

· 论 著 ·

DPPⅣ抑制剂对 2 型糖尿病的 I 期临床研究

程俊霖, 刘江慧, 胡云芳, 于翠霞, 樊宏伟

〔摘要〕 目的 评价某二肽基肽酶Ⅳ(dipeptidyl peptidase Ⅳ, DPPⅣ)抑制剂连续多次口服给药的安全性,同时进行药代/药效动力学研究。方法 用随机、安慰剂平行对照、双盲、多剂量递增给药的多中心临床试验方法,将 36 名 2 型糖尿病受试者随机纳入 DPPⅣ抑制剂 50 mg 组、100 mg 组、200 mg 组;每组 12 例受试者中,10 例接受 DPPⅣ抑制剂,2 例接受安慰剂。试验疗程为 7 d,以葡萄糖、胰岛素、C 肽在空腹、餐后 3 h、口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)的相应指标即 0-3 h 的曲线下面积(AUC_{0-3h})为药效指标,评价此 DPPⅣ抑制剂及其代谢产物浓度与胰高血糖素样肽 1(glucagon-like peptide 1, GLP-1)的关系,分析其耐受性和安全性。结果 揭盲后对 3 个剂量组和安慰剂组共 4 组进行分析。安慰剂组与各剂量 DPPⅣ抑制剂组均无严重不良事件和重要医学事件发生。给药 7 d 后 50 mg 组空腹血糖以及 100 mg 组的空腹血糖、餐后 3 h 血糖以及 OGTT 后 AUC_{0-3h}均有显著降低($P < 0.05$)。50 mg 组的 OGTT 后胰岛素 AUC_{0-3h}升高、100 mg 组的餐后 3 h 胰岛素水平升高以及 50 mg 组餐后 3 h 的 C 肽升高、200 mg 组的 OGTT 后 C 肽 AUC_{0-3h}均显著升高($P < 0.05$)。当药物剂量在 50、100、200 mg 范围递增时,药物浓度先不变后增高,而餐后 GLP-1 水平先显著增高后不变。结论 此 DPPⅣ抑制剂在 2 型糖尿病受试者中有较好的安全性和耐受性,推荐 100 mg 为Ⅱ期临床试验剂量。

〔关键词〕 二肽基肽酶Ⅳ抑制剂;安全性;药代动力学;药效动力学

〔中图分类号〕 R969;R781 〔文献标志码〕 A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2014.06.010

Phase I clinical study in a dipeptidyl peptidase Ⅳ inhibitor treatment of diabetes in type 2 diabetic patients

CHENG Jun-lin, LIU Jiang-hui, HU Yun-fang, YU Cui-xia, FAN Hong-wei. Department of Clinical Pharmacology, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210012, China

〔Abstract〕 Objective To evaluate the safety and pharmacokinetics/pharmacodynamics of a new Dipeptidyl Peptidase Ⅳ (DPPⅣ) inhibitor with continuous administration of 7 d in Type 2 diabetes patients. Methods A randomized, placebo controlled, double-blinded, increasing multi-dosage, multi-center clinical research were performed. 36 of type 2 diabetes patients were included in 50 mg, 100 mg, 200 mg groups in time sequence. In each group, 10 cases accept the DPPⅣ inhibitor and 2 cases received placebo control. After 7 d administration of the drug, glucose, insulin and c-peptide of fasting, postprandial 3 h and AUC_{0-3h} were detected. The relationship of drug concentration and GLP-1 was analyzed. Results Data were analyzed by drug groups and the placebo group ($n = 4$) after unblinding. The incidence of adverse events between drug groups and placebo was no significant difference. The reduced fasting blood glucose in 50 mg group, decreased fasting glucose, 3 h postprandial blood glucose and glucose of AUC_{0-3h} after OGTT in 100 mg were significantly lower ($P < 0.05$). Both increased 3 h postprandial insulin in 100 mg group and AUC_{0-3h} after OGTT in 50 mg group and fasting C-peptide in 50 mg group, AUC_{0-3h} of C-peptide in 50 and 200 mg groups increased significantly ($P < 0.05$). AUC_{0-3h} of GLP-1 increased sharply then retained while the drug concentration retained then increased as dosage ranged from 50 mg to 200 mg. Conclusion The DPPⅣ inhibitor is safe in type 2 diabetes patients and 100 mg is recommended in phase Ⅱ clinical trials.

〔Key words〕 DPPⅣ inhibitor; safety; pharmacokinetics; pharmacodynamics

糖尿病已成为世界范围内危害人类健康的疾病之一。最近的一次全国糖尿病流行病学调查(2007-2008 年),根据口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)结果,估计我国 20 岁以上的成年人糖尿病患病率为 9.7%,而成人糖尿病总数达 9240 万,其中农村约 4310 万,城市约 4930 万。我国可能已成为世界上糖尿病患病人数最多的国家^[1]。

二肽基肽酶Ⅳ(dipeptidyl peptidase Ⅳ, DPPⅣ)抑制剂通过抑制 DPPⅣ,减少对胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide 1, GLP-1)的降解,延长 GLP-1 在人体的作用时间,从而达到降低血糖,治疗糖尿病的目的。DPPⅣ抑制剂和 GLP-1 类似物是糖尿病治疗的新靶点,而口服给药的 DPPⅣ抑制剂相比注射给药的 GLP-1 类似物更加方便与经济,因而针对 DPPⅣ抑制剂研发上的竞争比 GLP-1 类似物更为激烈^[2]。2006 年默克公司的 Sitagliptin 获美国 FDA 批准(商品名:捷诺维),成为此靶点的第一个上市

作者单位: 210012 江苏南京,南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)临床药理实验室

通讯作者: 樊宏伟, E-mail: fanhongwei178@sina.com

药物^[3]。本研究采用的 DPPⅣ抑制剂由我国自主研制,作为化学药物第 1.1 类新药已获得国家食品药品监督管理局药物临床试验批件,现参照有关原则进行 I 期临床试验^[4-5]。血糖是评价糖尿病药物的客观药效学指标,由于健康受试者与糖尿病患者的血糖基线、糖代谢水平的不同,本研究以糖尿病患者为研究对象,更有利于药效和药代相关性的研究,并推动该药物的Ⅱ、Ⅲ期研究和今后的临床应用。

1 对象与方法

1.1 试验设计 采用随机、双盲、安慰剂平行对照试验,分为服用 DPPⅣ抑制剂 50、100 和 200 mg 组,每组 12 例,其中 10 例接受 DPPⅣ抑制剂,2 例接受安慰剂。

1.2 受试者选择 入选标准:①年龄 20~65 岁,确诊 2 型糖尿病时间大于 3 个月;②无口服降糖药史的患者,糖化血红蛋白(HbA1C)在 7.0%~8.5% 内,或口服以下三种降糖药之一(二甲双胍、格列美脲、匹格列酮)后糖化血红蛋白在 6.5%~8.5% 内;③空腹血糖 7.0~10.0 mmol/L;④入选前 3 个月内未使用胰岛素治疗;⑤体质指数在 19~30 kg/m² 内;⑥无具有一定临床意义的糖尿病并发症。排除标准:①1 型糖尿病患者;②过敏体质 3 个月内使用过 GLP-1、GLP-1 类似物或 DPPⅣ抑制剂;③有糖尿病酮症酸中毒、糖尿病高渗性非酮症昏迷等病史,尿酮体阳性;④有严重的无意识性低血糖病史;⑤胰腺炎病史。受试者均签订知情同意书。

1.3 试验药品 DPPⅣ抑制剂(由某药品生产企业提供,以 A 代表该药,以 B 代表该药的活性代谢产物;50 mg 组使用规格为 50 mg/片的药物,批号 P070409120752;100 和 200 mg 组使用规格为 100 mg/片的药物,批号 P070409120753),口服给药,1 次/d,连续给药 7 d。

1.4 试验方法 试验从 50 mg 组开始,在 50 mg 组全部完成并初步安全性评估后进行 100 mg 组,最后进行 200 mg 组试验。每名受试者只参加一个剂量组,随机接受该剂量组的试验药物或安慰剂。受试者服药前(基线期)完成 OGTT 及相关血样的采集,于试验前一天进入 I 期病房,禁食不禁水 10 h 过夜,次日上午 7:00 口服给药,连续 7 d 上午服药;试验期间均入住病房,在第 7 次给药后 1 h 和 24 h 进行 OGTT 试验。OGTT 试验以 100 g 面粉做成不加糖的馒头,5~10 min 吃完,采集血样进行药代动力学和药效动力学检测,并进行临床监护,严密观察并记录试验期间不良事件。

1.5 药代动力学和药效动力学指标 于第 1 次给药前及给药后 0.5、1、2、4、6、8、12、16、24 h,第 3~7 次给药前,第 7 次给药后 0.5、1、2、4、6、8、12、16、24、48、72 h 分别抽取静脉血测定血浆中 DPPⅣ抑制剂(A)及其活性代谢产物(B)的浓度。于未给药的基线期、第 2~6 天给药前及给药后 2 h、第 7 次给药前及给药后的 OGTT 各时间(1、1.5、2、3、4 h)点分别取血检测血糖、胰岛素、C 肽、GLP-1(以美国罗氏 Cobse601 电化学发光分析仪及配套试剂检测)等相应指标的改变。

1.6 统计学处理 采用 SAS 9.1.3 统计分析软件,所有经随机化入组、至少服用一次研究药物的受试者纳入统计分析。服用安慰剂的受试者归为安慰剂组进行统计分析。药代动力学和药效动力学等计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用配对 *t* 检验;组间变化值比较采用 *F* 检验;所有的统计学检验均采用双侧检验。*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 本研究 36 例中 34 例完成试验,在试验完成后揭盲,脱落 2 例均为安慰剂组,受试者分为 3 个药物组(每组 10 例)和安慰剂组(4 例)。各剂量组年龄、性别分布差异均无统计学意义(*P* > 0.05,表 1)。

表 1 各剂量组年龄及性别分布

组别	<i>n</i> (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	年龄最 大值(岁)	年龄最 小值(岁)
安慰剂组	4(2/2)	53.17 ± 7.70	39	60
50 mg 组	10(5/5)	52.50 ± 2.46	49	57
100 mg 组	10(5/5)	48.90 ± 7.39	37	60
200 mg 组	10(7/3)	52.80 ± 7.64	39	62

2.2 安全性评价 36 例受试者,34 例完成试验。服用试验药物者 30 例,9 例发生 13 次不良事件(表 2)。各剂量组给药前后生命体征(呼吸、体温、脉搏、血压)、实验室检查、体格检查、心脏彩超等,除列入不良事件中的异常外,未见有临床意义的改变。试验中无严重不良事件和重要医学事件发生,无低血糖时间和胃肠道不良事件发生。不良事件大多为轻度,且多为一过性,恢复较快。

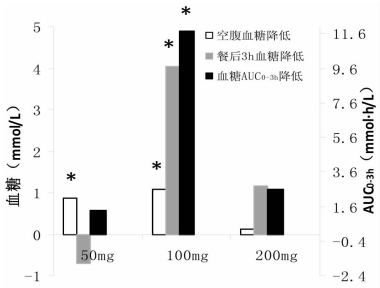
2.3 药代动力学指标 3 个剂量组的药物及其代谢产物第 7 天的终末消除相半衰期(*t*_{1/2})基本一致,分别为 20.9~21.6 h 和 15.0~15.4 h。剂量从 50 mg 增至 100 mg 时,与单次给药的药物峰浓度和

给药时曲线下面积相比,稳态后(第 7 天)的药物及其代谢产物的稳态峰浓度[$C_{ss}(\max)$]和平均稳态药时曲线下面积(AUC_{ss})均未见有显著增加,两剂量组间差异无统计学意义($P>0.05$,表 3);从 100 mg 增至 200 mg 时药物及其代谢产物的 $C_{ss}(\max)$ 和 AUC_{ss} 分别增加 2.157 和 1.925 倍、2.519 和 2.230 倍,差异有统计学意义($P<0.05$)。药物及其代谢产物在各剂量组间的蓄积系数稳定,提示两者在体内的蓄积程度很低。

表 2 2 型糖尿病患者连续 7 d 口服 DPPⅣ抑制剂的不良事件			
组别	不良事件人数/人次	不良事件	末次访视时的结局
安慰剂组	3/4	尿糖阳性、尿淀粉酶增高 三酰甘油升高 心电图检查异常	已恢复、正在恢复 继续随访 正在恢复
50 mg 组	5/8	右上臂酸	已恢复
		尿白细胞、磷酸肌酸激酶上升	已恢复
		困倦、大便干结	已恢复
		2 次偶发室早	已恢复
		上呼吸道感染	已恢复
100 mg 组	1/1	三酰甘油升高	继续随访
200 mg 组	3/4	肝功能损害	已恢复
		尿酸增高	继续随访
		头晕头痛、膝盖疼痛	已恢复

2.4 药效动力学指标

2.4.1 血糖 与未给药时的基线期浓度(8.6 ± 1.37)mmol/L 相比,50 和 100 mg 组的空腹血糖分别降低 0.86 mmol/L($P<0.05$)和 1.07 mmol/L($P<0.05$,图 1),以给药后与基线期的血糖变化值为纵坐标作图,餐后 3 h 血糖在 100 和 200 mg 组降低显著($P<0.05$)。



与基线期相比,* $P<0.05$

图 1 2 型糖尿病患者连续口服 DPPⅣ抑制剂 7 d 后的血糖变化

2.4.2 胰岛素和 C 肽 与给药前基线期相比,给药 7 d 后 100 mg 组餐后 3 h 胰岛素升高和 50 mg 组 OGTT 后胰岛素 AUC_{0-3h} 升高显著($P<0.05$,表 4);给药后 50 mg 组餐后 3 h C 肽和 OGTT 后 C 肽 AUC_{0-3h} 升高、200 mg 组 C 肽 OGTT 后 AUC_{0-3h} 升高(均 $P<0.05$,表 5)。

2.4.3 活性 GLP-1 与安慰剂相比 图 2 显示,连续给药 7 d 后,各剂量组体内活性 GLP-1 水平较安慰剂升高,50 和 100 mg 组的 GLP-1 在给药后 1.5 h 达峰值,浓度为安慰剂组的 1.17 和 1.65 倍,200 mg 组则在给药后 2 h 达峰值,为安慰剂组的 2.69 倍。之后逐渐降低,在 24 h 达到给药前水平。

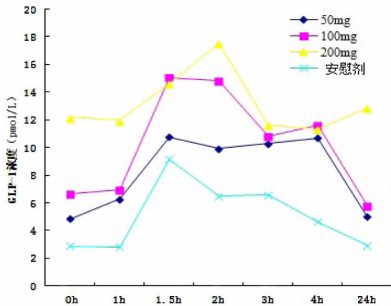


图 2 2 型糖尿病患者连续口服 DPPⅣ抑制剂 7 d 后的 GLP-1 水平

表 3 2 型糖尿病患者连续 7 d 口服 DPPⅣ抑制剂的主要药动力学参数

项目	种类	第 1 天			第 7 天		
		50 mg	100 mg	200 mg	50 mg	100 mg	200 mg
$t_{1/2}$ (h)	A	/	/	/	21.6	20.9	20.9
	B	/	/	/	15.0	15.4	15.2
达峰时间(h)	A	1.1	1.1	1.6	1.1	1.5	1.1
	B	1.6	1.5	1.7	1.7	2.0	1.6
$C_{ss}(\max)$ (ng/mL)	A	58.1	99.0	178.3	78.1	81.8	177.9*
	B	954.3	966.9	2504.1	1042.8	969.5	2442.2*
AUC_{ss} (ng·h/mL)	A	234.7	305.3	585.6	272.1	329.5	634.3*
	B	3019.5	3174.4	6966.2	3209.2	3285.0	7323.9*
蓄积系数	A	/	/	/	1.2	1.1	1.1
	B	/	/	/	1.1	1.0	1.1

注:与同时期 100 mg 组比较,* $P<0.05$;A 代表 DPPⅣ抑制剂,B 代表该药的活性代谢产物

表 4 2 型糖尿病患者连续口服 DPPⅣ抑制剂 7 d 的基线期和给药后胰岛素值($\bar{x} \pm s$)							
组别	n	空腹胰岛素 (mU/L)		餐后 3 h 胰岛素 (mU/L)		餐后 3 h 内胰岛素时间曲线下面积 (mU · h/L)	
		基线期	连续给药 7 d 后	基线期	连续给药 7 d 后	基线期	连续给药 7 d 后
50 mg 组	10	13.18 ± 5.72	12.94 ± 5.16	19.52 ± 9.44	36.08 ± 27.38	93.84 ± 44.42	131.65 ± 60.49 *
100 mg 组	10	11.62 ± 6.13	7.53 ± 3.22	24.14 ± 11.16	30.79 ± 15.22 *	89.45 ± 40.94	92.84 ± 46.60
200 mg 组	10	10.25 ± 2.92	10.49 ± 5.40	22.73 ± 14.21	23.57 ± 15.58	80.56 ± 50.94	97.92 ± 68.00

注:与同项基线期相比,* $P < 0.05$

表 5 2 型糖尿病患者连续口服 DPPⅣ抑制剂 7 d 的基线期和给药后 C 肽值($\bar{x} \pm s$)							
组别	n	空腹 C 肽 (ng/mL)		餐后 3 h C 肽 (ng/mL)		餐后 3 h 内 C 肽时间曲线下面积 (ng · h/mL)	
		基线期	连续给药 7 d 后	基线期	连续给药 7 d 后	基线期	连续给药 7 d 后
50 mg 组	10	2.73 ± 1.05	2.68 ± 0.91	4.25 ± 1.34	6.31 ± 1.42 *	10.86 ± 4.41	14.21 ± 6.07 *
100 mg 组	10	2.19 ± 1.07	1.79 ± 0.98	4.37 ± 1.76	4.81 ± 1.94	13.00 ± 5.72	13.27 ± 5.37
200 mg 组	10	2.58 ± 0.53	2.69 ± 0.78	5.18 ± 1.83	5.70 ± 1.86	13.47 ± 5.92	17.49 ± 6.74 *

注:与同项基线期相比,* $P < 0.05$

OGTT 后 GLP-1-时间曲线下面积反应药物的累积作用,3 个剂量的药物组均比各自基线期的 AUC0-3h 明显升高,在 100 和 200 mg 组升高显著(均 $P < 0.05$,表 6)。

表 6 2 型糖尿病患者连续口服 DPPⅣ抑制剂 7 d 后 OGTT 餐后 GLP-1-时间曲线下面积 (pmol · h/L, $\bar{x} \pm s$)			
组别	n	基线期	连续给药 7 d 后
安慰剂组	4	11.32 ± 6.17	13.78 ± 14.79
50 mg 组	10	11.41 ± 1.91	26.35 ± 12.82
100 mg 组	10	10.51 ± 7.35	34.63 ± 16.76 *
200 mg 组	10	18.78 ± 11.83	42.66 ± 23.59 *

注:与安慰剂组相比,* $P < 0.05$

2.4.4 药物浓度与 GLP-1 变化的关系 为评价药物浓度与药效的关系,我们选择连续口服 DPPⅣ抑制剂 7 d 后的 GLP-1 的 AUC_{0-3h}作为效应指标。服用药物的各组 OGTT 后 GLP-1 的 AUC_{0-3h}较安慰剂组均有较大升高($P < 0.05$,图 3)。当药物剂量从 50 mg 升至 100 mg 时,药物(A)及其代谢产物(B)的血药浓度变化不大,OGTT 后 GLP-1 的 AUC_{0-3h}却显著增加($P < 0.05$);而当药物剂量从 100 mg 增加至 200 mg 时,血药浓度陡然增加,而 GLP-1 的 AUC_{0-3h}却无明显改变($P > 0.05$),说明血药浓度和药效指标非线性关系。

3 讨 论

早在二十世纪早期就发现肠促胰岛素,主要包括葡萄糖依赖性胰岛素释放多肽(GIP)和 GLP-1。肠促胰岛素诱导口服葡萄糖耐量试验中释放的胰岛素,明显多于等量静脉葡萄糖耐量试验所释放的胰

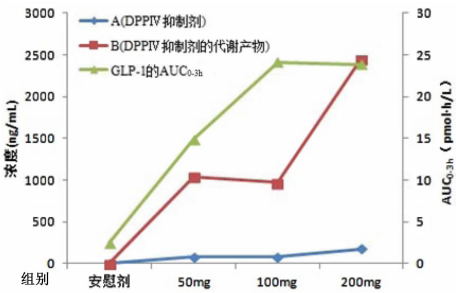


图 3 2 型糖尿病患者连续口服 DPPⅣ抑制剂 7 d 后的药物及其代谢物与 GLP-1 的关系

岛素^[6]。肠促胰岛素诱导的胰岛素占餐后胰岛素分泌总数的 50% ~ 70%。GIP 和 GLP-1 通过与各自的受体相结合,增加在胰腺 β 细胞内 cAMP 水平,促进了胰岛素分泌^[7]。2 型糖尿病患者的肠促胰岛素功能轴受损,注入超生理剂量的 GLP-1 可明显促进胰岛素的分泌,并使胰岛素对高血糖的反应恢复正常^[8]。DPPⅣ抑制剂通过抑制该酶的活性,增加 GLP-1 活性,刺激胰岛素的分泌,降低血糖,具有良好的治疗糖尿病的效果。

根据有关临床资料,试验中可能发生的不良事件有低血糖、胃肠道反应、过敏反应、胰腺炎和各类实验室改变等^[9-10]。本研究绝大多数不良事件未发生,发生的不良事件均为轻度,且较快恢复,说明该药物在 50 ~ 200 mg 范围内对人体是安全可以接受的。

依据药物的作用机制,本文设定了 GLP-1、胰岛素、C 肽和血糖作为药效的三级指标。糖尿病患者肠促胰岛素缺陷的发生导致 GLP-1 功能的降低或消失,通过改善 GLP-1 的功能刺激胰岛素分泌是疾病的有效治疗目标^[11-12]。GLP-1 由食物刺激肠道后大量释放,本研究中通过测定 GLP-1 的改变,尤其

是 OGTT 餐后 AUC_{0-3h} 观察疗效,结果表明 GLP-1 在各给药组升高均比安慰剂组显著,并且在 100 和 200 mg 组改变显著,说明此剂量范围内有较好的治疗改善作用。

胰岛素和 C 肽等比例释放,研究中胰岛素和 C 肽具有显著性差异的改变主要集中在 100 和 200 mg 给药组(表 4,5)。证实了 100 和 200 mg 的药物能有效促进胰岛素和 C 肽释放。

血糖控制是糖尿病治疗的最终目标,降低血糖可以降低对靶器官的损害,减少并发症的发生,因此降血糖作用是疗效评价的重要指标。本研究中 50 mg 组对空腹血糖降低显著,而 100 mg 组在空腹血糖、餐后 3 h 血糖、OGTT 后血糖 AUC_{0-3h} 均有显著降低,说明 100 mg 剂量组作为推荐剂量的优势。以上结果表明,本研究采用的 DPP IV 抑制剂在 50 ~ 200 mg 剂量范围内是安全的,耐受性良好,似可推荐 100 mg 为 II 期临床试验剂量。

【参考文献】

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版)[J]. 中国糖尿病杂志,2012,20(1):S1-S35.
- [2] Tasyurek HM, Altunbas HA, Balci MK, et al. Incretins; their physiology and application in the treatment of diabetes mellitus[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2014, 30(5):354-371.
- [3] Garg K, Tripathi CD, Kumar S. Clinical review of sitagliptin; a DPP-4 inhibitor[J]. J Assoc Physicians India, 2013, 61(9):645-649.

(上接第 571 页)

【参考文献】

- [1] Hamra FK, Chapman KM, Wu Z, et al. Isolating highly pure rat spermatogonial stem cells in culture[J]. Methods Mol Biol, 2008, 450:163-179.
- [2] 朱培元, 黄宇烽. 精子细胞显微受精技术的研究进展[J]. 中华男科学, 2003, 9(7):532-535.
- [3] He X, Cao Y, Zhang Z, et al. Spermatogenesis affects the outcome of ICSI for azoospermic patients rather than sperm retrieval method[J]. Syst Biol Reprod Med, 2010, 56(6):457-464.
- [4] Griswold MD. The central role of sertoli cells in spermatogenesis[J]. Semin Cell Dev Biol, 1998, 9(4):411-416.
- [5] Oatley JM, Brinster RL. Regulation of spermatogonial stem cell self-renewal in mammals[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2008, 24:263-286.
- [6] Reuter K, Schlatt S, Ehmecke J, et al. Fact or fiction in vitro spermatogenesis[J]. Spermatogenesis, 2012, 2(4):245-252.
- [7] Mruk DD, Cheng CY. In search of suitable in vitro models to study germ cell movement across the blood-testis barrier[J]. Spermatogenesis, 2012, 2(1):11-15.
- [8] Gourdon JC, Travis AJ. Spermatogenesis in ferret testis xenografts; a

- [4] 杨宗学, 陈 丽, 姜林芹. 复方地蒽酚软膏的临床研究[J]. 东南国防医药, 2012, 14(2):117-119.
- [5] 舒荣文, 顾佳云, 孔庆军. 枸橼酸铋雷尼替丁为基础治疗萎缩性胃炎患者 Hp 的疗效观察[J]. 东南国防医药, 2013, 15(1):27-29.
- [6] Kalra S. Glucagon-like peptide-1 receptors agonists (GLP1 RA) [J]. J Pak Med Assoc, 2013, 63(10):1312-1315.
- [7] Umpierrez GE, Schwartz S. Use of incretin-based therapy in hospitalized patients with hyperglycemia[J]. Endocr Pract, 2014, 20(9):933-944.
- [8] Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, et al. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 17-36 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.
- [9] Karagiannis T, Boura P, Tsapas A. Safety of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors; a perspective review[J]. Ther Adv Drug Saf, 2014, 5(3):138-146.
- [10] Said S, Nwosu AC, Mukherjee D, et al. Alogliptin; a review of a new dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets, 2014, 14(1):64-70.
- [11] Calanna S, Christensen M, Holst JJ, et al. Secretion of glucagon-like peptide-1 in patients with type 2 diabetes mellitus; systematic review and meta-analyses of clinical studies[J]. Diabetologia, 2013, 56(5):965-972.
- [12] Vollmer K, Holst JJ, Baller B, et al. Predictors of incretin concentrations in subjects with normal, impaired, and diabetic glucosetolerance[J]. Diabetes, 2008, 57(3):678-687.

(收稿日期:2014-08-20;修回日期:2014-10-14)

(本文编辑:张仲书; 英文编辑:王建东)

new model[J]. Comp Med, 2011, 61(2):145-149.

- [9] Lim JJ, Seol DW, Choi KH, et al. Spermatogonial stem cell enrichment using simple grafting of testis and in vitro cultivation[J]. Sci Rep, 2014, 1(4):5923-5932.
- [10] Tesarik J. Overcoming maturation arrest by in vitro spermatogenesis; search for the optimal culture system[J]. Fertil Steril, 2004, 81(5):1417-1419.
- [11] 于 洁, 叶 静, 张芳婷, 等. 睾丸组织异体异位移植生成成熟精子的动物模型建立[J]. 北京大学学报:医学版, 2004, 36(6):591-594.
- [12] Liu SX, Tang ZW, Xiong T, et al. Isolation and characterization of human spermatogonial stem cells[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2011, 9(1):141-149.
- [13] Kala S, Kaushik K, Singh KP, et al. In vitro culture and morphological characterization of prepubertal buffalo (Bubalus bubalis) putative spermatogonial stem cell[J]. J Assist Reprod Genet, 2012, 29(12):1335-1342.
- [14] Xie B, Qin Z, Huang B, et al. In vitro culture and differentiation of buffalo (Bubalus bubalis) spermatogonia[J]. Reprod Domest Anim, 2010, 45(2):275-282.

(收稿日期:2014-05-18;修回日期:2014-10-11)

(本文编辑:张仲书; 英文编辑:王建东)