

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.26.025

## DPP4 抑制剂与 $\alpha$ 糖苷酶抑制剂治疗 2 型糖尿病有效性及安全性的 Meta 分析

刘 瑛, 赵豫梅, 宋滇平<sup>△</sup>

(昆明医科大学第一附属医院糖尿病科, 昆明 650032)

**[摘要]** **目的** 系统评价 T 细胞表面抗原 CD26(DPP4)抑制剂与  $\alpha$  糖苷酶抑制剂治疗 2 型糖尿病的有效性、安全性。**方法** 计算机全面检索 Cochrane、EMbase、PubMed、CBM、VIP、万方数据库,检索时间设定为自建库至 2015 年 7 月。收集 DPP4 抑制剂与  $\alpha$  糖苷酶抑制剂比较治疗 2 型糖尿病的随机对照试验(RCT)。由两位研究者根据纳入与排除标准筛选研究、提取资料,并根据 Cochrane 系统评价员手册进行质量评价后,采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 18 个 RCTs,Meta 分析显示,无论是单药治疗还是联合治疗,DPP4 抑制剂组降低 HbA1c 水平的疗效均优于  $\alpha$  糖苷酶抑制剂组,其差异有统计学意义 [ $MD=-0.29,95\%CI(-0.48,-0.10);MD=-0.23,95\%CI(-0.36,-0.10)$ ];无论是单药治疗还是联合治疗,DPP4 抑制剂组降低 FPG 水平的疗效均优于  $\alpha$  糖苷酶抑制剂组,其差异有统计学意义 [ $MD=-0.48,95\%CI(-0.94,-0.03);MD=-0.25,95\%CI(-0.47,-0.03)$ ]。在提高 HOMA-B 方面,DPP4 抑制剂组优于  $\alpha$  糖苷酶抑制剂组,差异有统计学意义 [ $MD=9.22,95\%CI(5.61,12.84)$ ];在改善 HOMA-IR 方面,两组差异无统计学意义 [ $MD=0.13,95\%CI(-0.17,0.44)$ ]。在体质量控制方面, $\alpha$  糖苷酶抑制剂组优于 DPP4 抑制剂组,其差异有统计学意义 [ $MD=0.72,95\%CI(0.51,0.94);MD=1.30,95\%CI(1.28,1.32)$ ]。DPP4 抑制剂组总不良反应发生率低于  $\alpha$  糖苷酶抑制剂组,差异有统计学意义 [ $OR=0.49,95\%CI(0.36,0.66)$ ];但两者在心血管事件发生率与低血糖发生率方面,差异无统计学意义 [ $OR=1.83,95\%CI(0.92,3.66);OR=0.97,95\%CI(0.46,2.07)$ ]。**结论** DPP4 抑制剂较  $\alpha$  糖苷酶抑制剂能更有效控制血糖,改善胰岛功能,总体不良反应少,低血糖发生率低,安全性良好,但  $\alpha$  糖苷酶抑制剂对减重更有优势。

**[关键词]** 糖尿病,2 型;Meta 分析;DPP4 抑制剂; $\alpha$  糖苷酶抑制剂

**[中图分类号]** R977.1

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2016)26-3678-06

### Comparison of the efficacy and safety of DPP-4 inhibitors versus a-glucosidase inhibitors in treatment of type 2 diabetes mellitus: a Meta-analysis

Liu Ying, Zhao Yumei, Song Dianping<sup>△</sup>

(Department of Diabetes, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China)

**[Abstract]** **Objective** To assess the efficacy and safety of DPP-4 inhibitors versus a-glucosidase inhibitors in treatment of type 2 diabetes mellitus. **Methods** The Cochrane Library, EMbase, PubMed, CBM, VIP and WanFang were searched to collect the randomized controlled trials(RCTs) on DPP-4 inhibitors versus a-glucosidase inhibitors in treatment of type 2 diabetes from inception to July 2015. By the two researchers according to the inclusion and exclusion criteria screening test, data were extracted according to the quality evaluation of the evaluation system of Cochrane Handbook. Meta analysis was carried out using RevMan 5.3 software. **Results** A total of 18 RCTs were included in the study. Meta analysis showed that the DPP-4 inhibitors given as monotherapy or combination therapy led to greater reduction in HbA1c levels [ $MD=-0.29,95\%CI(-0.48,-0.10);MD=-0.23,95\%CI(-0.36,-0.1)$ ] and fasting plasma glucose levels [ $MD=-0.48,95\%CI(-0.94,-0.03);MD=-0.25,95\%CI(-0.47,-0.03)$ ]. DPP-4 inhibitors significantly improved HOMA-B [ $MD=9.22,95\%CI(5.61,12.84)$ ] but improvement in HOMA-IR was comparable between DPP-4 inhibitors and a-glucosidase inhibitors [ $MD=0.13,95\%CI(-0.17,0.44)$ ]. Compared with DPP-4 inhibitors, treatment with a-glucosidase inhibitors was associated with a significantly greater decrease in weight change from baseline [ $MD=0.72,95\%CI(0.51,0.94);MD=1.30,95\%CI(1.28,1.32)$ ]. Compared with a-glucosidase inhibitors, treatment with DPP-4 inhibitors was associated with a significantly lower incidence of total adverse events [ $OR=0.49,95\%CI(0.36,0.66)$ ], but there was no statistical difference in the incidence of cardiovascular events and hypoglycemic [ $OR=1.83,95\%CI(0.92,3.66);OR=0.97,95\%CI(0.46,2.07)$ ]. **Conclusion** DPP-4 inhibitors is effective and safe in treatment of type 2 diabetes, but a-glucosidase inhibitors has more advantages on weight loss. But more large scale long-term study with high quality were needed to confirm long-term outcomes.

**[Key words]** diabetes mellitus, type 2; Meta-analysis; DPP-4 inhibitors; a-glucosidase inhibitors

据国际糖尿病联盟最新统计,2013 年,全球 20~79 岁人群糖尿病患病率为 8.3%,患者人数已达 3.82 亿;估计到 2035 年,全球将近有 5.92 亿人患糖尿病<sup>[1]</sup>。目前我国糖尿病患者人数高达 9 800 万以上,其中近 90% 为 2 型糖尿病<sup>[2]</sup>。T 细胞

表面抗原 CD26(DPP4)抑制剂通过抑制二肽基肽酶-4(DPP-4)的活性,减少体内胰高血糖素样肽-1(GLP-1)和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)的降解,增加胰岛 B 细胞数量等作用,从而保护胰岛 B 细胞功能,同时抑制胰高血糖素分泌,有效控制

血糖。 $\alpha$ 糖苷酶抑制剂通过抑制  $\alpha$ -葡萄糖苷酶活性,延缓碳水化合物在体内的吸收,从而降低餐后高血糖。由于亚洲人群饮食结构的特点, $\alpha$ 糖苷酶抑制剂在这些人群中广泛应用。目前已有研究表明,西格列汀与阿卡波糖均能有效控制血糖,且对体重影响小,低血糖发生率低<sup>[3-4]</sup>。但大部分研究均以安慰剂做对照,缺乏 DPP4 抑制剂与  $\alpha$ 糖苷酶抑制剂做阳性药物对照直接对比的数据统计。因此,收集了  $\alpha$ 糖苷酶抑制剂作为阳性药物对照的随机对照试验,来对比 DPP4 抑制剂与  $\alpha$ 糖苷酶抑制剂治疗 2 型糖尿病的有效性和安全性,旨在为两者的临床应用提供更可靠的循证依据。

## 1 资料与方法

**1.1 文献检索策略** 计算机检索 Cochrane、EMbase、PubMed、CBM、VIP、万方数据库(检索时间设定为自建库至 2015 年 7 月)。中文检索词:西格列汀、维格列汀、沙格列汀、利格列汀、阿格列汀、阿卡波糖、伏格列波糖、米格列醇、随机对照试验。英文检索词:sitagliptin、vildagliptin、saxagliptin、linagliptin、alogliptin、dipeptidyl peptidase-4 inhibitors、acarbose、voglibose、miglitol、 $\alpha$ -glucosidase inhibitors、randomized controlled trials 等。研究类型随机对照试验。

### 1.2 方法

**1.2.1 纳入与排除标准** 纳入标准:年龄大于 18 岁,符合 1999 年世界卫生组织(WHO) 2 型糖尿病诊断标准。研究对象不受性别、种族、病程及血糖控制情况的限制。排除标准:有严重心、肝、肾功能不全以及妊娠及哺乳期患者。

**1.2.2 干预措施** 试验组:DPP4 抑制剂,包括西格列汀、维格列汀、沙格列汀、利格列汀、阿格列汀;对照组: $\alpha$ 糖苷酶抑制剂,包括阿卡波糖、伏格列波糖、米格列醇。疗程大于 12 周,可单独比较,或与其他药物联合使用后比较。联合用药的基础为其他口服降糖药使用大于 1 个月后失效。给药剂量均不限制。

**1.2.3 结局指标** 主要结局指标:糖化血红蛋白(HbA1c%);次要结局指标:空腹血糖(FPG)、胰岛素分泌指数(HOMA-B)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、体质量、总不良反应发生率、心血管事件发生率、低血糖发生率。

**1.2.4 文献的方法学质量评价及数据提取** 文献质量评价按 Cochrane 系统评价手册<sup>[5]</sup>推荐的针对 RCT 的偏倚风险评估工具进行评价,共 7 条:(1)是否采用正确的随机化方法;(2)是否实施分配隐藏;(3)对研究对象及方案实施者是否采用盲法;(4)对研究结果测量者是否采用盲法;(5)结果数据报告是否完整;(6)是否存在选择性报告研究结果;(7)是否存在其他偏倚风险。由两位研究者根据质量标准对纳入文献进行独立评估,如意见不一致,讨论解决。提取资料信息包括:作者姓名、发表时间、样本量、年龄、病程、BMI、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)、疗程、干预措施、背景治疗、结局指标。

**1.3 统计学处理** 采用 Revman5.3 软件分析本系统评价的各项结局指标。各研究间具有统计学同质性( $P > 0.1, I_2 < 50\%$ )时,采用固定效应模型进行合并分析;若具有异质性( $P \leq 0.1, I_2 > 50\%$ )时分析其异质性来源,根据可能导致异质性的因素进行亚组分析。当纳入研究各亚组之间存在统计学异质性而无临床异质性时,采用随机效应模型进行分析。

## 2 结果

**2.1 文献检索结果** 初检出相关研究共 291 篇,排除不符合纳入与排除标准、重复发表、综述、动物实验等最终纳入 18 篇研究<sup>[6-23]</sup>,其中试验组 1 887 例,对照组 1 477 例。文献筛选流程图见图 1。

**2.2 纳入研究的基本特征** 除文献<sup>[15]</sup>外,其余研究均对基线特征进行描述。12 篇<sup>[6-11,13,17-20,23]</sup>研究对象为初发 2 型糖尿病或已确诊的 2 型糖尿病,近期内均未使用任何降糖药,试验前仅用生活方式干预;4 篇<sup>[15-16,21-22]</sup>为试验前 OAD 治疗失效的 2 型糖尿病患者,其余 2 篇<sup>[12,14]</sup>为混合治疗。各纳入研究的基本特征见表 1。

**2.3 纳入研究的方法学质量评价** 纳入的 18 篇研究中,有 8 篇<sup>[9-11,13-14,16,21,23]</sup>提及具体的随机方法,其余 10 篇<sup>[6-8,12,15,17-20,22]</sup>未提及,只有“随机”字样;7 篇<sup>[13,18-23]</sup>提及双盲,3 篇<sup>[14-16]</sup>提及开放式研究,其余均未提及盲法;除 4 篇<sup>[7-9,11]</sup>未报告具体的失返及退出情况外,其余均报告,且均进行意向性分析。

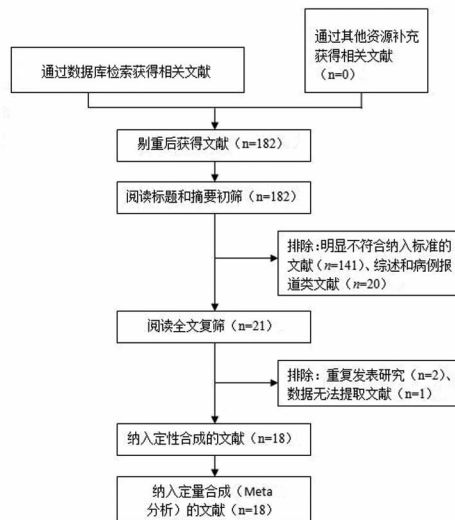


图 1 文献筛选流程图

### 2.4 Meta 分析

**2.4.1 HbA1c%** 18 个研究均报道了治疗前后 HbA1c 的变化,Meta 分析结果显示异质性明显( $I^2 = 99\%$ ),故进行亚组分析。根据治疗背景分为单药治疗或联合治疗,结果显示,无论是单药治疗还是联合治疗,DPP4 抑制剂组降低 HbA1c 水平的疗效均优于  $\alpha$ 糖苷酶抑制剂组,其差异有统计学意义 [ $MD = -0.29, 95\% CI (-0.48, -0.10); MD = -0.23, 95\% CI (-0.36, -0.10)$ ],见图 2。

**2.4.2 FPG** 16 个研究报道了治疗前后 FPG 的变化,Meta 分析结果显示异质性明显( $I^2 = 100\%$ ),故进行亚组分析。亚组分析显示:无论是单药治疗还是联合治疗,DPP4 抑制剂组降低 FPG 水平的疗效均优于  $\alpha$ 糖苷酶抑制剂组,其差异有统计学意义 [ $MD = -0.48, 95\% CI (-0.94, -0.03); MD = -0.25, 95\% CI (-0.47, -0.03)$ ],见图 3。

**2.4.3 HOMA-B** 9 个研究报道了治疗前后 HOMA-B 的变化,Meta 分析示有统计学异质性( $I^2 = 57\%$ ),故采用随机效应模型进行合并。结果显示:DPP4 抑制剂组提高 HOMA-B 方面明显优于  $\alpha$ 糖苷酶抑制剂组,差异有统计学意义 [ $MD = 9.22, 95\% CI (5.61, 12.84)$ ],见图 4。

**2.4.4 HOMA-IR** 10 个研究报道了治疗前后 HOMA-IR 的变化,但 1 篇研究<sup>[20]</sup>因数据不全无法纳入 Meta 分析。Meta 分析示有统计学异质性( $I^2 = 76\%$ ),故采用随机效应模型进行合并。结果显示:DPP4 抑制剂组与  $\alpha$ 糖苷酶抑制剂组在改善 HOMA-IR 方面差异无统计学意义 [ $MD = 0.13, 95\% CI (-0.17, 0.44)$ ],见图 5。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入文献	组别	样本量 (n)	年龄 (岁)	病程 (年)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	HbA1c (%)	FPG (mmol/L)	疗程(周)	干预措施	背景治疗
西格列汀										
包亚明等 <sup>[6]</sup>	E	64	50.3	—	—	7.8	9.1	24	E:西格列汀 100 mg/d	生活方式干预
	C	64	48.2	—	—	7.6	9.1		C:阿卡波糖 150 mg/d	
靳淇等 <sup>[7]</sup>	E	30	—	—	—	8.8	8.8	12	E:西格列汀 100 mg/d	生活方式干预
	C	30	—	—	—	8.6	8.7		C:阿卡波糖 150 mg/d	
李庆玲等 <sup>[8]</sup>	E	29	—	—	25.1	7.8	9.2	12	E:西格列汀 100 mg/d	生活方式干预
	C	29	—	—	25.1	7.6	8.6		C:阿卡波糖 150~300 mg/d	
吴心池等 <sup>[9]</sup>	E	30	50.5	—	25.0	9.2	10.0	12	E:西格列汀 100 mg/d	生活方式干预
	C	30	51.4	—	24.9	9.0	9.9		C:阿卡波糖 150 mg/d	
叶潇等 <sup>[10]</sup>	E	22	47.3	—	24.9	7.8	9.2	12	E:西格列汀 100 mg/d	生活方式干预
	C	18	50.5	—	24.0	7.6	8.6		C:阿卡波糖 150~300 mg/d	
周宗爱等 <sup>[11]</sup>	E	32	43.5	—	24.3	7.9	8.3	12	E:西格列汀 100 mg/d	生活方式干预
	C	32	44.2	—	23.8	7.8	8.4		C:阿卡波糖 150 mg/d	
Nakamura 等 <sup>[12]</sup>	E	24	66.6	4.8	27.8	7.0	—	12	E:西格列汀 50mg/d	生活方式+/磺脲类/二甲双胍/吡格列酮
	C	31	68.4	3.5	25.7	7.0	—		C:伏格列波糖 0.6 mg/d	
Iwamoto 等 <sup>[13]</sup>	E	163	60.8	5.1	24.5	7.8	8.3	12	E:西格列汀 50 mg/d	生活方式干预
	C	156	60.6	5.3	24.8	7.8	8.3		C:伏格列波糖 0.6 mg/d	
Mikada 等 <sup>[14]</sup>	E	14	59.2	7.6	28.8	7.5	7.5	24	E:西格列汀 50 mg/d	生活方式+/磺脲类/二甲双胍
	C	14	58.7	9.3	29.5	6.9	7.4		C:米格列醇 150 mg/d	
Kobayashi 等 <sup>[15]</sup>	E	60	—	—	—	—	—	24	E:西格列汀 50 mg/d	生活方式+格列美脲
	C	60	—	—	—	—	—		C:米格列醇 150 mg/d 或伏格列波糖 0.6 mg/d	
Yokoh 等 <sup>[16]</sup>	E	58	57.6	6.7	25.9	7.6	7.7	24	E:西格列汀 50 mg/d	生活方式+二甲双胍/吡格列酮
	C	58	59.3	6.8	26.3	7.6	7.4		C:米格列醇 150 mg/d 或伏格列波糖 0.6 mg/d	
维格列汀										
陈小平等 <sup>[17]</sup>	E	28	—	—	25.8	8.5	9.8	15	E:维格列汀 100 mg/d	生活方式干预
	C	28	—	—	25.8	8.4	9.7		C:阿卡波糖 150~300 mg/d	
潘长玉等 <sup>[18]</sup>	E	399	51.5	1.2	25.9	8.7	10.0	24	E:维格列汀 100 mg/d	生活方式干预
	C	202	51.7	1.1	25.5	8.7	10.1		C:阿卡波糖 150~300 mg/d	
Pan 等 <sup>[19]</sup>	E	441	51.8	1.2	26.4	8.6	10.0	24	E:维格列汀 100 mg/d	生活方式干预
	C	220	51.9	1.3	25.8	8.6	10.2		C:阿卡波糖 300 mg/d	
Iwamoto 等 <sup>[20]</sup>	E	188	60.3	5.1	24.8	7.5	8.9	12	E:维格列汀 100 mg/d	生活方式干预
	C	192	58	5.6	25.0	7.6	9.1		C:伏格列波糖 0.6 mg/d	
沙格列汀										
吕春风等 <sup>[21]</sup>	E	90	44	—	30	7.8	8.3	12	E:沙格列汀 5 mg/d	生活方式干预+二甲双胍
	C	90	44	—	30	7.8	8.3		C:阿卡波糖 150 mg/d	
利格列汀										
Kawamori 等 <sup>[22]</sup>	E	159	60.3	—	24.6	8.1	9.1	26	E:利格列汀 5 mg/d	生活方式干预+OAD
	C	162	58.5	—	25.7	8.0	9.1		C:伏格列波糖 0.6 mg/d	
阿格列汀										
Seino 等 <sup>[23]</sup>	E	80	59.5	7.0	24.7	7.9	—	12	E:阿格列汀 25 mg/d	生活方式干预
	C	83	59.1	5.6	25.2	8.0	—		C:伏格列波糖 0.6 mg/d	

E:试验组;C:对照组;BMI:体质指数;OAD:口服降糖药;—:无法提取数据。

**2.4.5 体质量:**7 个研究报道了治疗前后体质量的变化,但 1 篇研究<sup>[15]</sup>因数据不全无法纳入 Meta 分析。Meta 分析结果显示异质性明显( $I^2 = 82\%$ ),根据 BMI 的大小进行亚组分析。亚组分析显示:无论在正常 BMI 人群中还是在超重或肥胖人群中, $\alpha$  糖苷酶抑制剂组降低体质量的疗效均明显优于 DPP4 抑制剂组,其差异有统计学意义[ $MD = 0.72, 95\%CI (0.51, 0.94)$ ]; $MD = 1.30, 95\%CI (1.28, 1.32)$ ],见图 6。

**2.4.6 总不良反应发生率:**16 个研究报道了治疗过程中不良反应的发生情况,但 3 篇研究<sup>[6,8,15]</sup>因数据不全无法纳入 Meta 分析。结果显示:DPP4 抑制剂组总不良反应发生率低于  $\alpha$  糖苷酶抑制剂组,差异有统计学意义[ $OR = 0.49, 95\%CI (0.36, 0.66)$ ],见图 7。

**2.4.7 心血管事件发生率:**3 个研究报道了治疗过程中出现的心血管事件。Meta 分析结果显示:DPP4 抑制剂组与  $\alpha$  糖苷

酶抑制剂组在心血管事件发生率方面差异无统计学意义[ $OR = 1.83, 95\%CI (0.92, 3.66)$ ]。

**2.4.8 低血糖发生率:**16 个研究报道了治疗过程中低血糖发生情况,7 篇研究显示试验组及对照组均无低血糖事件发生,1 篇研究<sup>[15]</sup>因数据不全无法纳入 Meta 分析。结果显示:DPP4 抑制剂组与  $\alpha$  糖苷酶抑制剂组在低血糖发生率方面差异无统计学意义[ $OR = 0.97, 95\%CI (0.46, 2.07)$ ]。

**2.5 敏感性分析** 本研究中中对 HbA1c 及 FPG 进行亚组分析后显示单药治疗时仍异质性明显,虽然尝试依次排除纳入研究,但都不能明显减低  $I^2$  值。应用固定效应模型与随机效应模型分别计算并比较结果,以验证本研究结果的可靠性(表 2)。结果提示两种效应模型的数值接近,说明本研究的合并结果可靠。

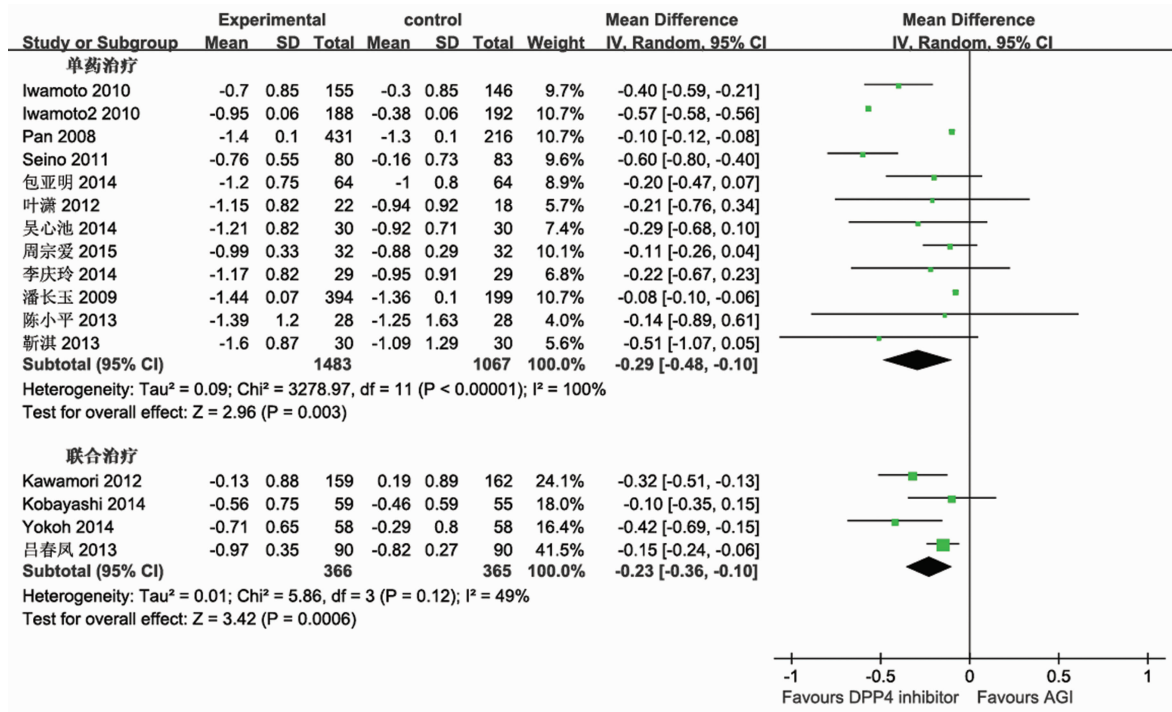


图 2 DPP4 抑制剂与 α 糖苷酶抑制剂对 HbA1c 影响的亚组分析

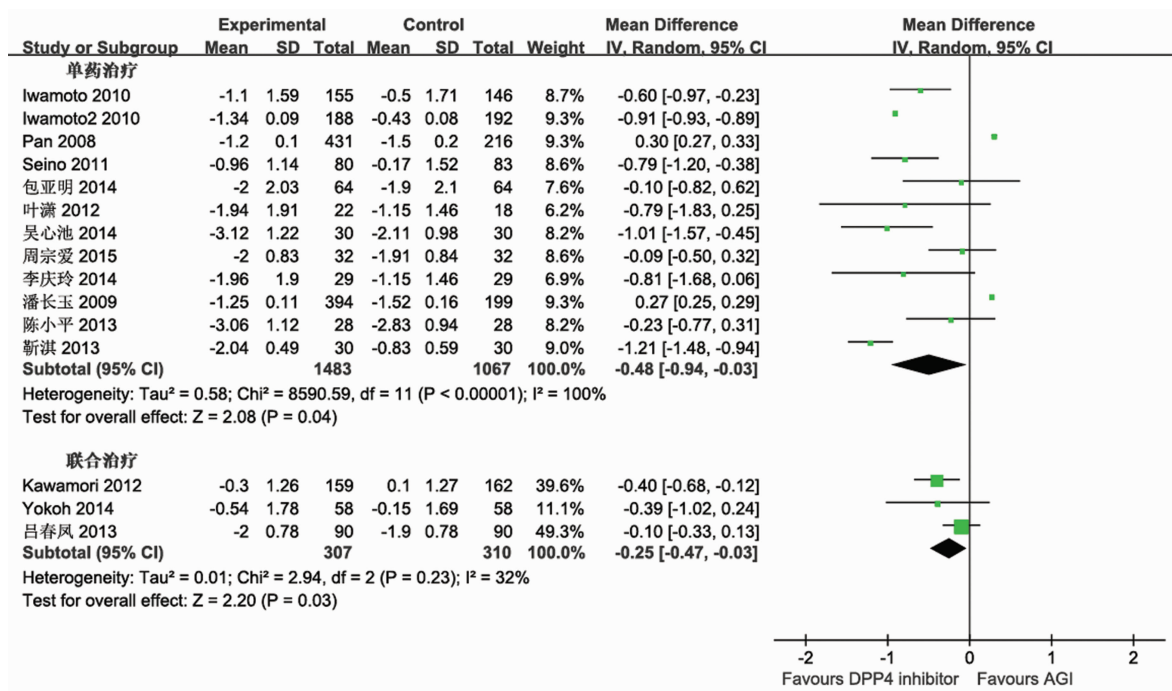


图 3 DPP4 抑制剂与 α 糖苷酶抑制剂对 FPG 影响的亚组分析

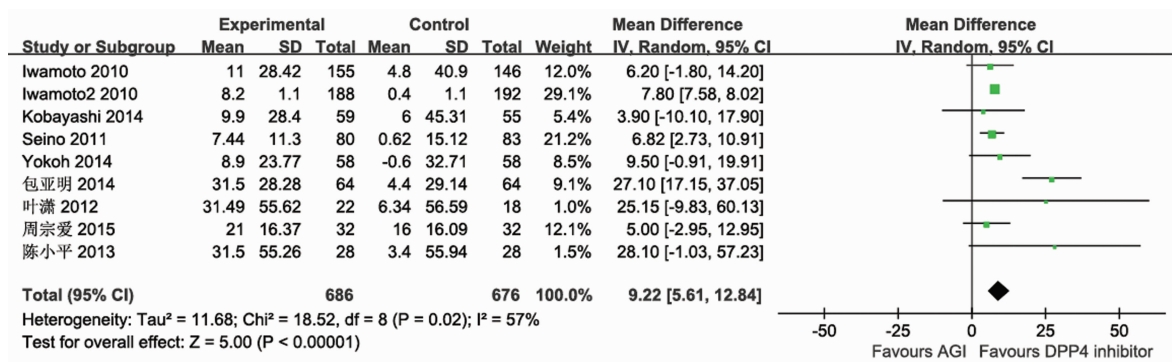


图 4 DPP4 抑制剂与 α 糖苷酶抑制剂对 HOMA-B 影响的 Meta 分析

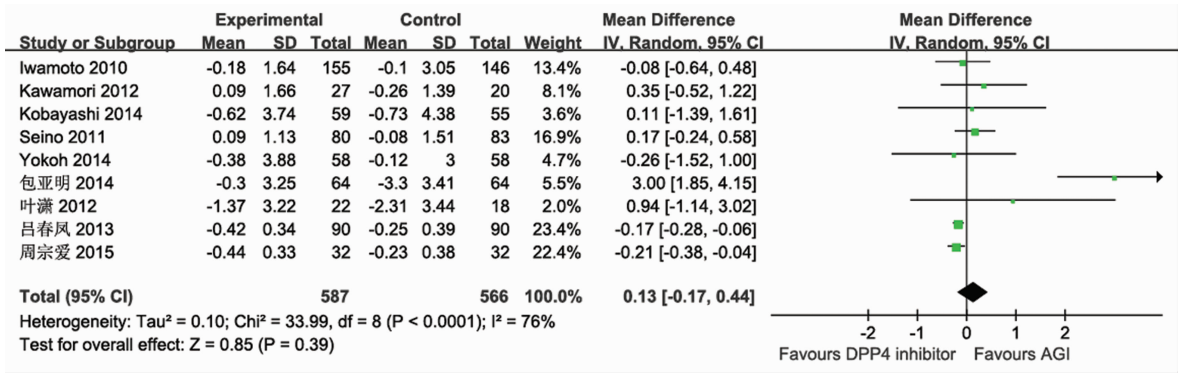


图 5 DPP4 抑制剂与 α 糖苷酶抑制剂对 HOMA-IR 影响的 Meta 分析

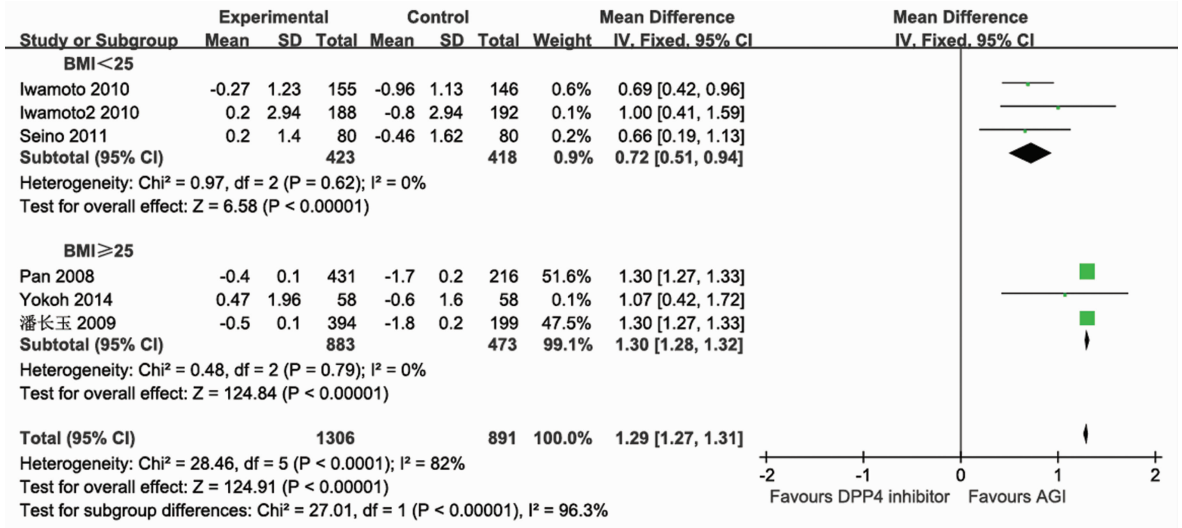


图 6 DPP4 抑制剂与 α 糖苷酶抑制剂对体质量影响的 Meta 分析

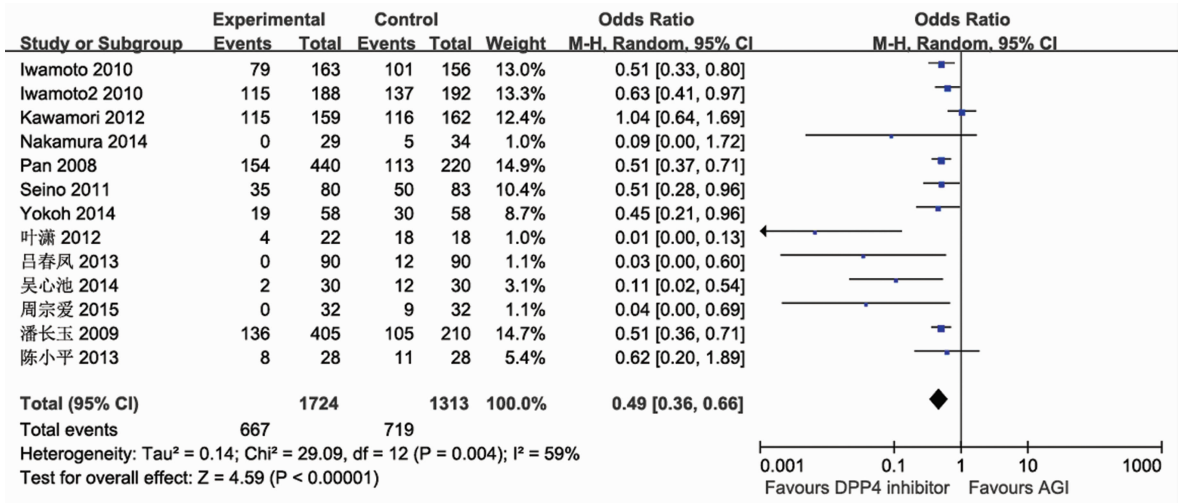


图 7 DPP4 抑制剂与 α 糖苷酶抑制剂总不良反应发生率的 Meta 分析

表 2 敏感性分析结果

结局指标	I <sup>2</sup>	固定效应模型 MD 值(95%CI)	P	随机效应模型 MD 值(95%CI)	P
HbA1C(单药治疗)	100	-0.31(-0.32, 0.30)	<0.000 01	-0.29(-0.48, -0.10)	0.003
FPG(单药治疗)	100	-0.37(-0.38, -0.35)	<0.000 01	-0.48(-0.94, -0.03)	0.040

3 讨 论

本系统评价比较了 DPP4 抑制剂与 α 糖苷酶抑制剂在不同头对头研究中有有效性、安全性的差异。结果显示:在血糖控

制方面,DPP4 抑制剂降低 HbA1C、FPG 的疗效均优于 α 糖苷酶抑制剂;在改善胰岛功能方面,DPP4 抑制剂能显著提高 HOMA-B,改善 HOMA-IR 方面,两者差异无统计学意义;对

体质量影响方面,α糖苷酶抑制剂优于 DPP4 抑制剂。治疗过程中最常见的不良反应为胃肠道副作用如腹胀、腹部不适、腹泻、便秘等,还有上呼吸道感染等,患者均可耐受,且 DPP4 抑制剂总不良反应发生率低于 α糖苷酶抑制剂;心血管不良事件发生率及低血糖发生率方面,两者差异无统计学意义。

DPP4 抑制剂与 α糖苷酶抑制剂不同的降糖机制,可能导致了两者降糖效果的差异。DPP4 抑制剂通过双细胞双激素双向调控机制,可兼顾空腹及餐后血糖。而 α糖苷酶抑制剂通过延缓碳水化合物的吸收,着重于餐后血糖的控制。而两者服药方式的不同也有可能导致这个差异。DPP4 抑制剂大多一天一次口服,患者依从性良好。而 α糖苷酶抑制剂如阿卡波糖需要随餐嚼服,可能会有服药方式的错误或漏服发生,从而削弱了其降糖作用。

DPP4 抑制剂与 α糖苷酶抑制剂均可提高 HOMA-B。DPP4 抑制剂主要是通过抑制二肽基肽酶-4 的活性,减少体内 GLP-1 的降解,同时可增加胰岛 B 细胞数量,葡萄糖依赖性的促进胰岛素分泌,而 α糖苷酶抑制剂并不直接影响胰岛 B 细胞功能,也不直接促进胰岛素分泌,因此 DPP4 抑制剂改善和保护胰岛 B 细胞功能更为显著。

既往有研究提出 DPP4 抑制剂对体质量的作用基本为中性<sup>[4,24]</sup>。而本研究也证实 α糖苷酶抑制剂的减重效果明显优于 DPP4 抑制剂。这有可能是由于 α糖苷酶抑制剂的胃肠道反应更多,从而使体质量下降所致;而 Mccarty 等<sup>[25]</sup>提出阿卡波糖对体质量的作用与阿卡波糖刺激肠道分泌 GLP-1 有关。

DPP4 抑制剂与 α糖苷酶抑制剂总不良反应发生率的差异主要表现在 α糖苷酶抑制剂导致的胃肠道不良反应更多。3 篇文章报道了心血管不良事件,2 篇指出为心悸,另外 1 篇未指出其他具体的表现。研究中均未报道有严重低血糖事件发生,多数为低血糖症状出现。

本系统评价的局限性:本系统评价除 3 篇研究<sup>[8,10,18]</sup>外,其余研究均固定日总量比较 DPP4 抑制剂与 α糖苷酶抑制剂的有效性及其安全性。由于受原始资料的限制,无法对两者不同剂量分别进行亚组分析。本系统评价纳入研究的随访时间均较短,且缺乏与患者生存质量密切相关的终点指标的报道;纳入的 18 篇文献研究对象为中国人或日本人,缺乏两种药物在欧美人群中使用的报告,故可能导致选择偏倚。

综上所述,DPP4 抑制剂较 α糖苷酶抑制剂能更有效控制血糖,改善胰岛功能,总体不良反应少,低血糖发生率低,安全性良好,但 α糖苷酶抑制剂对减重更有优势。然而,这两类药物长期的有效性和安全性仍需要开展更多的大样本前瞻性临床试验加以验证。

## 参考文献

[1] IDF Diabet Atlas Grp. Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas; Estimates for the year 2013[J]. *Diabetes Res Clin Pract*,2015,109(3):461-465.

[2] Yang WY, Lu JM, Weng JP, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. *New England Journal of Medicine*,2010,362(12):1090-1101.

[3] Cai X, Han X, Luo Y, et al. Comparisons of the efficacy of alpha glucosidase inhibitors on type 2 diabetes patients between Asian and Caucasian [J]. *PLoS One*, 2013, 8

(11):e79421.

[4] Cai X, Han X, Luo Y, et al. Efficacy of dipeptidyl - peptidase-4 inhibitors and impact on β-cell function in Asian and Caucasian type 2 diabetes mellitus patients: A meta-analysis[J]. *J Diabetes*,2015,7(3):347-359.

[5] Higgins J, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5*[Z],2011.

[6] 包亚明,陈干明. 阿卡波糖与西格列汀治疗 2 型糖尿病的疗效及对胃肠道相关激素的影响[J]. *实用药物与临床*,2014,17(8):966-969.

[7] 靳淇,陈海燕,孔俭. DPP-4 抑制剂西格列汀对 2 型糖尿病患者的治疗作用[J]. *中国老年学杂志*,2013,33(17):4105-4106.

[8] 李庆玲. 西格列汀与阿卡波糖对初发 2 型糖尿病的疗效比较和胃肠道相关激素的影响研究[J]. *糖尿病新世界*,2014,11(18):3-4.

[9] 吴心池,唐伟,方铭,等. 西格列汀和阿卡波糖对初发 2 型糖尿病降糖作用的比较[J]. *中国社区医师*,2014(21):15-16.

[10] 叶潇. 西格列汀与阿卡波糖对初发 2 型糖尿病的疗效比较和胃肠道相关激素的影响研究[J]. *南方医科大学*,2012,20(8):4252-4259.

[11] 周宗爱,陈年由,汤智越,等. 西格列汀治疗 2 型糖尿病的临床疗效及其对血清葡萄糖转运蛋白 4 的影响[J]. *中国临床药理学杂志*,2015,31(7):491-494.

[12] Nakamura K, Oe H, Kihara H, et al. DPP-4 inhibitor and alpha-glucosidase inhibitor equally improve endothelial function in patients with type 2 diabetes: EDGE study [J]. *Cardiovasc Diabetol*,2014,13(1):110.

[13] Iwamoto Y, Tajima N, Kadowaki T, et al. Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy compared with voglibiose in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind trial[J]. *Diabetes Obes Metab*,2010,12(7):613-622.

[14] Mikada A, Narita T, Yokoyama H, et al. Effects of miglitol, sitagliptin, and initial combination therapy with both on plasma incretin responses to a mixed meal and visceral fat in over-weight Japanese patients with type 2 diabetes. "The MASTER randomized, controlled trial"[J]. *Diabetes Res Clin Pract*,2014,106(3):538-547.

[15] Kobayashi K, Yokoh H, Sato Y, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin compared with alpha-glucosidase inhibitor in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled on sulfonylurea alone (Success-2): a multicenter, randomized, open-label, non-inferiority trial[J]. *Diabetes Obes Metab*,2014,16(8):761-765.

[16] Yokoh H, Kobayashi K, Sato Y, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin compared with alpha-glucosidase inhibitor in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin or pioglitazone alone (Study(下转第 3687 页))

77 Suppl 1;S238-242.

- [3] 易维京. 心衰标志物 NT-proBNP 高效免疫传感器检测的关键技术研究[Z],2011.
- [4] Liang W, Li Y, Zhang B, et al. A novel microfluidic immunoassay system based on electrochemical immunosensors: an application for the detection of NT-proBNP in whole blood[J]. *Biosens Bioelectron*, 2012, 31(1):480-485.
- [5] 毛燕群. 快速灵敏检测 HCV 核心抗原的免疫新方法及其性能分析[J]. *重庆医学*, 2012, 41(7):701-703.
- [6] Zhuo Y, Yi WJ, Lian WB, et al. Ultrasensitive electrochemical strategy for NT-proBNP detection with Gold nanochains and horseradish peroxidase complex amplification[J]. *Biosens Bioelectron*, 2011, 26(5):2188-2193.
- [7] Yu S, Zou G, Wei Q. Ultrasensitive electrochemical immunosensor for quantitative detection of tumor specific growth factor by using Ag@CeO<sub>2</sub> nanocomposite as labels, *Talanta*[Z], 2016:11-17.
- [8] Zhang H, Ma L, Li P, et al. A novel electrochemical immunosensor based on nonenzymatic Ag@Au-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoelectrocatalyst for protein biomarker detection[J]. *Biosens Bioelectron*, 2016, 85:343-350.
- [9] 逯岭松, 刘蓓, 马霄, 等. 电化学免疫传感器超灵敏检测髓过氧化物酶的研究[J]. *重庆医学*, 2015, 44(36):5109-5111.
- [10] Zhang A, Xiang H, Zhang X, et al. A novel sandwich elec-

trochemiluminescence immunosensor for ultrasensitive detection of carbohydrate antigen 19-9 based on immobilizing luminol on Ag@BSA core/shell microspheres[J]. *Biosens Bioelectron*, 2016, 75:206-212.

- [11] Li Y, Zhang Z, Zhang Y, et al. Nitidine chloride-assisted bio-functionalization of reduced graphene oxide by bovine serum albumin for impedimetric immunosensing[J]. *Biosens Bioelectron*, 2016, 79:536-542.
- [12] Gustavo A, Ailis T. Ultrasensitive and real-time detection of proteins in blood using a potentiometric carbon-nanotubeaptasensor[J]. *Biosens Bioelectron*, 2013, 41:366-371.
- [13] Abdulazeez T. Synthesis and utilization of carbon nanotubes for fabrication of electrochemical biosensors[J]. *Materials Research Bulletin*, 2016, 73:308-350.
- [14] Chen Y, Zou M, Qi C, et al. Immunosensor based on magnetic relaxation switch and biotin-streptavidin system for the detection of Kanamycin in milk[J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2013, 39(1):112-117.
- [15] Hu CM, Dou WC, Zhao GY. Enzyme immunosensor based on Gold nanoparticles electroposition and Streptavidin-biotin system for detection of *S. pullorum* / *S. gallinarum* [J]. *Electrochim Acta*, 2014, 117:239-245.

(收稿日期:2016-03-11 修回日期:2016-05-26)

(上接第 3683 页)

for an Ultimate Combination Therapy to Control Diabetes with Sitagliptin-1): A multicenter, randomized, open-label, non-inferiority trial[J]. *J Diabetes Investig*, 2015, 6(2):182-191.

- [17] 陈小平, 齐昆青, 程团结, 等. 维格列汀与阿卡波糖对 2 型糖尿病患者降血糖的临床疗效比较[J]. *河南医学研究*, 2013, 22(2):208-210.
- [18] 潘长玉, 姬秋和, 杨文英, 等. 2 型糖尿病患者维格列汀与阿卡波糖单药治疗的比较研究-24 周多中心、随机、双盲、双模拟、阳性对照试验[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2009, 25(4):386-390.
- [19] Pan C, Yang W, Barona JP, et al. Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial[J]. *Diabetic Medicine*, 2008, 25(4):435-441.
- [20] Iwamoto Y, Kashiwagi A, Yamada N, et al. Efficacy and safety of vildagliptin and voglibose in Japanese patients with type 2 diabetes: a 12-week, randomized, double-blind, active-controlled study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12(8):700-708.
- [21] 吕春风, 于珮, 周赛君, 等. 沙格列汀联合二甲双胍对新诊断 2 型糖尿病患者的疗效及安全性[J]. *中华糖尿病杂*

志, 2013, 5(12):759-762.

- [22] Kawamori R, Inagaki N, Araki E, et al. Linagliptin monotherapy provides superior glycaemic control versus placebo or voglibose with comparable safety in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo and active comparator-controlled, double-blind study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14(4):348-357.
- [23] Seino Y, Fujita T, Hiroi S, et al. Efficacy and safety of alogliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, dose-ranging comparison with placebo, followed by a long-term extension study [J]. *Curr Med Res Opin*, 2011, 27(9):1781-1792.
- [24] Karasik A, Aschner P, Katzeff H, et al. Sitagliptin, a DPP-4 inhibitor for the treatment of patients with type 2 diabetes: a review of recent clinical trials[J]. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(2):489-496.
- [25] Mccarty MF, Dinicolantonio JJ. Acarbose, lente carbohydrate, and prebiotics promote metabolic health and longevity by stimulating intestinal production of GLP-1[J]. *Open heart*, 2015, 2(1):e000205.

(收稿日期:2016-02-21 修回日期:2016-04-06)