

以二甲双胍为基础的固定复方制剂治疗2型糖尿病的研究进展

袁明聪, 刘晓波*

大理大学药学院, 云南 大理

收稿日期: 2025年2月26日; 录用日期: 2025年3月19日; 发布日期: 2025年3月28日

摘要

2型糖尿病(T2DM)是一种病因不明的慢性代谢性疾病, 二甲双胍常作为T2DM患者控制高血糖的一线用药和药物联合中的基本用药。当单药治疗血糖不达标时, 指南推荐两种降糖药物联合治疗。但多种药物自由联合可能导致患者治疗依从性差, 进而导致血糖控制不足。而固定复方制剂(FDC)的出现为简化复杂治疗方案, 实现精准治疗提供了新的途径。本文就以二甲双胍为基础FDC治疗T2DM的作用机制、临床疗效作一综述。结果表明FDC可以通过不同机制协同降糖, 相比单药治疗具有更高效的降糖效果、良好的生物等效性和安全性。FDC具有覆盖多重高血糖病因、简化治疗方案、促进合理用药、克服临床惰性、提高患者依从性等诸多优势, 是未来临床治疗T2DM用药发展的方向之一。

关键词

2型糖尿病, 二甲双胍固定复方制剂, 研究进展

Research Advances of Metformin-Based Fixed-Dose Combination in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus

Mingcong Yuan, Xiaobo Liu*

College of Pharmacy, Dali University, Dali Yunnan

Received: Feb. 26th, 2025; accepted: Mar. 19th, 2025; published: Mar. 28th, 2025

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic metabolic disease of unknown etiology. Metformin is

*通讯作者。

文章引用: 袁明聪, 刘晓波. 以二甲双胍为基础的固定复方制剂治疗2型糖尿病的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(2): 240-247. DOI: 10.12677/jcpm.2025.42170

often used as a first-line agent for hyperglycemia control in patients with T2DM and as an essential agent in drug combinations. The guidelines recommend a combination of two hypoglycemic agents when blood glucose is not met with monotherapy. However, the free combination of multiple medications may lead to poor patient adherence to therapy, which in turn leads to inadequate glycemic control. The emergence of fixed-dose combination (FDC) provides a new way to simplify complex treatment protocols and achieve precision therapy. This article provides a review of the mechanism of action and clinical efficacy of metformin-based FDC for the treatment of T2DM. The results show that FDC can synergize glucose lowering through different mechanisms, and has more efficient glucose-lowering effect, good bioequivalence and safety compared with monotherapy. FDC has many advantages such as covering multiple causes of hyperglycemia, simplifying the treatment plan, promoting rational drug use, overcoming clinical inertia, and improving patient compliance. It is one of the future directions for the development of clinical treatment of T2DM.

Keywords

Type 2 Diabetes Mellitus, Metformin-Based Fixed-Dose Combination, Research Advances

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是一种以长期高血糖、胰岛素抵抗、胰岛素分泌不足为主要特征的一种慢性代谢性疾病,其病因受遗传、环境和免疫反应等多种因素的影响[1]。随着经济发展和生活方式的改变,在人们久坐不动、高热量饮食、肥胖和人口老龄化等因素影响下,T2DM 患病人数逐年上升[2]。国际糖尿病联合会(IDF)在 2021 年报告称,全球约有 5.36 亿 20 至 79 岁的糖尿病患者,预计到 2045 年将增加到 7.84 亿,其中 90%以上属于 T2DM [3]。目前,我国糖尿病的患病率已迅速攀升至 11.2%,患病人数居全球首位,以 T2DM 为主[4]。

T2DM 发病机制复杂,患者常伴有其他疾病,现有药物不足以有效控制血糖,并且患者的依从性不足,导致 T2DM 的预后仍然很差。随着疾病的进展,单药治疗已不能完全控制血糖达标,对于单药治疗血糖不达标时,国内外指南均推荐两种降糖药物起始联合治疗[4][5]。大约一半的患者每天服用两类降糖药物,一些患者甚至服用更多,但多种药物联合治疗可能导致患者治疗依从性差,进而导致血糖控制不足。不同作用机制的降糖药物以固定比例组合制成的固定复方制剂(fixed-dose combination, FDC)提供了一种简化复杂治疗方案的方法。FDC 减少药品的服用数量,避免患者漏服、少服,提高了患者的依从性,进而提升血糖达标率[6]。此外,FDC 在与等剂量单药联合具有生物等效性,其疗效与联合用药相当,并且没有增加不良反应的发生率[7]。在口服降糖药中,二甲双胍有效、安全、便宜,并且能够降低心血管事件和死亡的风险,是治疗 T2DM 的基础用药和药物联合中的基本用药[8]。但单独使用二甲双胍通常无法达到令人满意的血糖水平,此时患者就需要联用其他降糖药物。

因此,二甲双胍联用其他降糖药物制成的 FDC 成为临床上联合治疗的重要选择,在 T2DM 管理中发挥重要作用。本文就对我国上市的以二甲双胍为基础 FDC 在 T2DM 治疗中的研究进展进行综述。

2. 降糖药物 FDC 的发展

人体是一个复杂的系统,许多疾病是由多个因素综合作用的结果,而疾病的复杂性限制了单分子药

物治疗的效果[9]。T2DM 是临床常见的一种进展性疾病, 长期高血糖会导致多种并发症, 包括微血管病变(如糖尿病视网膜病变、肾病)和大血管病变(如心血管疾病), 这些并发症不仅严重影响患者的生活质量, 还可能增加致残率或致死率[10]。近年来, 多种机制药物联合已成为糖尿病治疗的基本方法, 被广泛应用于临床实践中。临床发现联合用药具有增加疗效、减少剂量和在相同的疗效下减少不良反应以及降低耐药性等诸多优势[11]。但是多种单一药物制剂联合应用增加了药物种类和服用次数, 在多病共存的情况下, 联合用药会增加患者的经济负担, 影响患者的依从性, 同时药物之间的相互作用也使不良反应风险增加[12]。这已被确认为 T2DM 患者血糖控制欠佳的主要原因, 而 FDC 可以通过不同机制协同降糖, 具有更高效的降糖效果, 不良反应少, 是临床治疗 T2DM 用药发展的方向之一。

FDC 是指由两种或两种以上活性化合物以固定剂量比例组成, 并经药品监督管理部门批准的单一剂型药物制剂。面对单个靶标药物治疗效果不佳的复杂难治疾病, 或一个药物兼具药效、药代和安全性等诸多属性的最优化也难以达到治疗目标时, FDC 便展现了自身的优势。研究发现, FDC 在糖尿病治疗中优于多药自由联合, 尤其是在提升患者依从性方面。由于许多糖尿病患者需要联合用药来控制血糖, FDC 简化了治疗方案, 减少了患者服药的片数, 使得患者更容易接受, 从而提高治疗依从性[13]。其次, FDC 通常联合了不同作用机制的药物, 能够更全面地覆盖 T2DM 的病理生理机制, 使血糖控制疗效更佳[14]。FDC 还有助于克服临床惰性, 使得医生和患者在糖尿病管理过程中更积极地调整治疗方案[15]。此外, FDC 可能更具经济性, 因为相比于单独购买两种或更多药物, FDC 的费用可能更低, 长期来看有助于减少患者的经济负担[16]。

目前降血糖 FDC 在临床上广泛使用。有二甲双胍与其他降糖药组合的口服制剂, 如吡格列酮二甲双胍片、瑞格列奈二甲双胍片、西格列汀二甲双胍片、恩格列净二甲双胍片等; 多种不同机制降糖药物组合的制剂, 如格列美脲/吡格列酮复方制剂; 基础胰岛素与胰高血糖素样肽 1-受体激动剂组合的注射剂, 有甘精胰岛素利司那肽注射液、德谷胰岛素利拉鲁肽注射液; 两种胰岛素组合制成的复方制剂, 如德谷门冬双胰岛素注射液。此外, 临床使用的还有中药复方制剂, 如黄连解毒汤、葛根岑连汤、补阳还五汤以及参芪降糖片、养阴降糖片等中成药。

3. 以二甲双胍为基础的 FDC

二甲双胍是治疗 T2DM 的一线用药, 具有良好的降糖疗效和潜在的心血管保护作用, 长期使用安全性和耐受性良好, 不增加低血糖发生风险, 易于和其他降糖药联合等优点。因此以二甲双胍为基础的 FDC 成为临床治疗 T2DM 重要药物之一, 不仅作为单药治疗无效后的替换药物, 还能延长有效控制血糖时间、延缓病程进展、改善患者预后。目前, 国内上市的以二甲双胍为基础 FDC 共有 5 大类。

3.1. 二肽基肽酶IV抑制剂(Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor, DPP-4i)/二甲双胍 FDC

调节血糖的激素主要分为 2 类: 以胰岛素为主的降血糖激素, 以及以胰高血糖素为主的升血糖激素。对于正常人而言, 进食后肠道会分泌肠促胰岛素, 胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP), 二者均增强葡萄糖刺激的胰岛素分泌。但生理条件下, GLP-1 和 GIP 被 DPP-4 迅速降解失活, 半衰期仅为 1~2 min, 而 DPP-4i 通过抑制 DPP-4, 增加葡萄糖刺激的胰岛素分泌并增强葡萄糖对胰升糖素分泌的抑制作用, 进而改善血糖[17]。二甲双胍主要通过减少肝糖输出、改善胰岛素抵抗、减少小肠内葡萄糖吸收、促进葡萄糖向肠道排泄从而降低血糖[8]。两者联合可针对 T2DM 不同的病理生理学缺陷, 发挥机制互补、协同增效的降糖作用。临床使用的这类 FDC 主要有西格列汀二甲双胍片、利格列汀二甲双胍片、二甲双胍维格列汀片和沙格列汀二甲双胍缓释片等。

Bhosle 等[18]进行一项前瞻性单中心临床研究, 将 60 例新诊断首次用药的 T2DM 患者按 1:1:1 随机分配到二甲双胍(500 mg)、西格列汀(50 mg)和西格列汀/二甲双胍 FDC (50 mg/500 mg)治疗组。治疗 12 周后, 三组血糖指标均显著降低($P = 0.0001$), 西格列汀/二甲双胍 FDC 组糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)和餐后血糖(postprandial blood glucose, PBG)平均降低率高于单用二甲双胍组和西格列汀组。与西格列汀单药治疗相比, 西格列汀/二甲双胍 FDC 显著改善患者体质指数(body mass index, BMI), 差异有统计学意义($P = 0.0099$)。西格列汀/二甲双胍 FDC 组低血糖、腹泻和腹痛的发生率明显低于二甲双胍和西格列汀组, 主要不良反应为恶心呕吐。Gabriel 等[19]一项多中心、随机对照研究显示, 利格列汀/二甲双胍 FDC 治疗 1 年后, 患者 FBG 相比于安慰剂大幅度降低($P = 0.0219$), 血糖指标显著改善。早期使用利格列汀/二甲双胍 FDC 治疗可以提高实现严格血糖控制的机会, 而不会增加低血糖或其他不良事件的风险[20]。国内一项就二甲双胍维格列汀片和利拉鲁肽对 T2DM 临床疗效比较的研究发现[21], T2DM 患者使用维格列汀/二甲双胍 FDC (50 mg/850 mg)治疗 3 个月后, 患者的 BMI、腹围、FBG、HbA1c 水平均较治疗前显著下降, 少数患者出现腹泻、恶心呕吐等胃肠道症状, 没有引起严重不良反应, 不良反应发生率与利拉鲁肽治疗组相似。因此, DPP-4i/二甲双胍 FDC 的降糖疗效优于其中任一等剂量的单药, 适合于 HbA1c 较高而需要起始联合治疗的 T2DM 患者, 且不良反应发生率与单药治疗相似。此外, DPP-4i/二甲双胍 FDC 与等剂量 DPP-4i、二甲双胍自由联合相比具有良好的生物等效性, 在受试者中耐受性良好, 不良反应发生率与两药自由联合相当[22]-[25]。

3.2. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, SGLT2i)/二甲双胍 FDC

SGLT2i 是一类新型口服降糖药, 该类药物通过抑制 SGLT2 和(或) SGLT1 的作用抑制葡萄糖重吸收, 降低肾糖阈、促进葡萄糖从尿液排泄, 从而达到改善血糖的目的[26]。SGLT2i 联合二甲双胍可覆盖多重病理生理机制和多个靶点, 发挥机制互补、协同增效的降糖作用。除降糖外, SGLT2i 还具有确切的心血管和肾脏保护作用, 因此 SGLT2i/二甲双胍 FDC 可用于合并动脉粥样硬化性心血管疾病、心力衰竭和(或)慢性肾脏病的 T2DM 患者[27], 可协同降糖, 同时减轻体重、降低血压、降低尿酸。这类 FDC 主要有二甲双胍恩格列净片、达格列净二甲双胍缓释片和恒格列净二甲双胍缓释片, 恒格列净二甲双胍缓释片是中国首个自主研发的降糖复方制剂。

国内一项关于二甲双胍恩格列净片治疗 T2DM 合并射血分数保留性心力衰竭的随机对照研究[28], 将 80 例患者随机分为观察组与对照组, 对照组使用常规治疗, 观察组在常规治疗的基础上加用二甲双胍恩格列净片。两组患者在经过 6 个月的治疗后, 其血糖指标(FBG, PBG, HbA1c)和心功能指标(左室舒张末径、左室收缩末径、脑钠肽)均较治疗前改善, 且观察组均低于对照组($P < 0.05$), 观察组不良反应发生率(5.0%)低于对照组(22.5%)。这说明恩格列净/二甲双胍 FDC 不仅仅可以降低患者血糖, 同时还有改善心功能的效果, 在降糖和抗心衰治疗方面优于常规方法, 具有较高的安全性。并且药代动力学研究表明, 恩格列净/二甲双胍 FDC 具有良好的耐受性, 与同等剂量恩格列净、二甲双胍联合具有生物等效性[29]。

3.3. 噻唑烷二酮类/二甲双胍 FDC

噻唑烷二酮类降糖药是过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR- γ)激动剂, 通过结合和激活 PPAR- γ , 从而改善胰岛素抵抗, 增强机体对胰岛素的敏感性, 促进葡萄糖吸收和脂肪分化, 降低肝葡萄糖输出、保护 β 细胞功能, 从而起到降糖作用[30]。上市的该类 FDC 主要有吡格列酮二甲双胍片、二甲双胍马来酸罗格列酮片。

Guo 等[31]进行了一项前瞻性、多中心、随机临床研究, 将 304 名患者以 1:1 的比例随机分配到吡格

列酮/二甲双胍 FDC (15 mg/500 mg)组或二甲双胍(2000~2500 mg)组。经过 16 周治疗后,吡格列酮/二甲双胍 FDC 组达到 HbA1c $\leq$ 7%的患者比例(69.59%)显著高于二甲双胍组(54.48%),吡格列酮/二甲双胍 FDC 组 HbA1c $\leq$ 6.5%的患者比例(45.95%)也高于二甲双胍组(33.79%),吡格列酮/二甲双胍 FDC 治疗患者观察到 HbA1c 相对于基线的变化减少幅度更大。在安全性方面,两组不良反应的发生率相似,主要为腹泻。因此,二甲双胍血糖控制不足的 T2DM 患者在改用吡格列酮/二甲双胍 FDC 时更有可能达到令人满意的血糖水平,而不会伴有不良反应的增加。一项为期 48 周的多中心、随机对照试验[32],将 398 例患者随机分配到罗格列酮/二甲双胍 FDC 治疗组和二甲双胍治疗组。第 48 周结束时,罗格列酮/二甲双胍 FDC 组达到 HbA1c $\leq$ 7%的患者比例(83.33%)高于二甲双胍组(70.00%),两组达到 HbA1c $\leq$ 6.5%的患者百分比分别为 66.03%和 46.88%。但在改善血脂异常方面,二甲双胍组明显优于罗格列酮/二甲双胍 FDC 组,罗格列酮/二甲双胍 FDC 组中的总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇显著升高,这可能与罗格列酮作用机制有关。在治疗期间两种治疗方案通常耐受性良好,罗格列酮/二甲双胍 FDC 组发生不良事件比例为 24.24%,而二甲双胍组为 31.50%,两组间总体不良事件发生率和严重不良事件发生率相似。

3.4. 磺脲类/二甲双胍 FDC

磺脲类药物通过与胰岛 β 细胞膜上的磺酰脲受体结合,抑制 ATP 敏感性钾离子通道,细胞内钾离子外流减少,胞内钾离子浓度升高,使细胞膜去极化,膜电压依赖性钙离子通道开放,钙离子内流增加,胞内钙离子浓度升高从而刺激胰岛 β 细胞释放胰岛素,产生降糖作用[33]。这类 FDC 主要有二甲双胍格列吡嗪片、二甲双胍格列齐特片、二甲双胍格列本脲片。

一项就二甲双胍格列吡嗪复合制剂治疗老年 2 型糖尿病疗效及安全性的研究[34],患者被随机分为治疗组及对照组,分别给予二甲双胍格列吡嗪片(250 mg/2.5 mg)或二甲双胍肠溶片(500 mg)。用药 6 个月后,治疗组总有效率达到 94.74%,而对照组总有效率为 68.42%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),治疗组 FBG、PBG、HbA1c 均低于对照组($P < 0.05$)。治疗组不良反应发生率为 15.79%,低于对照组的 26.32%,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。格列吡嗪/二甲双胍 FDC 在改善患者血糖方面明显优于二甲双胍,不良反应出现率低,多数是二甲双胍带来的胃肠道症状(如腹部不适、腹泻、恶心呕吐等),即使是老年患者对此复合制剂都有很好的耐受性。来自印度的一项回顾性研究发现[35],格列齐特/二甲双胍 FDC 组 HbA1c 相对于基线的变化减少幅度明显大于格列齐特组($P < 0.001$),格列齐特/二甲双胍 FDC 与同等剂量的单个药物自由联合具有生物等效性[36]。

3.5. 格列奈类/二甲双胍 FDC

格列奈类药物为非磺脲类胰岛素促泌剂,作用机制与磺脲类药物相似,通过促进胰岛素的分泌来发挥降糖作用,但格列奈类药物促进餐后第一时相胰岛素分泌的作用更为明显[33]。临床应用的这类 FDC 有瑞格列奈二甲双胍片。

一项瑞格列奈二甲双胍片治疗 T2DM 的研究发现[37],患者分别给予瑞格列奈二甲双胍片(1 mg/500 mg)或瑞格列奈片(1 mg)持续治疗 3 个月。治疗结束时,瑞格列奈二甲双胍片治疗组下患者总有效率为 96.67%,瑞格列奈片治疗组总有效率为 86.67%,瑞格列奈二甲双胍片组患者 FBG、PBG、HbA1c 均低于瑞格列奈片治疗($P < 0.05$);在改善血脂方面,瑞格列奈二甲双胍片降低患者总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇的效果优于瑞格列奈片($P < 0.05$)。此外,瑞格列奈二甲双胍片显著降低患者肿瘤细胞因子 α 、超敏 C 反应蛋白等炎症因子水平,对糖尿病血管病变具有抑制作用。安全性方面,瑞格列奈二甲双胍片治疗患者不良反应发生率为 6.67%,显著低于瑞格列奈片的 20.00%。因此,瑞格列奈/二甲双胍 FDC 对降低血糖和改善血脂优于单药治疗,不良反应发生率明显降低,相比单药治疗是安全有效的。药

代动力学分析结果表明, FDC 片剂中的瑞格列奈和二甲双胍与同等剂量的瑞格列奈和二甲双胍的片剂联合给药具有生物等效性, 并且具有良好的耐受性[38]。

4. 小结与展望

T2DM 患者病程漫长, 往往合并多种并发症, 单药治疗无法满足维持血糖稳定, 而多药联合治疗是糖尿病治疗的必经之路, 基于 FDC 治疗则是未来的临床用药策略之一。FDC 具有覆盖多重高血糖病因、简化治疗方案、促进合理用药、克服临床惰性、提高患者依从性等诸多优势[39]。但其也有一定的局限性, 如不能根据患者个体的需求调整组成药物的剂量比例, 患者对 FDC 的任意一种成分过敏时则需要停药, 且部分 FDC 有时可能比单剂量片剂更昂贵[14], 但总体来看发展 FDC 是利大于弊的。目前国内外尚无发表的关于不同降糖 FDC 之间的对比研究, 还需进一步研究比较不同 FDC 的疗效、安全性与经济性, 为临床用药选择提供参考。

因复杂疾病的治疗需要, 将 2 种或更多活性成分以一定比例组合在同一剂型中的 FDC 成为新药研究的新方向。更多的临床研究发现, FDC 在糖尿病、高血压、慢阻肺、HIV 感染等治疗过程中展现出独特的优势, 为复杂难治性疾病的防治, 实现精准治疗提供了新的途径, 对患者的病情管理带来质的飞跃。随着制药工艺的发展, FDC 的生产制备也迎来新的优化, 如多颗粒给药系统可以降低多种药物局部浓度过高引起的毒性风险, 3D 打印技术能有效地改善固定复方制剂难以个性化给药的问题[40] [41]。未来随着其在疗效、副作用、价格等方面的优势被更多人认可, FDC 有望成为临床治疗的首选方案。

参考文献

- [1] Patil, S.R., Chavan, A.B., Patel, A.M., Chavan, P.D. and Bhopale, J.V. (2023) A Review on Diabetes Mellitus Its Types, Pathophysiology, Epidemiology and Its Global Burden. *Journal for Research in Applied Sciences and Biotechnology*, 2, 73-79. <https://doi.org/10.55544/jrasb.2.4.9>
- [2] Ye, J.J., Wu, Y.X., Yang, S.H., Zhu, D., Chen, F.W., Chen, J.X., et al. (2023) The Global, Regional and National Burden of Type 2 Diabetes Mellitus in the Past, Present and Future: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Frontiers in Endocrinology*, 14, Article 1192629. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1192629>
- [3] Sun, H., Saedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B.B., et al. (2022) IDF Diabetes Atlas: Global, Regional and Country-Level Diabetes Prevalence Estimates for 2021 and Projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 183, Article 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [5] Doyle-Delgado, K., Chamberlain, J.J., Shubrook, J.H., Skolnik, N. and Trujillo, J. (2020) Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment of Type 2 Diabetes: Synopsis of the 2020 American Diabetes Association's Standards of Medical Care in Diabetes Clinical Guideline. *Annals of Internal Medicine*, 173, 813-821. <https://doi.org/10.7326/m20-2470>
- [6] Böhm, A., Schneider, U., Aberle, J. and Stargardt, T. (2021) Regimen Simplification and Medication Adherence: Fixed-Dose versus Loose-Dose Combination Therapy for Type 2 Diabetes. *PLOS ONE*, 16, e0250993. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250993>
- [7] Vijayakumar, T.M., Jayram, J., Meghana Cheekireddy, V., Himaja, D., Dharma Teja, Y. and Narayanasamy, D. (2017) Safety, Efficacy, and Bioavailability of Fixed-Dose Combinations in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Updated Review. *Current Therapeutic Research*, 84, 4-9. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2017.01.005>
- [8] 《二甲双胍临床应用专家共识》更新专家组. 二甲双胍临床应用专家共识 (2023 年版) [J]. 中华内科杂志, 2023, 62(6): 619-630.
- [9] 童雨, 廖正根, 蒋且英, 等. 活性药物成分复方的制剂与新技术策略研究进展[J]. 中国新药杂志, 2024, 33(7): 662-670.
- [10] 张云琪, 许宵钰, 马郭薇, 等. 糖尿病并发症发病机制及治疗药物研究进展[J]. 中国药理学通报, 2024, 40(10): 1808-1813.
- [11] Weinberg Sibony, R., Segev, O., Dor, S. and Raz, I. (2023) Drug Therapies for Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, 24, Article 17147. <https://doi.org/10.3390/ijms242417147>
- [12] Liu, Z.D., Zhang, K.P., Zhang, J.P., Wang, F., Zhou, Y., Wang, L., et al. (2023) Effectiveness and Safety of Daixie

- Decoction Granules Combined with Metformin for the Treatment of T2DM Patients with Obesity: Study Protocol for a Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multicentre Clinical Trial. *Trials*, **24**, Article No. 283. <https://doi.org/10.1186/s13063-023-07301-4>
- [13] Wei, Q.R., Zhou, J.T., Li, H.C., Wang, L.Y., Wu, Y., Ma, A.X., *et al.* (2023) Medication Adherence with Fixed-Dose versus Free-Equivalent Combination Therapies: Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article 1156081. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1156081>
- [14] Kalra, S., Das, A., Priya, G., Ghosh, S., Mehrotra, R., Das, S., *et al.* (2020) Fixed-Dose Combination in Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Expert Opinion from an International Panel. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, **9**, 5450-5457. https://doi.org/10.4103/jfmprc.jfmprc_843_20
- [15] Wang, N., Salam, A., Webster, R., de Silva, A., Guggilla, R., Stepien, S., *et al.* (2020) Association of Low-Dose Triple Combination Therapy with Therapeutic Inertia and Prescribing Patterns in Patients with Hypertension. *JAMA Cardiology*, **5**, 1219-1226. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.2739>
- [16] Böhm, A., Schneider, U. and Stargardt, T. (2022) Economic Effects of Fixed-Dose versus Loose-Dose Combination Therapy for Type 2 Diabetes Patients. *Applied Health Economics and Health Policy*, **21**, 109-118. <https://doi.org/10.1007/s40258-022-00760-x>
- [17] 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, (11): 899-903.
- [18] Bhosle, D.S., Bhagat, A.H., Patil, A.D., Bobde, J.A. and Bhagat, A.A. (2015) Effects of a Fixed-Dose Combination of Sitagliptin and Metformin versus Respective Monotherapies in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Subjects. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*, **37**, 16-20. <https://doi.org/10.1007/s13410-015-0370-8>
- [19] Gabriel, R., Boukichou-Abdelkader, N., Gilis-Januszewska, A., Makrilakis, K., Gómez-Huelgas, R., Kamenov, Z., *et al.* (2023) Reduction in the Risk of Peripheral Neuropathy and Lower Decrease in Kidney Function with Metformin, Linagliptin or Their Fixed-Dose Combination Compared to Placebo in Prediabetes: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article 2035. <https://doi.org/10.3390/jcm12052035>
- [20] Lv, Q., Shen, J., Miao, L., Ye, B.Q., Schepers, C., Plat, A., *et al.* (2020) Early Combination Therapy with Linagliptin and Metformin in People with Type 2 Diabetes Improves Glycemic Control to HbA1c $\leq 6.5\%$ without Increasing Hypoglycemia: Pooled Analysis of Two Randomized Clinical Trials. *Diabetes Therapy*, **11**, 1317-1330. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00819-9>
- [21] 周蓓, 李静, 方晨圆, 等. 二甲双胍/维格列汀和利拉鲁肽对肥胖合并 2 型糖尿病患者的临床疗效比较[J]. 南方医科大学学报, 2023, 43(3): 436-442.
- [22] Migoya, E.M., Miller, J.L., Gutierrez, M., Zheng, W., Johnson-Levonas, A.O., Liu, Q., *et al.* (2010) Bioequivalence of Sitagliptin/metformin Fixed-Dose Combination Tablets and Concomitant Administration of Sitagliptin and Metformin in Healthy Adult Subjects. *Clinical Drug Investigation*, **30**, 855-866. <https://doi.org/10.1007/bf03256914>
- [23] Buschke, S., Ring, A., Friedrich, C., Metzmann, K. and Meinicke, T. (2014) Linagliptin Fixed-Dose Combination with Metformin Is Bioequivalent to Co-Administration of Linagliptin and Metformin as Individual Tablets. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **52**, 537-548. <https://doi.org/10.5414/cp201960>
- [24] Mita, S., Chitnis, S.D., Kulmatycki, K., Salunke, A., He, Y., Zhou, W., *et al.* (2016) Bioequivalence and Food Effect Assessment for Vildagliptin/Metformin Fixed-Dose Combination Tablets Relative to Free Combination of Vildagliptin and Metformin in Japanese Healthy Subjects. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **54**, 305-314. <https://doi.org/10.5414/cp202522>
- [25] Gummeson, A., Li, H.Y., Gillen, M., Xu, J., Niazi, M. and Hirshberg, B. (2014) Bioequivalence of Saxagliptin/Metformin Extended-Release (XR) Fixed-Dose Combination Tablets and Single-Component Saxagliptin and Metformin XR Tablets in Healthy Adult Chinese Subjects. *Clinical Drug Investigation*, **34**, 763-772. <https://doi.org/10.1007/s40261-014-0230-1>
- [26] Ni, L.H., Yuan, C., Chen, G.P., Zhang, C.J. and Wu, X.Y. (2020) SGLT2i: Beyond the Glucose-Lowering Effect. *Cardiovascular Diabetology*, **19**, Article No. 98. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01071-y>
- [27] 《钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病专家共识》专家组. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病专家共识[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2023, 43(5): 437-448.
- [28] 杨玥, 杨晰晰. 二甲双胍恩格列净片治疗 2 型糖尿病合并 HFpEF 的临床效果[J]. 中国医学创新, 2024, 21(8): 6-10.
- [29] Rojas, C., Link, J., Meinicke, T. and Macha, S. (2016) Pharmacokinetics of Fixed-Dose Combinations of Empagliflozin/Metformin Compared with Individual Tablets in Healthy Subjects. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **54**, 282-292. <https://doi.org/10.5414/cp202425>
- [30] Giglio, R.V., Papanas, N., Rizvi, A.A., Ciaccio, M., Patti, A.M., Ilias, I., *et al.* (2022) An Update on the Current and

- Emerging Use of Thiazolidinediones for Type 2 Diabetes. *Medicina*, **58**, Article 1475. <https://doi.org/10.3390/medicina58101475>
- [31] Guo, L.-X., Wang, L.-W., Tian, D.-Z., Xu, F.-M., Huang, W., Wu, X.-H., *et al.* (2024) Efficacy and Safety of Pioglitazone/Metformin Fixed-Dose Combination versus Uptitrated Metformin in Patients with Type 2 Diabetes without Adequate Glycemic Control: A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Therapy*, **15**, 2351-2366. <https://doi.org/10.1007/s13300-024-01638-y>
- [32] Cai, X.-L., Chen, Y.-L., Zhao, J.-J., Shan, Z.-Y., Qiu, M.-C., Li, C.-J., *et al.* (2015) Efficacy and Safety of Avandamet or Uptitrated Metformin Treatment in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin Alone. *Chinese Medical Journal*, **128**, 1279-1287. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.156735>
- [33] Lv, W., Wang, X.Q., Xu, Q. and Lu, W.C. (2020) Mechanisms and Characteristics of Sulfonylureas and Glinides. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **20**, 37-56. <https://doi.org/10.2174/1568026620666191224141617>
- [34] 禹振霞. 二甲双胍格列吡嗪复合制剂治疗老年 2 型糖尿病临床疗效观察[J]. 中国实用医药, 2017, 12(5): 80-82.
- [35] Polavarapu, N.K., Kale, R., Sethi, B., Sahay, R.K., Phadke, U., Ramakrishnan, S., *et al.* (2020) Effect of Gliclazide or Gliclazide Plus Metformin Combination on Glycemic Control in Patients with T2DM in India: A Real-World, Retrospective, Longitudinal, Observational Study from Electronic Medical Records. *Drugs-Real World Outcomes*, **7**, 271-279. <https://doi.org/10.1007/s40801-020-00206-7>
- [36] Cho, H.Y., Yoon, H., Lim, Y.C. and Lee, Y.B. (2009) Pharmacokinetics and Bioequivalence Evaluation of Gliclazide/Metformin Combination Tablet and Equivalent Doses of Gliclazide and Metformin in Healthy Korean Subjects. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **47**, 770-779. <https://doi.org/10.5414/cpp47770>
- [37] 郑漳漳. 瑞格列奈二甲双胍片用于 2 型糖尿病治疗的药学分析[J]. 北方药学, 2023, 20(5): 89-91.
- [38] Cho, H.-Y., Ngo, L., Kim, S., Choi, Y. and Lee, Y. (2018) Bioequivalence of a Fixed-Dose Repaglinide/Metformin Combination Tablet and Equivalent Doses of Repaglinide and Metformin Tablets. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **56**, 292-300. <https://doi.org/10.5414/cp203199>
- [39] 《以二甲双胍为基础的固定复方制剂治疗 2 型糖尿病专家共识》编写组. 以二甲双胍为基础的固定复方制剂治疗 2 型糖尿病专家共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14(12): 1380-1386.
- [40] Dong, L., Yang, F.F., Zhu, Z.H., Yang, Y., Zhang, X.Y., Ye, M.Z., *et al.* (2018) Preparation, Characterization and Pharmacokinetics Evaluation of the Compound Capsules of Ibuprofen Enteric-Coated Sustained-Release Pellets and Codeine Phosphate Immediate-Release Pellets. *AAPS PharmSciTech*, **19**, 3057-3066. <https://doi.org/10.1208/s12249-018-1119-8>
- [41] Sadia, M., Isreb, A., Abbadi, I., Isreb, M., Aziz, D., Selo, A., *et al.* (2018) From 'Fixed Dose Combinations' to 'a Dynamic Dose Combiner': 3D Printed Bi-Layer Antihypertensive Tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **123**, 484-494. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.07.045>