

# 二肽基肽酶-4抑制剂的药学特点及临床应用

林晓倩\*, 封茂燕\*, 牟正

(山东大学齐鲁医院(青岛)药学部, 山东 青岛 266035)

**摘要:**糖尿病是当今威胁人类健康的常见疾病之一,导致巨大的社会经济负担。我国2型糖尿病患病率仍在上升,糖尿病的知晓率和控制率有所增加,但仍处于低水平。二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)抑制剂是新型上市的降糖药物,独特的作用机制满足了临床治疗对降糖药物的不同需求。然而,不同DPP-4抑制剂的药学特征、临床应用及安全性信息等方面存在差异,且在其他疾病领域的应用已逐步展开研究。本研究围绕我国已上市的DPP-4抑制剂的药学特征、临床应用、安全性信息、特殊情况用药及新型DPP-4抑制剂的研发进行讨论,协助临床合理选用DPP-4抑制剂。

**关键词:**糖尿病;二肽基肽酶-4抑制剂;药学特点;临床应用;安全性

中图分类号:R587.1

文献标志码:A

## Pharmaceutical characteristics and clinical utility of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors

LIN Xiaoqian\*, FENG Maoyan\*, MOU Zheng

(Department of Pharmacy, Qilu Hospital (Qingdao), Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Qingdao 266035, Shandong, China)

**Abstract:** Diabetes mellitus is a global public health problem, which leads to enormous human suffering. The prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) remains rising in China. Meanwhile, the awareness and control rate of diabetes have increased, but they are still at a low level. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors are novel oral antihyperglycemic agents. The unique mechanism of DPP-4 inhibitors satisfy different clinical demands. However, the molecular structure, clinical application and safety information of available DPP-4 inhibitors are different. We focus specially on the different clinical pharmaceutical characters, efficacy, safety and application on special population of DPP-4 inhibitors, which aims to provide the best drugs for individual patients.

**Key words:** Diabetes mellitus; Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; Pharmaceutical characteristics; Clinical application; Drug safety

糖尿病是当今威胁全球人类健康的常见疾病之一,其发病率及相关的死亡率持续上升,糖尿病患者生活质量下降,同时,医疗成本飙升<sup>[1]</sup>。2015~2017年,在全国31个省进行的糖尿病流行病学调查显示,18岁及以上人群糖尿病患病率为11.2%,糖尿病的发病率较2007、2010及2013年数据有所升高<sup>[2]</sup>。2019年国际糖尿病联盟数据显示,≥65岁的中国老年糖尿病患者数量约3550万,居世界首

位<sup>[3]</sup>。90%~95%糖尿病患者为2型糖尿病,以一系列进展性血糖升高及胰岛功能减退为特征<sup>[1]</sup>。20世纪初期,研究发现营养物质的摄入促进从肠道分泌葡萄糖依赖性胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1),GLP-1促进进食引起的胰岛素分泌和葡萄糖耐量。GLP-1通过环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)依赖的信号途径促进胰岛素合成。同时,也可以葡萄糖依赖性地抑

收稿日期:2024-02-23

基金项目:国家自然科学基金青年基金(82104137);山东省第二批药品临床综合评价项目;青岛市医疗卫生优秀人才培养项目(2022年)

通信作者:牟正。E-mail:alwaysconan@163.com

\* 共同第一作者

制胰岛  $\alpha$  细胞释放胰高血糖素。此外, GLP-1 可作用于中枢神经、心血管、胃肠道、肝、肾等, 控制餐后血糖, 减少摄食, 减轻体质量, 肝脏葡萄糖生成减少, 尤其可增加肥胖者的钠排泄, 对肾脏可能起到保护作用等。二肽基肽酶-4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 位于多种细胞表面的跨膜糖蛋白, 在 GLP-1 的降解中发挥关键作用, 此外, 与免疫调节剂/细胞凋亡及信号传导等有关。首个 DPP-4 抑制剂口服剂型于 2006 年上市<sup>[4]</sup>。DPP-4 抑制剂通过抑制 DPP-4 的活性, 阻碍 GLP-1 失活, 其胰岛素释放作用与葡萄糖浓度相关。此外, DPP-4 抑制剂可降低胰高血糖素水平<sup>[5]</sup>, 从而降低糖化血红蛋白 (HbA1c)、空腹血糖及餐后血糖<sup>[6]</sup>。目前, 在我国批准上市且在临床广泛应用的 DPP-4 抑制剂主要有西格列汀、沙格列汀、阿格列汀、维格列汀、利格列汀等 5 种药物, 本研究围绕其药学特征、临床应用、安全性信息、特殊情况用药及新型 DPP-4 抑制剂的研发进行讨论, 协助临床合理选用 DPP-4 抑制剂。

## 1 已上市五种 DPP-4 抑制剂的药学特征

### 1.1 已上市五种 DPP-4 抑制剂的化学结构

国内上市的 DPP-4 抑制剂根据化学结构可

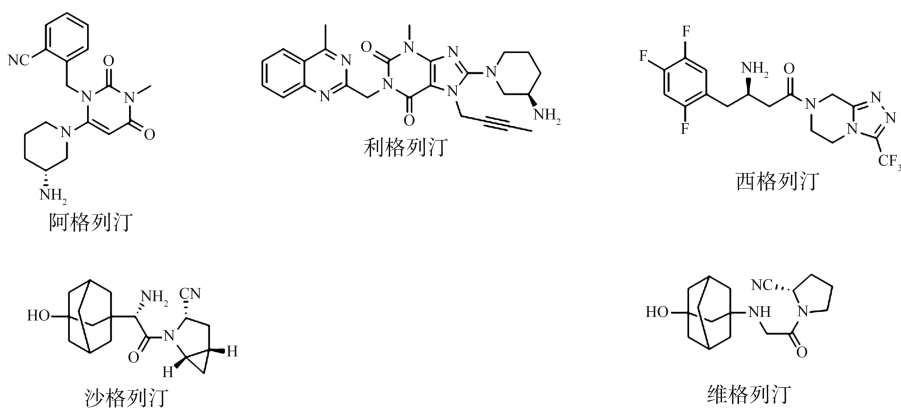


图1 5种 DPP-4 抑制剂的分子结构

Figure 1 Chemical structure of five DPP-4 inhibitors

### 1.2 DPP-4 抑制剂药代/药效动力学特征

DPP-4 抑制剂中, 化学结构不同的药物在半衰期、口服生物利用度、达峰时间等药代/药效动力学特征各有不同, 已上市的原研 DPP-4 抑制剂说明书中药代动力学特征总结见表 1。

5 种 DPP-4 抑制剂药动学特征主要有以下几点: ①除维格列汀每日需早晚各一次服用外, 其他 DPP-4 均为每日服用一次, 其中阿格列汀和利格列汀半衰期较长; ②西格列汀、维格列汀和阿

分为非拟肽类和拟肽类。西格列汀、维格列汀及沙格列汀均为拟肽类, 利格列汀和阿格列汀属于非拟肽类。从结构上看, 许多 DPP-4 抑制剂 P1 部分包含吡咯烷或噁唑烷取代基, 以作为底物特异性结合位点<sup>[7]</sup>。维格列汀和沙格列汀是  $\alpha$ -氨基酸类骨架, 通过可逆的共价键与 DPP-4 结合, 其中沙格列汀结合和解离速率缓慢, 即使游离药物从循环中清除, 沙格列汀也可能因为与 DPP-4 形成酶抑制剂复合物抑制 DPP-4 活性<sup>[8]</sup>。利格列汀及阿格列汀通过非共价键方式与 DPP-4 结合。西格列汀是  $\beta$ -氨基酸骨架, 该类化合物能与 DPP-4 结合形成盐桥。利格列汀是首先在高通量筛选再进行结构优化后得到的黄嘌呤衍生物, 可与 S2 口袋的 Glu205 形成氢键, 并通过在黄嘌呤的 N-1 位疏水性基团与 Trp629 作用<sup>[9]</sup>。其对 DPP-4 抑制剂活性较强, 且具有溶解性高、渗透性低等特点。噁唑类抑制剂阿格列汀是由黄嘌呤类衍生物经结构改造而得到的非拟肽类 DPP-4 抑制剂, 与 DPP-4 的结合模式与利格列汀相似<sup>[9-10]</sup>。阿格列汀 2 位氨基哌啶取代基与 E2205/E206 形成盐桥, 3 位氰苄基选择性填满 S1 口袋, 并与 Arg125 相互作用, 双环杂环与 Tyr547 形成  $\pi$ -堆积<sup>[4,11]</sup>。目前已上市的 5 种 DPP-4 抑制剂的化学结构, 见图 1。

格列汀口服生物利用度相对较高; ③除维格列汀外, 其他 DPP-4 抑制剂经过肝药酶代谢, 其中沙格列汀和阿格列汀的代谢产物仍具有活性, 但沙格列汀代谢产物活性仅为沙格列汀的 50%, 阿格列汀仅有少部分代谢为 M-I 型, 其主要代谢产物为 M-II 型, 不具有活性; ④西格列汀、维格列汀和阿格列汀主要经肾排泄, 沙格列汀经肝、肾排泄, 利格列汀经胆道、肠道排泄。

表1 DPP-4抑制剂的药代动力学特征  
Table 1 Pharmacokinetic properties of DPP-4 inhibitors

药理学特征	沙格列汀	西格列汀	维格列汀	阿格列汀	利格列汀
治疗剂量/(mg·d <sup>-1</sup> )	2.5~5	100	100 (早晚各给药一次,每次50)	12.5~25	5
半衰期/h	2.5	8~14 (平均12.4)	2~3	21.4(25 mg 单剂量)	120
达峰时间/h	2	1~4	1~2	1~2	1~3
口服生物利用度/%	67	>87	85	100	30
主要代谢酶	CYP3A4/5	CYP3A4/ CYP2C8	肾可能是维格列汀水解的主要器官之一	体外数据显示,CYP2D6和CYP3A4参与阿格列汀有限的代谢作用	CYP3A4
与原型相比代谢产物活性	50%	无活性	无活性	M-1为活性代谢产物,对DPP-4的抑制活性与母体化合物相似;M-II对DPP-4或其他DPP-4相关酶均不具有抑制活性	无活性
主要排泄途径	肝、肾	肾	肾	肾	胆道、肠道

## 2 临床应用

目前,我国已上市的5种原研的DPP-4抑制剂,其说明书推荐均可用于单药治疗2型糖尿病。同时,批准可与二甲双胍等其他降糖药联合,用于治

疗2型糖尿病,但不同种类的DPP-4抑制剂说明书中对于与其他种类降糖药联合应用的推荐略有不同。表2列出了目前国内上市的5种原研DPP-4抑制剂药品说明书中记录的在国内获批的适应证。具体商品信息见表3。

表2 5种国内上市的原研DPP-4抑制剂在国内获批的适应证  
Table 2 Summary of the indications for 5 innovator drugs approved in China

治疗方案	西格列汀	维格列汀	沙格列汀	利格列汀	阿格列汀
单药治疗	✓	✓	✓	✓	✓
+二甲双胍	✓	✓	✓	✓	✓
+磺脲类药物	✓	✓			
+磺脲类+二甲双胍	✓			✓	
+胰岛素	✓	✓	✓		
+胰岛素+二甲双胍	✓	✓	✓		

表3 5种DPP-4抑制剂商品信息  
Table 3 Summary of product information for 5 innovator drugs

参数	利格列汀	西格列汀	维格列汀	沙格列汀	阿格列汀
原研药厂家	上海勃林格殷格翰药业有限公司	Merck sharp & Dohme Ltd	Novartis Euro pharm Limited	AstraZeneca Pharmaceuticals LP	Takeda Pharmaceutical Company Limited, Osaka Plant
原研药上市日期	2011年5月经FDA批准	2006经FDA批准上市	2007经EMA批准上市	2009经FDA批准上市	2010经PMDA批准上市
是否纳入国家集中采购目录	否	否	是	是	否
医保要求	自负比例20%,限二线用药	自负比例20%,限二线用药	自负比例20%,限二线用药	自负比例20%,限二线用药	自负比例20%,限二线用药

FDA:美国食品药品监督管理局;EMA:欧洲药品管理局;PMDA:日本独立行政法人药品和医疗器械综合机构。

此外,研究发现DPP-4抑制剂在其他疾病治疗中可能具有潜在疗效。①DPP-4抑制剂对神经系统疾病的改善作用已有研究。研究证明胰岛素抵抗与阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)等密切相

关。DPP-4抑制剂可能调节AD小鼠脑内海马及皮层GLP-1与GLP-1受体表达,通过抑制tau蛋白与神经丝蛋白的异常磷酸化,减少Aβ积聚,改善学习记忆<sup>[12-14]</sup>。利格列汀可通过抑制氧化应激和小胶

质细胞激活,改善链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠的认知障碍<sup>[15]</sup>。沙格列汀可减轻氧糖剥夺/复氧导致的脑内皮细胞的损伤,抑制促炎细胞因子和血管黏附分子的产生,提高细胞活力<sup>[16]</sup>。②DPP-4抑制剂对心血管系统疾病可能具有保护作用。动物水平研究发现依沃格列汀(Evogliptin)可减少DB/DB小鼠心脏脂肪毒性和线粒体损伤,从而改善新功能,为预防糖尿病性心肌病提供了潜在的治疗选择<sup>[17]</sup>。替格列汀可能通过增加外周血循环中的内皮祖细胞,改善2型糖尿病合并急性冠脉综合征患者的血流介导的血管扩张<sup>[18]</sup>。③DPP-4抑制剂可能是肠道系统疾病的潜在治疗靶点。维格列汀可改善5-氟尿嘧啶诱导的消化道黏膜炎<sup>[19]</sup>。同时,维格列汀显著影响C57BL/6J小鼠肠道微生物群的组成及其代谢产物,减少西方饮食导致的隐窝深度,其作用可能与保留胰高血糖素样肽-2(glucagon-like peptide-2, GLP-2)刺激隐窝细胞增殖并抑制其凋亡相关。此外,维格列汀可抑制盲肠中TLR-2和TLR-4激动剂(如脂多糖)的水平,影响肠道微生物群,通过恢复回肠抗菌肽的表达,作用于天然免疫反应及回肠抗菌肽表达的降低<sup>[20]</sup>。

### 3 安全性信息

成纤维细胞激活蛋白(fibroblast activation protein, FAP)、DPP-8、DPP-9等与DPP-4具有高度序列相似性和/或底物相似性<sup>[7]</sup>,因此,DPP-4抑制剂除作用于特异性靶蛋白DPP-4,常因药物脱靶作用,与DPP家族另外具有酶活性的成员如DPP-8、DPP-9等发生相互作用。例如,维格列汀和沙格列汀在对DPP-4抑制活性较高,但二者同时对DPP-8/9发挥抑制作用,其选择性抑制DPP-4超过DPP-8/9的倍数均为100<sup>[21]</sup>。利格列汀和阿格列汀选择性抑制DPP-4超过DPP-8/9的倍数>10 000,但利格列汀选择性抑制DPP-4超过FAP的倍数低,与FAP的作用可能导致毒性反应或不良反应<sup>[9]</sup>。DPP-4抑制剂的不良反应包括低血糖、感染、胃肠道不适(包括

腹泻、恶心、呕吐等)、超敏反应、血管性水肿等<sup>[8]</sup>。既往门诊患者口服DPP-4抑制剂后出现皮疹(图2),因此,DPP-4抑制剂使用前需仔细询问患者过敏史,使用过程中仍需进行密切监护。

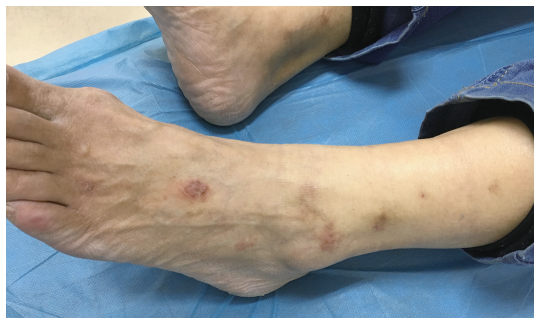


图2 我院门诊患者使用阿格列汀后出现的超敏反应  
Figure 2 A case of hypersensitivity reaction occurred in an outpatient at our hospital following treatment with alogliptin

FDA曾针对沙格列汀和阿格列汀增加心脏风险提出警告,但在糖尿病患者心血管疾病结局评价研究中,未在中国亚组人群数据观察到服用沙格列汀导致心力衰竭的住院风险显著增加的结果<sup>[22]</sup>。此外,FDA警告DPP-4抑制剂用于2型糖尿病患者可能引起严重的关节疼痛。2013年FDA和EMA提出GLP-1受体激动剂和西格列汀可能增加胰腺炎和胰腺癌的发生风险<sup>[5]</sup>,但因样本量不足等问题,目前对既往有胰腺炎病史的患者在使用DPP-4抑制剂时是否会导致胰腺炎的复发风险增加尚不清楚。此外,Alshamrani等<sup>[23]</sup>研究发现沙格列汀减少糖尿病小鼠精子的数量,降低其活力,但其对人体精子的影响需进一步研究。

### 4 特殊情况用药

DPP-4抑制剂在临床应用过程中,需要根据患者的疾病状态、年龄等因素选用合适的品种及剂量。尤其是在糖尿病合并肾功能不全的人群中,应计算患者的肌酐清除率或估算的肾小球滤过率,按照说明书推荐剂量使用。5种DPP-4抑制剂在特殊情况下用药推荐见表4~5。

表4 DPP-4抑制剂在特殊情况下用药推荐

Table 4 Recommendation for the use of DPP-4 inhibitors in special population

特殊情况用药	推荐
老年和青少年	现有的资料显示,DPP-4抑制剂可用于老年人且无需随年龄调整剂量。目前国内上市的5种DPP-4抑制剂都没有儿童及18岁以下青少年的适应证
孕期及哺乳期妇女用药	目前尚缺乏孕妇DPP-4抑制剂用药经验,不推荐孕妇使用DPP-4抑制剂。在动物试验中,DPP-4抑制剂可以分泌到乳汁中。目前尚不清楚DPP-4抑制剂是否会分泌到人乳汁中,不建议在哺乳期妇女中使用DPP-4抑制剂

续表

特殊情况用药	推荐
肝功能不全	利格列汀在轻度、中度和重度肝功能不全时均可使用且不需调整剂量。沙格列汀在肝功能不全时亦无需调整剂量。西格列汀在轻、中度肝功能不全患者中(Child-Pugh积分 $\leq 9$ )不需调整剂量;在重度肝功能不全(Child-Pugh积分 $> 9$ )无用药经验,不推荐使用。维格列汀不可用于给药前血清天门冬氨酸氨基转移酶或血清丙氨酸氨基转移酶大于正常上限3倍的患者。肝病者应慎用阿格列汀。
糖尿病前期	DPP-4抑制剂可改善糖尿病前期人群的糖代谢,但目前尚未有一种DPP-4抑制剂获批糖尿病前期适应证
1型糖尿病	研究显示,DPP-4抑制剂于1型糖尿病也可改善血糖。但是,DPP-4抑制剂目前尚未获批治疗1型糖尿病

表5 DPP-4抑制剂在肾功能不全情况下用药推荐

Table 5 Recommendation for the use of DPP-4 inhibitors in patients with renal insufficiency

药物	轻度肾功能不全	中度肾功能不全	重度肾功能不全
阿格列汀	不需调整剂量	$30 \text{ mL/min} \leq \text{肌酐清除率} < 60 \text{ mL/min}$ ; 12.5 mg, 1次/d	肌酐清除率 $< 30 \text{ mL/min}$ ; 6.25 mg, 1次/d
西格列汀	不需调整剂量	$45 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2) \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL}/$ $(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ; 100 mg, 1次/d $30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2) \leq \text{eGFR} < 45 \text{ mL}/$ $(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ; 50 mg, 1次/d	$\text{eGFR} < 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ; 25 mg, 1次/d
沙格列汀	不需调整剂量	$\text{eGFR} < 45 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ; 2.5 mg, 1次/d	2.5 mg, 1次/d, 慎用
维格列汀	不需调整剂量	50 mg, 1次/d	50 mg, 1次/d
利格列汀	不需调整剂量	不需调整剂量	不需调整剂量

## 5 新型 DPP-4 抑制剂的研发

新型 DPP-4 抑制剂,尤其是长效 DPP-4 抑制剂的研发备受关注。Gemigliptin 是一种已上市的长效 DPP-4 抑制剂,与西格列汀和维格列汀相比,吸收快,代谢慢,对 DPP-4 的选择性较 DPP-8/DPP-9/FAP- $\alpha$  高至少 23 000 倍,可剂量依赖性地降低 HbA<sub>1c</sub>,改善胰岛  $\beta$  细胞损伤<sup>[24]</sup>。ZY15557 选择性作用于 DPP-4 超过 DPP-8/DPP-9 的倍数为 3 000~6 000 倍,24 h 后仍可与 DPP-4 酶结合,从而延长对 DPP-4 酶活性抑制时间。同时,ZY15557 可降低肝脏氧化应激因子表达水平,改善 db/db 小鼠肝脏脂肪变性,提高瘦素敏感程度<sup>[25]</sup>。此外,仍有许多以长效为目的的潜在 DPP-4 抑制剂尚在研究过程中,Wang 等<sup>[26]</sup>合成的 compound 6c 在雄鼠的半衰期约为 30 h,而雌鼠中半衰期可达 55 h,该化合物除了在体内体外实验中表现出抗糖尿病活性外,其在肺内组织的高浓度可能提示在肺癌或其他呼吸系统疾病中存在作用。

DPP-4 抑制剂的多样性可促进糖尿病患者实现个体化治疗。同时,临床应用过程中,可根据患者临床症状及合并症,如既往过敏史、肝功能及肾功能水

平、合并用药情况等,精准选择适宜的 DPP-4 抑制剂品种与剂量。此外,长效 DPP-4 抑制剂的研发及在其他疾病领域的应用将是今后研究的热点领域。

## 参考文献:

- [1] Chen XW, He ZX, Zhou ZW, et al. An update on the clinical pharmacology of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor alogliptin used for the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2015, 42(12): 1225-1238.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 317-411. Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition) [J]. Chin J Diabetes Mellitus, 2021, 13(4): 317-411.
- [3] Sinclair A, Saeedi P, Kaundal A, et al. Diabetes and global ageing among 65-99-year-old adults: findings from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2020, 162: 108078. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108078.
- [4] Proença C, Ribeiro D, Freitas M, et al. A comprehensive review on the antidiabetic activity of flavonoids targeting PTP1B and DPP-4: a structure-activity relationship analysis [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2022, 62(15): 4095-4151.

- [5] 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.
- [6] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. DPP-4 抑制剂临床应用专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2018, 34(11): 899-903.  
Chinese Endocrinologist Association, Chinese Medical Doctor Association. Clinical application of DPP4 inhibitors: a Chinese expert consensus [J]. *Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2018, 34(11): 899-903.
- [7] Rummey C, Metz G. Homology models of dipeptidyl peptidases 8 and 9 with a focus on loop predictions near the active site[J]. *Proteins*, 2007, 66(1): 160-171.
- [8] Baetta R, Corsini A. Pharmacology of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: similarities and differences[J]. *Drugs*, 2011, 71(11): 1441-1467.
- [9] 母义明, 朱大龙, 黄仲义. DPP-4 抑制剂利格列汀的疗效与安全性评价[J]. *药品评价*, 2016, 13(19): 19-27, 34.  
MU Yiming, ZHU Dalong, HUANG Zhongyi. Evaluation on clinical efficacy and safety of DPP-inhibitor linagliptin [J]. *Drug Evaluation*, 2016, 13(19): 19-27, 34.
- [10] 陈莉明. 二肽基肽酶IV 抑制剂类口服降糖药的药化性质和药理活性综合比较分析[J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 8(8): 508-510.
- [11] Feng J, Zhang ZY, Wallace MB, et al. Discovery of alogliptin: a potent, selective, bioavailable, and efficacious inhibitor of dipeptidyl peptidase IV [J]. *J Med Chem*, 2007, 50(10): 2297-2300.
- [12] Sim AY, Barua S, Kim JY, et al. Role of DPP-4 and SGLT2 inhibitors connected to alzheimer disease in type 2 diabetes mellitus [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 708547. doi:10.3389/fnins.2021.708547.
- [13] de Monte SM. Type 3 diabetes is sporadic Alzheimer's disease: mini-review [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2014, 24(12): 1954-1960.
- [14] Chen SY, Zhou M, Sun J, et al. DPP-4 inhibitor improves learning and memory deficits and AD-like neurodegeneration by modulating the GLP-1 signaling [J]. *Neuropharmacology*, 2019, 157: 107668. doi:10.1016/j.neuropharm.2019.107668.
- [15] Ide M, Sonoda N, Inoue T, et al. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, linagliptin, improves cognitive impairment in streptozotocin-induced diabetic mice by inhibiting oxidative stress and microglial activation[J]. *PLoS One*, 2020, 15(2): e0228750. doi:10.1371/journal.pone.0228750.
- [16] Zeng XD, Li XH, Chen ZB, et al. DPP-4 inhibitor saxagliptin ameliorates oxygen deprivation/reoxygenation-induced brain endothelial injury[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(10): 6316-6325.
- [17] Pham TK, Nguyen THT, Yi JM, et al. Evogliptin, a DPP-4 inhibitor, prevents diabetic cardiomyopathy by alleviating cardiac lipotoxicity in db/db mice [J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55(4): 767-778.
- [18] Akashi N, Umemoto T, Yamada H, et al. Teneligliptin, a DPP-4 inhibitor, improves vascular endothelial function via divergent actions including changes in circulating endothelial progenitor cells [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2023, 16: 1043-1054. doi: 10.2147/DMSO.S403125.
- [19] Lee JM, Yoo IK, Lee JM, et al. Dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) inhibitor ameliorates 5-fluorouracil induced intestinal mucositis [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 1016.
- [20] Olivares M, Neyrinck AM, Pötgens SA, et al. The DPP-4 inhibitor vildagliptin impacts the gut microbiota and prevents disruption of intestinal homeostasis induced by a Western diet in mice [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(8): 1838-1848.
- [21] Golightly LK, Drayna CC, McDermott MT. Comparative clinical pharmacokinetics of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2012, 51(8): 501-514.
- [22] Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(14): 1317-1326.
- [23] Alshamrani AA, Al-Hamamah MA, Albekairi NA, et al. Impacts of the DPP-4 inhibitor saxagliptin and SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on the gonads of diabetic mice [J]. *Biomedicine*, 2023, 11(10): 2674.
- [24] Kim SH, Jung E, Yoon MK, et al. Pharmacological profiles of gemigliptin (LC15-0444), a novel dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, *in vitro* and *in vivo* [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 5(788): 54-64.
- [25] Jain MR, Joharapurkar AA, Kshirsagar SG, et al. ZY15557, a novel, long acting inhibitor of dipeptidyl peptidase-4, for the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(14): 2346-2357.
- [26] Wang L, Li XP, Kong Y, et al. Pharmacokinetics, tissue distribution and excretion of compound 6c, a novel DPP-4 inhibitor, following intragastric administration in rats by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2022, 173: 106162. doi:10.1016/j.ejps.2022.106162.

(编辑:房红娟)