

2016 年度重庆市出版专项资金资助项目

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.02.019

## Dulaglutide 治疗 2 型糖尿病有效性和安全性的 Meta 分析

余 彬<sup>1</sup>,冯碧敏<sup>2</sup>,易凡琪<sup>1</sup>,钟小燕<sup>2</sup>,黄厚强<sup>3</sup>,黄毅岚<sup>2△</sup>

(1. 西南医科大学药学院,四川泸州 646000;2. 西南医科大学附属医院药剂科,四川泸州 646000;  
3. 西南医科大学护理学院,四川泸州 646000)

**[摘要]** 目的 评价 Dulaglutide 治疗 2 型糖尿病的有效性和安全性。方法 计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、OVID、Medline、Embase、知网、万方、维普等数据库,按 Cochrane 系统评价的方法评价纳入研究的质量,并使用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 10 项研究,6 699 例患者。Meta 分析结果显示,Dulaglutide 在降低糖化血红蛋白(HbA1c)[阳性对照组:均数差(MD)=−0.32,95%CI(−0.42,−0.22), $P<0.01$ ;安慰剂:MD=−1.07,95%CI(−1.16,−0.99), $P<0.01$ ]、空腹血糖(FPG)[阳性对照组:MD=−0.60,95%CI(−0.84,−0.36), $P<0.01$ ;安慰剂:MD=−1.86,95%CI(−1.88,−1.84), $P<0.01$ ]、体质量方面[阳性对照组:MD=−0.95,95%CI(−1.69,−0.21), $P=0.010$ ;安慰剂:MD=−1.31,95%CI(−2.13,−0.49), $P=0.002$ ]优于阳性对照组或安慰剂。安全性方面,Dulaglutide 与阳性对照组及安慰剂相比,低血糖发生风险和总不良反应发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 Dulaglutide 治疗 2 型糖尿病安全有效。

**[关键词]** 糖尿病,2 型;Dulaglutide;Meta 分析

**[中图分类号]** R587.1

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2017)02-0207-04

### Effects and safety of dulaglutide for treatment type 2 diabetes mellitus: a meta analysis

Yu Bin<sup>1</sup>,Feng Bimin<sup>2</sup>,Yi Fanqi<sup>1</sup>,Zhong Xiaoyan<sup>2</sup>,Huang Houqiang<sup>3</sup>,Huang Yilan<sup>2△</sup>

(1. School of Pharmacy, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 2. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China;  
3. School of Nursing, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the effect and safety of dulaglutide for the treatment type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** The databases of Cochrane, Pubmed, OVID, Medline, Embase, CNKI, Wanfang and VIP were searched to collect the literature on randomized controlled trials (RCTs) of Dulaglutide in treating T2DM. The reviewer assessed the quality of the literature according to the Cochrane Handbook, and conducted meta analysis with RevMan 5.2 software. **Results** Ten RCTs involving 6 699 patients were included. The meta analysis results showed that dulaglutide significantly reduced HbA1c[positive control group: MD=−0.32,95%CI(−0.42,−0.22), $P<0.01$ ; placebo: MD=−1.07,95%CI(−1.16,−0.99), $P<0.01$ ], FPG[positive control group: MD=−0.60,95%CI(−0.84,−0.36), $P<0.01$ ; placebo: MD=−1.86,95%CI(−1.88,−1.84), $P<0.01$ ] and body weight[positive control group: MD=−0.95,95%CI(−1.69,−0.21), $P=0.010$ ; placebo: MD=−1.31,95%CI(−2.13,−0.49), $P=0.002$ ]. In the aspect of safety, the risk of hypoglycaemia and the incidence of total adverse reactions in the dulaglutide group was similar to the placebo group and positive control group( $P>0.05$ ). **Conclusion** Dulaglutide is safe and effective for treating T2DM.

**[Key words]** diabetes, type 2; Dulaglutide; meta analysis

近年来,在 2 型糖尿病(T2DM)的治疗方面,越来越多的学者从研究传统的降糖药物转移到了以胰高血糖素样肽-1(GLP-1)为代表的胃肠激素多肽样药物。GLP-1 是由 L 细胞产生的肠促胰岛素,L 细胞分布于人体内的末段空肠、回肠、结肠,能根据体内血糖的高低,按需促进胰岛素分泌或抑制胰高血糖素产生,并可通过抑制胃排空和增加饱腹感来抑制食欲和减少食物的摄入,以及可能增加  $\beta$  细胞新生和抑制  $\beta$  细胞凋亡等。因此 GLP-1 及其类似药物的临床应用,使得 T2DM 的治疗获得突破性进展。目前,已被美国 FDA 批准的 GLP-1 受体激动剂有 5 个,其中 Dulaglutide 于 2014 年 9 月 18 日被批准,推荐用量为每周 1 次,每次 0.75 mg 或 1.50 mg<sup>[1]</sup>。本研究拟采用系统评价的方法对国内外使用 Dulaglutide 治疗 T2DM 的随机对照试验(RCT)进行分析,以期为其治疗 T2DM 提供循证依据。

### 1 资料与方法

#### 1.1 纳入与排除标准

**1.1.1 研究设计** Dulaglutide 治疗 T2DM 的所有 RCT,不受发表年限、发表语言限制。

**1.1.2 纳入对象** 按美国糖尿病协会(ADA)或 WHO 诊断标准,确诊为 T2DM 患者,且不受性别、病程及种族限制,并排除心、肝、肾功能异常,妊娠和哺乳期患者。

**1.1.3 干预措施** 试验组:Dulaglutide;对照组:阳性对照药物及安慰剂。

**1.1.4 结局指标** 主要结局指标:糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)、体质量、低血糖;次要结局指标:其他不良反应。

**1.1.5 排除标准** 排除综述、药代药动学试验、健康受试者试验、交叉试验研究和重复发表文献。

**1.2 检索策略** 计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、OVID、Medline、Embase、知网、万方、维普等数据库,手工检索 ADA 会议文献、纳入文献的参考文献,同时检索 Clinicaltrials、谷歌等网站,检索时间截止为 2015 年 12 月 1 日。检索词:Du-

laglutide, LY2189265, Trulicity, T2DM, type 2 diabetes, random control trial, random; 中文检索词包括度拉鲁肽、度拉糖肽、2 型糖尿病、随机对照试验、随机试验。

1.3 数据提取 由 2 名研究人员独立对纳入文献进行数据提取,提取数据包括第一作者及发表年限、HbA1c 基线、体质量基线水平、背景治疗、年龄、治疗周期及结局指标。

1.4 文献质量评价 采用 Cochrane 协作网提供的偏倚风险评估标准对纳入文献进行方法学质量评价,并结合 Jadad 量表对文献质量进行评分。包括:(1)随机方法是否正确;(1)是否进行分配隐藏;(2)是否采用盲法;(3)是否报告失访和退出例数;(4)是否存在选择性报道;(5)是否对有效性指标进行意向性分析(ITT)。其中随机、分配隐藏和双盲分别占 2 分;退出或失访描述为 1 分;未进行描述者为 0 分,若总分在 4 分以下提示该文献质量较低。

1.5 统计学处理 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.2 软件对数据进行 Meta 分析。采用  $\chi^2$  检验对纳入的研究进行同质性检验,若  $P<0.1$ ,  $I^2>50\%$ ,认为各研究间有统计学异质性,采用随机效应模型分析;反之采用固定效应模型。对连续性变量采用均数差(MD)为效应量,分类变量采用相对危险

度(RR)为效应量,区间估计采用 95%CI,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 文献检索结果 最初检索得到 92 篇相关文献,通过阅读题目、摘要及全文后,最后纳入 10 篇文献,共计 6 699 例 T2DM 患者。纳入文献的筛选流程见图 1,纳入研究特征见表 1。

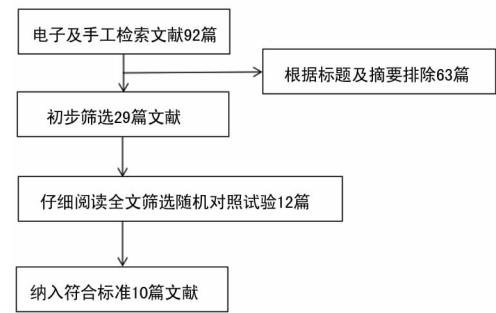


图 1 纳入文献的筛选流程

表 1 纳入研究的基本特征(MEAN±SD)

文献	干预措施	研究例数 (n)	年龄 ( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	HbA1c 基线水平 ( $\bar{x}\pm s$ ,%)	FPG 基线水平 ( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	体质量基线水平 ( $\bar{x}\pm s$ ,kg)	BMI 基线水平 ( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	背景治疗	疗程 (周)
Nauck 2014 <sup>[2]</sup>	DULA 1.5 mg q. w. d	301	54.0±10.0	8.1±1.1	9.8±3.3	87.0±17.0	31.0±5.0	饮食锻炼、二甲双胍等	26
	DULA 0.75 mg q. w. d	297	54.0±10.0	8.2±1.1	9.7±3.0	86.0±18.0	31.0±4.0		
	SITA qd	311	54.0±10.0	8.1±1.1	9.6±2.8	86.0±17.0	31.0±4.0		
	PBO	176	55.0±9.0	8.1±1.1	9.9±3.2	87.0±17.0	31.0±4.0		
Ümpierrez 2014 <sup>[3]</sup>	DULA 1.5 mg q. w. d	269	56.0±10.0	7.6±0.9	9.1±2.8	92.7±18.8	34.0±6.0	饮食锻炼	26
	DULA 0.75 mg q. w. d	270	56.0±11.0	7.6±0.9	8.9±2.6	91.8±18.7	33.0±6.0		
	MET qd	268	55.0±10.0	7.6±0.8	8.9±2.4	92.4±19.2	33.0±5.0		
Grunberger 2012 <sup>[4]</sup>	DULA 1.5 mg q. w. d	29	57.9±7.9	7.3±0.4	—	85.5±18.6	31.0±4.3	二甲双胍或其他降糖药	12
	PBO	32	55.0±9.3	7.4±0.6	—	90.9±18.9	32.1±5.2		
Dungan 2014 <sup>[5]</sup>	DULA 1.5 mg q. w. d	299	56.5±9.3	8.1±0.8	9.3±2.2	93.8±18.2	33.5±5.1	二甲双胍	26
	LIRA qd	300	56.8±9.9	8.1±0.8	9.2±2.3	94.4±19.0	33.6±5.2		
Weinstock 2015 <sup>[6]</sup>	DULA 1.5 mg q. w. d	304	54.0±10.0	8.1±1.1	—	87.0±17.0	31.0±5.0	二甲双胍	104
	DULA 0.75 mg q. w. d	302	54.0±10.0	8.2±1.1	—	86.0±18.0	31.0±4.0		
	SITA qd	315	54.0±10.0	8.1±1.1	—	86.0±17.0	31.0±4.0		
Wysham 2014 <sup>[7]</sup>	DULA 1.5 mg q. w. d	279	56.0±10.0	8.1±1.3	9.0±3.1	96.0±20.0	33.0±5.0	二甲双胍、吡格列酮	26
	DULA 0.75 mg q. w. d	280	59.0±9.0	8.1±1.2	8.3±2.8	96.0±21.0	33.0±6.0		
	EXEN bid	276	55.0±10.0	8.1±1.3	9.1±3.0	97.0±19.0	33.6±5.4		
	PBO	141	55.0±10.0	8.1±1.3	9.2±3.0	94.0±19.0	33.0±6.0		
Terauchi 2014 <sup>[8]</sup>	DULA 0.75 mg q. w. d	35	52.2±7.8	8.0±0.6	8.7±1.4	75.8±10.8	27.1±3.7	饮食锻炼、二甲双胍	12
	PBO	37	51.7±9.7	8.0±0.6	8.9±1.8	76.4±15.9	27.4±4.5		
Giorgino 2015 <sup>[9]</sup>	DULA 1.5 mg q. w. d	273	56.2±9.8	8.2±1.0	9.2±2.7	85.1±17.9	31.2±5.2	二甲双胍、格列美脲	78
	DULA 0.75 mg q. w. d	272	56.6±9.3	8.1±1.0	9.0±2.7	86.2±18.2	31.5±5.4		
	INGL qd	262	57.2±9.4	8.1±1.0	9.1±2.7	87.7±20.0	32.0±5.8		
Blonde 2015 <sup>[10]</sup>	DULA 1.5 mg q. w. d	295	58.9±9.6	8.5±1.1	—	91.0±18.2	32.0±5.1	赖脯人胰岛素	52
	DULA 0.75 mg q. w. d	293	59.3±9.0	8.4±1.0	—	91.2±18.0	33.1±5.1		
	INGL qd	296	59.9±9.1	8.5±1.0	—	90.8±18.9	32.4±5.3		
Miyagawa 2015 <sup>[11]</sup>	DULA 0.75 mg q. w. d	280	57.2±9.6	8.1±0.8	9.4±1.9	71.3±12.5	25.6±3.6	黄酰脲类或二甲双胍类	26
	LIRA qd	137	57.9±10.4	8.0±0.9	9.0±1.9	70.2±12.5	25.5±3.5		
	PBO	70	57.7±8.3	8.2±0.8	9.6±2.2	69.3±11.6	25.2±3.2		

—,无数据;SITA,西格列汀;LIRA,利拉鲁肽;MET,二甲双胍;EXEN,艾塞那肽;DULA,Dulaglutide;INGL,甘精胰岛素;PBO,安慰剂;q. w. d,1 周 1 次;qd,1 天 1 次;bid,1 天 2 次;饮食锻炼,患者保持良好的饮食习惯和必要的体育锻炼。

2.2 纳入研究的质量评价 纳入 10 篇文献<sup>[2-11]</sup>中,Jadad 量表评分为 7 分的有 3 篇<sup>[3,6,11]</sup>,5 分的有 7 篇<sup>[2,4-5,7-10]</sup>,纳入的文献总体研究质量较高,见表 2。

表 2 纳入研究的质量评价表

研究	序列产生	分配隐藏	盲法实施	ITT	退出/失访	Jada 评分(分)
Nauck 2014 <sup>[2]</sup>	正确	不清楚	双盲	不清楚	是	5
Umpierrez 2014 <sup>[3]</sup>	正确	正确	双盲	不清楚	是	7
Grunberger 2014 <sup>[4]</sup>	正确	不清楚	双盲	不清楚	是	5
Dungan 2014 <sup>[5]</sup>	正确	正确	开放性	不清楚	是	5
Weinstock 2015 <sup>[6]</sup>	正确	正确	双盲	不清楚	是	7
Wysham 2014 <sup>[7]</sup>	正确	正确	不清楚	不清楚	是	5
Terauchi 2014 <sup>[8]</sup>	提及未描述	不清楚	双盲	不清楚	是	5
Giorgino 2015 <sup>[9]</sup>	正确	正确	不清楚	不清楚	是	5
Blonde 2015 <sup>[10]</sup>	正确	正确	不清楚	不清楚	是	5
Miyagawa 2015 <sup>[11]</sup>	正确	正确	双盲	不清楚	是	7

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 HbA1c 与阳性对照组及安慰剂比较,Dulaglutide 均可显著降低 HbA1c[阳性对照组:MD=−0.32,95%CI

(−0.42,−0.22), $P<0.01$ ;安慰剂:MD=−1.07,95%CI(−1.16,−0.99), $P<0.01$ ],见图 2、3。  
2.3.2 体质量 与阳性对照组及安慰剂比较,Dulaglutide 均可明显降低体质量[阳性对照组:MD=−0.95,95%CI(−1.69,−0.21), $P=0.010$ ;安慰剂:MD=−1.31,95%CI(−2.13,−0.49), $P=0.002$ ].  
2.3.3 FPG 与阳性对照组及安慰剂比较,Dulaglutide 均可显著降低 FPG[阳性对照组:MD=−0.60,95%CI(−0.84,−0.36), $P<0.01$ ;安慰剂:MD=−1.86,95%CI(−1.88,−1.84), $P<0.01$ ].  
2.3.4 低血糖事件 10 个研究<sup>[2-11]</sup>均报道了 Dulaglutide 治疗过程中低血糖事件的发生率,Meta 分析结果显示,Dulaglutide 与阳性对照组及安慰剂比较,低血糖风险均差异无统计学意义[阳性对照组:RR=1.22,95%CI(1.00,1.48), $P=0.05$ ;安慰剂:RR=2.43,95%CI(0.80,7.38), $P=0.12$ ].  
2.3.5 其他不良反应 纳入的 10 个研究<sup>[2-11]</sup>均报道了治疗过程中不良反应的发生情况。Dulaglutide 组分别与阳性对照组及安慰剂相比,总的不良反应发生率、泌尿系统感染、胃肠道功能紊乱(恶心、呕吐、便秘、腹泻等)、神经系统疾病(头昏、头痛等)、心血管疾病(心绞痛、冠心病等)的发生率均差异无统计学意义( $P<0.05$ )。Meta 分析结果见表 3。

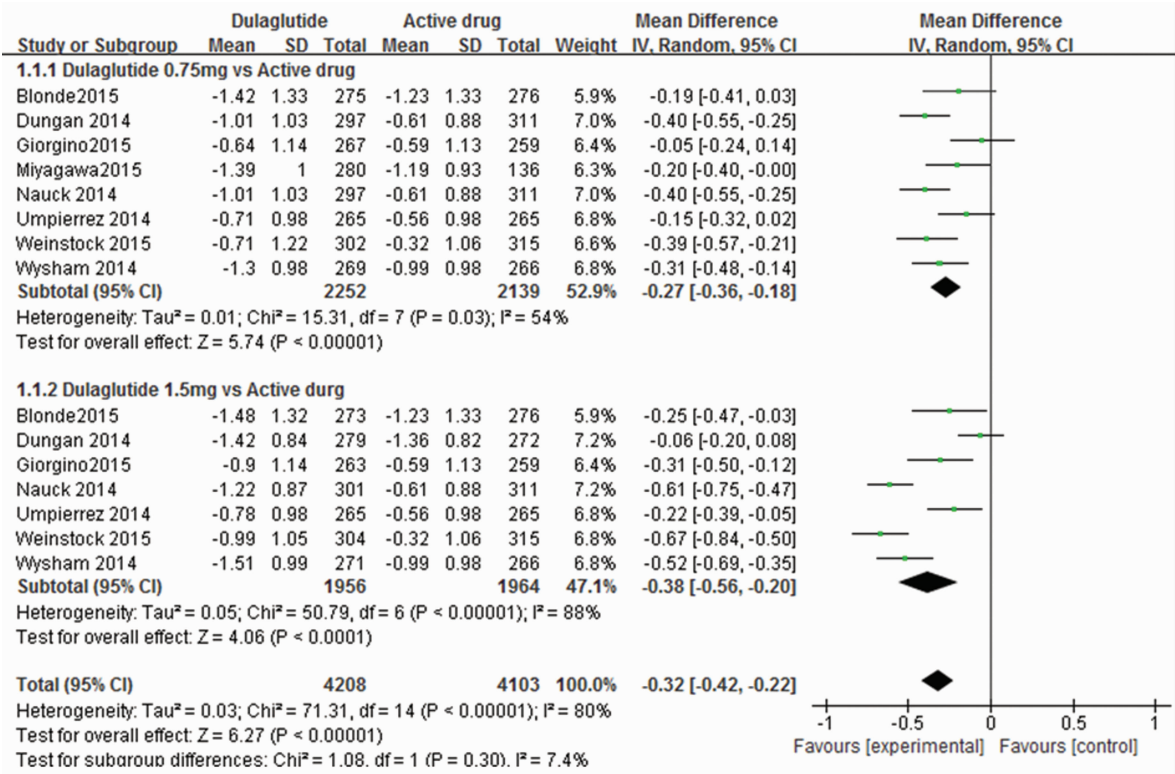


图 2 Dulaglutide 与阳性对照组比较对 HbA1c 影响的 Meta 分析

表 3 其他不良反应事件 Meta 分析结果

结局指标	干预措施	Dulaglutide 0.75 mg				Dalaglutide 1.5 mg			
		患者数量(n)	RR(95%CI)	P	I <sup>2</sup>	患者数量(n)	RR(95%CI)	P	I <sup>2</sup>
不良反应事件发生率	Dulaglutide vs. 安慰剂	39	0.75(0.48,1.19)	0.22	0	50	0.95(0.62,1.47)	0.83	49
	Dulaglutide vs. 阳性对照组	164	0.85(0.70,1.04)	0.11	0	163	0.85(0.70,1.04)	0.12	44
尿路感染	Dulaglutide vs. 安慰剂	24	1.03(0.53,1.99)	0.93	0	22	0.93(0.47,1.82)	0.83	0

续表 3 其他不良反应事件 Meta 分析结果

结局指标	干预措施	Dulaglutide 0.75 mg				Dulaglutide 1.5 mg			
		患者数量(n)	RR(95%CI)	P	I <sup>2</sup>	患者数量(n)	RR(95%CI)	P	I <sup>2</sup>
胃肠道系统疾病	Dulaglutide vs. 阳性对照组	87	1.23(0.90,1.67)	0.20	0	81	1.20(0.87,1.64)	0.26	0
	Dulaglutide vs. 安慰剂	296	1.37(0.90,2.08)	0.14	68	247	1.23(0.28,5.49)	0.78	98
	Dulaglutide vs. 阳性对照组	736	1.32(0.93,1.86)	0.12	93	896	1.68(1.01,2.80)	0.05	97
神经系统疾病	Dulaglutide vs. 安慰剂	51	1.20(0.75,1.91)	0.45	0	58	1.36(0.85,2.17)	0.20	22
	Dulaglutide vs. 阳性对照组	169	0.87(0.71,1.06)	0.16	61	178	0.90(0.75,1.10)	0.31	26
心血管疾病	Dulaglutide vs. 安慰剂	14	0.62(0.32,1.19)	0.15	63	17	0.63(0.32,1.23)	0.18	0
	Dulaglutide vs. 阳性对照组	31	0.63(0.40,1.00)	0.05	43	40	0.86(0.57,1.29)	0.06	44

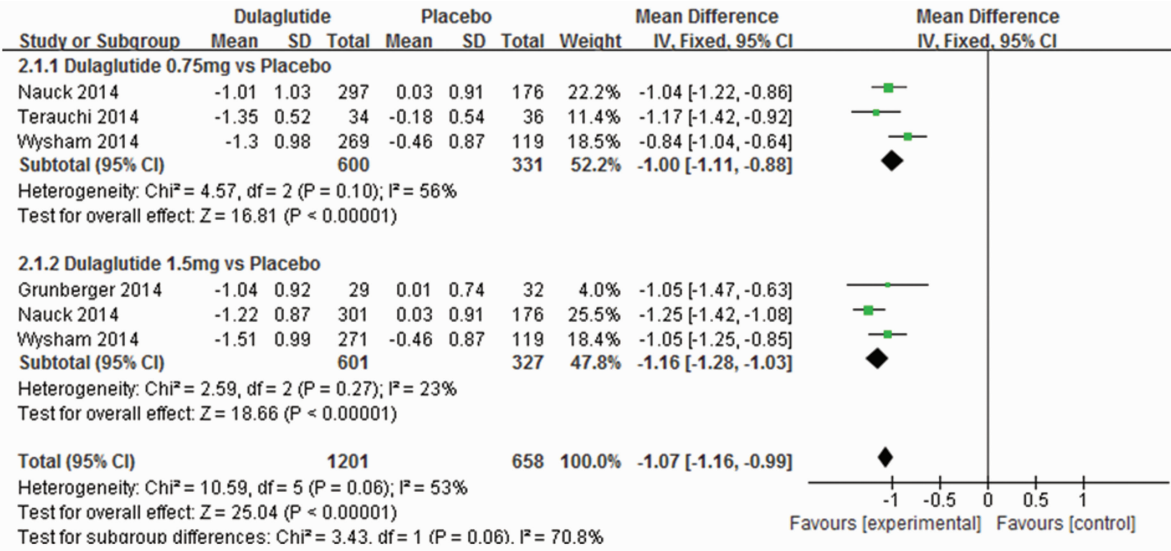


图 3 Dulaglutide 与安慰剂比较对 HbA1c 影响的 Meta 分析

3 讨 论

2015 年世界糖尿病大会上最新发布的第 7 版糖尿病概览中表明,世界范围内共有 4.15 亿成年人患有糖尿病,而我国糖尿病患者人数已超过印度,达 1.14 亿,成为糖尿病第一大国,其中 T2DM 占了绝大多数。肥胖是 T2DM 的重要诱因之一,可引起胰岛素抵抗和心脑血管疾病,美国糖尿病学会(ADA)2016 指南推荐超质量/肥胖的 T2DM 患者应用药物治疗时,应尽可能选择有助减质量或对体质量无影响的药物<sup>[12]</sup>。DPP-4 抑制剂对体质量中性,胰岛素促泌剂、噻唑烷二酮和胰岛素则可能导致体质量增加;二甲双胍、α 糖苷酶抑制剂、钠葡萄糖协同转运蛋白抑制剂有助于减重。Dulaglutide 是 GLP-1 类似物,它延缓胃排空,通过中枢性的食欲抑制来减少进食量。本研究系统评价结果显示 Dulaglutide 不仅可降糖,还对 T2DM 患者体质量有减轻作用,Dulaglutide 对于超质量/肥胖的 T2DM 无疑是一个新的选择。

在安全性方面,Dulaglutide 组在治疗过程中发生的不良反应均轻微可耐受。由于 Dulaglutide 葡萄糖浓度依赖性降低血糖,故其低血糖发生风险低,本研究系统评价结果显示 Dulaglutide 组与阳性药物及安慰剂相比低血糖风险相似。

2015 年美国糖尿病学会和欧洲糖尿病研究学会(ADA/EASD)推荐降糖药物的选择需个体化,要综合考虑药物的疗效、不良反应、药物相互作用、价格以及患者的依从性。T2DM 患者需要长期、规律用药,Dulaglutide 1 周 1 次皮下注射,可提高患者的依从性。

本系统评价共纳入 10 篇文献,9 篇文献<sup>[2-7,9-11]</sup>的随机序列产生清楚,7 篇文献<sup>[3,5-7,9-11]</sup>分配隐藏产生清楚;6 篇文

献<sup>[2-4,6,8,11]</sup>为双盲;所有研究均对数据或缺失原因进行了描述。Jadad 得分为 5 分以上,文献总体质量较高。

综上所述,相较传统降糖药物,Dulaglutide 让更多患者在血糖达标的同时避免低血糖的发生以及体质量的增加。但本研究中仍存在纳入文献较少的问题,需开展更多高质量研究后进一步进行论证比较 Dulaglutide 与其他降血糖药比较的有效性和安全性。

参考文献

[1] 李迪.世界新型糖尿病治疗药物开发应用最新进展[J].黑龙江医药,2015,28(3):529-532.

[2] Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, et al. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (A-WARD-5)[J]. Diabetes Care, 2014, 37(8): 2149-2158.

[3] Umpierrez G, Povedano ST, Manghi FP, et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (A-WARD-3)[J]. Diabetes Care, 2014, 37(8): 2168-2176.

[4] Grunberger G, Chang A, Soria GG, et al. Research: treatment monotherapy with the once-weekly glp-1 analogue dulaglutide for 12 weeks in patients with type 2 diabetes: dose-dependent effects on glycaemic control in a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Diab Med, 2012, 29(10): 1260-1267.

[5] Dungan KM, Povedano ST, Forst T, et al. (下转第 214 页)

- 9306.
- [3] Chen L, Cheng WL, Wang Y, et al. Alprostadil liposome microsphere preparation stabilizes vascular plaques and inhibits intra-plaque inflammation[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(24):4380-4385.
  - [4] 林少斌, 陈钦明, 江岳珊, 等. 低分子肝素联合前列地尔治疗高脂血症性急性胰腺炎临床观察[J]. *实用医学杂志*, 2013, 29(16):2727-2729.
  - [5] 陈文炯, 林少斌. 生长抑素联合前列腺素 E1 治疗重症急性胰腺炎的疗效观察[J]. *实用药物与临床*, 2013, 16(8):741-743.
  - [6] 张蓉, 李灵丰, 张朝晖, 等. 生长抑素联合前列地尔治疗重症急性胰腺炎 43 例临床观察[J]. *内科急危重症杂志*, 2013, 19(2):90-92.
  - [7] 张振辉. 前列地尔在急性胰腺炎治疗中的疗效观察[J]. *临床医学工程*, 2013, 20(6):709-710.
  - [8] 赵向宁, 刘兴贵. 前列地尔联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎的临床观察[J]. *实用药物与临床*, 2013, 16(1):20-21.
  - [9] 姜明花, 赵广虎, 张文, 等. 生长抑素联合前列腺素 E1 治疗重症急性胰腺炎的有效性及安全性评价[J]. *中国医药指南*, 2014, 12(19):302-303.
  - [10] 柯东, 张永礼, 樊国兆, 等. 生长抑素联合前列地尔治疗重症急性胰腺炎的效果评价[J/CD]. *世界最新医学信息文摘(电子版)*, 2014(8):22-23.
  - [11] 李艳杰, 郭雅明. 前列地尔联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎的疗效探讨[J]. *中国保健营养(上旬刊)*, 2014, 24(7):3715.
  - [12] 瞿星光, 张朝晖, 周刚, 等. 生长抑素与前列腺素 E1 联合应用治疗重症急性胰腺炎初步临床研究[J]. *重庆医学*, 2014, 43(1):77-79.
  - [13] 李建军. 生长抑素与前列地尔联合治疗重症急性胰腺炎的效果评价[J]. *延边医学*, 2015(11):5-6.
  - [14] 王华丽, 肖江华. 生长抑素联合前列地尔治疗重症急性胰腺炎 126 例疗效分析[J]. *中国医药指南*, 2015, 13(30):18-19.
  - [15] 吴建顺, 李强, 吴贞. 生长抑素联合前列地尔治疗重症急性胰腺炎的效果评价[J/CD]. *转化医学电子杂志*, 2015(3):52-53.
  - [16] Lee JK. Recent advances in management of acute pancreatitis[J]. *Korean J Gastroenterol*, 2015, 66(3):135-143.
  - [17] Munsell MA, Buscaglia JM. Acute pancreatitis[J]. *J Hosp Med*, 2010, 5(4):241-250.
  - [18] Sah RP, Dawra RK, Saluja AK. New insights into the pathogenesis of pancreatitis[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2013, 29(5):523-530.
  - [19] Singh VP, Chari ST. Protease inhibitors in acute pancreatitis: lessons from the bench and failed clinical trials[J]. *Gastroenterology*, 2005, 128(7):2172-2174.
  - [20] Kylanpaa ML, Repo H, Puolakkainen PA. Inflammation and immunosuppression in severe acute pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(23):2867-2872.
  - [21] 占国清, 谭华炳, 李芳, 等. 参麦、前列地尔和还原性谷胱甘肽治疗全身炎症反应综合征[J]. *实用肝脏病杂志*, 2015, 18(2):178-181.
  - [22] Yang ZW, Meng XX, Xu P. Central role of neutrophil in the pathogenesis of severe acute pancreatitis[J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(11):2513-2520.
  - [23] 陈世川. 前列地尔联合奥曲肽治疗高脂血症性急性胰腺炎临床疗效分析[J]. *现代预防医学*, 2012, 39(1):238-239.

(收稿日期:2016-07-28 修回日期:2016-10-12)

(上接第 210 页)

- Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2014, 384(9951):1349-1357.
- [6] Weinstock RS, Gueric B, Umpierrez G, et al. Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): a randomized, phase III study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 10(1111):1-10.
  - [7] Wysham C, Blevins T, Arakaki R, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1)[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(8):2159-2167.
  - [8] Terauchi Y, Sato Y, Takeuchi M, et al. Monotherapy with the once weekly GLP-1 receptor agonist dulaglutide for 12 weeks in Japanese patients with type 2 diabetes: dose-dependent effects on glycaemic control in a randomised, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Endocr J*, 2014, 61(10):949-959.
  - [9] Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes on metformin and glimepiride (AWARD-2) [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(12):2241-2249.
  - [10] Bloned L, Jendle J, Gross J, et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study[J]. *Lancet*, 2015, 385(9982):2057-2066.
  - [11] Miyagawa J, Odawara M, Takamura T, et al. Once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide is non-inferior to once-daily liraglutide and superior to placebo in Japanese patients with type 2 diabetes: a 26-week randomized phase III study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(10):974-983.
  - [12] American Diabetes Association. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39 Suppl 1:S47-51.

(收稿日期:2016-07-30 修回日期:2016-11-04)