

## 二肽基肽酶IV抑制剂辅助胰岛素治疗1型糖尿病的研究进展

袁梦璐<sup>1, 2, 3</sup>, 顾鸣宇<sup>4</sup>, 谭月晴<sup>1, 4</sup>, 高君伟<sup>2\*</sup>

1. 三峡大学人民医院·湖北省宜昌市第一人民医院, 湖北 宜昌 443000

2. 上海交通大学附属第一人民医院 临床药学科, 上海 200080

3. 三峡大学 药物制剂研究所, 湖北 宜昌 443000

4. 上海交通大学附属第一人民医院 内分泌代谢科, 上海 200080

**摘要:** 二肽基肽酶IV (DPP-4) 抑制剂为一类在2型糖尿病中应用广泛的口服降糖药, 其疗效确切、给药方便、总体耐受性好, 但目前尚未被批准用于1型糖尿病。国内外相关文献表明在1型糖尿病患者体内DPP-4抑制剂可以辅助胰岛素改善血糖、保护胰岛β细胞功能、降低谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)滴度、减少胰岛素剂量, 且不增加低血糖风险和体质量。因此, DPP-4抑制剂可能可作为1型糖尿病患者胰岛素的辅助治疗, 作用机制可能源于其抑制胰岛α细胞分泌胰高血糖素, 通过免疫机制使胰岛β细胞免受摧毁。

**关键词:** 二肽基肽酶IV (DPP-4) 抑制剂; 1型糖尿病; 谷氨酸脱羧酶抗体; 胰高血糖素

**中图分类号:** R977.2, R983 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2019) 08-1663-07

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.08.032

## Research progress on DPP-4 inhibitors as adjuvant therapy for insulin in treatment of type 1 diabetes mellitus

YUAN Menglu<sup>1,2,3</sup>, GU Mingyu<sup>4</sup>, TAN Yueqing<sup>1,4</sup>, GAO Junwei<sup>2</sup>

1. The People's Hospital of China Three Gorges University, The First People's Hospital of Yichang, Yichang 443000, China

2. Department of Clinical Pharmacy, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China

3. Institute of Pharmaceutic Preparation, China Three Gorges University, Yichang 443000, China

4. Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200080, China

**Abstract:** DPP-4 inhibitors, a class of effective, convenient and well-tolerated oral hypoglycemic drugs widely used in type 2 diabetes mellitus, have not been approved for type 1 diabetes mellitus yet. Referring to the relevant literatures at home and abroad, we found DPP-4 inhibitors may be an adjuvant therapy for insulin in patients with type 1 diabetes mellitus. They can assist insulin to improve blood glucose, protect function of islet beta cell, reduce GADA titer and decrease insulin dose in patients with type 1 diabetes, without increasing the risk of hypoglycemia and body weight. The mechanism may be that DPP-4 inhibitors can inhibit the secretion of glucagon by islet alpha cells and lessen the destruction of islet beta cells by immune mechanism.

**Key words:** dipeptidyl peptidase-IV (DPP-4) inhibitors; type 1 diabetes mellitus; glutamic acid decarboxylase antibody; glucagon

1型糖尿病是由于胰岛β细胞数量显著减少或功能被破坏而导致胰岛素分泌明显下降或缺失的一类疾病, 包括免疫介导性和特发性两种类型。我国有13~20万1型糖尿病患者, 每年约有1.3万新发1型糖尿病<sup>[1-2]</sup>。目前, 1型糖尿病的治疗方法包

括胰岛素替代治疗、胰腺及胰岛移植、干细胞治疗等, 虽然胰腺及胰岛移植可恢复患者生理性胰岛素分泌功能, 但创伤大、术后易出现并发症、费用昂贵、随移植时间延长胰岛功能逐渐降低等原因限制其广泛应用; 而干细胞治疗尚处于临床研究阶段,

收稿日期: 2019-02-20

第一作者: 袁梦璐, 女, 药师, 本科, 主要从事临床药学研究。Tel: (0717)6221372 E-mail: 1192170586@qq.com

\*通信作者: 高君伟, 女, 主管药师, 主要从事临床药学研究。Tel: (021)36123709 E-mail: gjwmhy@163.com

不作为临床常规治疗<sup>[3]</sup>。因此,1型糖尿病患者的治疗仍以外源性胰岛素替代治疗为主,但我国1型糖尿病患者血糖控制达标率较低<sup>[4-5]</sup>,且胰岛素易致低血糖,反复发作的严重低血糖增加1型糖尿病患者心血管事件与死亡风险<sup>[6]</sup>,此外长期使用胰岛素致1型糖尿病患者胰岛素抵抗和体质量增加,患者因此需要增加胰岛素用量,形成恶性循环<sup>[7]</sup>。因此,寻求减少胰岛素剂量、辅助胰岛素改善1型糖尿病患者血糖的治疗方案已成为临床关注的热点。

二肽基肽酶IV(dipeptidyl peptidase-IV, DPP-4)抑制剂为一类在2型糖尿病中应用广泛的口服降糖药,主要通过抑制DPP-4活性,减缓胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)降解而发挥降糖作用,目前在国内外上市的DPP-4抑制剂有西格列汀、维格列汀、沙格列汀、阿格列汀和利格列汀<sup>[8]</sup>。该类药物治疗确切、单独使用不增加低血糖风险、对体质量的影响为中性、给药频次少,但尚未被批准用于1型糖尿病<sup>[9]</sup>。与其他口服降糖药相比,DPP-4抑制剂具有作用于胰岛 $\alpha$ 细胞、保护胰岛 $\beta$ 细胞功能的优势,因此近来有学者认为其可作为1型糖尿病患者胰岛素的辅助治疗<sup>[10]</sup>。本文回顾了DPP-4抑制剂治疗1型糖尿病的文献,对其有效性、安全性和作用机制进行综述,旨在探讨1型糖尿病优化治疗方案。

## 1 DPP-4抑制剂辅助胰岛素治疗1型糖尿病的有效性

### 1.1 DPP-4抑制剂单药辅助胰岛素治疗

近年来,多项研究表明DPP-4抑制剂可以改善1型糖尿病患者的血糖、减少患者胰岛素剂量。临床常用评估血糖的指标包括空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2 hPBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、平均血糖和血糖波动系数等。Ellis等<sup>[11]</sup>的一项随机、双盲、交叉临床试验共纳入20例1型糖尿病受试者,随机分为A、B两组,A组使用西格列汀100 mg、1次/d治疗4周后改为安慰剂治疗4周,B组则相反。结果显示,与安慰剂相比,西格列汀治疗期间患者2 hPBG、24 h血糖曲线下面积、HbA1c、平均血糖均显著下降,血糖控制在4.4~7.8 mmol/L的时间显著增多,胰岛素剂量明显减少。李征寒等<sup>[12]</sup>将60例1型糖尿病患者随机分为DPP-4组和对照组,DPP-4组患者予胰岛素联合沙格列汀5 mg、1次/d,对照组予胰岛素,治疗13~15 d后,与对照组比较,DPP-4组平均血糖波动幅度、血糖水平标准差、平均血糖水平、最大血糖波动幅度、血糖>10.0 mmol/L时间的百分

比均下降明显,组间差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。Farngren等<sup>[13]</sup>一项纳入28例1型糖尿病患者的随机、双盲、安慰剂对照的试验显示,1型糖尿病患者使用维格列汀50 mg、2次/d治疗4周后,平均HbA1c由(7.51±0.11)%降至(7.17±0.10)%( $P<0.001$ ),而安慰剂组无明显变化,由(7.46±0.09)%至(7.44±0.09)%,组间差异显著( $P=0.002$ )。Hari等<sup>[14]</sup>将18例新发1型糖尿病患者随机分为3组,分别给予胰岛素、胰岛素联合艾塞那肽5~10  $\mu$ g、1次/d,胰岛素联合西格列汀100 mg、1次/d治疗,患者基线餐后2 h C肽(2 hC-P) $\geq 33.3$  pmol/L,治疗1年后,西格列汀联合胰岛素组较胰岛素组显著减少了患者的胰岛素剂量( $P=0.03$ );此外,胰岛素组餐后2 hC-P轻微降低,而西格列汀联合胰岛素组餐后2 hC-P轻微升高,但组间比较无统计学意义。

有研究表明DPP-4抑制剂可保护1型糖尿病患者残存的胰岛 $\beta$ 细胞功能,尤其是对于成人隐匿性自身免疫糖尿病(latent autoimmune diabetes in adults, LADA)患者。评价胰岛 $\beta$ 细胞功能的常用指标为C肽<sup>[15]</sup>。C肽为胰岛素原在蛋白水解酶的作用下分解而成的肽类物质,与内源性胰岛素呈等分子分泌,比内源性胰岛素更稳定,且不受外源性胰岛素的影响,能较好地反映胰岛 $\beta$ 细胞功能<sup>[16]</sup>。Zhao等<sup>[17]</sup>对30例空腹C肽 $\geq 200$  pmol/L或餐后2 hC-P $\geq 400$  pmol/L LADA患者的随机研究发现,经过1年治疗,虽然西格列汀100 mg、1次/d对患者谷氨酸脱羧酶抗体(glutamic acid decarboxylase antibody, GADA)滴度、胰岛素剂量和血糖(包括FBG、2 hPBG和HbA1c)无显著影响,但胰岛素单药治疗组空腹C肽、餐后2 hC-P较基线明显降低( $P<0.01$ ),而胰岛素联合西格列汀100 mg、1次/d组空腹C肽、餐后2 hC-P较基线无明显差异,组间差异显著( $P<0.05$ )。Johansen等<sup>[18]</sup>进行了1项为期2年的双盲、随机对照试验,在治疗的第28周、52周、104周检测38名LADA患者体内空腹C肽,结果显示利格列汀5 mg、1次/d组患者空腹C肽较基线显著升高,而使用格列美脲1~4 mg、1次/d的对照组患者空腹C肽则降低,组间差异有统计学意义,两组平均HbA1c下降幅度类似。Awata等<sup>[19]</sup>的研究纳入了14例空腹C肽 $\geq 333$  pmol/L的LADA患者,结果表明西格列汀50 mg、1次/d能有效控制患者血糖,至少在4年内,西格列汀可能比胰岛素更有效地保留胰岛 $\beta$ 细胞的功能。Buzzetti等<sup>[20]</sup>分析了133例空腹C肽 $\geq 333$  pmol/L的LADA患者数据后发现沙格列汀2.5~5

mg、1次/d能改善患者血糖,包括HbA1c、FBG和餐后血糖,并且能够保护患者胰岛 $\beta$ 细胞的功能。

同时有研究发现应用DPP-4抑制剂后,1型糖尿病患者GADA滴度出现下降。Lima等<sup>[21]</sup>报道了1例19岁的1型糖尿病患者,在诊断时使用西格列汀100 mg、1次/d联合胰岛素治疗,8周后停用胰岛素,并在至少15个月内未重新使用胰岛素,在此期间患者GADA逐渐降低,空腹C肽亦缓慢下降。Kandasamy等<sup>[22]</sup>报道了1例GADA阳性的糖尿病患者,在使用西格列汀100 mg、1次/d治疗5个月后,HbA1c由9.3%下降至7.3%,治疗18个月后GADA由2310 U/mL显著下降至283 U/mL。

然而也有研究显示DPP-4抑制剂治疗1型糖尿病无明显疗效。Garg等<sup>[23]</sup>对125名1型糖尿病受试者进行了一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床试验,其中85名受试者进行持续葡萄糖监测(continuous glucose monitor, CGM)。经过16周治疗后,西格列汀100 mg、1次/d组与安慰剂组的HbA1c、C肽、胰岛素总剂量、CGM等指标无显著差异。

## 1.2 DPP-4抑制剂联合其他药物辅助胰岛素治疗

胃泌素为胃窦G细胞分泌的激素,其释放受胃内pH值的影响,质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)通过抑制胃酸分泌、提高胃内pH值而促使胃泌素分泌。高胃泌素血症可使胰岛素分泌增加,动物实验发现胃泌素联用GLP-1可改善糖尿病小鼠的血糖<sup>[24]</sup>。Griffin等<sup>[25]</sup>针对新发1型糖尿病的1项多中心、随机、安慰剂对照II期临床试验中,试验组给予西格列汀50~100 mg、1次/d联合兰索拉唑30~60 mg、1次/d治疗,40名治疗组患者和18名安慰剂组患者完成了试验。12个月后,未发现试验药物比安慰剂更好地改善血糖和提高餐后2小时C肽曲线下面积,但观察到产生了GLP-1和胃泌素的受试者有轻微保护胰岛 $\beta$ 细胞的趋势。而Senior等<sup>[26]</sup>的8例小样本研究则表明西格列汀100 mg、1次/d联合泮托拉唑40 mg、1次/d可作为胰岛移植患者早期胰岛功能不全的替代治疗方案。

有研究表明,维生素D缺乏可能与1型糖尿病之间存在关联,补充维生素D可降低1型糖尿病风险<sup>[27-30]</sup>。Pinheiro等<sup>[31]</sup>报道了2例GADA阳性的1型糖尿病患者,基线时空腹C肽分别为400、220 pmol/L,在使用西格列汀100 mg、1次/d联合维生素D3 5 000 IU、1次/d治疗4年内,患者血糖控制良好、HbA1c<6.0%、胰岛素剂量降低(其中1例完全停用

胰岛素)、空腹C肽保持稳定,且GADA显著下降。Rapti等<sup>[32]</sup>报道了1例31岁的新发LADA患者,在使用二甲双胍/西格列汀850 mg/50 mg、2次/d联合维生素D3 2 000 IU、1次/d治疗1年后,GADA下降了86%,HbA1c由诊断时的9.6%下降至5.4%;治疗2年后,GADA变为阴性,HbA1c降至5.2%,患者起病后未使用胰岛素治疗。

Giampietro等<sup>[33]</sup>的研究纳入了25名1型糖尿病患者,使用西格列汀50 mg、1~2次/d联合二甲双胍1 000 mg、1~2次/d作为胰岛素的辅助治疗,5个月后,患者的HbA1c由(8.7 $\pm$ 1.4)%降至(8.0 $\pm$ 0.9)%,胰岛素日剂量由(0.72 $\pm$ 0.38)U/kg降至(0.56 $\pm$ 0.24)U/kg,与治疗前比较有显著差异( $P<0.001$ ),但是低密度脂蛋白胆固醇无明显差异。治疗约1年后,患者的胰岛素日剂量为(0.59 $\pm$ 0.25)U/kg,低密度脂蛋白胆固醇由基线的(2.5 $\pm$ 0.6)mmol/L降至(2.2 $\pm$ 0.5)mmol/L,与治疗前比较有显著差异( $P<0.05$ ),但HbA1c较基线无显著差异。

## 2 DPP-4抑制剂用于1型糖尿病患者的安全性

DPP-4抑制剂目前仅被批准用于2型糖尿病,荟萃分析表明其在2型糖尿病患者中总体耐受性良好,不良事件和严重不良事件的发生率与安慰剂相比无差异,与其他大多数口服降糖药相比,服用DPP-4抑制剂的2型糖尿病患者发生不良事件较少,该类药主要增加了2型糖尿病患者鼻咽炎、尿路感染、头痛等风险<sup>[34-35]</sup>。

DPP-4抑制剂用于1型糖尿病患者的安全性研究数量少、样本量小,既往研究中的不良反应包括皮疹<sup>[23]</sup>、排尿困难和发热<sup>[36]</sup>、轻中度胃肠道反应(表现为恶心或腹泻)<sup>[25]</sup>。尚需更大样本量的研究来探讨该类药物在1型糖尿病患者中的安全性。

有研究表明DPP-4抑制剂不增加1型糖尿病患者的低血糖风险及体质量<sup>[37-38]</sup>。

### 2.1 低血糖风险

该类药物与安慰剂或对照组降糖药相比,不增加1型糖尿病患者低血糖发生率及低血糖严重程度。Ellis等<sup>[11]</sup>的研究显示服用西格列汀100 mg、1次/d的1型糖尿病患者低血糖指数及血糖<3.1 mmol/L的时间与安慰剂相比无显著差异。Hari等<sup>[14]</sup>的研究表明胰岛素组与胰岛素联合西格列汀100 mg、1次/d组治疗1型糖尿病时低血糖风险相似。Garg等<sup>[23]</sup>研究CGM数据发现,基线时安慰剂组和西格列汀100 mg、1次/d组分别有8.0%和7.0%的血糖值低于3.89 mmol/L,治疗16周后两组低血糖发生率无显

著变化。Underland等<sup>[39]</sup>的一项随机、双盲、安慰剂对照试验显示在纳入的23例1型糖尿病患者中,西格列汀50~100 mg、1次/d联合胰岛素组、安慰剂联合胰岛素组患者低血糖事件发生次数分别为28次、34次,组间比较无显著差异( $P=0.52$ )。李征寒等<sup>[12]</sup>的研究表明较单用胰岛素而言,胰岛素联合沙格列汀5 mg、1次/d使1型糖尿病患者血糖 $<3.9$  mmol/L时间百分比下降明显,组间差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

DPP-4抑制剂对胰高血糖素的作用为葡萄糖依赖性的,其在低血糖时不抑制升糖激素分泌,因而不增加1型糖尿病患者低血糖风险。Farngren等<sup>[13]</sup>的研究给予28例1型糖尿病患者低血糖钳夹试验,将受试者血糖降至2.5 mmol/L后,发现维格列汀50 mg、2次/d组患者的升糖激素(包括胰高血糖素、皮质醇、肾上腺素、去甲肾上腺素等)的改变与安慰剂组相比无显著差异。在Schopman等<sup>[36]</sup>一项针对16例1型糖尿病患者受试者的单中心、随机、双盲研究中,研究者给予受试者西格列汀100 mg、1次/d或安慰剂治疗,当受试者的血糖被降至2.0 mmol/L后,使用两种方法治疗的患者胰高血糖素及肾上腺素水平无显著差异。

## 2.2 对体质量的影响

DPP-4抑制剂不增加1型糖尿病患者的体质量。Ellis等<sup>[11]</sup>的临床试验显示,西格列汀100 mg、1次/d治疗与安慰剂治疗的1型糖尿病患者体质量比较无差异( $P=0.7$ )。Garg等<sup>[23]</sup>纳入了125名1型糖尿病患者,经过16周的双盲治疗后,西格列汀100 mg、1次/d组患者的体质量增加为 $(0.10\pm 3.92)$  kg,安慰剂组体质量增加为 $(0.02\pm 2.67)$  kg,组间比较差异无统计学意义( $P=0.89$ )。Hari等<sup>[14]</sup>的研究表明,西格列汀不增加新发1型糖尿病患者的体质量。Foley等<sup>[40]</sup>认为维格列汀对糖尿病患者体质量的影响为中性,作用机制可能包括减少“防御性进食”,影响餐后脂质和脂蛋白代谢。

## 3 DPP-4抑制剂治疗1型糖尿病的机制

### 3.1 非免疫介导机制

研究表明,1型糖尿病患者在胰岛 $\beta$ 细胞功能显著下降或缺失的同时,还伴随胰岛 $\alpha$ 细胞功能紊乱<sup>[41]</sup>,1型糖尿病患者胰高血糖素的水平往往显著高于健康人群<sup>[42]</sup>,DPP-4抑制剂对1型糖尿病的作用可能源于其对胰高血糖素的抑制。GLP-1是一种肠促胰素,为肠道黏膜L细胞在进食后分泌的多肽,可作用于胰岛 $\alpha$ 细胞、葡萄糖依赖性的抑制胰高血

糖素释放<sup>[43-44]</sup>,但活性内源性GLP-1血浆半衰期不足2 min,易被体内的DPP-4迅速降解而失活<sup>[45]</sup>。DPP-4抑制剂通过抑制DPP-4的活性,提高内源性GLP-1的浓度,从而抑制胰高血糖素释放。

Foley等<sup>[46]</sup>的一项双盲、安慰剂对照的临床试验纳入了11名使用胰岛素泵控制血糖的1型糖尿病患者,分别加用维格列汀100 mg、2次/d或安慰剂治疗,以评估维格列汀对1型糖尿病患者餐后胰高血糖素的影响,结果显示维格列汀、安慰剂治疗患者GLP-1曲线下面积平均值分别为 $(2\ 273\pm 379)$  pmol/(L·min)、 $(480\pm 158)$  pmol/(L·min),两者比较差异显著( $P<0.001$ );维格列汀、安慰剂治疗患者胰高血糖素曲线下面积平均值分别为 $(-0.2\pm 0.6)$   $\mu\text{g}/(\text{L}\cdot\text{min})$ 、 $(1.9\pm 0.6)$   $\mu\text{g}/(\text{L}\cdot\text{min})$ ,两者比较差异有统计学意义( $P=0.036$ )。Garg等<sup>[23]</sup>对1型糖尿病患者的临床研究表明西格列汀100 mg、1次/d较安慰剂显著提高了患者餐后30 min及餐后60 min的GLP-1水平,显著降低了患者餐后30 min的胰高血糖素水平。Farngren等<sup>[13]</sup>的研究发现使用维格列汀50 mg、2次/d治疗的1型糖尿病患者空腹GLP-1和餐后2 h GLP-1水平均显著高于安慰剂组,胰高血糖素则显著低于安慰剂组。

### 3.2 免疫介导机制

免疫介导性1型糖尿病为胰岛 $\beta$ 细胞被自身免疫系统所破坏的一类疾病,主要由T淋巴细胞介导,T淋巴细胞包括 $\text{CD4}^+$ T淋巴细胞和 $\text{CD8}^+$ T淋巴细胞,Th1细胞为 $\text{CD4}^+$ T淋巴细胞亚群,其通过分泌干扰素(IFN)- $\gamma$ 和白介素(IL)-2,破坏胰岛 $\beta$ 细胞,从而加速1型糖尿病进展; $\text{CD8}^+$ T淋巴细胞通过合成穿孔素,分泌IFN- $\gamma$ 、IL-1和肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 等细胞因子,Fas-FasL相互作用,一氧化氮合酶等破坏胰岛 $\beta$ 细胞<sup>[47-48]</sup>。此外,B淋巴细胞对免疫介导性1型糖尿病发生发展也有一定作用,它通过以下机制破坏胰岛 $\beta$ 细胞:产生与胰岛 $\beta$ 细胞结合的自身抗体;触发T淋巴细胞应答;维持 $\text{CD4}^+$ T淋巴细胞记忆;促进炎症细胞因子产生;促进 $\text{CD8}^+$ T淋巴细胞存活<sup>[47-48]</sup>。DPP-4,即CD26,其本质为相对分子质量为 $1.1\times 10^5$ 的表面糖蛋白,可在多种细胞中表达,有多种生物学功能。CD26/DPP-4可参与T淋巴细胞的发育、成熟和迁移,细胞因子分泌,T淋巴细胞依赖性抗体的产生以及B淋巴细胞免疫球蛋白转换,从而介导免疫疾病发生<sup>[49]</sup>。

动物研究表明DPP-4抑制剂可通过免疫机制治疗1型糖尿病。非肥胖自身免疫型糖尿病(non-

obese diabetic, NOD)小鼠自发病,其疾病特点与人类1型糖尿病有较多相似之处,为1型糖尿病基础研究常用的模型之一<sup>[50]</sup>。Alonso等<sup>[51]</sup>的研究表明DPP-4抑制剂增加了CD26在NOD小鼠脾脏CD8<sup>+</sup>T<sub>EM</sub>、胰腺淋巴结CD8<sup>+</sup>T<sub>EM</sub>及胰岛CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞中的表达,DPP-4抑制剂与CD8<sup>+</sup>T<sub>EM</sub>中CD26的结合诱导了免疫抑制反应,因此,使用DPP-4抑制剂后NOD小鼠胰岛β细胞免受自身免疫破坏。Tian等<sup>[52]</sup>发现DPP-4抑制剂可以减少NOD小鼠胰岛炎、增加CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>调节性T淋巴细胞、刺激胰岛β细胞应答,从而逆转NOD小鼠模型的新发糖尿病。Jelsing等<sup>[53]</sup>发现利格列汀使NOD小鼠模型的胰岛β细胞免受自身免疫摧毁,从而保护其胰岛β细胞,其机制可能为利格列汀抑制了DPP-4介导的自身免疫性T淋巴细胞活化。

#### 4 结语

DPP-4抑制剂对1型糖尿病的治疗研究主要集中在西格列汀,其他还包括维格列汀、沙格列汀和利格列汀。少部分研究表明DPP-4抑制剂对1型糖尿病无明显疗效,但大部分研究显示DPP-4抑制剂可以辅助胰岛素改善1型糖尿病患者血糖、保护胰岛β细胞功能、降低GADA滴度,并能减少患者胰岛素剂量,作用机制可能源于DPP-4抑制剂提高GLP-1浓度、作用于胰岛α细胞、抑制胰高血糖素释放,通过免疫机制使胰岛β细胞免受自身免疫摧毁。此外,在1型糖尿病患者中应用DPP-4抑制剂不增加患者低血糖风险和体质量。因此,DPP-4抑制剂可能可作为1型糖尿病患者胰岛素的辅助治疗,但目前关于DPP-4抑制剂辅助胰岛素治疗1型糖尿病的临床研究较少,既往研究样本量较小,尚需更大样本的多中心随机对照临床试验证实。

1型糖尿病的病因为免疫及其他因素导致胰岛β细胞凋亡,目前的常规治疗方式外源性胰岛素替代尚不能针对病因治疗,动物实验表明DPP-4抑制剂不仅可诱导免疫抑制反应、保护胰岛β细胞功能,而且可以促进胰岛β细胞增殖<sup>[54]</sup>,从而为1型糖尿病病因治疗、逆转糖尿病提供了可能性。但DPP-4抑制剂是否可促进人体β细胞增殖尚未得到证实,对该领域的探索是研究1型糖尿病极具前景与挑战的新方向。

#### 参考文献

[1] Weng J, Zhou Z, Guo L, et al. Incidence of type 1 diabetes in China, 2010-13: population based study [J]. BMJ, 2018, 360: j5295.

[2] 翁建平. 我国1型糖尿病的流行病学研究与疾病负担[J]. 中国科学: 生命科学, 2018, 48(8): 834-839.

[3] 周智广, 纪立农. 中国1型糖尿病诊治指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 36-37.

[4] 陈冬梅. 成都地区成人1型糖尿病患者治疗方案的选择及血糖达标率[J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(6): 195-196.

[5] 严晋华, 章燕, 郑雪瑛, 等. 1型糖尿病患者胰岛素治疗方案与血糖控制的相关性[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(8): 587-591.

[6] Gumprecht J, Nabrdalik K. Hypoglycemia in patients with insulintreated diabetes [J]. Pol Arch Med Wewn, 2016, 126(11): 870-878.

[7] 马超, 陈涛, 何燕. 二甲双胍在1型糖尿病治疗中的应用进展[J]. 糖尿病新世界, 2018, 21(5): 87-88.

[8] 蔡芸莹, 苏恒. 1型糖尿病的非胰岛素治疗[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2015, 35(6): 388-391.

[9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.

[10] 乔月, 刘煜. 1型糖尿病临床上可用的除胰岛素外的其他药物[J]. 糖尿病天地: 临床, 2015, 9(1): 39-43.

[11] Ellis S L, Moser E G, Snell-Bergeon J K, et al. Effect of sitagliptin on glucose control in adult patients with Type 1 diabetes: a pilot, double-blind, randomized, crossover trial [J]. Diabet Med, 2011, 28(10): 1176-1181.

[12] 李征寒, 冯静, 苏晶莹, 等. 沙格列汀联合胰岛素治疗对1型糖尿病患者血糖波动的影响[J]. 中国基层医药, 2016, 23(10): 1555-1560.

[13] Farngren J, Persson M, Schweizer A, et al. Vildagliptin reduces glucagon during hyperglycemia and sustains glucagon counterregulation during hypoglycemia in type 1 diabetes [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(10): 3799-3806.

[14] Hari Kumar K V S, Altamash S, Pitambar P. Addition of exenatide or sitagliptin to insulin in new onset type 1 diabetes a randomized, open label study [J]. Diabet Res Clin Pract, 2013, 100(2): E55-E58.

[15] 陈文彬, 潘祥林. 诊断学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 379-380.

[16] 张玉领, 陈培, 刘家秀, 等. C肽在胰岛β细胞功能评定中的应用研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2013(11): 2492-2494.

[17] Zhao Y, Yang L, Xiang Y, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin maintains beta-cell function in patients with recent-onset latent autoimmune diabetes in adults: one year prospective study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(5): E876-E880.

[18] Johansen O E, Boehm B O, Grill V, et al. C-peptide levels in latent autoimmune diabetes in adults treated

- with linagliptin versus glimepiride: exploratory results from a 2-year double-blind, randomized, controlled study [J]. *Diabet Care*, 2014, 37(1): e11-e12.
- [19] Awata T, Shimada A, Maruyama T, et al. Possible long-term efficacy of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for slowly progressive type 1 diabetes (SPIDDM) in the stage of non-insulin-dependency: An open-label randomized controlled pilot trial (SPAN-S) [J]. *Diabet Ther*, 2017, 8(5): 1123-1134.
- [20] Buzzetti R, Pozzilli P, Frederich R, et al. Saxagliptin improves glycaemic control and C-peptide secretion in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) [J]. *Diabet Metab Res Rev*, 2016, 32(3): 289-296.
- [21] Lima-Martinez M M, Guerra-Alcala E, Contreras M, et al. One year remission of type 1 diabetes mellitus in a patient treated with sitagliptin [J]. *Endocrinol Diabet Metab Case Rep*, 2014, 2014: 140072.
- [22] Kandasamy N, Lennox G, Annamalai A K, et al. Sitagliptin in glutamic acid decarboxylase antibody-positive diabetes mellitus [J]. *Endocrinol Pract*, 2012, 18(4): e65-e68.
- [23] Garg S K, Moser E G, Bode B W, et al. Effect of sitagliptin on post-prandial glucagon and GLP-1 levels in patients with type 1 diabetes: investigator-initiated, double-blind, randomized, placebo-controlled trial [J]. *Endocrinol Pract*, 2013, 19(1): 19-28.
- [24] Rehfeld J F. Incretin physiology beyond glucagon-like peptide 1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide: cholecystokinin and gastrin peptides [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2011, 201(4): 405-411.
- [25] Griffin K J, Thompson P A, Gottschalk M, et al. Combination therapy with sitagliptin and lansoprazole in patients with recent-onset type 1 diabetes (REPAIR-T1D): 12-month results of a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet Diabet Endocr*, 2014, 2(9): 710-718.
- [26] Senior P A, Koh A, Yau J, et al. Sitagliptin plus pantoprazole can restore but not maintain insulin independence after clinical islet transplantation: results of a pilot study [J]. *Diabet Med*, 2017, 34(2): 204-212.
- [27] Cooper J D, Smyth D J, Walker N M, et al. Inherited variation in vitamin D genes is associated with predisposition to autoimmune disease type 1 diabetes [J]. *Diabetes*, 2011, 60(5): 1624-1631.
- [28] Hyponen E, Laara E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study [J]. *Lancet*, 2001, 358(9292): 1500-1503.
- [29] Borkar V V, Devidayal, Verma S, et al. Low levels of vitamin D in North Indian children with newly diagnosed type 1 diabetes [J]. *Pediatr Diabetes*, 2010, 11(5): 345-350.
- [30] Dong J Y, Zhang W G, Chen J J, et al. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies [J]. *Nutrients*, 2013, 5(9): 3551-3562.
- [31] Pinheiro M M, Pinheiro F M, Torres M A. Four-year clinical remission of type 1 diabetes mellitus in two patients treated with sitagliptin and vitamin D3 [J]. *Endocrinol Diabet Metab Case Rep*, 2016, 2016: 16-99. DOI: 10.1530/edm-16-0099.
- [32] Rapti E, Karras S, Grammatiki M, et al. Combined treatment with sitagliptin and vitamin D in a patient with latent autoimmune diabetes in adults [J]. *Endocrinol Diabet Metab Case Rep*, 2016, 2016: 150136. DOI: 10.1530/EDM-15-0136.
- [33] Giampietro O, Giampietro C, Bartola L D, et al. Sitagliptin as add-on therapy in insulin deficiency: biomarkers of therapeutic efficacy respond differently in type 1 and type 2 diabetes [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2013, 7: 99-104.
- [34] Amori R E, Lau J, Pittas A G. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA*, 2007, 298(2): 194-206.
- [35] Goossen K, Graber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis [J]. *Diabet Obes Metab*, 2012, 14(12): 1061-1072.
- [36] Schopman J E, Hoekstra J B, Frier B M, et al. Effects of sitagliptin on counter-regulatory and incretin hormones during acute hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled crossover study [J]. *Diabet Obes Metab*, 2015, 17(6): 546-553.
- [37] 张琪, 孙婷婷, 王龙, 等. 379例1型糖尿病住院患者降糖治疗方案分析 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2018, 18(4): 529-533.
- [38] 许文伟, 薛耀明. 口服降糖药在1型糖尿病治疗中的地位与作用 [J]. *中国实用内科杂志*, 2016, 36(7): 537-539.
- [39] Underland L J, Ilkowitz J T, Katikaneni R, et al. Use of sitagliptin with closed-loop technology to decrease postprandial blood glucose in type 1 diabetes [J]. *J Diabet Sci Technol*, 2017, 11(3): 602-610.
- [40] Foley J E, Jordan J. Weight neutrality with the DPP-4 inhibitor, vildagliptin: mechanistic basis and clinical experience [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2010, 6: 541-548.
- [41] Unger R H, Orci L. Paracrinology of islets and the paracrinopathy of diabetes [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,

- 2010, 107(37): 16009-16012.
- [42] Kawamori D, Katakami N, Takahara M, et al. Dysregulated plasma glucagon levels in Japanese young adult type 1 diabetes patients [J]. *J Diabet Investig*, 2019, 10(1): 62-66.
- [43] Ussher J R, Drucker D J. Cardiovascular biology of the incretin system [J]. *Endocr Rev*, 2012, 33(2): 187-215.
- [44] Nadkarni P, Chepurny O G, Holz G G. Regulation of glucose homeostasis by GLP-1[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2014, 121: 23-65.
- [45] 葛均波, 徐永健. 内科学 [M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 736-740.
- [46] Foley J E, Ligueros-Saylan M, He Y L, et al. Effect of vildagliptin on glucagon concentration during meals in patients with type 1 diabetes [J]. *Horm Metab Res*, 2008, 40(10): 727-730.
- [47] Li M, Song L J, Qin X Y. Advances in the cellular immunological pathogenesis of type 1 diabetes [J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18(5): 749-758.
- [48] Lehuen A, Diana J, Zaccane P, et al. Immune cell crosstalk in type 1 diabetes [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(7): 501-513.
- [49] Ohnuma K, Hosono O, Dang N H, et al. Dipeptidyl peptidase in autoimmune pathophysiology [J]. *Adv Clin Chem*, 2011, 53: 51-84.
- [50] Pearson J A, Wong F S, Wen L. The importance of the non obese diabetic (NOD) mouse model in autoimmune diabetes [J]. *J Autoimmun*, 2016, 66: 76-88.
- [51] Alonso N, Julian M T, Carrascal J, et al. Type 1 diabetes prevention in NOD mice by targeting DPPIV/CD26 is associated with changes in CD8<sup>(+)</sup>T effector memory subset [J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e142186.
- [52] Tian L, Gao J, Hao J, et al. Reversal of new-onset diabetes through modulating inflammation and stimulating beta-cell replication in nonobese diabetic mice by a dipeptidyl peptidase IV inhibitor [J]. *Endocrinology*, 2010, 151(7): 3049-3060.
- [53] Jelsing J, Vrang N, van Witteloostuijn S B, et al. The DPP4 inhibitor linagliptin delays the onset of diabetes and preserves beta-cell mass in non-obese diabetic mice [J]. *J Endocrinol*, 2012, 214(3): 381-387.
- [54] 董莹, 李强. 二肽基肽酶-4抑制剂影响胰岛β细胞机制的研究进展 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(10): 953-955.