑制剂与二甲双胍联合治疗的降糖效果比单药治疗要好<sup>[11]</sup>,其原因可能是二甲双胍具有上调GLP-1的作用,从而提高了基于肠促胰岛素治疗的DPP-4抑制剂的疗效。而DPP-4抑制剂对患者的体质量变化的影响轻微,其主要作用可能是预防体质量增加,而不是快速减轻体质量。

## 2 DPP-4抑制剂对心血管并发症的作用机制及其临床研究

2型糖尿病是以代谢紊乱为特征的慢性高血糖疾病,糖尿

\* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: minnie614@yeah.net

# 通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。电话:0531-

89268366。E-mail: slequn@126.com

病肥胖患者常有血脂异常,从而引起各种器官损坏和心脏功能异常。其血脂代谢紊乱主要包括血清甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)以及极低密度脂蛋白(VLDL)水平升高,游离脂肪酸增加和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平降低。此外,经过有效的调脂药治疗后TG与HDL-C水平在肥胖患者中仍然很高<sup>[12]</sup>。口服摄入脂肪所导致的餐后高脂血症会引起促炎性细胞因子的产生和氧化应激,从而导致血管内皮功能障碍,增加心血管疾病(Cardiovascular diseases, CVD)的风险。CVD特别是冠状动脉粥样硬化性心脏病(Coronary atherosclerotic heart disease, CHD),也是2型糖尿病肥胖患者的高危并发症。CVD所引起的2型糖尿病死亡率约为50%,而CHD所引起的死亡率>75%,增加了2型糖尿病患者的病情恶化速度和死亡率。一项为期12年的前瞻性研究表明,如果糖尿病患者同时患有高血压,CHD的患病率增加1倍,而BMI每减少5 kg/m<sup>2</sup>,CHD的患病率降低28%<sup>[13]</sup>。

## 2.1 血脂异常

DPP-4抑制剂在糖尿病或血脂异常患者中降低餐后血脂水平的疗效显著,可能与其增强神经肽(Neuropeptide, NPY)的抗脂作用有关<sup>[14]</sup>。NPY是DPP-4的潜在底物,其受体分布和功能随着种类的变化而变化,人体脂肪细胞内主要是Y1和Y5受体信使核糖核酸(mRNA)表达。DPP-4切断NPY1-36和NPY3-36,使其离开调节抗脂作用的受体Y1,连接作用机制不明确的受体Y5。在DPP-4抑制剂作用下,NPY与Y1受体连接增加,同时胰岛素上调了NPY在脂肪细胞的分泌,NPY的抗脂作用增强,减少了人体脂肪细胞的游离脂肪酸分泌,增加脂肪沉积,激活交感神经系统,增加餐后脂肪转化和氧化,从而间接地控制血糖代谢<sup>[14]</sup>。

在一项为期26周的随机、双盲、对照试验中,共纳入329例2型糖尿病患者,分别服用阿格列汀(12.5、25 mg/d)和安慰剂<sup>[15]</sup>。26周后,服用阿格列汀12.5mg和阿格列汀25 mg的试验组总胆固醇(TC)、TG及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平均明显降低[(-1.2±2.3)mg/dl、(-3.9±2.3)mg/dl、(-5.8±10.2)mg/dl、(-17.8±10.4)mg/dl、(-0.5±2.1)mg/dl、(-0.4±2.1)mg/dl],而HDL-C水平增加[(0.9±0.6)mg/dl、(0.4±0.6)mg/dl]。阿格列汀可改善糖尿病患者的血脂谱,同时可改善胰岛素抵抗,增强胰岛功能。DPP-4抑制剂在很多临床试验中均表现出对2型糖尿病患者血脂水平的调节作用。在一项口服脂肪餐后负荷试验的Meta分析中,患者在采用西格列汀、维格列汀和阿格列汀治疗后,TG、LDL水平降低,而HDL水平有升高趋势,有效地改善了餐后血糖代谢<sup>[16]</sup>。

## 2.2 高血压

DPP-4抑制剂的降压作用可能与血液中GLP-1浓度和GLP-1受体表达的升高有关<sup>[17]</sup>。GLP-1通过增加NO的生物利用度来改善主动脉和肾小球内皮细胞的血管内皮功能。GLP-1受体表达后,通过G蛋白激活腺苷酸环化酶引起细胞内环磷酸腺苷(cAMP)水平升高,从而增加蛋白激酶K、蛋白激酶A以及肝激酶B1的活化和肾动脉内皮NO合成,激活蛋白激酶B/内皮型一氧化氮合酶(AKT-eNOS)系统,使NO释放增多,血压降低。同时,GLP-1通过近端肾小管对钠的重吸收,增加利尿,减少盐的摄入量和尿液中电解质钠的排泄<sup>[18]</sup>。GLP-1的NO上调作用和血管内皮保护功能在高血压的治疗中发挥着重要的作用。

在关于利格列汀的6项随机对照Ⅲ期临床试验的合并分析中<sup>[19]</sup>,3 119例2型糖尿病患者中有512例均有微量蛋白尿和高血压[平均收缩压138 mm Hg(1 mm Hg=133.322 Pa),平均舒张压81 mm Hg,平均BMI为29.9 kg/m<sup>2</sup>],366例患者每天服用分利拉列汀5 mg,146例患者每天服用安慰剂5 mg。治疗24周后,试验组和安慰剂组平均收缩压分别下降(2.9±0.9)、(2.4±1.2)mm Hg,平均舒张压分别下降(1.2±0.6)、(1±0.8)mm Hg。试验组与对照组之间收缩压和舒张压的轻微变化比较,差异具有统计学意义(P<0.05)。当利格列汀与其他降糖药,特别是二甲双胍联合治疗时,其降血压的作用明显增加。

## 2.3 CHD

临床研究表明,DPP-4抑制剂在降糖方面很容易达到降低2型糖尿病患者心血管风险的临床指导水平(6.5%≤HbA<sub>1c</sub>≤7.5%),且DPP-4抑制剂通过抑制GLP-1和SDF-1α的降解,促进内皮细胞及祖细胞的活化和增殖,以及血管生成来发挥心血管保护作用<sup>[20]</sup>。

GLP-1受体在许多非内分泌器官中表达,如心脏、冠状动脉平滑肌细胞和血管细胞。GLP-1通过激活内皮磷酸酰肌醇-3激酶/蛋白激酶B/内皮型一氧化氮合酶(PI3K-Akt-eNOS)信号通路刺激冠状动脉内皮细胞增殖,增加冠状动脉血流量,降低血压和血管内皮功能障碍。GLP-1受体激活还有直接的心肌保护作用,特别是增加心肌活力和减少缺血再灌注,从而增加心肌对胰岛素的敏感性和心肌葡萄糖的摄取,预防心肌细胞凋亡<sup>[21]</sup>。同时,DPP-4在淋巴细胞、单核细胞等多种细胞表面表达,其作用底物除了GLP-1之外,还包括生长因子、神经肽、血管活性肽等。DPP-4抑制剂可以抑制SDF-1α的降解<sup>[22]</sup>,增加其浓度,作用于血管内皮生长因子,使具有血管保护作用的内皮祖细胞回巢、活化和增殖,促进血管生成,发挥血管保护效应。

一项纳入445例2型糖尿病患者的急性冠脉综合征调查表明,服用西格列汀的患者与服用二甲双胍的患者住院期间不良反应(包括心肌梗死后心绞痛、再梗死、肺水肿、感染、急性肾功能衰竭)发生率分别为9.7%、24.4%(P>0.05);主要不良心血管事件(不稳定性心绞痛、急性ST段抬高型心肌梗死和急性非ST段抬高型心肌梗死)发生率分别为12.9%、31.6%(P>0.05)<sup>[23]</sup>。在一项纳入41项随机对照临床试验的Meta分析中,服用DPP-4抑制剂的试验组与对照组比较,心血管并发症发生率无明显区别,其CVD和死亡的危险比及95%置信区间(MH-RR)分别为:RR=0.76,[0.46~1.28];RR=0.78,[0.40~1.51]<sup>[24]</sup>。在另一项包含70项随机对照临床试验的Meta分析中,纳入41 959例2型糖尿病患者,平均随访44周,其心肌梗死和死亡优势比及95%置信区间(MH-OR)分别为:OR=0.64,[0.44~0.94];OR=0.60,[0.41~0.88]<sup>[25]</sup>。此外,一项合并研究评估了DPP-4抑制剂在2型糖尿病患者心血管并发症中的作用,结果所有的DPP-4抑制剂均表现出了良好的安全性和耐受性,除维格列汀,均可预防和减少CHD的发生<sup>[26]</sup>。

## 3 DPP-4抑制剂的安全性及前瞻性研究

DPP-4抑制剂有良好的安全性和耐受性,其最常见的不良反应有恶心、腹泻、呕吐、头痛、鼻咽炎、上呼吸道感染或者尿路感染<sup>[27]</sup>。与传统药物相比,DPP-4抑制剂基本不引起低血糖事件,且在中度或严重肾功能损害及老年患者中也有良好的安全性。DPP-4抑制剂无明显的激活或抑制CYP酶系统及与

临床药物的相互作用,在药物联合治疗中不需要特定的治疗剂量调整。

然而,最新临床前和临床试验都表明,胰腺炎的发生和加剧可能与DPP-4抑制剂的使用有关。西格列汀在治疗2型糖尿病肥胖模型-人胰岛淀粉样多肽转基因(HIP)大鼠时,加剧了胰腺导管翻转和导管上皮化生,并引起了1例出血性胰腺炎<sup>[28]</sup>。西格列汀上市后,自2006年10月至2009年2月,美国FDA收到88例急性胰腺炎不良反应报告,其中包括2例出血性或坏死性胰腺炎。2010年,美国FDA修订西格列汀药品说明书,增加了用药后发生急性胰腺炎不良反应的信息。而GLP-1受体激动药利拉鲁肽、艾塞那肽的治疗中也出现了导致相关胰腺炎的报道<sup>[29]</sup>。2013年,美国FDA通过组织解剖指出,肠促胰岛素类药物可能会增加胰腺炎风险,且西格列汀治疗后,急性胰腺炎的风险会增加1倍。因此,可以通过建立由GLP-1诱导胰腺炎发生的机制,探究DPP-4抑制剂对糖尿病肥胖患者的耐受性和长期安全性。

新近的临床研究表明,2型糖尿病患者同时服用DPP-4抑制剂和血管紧张素转换酶抑制剂时会发生血管性水肿,DPP-4抑制剂可能增加相关的血管性水肿的风险<sup>[30]</sup>,虽然其绝对风险很小,但却不可忽视。此外,对于2型糖尿病肥胖患者,如果有必要通过短时间内快速减轻体重来控制血糖,可以考虑选择体重减轻效果更好的GLP-1受体激动药<sup>[31]</sup>。GLP-1激动药可剂量依赖性控制血糖,控制并减轻体重。

#### 4 结语

DPP-4抑制剂是基于肠促胰岛素的新型口服降糖药,在2型糖尿病肥胖患者中有良好的降糖作用,同时对治疗高血压、血脂异常和CHD等心血管并发症也有良好的效果,安全性和耐受性良好,患者服用后基本无低血糖事件及严重不良反应。但DPP-4抑制剂只能预防体重增加,而不能快速减轻体重,西格列汀治疗后引起的胰腺不良反应和胰腺炎也应引起重视,其对糖尿病肥胖患者的长期安全性仍有待研究。总的来说,DPP-4抑制剂是2型糖尿病肥胖患者的有效治疗药物。对于2型糖尿病肥胖患者的治疗,也应采用多种药物联用和与良好的生活习惯相结合,从而达到更好的治疗效果。

#### 参考文献

[1] Montague CT, O'Rahilly S. The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity[J]. *Diabetes*, 2000, 49(6):883.

[2] Ridderstrale M, Gudbjornsdottir S, Eliasson B, et al. Obesity and cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: results from the Swedish National Diabetes Register[J]. *J Intern Med*, 2006, 259(3):314.

[3] Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes[J]. *Nature*, 2006, 444(7121):840.

[4] Bailey CJ. New therapies for diabetes[J]. *Curr Diab Rep*, 2009, 9(5):360.

[5] Farah N, McGoldrick A, Fattah C, et al. Body Mass Index (BMI) and Glucose Intolerance during Pregnancy in White European Women[J]. *J Reprod Infertil*, 2012, 13(2):95.

[6] Madsbad S, Krarup T, Deacon CF, et al. Glucagon-like peptide receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhib-

itors in the treatment of diabetes: a review of clinical trials [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2008, 11(4):491.

[7] Buteau J, El-Assaad W, Rhodes CJ, et al. Glucagon-like peptide-1 prevents beta cell glucolipototoxicity[J]. *Diabetologia*, 2004, 47(5):806.

[8] Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, et al. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(12):2632.

[9] Schweizer A, Couturier A, Foley JE, et al. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA(1c) over 1 year in drug-naive patients with Type 2 diabetes[J]. *Diabet Med*, 2007, 24(9):955.

[10] 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(9):1649.

[11] Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, et al. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of beta-cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(3):258.

[12] Tan CE, Chew LS, Chio LF, et al. Cardiovascular risk factors and LDL subfraction profile in type 2 diabetes mellitus subjects with good glycaemic control[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2001, 51(2):107.

[13] Williamson DF, Thompson TJ, Thun M, et al. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2000, 23(10):1499.

[14] Kos K, Baker AR, Jernas M, et al. DPP-IV inhibition enhances the antilipolytic action of NPY in human adipose tissue[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2009, 11(4):285.

[15] DeFronzo RA, Fleck PR, Wilson CA, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(12):2315.

[16] 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.

[17] Liu L, Liu J, Wong WT, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin protects endothelial function in hypertension through a glucagon-like peptide 1-dependent mechanism[J]. *Hypertension*, 2012, 60(3):833.

[18] 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.

[19] von Eynatten M, Gong Y, Emser A, et al. Efficacy and safety of linagliptin in type 2 diabetes subjects at high risk

# 临床常用药物与果糖注射液配伍稳定性的文献分析

史长城\*, 朱 慧, 李亚芳#(杭州市第一人民医院药学部, 杭州 310006)

中图分类号 R969.2;R927.11 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)05-0718-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.05.51

**摘要** 目的:为临床药师医嘱审核及果糖注射液的合理使用提供参考。方法:回顾近十年报道的有关果糖注射液与临床常用药物配伍稳定性的文献,获取果糖注射液与不同药物配伍后的外观、pH、微粒数和含量变化等相关信息。结果:果糖注射液与许多抗菌药物、中药注射剂、化疗药物等配伍后其外观、pH、微粒数和含量变化不明显,但与萘夫西林、左氧氟沙星、注射用灯盏花素、奥美拉唑等存在配伍禁忌。结论:此次文献回顾为果糖注射液的合理使用提供了理论依据,但果糖注射液与大多数药物的配伍稳定性尚未见报道,有待开展更多药物与果糖注射液配伍稳定性的研究,以供临床参考。

**关键词** 果糖注射液;配伍;稳定性

果糖是葡萄糖的同分异构体,具有快代谢、不依赖于胰岛素调控等特点,临床上果糖注射液常用于代替葡萄糖注射液作为药物溶剂,适用于糖尿病、肝损害或手术患者。但是,果糖注射液药品说明书中仅记载了该药与氨基己酸、氨苄青霉素、呋喃苯氨酸、硫酸胍苯吡啶、硫喷妥、华法林等不宜配伍,大多数药物也缺少与果糖注射液配伍稳定性的临床资料。因此,本文拟综述临床常用药物与果糖注射液配伍的稳定性,旨在为临床药师医嘱审核及果糖注射液的合理使用提供参考。

## 1 抗菌药物

### 1.1 青霉素类

郑水莲等<sup>[1]</sup>的研究发现,美洛西林与果糖注射液配伍,在25℃和37℃两个温度条件下,6h内含量变化不大,均在99%以上,配伍液pH值和颜色无明显变化。氟氯西林为半合成青霉素,具有耐酶和耐酸的特点。谢兵等<sup>[2]</sup>考察氟氯西林与果糖注射液配伍稳定性,结果显示,在30℃条件下,配伍液在6h内外观性状、pH值无明显改变,氟氯西林含量仅下降4.8%。

for renal and cardiovascular disease: a pooled analysis of six phase III clinical trials[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, doi:10.1186/1475-2840-12-60.

[20] Fadini GP, Albiero M, Seeger F, et al. Stem cell compartmentalization in diabetes and high cardiovascular risk reveals the role of DPP-4 in diabetic stem cell mobilopathy[J]. *Basic Res Cardiol*, 2013, 108(1):313.

[21] Jellinger PS. Focus on incretin-based therapies: targeting the core defects of type 2 diabetes[J]. *Postgrad Med*, 2011, 123(1):53.

[22] Saito T, Ohnuma K, Suzuki H, et al. Polyarthropathy in type 2 diabetes patients treated with DPP4 inhibitors[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 102(1):8.

[23] Leibovitz E, Gottlieb S, Goldenberg I, et al. Sitagliptin pretreatment in diabetes patients presenting with acute coronary syndrome: results from the acute coronary syndrome Israeli Survey (ACSIS) [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, doi:10.1186/1475-2840-12-53.

[24] Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2010, 20(4):224.

[25] Monami M, Ahrén B, Dicembrini I, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Diabetes Obes*

*Metab*, 2013, 15(2):112.

[26] Scheen AJ. Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: from risk factors to clinical outcomes [J]. *Postgrad Med*, 2013, 125(3):7.

[27] Kothny W, Shao Q, Groop PH, et al. One-year safety, tolerability and efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14(11):1 032.

[28] Matveyenko AV, Dry S, Cox HI, et al. Beneficial endocrine but adverse exocrine effects of sitagliptin in the human islet amyloid polypeptide transgenic rat model of type 2 diabetes: interactions with metformin[J]. *Diabetes*, 2009, 58(7):1 604.

[29] Butler PC, Matveyenko AV, Dry S, et al. Glucagon-like peptide-1 therapy and the exocrine pancreas: innocent bystander or friendly fire[J]. *Diabetologia*, 2010, 53(1):1.

[30] Brown NJ, Byiers S, Carr D, et al. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema[J]. *Hypertension*, 2009, 54(3):516.

[31] Fiorentino TV, Sesti G. Effects of anti-diabetic therapy on overweight/obesity and dyslipidemia: traditional hypoglycemic agents (metformin, sulfonylureas, thiazolidinediones) versus glucagon-like peptide-1 analogs and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors[J]. *G Ital Cardiol: Rome*, 2013, 14(12 Suppl):15.

\* 硕士。研究方向:临床药学与临床药物评价。E-mail:cpushicc@163.com

# 通信作者:副主任药师。研究方向:医院药学。E-mail:liyafang999@hotmail.com

(收稿日期:2014-06-16 修回日期:2014-08-07)

(编辑:刘 艺)