

· 综述 ·

## 艾塞那肽长期治疗的疗效及耐受性

郭晓蕙

(北京大学第一医院内分泌科, 北京 100034)

**【摘要】** 2型糖尿病是一种进展性疾病,  $\beta$  细胞功能下降和胰岛素抵抗是其主要发病机制。对于中国糖尿病患者,  $\beta$  细胞功能下降更显著。 $\beta$  细胞功能的进行性衰退是现有治疗均无法长期稳定控制血糖的关键因素。胰岛素抵抗也与持久血糖控制密切相关。艾塞那肽可长期改善患者  $\beta$  细胞功能, 改善胰岛素抵抗, 抑制胰高糖素分泌, 延缓胃排空, 强效持久降糖, 患者耐受性好。

**【关键词】** 艾塞那肽; 长期治疗; 疗效; 耐受性

**【中图分类号】** R969.3; R977.15

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2016)01-0001-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.01.001

### Long-term efficacy and tolerability of exenatide treatment in patients with type 2 diabetes

GUO Xiao-hui

(Department of Endocrinology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

**【Abstract】** Type 2 diabetes is a progressive disease in which insulin resistance and impaired  $\beta$ -cell function are the primary defects.  $\beta$ -cell dysfunction is more severe than insulin resistance in Chinese. Progressive  $\beta$ -cell failure is the main reason that many antidiabetic drugs could not achieve long-term glycemic control, meanwhile insulin resistance also contributes to this. Exenatide was associated with sustained improvement of  $\beta$  cell function as well as improvement of insulin resistance, inhibition of glucagon secretion and delayed gastric emptying, thus leading to sustainable efficacy. Long-term data also showed that Exenatide was well tolerated.

**【Keywords】** Exenatide; long-term; efficacy; tolerability

糖尿病是一种慢性进展性疾病,  $\beta$  细胞功能下降是 2 型糖尿病发生发展的中心环节。随着 2 型糖尿病的进展, 大部分降糖药物无法长期维持良好的血糖控制。针对中国患者的调查研究显示, 仅 51% 的患者可以坚持目前的治疗方案  $\geq 1$  年, 31.9% 的患者在过去一年中更换治疗方案, 其中 70.6% 至少更换过一次治疗方案; 疗效不佳是更换治疗方案的主要原因之一<sup>[1]</sup>。无法持久控制血糖已经成为临床糖尿病治疗中面临的重要问题。磺脲类药物继发性失效的年发生率约为 5%~10%<sup>[2]</sup>, 二甲双胍单药治疗 5 年失效率高达 51.7%<sup>[3]</sup>。 $\beta$  细胞功能逐渐衰竭是降糖药物继发性失效的主要原因。笔者将主要结合  $\beta$  细胞保护作用系统阐述艾塞那肽长期治疗的

疗效与耐受性。

#### 1 保护 $\beta$ 细胞功能是药物持久控糖的关键

2 型糖尿病的自然病程是  $\beta$  细胞功能的逐渐衰竭和血糖的逐步升高, 胰岛分泌功能丧失越严重, 血糖越高, 高糖毒性则进一步损伤  $\beta$  细胞, 形成恶性循环<sup>[4]</sup>。研究表明, 及早保护  $\beta$  细胞有助于诱导糖尿病长期缓解, 延缓糖尿病进展。因此, 保护  $\beta$  细胞功能, 延缓  $\beta$  细胞功能衰竭是实现持久血糖控制的关键。

$\beta$  细胞是一种长寿细胞, 其功能衰竭需要经历相当长的一段时期。 $\beta$  细胞功能的衰竭受多种因素的影响, 包括糖毒性、脂毒性、年龄以及胰岛素

[收稿日期] 2015-12-20

[作者简介] 郭晓蕙, 女, 主任医师, 教授; 研究方向: 内分泌和代谢; Tel: (010)83572211; E-mail: guoxh@medmail.edu.cn

抵抗等, 这些因素可导致  $\beta$  细胞可逆性和不可逆性损伤<sup>[5]</sup>。例如, 长期暴露于严重高糖毒性中, 会影响胰岛素基因的转录与表达, 导致不可逆的  $\beta$  细胞功能损伤; 而较短期的高糖毒性仅影响  $\beta$  细胞胰岛素的分泌和储存, 所导致的  $\beta$  细胞功能障碍是可逆的。早期胰岛素强化治疗就是通过及时逆转  $\beta$  细胞的可逆性损伤, 防止不可逆性损伤的出现而保护  $\beta$  细胞功能, 诱导糖尿病长期缓解<sup>[6]</sup>。噻唑烷二酮 (TZD) 类则是通过改善胰岛素抵抗, 缓解高糖毒性, 减轻  $\beta$  细胞负担达到延缓  $\beta$  细胞功能衰竭。

促进  $\beta$  细胞增殖或减少  $\beta$  细胞凋亡也是改善  $\beta$  细胞功能的重要尝试。目前已被证明对  $\beta$  细胞增殖或凋亡有影响的药物主要为肠促胰素类。肠促胰素类主要通过增加体内 GLP-1 水平发挥降糖作用, 其中 GLP-1 受体激动剂的主要机制为模拟天然的 GLP-1, 激活 GLP-1 受体, 从而发挥葡萄糖依赖性的降血糖作用<sup>[7]</sup>。GLP-1 及其类似物除了可以缓解高糖毒性外, 还可通过促进  $\beta$  细胞增殖、抑制  $\beta$  细胞凋亡以及诱导干细胞向  $\beta$  细胞分化等增加  $\beta$  细胞数量, 进而发挥  $\beta$  细胞保护作用<sup>[8]</sup>。

常用评估  $\beta$  细胞功能的指标主要有 4 种: 稳态胰岛素分泌指数 (HOMA- $\beta$ ) 和胰岛素原/胰岛素比值 (PI/I) 主要反映空腹状态的  $\beta$  细胞功能; 急性胰岛素分泌反应 (AIR) 主要反映负荷后早相胰岛素分泌功能; 葡萄糖处置指数 (DI) 主要反映在经消化系统吸收食物的近生理状况刺激状态时的  $\beta$  细胞功能。DI 考虑了胰岛素敏感性和胰岛素分泌变化之间的相互作用, 是一个更全面的  $\beta$  细胞功能评估指标<sup>[9]</sup>。

## 2 改善胰岛素抵抗与持久控糖密切相关

胰岛素抵抗是 2 型糖尿病发生的重要原因之一, 并贯穿糖尿病全程。糖尿病前期, 由于  $\beta$  细胞过度分泌胰岛素, 导致代偿性高胰岛素血症; 糖尿病中晚期, 由于补充外源性胰岛素治疗可能导致医源性高胰岛素血症<sup>[10]</sup>。80% 的 2 型糖尿病患者存在胰岛素抵抗<sup>[11]</sup>。改善胰岛素抵抗, 可减少  $\beta$  细胞分泌压力, 有利于减轻  $\beta$  细胞负担, 延缓和稳定糖尿病病情, 实现持久血糖控制<sup>[12]</sup>。

临床前研究<sup>[13]</sup>显示, 在转基因小鼠动物模型中, GLP-1 可增加脂肪细胞、肌肉细胞和肝脏细胞

的胰岛素敏感性。Seghieri 等<sup>[14]</sup>研究发现, 输注内源性 GLP-1 可抑制糖异生, 减少内源性葡萄糖生成, 减轻肝脏胰岛素抵抗。此外, GLP-1 可通过抑制食欲, 减轻体重, 发挥间接改善胰岛素抵抗作用。

## 3 对胰岛素分泌依赖小的药物更容易实现持久控糖

降糖作用依赖于胰岛素分泌的药物容易出现继发性失效, 比如磺脲类和格列奈类<sup>[2-3]</sup>。 $\beta$  细胞功能逐步衰竭是该类药物发生继发性失效的主要原因之一<sup>[2]</sup>。

研究<sup>[15]</sup>发现,  $\alpha$ -糖苷酶抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 (SGLT-2) 抑制剂<sup>[16]</sup>、以及短效 GLP-1 受体激动剂 (如艾塞那肽、利司那肽)<sup>[17]</sup> 等对胰岛素分泌作用依赖小的药物更容易实现持久降糖。短效 GLP-1 受体激动剂的降糖作用主要通过其出色的餐后血糖控制来实现, 而其餐后血糖的降低主要通过延缓胃排空实现。短效 GLP-1 受体激动剂轻度刺激空腹胰岛素分泌, 而餐后胰岛素分泌因胃排空延迟甚至会有所降低<sup>[18]</sup>。另外, GLP-1 受体激动剂也能通过独特的  $\alpha$  细胞作用, 抑制胰高糖素分泌, 协助降低血糖。因此, 短效 GLP-1 受体激动剂的降糖作用对胰岛素分泌的依赖程度较低, 更容易实现持久血糖控制。

## 4 艾塞那肽独特的作用机制有利于持久控糖

### 4.1 艾塞那肽与 $\beta$ 细胞功能

目前在中国上市的 GLP-1 受体激动剂有两种: 艾塞那肽和利拉鲁肽。艾塞那肽, 商品名百泌达<sup>®</sup>, 属于短效 GLP-1 类似物, 与人体天然 GLP-1 有 53% 的同源性<sup>[19]</sup>。多项基础和临床研究均发现艾塞那肽具有改善  $\beta$  细胞功能的作用。

基础研究发现, 在新生 2 型糖尿病模型大鼠中, 艾塞那肽短期治疗 (7 d) 和长期治疗 (2 个月) 均可显著刺激  $\beta$  细胞复制和新生<sup>[20]</sup>。在小鼠在体和离体胰腺组织中进行的研究均发现, 艾塞那肽具有促进  $\beta$  细胞增殖的作用, 该作用主要通过 PI3k/Akt 信号传导通路实现<sup>[21]</sup>。线粒体氧化应激是胰岛  $\beta$  细胞凋亡的基础, 艾塞那肽可保护  $\beta$  细胞线粒体线粒体免受氧化应激的损伤, 降低细胞凋亡速率<sup>[22]</sup>。因此, 艾塞那肽可以促进  $\beta$  细胞增殖, 抑制  $\beta$  细胞凋亡, 增加  $\beta$  细胞数量, 从而改善  $\beta$  细胞功能。

艾塞那肽改善  $\beta$  细胞功能的作用在多项临床

研究中得到验证。CONFIDENCE 研究是一项多中心、随机、平行对照研究, 纳入 416 例新诊断未使用药物治疗的中国 2 型糖尿病患者, 患者以 1:1:1 的比例随机接受艾塞那肽, 胰岛素和吡格列酮治疗 48 周。结果表明, 与基线相比, GLP-1 受体激动剂可显著改善 DI, 优于胰岛素和噻唑烷二酮, 同时显著改善 PI/I 和 AIR<sup>[23]</sup>。一项发表于 2015 年 ADA 的研究报告证实, 艾塞那肽改善  $\beta$  细胞功能显著优于利拉鲁肽<sup>[24]</sup>。该研究是一项采用倾向评分匹配法开展的回顾性队列研究, 对接受利拉鲁肽 (qd,  $n=199$ ) 或艾塞那肽 (bid,  $n=56$ ) 治疗的患者病历数据进行分析, 在基线以及治疗后 24 周均行胰高血糖素刺激试验 (GST) 评价  $\beta$  细胞功能。结果发现, 艾塞那肽显著增加 GST 期间血清中免疫反应性 C 肽曲线下面积 (AUC-CPR), 且显著优于利拉鲁肽 (4.43 vs 1.78,  $P=0.02$ ), 提示艾塞那肽改善  $\beta$  细胞功能作用更强。

从  $\beta$  细胞代谢周期来看, 非糖尿病成人的胰岛细胞更新长达数年。因此, 具有  $\beta$  细胞保护作用的药物需要持久地改善  $\beta$  细胞功能, 才能延缓  $\beta$  细胞衰竭<sup>[25]</sup>。艾塞那肽的研究充分证实了上述观点。一项艾塞那肽与甘精胰岛素头对头的研究, 纳入 69 例接受稳定剂量二甲双胍的 2 型糖尿病患者, 患者随机加用艾塞那肽 (起始剂量 5  $\mu$ g, bid,  $n=36$ ) 或甘精胰岛素 (起始剂量 10 u, qd,  $n=33$ ) 治疗。第一阶段治疗 52 周, 之后是为期 2 年的拓展研究, 分别于基线、第 52、56、168 和 172 周进行高葡萄糖钳夹试验。结果表明: 艾塞那肽治疗 1 年显著改善第一时相和第二时相胰岛素分泌优于甘精胰岛素, 促 C 肽分泌作用分别是甘精胰岛素的 1.53 倍和 2.85 倍 ( $P<0.0001$ ); 但停药后 4 周两者对  $\beta$  细胞功能的改善作用未能持续,  $\beta$  细胞功能回归治疗前水平<sup>[26]</sup>。艾塞那肽治疗 3 年与甘精胰岛素改善血糖作用相似, 艾塞那肽显著增加 DI 优于甘精胰岛素 (1.43 vs -0.99,  $P=0.028$ ), 且停药后 4 周该改善作用仍持续存在。同时, 艾塞那肽增加 39% 胰岛素敏感性, 甘精胰岛素则对胰岛素敏感性无影响<sup>[27]</sup>。该研究提示, 艾塞那肽长期治疗持续地改善  $\beta$  细胞功能, 是其具有持久疗效的重要生理基础。

#### 4.2 艾塞那肽与胰岛素抵抗

改善胰岛素抵抗有利于艾塞那肽实现长期血

糖控制。一项为期 26 周的随机对照研究, 纳入 58 例中国新诊断的肥胖 2 型糖尿病患者, 患者随机接受艾塞那肽或二甲双胍治疗, 艾塞那肽治疗 26 周胰岛素敏感性指数由 49.47% 增加至 65.32%, 显著增加胰岛素敏感性优于二甲双胍 (52.06% 至 58.76%)。同时, 艾塞那肽降低体重作用显著优于二甲双胍<sup>[28]</sup> (体重变化: -5.80 vs -3.81 kg)。另一项在中国非肥胖 2 型糖尿病患者中的研究则发现, 艾塞那肽和吡格列酮治疗 24 周显著增加胰岛素敏感性, 胰岛素敏感性指数 (matsuda insulin sensitivity index, ISI<sub>M</sub>) 自基线改变百分比分别为 99.2% ( $P=0.004$ ) 和 32.29% ( $P=0.003$ ); 1/HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin sensitivity) 自基线改变百分比分别为 148.2% ( $P=0.007$ ) 和 41.6% ( $P=0.001$ ), 相同情况下的胰岛素治疗则对胰岛素抵抗无影响<sup>[29]</sup>。肥胖可诱发或加重胰岛素抵抗, 艾塞那肽还可通过减重、改善糖脂毒性等多种途径间接改善胰岛素抵抗。

#### 4.3 艾塞那肽与 $\alpha$ 细胞和胃排空

此外, 独特的  $\alpha$  细胞作用抑制胰高糖素分泌和延缓胃排空也是艾塞那肽持久降糖的重要生理基础。胰高糖素和胰岛素均是维持人体血糖稳态的重要生理因素。胰高糖素在人体内主要由胰岛  $\alpha$  细胞分泌。艾塞那肽可通过增加 GLP-1 水平, 胰岛素依赖性促进或抑制胰高糖素分泌<sup>[30]</sup>, 有利于恢复  $\alpha$  细胞对葡萄糖的反应性。艾塞那肽的降糖作用并不完全依赖于胰岛素分泌作用, 促进胰岛素分泌只是艾塞那肽改善空腹血糖的主要机制, 并不是其改善餐后血糖的主要原因。延缓胃排空是艾塞那肽改善餐后血糖的主要机制; 胃排空越慢, 餐后血糖越低, GLP-1 的胃排空作用被阻断后, 其降低餐后血糖的作用也几乎消失<sup>[18]</sup>。

因此,  $\beta$  细胞保护、抑制胰高糖素分泌和延缓胃排空的三重作用机制, 使艾塞那肽实现长期良好血糖控制成为可能。

#### 5 艾塞那肽长期良好血糖控制的临床证据

多项研究表明, 艾塞那肽可强效降糖, 作用持久, 出现继发性失效的患者比例低。艾塞那肽治疗 1 年降低 HbA1c 作用与甘精胰岛素相似 (-0.8% vs -0.7%,  $P=0.055$ )<sup>[26]</sup>。对 446 例门诊 2 型糖尿病患者随访 2 年的回顾性队列研究则发现, 随访



期间, 51% 的患者坚持艾塞那肽治疗, 结果显示艾塞那肽治疗 2 年后显著降低 HbA1c 0.7%<sup>[31]</sup>。长期研究结果显示, 艾塞那肽治疗 3 年, 能持续改善血糖控制。217 例接受艾塞那肽治疗长达 3 年的患者, 在起始治疗的前 12 周 HbA1c 即显著下降 1.1%, 该作用持续直至 3 年。艾塞那肽治疗 3 年后, HbA1c 显著下降 1% ( $P<0.0001$ ), 空腹血糖显著下降 23.5 mg/dL, 47% 的患者达到 HbA1c<7%, 患者体重显著下降 5.3kg ( $P<0.0001$ )<sup>[32]</sup>。与格列美脲相比, 艾塞那肽治疗 3 年失效的患者比例更低 ( $P=0.002$ )<sup>[17]</sup>, 患者体重和腰围显著改善 ( $P<0.0001$ )<sup>[33]</sup>。在二甲双胍和 (或) 磺脲类的基础上加用艾塞那肽治疗 3 年, 63% 的患者同时达到血糖控制改善和体重减轻<sup>[34]</sup>。上述研究提示, 艾塞那肽长期治疗可显著改善患者血糖控制, 降低体重, 继发性失效发生率低。

## 6 艾塞那肽长期治疗耐受性好

艾塞那肽皮下注射, 每天 2 次, 患者长期使用耐受性好。较常见治疗相关的不良反应主要是胃肠道不良反应, 例如恶心、呕吐和腹泻等, 症状多为轻到中度, 主要见于初始治疗时, 可随治疗时间延长而减轻<sup>[19]</sup>。一项纳入 2 515 例 2 型糖尿病患者的前瞻性、观察性研究 (CHOICE 研究) 显示, 在起始治疗的 6 个月, 艾塞那肽的胃肠道不良反应发生率为 26%, 后续 6 个月则降至 8% 以下<sup>[35]</sup>。

葡萄糖依赖性的降糖机制决定了艾塞那肽的低血糖风险较低, 大部分低血糖事件发生在与磺脲类或胰岛素联合应用时, 而严重低血糖事件较少发生<sup>[19]</sup>。CHOICE 研究证实, 艾塞那肽治疗 12 个月, 低血糖发生率为 18.4%, 明显低于胰岛素治疗组的 36.8%<sup>[35]</sup>。一项纳入 1 029 例 2 型糖尿病患者, 持续 3 年的多中心、随机、对照研究显示, 艾塞那肽治疗 1 年和 3 年症状性低血糖发生率分别为 13.5% 和 19.2%, 显著低于格列美脲 39.0% 和 46.7% ( $P<0.001$ )<sup>[33]</sup>。

多项汇总分析<sup>[36-37]</sup>和大型回顾性研究<sup>[38]</sup>表明, 与安慰剂或其他降糖药物相比, 艾塞那肽不增加患者急性胰腺炎风险。艾塞那肽为 GLP-1 类似物, 与 GLP-1 高度同源, 免疫原性较低。临床研究极少有报道使用艾塞那肽治疗发生甲状腺肿瘤的病例, 目前已报道的均为非恶性肿瘤<sup>[19]</sup>。

## 7 结语

2 型糖尿病是一种进展性疾病, 胰岛  $\beta$  细胞功能衰竭是 2 型糖尿病进展的根本原因。人体胰岛  $\beta$  细胞更新周期长达 2.5~5 年, 只有持久改善  $\beta$  细胞功能, 才能延缓  $\beta$  细胞衰竭, 实现长期血糖控制。目前传统降糖治疗药物大多无法持久改善血糖控制。艾塞那肽可显著改善  $\beta$  细胞功能, 作用长达 3 年之久, 同时抑制胰高糖素分泌, 延缓胃排空, 奠定了其持久降糖的生理基础。多项临床研究证实, 艾塞那肽可持久有效改善患者血糖控制, 且耐受性良好, 是 2 型糖尿病患者长期血糖控制和管理的重要选择。

## 【参考文献】

- [1] Ji L, Lu J, Weng J, et al. China type 2 diabetes treatment status survey of treatment pattern of oral drugs users [J]. J Diabetes, 2015, 7(2):166-73.
- [2] 杨文英. 磺脲类药物应用专家共识 [J]. 国外医学内分泌学分册, 2004, 24(4):255-259.
- [3] TODAY Study Group, Zeitler P, Hirst K, et al. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes [J]. N Engl J Med, 2012, 366(24):2247-2256.
- [4] 郭立新. 2 型糖尿病传统降糖治疗的问题与挑战 [J]. 药品评价, 2014, 11(15):27-31.
- [5] 李光伟. 恢复  $\beta$  细胞受损的功能-2 型糖尿病治疗中的新话题 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(6):453-455.
- [6] 李光伟, 宁光, 周智广. 2 型糖尿病早期胰岛素强化治疗改善胰岛  $\beta$  细胞功能—是现实还是梦想? [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2006, 22(4):309-312.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 基于胰高血糖素样肽 1 降糖药物的临床应用共识 [J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(1):14-20.
- [8] 苗新宇, 刘瑜, 李春霖. 胰高血糖素样肽-1 保护胰岛  $\beta$  细胞相关分子机制的研究进展 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2013, 40(6):501-509.
- [9] 顾素萍, 郑金珏, 范梦迪, 等. 胰岛  $\beta$  细胞功能的主要影响因素和评价指标 [J]. 中国医师杂志, 2014, 16(2):164-168.
- [10] Kendall D M, Cuddihy R M, Bergenstal R M. Clinical application of incretin-based therapy: therapeutic potential, patient selection and clinical use [J]. Eur J Intern Med, 2009, 20(Suppl 2):S329-S339.
- [11] 贾伟平. 胰岛素抵抗在 2 型糖尿病发病机制中的作用 [J]. 诊断学理论与实践, 2009, 8(3):233-236.
- [12] 王琼. 胰岛  $\beta$  细胞的休息与保护 [J]. 护理研究, 2005, 19(153):1706-1708.
- [13] Lee Y S, Shin S, Shigihara T, et al. Glucagon-like peptide-1 gene therapy in obese diabetic mice results in long-term cure of diabetes by improving insulin sensitivity and reducing hepatic

- gluconeogenesis [J]. *Diabetes*, 2007, 56(6):1671-1679.
- [14] Seghieri M, Rebelos E, Gastaldelli A, et al. Direct effect of GLP-1 infusion on endogenous glucose production in humans [J]. *Diabetologia*, 2013, 56(1): 156-161.
- [15] Li C, Hung Y J, Qamruddin K, et al. International noninterventional study of acarbose treatment in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Res ClinPract*, 2011, 92(1):57-64.
- [16] Del Prato S, Nauck M, Durán-García S, et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data[J]. *Diabetes ObesMetab*, 2015, 17(6):581-590.
- [17] Gallwitz B, Guzman J, Dotta F, et al. Exenatide twice daily versus glimepiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (EUREXA): an open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2012, 379(9833):2270-2278.
- [18] Meier J J, Kemmeries G, Holst J J, et al. Erythromycin antagonizes the deceleration of gastric emptying by glucagon-like peptide 1 and unmasks its insulinotropic effect in healthy subjects [J]. *Diabetes* 2005, 54(7): 2212-2218.
- [19] McCormack P L. Exenatide twice daily: a review of its use in the management of patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Drugs*, 2014, 74(3):325-351.
- [20] Tourrel C, Bailbe D, Lacorne M, et al. Persistent improvement of type 2 diabetes in the Goto-Kakizaki rat model by expansion of the beta-cell mass during the prediabetic period with glucagon-like peptide-1 or exendin-4 [J]. *Diabetes*, 2002, 51(5):1443-1452.
- [21] Wang C, Chen X, Ding X, et al. Exendin-4 Promotes Beta Cell Proliferation via PI3k/AktSignalling Pathway [J]. *Cell PhysiolBiochem*, 2015, 35(6):2223-2232.
- [22] Li Z, Zhou Z, Huang G, et al. Exendin-4 protects mitochondria from reactive oxygen species induced apoptosis in pancreatic Beta cells [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):e76172.
- [23] Xu W, Bi Y, Sun Z, et al. Comparison of the effects on glycaemic control and  $\beta$ -cell function in newly diagnosed type 2 diabetes patients of treatment with exenatide, insulin or pioglitazone: a multicentre randomized parallel-group trial (the CONFIDENCE study) [J]. *J Intern Med*, 2015, 277(1):137-150.
- [24] Kondo Y, Satoh S, Osada U N, et al. Exenatide BID Improves  $\beta$ -Cell Function More than Liraglutide QD in Patients with Type 2 Diabetes: A Propensity Score Matched Retrospective Cohort Study (ELENA- $\beta$ ) [J]. 2015 ADA 1155-poster.
- [25] Perl S, Kushner J A, Buchholz B A, et al. Significant human beta-cell turnover is limited to the first three decades of life as determined by in vivo thymidine analog incorporation and radiocarbon dating [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(10):E234-239.
- [26] Bunck M C, Diamant M, Cornér A, et al. One-year treatment with exenatide improves  $\beta$ -cell function, compared with insulin glargine, in metformin-treated type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(5):762-768.
- [27] Bunck M C, Cornér A, Eliasson B, et al. Effects of exenatide on measures of  $\beta$ -cell function after 3 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(9):2041-2047.
- [28] Yuan G H, Song W L, Huang Y Y, et al. Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy in obese patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized, 26 weeks metformin-controlled, parallel-group study [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(15):2677-2681.
- [29] Bi Y, Zhang B, Xu W, et al. Effects of exenatide, insulin, and pioglitazone on liver fat content and body fat distributions in drug-naïve subjects with type 2 diabetes [J]. *Acta Diabetol*, 2014, 51(5):865-873.
- [30] Dunning B E, Foley J E, Ahrén B. Alpha cell function in health and disease: influence of glucagon-like peptide-1 [J]. *Diabetologia*, 2005, 48(9):1700-1713.
- [31] Carrington M J, Chan Y K, Stewart S, et al. Long-term tolerance and efficacy of adjunctive exenatide therapy on glycaemic control and bodyweight in type 2 diabetes: a retrospective study from a specialist diabetes outpatient clinic [J]. *Intern Med J*, 2014, 44(4):345-353.
- [32] Klonoff D C, Buse J B, Nielsen L L, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years [J]. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(1):275-286.
- [33] Simó R, Guerci B, Scherthaner G, et al. Long-term changes in cardiovascular risk markers during administration of exenatide twice daily or glimepiride: results from the European exenatide study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2015(14):116.
- [34] Iványi T, Fövényi J, Faludi P, et al. Long-term effects of adding exenatide to a regimen of metformin and/or sulfonylurea in type 2 diabetes: an uncontrolled, open-label trial in Hungary [J]. *Clin Ther*, 2012, 34(6):1301-13.
- [35] Mathieu C, Ostenson C G, Matthaei S, et al. Using exenatide twice daily or insulin in clinical practice: Results from CHOICE [J]. *Diabetes Ther*, 2013, 4(2):285-308.
- [36] MacConell L, Brown C, Gurney K, et al. Safety and tolerability of exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes: integrated analysis of 5594 patients from 19 placebo-controlled and comparator-controlled clinical trials [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2012(5):29-41.
- [37] Alves C, Batel-Marques F, Macedo A F. A meta-analysis of serious adverse events reported with exenatide and liraglutide: acute pancreatitis and cancer [J]. *Diabetes Res ClinPract*, 2012, 98(2):271-284.
- [38] Dore D D, Bloomgren G L, Wenten M, et al. A cohort study of acute pancreatitis in relation to exenatide use [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(6):559-566.