

• 专 论 •

二肽基肽酶IV抑制剂的药理作用及其机制研究

孟艳秋, 张 宇, 刘凤鑫, 刘文虎, 庞舒月

沈阳化工大学 制药工程教研室, 辽宁 沈阳 110142

摘 要: 近些年来, 二肽基肽酶IV (dipeptidyl peptidase IV, DPP-IV) 抑制剂在治疗 2 型糖尿病的药物中异军突起, DPP-IV 是一种 2 型多功能跨膜细胞表面糖基化蛋白, 在临床治疗和临床试验中, 发现了很多 DPP-IV 抑制剂潜在的药理作用。通过对国内外相关文献的检索, 对 DPP-IV 抑制剂包括降糖、保护心脏、抗炎等药理作用进行了综述。

关键词: 二肽基肽酶 IV 抑制剂; 2 型糖尿病; 降糖; 保护心脏; 抗炎作用

中图分类号: R97 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2013)002-0101-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.02.001

Research progress in pharmacologic actions of dipeptidyl peptidase IV inhibitors and its mechanism

MENG Yan-qiu, ZHANG Yu, LIU Feng-xin, LIU Wen-hu, PANG Shu-yue

Department of Pharmaceutical Engineering, Shenyang University of Chemical Technology, Shenyang 110142, China

Abstract: In recent years, the dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitors have been used for the treatment of type 2 diabetes. DPP-IV inhibitor is a kind of type 2 multifunctional transmembrane cell surface glycosylation protein, and lots of the potential pharmacological effects of DPP-IV inhibitors have been reported in the clinical treatment and trials. In this paper, the major pharmacological effects of DPP-IV inhibitors including hypoglycemic, cardiovascular system preservation, anti-inflammatory actions, etc. have been summarized through searching the related references at home and abroad.

Key words: dipeptidyl peptidase IV inhibitor; type 2 diabetes; hypoglycemic; heart protection; anti-inflammatory action

糖尿病已成为继肿瘤、心血管病之后第三大严重威胁人类健康的慢性疾病^[1-2]。预计到 2030 年, 全球糖尿病患者将升至 4.38 亿^[3]。目前, 中国已取代印度成为全球糖尿病第一大国, 中国糖尿病发病率 6.7%, 已超过世界平均水平 6.4%, 而且, 中国糖尿病高危人群也在扩大, 约有 1.5 亿。因此, 糖尿病在中国已成为燃眉之急。

2 型糖尿病治疗药物主要有磺酰脲类和非磺酰脲类胰岛素分泌促进剂、双胍类和噻唑啉二酮类胰岛素增敏剂、胰岛素或胰岛素类似物以及葡萄糖苷酶抑制剂等。上述药物疗效肯定, 但可因继发性失效而难以达到或长期维持血糖控制目标。同时, 这些药物的低血糖症、体质量增加、水肿以及胃肠道紊乱等不良反应也限制了其临床应用。二肽基肽酶

IV (dipeptidyl peptidase IV, DPP-IV) 抑制剂以其独特的作用机制及良好的耐受性成为近年来医药界研发的热点和重点。根据现有的 DPP-IV 抑制剂的结构特点, 可分为两类, 即拟肽类 DPP-IV 抑制剂和非拟肽类 DPP-IV 抑制剂。其中拟肽类 DPP-IV 抑制剂可分为 α -氨基酸类^[4] (代表药物维格列汀、沙格列汀) 和 β -氨基酸类 (代表药物西他列汀), 非拟肽类 DPP-IV 抑制剂可分为黄嘌呤类 (代表药物利拉列汀)、嘧啶酮类、苯并噻啉类等^[5]。由于 DPP-IV 是一种 2 型多功能跨膜细胞表面糖基化蛋白, 所以在临床治疗和临床试验中, 发现了很多潜在的药理作用。通过对国内外相关文献的检索, 本文对 DPP-IV 抑制剂的降糖、保护心脏和抗炎等药理作用进行了综述, 以期对我国临床应用此类药物有所启迪。

收稿日期: 2013-01-18

基金项目: 辽宁省重点大学科学研究项目 (L2010433)

作者简介: 孟艳秋 (1963—), 女, 辽宁义县人, 教授, 研究方向为新药研究。Tel: (024)89383903 E-mail: mengyanqiu@hotmail.com

1 DPP-IV 抑制剂的靶点：胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 和葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽 (GIP)

早在 20 世纪 60 年代，人们就发现口服葡萄糖后胰岛素分泌量超过静脉给予等量的葡萄糖所刺激的胰岛素分泌量^[6]。研究者据此推断，肠道内可能存在一种促进胰岛素释放的激素，称为肠道促胰岛素激素，主要包括胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 和葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽 (GIP)。

GLP-1 受体属于 G 蛋白偶联受体 B 家族中的胰高血糖素受体亚家族，广泛分布于胰腺、细胞、胃小凹和小肠黏膜以及心、肺、中枢神经系统，人类的 GLP-1 受体位于第 6 号染色体短臂，该受体是一种具有选择性和组织特异性的蛋白质，含有 463 个残基。其内源性激动剂 GLP-1 是由末端空肠、回肠和结肠的 L 细胞分泌的葡萄糖相关性肠降血糖多肽激素，体内以 GLP-1(7~36)-NH₂ 形式为主。GLP-1 与 GLP-1 受体特异性结合后，主要通过 cAMP 为第二信使的信号通路发挥血糖调控作用^[7]。GLP-1 是一种重要的肠道促胰岛素激素，在食物中营养物质刺激下分泌释放入血，发挥其生理作用，其促胰岛素分泌作用在血糖浓度升高时出现，血糖浓度恢复正常则消失^[8]。GLP-1 具有以下作用：(1) 通过 G 蛋白偶联受体，使细胞内的 cAMP 增加，引起胞吐作用，从而促进胰岛素分泌。也可通过正调节胰岛素的基因表达，增加胰岛素的生物合成^[9-10]。(2) 增强 β 细胞的增殖而增加 β 细胞积聚，也增加新的 β 细胞从胰管上皮细胞的祖细胞分化，而且减少 β 细胞凋亡。(3) 由迷走神经介导，延缓胃排空，并有剂量相关性^[11]。(4) 通过作用于下丘脑的 GLP-1 受体产生短暂的饱胀感觉，减退食欲，降低热量摄入^[12]。

GIP 是一种由十二指肠和近端空肠合成的由 K 细胞分泌的胃肠激素，葡萄糖和脂肪的摄入都能刺激 GIP 的分泌。GIP 作用于 G 蛋白偶联受体，引起 cAMP 活性增加，激活磷脂酶 A2，升高细胞内钙离子水平，促进胰岛素释放。同时，GIP 也能促进前胰岛素基因的转录与翻译，上调质膜的葡萄糖转运和增加 β 细胞己糖激酶活性，因此 GIP 对 2 型糖尿病有治疗作用^[13]。

2 DPP-IV 抑制剂的降糖作用

2.1 DPP-IV 抑制剂降糖的可能作用机制

DPP-IV 也叫 CD26，属于丝氨酸蛋白酶。凡 N 端第二位存在脯氨酸 (Pro) 或丙氨酸 (Ala) 的多肽均是该酶的底物，它能从肽链 N 端水解掉两个氨

基酸残基，即 Xa-Pro 和 Xa-Ala (Xa 为任意氨基酸)，从而使活性多肽部分或完全失活，是体内外主要促进 GLP-1 和 GIP 降解和失活的关键酶之一^[14]。DPP-IV 不仅存在于血浆中，还存在于肾脏、小肠、胆管和胰腺的上皮细胞、血管的内皮细胞，皮肤、关节液、乳腺的成纤维细胞、接触脑脊液的细胞、免疫细胞亚群 (如 T 细胞、B 细胞、自然杀伤细胞和巨噬细胞)^[15]。因此选择性抑制 DPP-IV 能提高体内 GLP-1 和 GIP 的浓度，延长其作用时间，同时也可以抑制胰高血糖素的生成，延长 GLP-1、GIP 刺激胰岛素分泌的持续时间，进而达到降糖的作用。

GLP-1 和 GIP 都具有肠促胰岛素作用，但二者仍然有区别。2 型糖尿病患者 GIP 的促胰岛素分泌作用受损，而 GLP-1 的促胰岛素分泌作用则依然完整，但餐后的 GLP-1 分泌水平是不足的，由此将 GLP-1 作为治疗 2 型糖尿病的主要途径。但是对 GLP-1 和 GIP 受体敲除小鼠的实验观察发现^[16]，对于 GLP-1 或 GIP 受体敲除的小鼠，DPP-IV 抑制剂仍有一定的降糖作用，但是，对于 GLP-1 受体和 GIP 受体都被敲除的小鼠，DPP-IV 抑制剂几乎没有降糖作用。另外在胰腺周围末梢神经中，分布着多种神经肽，如垂体腺苷酸环化酶激活多肽 (PACAP)。PACAP 是体内脂质和碳水化合物代谢重要的调节因子，也是 DPP-IV 抑制剂的底物之一，它可促进餐后胰岛素分泌，给动物输入外源性的 PACAP 可以使血糖降低。Ahrén 等^[17]分别将 GLP-1、GIP、PACAP38、胃泌素释放肽 (gastrin-releasing peptide, GRP) 与 DPP-IV 抑制剂联合使用输入小鼠体内。结果发现，胰岛素分泌量比对照组有所升高 (GLP-1 组 80%，GIP 组 40%，PACAP38 组 75%，GRP 组 25%)。其中 GRP 的促胰岛素作用被 GLP-1 受体拮抗剂所抵消，从而认为 GRP 只是促进了 GLP-1 的释放，而并非直接促进胰岛素的分泌。进而说明 DPP-IV 抑制剂可能是通过 GLP-1、GIP 和 PACAP 3 种途径发挥作用。

2.2 DPP-IV 抑制剂对 β 细胞的作用

多项临床试验^[18-20]表明 DPP-IV 抑制剂可以改善 β 细胞的功能。DPP-IV 抑制剂刺激胰岛再生、提高 β 细胞存活的作用，可能是提高 GLP-1 与胰岛内巢蛋白阳性的胰岛衍生前体细胞 (NIP，一种能分化成胰岛的祖细胞) 表面的 GLP-1 受体结合而促进 NIP 细胞分化为胰岛细胞^[21]。

Pospisilik 等^[22]对链脲佐菌素诱导 2 型糖尿病模

型的雄性大鼠给予 P32/98 (一种 DPP-IV 抑制剂), 一日 2 次, 7 周后应用免疫组化分析发现胰岛数目比对照组增加 35%, 总 β 细胞数增加 120%, 胰岛 β 细胞比例增加 12%, 且血浆胰岛素水平接近正常。

Mari 等^[23]采用维格利汀(一种 DPP-IV 抑制剂)进行临床研究。306 例未经药物治疗的 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白为 6.7%, 分别服用维格列汀 50 mg/qd 或安慰剂治疗 52 周, 通过测算血糖浓度在 7 mmol/L 时的胰岛素分泌指数(insulin secretory rate, ISR)评估胰岛 β 细胞功能。结果显示, 基线时平均 ISR 为 204 pmol/(min·m⁻²), 而治疗 52 周后维格列汀组 ISR 显著增加($P<0.001$), 较安慰剂组增加 34 pmol/(min·m⁻²), β 细胞功能提升 17%。维格列汀在显著降低 HbA1c ($P<0.0001$) 的同时, 总胰岛素分泌 (ISR AUC_{0-240 min}) 与安慰剂组无显著差异($P<0.001$), 对 β 细胞功能改善的同时并没有增加其胰岛素分泌负担。

Aschner 等^[24-28]采用西他列汀、维格利汀、阿格列汀、沙格列汀或者利拉利汀糖尿病患者进行单一给药, 在 12~26 周观察, 得到如下临床数据: 胰岛素分泌指数 (HOMA-B) 和安慰组相比有了 5.1%~26.8% 的增长; 胰岛素原和胰岛素比率 (PI/I) 和安慰组相比有了很大程度的降低 (0.12~0.04)。

Ahrén 等^[29]采用维格利汀和二甲双胍联合用药 1 年发现, β 细胞动态参数胰岛素曲线下面积 (AUC_{insulin/glucose}) 增长了 72.3%, 然而对照组却降低了 24.5%。Scherbaum 等^[30]采用维格利汀 2 年用药依然可以观察到其对 β 细胞的稳定的保护作用。Seck 等^[31]采用西他列汀和二甲双胍联合用药 2 年发现, 在 4~7 d 的洗脱期后, AUC_{insulin/glucose} 和基线相比保留有 8.9% 的增长。

2.3 DPP-IV 抑制剂对 α 细胞的作用

DPP-IV 抑制剂可纠正 α 细胞功能异常引起的胰高血糖素不适当分泌。由于 DPP-IV 抑制剂可以调控只被血糖水平影响的胰高血糖素的水平, 所以这种作用可能降低了低血糖的风险。

Hollander 等^[32]采用沙格列汀进行 24 周的临床观察发现, 餐后的 AUC_{glucagon} 明显高于采用噻唑烷二酮类单独用药 ($P=0.072$)。

Ahrén^[33]等在一项 4 周的短期试验中, 25 例未经药物治疗的 2 型糖尿病患者 (HbA1c $\leq 7.5\%$) 分别服用维格列汀 100 mg/d 或安慰剂治疗。在标准餐试验中, 维格列汀治疗使餐后胰高血糖素 AUC_{0-60 min}

较安慰剂显著下降 349 ng/(L·min⁻¹) ($P=0.019$), 降幅达 41%。而在钳夹试验中, 通过连续胰岛素和葡萄糖成比例输注, 使血糖分别处于高血糖、正常血糖和低血糖状态。结果发现低血糖时维格列汀治疗组胰高血糖素升高 46.7 ng/L, 显著大于安慰剂治疗组升高值, 组间差异 12.8 ng/L ($P=0.039$)。

Ahrén^[34]等发现, 258 例二甲双胍单药治疗控制不佳的 (HbA1c 7.3%) 2 型糖尿病患者分别加用维格列汀 50 mg/bid 或格列美脲 6 mg/qd 治疗平均 1.8 年后, 维格列汀组餐后胰高血糖素 AUC_{0-2 h} 较基线降低 3.4 pmol/(h·L⁻¹), 而格列美脲组升高 3.8 pmol/(h·L⁻¹), 组间差异 7.3 pmol/(h·L⁻¹) ($P<0.001$)。

3 DPP-IV 抑制剂对心血管的作用

3.1 DPP-IV 抑制剂可以降低动脉粥样硬化风险

Monami 等^[35]发现, 在 53 个采用 DPP-IV 抑制剂治疗 2 型糖尿病的临床随机试验中, 17 个实验在高密度脂蛋白、低密度脂蛋白和三酰甘油的末端点出现数据异常, 和总胆固醇基线相比出现的均数差表明给药组的胆固醇的水平要明显低于安慰剂组 ($P=0.002$), 说明 DPP-IV 抑制剂可以比较好的降低体内总胆固醇水平。

Matikainen 等^[36]采用维格利汀对 2 型糖尿病致动脉粥样硬化的餐后残余和低密度脂蛋白粒子进行考察发现, 维格利汀可以通过降低血浆脂蛋白、乳糜微滴三酰甘油、乳糜微滴载脂蛋白以及乳糜微粒胆固醇, 进而改善餐后的肠道富三酰甘油脂蛋白系统, 降低动脉粥样硬化风险^[37]。

Terasakia 等^[38]采用维格利汀类似物 PKF275-055, 100 mg/(kg·d), 对已饲养 17 周的致动脉粥样硬化的载脂蛋白 E 缺失的老年大鼠进行 4 周临床试验发现, 口服 PKF275-055 的大鼠的血浆胆固醇水平降低 30%。和对照组相比, PKF275-055 明显的抑制了主动脉粥样硬化病变, 主动脉根部粥样硬化病变形成并将在主动脉中巨噬细胞的形成降低 30%~40% ($P<0.001$), 在大鼠腹腔的巨噬细胞渗出液中检测到, 泡沫细胞被抑制了 40%, 由此推测 DPP-IV 抑制剂可能是通过抑制泡沫细胞生成进而抑制动脉粥样硬化发展^[39]。

3.2 DPP-IV 抑制剂保护心脏的作用

Monami 等^[40]发现, 70 组试验共计 41 959 名患者在平均随访超过 44.1 周的试验周期中, 被给予 DPP-IV 抑制剂和安慰剂, 心血管疾病、心肌梗死、脑中风、死亡患者的 Mantel-Haenzel 比值比 (95%

置信区间) 分别为 0.71 (0.59~0.86)、0.64 (0.44~0.94)、0.77 (0.48~1.24)、0.60 (0.41~0.88), 表明了 DPP-IV 抑制剂对心血管疾病尤其是心肌梗死有着潜在的助益。

Read 等^[41]以患有动脉粥样硬化性冠心病, 左心室功能正常并都进行了冠状动脉造影的 15 个患者为研究对象, 通过负荷超声心动图采集数据, 在基线处, GLP-1、胰高血糖素、胰岛素或者左心室功能没有改变。15 名患者口服 75 mg 葡萄糖后, 其血糖浓度、胰岛素浓度、脂肪酸、GLP-1 浓度由仪器监测, 随后随机给予 100 mg 西他列汀或者安慰剂, 负荷超声心动图采集 30 min 内静息, 峰值数据。结果发现在给予西他列汀的患者中, 射血分数 $[(63.9 \pm 7.9) \% \sim (72.6 \pm 7.2) \%, P=0.001]$ 和二尖瓣速率 $[(11.49 \pm 2.52) \sim (12.54 \pm 3.18) \text{ cm/s}, P=0.006]$ 显著提高。

Matsubara 等^[42]发现患有冠状动脉疾病的患者的活性的 GLP-1 的水平较对照组有明显的降低, 该临床数据与 2 型糖尿病更倾向于患有冠状动脉疾病的普遍性相一致^[43]。

Fadini 等^[44]对采取二甲双胍或者磺脲类控制血糖的 32 名 2 型糖尿病患者给予西他列汀, 4 周后观察发现, 与安慰剂组相比较, 内皮祖细胞 (EPCs) 数增长 2 倍 ($P<0.05$), 基质细胞衍生因子 (SDF1-1 α) 水平增长 50% ($P<0.005$), 促炎症单核细胞趋化蛋白趋化因子 (MCP-1) 降低了 25% ($P<0.01$)。由于 SDF1-1 α 是 DPP-IV 的内源性基底物质^[45], 而 SDF1-1 α 可以调控 EPCs 水平, 所以促进了 EPCs 对受损血管组织的修复。另外基质 P^[46]也是 DPP-IV 的内源性基底物质, 基质 P 是一种促进内皮 NO 释放的物质, NO 是一种有效的血管扩张剂, 可以阻滞各方面的动脉粥样硬化包括血小板黏附。DPP-IV 抑制剂可以促进内皮 NO 的释放, 由此可以推测 DPP-IV 抑制剂可能通过抑制 SDF-1 和基质 P 的退化来保证胰岛素浓度提供潜在的心脏保护功能^[47-52]。

3.3 DPP-IV 抑制剂对损伤血管的修复作用

Broxmeyer 等^[53]研究显示, DPP-IV 抑制剂能增加骨髓基质细胞分泌的粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)、白细胞介素-6 (IL-6)、IL-11 的 mRNA 水平, 增加细胞因子的转录, 从而促进了造血祖细胞的生长。

Yamagishi 等^[54]采用维格利汀单一用药发现,

维格利汀抑制了晚期糖基化终末产物 (AGEs) 的形成和积累和糖基化终末产物受体 (RAGE) 的表达, 降低其毒副作用, 同时 Birnbaum 等^[55]发现其可能是通过抑制磷酸二酯酶 III 的表达进而提高 cAMP 水平修复血管损伤。

4 DPP-IV 抑制剂的抗炎作用

Satoh-Asahara 等^[56]将 48 名 2 型糖尿病患者平均分为两组, 一组 3 个月内每天服用西他列汀 50 mg, 另一组给予安慰剂。对葡萄糖脂类代谢, 血清淀粉样蛋白 A 低密度脂蛋白 (SAA-LDL)、C 反应蛋白 (CRP)、IL-6、白细胞介素-10 (IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等炎症细胞因子, 以及外周血单核细胞 M₁/M₂ 样表型效果进行监测。结果显示西他列汀降低了 SAA-LDL、CRP、TNF- α 炎症细胞因子血浆水平, 改善了外周血单核细胞 M₁/M₂ 样的不利表型环境。另一方面西他列汀提高了抗炎因子 IL-10 的血浆水平, 进一步地增加了 IL-10 的表达同时降低氧化应激^[57], 抑制细胞凋亡, 抑制 TNF- α 的表达进而降低炎症, 复合多元性分析表明是西他列汀的加入是唯一与 IL-10 升高有联系的因素 ($\beta=0.499$; $R^2=0.293$, $P<0.05$)。

Schürmann 等^[58]分别对野生大鼠和致糖尿病的肥胖大鼠进行全层表皮切除, 致糖尿病的肥胖大鼠口服利拉列汀, 受伤组织用组织学、分子学、生物学手段进行监测。健康大鼠受伤之后, DPP-IV 的表达被抑制。然而在肥胖大鼠中可以观察到 DPP-IV 水平的升高, 延迟了伤口愈合, 利拉列汀降低了 DPP-IV 水平, 稳固了 GLP-1 水平, 同时降低了促炎症因子环氧化酶-2 (COX-2) 和巨噬细胞炎症蛋白-2 的水平并加强了肌成纤维细胞形成。多项临床研究表明 DPP-IV 抑制剂对溃疡性结肠炎, 节段性回肠炎^[59], 慢性足部溃疡^[60]都有一定的效果。

5 结语

作为新型的 2 型糖尿病治疗药物, DPP-IV 抑制剂可以保护心脏、降低动脉粥样硬化风险, 并有很好的抗炎作用, 还有报道发现其可以促进癌细胞的扩散和转移。相信随着更多的临床试验的进行, 可以探究出更多 DPP-IV 抑制剂的潜在药理作用, 为临床医疗做出更大的贡献。

参考文献

- [1] Cheng D. Prevalence, predisposition and prevention of type II diabetes [J]. *Nutr Metab*, 2005, (2): 29.
- [2] Gershell L. Type 2 diabetes market [J]. *Nat Rev Drug*

- Discov*, 2005, 4(5): 367-368.
- [3] 蔡 皓. 二肽基肽酶抑制剂异军突起 [J]. 世界临床药物, 2011, 32(12): 754-757.
- [4] 郝 群, 蔡正艳, 周伟澄. 二肽基肽酶-4 抑制剂构效关系研究进展 [J]. 世界临床药物, 2009, 30(8): 487-497.
- [5] 李 清, 李 慧, 周金培, 等. 二肽基肽酶IV抑制剂的 研究进展 [J]. 中国 药物化学 杂志, 2012, 22(5): 382-392.
- [6] 刘 昕, 邱歆海. 二肽基肽酶IV抑制剂: 一种新型口服 抗高血糖药物 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2008, 24(5): 附录 1-8.
- [7] 周映红, 黄文龙, 张惠斌, 等. GLP-1 受体激动剂及 DPP-IV 抑制剂的研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2008, 39(5): 385-391.
- [8] 张儒雅, 陆菊明. DPP-4 抑制剂在 2 型糖尿病治疗中的 应用 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(1): 101-104.
- [9] Nauck M A, Heimesaat M M, Behle K, *et al*. Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(3): 1239-1246.
- [10] Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, *et al*. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets [J]. *Endocrinology*, 2003, 144(12): 5149-5158.
- [11] Meier J J, Gallwitz B, Salmen S, *et al*. Normalization of glucose concentrations and deceleration of gastric emptying after solid meals during intravenous glucagon-like peptide 1 in patients with type 2 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(6): 2719-2725.
- [12] Verdich C, Flint A, Gutzwiller J P, *et al*. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(9): 4382-4389.
- [13] Hinke S A, Gelling R W, Pederson R A, *et al*. Dipeptidyl peptidase IV-resistant [D-Ala(2)]glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) improves glucose tolerance in normal and obese diabetic rats [J]. *Diabetes*, 2002, 51(3): 652-661.
- [14] Aertgeerts K, Ye S, Tennant M G, *et al*. Crystal structure of human dipeptidyl peptidase IV in complex with a decapeptide reveals details on substrate specificity and tetrahedral intermediate formation [J]. *Protein Sci*, 2004, 13(2): 412-421.
- [15] 王 璐, 邸阜生. 肠促胰岛素类似物和 DPP-IV 抑制剂在 2 型糖尿病治疗中的作用 [J]. 医学综述, 2007, 13(1): 25-27.
- [16] 欧阳凌云. 二肽基肽酶IV抑制剂治疗糖尿病的研究进展 [J]. 国外医学: 药学分册, 2006, 33(2): 111-113.
- [17] Ahrén B, Hughes T E. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 augments insulin secretion in response to exogenously administered glucagon-like peptide-1, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide, and gastrin-releasing peptide in mice [J]. *Endocrinology*, 2005, 146(4): 2055-2059.
- [18] Derosa G, Maffioli P. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: 3 years of experience [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2012, 14(4): 350-364.
- [19] Akarte A S, Srinivasan B P, Gandhi S. A novel long acting DPP-IV inhibitor PKF-275-055 stimulates β -cell proliferation resulting in improved glucose homeostasis in diabetic rats [J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 83(2): 241-252.
- [20] Akarte A S, Srinivasan B P, Gandhi S. Vildagliptin selectively ameliorates GLP-1, GLUT4, SREBP-1c mRNA levels and stimulates β -cell proliferation resulting in improved glucose homeostasis in rats with streptozotocin-induced diabetes [J]. *J Diabetes Complications*, 2012, 26(4): 266-274.
- [21] Abraham E J, Leech C A, Lin J C, *et al*. Insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1 differentiation of human pancreatic islet-derived progenitor cells into insulin-producing cells [J]. *Endocrinology*, 2002, 143(8): 3152-3161.
- [22] Pospisilik J A, Martin J, Doty T, *et al*. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor treatment stimulates beta-cell survival and islet neogenesis in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Diabetes*, 2003, 52(3): 741-750.
- [23] Mari A, Scherbaum W A, Nilsson P M, *et al*. Characterization of the influence of vildagliptin on model-assessed-cell function in patients with type 2 diabetes and mild hyperglycemia [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(1): 103-109.
- [24] Aschner P, Kipnes M S, Luncford J K, *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): 2632-2637.
- [25] Raz I, Hanefeld M, Xu L, *et al*. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetologia*, 2006, 49(11): 2564-2571.
- [26] Pratley R E, Schweizer A, Rosenstock J, *et al*. Robust improvements in fasting and prandial measures of beta-cell function with vildagliptin in drug-naïve patients: analysis of pooled vildagliptin monotherapy database [J].

- Diabetes Obes Metab*, 2008, 10(10): 931-938.
- [27] DeFronzo R A, Fleck P R, Wilson C A, *et al.* Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control [J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(12): 2315-2317.
- [28] Del Prato S, Barnett A H, Huisman H, *et al.* Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of β -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(3): 258-267.
- [29] Ahrén B, Pacini G, Foley J E, *et al.* Improved meal-related beta-cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin in metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year [J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(8): 1936-1940.
- [30] Scherbaum W A, Schweizer A, Mari A, *et al.* Evidence that vildagliptin attenuates deterioration of glycaemic control during 2-year treatment of patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10(11): 1114-1124.
- [31] Seck T, Nauck M, Sheng D, *et al.* Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study [J]. *Int J Clin Pract*, 2010, 64(5): 562-576.
- [32] Hollander P, Li J, Allen E, *et al.* Saxagliptin added to a thiazolidinedione improves glycemic control in patients with type 2 diabetes and inadequate control on thiazolidinedione alone [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(12): 4810-4819.
- [33] Ahrén B, Schweizer A, Dejager S, *et al.* Vildagliptin enhances islet responsiveness to both hyper- and hypoglycemia in patients with type 2 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(4): 1236-1243.
- [34] Ahrén B, Foley J E, Ferrannini E, *et al.* Changes in prandial glucagon levels after a 2-year treatment with vildagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(4): 730-732.
- [35] Monami M, Lamanna C, Desideri C M, *et al.* DPP-4 inhibitors and lipids: systematic review and meta-analysis [J]. *Adv Ther*, 2012, 29(1): 14-25.
- [36] Matikainen N, Taskinen M R. The effect of vildagliptin therapy on atherogenic postprandial remnant particles and LDL particle size in subjects with type 2 diabetes [J]. *Diabet Med*, 2012, DOI: 10.1111/dme.
- [37] Chrysant S G, Chrysant G S. Chrysant, Clinical implications of cardiovascular preventing pleiotropic effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors [J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109(11): 1681-1685.
- [38] Terasaki M, Nagashima M, Watanabe T, *et al.* Effects of PKF275-055, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on the development of atherosclerotic lesions in apolipoprotein E-null mice [J]. *Metabolism*, 2012, 61(7): 974-977.
- [39] Vittone F, Liberman A, Vasic D, *et al.* Sitagliptin reduces plaque macrophage content and stabilises arteriosclerotic lesions in Apoe (-/-) mice [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(8): 2267-2275.
- [40] 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): 112-120.
- [41] Read P A, Khan F Z, Heck P M, *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 Imag*, 2010, 3(2): 195-201.
- [42] Matsubara J, Sugiyama S, Sugamura K, *et al.* A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, des-fluoro-sitagliptin, improves endothelial function and reduces atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(3): 265-276.
- [43] Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, *et al.* Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study [J]. *Lancet*, 2002, 359(9324): 2140-2144.
- [44] Fadini G P, Boscaro E, Albiero M, *et al.* The oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin increases circulating endothelial progenitor cells in patients with type 2 diabetes: possible role of stromal-derived factor-1alpha [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(7): 1607-1609.
- [45] Heissig B, Hattori K, Dias S, *et al.* Recruitment of stem and progenitor cells from the bone marrow niche requires MMP-9 mediated release of kit-ligand [J]. *Cell*, 2002, 109(5): 625-637.
- [46] Murohara T. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: another player for cardiovascular protection [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(3): 277-279.
- [47] Green J B. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: cardiovascular safety [J]. *Postgrad Med*, 2012, 124(4): 54-61.
- [48] Jose T, Inzucchi S E. Cardiovascular effects of the DPP-4 inhibitors [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2012, 9(2): 109-116.
- [49] Murohara T. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: another player for cardiovascular protection [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(3): 277-279.

- [50] Mosenzon O, Raz I. Potential cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: current evidence and ongoing trials [J]. *Eur Heart J Suppl*, 2012, 14(suppl B): B22-B29.
- [51] Jungraithmayr W, De Meester I, Matheeuissen V, *et al.* CD26/DPP-4 inhibition recruits regenerative stem cells via stromal cell-derived factor-1 and beneficially influences ischaemia-reperfusion injury in mouse lung transplantation [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, 41(5): 1166-1173.
- [52] Hoher B, Sharkovska Y, Mark M, *et al.* The novel DPP-4 inhibitors linagliptin and BI 14361 reduce infarct size after myocardial ischemia/reperfusion in rats [J]. *Int J Cardiol*, 2012, DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.12.007.
- [53] Broxmeyer H E, Kohli L, Kim C H, *et al.* Stromal cell-derived factor-1/CXCL12 directly enhances survival/antiapoptosis of myeloid progenitor cells through CXCR4 and G(alpha)i proteins and enhances engraftment of competitive, repopulating stem cells [J]. *J Leukoc Biol*, 2003, 73(5): 630-638.
- [54] Yamagishi S, Matsui T. Pleiotropic effects of glucagon-like peptide-1 (GLP-1)-based therapies on vascular complications in diabetes [J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17(38):4379-4385.
- [55] Birnbaum Y, Castillo A C, Qian J, *et al.* Phosphodiesterase III inhibition increases cAMP levels and augments the infarct size limiting effect of a DPP-4 inhibitor in mice with type-2 diabetes mellitus [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2012, 26(6): 445-456.
- [56] Satoh-Asahara N, Sasaki Y, Wada H, *et al.* A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, exerts anti-inflammatory effects in type 2 diabetic patients [J]. *Metabolism*, 2013, 62(3): 347-351.
- [57] El-Sayed L A, El-Attar S, Rashed L. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor protects against renal Damage in renal ischemia reperfusion injury in streptozotocin induced diabetic rats [J]. *Med J Cairo Univ*, 2012, 80(2): 59-70.
- [58] Schürmann C, Linke A, Engelmann-Pilger K, *et al.* The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin attenuates inflammation and accelerates epithelialization in wounds of diabetic ob/ob mice [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 324(1): 71-80.
- [59] Pučar L B, Detel D, Varljen J. Dipeptidyl peptidase IV in inflammatory bowel diseases (DPP IV/CD26) [J]. *Arh Hig Rada Toksikol*, 2012, 63(1): 75-100.
- [60] Marfella R, Sasso F C, Rizzo M R, *et al.* Dipeptidyl peptidase 4 inhibition may facilitate healing of chronic foot ulcers in patients with type 2 diabetes [J]. *Exp Diabetes Res*, 2012, DOI: 10.1155/2012/892706.