

替格列汀在 2 型糖尿病特殊人群中用药优势的研究进展

谢淑贤^{1,2}, 刘蕾², 唐海^{2*}

1. 天津中医药大学, 天津 301600

2. 天士力医药集团股份有限公司, 天津 300410

摘要: 第 3 代二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制剂替格列汀是治疗 2 型糖尿病的有效药物之一, 能够抑制 DPP-4 酶活性, 减少胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 和葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽 (GIP) 的降解, 改善高血糖, 修复 β 细胞功能。替格列汀具有独特的化学结构和药动学特征。归纳了替格列汀在 2 型糖尿病特殊人群中的应用, 如肾功能不全者、肝功能不全者以及不同年龄、性别、种族患者, 希望为患 2 型糖尿病特殊人群提供一种有效、安全、长效的降糖药物新选择。

关键词: 替格列汀; 二肽基肽酶-4; 2 型糖尿病; 特殊人群; 肾功能不全; 肝功能不全

中图分类号: R978.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)09-2368-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.09.042

Research progress on advantages of teneligliptin in specific population with type 2 diabetes

XIE Shu-xian^{1,2}, LIU Lei², TANG Hai²

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301600, China

2. Tasly Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

Abstract: Teneligliptin, the third generation dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor, is one of the effective drugs for treatment of type 2 diabetes. It can inhibit the activity of DPP-4 enzyme, reduce the degradation of GLP-1 and GIP, improve hyperglycemia, and repair β -cell function. Teneligliptin has unique chemical structure and pharmacokinetic characteristics. This article summarized the application of teneligliptin in specific population with 2 diabetes, such as patients with renal insufficiency, liver insufficiency, and patients of different ages, genders, and races, hoping to provide a new choice of effective, safe, and long-term hypoglycemic drugs for special population with type 2 diabetes.

Key words: teneligliptin; DPP-4; type 2 diabetes; specific population; renal insufficiency; hepatic insufficiency

糖尿病是一种由于胰岛素分泌的相对匮乏和胰岛素抵抗 β 细胞功能障碍所致的代谢性疾病, 根据国际糖尿病联盟数据显示, 2021 年全球 10% 的成年人受到糖尿病的影响^[1]。人体若长期处于高血糖状态, 会导致视网膜病变、终末期肾病、心血管不良反应、神经病变和中风等并发症^[2-4]。大约 90% 的糖尿病患者被确诊为 2 型糖尿病, 但目前用于治疗的常规药物会产生一定的不良反应。

胰岛素分泌受损、肝糖生成增加和外周糖利用降低这 3 个因素一直是导致 2 型糖尿病发生、发展的核心缺陷^[5]。随着对糖尿病研究的深入, 发现了肠道分泌的 2 种可刺激胰岛素分泌的物质, 即胰高

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 能够独立于胰岛素和胰高血糖素的变化来抑制肝葡萄糖的产生^[6]。此外, GLP-1 可抑制五肽胃泌素和进食刺激的胃酸分泌^[7], 延缓胃排空, 最终降低餐后血糖^[7-9]。GIP 具有抑制胃酸分泌、减少胃排空率、刺激胰岛素释放作用, 体内浓度随着二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制剂的浓度增加而增加^[10]。然而 GLP-1 和 GIP 极易被体内 DPP-4 酶降解。第 3 代 DPP-4 抑制剂替格列汀是治疗 2 型糖尿病的有效药物之一, 目前已经在日本、越南等国家批准上市使用。替格列汀能够抑制 DPP-4 酶活性, 减少 GLP-1 和 GIP 的降解, 提高血清胰岛

收稿日期: 2023-07-03

作者简介: 谢淑贤, 女, 2021 级硕士研究生在读。E-mail: 1037559938@qq.com

*通信作者: 唐海 (1980—), 男, 高级工程师, 从事缓控释制剂研究。E-mail: tsl-tanghai2020@tasly.com

素水平,降低血清胰高血糖素水平,以葡萄糖相关的方式来改善高血糖,不会增加低血糖的风险,并且不增加患者体质量。另有多项研究证实替格列汀具有修复 β 细胞功能的作用^[11]。替格列汀具有独特的化学结构和药理学特征。本文归纳了替格列汀在2型糖尿病特殊人群中的应用,如肾功能不全者、肝功能不全者以及不同年龄、性别、种族患者,希望为患2型糖尿病特殊人群提供一种有效、安全、长效的降糖药物新选择。

1 独特的化学结构

DPP-4类药物根据药理学特点分为拟肽类和非拟肽类,其中替格列汀、维格列汀和沙格列汀等含脲抑制剂均为拟肽类,是通过引入不同取代基被发现的,其中替格列汀属于脯氨酰噻唑烷,维格列汀、沙格列汀属于羧基吡咯烷^[12]。目前常用的几类DPP-4抑制剂均通过可逆竞争性抑制DPP-4来发挥作用,但结合方式却不尽相同。DPP-4酶的结合位点主要有S1、S2、S1'、S2'和S2扩展亚基。替格列汀结构上有连续的5个环,且有4个环可直接与DPP-4相连,这5个环组成的“J形”结构,使得替格列汀在与DPP-4结合时熵损失很小^[13],与DPP-4酶结合能力更强。替格列汀的羧基与Asn710在S2亚位点侧链之间形成氢键^[13],形成“锚定结构域”,活性比仅与S1、S2结合的片段增加了1500倍^[5]。同时“锚定结构域”介导的强疏水作用^[13-14],使得替格列汀与S2亚位点结合更紧密,与同为第3代DPP-4类药物的西格列汀相比,替格列汀对DPP-4酶的活性高出5倍。

2 药理学特征

替格列汀主要分布在肾脏、肝脏,其次是肺、脾和垂体^[15],其中DPP-4活性在肾脏中最高,在心脏和胰腺最低^[16]。与野生型Fisher大鼠相比,DPP-4缺乏大鼠在DPP-4活性高的组织(肾、肝和肺)中清除^[14C]替格列汀的速度更快,但在DPP-4活性低的组织(心脏和胰腺)中没有明显差异,表明替格列汀对DPP-4的高结合亲和力会在一定程度上影响药物的组织分布^[15]。

替格列汀的“锚定结构域”可以延长DPP-4抑制剂在体内作用持续时间^[13]。当其于DPP-4活性部位的基团形成可逆共价酶抑制剂复合物,致使药物与DPP-4底物缓慢结合并缓慢解离,所以即使在体内化合物被清除后一定时间内,也能持续抑制DPP-4。替格列汀对DPP-4的亲和力分别为DPP-8、DPP-

9的700~1500倍^[17]。Fukuda-Tsuru等^[18]研究了替格列汀在体外和体内的药理学特征,在重组人DPP-4和人血浆中,比较替格列汀与西格列汀、维格列汀的体外抑制效力,结果显示替格列汀抑制人血浆DPP-4活性和重组人DPP-4活性呈浓度相关性,半数抑制量(IC₅₀)分别为1.45、1.01 nmol/L,比西格列汀(4.88、6.74 nmol/L)和维格列汀(7.67、10.5 nmol/L)更有效,IC₅₀值更低。评估替格列汀在体内对DPP-4的抑制作用,结果显示10 mg/kg替格列汀在给药后12 h内对DPP-4的抑制作用约为80%。即使在给药24 h后,抑制作用仍持续存在,而西格列汀和维格列汀则不存在。除此之外,替格列汀对DPP-8、DPP-9和成纤维细胞活化蛋白(FAP)的IC₅₀值分别为0.189、0.150、0.10 μ mol/L,均为重组人DPP-4 IC₅₀值的160倍以上。因此当替格列汀与S2亚位点结合后,不仅可以提高其抑制活性,还可以提高其对其他DPP酶的选择性。

1项随机、双盲、安慰剂对照、平行组研究拟评估替格列汀在10、20 mg剂量下24 h血糖控制和安全性^[19]。该研究将患者分为安慰剂组、10、20 mg替格列汀组,1次/d,持续4周,结果显示,10、20 mg替格列汀组均能在2 h内达到对血浆DPP-4活性的最大抑制率,分别为81.3%、89.7%,平均半衰期分别为20.8、18.9 h。在给药后24 h DPP-4活性的抑制率分别为53.1%、61.8%,并且给药后活性血浆GLP-1浓度全天高于安慰剂。

3 在特殊人群中的应用

替格列汀的推荐剂量为20 mg,1次/d,最好在早餐前服用。在效果不佳的情况下,可在进行充分观察后,增加到40 mg,1次/d^[20-21]。在轻度、中度、重度肾功能不全,轻度、中度肝功能不全患者以及老年患者中无需调整剂量。值得注意的是,当每天剂量增加至40 mg时,在肾功能不全者和肝功能不全者的临床试验中使用的经验是有限的,需慎重判断可否服用^[22]。

3.1 在肾功能不全者中的应用

估计肾小球滤过率(eGFR)是1项适合评估我国慢性肾脏病患者肾功能的指标。当eGFR < 60 mL/(min·1.73 m²)时提示肾功能异常,对经肾排泄的药物或其活性代谢产物的清除能力下降、肾糖异生作用等将不同程度地增加低血糖以及其他不良事件的风险^[23]。目前常见的DPP-4抑制剂主要通过肾脏代谢^[24-26],因此,肾功能不全患者使用时需要注

意监测肾功能，并相应地调整用药剂量或停药。

替格列汀作为全球第 6 个获批上市的 DPP-4 抑制剂，为肝肾双重排泄模式，21.0%~22.1%以原型药物从尿中排泄^[27]。健康成人单次口服^[14C]标记的替格列汀 20 mg，给药后 216 h 发现 46.5%通过胆汁在粪便中排出，45.4%通过肾脏代谢经尿液排出^[28]。Halabi 等^[29]评价替格列汀 20 mg 在轻度、中度、重度或终末期肾病和健康人体内的药理学，结果显示替格列汀最大血浆浓度 (C_{max}) 不受肾脏受损程度的影响。各组平均血浆蛋白结合率均 < 80%。美国食品药品监督管理局指南指出，对于血浆蛋白结合程度相对较低 (< 80%) 的药物，肾功能受损导致的蛋白质结合改变相对而言可能很小。1 项回顾性研究纳入了 164 位年龄超 65 岁的老年 2 型糖尿病患者，将原有降糖药利格列汀转为服用替格列汀^[30]。利格列汀主要通过肠肝循环经粪便排出，仅 5%左右通过肾脏排出^[31]。在服用替格列汀超过 12 周后发现，不仅改善了患者的空腹血糖 (FBG)、糖化血红蛋白 (HbA1c) 和餐后血糖 (PPG)，而且有助于保持肾功能。其中糖尿病高血糖症 (HbA1c > 8.0%) 和慢性肾脏疾病 [eGFR < 90 mL/(min·1.73 m²)] 患者的血糖控制改善更多。除此之外，利格列汀预计不会通过血液透析或腹膜透析消除^[31]，而替格列汀通过血液透析可除去给药量 15.6%^[22]。

Haneda 等^[32]为验证替格列汀在 2 型糖尿病合并肾功能受损患者中的安全性和有效性，将 11 677 例患者中有基线肾功能的患者分为接受透析和未接受透析 2 组，其中 eGFR 可测量的非透析患者根据肾功能和 CKD 分期分为 6 类，接受 1 次/d 替格列汀治疗 3 年，监测期间 eGFR 亚组的剂量为 20.3~20.7 mg/d，在透析患者中为 21.3 mg/d。在 9 234 例 eGFR 可计算的透析患者和 152 例在替格列汀治疗开始时接受透析的患者中，各亚组不良反应发生率为 2.98%~6.98%，亚组间不良反应情况 (包括低血糖、肾功能不良反应) 无差异。在使用替格列汀的 2 年治疗期内，所有 eGFR 亚组的 HbA1c 水平降低 0.71%~0.85%。同时替格列汀还可以显著改善 2 型糖尿病透析患者的血糖控制^[33-34]，降低透析患者的胰岛素剂量需求^[35]。这份研究说明了在长期治疗过程中，从正常到终末期肾脏疾病的任何阶段的肾损害的 2 型糖尿病患者 (包括透析患者)，替格列汀都具有良好的有效性和耐受性。因此替格列汀可广泛应用于轻度、中度或重度肾损害或终末期肾病患

者，并且不需要调整剂量，为肾功能受损的患者提供了合适的治疗选择。

3.2 在肝功能不全者中的应用

许多研究发现，糖尿病患者显示出更高的进展性肝脏疾病风险，糖尿病与慢性肝病的关系可分为 3 类，分别为糖尿病相关肝病、肝源性糖尿病、合并糖尿病的肝脏疾病^[36]。2 型糖尿病患者会加速代谢相关性脂肪性肝病的病情进展，也可能引起糖原性肝病和糖尿病肝硬化。患者肝功能不全会影响药物的疗效，不良反应发生率增加，因此需要关注降糖药物在肝功能不全患者中使用的剂量调整。

DPP-4 抑制剂对肝功能受损的患者具有良好的耐受性^[37-38]，但不推荐在重度肝功能受损患者中使用^[39]。利格列汀说明书目前尚无提示在肝功能不全患者中需要调整剂量，但研究发现患者在服用利格列汀后发生肝损伤的案例^[40]。1 项开放标签、非随机、平行组研究评估轻度和中度肝功能损害受试者与匹配的健康受试者单次口服量 20 mg 替格列汀的药理学和安全性^[41]。在给药前 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24、36、48、72 h 采集 2 份 2.6 mL 血样进行药理学分析和蛋白质结合的测定，其中 1 份在给药后达峰时间 (t_{max}) 1 h 左右采集，另 1 份在给药后 12 h 采集。结果显示，轻度和中度肝功能不全组 C_{max} 分别是健康组的 1.25、1.38 倍，AUC_{0-∞} 组的 C_{max} 比健康组高 46%、59%，低于美国食品药品监督管理局推荐的 200% 的“剂量调整”界限，并且暴露水平的变化与患者肝功能不全的严重程度之间没有相关性。重度肝功能不全者暂无相关的临床经验，不推荐使用。总的来说替格列汀在肝功能损害患者中耐受性良好，肝功能不全患者无需调整用药剂量。

3.3 在不同年龄、性别、种族患者中的应用

1 项随机、对照、多中心研究中，65 名 65 岁或以上的受试者被随机分配替格列汀 20 mg ($n=35$) 或安慰剂 ($n=30$)，持续 12 周，结果显示，与对照组相比，给药组 HbA1c 显著降低，持续时间高于目标血糖范围，且无低血糖发作等安全问题^[42]。另 1 项安慰剂对照、随机、双盲、平行组比较研究中，40 名健康成年患者，其中 21 名 45~65 岁非老年人和 19 名 65~75 岁老年人接受单剂量安慰剂或替格列汀 20 mg，血浆替格列汀的 C_{max} 、AUC_{0-t} 和半衰期 ($t_{1/2}$) 的 LS 均值 (老年人/非老年人) 之比分别为 1.006 (0.871~1.163)、1.090 (0.975~1.218)、

1.054 (0.911~1.219), 表明老年人与非老年人之间显示出相似的药动学特征^[43]。

1 项回顾性、观察性、单中心研究纳入了印度 1 家糖尿病诊所中 100 例 2 型糖尿病患者, 其中男性 69 名, 女性 31 名, 患者接受 40 mg 替格列汀、1 次/d 治疗, 持续 3 个月, 结果在年龄调整后的血糖参数分析中, 没有观察到基于患者性别的巨大差异, 并且基于患者性别的白蛋白与肌酐比值也没有显著变化^[44]。

利用能够反映替格列汀药动学特性的稳健生理药动学 (PB-PK) 模型, 生成 10 个虚拟受试者, 替格列汀以单剂量 20 mg 口服给药给每个民族, 在不同的虚拟受试者群体中重复模拟 10 次, 结果取平均值, 研究种族是否会对替格列汀血药浓度产生影响, 结果白种人、日本人和中国人的血药浓度比较没有差异^[45]。

4 结语

随着越来越多对 DPP-4 抑制剂的深入研究, 显示出这类新型降糖药物能够有效控制 2 型糖尿病患者血糖, 并且不会增加低血糖的风险。替格列汀作为一种高效的、选择性的、持久的 DPP-4 抑制剂, 无论是单药治疗亦或是与二甲双胍、磺酰脲类、噻唑烷酮类等传统抗糖药联合用药, 都具有良好的耐受性。与已上市的西格列汀、维格列汀、沙格列汀、阿格列汀、沙格列汀相比, 替格列汀具有独特的化学结构, 其半衰期约为 24 h, 能够减少患者的服药次数, 提高患者用药的依从性。经肝脏代谢、肾脏排泄和药动学特征, 即被细胞色素 P4503A4 和含黄素的单加氧酶 3 代谢, 或以原药的形式从肾脏排出, 多种消除途径使它不需要调整剂量, 成为肝、肾损害患者和老年人群的最佳选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119.
- [2] Tatti P, Di Mauro P, Masselli L, et al. Prevention of diabetic eye disease: The commonest cause of blindness in individuals younger than 65 years [J]. *Clin Ophthalmol*, 2010, 4: 1291-1298.
- [3] Tuttle K R, Bakris G L, Bilous R W, et al. Diabetic kidney disease: A report from an ADA Consensus Conference [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(10): 2864-2883.
- [4] Zheng Y, Ley S H, Hu F B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(2): 88-98.
- [5] Maladkar M, Sankar S, Kamat K. Teneeligliptin: Heralding change in type 2 diabetes [J]. *J Diabetes Mellitus*, 2016, 6(2): 113-131.
- [6] Seghieri M, Rebelos E, Gastaldelli A, et al. Direct effect of GLP-1 infusion on endogenous glucose production in humans [J]. *Diabetologia*, 2013, 56(1): 156-161.
- [7] Baggio L L, Drucker D J. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(6): 2131-2157.
- [8] Levin P A, Nguyen H, Wittbrodt E T, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic review of comparative effectiveness research [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2017, 10: 123-139.
- [9] Tong J, D'Alessio D. Give the receptor a brake: Slowing gastric emptying by GLP-1 [J]. *Diabetes*, 2014, 63(2): 407-409.
- [10] Nauck M A, Heimesaat M M, Orskov C, et al. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide-1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus [J]. *J Clin Invest*, 1993, 91(1): 301-307.
- [11] Horie A, Tokuyama Y, Ishizuka T, et al. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin has the capacity to repair β -cell dysfunction and insulin resistance [J]. *Horm Metab Res*, 2014, 46(11): 814-818.
- [12] Deacon C F. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: A comparative review [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(1): 7-18.
- [13] Nabeno M, Akahoshi F, Kishida H, et al. A comparative study of the binding modes of recently launched dipeptidyl peptidase IV inhibitors in the active site [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 434(2): 191-196.
- [14] Goda M, Kadowaki T. Teneeligliptin for the treatment of type 2 diabetes [J]. *Drugs Today (Barc)*, 2013, 49(10): 615-629.
- [15] Nakamaru Y, Akahoshi F, Iijima H, et al. Tissue distribution of teneeligliptin in rats and comparisons with data reported for other dipeptidyl peptidase-4 inhibitors [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2016, 37(3): 142-155.
- [16] Mentlein R. Dipeptidyl-peptidase IV (CD26)--role in the inactivation of regulatory peptides [J]. *Regul Pept*, 1999, 85(1): 9-24.
- [17] Yoshida T, Akahoshi F, Sakashita H, et al. Discovery and preclinical profile of teneeligliptin (3-[(2S,4S)-4-[4-(3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)piperazin-1-yl]pyrrolidin-

- 2-ylcarbonyl]thiazolidine): A highly potent, selective, long-lasting and orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes [J]. *Bioorg Med Chem*, 2012, 20(19): 5705-5719.
- [18] Fukuda-Tsuru S, Anabuki J, Abe Y, *et al.* A novel, potent, and long-lasting dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, teneligliptin, improves postprandial hyperglycemia and dyslipidemia after single and repeated administrations [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 696(1-3): 194-202.
- [19] Kishimoto M. Teneligliptin: A DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2013, 6: 187-195.
- [20] Kutoh E, Hirate M, Ikeno Y. Teneligliptin as an initial therapy for newly diagnosed, drug naive subjects with type 2 diabetes [J]. *J Clin Med Res*, 2014, 6(4): 287-294.
- [21] D áz-Soto G, de Luis D A, Conde-Vicente R, *et al.* Beneficial effects of liraglutide on adipocytokines, insulin sensitivity parameters and cardiovascular risk biomarkers in patients with type 2 diabetes: A prospective study [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 104(1): 92-96.
- [22] 田边三菱制药(株). 替格列汀片 20 mg/替格列汀片 40 mg [EB/OL]. (2022-11-21). <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch>.
- [23] 2 型糖尿病合并慢性肾脏病口服降糖药用药原则中国专家共识(2015 年更新版) [J]. *糖尿病天地*, 2016, 10(6): 254-259.
- [24] Vincent S H, Reed J R, Bergman A J, *et al.* Metabolism and excretion of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor [¹⁴C] sitagliptin in humans [J]. *Drug Metab Dispos*, 2007, 35(4): 533-538.
- [25] Sharma M D. Role of saxagliptin as monotherapy or adjunct therapy in the treatment of type 2 diabetes [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2010, 6: 233-237.
- [26] He Y L. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2012, 51(3): 147-162.
- [27] Sharma S, Sharma R, Hatware K, *et al.* Review on chemistry, analysis and pharmacology of teneligliptin: A novel DPP-4 inhibitor [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2020, 20(12): 1091-1100.
- [28] Kiran M. Teneligliptin-The newest DPP4 inhibitor [J]. *Indian Practitioner*, 2017, 70(1): https://www.researchgate.net/signup.SignUp.html?ev=su_requestFulltext.
- [29] Halabi A, Maatouk H, Siegler K E, *et al.* Pharmacokinetics of teneligliptin in subjects with renal impairment [J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2013, 2(3): 246-254.
- [30] Han E, Lee M, Lee Y H, *et al.* Effect of switching from linagliptin to teneligliptin dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in older patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 4113-4121.
- [31] Nathan D M, Buse J B, Davidson M B, *et al.* Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(1): 193-203.
- [32] Haneda M, Kadowaki T, Ito H, *et al.* Safety and efficacy of teneligliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and impaired renal function: Interim report from post-marketing surveillance [J]. *Diabetes Ther*, 2018, 9(3): 1083-1097.
- [33] Otsuki H, Kosaka T, Nakamura K, *et al.* Safety and efficacy of teneligliptin: A novel DPP-4 inhibitor for hemodialysis patients with type 2 diabetes [J]. *Int Urol Nephrol*, 2014, 46(2): 427-432.
- [34] Wada N, Mori K, Nakagawa C, *et al.* Improved glycemic control with teneligliptin in patients with type 2 diabetes mellitus on hemodialysis: Evaluation by continuous glucose monitoring [J]. *J Diabetes Complications*, 2015, 29(8): 1310-1313.
- [35] Yajima T, Yajima K, Hayashi M, *et al.* Efficacy and safety of teneligliptin in addition to insulin therapy in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis evaluated by continuous glucose monitoring [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2016, 122: 78-83.
- [36] Hamed A E, Elshahar M, Elwan N M, *et al.* Managing diabetes and liver disease association [J]. *Arab J Gastroenterol*, 2018, 19(4): 166-179.
- [37] Migoya E M, Stevens C H, Bergman A J, *et al.* Effect of moderate hepatic insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin [J]. *Can J Clin Pharmacol*, 2009, 16(1): e165-70.
- [38] Scheen A J. Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12(8): 648-58.
- [39] 李春杏, 纪立伟. 5 种 DPP-4 抑制剂分子结构差异及药代动力学特性 [J]. *药品评价*, 2019, 16(8): 3-9.
- [40] 张桂凡, 彭婕. 利格列汀致不良反应文献分析 [J]. *安徽医药*, 2022, 26(6): 1267-1272.
- [41] Halabi A, Maatouk H, Siegler K E, *et al.* Pharmacokinetics and safety of teneligliptin in subjects with hepatic impairment [J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2014, 3(4): 290-296.
- [42] Bae J C, Kwak S H, Kim H J, *et al.* Effects of teneligliptin on HbA1c levels, continuous glucose monitoring-derived time in range and glycemic variability in elderly patients with T2DM (TEDDY Study) [J]. *Diabetes Metab J*, 2022,

- 46(1): 81-92.
- [43] Ceriello A, De Nigris V, Iijima H, *et al.* The unique pharmacological and pharmacokinetic profile of teneligliptin: Implications for clinical practice [J]. *Drugs*, 2019, 79(7): 733-750.
- [44] Mitra A, Ray S. Evaluation of the safety and efficacy of teneligliptin at a higher dose in Indian type 2 diabetes patients: A retrospective analysis [J]. *Cureus*, 2020, 12(1): e6812.
- [45] Nakamaru Y, Emoto C, Shimizu M, *et al.* Human pharmacokinetic profiling of the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor teneligliptin using physiologically based pharmacokinetic modeling [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2015, 36(3): 148-162.

[责任编辑 解学星]