

抗糖尿病新药——二肽基肽酶IV抑制剂的研究进展

彭媛^{1,2*}, 王程程^{1,2}, 张志勇^{1#} (1. 四川大学华西医院药剂科, 成都 610041; 2. 四川大学华西药学院, 成都 610041)

中图分类号 R977.1⁵; R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)06-0553-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.06.28

摘要 目的: 对二肽基肽酶IV(DPP-4)抑制剂研究进展加以综述, 以供临床合理应用DPP-4抑制剂参考。方法: 通过对国内、外近期文献进行分析与评价。结果与结论: DPP-4抑制剂具有增加胰高血糖素样肽1(GLP-1)活性、改善糖脂代谢和促进胰岛B细胞增殖作用; 在大量的研究中显示出良好的效果和安全性, 为糖尿病患者展现了宽阔的治疗前景。

关键词 二肽基肽酶IV抑制剂; 抗糖尿病药; 胰岛B细胞; 研究进展

二肽基肽酶IV(DPP-4)抑制剂通过抑制能迅速灭活胰高血糖素样肽1(GLP-1)和糖依赖性胰岛素释放肽(GIP)等多种激素的DPP-4, 抑制胰高血糖素的分泌, 改善胰岛B细胞功能, 提高葡萄糖耐受水平。与易增加体质量及引起水肿的传统口服降糖药相比, 该类新药能针对2型糖尿病的3种主要缺陷即胰岛素抵抗、胰岛B细胞功能障碍(胰岛素的释放减少)以及胰岛B细胞功能障碍(未抑制肝葡萄糖的产生)发挥作用。

1 DPP-4抑制剂上市情况及药动学特征

DPP-4抑制剂的半数抑制浓度(IC₅₀)及上市情况见表1; DPP-4抑制剂的药动学特征参见表2。

2 主要的DPP-4抑制剂药物

2.1 西格列汀

表1 DPP-4抑制剂的IC₅₀及上市情况

| 通用名 | 研发公司 | IC ₅₀ , nmol/L | 上市情况 |
|--------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|
| 阿洛利汀(Alogliptin) | 日本武田药品工业株式会社 | 7 | 2010年日本上市 |
| 度格列汀(Dutogliptin) | 美国Phenomix公司 | | Ⅲ期临床试验 |
| 利拉利汀(Linagliptin) | 上海勃林格殷格翰药业有限公司 | 1 | 2011年美国上市 |
| 沙格列汀(Saxagliptin) | 美国百时美施贵宝制药公司、英国阿斯利康公司 | 3.37 | 2010年美国上市, 2011年中国上市 |
| 西格列汀(Sitagliptin) | 德国默克公司 | 18 | 2006年美国上市, 2010年中国上市 |
| 维格列汀(Vildagliptin) | 瑞士诺华公司 | 3.5 | 2007年欧盟上市, 2012年中国上市 |

研究表明西格列汀具有以下特点: 能显著改善患者血糖水平, 包括糖化血红蛋白(HbA_{1c})、空腹血糖(FPG)和饭后血糖(PPG); 能使胰岛素分泌指数和胰岛B细胞功能指标有显著改善; 耐受良好且不增加体质量; 低血糖发生率(与安慰剂相似); 能与目前几乎所有的口服降糖药联合; 单药降糖效果

- [24] Yusuf S, Teo KK, Pogue J, *et al.* Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(15): 1 547.
- [25] Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, *et al.* Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials[J]. *BMJ*, 2008, 336(7 653): 1 121.
- [26] Ohta Y, Matsumura K, Tsuchihashi T, *et al.* Improvement of blood pressure control in a hypertension clinic in japan: a 15-year follow-up study[J]. *Clinical and Experimental Hypertension*, 2009, 31(7): 553.
- [27] Peera Buranakitjaroen MD. Hypertension audit in clinical practice based in thailand(HABIT)[J]. *J Med Assoc Thai*, 2011, 94(Suppl 1): S57.
- [28] Kramoh EK, N'goran Yves NK, Ake-Traboulsi E, *et al.* Hypertension management in an outpatient clinic at the Institute of Cardiology of Abidjan (Ivory Coast) [J]. *Archives of Cardiovascular Disease*, 2011, 104(11): 558.
- [29] Brown MJ. Hypertension and ethnic group[J]. *BMJ*, 2006, 332(7 545): 833.
- [30] Mathenge W, Foster A, Kuper H. Urbanization, ethnicity and cardiovascular risk in a population in transition in Nakuru, Kenya: a population-based survey[J]. *BMC Public Health*, 2010(10): 569.
- [31] Addo J, Smeeth L, Leon DA. Hypertensive target organ damage in Ghanaian civil servants with hypertension[J]. *PLoS One*, 2009, 4(8): e6 672.
- [32] 刘伏远, 崇爱国, 洪海鸥, 等. 不同价格降压药物对高血压患者血压达标的影响[J]. *安徽医学*, 2009, 30(7): 737.
- [33] 李海宴, 杨晓辉, 左惠娟, 等. 北京不同级别医院门诊高血压患者治疗状况分析[J]. *中华心血管病杂志*, 2005, 33(2): 174.
- [34] 武轶群, 张奕, 任涛, 等. 中国14所省会城市社区门诊高血压患者用药习惯调查[J]. *中华疾病控制杂志*, 2010, 14(5): 367.
- [35] Zhao XL, Chell J, Cui YL, *et al.* Current status of primary hypertension in China: an epidemiological study of 12 provinces, 1 autonomous regions, and 1 municipality[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2006, 86(16): 1 148.
- [36] 张维忠. 降压联合治疗的理论和实践问题[J]. *中华心血管病杂志*, 2006, 34(5): 385.
- [37] 张春香, 张郁青, 符玉梅, 等. 新型抗高血压药物: Tribenzor[J]. *中国药房*, 2011, 22(13): 1 215.

(收稿日期: 2012-06-12 修回日期: 2012-08-08)

* 硕士研究生。研究方向: 临床药学。E-mail: py880707@yahoo.cn

通信作者: 主任药师, 硕士研究生导师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 028-85422667。E-mail: zhiyongzhang99@yahoo.com.cn

表2 DPP-4抑制剂的药理学特征^[1-21]

| 通用名 | 化学性质 | 代谢 | 剂量 | 半衰期 | DPP-4抑制作用 | 药物相互作用 | 生物利用度, % | 血浆蛋白结合率, % | 消除途径 |
|------|--------------|-------------|------------|-----------------------|-------------------|--|----------|------------|--------------------------|
| 阿洛利停 | 非肽类(噁唑二酮衍生物) | 无明显代谢 | 25 mg, qd | 12~24 h | ≈90%; 给药后24 h≈75% | | | | 肾(>70%以原药形式) |
| 利拉利汀 | 非肽类(噁唑类) | 无明显代谢 | 5 mg, qd | 10~40 h | ≈80%; 给药后24 h≈70% | 与以细胞色素P ₄₅₀ (CYP)3A4/5系统代谢的药物 | 30 | | 肾(原药), <6%通过肾 |
| 沙格列汀 | 拟肽类 | 部分转化为活性代谢物 | 5 mg, qd | 2~4 h(原药), 3~7 h(代谢物) | ≈80%; 给药后24 h≈70% | 联用时应注意 | 67 | 可忽略 | 肾(12%~29%原药, 21%~52%代谢物) |
| 西格列汀 | 非肽类(苯乙胺类) | 无明显代谢 | 100 mg, qd | 8~24 h | ≈97%; 给药后24 h>80% | | 87 | 34~46 | 肾(80%原药) |
| 维格列汀 | 拟肽类 | 肝水解转化为活性代谢物 | 50 mg, bid | 1.5~4.5 h | ≈95%; 给药后12 h>80% | | 85 | 4~17 | 肾(22%原药, 55%代谢物) |

好,二甲双胍联用降糖疗效更佳。Scheen AJ^[3]报道阿伐他汀与西格列汀在药理学上无相互作用,联合二者治疗能改善血糖水平和胆固醇浓度,无临床相关的不良事件报道;还能降低2型糖尿病患者的低密度脂蛋白和高血糖,达到心血管疾病的预后和持续治疗的目的。Koren S等^[4]在西格列汀与格列本脲对于二甲双胍控制不佳的2型糖尿病患者的研究中发现,西格列汀对于体质量指数(BMI)和甘油三酯水平有显著的有利作用,但是西格列汀+格列本脲+二甲双胍对于动脉硬化、血压、氧化应激和炎症状态没有明显作用。在球囊损伤的大鼠实验中,Lim S等^[5]发现西格列汀对颈动脉损伤后的再损伤有保护作用,对于糖尿病血管并发症有治疗意义。卵清蛋白诱导的小鼠过敏性气道疾病模型试验显示,西格列汀能减轻过敏性气道炎症,有治疗支气管哮喘的潜力^[6]。

2.2 维格列汀

维格列汀无论是单用或与其他降糖药联用,对2型糖尿病患者都有效且耐受良好,已有报道证实经过维格列汀治疗2年,胰岛B细胞功能得到改善。研究表明维格列汀与二甲双胍、吡格列酮、格列本脲、辛伐他汀、氨氯地平、缬沙坦、雷米普利、地高辛和华法林无药物相互作用。肝功能不全、性别、饮食、BMI和种族不会影响维格列汀的药理学。维格列汀不影响胃排空,有利于胃肠道的安全。与磺脲类相比,维格列汀无论是单用或与其他降糖药如二甲双胍或胰岛素联用时,低血糖事件发生率均较低。Bunck MC等^[7]报道服用1年的维格列汀对于轻度高血糖的2型糖尿病患者的骨吸收和钙稳态指标无影响。Apaijai N等^[8]在高脂肪饮食诱导的大鼠胰岛素耐受实验中发现二甲双胍和维格列汀并未改变大鼠的体质量和血糖水平,但是降低了血浆胰岛素、总胆固醇和氧化应激水平;二甲双胍和维格列汀都能减轻心率变异性抑郁症、心功能不全、心肌线粒体功能障碍,但是维格列汀发挥的作用更大;此外,只有维格列汀能阻止高脂肪饮食引起的心肌线粒体膜去极化。

2.3 沙格列汀

Ⅲ期临床资料显示:在沙格列汀初治患者中,HbA_{1c}从基线水平变化范围为-0.72%~-0.90%,安慰剂组为-0.27%($P<0.007$)。沙格列汀+二甲双胍治疗24周,联合组的HbA_{1c}校正平均下降值和HbA_{1c}<7.0%的患者比例明显高于沙格列汀/二甲双胍单药治疗($P\leq 0.0001$)。当沙格列汀与磺脲类/噻唑酮二酮类联用,HbA_{1c}变化值分别为-0.54%~-0.64%,-0.66%~-0.94%。基于HbA_{1c}的变化,沙格列汀+二甲双胍的疗效不比西格列汀+二甲双胍差{-0.52% vs. -0.62%,差异为0.09% [95%置信区间(CI)-0.01%~0.20%]}。沙格列汀耐受性良好,最常见的不良事件是上呼吸道感染、尿路感染、头痛、鼻咽炎。与二甲双胍、格列本脲、安慰剂相比,患心血管疾病的风险没有增加。Nowicki M等^[9]主持的双盲分层随机试验将170例肾功能衰竭的2型糖尿病患者分为沙格列汀(2.5 mg/d)组和安慰剂组,同时服用其他降糖药。试验组与安慰剂组患者HbA_{1c}校正平均下降值差距为-0.73%, $P<0.001$;HbA_{1c}校正平均下

降值在中度肾功能衰竭患者中为-0.94% vs. 0.19%;严重肾功能衰竭患者为-0.81% vs. -0.49%;终末期肾病患者中为-1.13% vs. -0.99%。中度和严重肾功能衰竭患者的FPG平均校正值试验组明显高于安慰剂组;低血糖昏迷发生率2组相近(28% vs. 29%)。可见沙格列汀2.5 mg/d对肾功能衰竭的2型糖尿病患者有效且耐受性良好。

2.4 利拉利汀

与其他DPP-4抑制剂相比,利拉利汀具有独特的药理学/药效学的特点:靶向介导的非线性药理学,浓度依赖性蛋白结合,肾脏清除比例最小,不需要因内在/外在因素调整剂量。在临床试验中,与安慰剂相比,联合利拉利汀与促胰岛素分泌素治疗的低血糖发生率增高。与同类药物的对比,它不需要对于肾或肝功能不全患者调整剂量。一项随机、双盲、安慰剂对照试验,为期24周,2型糖尿病患者分别接受利拉利汀、利拉利汀+二甲双胍、利拉利汀+二甲双胍+磺脲类药物、利拉利汀+比格列酮和安慰剂治疗。随后在接下来的78周延伸试验中试验组($n=1532$)继续接受相同的治疗(总共持续102周),安慰剂组($n=589$)则接受利拉利汀治疗。14.3%的患者发生了药物相关的不良反应,低血糖率为13.9%,低血糖的发生率最高的是二甲双胍+磺脲组(11%),没有发生与临床相关的体质量变化。由此试验可看出利拉利汀不管是单药还是联合其他药治疗都安全有效^[10]。研究发现长期的利拉利汀治疗能降低因饮食引起肥胖的动物的肝脏脂肪含量,改善脂肪肝和胰岛素抵抗;并能改善胰岛素的敏感性;此外还能减轻糖尿病ob/ob(肥胖)小鼠的炎症,加快伤口的上皮形成^[11-13]。

2.5 阿洛利停

日本进行的临床试验表明阿洛利停耐受性良好,不良反应也较少。与西格列汀、维格列汀、沙格列汀相比,在体外其对与DPP-4密切相关的酶(包括DPP-8和DPP-9)有更强的选择性;在不同的糖尿病动物模型中均能降低HbA_{1c}、血糖、胰高血糖素和甘油三酯水平;也能改善胰岛B细胞功能,使血浆胰岛素水平显著增加。阿洛利停具有高度的选择性,被开发作为二甲双胍的二线药物来替代磺脲类,现被批准单药治疗或是与 α -葡萄糖苷酶和噻唑酮二酮类联合治疗。日本一项随机、双盲试验,288例2型糖尿病患者分别接受阿洛利停(12.5 mg或25 mg, qd)+二甲双胍、安慰剂+二甲双胍治疗,为期12周。随后,276名患者继续接受阿洛利停+二甲双胍治疗40周(延伸阶段)。12周后,相比安慰剂组,2个阿洛利停组患者的HbA_{1c}都发生了显著的变化(-0.55%和-0.64% vs. 0.22%, $P<0.0001$)。各组患者间的低血糖发生率没有增加。这表明二甲双胍(500 mg/d或750 mg/d)+阿洛利停(12.5 mg和25 mg, qd)对于日本2型糖尿病二甲双胍单药控制不好的患者是安全有效的。此外,在日本2型糖尿病患者中进行的一项随机、双盲、安慰剂对照的开放延伸试验表明,联合阿洛利停与伏格列波糖对于伏格列波糖单药治疗血糖控制不好的患者能很好地控制血糖且耐受性良好^[14]。

2.6 度格列汀

度格列汀是高选择性的DPP-4抑制剂,具有高水溶性、低细胞通透性和低分布容积的药理学特征。在2型糖尿病患者中进行的单中心、随机、开放、交叉研究,所有患者均接受3种治疗方案,每个方案间隔5 d达到稳态:度格列汀400 mg, qd(临床推荐剂量);二甲双胍1 000 mg, bid(临床最大的有效剂量);联合服用度格列汀(400 mg, qd)和二甲双胍(1 000 mg, bid)。联用时二者的药动学未发生改变,稳态下的药-时曲线下面积(AUC)的几何平均比例(GMR)(度格列汀+二甲双胍/度格列汀)是0.91(90% CI: 0.79~1.06, $P=0.29$);最大血药浓度的GMR是0.95(90% CI: 0.76~1.19, $P=0.70$); GMR(度格列汀+二甲双胍/二甲双胍)是0.99(90% CI: 0.84~1.17, $P=0.93$);最大血药浓度的GMR是0.91(90% CI: 0.79~1.04, $P=0.18$);二甲双胍/度格列汀与二甲双胍+度格列汀的达峰时间一致。3种治疗方案耐受性都很好^[15]。Pattzi HM等^[16]报道在为期12周的多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验纳入了423名代谢控制不佳的2型糖尿病患者,经过2周单盲的安慰剂治疗后,体质量指数(BMI)25~48 kg/m², HbA_{1c}基线水平为7.3%~11.0%的18~75岁的患者按2:2:1被随机被分配到度格列汀(400 mg或200 mg)组和安慰剂组,这些患者有二甲双胍单药、噻唑酮类单药或者二甲双胍+噻唑酮类的用药史。HbA_{1c}平均基线水平为8.4%,相比安慰剂,度格列汀(400 mg和200 mg)治疗2周使HbA_{1c}分别降低了-0.52% ($P<0.001$)、-0.35% ($P=0.006$), FPG水平明显降低, PPG的AUC_{0-2h}下降明显[400 mg, 200 mg的安慰剂修正值分别为-2.58 mmol/(L·h), $P<0.001$; -1.63 mmol/(L·h), $P=0.032$]。总的来说,患者的耐受性良好,60%的不良事件都很轻微。与安慰剂组相比,试验组患者生命体征和体质量处于稳定状态,常规的实验室参数未发生变化。

3 不良反应

DPP-4抑制剂最常见的不良事件为鼻咽炎、上呼吸道感染以及各种原因引起的感染、头痛、胃肠道症状、肌肉骨骼疼痛。从研究结果来看,DPP-4抑制剂对体质量的影响微乎其微;相比安慰剂,低血糖发生风险未升高,鼻咽炎发生率较安慰剂升高。与其他口服降糖药相比,胰腺炎发生率降低。查询MEDLINE和EMBASE检索上述6种药物,总共检索到53个临床试验,DPP-4抑制剂和对比药物涉及的患者分别为20 312和13 569例,包括176例恶性肿瘤、257例心血管事件和22例胰腺炎的报告。DPP-4抑制剂与安慰剂或其他治疗药物相比,肿瘤的发生风险[MH法比值比(MH-OR)1.020(0.742~1.402), $P=0.90$]和胰腺炎发生风险[MH-OR 0.786(0.357~1.734), $P=0.55$]相似,心血管发生风险降低[MH-OR 0.689(0.528~0.899), $P=0.006$]。

4 结语

DPP-4抑制剂作为一类全新的抗糖尿病药物,不仅具有其他抗糖尿病药物的功效,还有其独特的改善胰岛细胞功能的潜力,为2型糖尿病患者胰岛细胞功能的保护和逆转带来新的希望。无论DPP-4抑制剂单独用药还是和其他抗糖尿病药物联合用药,都显现出极好的应用前景。由于上市时间较短,对其禁忌证、药物相互作用以及不良反应等安全性信息还有待进一步的观察和研究。

参考文献

[1] Gupta V, Kalra S. Choosing a gliptin[J]. *Indian J Endocri-*

nol Metab, 2011, 15(4):298.

- [2] 牛诚.二肽基肽酶-4抑制剂的研究进展与临床应用评价[J]. *中国药房*, 2008, 19(29): 2 305.
- [3] Scheen AJ. Pharmacokinetic evaluation of atorvastatin and sitagliptin in combination for the treatment of type 2 diabetes[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2012, 8(6):745.
- [4] Koren S, Shemesh-Bar L, Tirosh A, et al. The effect of sitagliptin versus glibenclamide on arterial stiffness, blood pressure, lipids, and inflammation in type 2 diabetes mellitus patients[J]. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 2012, 14(7):561.
- [5] Lim S, Choi SH, Shin H, et al. Effect of a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, des-fluoro-sitagliptin, on neointimal formation after balloon injury in rats[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4):e35 007.
- [6] Nader MA, El-Awady MS, Shalaby AA, et al. Sitagliptin exerts anti-inflammatory and anti-allergic effects in ovalbumin-induced murine model of allergic airway disease[J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2012, 385(9):909.
- [7] Bunck MC, Poelma M, Eekhoff EM, et al. Effects of vildagliptin on postprandial markers of bone resorption and calcium homeostasis in recently diagnosed, well-controlled type 2 diabetes patients[J]. *Journal of Diabetes*, 2012, 4(2):181.
- [8] Apaijai N, Pintana H, Chattipakorn SC, et al. Cardioprotective effects of metformin and vildagliptin in adult rats with insulin resistance induced by a high-fat diet[J]. *Endocrinology*, 2012, 153(8): 3 878.
- [9] Nowicki M, Rychlik I, Haller H, et al. Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: a randomised controlled 52-week efficacy and safety study[J]. *International Journal of Clinical Practice*, 2011, 65(12):1 230.
- [10] Gomis R, Owens DR, Taskinen MR, et al. Long-term safety and efficacy of linagliptin as monotherapy or in combination with other oral glucose-lowering agents in 2 121 subjects with type 2 diabetes: up to 2 years exposure in 24-week phase III trials followed by a 78-week open-label extension[J]. *International Journal of Clinical Practice*, 2012, 66(8): 731.
- [11] Kern M, Klötting N, Niessen HG, et al. Linagliptin improves insulin sensitivity and hepatic steatosis in diet-induced obesity[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6):e38 744.
- [12] Schürmann C, Linke A, Engemann-Pilger K, et al. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin attenuates inflammation and accelerates bpthelialization in wounds of diabetic ob/ob mice[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 342(1): 71.
- [13] 徐潘生, 韩滨, 辛艳飞, 等. 靶向抑制二肽基肽酶-IV基因的SiRNA对糖尿病模型小鼠的降糖作用研究[J]. *中国药房*, 2011, 22(5):392.
- [14] Seino Y, Fujita T, Hiroi S, et al. Alogliptin plus voglib-

慢性阻塞性肺疾病患者临床营养支持的研究进展

徐丙发^{1*}, 张 翠², 秦 侃¹, 范鲁雁^{1#} (1. 安徽医科大学第三附属医院/合肥市第一人民医院药学部, 合肥 230061; 2. 合肥市滨湖医院静脉配置中心, 合肥 230601)

中图分类号 R974; R977.6; R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)06-0556-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.06.29

摘要 目的: 加强对慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者营养支持重要性的认识。方法: 综述营养支持对COPD患者的作用及高脂低糖、药理营养素等对COPD患者营养支持方面的研究进展, 探讨了营养支持与细菌耐药性之间的关系。结果与结论: 合理的营养支持能有效改善COPD患者的营养状况, 增强肺功能, 提高生活质量, 并降低病死率。营养支持是COPD患者治疗的必需手段。
关键词 慢性阻塞性肺疾病; 营养支持; 高脂低糖; 药理营养素

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是老年人常见的呼吸系统疾病。随着人口老龄化、环境污染、吸烟人数的增多等, COPD的发病率和死亡率均明显上升, 现已成为继心血管疾病、肿瘤、中风后的第4位死亡病因。其确切的发病原因还不清楚, 除吸烟、空气污染、感染等因素外, 机体内在因素、营养不良等也参与了COPD的发生发展^[1]。人们对营养不良与COPD的关系及营养支持对COPD重要性的认识越来越深刻, COPD营养支持研究也取得了很大进展, 现综述如下。

1 COPD患者营养不良与疾病的关系

营养不良是COPD患者常伴有的临床症状之一, 约有20%~60%的COPD患者在其自然病程中存在着显著的、渐进性的体质量减轻, 营养不良已成为不依赖于气道梗阻程度的独立危险因素^[2]。

COPD患者出现营养不良的主要原因有: (1) 食欲下降及胃肠功能恶化而导致摄入不足和吸收障碍; (2) 肺顺应性下降, 呼吸道阻力增加, 呼吸消耗能量明显增加; (3) 感染、发热、应激及电解质紊乱等造成体内分解代谢增加。营养不良直接加重了患者的呼吸功能损伤, 肺功能指标——第1秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV1%)、用力肺活量(FVC)等减低, 动脉血氧分压 $[p(O_2)]$ 减低, 动脉血二氧化碳分压 $[p(CO_2)]$ 升高, 血清白蛋白下降, 导致患者出现不同程度的呼吸衰竭, 从而严重影响患者的生活质量^[3]。

大量的临床研究表明, 营养不良COPD患者肺功能、生活质量明显低于非营养不良COPD患者^[4], 患者体质量指数(BMI)与FEV1%、第1秒用力呼气容积(FEV1)、FVC呈现明显

的正相关, 与住院时间呈负相关^[5]。国外大样本、长期跟踪调查发现, BMI $<21\text{ kg/m}^2$ 时, COPD患者急性加重再入院频率增加, 而长期生存率降低; 单因素分析发现, BMI每增加 1 kg/m^2 , 死亡率降低5%; BMI维持在 $25.09\sim 26.56\text{ kg/m}^2$ 时死亡率最低, 但如BMI进一步增加, 逐渐上升的心血管疾病风险会使死亡率反弹^[6]。以上研究结果提示, 营养与COPD预后密切相关, 在一定限度内改善COPD患者营养状况, 有利于COPD患者改善肺功能、提高生活质量。

2 营养支持对COPD患者的作用

COPD患者的非药物治疗(包括理疗、长期氧疗、手术、营养支持等)已越来越受到人们的重视, 其中改善营养状况对COPD的支持作用已得到公认。研究表明^[7-9], 长期营养不良的COPD患者在常规治疗的同时给予营养支持治疗, 有以下好处: (1) 增加体质量, 增强肌肉, 升高血清白蛋白, 从而提高机体抵抗能力; (2) 增强呼吸肌能力, 改善肺功能, 减少患者住院次数, 提高患者生活质量; (3) 增加和改善T淋巴细胞亚群的数量和功能, 提高细胞免疫功能。

营养支持可分为肠内营养(EN)和肠外营养(PN)。2种方式各有优点, 分别适应不同的患者。其中EN比较符合生理需求, 且有费用低、并发症少、实施方便等优点, 在防止肠黏膜萎缩、维持免疫活性、保持肠道正常菌群和减少应激性溃疡等方面有优势^[9]。研究表明, EN、PN均能改善COPD机械通气患者的营养状态和肺功能, 而EN优势更明显^[10]; 且早期EN(入院即给予EN)更能有效改善COPD患者的营养状况, 减少并发症和降低病死率^[11]。一般来说, 如胃肠道功能良好, 首选EN; 如胃肠道功能较差, 可选择PN, 必要时EN和PN联合应用。COPD

ose in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension[J]. *Curr Med Res Opin*, 2011, 27(Suppl 3): 21.

[15] Li J, Klemm K, O'Farrell AM, et al. Evaluation of the potential for pharmacokinetic and pharmacodynamic interac-

tions between dutogliptin, a novel DPP4 inhibitor, and metformin, in type 2 diabetic patients[J]. *Curr Med Res Opin*, 2010, 26(8): 2 003.

[16] Pattzi HM, Pitale S, Alpizar M, et al. PHX1149-PROT202 Study Group. Dutogliptin, a selective DPP4 inhibitor, improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentre trial[J]. *Diabetes Obesity and Metabolism*, 2010, 12(4): 348.

(收稿日期: 2012-07-23 修回日期: 2012-09-02)

* 主管药师, 博士。研究方向: 临床药学。电话: 0551-2183192。E-mail: zcandxbf@163.com

通信作者: 主任药师, 教授, 硕士研究生导师。研究方向: 临床药学。电话: 0551-2183226。E-mail: hfyxyxb@163.com