

DPP-4抑制剂长期使用的代谢影响及安全性评估

张天惠¹ 柳亚楠² 李 莹²

1. 中卫市沙坡头区人民医院 宁夏 中卫 755000

2. 中卫市人民医院 宁夏 中卫 755000

摘要：二肽基肽酶-4（DPP-4）抑制剂作为一类新型的口服降糖药物，在2型糖尿病的治疗中发挥着重要作用。随着其在临床的广泛应用，对其长期使用的代谢影响及安全性评估显得尤为重要。本文旨在深入探讨DPP-4抑制剂长期使用对机体代谢的多方面影响，包括血糖控制、血脂代谢、体重变化等，并对其长期使用的安全性进行全面评估，涵盖心血管安全性、胰腺安全性、免疫系统影响以及与其他药物的相互作用等方面，以期临床合理用药提供科学依据。

关键词：DPP-4抑制剂；长期使用；代谢影响；安全性评估

1 引言

2型糖尿病是一种以高血糖为特征的慢性代谢性疾病，其发病率在全球范围内呈逐年上升趋势。长期高血糖状态可导致多种并发症的发生，严重影响患者的生活质量和预期寿命。因此，有效控制血糖是2型糖尿病治疗的关键。DPP-4抑制剂通过抑制DPP-4酶的活性，减少胰高血糖素样肽-1（GLP-1）和葡萄糖依赖性促胰岛素释放多肽（GIP）的降解，从而增加内源性GLP-1和GIP的水平，促进胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌，达到降低血糖的目的。自DPP-4抑制剂上市以来，其在临床应用中取得了良好的疗效，但关于其长期使用的代谢影响及安全性仍存在一些争议和需要进一步探讨的问题。

2 DPP-4抑制剂的作用机制

DPP-4是一种广泛分布于体内的丝氨酸蛋白酶，能够快速降解多种生物活性肽，其中包括GLP-1和GIP。GLP-1和GIP是由肠道内分泌细胞分泌的肠促胰岛素，在血糖调节中发挥重要作用。GLP-1可以以葡萄糖浓度依赖的方式刺激胰岛β细胞分泌胰岛素，同时抑制胰岛α细胞分泌胰高血糖素，还能延缓胃排空、增加饱腹感，从而有助于降低血糖和体重。GIP也能促进胰岛素分泌，但其作用相对较弱，且在高血糖状态下其促胰岛素分泌作用可能减弱。DPP-4抑制剂通过与DPP-4酶的活性位点结合，抑制其活性，使内源性GLP-1和GIP的降解减少，血浆中GLP-1和GIP水平升高，进而发挥上述降糖作用。目前临床上常用的DPP-4抑制剂包括西格列汀、维格列汀、沙格列汀、阿格列汀和利格列汀等。

3 DPP-4抑制剂长期使用的代谢影响

3.1 血糖控制

多项长期临床研究表明，DPP-4抑制剂能够持续有效

地降低2型糖尿病患者的糖化血红蛋白（HbA1c）水平。与安慰剂相比，DPP-4抑制剂可使HbA1c降低约0.5%-1.0%。其降糖效果具有葡萄糖浓度依赖性，即血糖升高时降糖作用增强，血糖正常或偏低时降糖作用减弱，从而减少了低血糖的发生风险^[1]。此外，DPP-4抑制剂对空腹血糖和餐后血糖均有降低作用，有助于全面控制血糖。长期使用DPP-4抑制剂的血糖控制效果在不同患者群体中可能存在一定差异。例如，对于病程较短、β细胞功能相对较好的患者，DPP-4抑制剂的降糖效果可能更为显著；而对于病程较长、β细胞功能严重受损的患者，其降糖效果可能相对较弱。此外，患者的基线血糖水平、体重、生活方式等因素也可能影响DPP-4抑制剂的长期降糖效果。

3.2 血脂代谢

血脂异常是2型糖尿病患者常见的代谢紊乱之一，与心血管疾病的发生风险密切相关。关于DPP-4抑制剂对血脂代谢的影响，目前的研究结果尚不一致。一些研究表明，DPP-4抑制剂对血脂谱的影响较为中性，对总胆固醇（TC）、甘油三酯（TG）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）和高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）水平无明显影响。然而，也有部分研究发现，某些DPP-4抑制剂可能对血脂代谢产生一定的有益作用。例如，有研究显示西格列汀可轻度降低TG水平，升高HDL-C水平，但对TC和LDL-C水平无明显影响。DPP-4抑制剂对血脂代谢影响的差异可能与不同药物的药代动力学特点、作用机制以及患者的个体差异等因素有关。此外，目前关于DPP-4抑制剂对血脂代谢长期影响的研究相对较少，且研究结果存在一定争议，因此需要更多的长期、大规模临床试验来进一步明确其作用。

3.3 体重变化

体重管理是2型糖尿病治疗的重要目标之一，因为体重增加可能会加重胰岛素抵抗，影响血糖控制，并增加心血管疾病的发生风险。与磺脲类、噻唑烷二酮类等一些传统的降糖药物相比，DPP-4抑制剂对体重的影响相对较小。多数研究表明，DPP-4抑制剂长期使用对体重的影响呈中性或轻度减轻体重的趋势。例如，在一些临床试验中，患者使用DPP-4抑制剂治疗1-2年后，体重变化在 $\pm 1\text{kg}$ 以内。DPP-4抑制剂对体重影响较小的原因可能与其作用机制有关。由于DPP-4抑制剂的降糖作用具有葡萄糖浓度依赖性，减少了低血糖的发生，从而避免了因低血糖导致的进食增加和体重增加。此外，GLP-1具有一定的延缓胃排空和增加饱腹感的作用，但DPP-4抑制剂对内源性GLP-1水平的提升相对有限，因此其对体重的影响不如GLP-1受体激动剂明显。

3.4 对胰岛 β 细胞功能的影响

胰岛 β 细胞功能衰竭是2型糖尿病发生发展的重要病理生理机制之一。保护和改善胰岛 β 细胞功能对于延缓糖尿病的进展具有重要意义。一些研究表明，DPP-4抑制剂可能对胰岛 β 细胞功能具有一定的保护作用^[2]。动物实验发现，DPP-4抑制剂可以增加胰岛 β 细胞的数量、促进 β 细胞增殖、抑制 β 细胞凋亡，从而改善胰岛 β 细胞功能。在临床研究中，也有证据表明DPP-4抑制剂能够改善患者的胰岛 β 细胞功能指标，如稳态模型评估的 β 细胞功能指数（HOMA- β ）等。然而，目前关于DPP-4抑制剂对胰岛 β 细胞功能长期影响的研究仍有限，且其作用机制尚未完全明确。此外，不同DPP-4抑制剂对胰岛 β 细胞功能的影响可能存在差异，需要进一步的研究来深入探讨。

4 DPP-4 抑制剂长期使用的安全性评估

4.1 心血管安全性

心血管疾病是2型糖尿病患者的主要死亡原因，因此评估降糖药物的心血管安全性至关重要。为了评估DPP-4抑制剂的心血管安全性，多项大型心血管结局试验（CVOT）相继开展。例如，西格列汀的TECOS试验、沙格列汀的SAVOR-TIMI 53试验、阿格列汀的EXAMINE试验和利格列汀的CARMELINA试验等。这些CVOT的研究结果表明，DPP-4抑制剂在降低心血管主要不良事件（MACE，包括心血管死亡、非致死性心肌梗死和非致死性卒中）风险方面与安慰剂相比无显著差异，即DPP-4抑制剂具有心血管安全性。然而，部分研究也发现了一些值得关注的问题。例如，SAVOR-TIMI 53试验显示，沙格列汀治疗组患者因心力衰竭住院的风险较安慰剂组略有增加，但差异无统计学意义。

EXAMINE试验也观察到阿格列汀组患者心力衰竭住院率有增加的趋势。这些结果提示，虽然DPP-4抑制剂总体上具有心血管安全性，但对于某些心力衰竭高危患者，在使用DPP-4抑制剂时仍需谨慎，并密切监测患者的心力衰竭症状和体征。

4.2 胰腺安全性

关于DPP-4抑制剂的胰腺安全性一直存在争议。一些动物实验和流行病学研究提示，DPP-4抑制剂可能与胰腺炎和胰腺癌的发生风险增加有关。动物实验发现，DPP-4抑制剂可能导致胰腺导管细胞增生、胰腺炎等病变。流行病学研究也观察到使用DPP-4抑制剂的患者胰腺炎和胰腺癌的发病率略有升高，但这些研究存在一定的局限性，如样本量较小、观察时间较短、混杂因素较多等，因此不能确定DPP-4抑制剂与胰腺疾病之间的因果关系。为了进一步评估DPP-4抑制剂的胰腺安全性，美国食品药品监督管理局（FDA）和欧洲药品管理局（EMA）等监管机构对相关数据进行了深入分析。目前，大多数权威机构认为，现有的临床研究证据并不支持DPP-4抑制剂会增加胰腺炎和胰腺癌的发生风险^[3]。然而，由于胰腺疾病的发生相对罕见，且长期使用DPP-4抑制剂的胰腺安全性仍需进一步观察，因此在使用过程中仍需关注患者是否出现腹痛、恶心、呕吐等胰腺炎症状，如有异常应及时进行相关检查。

4.3 免疫系统影响

DPP-4不仅在血糖调节中发挥作用，还在免疫系统中具有重要功能。DPP-4可以与多种细胞因子、趋化因子结合，调节免疫细胞的活性和迁移。因此，有人担心DPP-4抑制剂可能会影响免疫系统功能，增加感染的发生风险。目前关于DPP-4抑制剂对免疫系统影响的研究结果并不一致。一些临床研究表明，DPP-4抑制剂治疗组患者的感染发生率与安慰剂组相比无显著差异。然而，也有个别研究报道了使用DPP-4抑制剂后出现严重感染的病例。总体而言，目前尚无足够的证据表明DPP-4抑制剂会显著增加感染的发生风险。但对于免疫功能低下、患有慢性感染性疾病或正在接受免疫抑制剂治疗的患者，在使用DPP-4抑制剂时应谨慎评估风险和收益。

4.4 与其他药物的相互作用

2型糖尿病患者常常合并多种疾病，需要同时使用多种药物治疗。因此，了解DPP-4抑制剂与其他药物之间的相互作用对于确保用药安全至关重要。DPP-4抑制剂主要通过肝脏代谢和肾脏排泄。利格列汀主要经胆汁和粪便排泄，肾脏排泄较少，因此对于肾功能不全的患者无需调整剂量。而其他DPP-4抑制剂如西格列汀、维

格列汀、沙格列汀和阿格列汀等主要通过肾脏排泄，肾功能不全患者使用时需要根据肾功能情况调整剂量。此外，DPP-4抑制剂与某些药物可能存在相互作用^[4]。例如，DPP-4抑制剂与CYP3A4/5强抑制剂（如酮康唑、伊曲康唑等）合用时，可能会增加DPP-4抑制剂的血药浓度，从而增加不良反应的发生风险。因此，在使用DPP-4抑制剂时，应详细了解患者的用药情况，避免不必要的药物相互作用。

5 不同 DPP-4 抑制剂之间的差异及个体化用药

虽然不同DPP-4抑制剂的作用机制相似，但它们在药代动力学特点、疗效和安全性等方面可能存在一定差异。例如，不同DPP-4抑制剂的半衰期不同，西格列汀的半衰期约为12.4小时，维格列汀的半衰期约为2-3小时，沙格列汀的半衰期约为2.5小时，阿格列汀的半衰期约为21小时，利格列汀的半衰期约为12小时。半衰期的差异可能导致药物的给药频率和疗效持续时间有所不同。在疗效方面，不同DPP-4抑制剂降低HbA1c的幅度可能略有差异，但总体差异不大。在安全性方面，如前文所述，不同DPP-4抑制剂对心血管安全性、胰腺安全性等方面的影响可能存在一些细微差别。因此，在选择DPP-4抑制剂时，应根据患者的具体情况进行个体化用药。考虑因素包括患者的血糖水平、体重、肾功能、合并疾病、用药依从性以及药物的经济成本等。例如，对于肾功能不全的患者，利格列汀可能是一个更好的选择，因为其无需调整剂量；对于需要更方便给药方案的患者，阿格列汀由于其较长的半衰期，每天一次给药即可。

结语

DPP-4抑制剂作为新型口服降糖药，在2型糖尿病治疗中优势显著。其能长期有效控糖，对血脂代谢和体重影响小，或可保护胰岛β细胞功能。安全性上，多项CVOT证实其心血管安全性良好，虽胰腺安全性和免疫系统影响存争议，但现有证据不支持其增加胰腺炎、胰腺癌及严重感染风险。不过，不同DPP-4抑制剂在药代动力学、疗效和安全性上存在差异，临床应用需个体化用药。目前，DPP-4抑制剂研究虽取得进展，但仍有问题待解，如对胰岛β细胞功能的长期保护机制、不同人群的疗效和安全性差异、与其他降糖药联合的最佳方案等。未来应深入开展研究，为其合理应用提供科学依据。临床医生使用时要密切关注患者病情和不良反应，及时调整方案，保障治疗安全与疗效。

参考文献

- [1]刘树慧,金健,张锦玉.DPP-4抑制剂参与调控糖尿病肾病机制的研究进展[J].延边大学医学学报,2024,47(01):54-57.
- [2]王亚雯,刘靖芳.DPP-4抑制剂对2型糖尿病患者骨代谢的影响及其分子机制[J].中国新药与临床杂志,2023,42(11):695-700.
- [3]梁焯辉,刘倩雯,梁红玉.DDP-4抑制剂对胰岛素效果不佳T2DM患者GLP-1水平及代谢指标的影响[J].中国老年学杂志,2022,42(12):2886-2889.
- [4]李力任,阮洁,朱柏霖,等.5个原研DPP-4抑制剂的综合评价[J/OL].中国医院用药评价与分析,1-8[2025-06-27].