

2016 年度重庆市出版专项资金资助项目  
• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.02.020

# 前列地尔联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎的 Meta 分析

陈 卓<sup>1</sup>,刘胜楠<sup>2</sup>,吴克俭<sup>2△</sup>  
(1.江苏省徐州市第一人民医院消化内科 221002;2.徐州医科大学附属医院消化内科,江苏徐州 221002)

**[摘要]** **目的** 系统性评价前列地尔联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎的疗效和安全性。**方法** 检索 PubMed、Cochrane library、Web of Science、万方数据库、中国知网数据库、中国生物医学数据库,检索时限均设定为各数据库建库至 2015 年 11 月,收集所有前列地尔联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎的随机对照试验,应用 RevMan 5.3 软件对数据进行 Meta 分析。**结果** 纳入 11 篇文献,共 927 例患者。Meta 分析结果显示:与对照组相比,前列地尔联合生长抑素治疗组可以显著提高总有效率[OR=5.45,95%CI(3.48,8.52), $P<0.01$ ],改善临床症状缓解时间[均数差(MD)=-15.20,95%CI(-18.17,-12.23), $P<0.01$ ],血淀粉酶[MD=-26.59,95%CI(-29.85,-23.34), $P<0.01$ ],血 C 反应蛋白[MD=-23.95,95%CI(-27.68,-20.22), $P<0.01$ ],血白细胞介素-6[MD=-12.40,95%CI(-15.69,-9.11), $P<0.01$ ],组间比较差异均有统计学意义。此外,不良反应发生率较低。**结论** 在传统治疗基础上加用前列地尔联合生长抑素可以有效提高重症急性胰腺炎的治疗效果,且安全性高,值得临床推广。

**[关键词]** 前列地尔;生长抑素;C 反应蛋白质;淀粉酶类;胰腺炎,急性坏死性;Meta 分析  
**[中图分类号]** R576 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2017)02-0211-04

**Alprostadil combined with somatostatin in treating severe acute pancreatitis: a meta-analysis**  
Chen Zhuo<sup>1</sup>, Liu Shengnan<sup>2</sup>, Wu Kejian<sup>2△</sup>  
(1. Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221002, China;  
2. Department of Gastroenterology, Xuzhou Municipal First People's Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221002, China)

**[Abstract]** **Objective** To systematically estimate the efficacy and safety of alprostadil combined with somatostatin in the treatment of severe acute pancreatitis. **Methods** The database of PubMed, Cochrane library, Web of Science, Wanfang, CBM and CNKI were searched to collect all the random controlled trials(RCT) on alprostadil combined with somatostatin in the treatment of severe acute pancreatitis, the retrieval time was from each database establishment to December 2015, and Meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software. **Results** A total of 11 articles involving 927 patients were included. The meta-analysis results showed: compared with the control group, alprostadil combined with somatostatin could significantly improve the total effective rate[OR=5.45, 95%CI(3.48, 8.52),  $P<0.01$ ], shortened the relief time of clinical symptoms[MD=-15.20, 95%CI(-18.17, -12.23),  $P<0.01$ ], promoted serum amylase recovery[MD=-26.59, 95%CI(-29.85, -23.34),  $P<0.01$ ], promoted CRP recovery [MD=-23.95, 95%CI(-27.68, -20.22),  $P<0.01$ ], promoted IL-6 recovery[MD=-12.40, 95%CI(-15.69, -9.11),  $P<0.01$ ], the difference between the two groups was statistically significant. Additionally, the adverse reactions incidence was low. **Conclusion** Alprostadil combined with somatostatin could promote the therapeutic efficacy and safety in the patients with severe acute pancreatitis, which is worthy of clinical promotion.

**[Key words]** alprostadil; somatostatin; C-reactive protein; amylases; pancreatitis, acute necrotizing; meta analysis

急性胰腺炎(AP)是一种因胰酶异常活化,并伴随大量炎性介质释放,从而导致胰腺及其周围组织水肿、出血、坏死等炎性损伤的疾病<sup>[1]</sup>。作为其中一种临床、病理分型的重症急性胰腺炎(SAP),因其起病急、进展快、病死率高等特点,是当前 AP 治疗中的难点和重点。现有实验和临床资料均已表明,炎症反应是 SAP 发病中出现多器官损害、衰竭,并发休克,甚至死亡的基础<sup>[2]</sup>。因此,有效控制炎症反应成为治疗 SAP 中关键环节。前列地尔是一种属于前列腺素(PGE1)类的生物活性物质,其通过血管扩张改善微循环,抑制血小板聚集,抑制中性粒细胞的趋化、黏附、聚集、活化及释放颗粒酶等机制发挥抑制炎症反应的作用<sup>[3]</sup>。目前,国内外已广泛肯定了生长抑素在 SAP 治疗中的重要作用,且已有在临床中将前列地尔用于 SAP 治疗,并取得良好效果的报道<sup>[4]</sup>,但尚缺乏循证方面的证据支持。鉴于此,本研究通过运用 Meta 分析方法,对收集、整

理的现有前列地尔联合生长抑素治疗 SAP 的随机对照试验进行系统评价,以期临床工作提供客观依据。

## 1 资料与方法

**1.1 检索策略** 计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Web of Science、万方数据库、中国知网数据库、中国生物医学数据库。各数据库检索时限均为建库至 2015 年 11 月。英文检索词为:alprostadil, prostaglandin E1, somatostatin, pancreatitis; 中文检索词为:前列地尔、生长抑素、胰腺炎。检索过程以自由词联合主题词方式检索,同时检索所收集文献的参考文献,以避免存在有遗漏的研究。

## 1.2 纳入和排除标准

**1.2.1 纳入标准** (1)研究对象:年龄大于或等于 18 岁,种族、性别不限,诊断为 SAP 的患者。诊断标准:中华医学会消化病学分会于 2003 年制订的《中国急性胰腺炎诊治指南(草

案)》,国际胰腺病协会(IAP)于 2012 年发布的《亚特兰大分类标准(修订版)》,2013 年中华医学会消化病学分会胰腺病学组制订的《中国急性胰腺炎诊治指南》;评分标准:Ranson 评分和急性生理与慢性健康评分(APACHE II 评分);(2)研究类型:随机对照试验(RCT),并且提供了详细的病例入选及排除标准;(3)干预措施:治疗组在常规治疗(禁食、胃肠减压、抑酸药等)基础上接受前列地尔联合生长抑素治疗,对照组采用包括生长抑素的常规治疗;(4)结局指标:总有效率、临床症状缓解时间、血淀粉酶结局、血 C 反应蛋白(CRP)结局、白细胞介素(IL)-6 结局及不良反应事件。

1.2.2 排除标准 (1)非 RCT 研究;(2)数据不真实;(3)重复发表的文献,未提供充分原始研究数据亦未能索取原始资料;(4)排除有多种并发症的病例。

1.3 资料提取和文献质量评价 由两名评价员独立完成对全部文献的检索,对研究文献阅读全文后,符合纳入标准的进行数据提取,最后将所收集数据交叉核对,通过讨论解决出现的分歧。阅读全文后进行资料提取,提取的内容包括:第一作者、发表时间、研究的样本量、干预措施、疗程、临床疗效等结局指标。纳入研究的质量评价采用 Jadad 量表的评分法,评价内容主要基于:随机方法、分配隐藏、双盲及随访管理。评价数值为 1~5 分,1~2 分为低质量研究,3~5 分为高质量研究。

1.4 统计学处理 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。首先采用  $\chi^2$  检验对纳入研究进行异质性检验,若  $P>0.10$ , $I^2<50\%$ 表明各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行统计分析;若  $P<0.10$ , $50\%<I^2\leq$

75%,分析异质性来源,必要时采用亚组分析或敏感性分析,若研究间无明显临床异质性,可以谨慎采用随机效应模型进行统计分析;若  $P<0.10$ , $I^2>75\%$ ,表示异质性明显,不能进行合并分析。二分类资料分析结果采用 OR 和 95%CI 表示,连续性资料分析结果采用均数差(MD)和 95%CI 表示疗效分析计量,均按  $\alpha=0.05$  为检验水准,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。并以漏斗图分析潜在的发表偏倚。

2 结 果

2.1 文献检索结果及质量评价 初步检索共获取 37 篇文献,英文 1 篇,中文 36 篇,排除重复文献 15 篇,剩 22 篇;经过阅读文题、摘要和全文后,按照纳入和排除标准,进一步筛选,最终纳入符合标准的 RCT 研究 11 篇<sup>[5-15]</sup>,共 927 例患者,全部为中文文献,研究地点均在中国。纳入的 11 篇文献,1 篇未提及随机方法,10 篇提及采用随机方法,其中 2 篇采用随机数字表法;所有研究均未提及盲法,但所有研究都完成了随访管理,结果数据均完整。纳入研究中试验组与对照组所有的病例的基线特征均互相匹配,无明显差异。纳入文献基本特征见表 1。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 总有效率 共纳入 10 篇文献<sup>[5-11,13-15]</sup>,各组试验间无异质性( $P=0.95$ , $I^2=0\%$ ),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示两组间总有效率比较,差异有统计学意义[OR=5.45,95%CI(3.48,8.52), $P<0.01$ ],在传统基础治疗上加用前列地尔联合生长抑素的疗效优于单纯应用生长抑素的基础治疗,见图 1。

表 1 纳入文献的基本特征

| 第一作者                | 发表年份 | 干预措施(在常规治疗上加用)                                  |                         | 疗程(d)  | n   |     | 结局指标 | Jadad 评分(分) |
|---------------------|------|---|-------------------------|--------|-----|-----|------|-------------|
|                     |      | T 组   | C 组                     |        | T 组 | C 组 |      |             |
| 陈文炯 <sup>[5]</sup>  | 2013 | 前列地尔 20 $\mu$ g qd 静脉滴注+生长抑素 250 $\mu$ g/h 持续泵入 | 生长抑素 250 $\mu$ g/h 持续泵入 | 7 d    | 40  | 38  | ①③   | 4           |
| 张蓉 <sup>[6]</sup>   | 2013 | 前列地尔 20 $\mu$ g qd 静脉滴注+生长抑素 250 $\mu$ g/h 持续泵入 | 生长抑素 250 $\mu$ g/h 持续泵入 | 7 d    | 43  | 26  | ⑤    | 2           |
| 张振辉 <sup>[7]</sup>  | 2013 | 前列地尔 20 $\mu$ g qd 静脉滴注+生长抑素 250 $\mu$ g/h 持续泵入 | 生长抑素 250 $\mu$ g/h 持续泵入 | 14 d   | 64  | 61  | ①②③④ | 3           |
| 赵向宁 <sup>[8]</sup>  | 2013 | 前列地尔 10 $\mu$ g qd 静脉滴注+生长抑素 250 $\mu$ g/h 持续泵入 | 生长抑素 250 $\mu$ g/h 持续泵入 | 7~10 d | 36  | 32  | ①②③  | 3           |
| 姜明花 <sup>[9]</sup>  | 2014 | 前列地尔 30 $\mu$ g qd 静脉滴注+生长抑素 3 mg bid 静脉滴注      | 生长抑素 3 mg bid 静脉滴注      | 7 d    | 40  | 40  | ①②③  | 4           |
| 柯东 <sup>[10]</sup>  | 2014 | 前列地尔 10 $\mu$ g qd 静脉滴注+生长抑素 250 $\mu$ g/h 持续泵入 | 生长抑素 250 $\mu$ g/h 持续泵入 | 7~10 d | 50  | 50  | ①②③  | 3           |
| 李艳杰 <sup>[11]</sup> | 2014 | 前列地尔 20 $\mu$ g qd 静脉滴注+生长抑素 250 $\mu$ g/h 持续泵入 | 生长抑素 250 $\mu$ g/h 持续泵入 | 7 d    | 64  | 64  | ①②   | 3           |
| 瞿星光 <sup>[12]</sup> | 2014 | 前列地尔 20 $\mu$ g qd 静脉滴注+生长抑素 250 $\mu$ g/h 持续泵入 | 生长抑素 250 $\mu$ g/h 持续泵入 | 7 d    | 16  | 15  | ③④⑤  | 3           |
| 李建军 <sup>[13]</sup> | 2015 | 前列地尔 20 $\mu$ g qd 静脉滴注+生长抑素 240 $\mu$ g/h 持续泵入 | 生长抑素 240 $\mu$ g/h 持续泵入 | 14 d   | 35  | 35  | ①⑤   | 3           |
| 王华丽 <sup>[14]</sup> | 2015 | 前列地尔 20 $\mu$ g qd 静脉滴注+生长抑素 240 $\mu$ g/h 持续泵入 | 生长抑素 240 $\mu$ g/h 持续泵入 | 不详     | 66  | 60  | ①③④  | 3           |
| 吴建顺 <sup>[15]</sup> | 2015 | 前列地尔 10 $\mu$ g qd 静脉滴注+生长抑素 250 $\mu$ g/h 持续泵入 | 生长抑素 250 $\mu$ g/h 持续泵入 | 7 d    | 26  | 26  | ①⑤   | 3           |

T 组为治疗组,C 组为对照组;qd:1 天 1 次;bid:1 天 2 次。①:总有效率;②:临床症状缓解时间;③:血淀粉酶;④:血 CRP;⑤:血 IL-6。

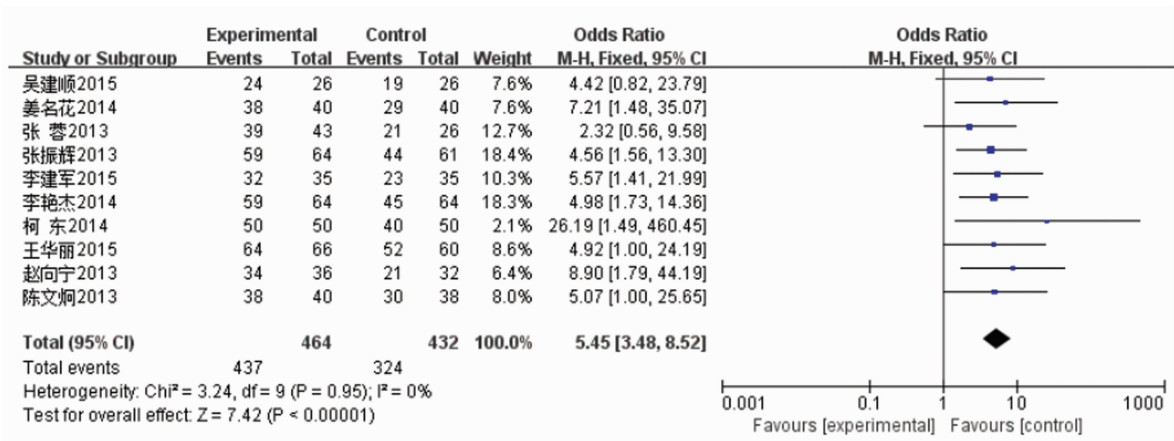


图 1 前列地尔联合生长抑素治疗重症胰腺炎总有效率的 Meta 分析结果

2.2.2 临床症状缓解时间 共纳入 6 篇文献<sup>[5,7-11]</sup>, 各组试验间无异质性( $P=0.13, I^2=41\%$ ), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示两组间临床症状缓解时间比较, 差异有统计学意义 [ $MD=-15.20, 95\%CI(-18.17, -12.23), P<0.01$ ], 接受传统基础治疗上加用前列地尔联合生长抑素的患者的临床症状缓解时间, 短于单纯应用生长抑素的基础治疗的患者。

2.2.3 血淀粉酶结局 共纳入 5 篇文献<sup>[5,7,9,12,14]</sup>, 各组试验间无异质性( $P=0.43, I^2=0\%$ ), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示两组间血淀粉酶结局比较, 差异有统计学意义 [ $MD=-26.59, 95\%CI(-29.85, -23.34), P<0.01$ ], 在传统基础治疗上加用前列地尔联合生长抑素的血淀粉酶结局, 明显低于单纯应用生长抑素的基础治疗的血淀粉酶结局。

2.2.4 血 CRP 结局 共纳入 3 篇文献<sup>[7,12,14]</sup>, 各组试验间无异质性( $P=0.93, I^2=0\%$ ), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示两组间血 CRP 结局比较, 差异有统计学意义 [ $MD=-23.95, 95\%CI(-27.68, -20.22), P<0.01$ ], 在传统基础治疗上加用前列地尔联合生长抑素的血 CRP 结局, 明显低于单纯应用生长抑素的基础治疗的血 CRP 结局。

2.2.5 血 IL-6 结局 共纳入 4 篇文献<sup>[6,12-13,15]</sup>, 各组试验间无异质性( $P=0.14, I^2=45\%$ ), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示两组间血 IL-6 结局比较, 差异有统计学意义 [ $MD=-12.40, 95\%CI(-15.69, -9.11), P<0.01$ ], 在传统基础治疗上加用前列地尔联合生长抑素的血 IL-6 结局, 明显低于单纯应用生长抑素的基础治疗的血 IL-6 结局。

2.2.6 不良反应 陈文炯等<sup>[5]</sup>报道 11 例不良反应事件, 主要表现为患者出现面色潮红、发热、恶心、食欲减退等, 两组比较不良反应发生率, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。两组间均未出现严重不良反应, 短暂休息或停药后恢复。姜明花等<sup>[9]</sup>报道研究中所有病例均未出现明显不良反应。其余 9 篇文献未提及不良反应。

3 讨 论

有数据显示, SAP 约占到 AP 发病的 20% 左右<sup>[16]</sup>。尽管普遍的治疗标准中均包括了肠道休息, 控制疼痛, 纠正异常的电解质和抑制胰酶的分泌及其功能, 以及针对 SAP 患者的早期肠内营养和保持足够的器官灌注, 但不幸的是, SAP 的病死率仍高达 30%<sup>[17]</sup>。传统单纯以胰酶抑制剂为中心的治疗方案, 使得临床工作者在面对这种结局中, 显得束手无策。因此, 立足前人基础, 探讨一种有效治疗 SAP 的临床用药显得尤为重要。

近来, 越来越多的证据支持炎症因子理论成为胰腺炎发病的另一关键机制<sup>[18]</sup>。事实上, 有实验证实, 缺乏激活型胰蛋白酶的遗传大鼠模型仍能诱导出 AP<sup>[19]</sup>。这种机制认为, 早期因不同原因的诱导, 从胰腺细胞中释放出白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、C 反应蛋白 (CRP) 等炎症因子, 胰酶释放及其激活正是这些炎症因子介导的广泛的系统性反应之一。此外, 这些炎症因子不仅可以介导循环中炎症细胞的募集和激活, 还可以通过激活血管内皮细胞、毛细血管通透性增加等机制, 诱导炎症细胞迁移至整个机体, 最后发生全身炎症反应综合征 (SIRS)<sup>[20]</sup>。众所周知, 以发生 SIRS 为特点, 有并发急性呼吸窘迫综合征、肾衰竭等可能, 是 SAP 死亡病例的基本病因。因此, 有效抑制炎症进展, 成为 SAP 治疗的关键。

IL-6、TNF- $\alpha$ 、CRP 等炎症因子, 通过损伤内皮细胞, 引发血小板聚集和黏附, 以及释放自由基等机制, 可以触发“瀑布样”炎症级联反应, 造成微循环障碍<sup>[21]</sup>。因此, 以炎症反应为主要特征的 SAP, 可有效将 CRP 等指标作为病情危重和预后评估的重要标准<sup>[22]</sup>。前列地尔具有改善微循环, 干扰炎症细胞聚集和迁移, 保护血管内皮细胞等作用, 在 AP 的临床治疗中效果肯定。此外, 有研究报道前列地尔还可间接抑制胰液分泌, 阻断胰腺炎症发展的病理生理进程<sup>[23]</sup>。

本次 Meta 分析, 经过严格的纳入和排除标准, 共纳入 11 篇前列地尔联合生长抑素治疗 SAP 的文献。结果显示, 前列地尔联合生长抑素可以有效治疗 SAP, 缩短临床症状缓解时间, 并且显著降低血清 IL-6、CRP 等指标。在不良反应评价中, 虽有报道的文献较少, 但均未提及有严重不良反应。所有研究均为随机对照试验, 内容完整并且数据清楚, 但因一些研究未明确说明盲法过程, 研究地点均在中国, 缺乏远期结局指标, 因此可能存在一定的风险偏倚。

总之, 在前列地尔联合生长抑素治疗 SAP 中, 炎症得到有效控制, 并且较单纯应用生长抑素的常规治疗表现出明显的优势。但是在今后的研究中, 尚需更多的高质量的关注病死率等远期结局指标的 RCT 为上述结论提供更新的证据。

参考文献

[1] Ferreira Ade F, Bartelega JA, Urbano HC, et al. Actue pancreatitis gravity predictive factors; which and when to use them[J]. Arq Bras Cir Dig, 2015, 28(3): 207-211.

[2] Xu LT, Xu HL, Fu MS. Association between glucose-regulated protein and neutrophil apoptosis in severe acute pancreatitis[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(8): 9300-

- 9306.
- [3] Chen L, Cheng WL, Wang Y, et al. Alprostadil liposome microsphere preparation stabilizes vascular plaques and inhibits intra-plaque inflammation[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(24):4380-4385.
  - [4] 林少斌, 陈钦明, 江岳珊, 等. 低分子肝素联合前列地尔治疗高脂血症性急性胰腺炎临床观察[J]. *实用医学杂志*, 2013, 29(16):2727-2729.
  - [5] 陈文炯, 林少斌. 生长抑素联合前列腺素 E1 治疗重症急性胰腺炎的疗效观察[J]. *实用药物与临床*, 2013, 16(8):741-743.
  - [6] 张蓉, 李灵丰, 张朝晖, 等. 生长抑素联合前列地尔治疗重症急性胰腺炎 43 例临床观察[J]. *内科急危重症杂志*, 2013, 19(2):90-92.
  - [7] 张振辉. 前列地尔在急性胰腺炎治疗中的疗效观察[J]. *临床医学工程*, 2013, 20(6):709-710.
  - [8] 赵向宁, 刘兴贵. 前列地尔联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎的临床观察[J]. *实用药物与临床*, 2013, 16(1):20-21.
  - [9] 姜明花, 赵广虎, 张文, 等. 生长抑素联合前列腺素 E1 治疗重症急性胰腺炎的有效性及安全性评价[J]. *中国医药指南*, 2014, 12(19):302-303.
  - [10] 柯东, 张永礼, 樊国兆, 等. 生长抑素联合前列地尔治疗重症急性胰腺炎的效果评价[J/CD]. *世界最新医学信息文摘(电子版)*, 2014(8):22-23.
  - [11] 李艳杰, 郭雅明. 前列地尔联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎的疗效探讨[J]. *中国保健营养(上旬刊)*, 2014, 24(7):3715.
  - [12] 瞿星光, 张朝晖, 周刚, 等. 生长抑素与前列腺素 E1 联合应用治疗重症急性胰腺炎初步临床研究[J]. *重庆医学*, 2014, 43(1):77-79.
  - [13] 李建军. 生长抑素与前列地尔联合治疗重症急性胰腺炎的效果评价[J]. *延边医学*, 2015(11):5-6.
  - [14] 王华丽, 肖江华. 生长抑素联合前列地尔治疗重症急性胰腺炎 126 例疗效分析[J]. *中国医药指南*, 2015, 13(30):18-19.
  - [15] 吴建顺, 李强, 吴贞. 生长抑素联合前列地尔治疗重症急性胰腺炎的效果评价[J/CD]. *转化医学电子杂志*, 2015(3):52-53.
  - [16] Lee JK. Recent advances in management of acute pancreatitis[J]. *Korean J Gastroenterol*, 2015, 66(3):135-143.
  - [17] Munsell MA, Buscaglia JM. Acute pancreatitis[J]. *J Hosp Med*, 2010, 5(4):241-250.
  - [18] Sah RP, Dawra RK, Saluja AK. New insights into the pathogenesis of pancreatitis[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2013, 29(5):523-530.
  - [19] Singh VP, Chari ST. Protease inhibitors in acute pancreatitis: lessons from the bench and failed clinical trials[J]. *Gastroenterology*, 2005, 128(7):2172-2174.
  - [20] Kylanpaa ML, Repo H, Puolakkainen PA. Inflammation and immunosuppression in severe acute pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(23):2867-2872.
  - [21] 占国清, 谭华炳, 李芳, 等. 参麦、前列地尔和还原性谷胱甘肽治疗全身炎症反应综合征[J]. *实用肝脏病杂志*, 2015, 18(2):178-181.
  - [22] Yang ZW, Meng XX, Xu P. Central role of neutrophil in the pathogenesis of severe acute pancreatitis[J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(11):2513-2520.
  - [23] 陈世川. 前列地尔联合奥曲肽治疗高脂血症性急性胰腺炎临床疗效分析[J]. *现代预防医学*, 2012, 39(1):238-239.

(收稿日期:2016-07-28 修回日期:2016-10-12)

(上接第 210 页)

- Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2014, 384(9951):1349-1357.
- [6] Weinstock RS, Gueric B, Umpierrez G, et al. Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): a randomized, phase III study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 10(1111):1-10.
  - [7] Wysham C, Blevins T, Arakaki R, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1)[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(8):2159-2167.
  - [8] Terauchi Y, Sato Y, Takeuchi M, et al. Monotherapy with the once weekly GLP-1 receptor agonist dulaglutide for 12 weeks in Japanese patients with type 2 diabetes: dose-dependent effects on glycaemic control in a randomised, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Endocr J*, 2014, 61(10):949-959.
  - [9] Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes on metformin and glimepiride (AWARD-2) [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(12):2241-2249.
  - [10] Bloned L, Jendle J, Gross J, et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study[J]. *Lancet*, 2015, 385(9982):2057-2066.
  - [11] Miyagawa J, Odawara M, Takamura T, et al. Once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide is non-inferior to once-daily liraglutide and superior to placebo in Japanese patients with type 2 diabetes: a 26-week randomized phase III study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(10):974-983.
  - [12] American Diabetes Association. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39 Suppl 1:S47-51.

(收稿日期:2016-07-30 修回日期:2016-11-04)