论著

文章编号:1000-5404(2013)03-0260-04

米格列奈与瑞格列奈对新诊断2型糖尿病的临床疗效研究

金 晖,鲍 洁,赵 镇,孙子林 (210009 南京,东南大学附属中大医院内分泌科)

[摘要] **目的** 比较米格列奈与瑞格列奈对新诊断2型糖尿病患者(T2DM)在糖代谢、心血管危险因子、氧化应激方面的影响,了解米格列奈药物的短期和中期疗效。**方法** 2010年4月至2011年1月在我院新诊断90例T2DM患者按随机数字表法分为A、B组($n=45$),A组给予瑞格列奈+二甲双胍,B组给予米格列奈+二甲双胍,应用动态血糖监测系统(CGMS)记录3 d内的动态血糖水平和波动趋势,之后12周定期随访相应指标。**结果** 2组治疗后3 d,空腹血糖、3餐后平均血糖(MBG)及日内血糖平均水平均较治疗前降低,B组餐后1 h及2 h MBG降幅大于A组($P<0.05$),平均血糖波动幅度(MAGE)小于A组($P<0.05$);12周后,2组空腹及餐后1、2 h血糖均明显降低,B组降幅大于A组;空腹及餐后1、2 h胰岛素(FINS、1 h INS、2 h INS)不同程度升高,B组1 h INS、2 h INS增幅大于A组;B组降低HbA_{1c}幅度大于A组;2组均能降低胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、升高胰岛素敏感指数(ISI),B组优于A组($P<0.05$);B组低血糖发生人次低于A组。2组均能不同程度降低总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、纤维蛋白原(FG)水平,升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)水平,2组对纤溶酶原激活物抑制因子-1(PAI-1)下降作用均不明显($P>0.05$);B组降低超氧化物歧化酶(SOD)、升高丙二醛(MDA)优于A组($P<0.05$)。**结论** 米格列奈与瑞格列奈均能在短期内降低新诊断T2DM患者的血糖,但米格列奈组平均血糖波动幅度小;中期治疗后,与瑞格列奈比较,米格列奈能更好地提高糖化血红蛋白达标率,降低低血糖发生率,改善氧化应激因子。

[关键词] 2型糖尿病;米格列奈;瑞格列奈;动态血糖监测系统
[中图法分类号] R587.1; R969.4; R977.15 [文献标志码] A

Clinical efficacy of mitiglinide and repaglinide in treatment of patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus

Jin Hui, Bao Jie, Zhao Zhen, Sun Zilin (Department of Endocrinology, Affiliated Zhongda Hospital of Southeast University, Nanjing, Jiangsu Province, 210009, China)

[**Abstract**] **Objective** To compare the effect of mitiglinide and repaglinide on glycometabolism, cardiovascular risk factors and oxidative stress in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** Ninety newly diagnosed T2DM patients were randomly assigned to group A and group B. The patients of group A received repaglinide plus metformin treatment, while those of group B were given mitiglinide plus metformin treatment. Continuous glucose monitoring system (CGMS) was used to record the dynamic changes and fluctuation of blood glucose in all patients during the first 3 days. All the patients were followed up to examine the corresponding indices after 12 weeks. **Results** After treatment for 3 days, the fasting blood glucose (FBG), mean blood glucose (MBG) at 30 min, and 1, 2 and 3 h after meals, and 24 h MBG decreased in both groups. The decrease of 1 h MBG and 2 h MBG was more significant in group B than in group A ($P<0.05$), while the mean amplitude of glycemic excursion (MAGE) was significantly lower in group B than in group A ($P<0.05$). Twelve weeks later, FBG and postprandial blood glucose (1 h PBG and 2 h PBG) significantly decreased in both groups ($P<0.05$), and the decrease in group B was more significant than that in group A ($P<0.05$). Fasting insulin (FINS) and postprandial insulin (1 h INS and 2 h INS) increased in both groups, and the increase of 1 h INS and 2 h INS was more significant in group B than in group A ($P<0.05$). Glycosylated hemoglobin-A_{1c}(HbA_{1c}) in both groups decreased ($P<0.05$), and the decrease was more significant in group B than in group A. Both groups could significantly decrease the level of HOMA insulin resistance (HOMA-IR) and increase the level of insulin sensitive index (ISI) ($P<0.05$), and the effect was more significant in group B than in group A ($P<0.05$). The proportion of hypoglycemia in group B

[通信作者] 金 晖,E-mail: jinhuison@126.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20121207.1023.013.html (2012-12-07)

was lower than that in group A. Both groups could partly decrease the levels of total cholesterol (TC), triglycerides (TG) and fibrinogen (FG), and increase the level of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c). However, they had no significant effect on plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) ($P>0.05$). Both groups could decrease the level of superoxide dismutase (SOD) and increase the level of malondialdehyde (MDA), and the effect was more significant in group B than in group A ($P<0.05$). **Conclusion** For newly diagnosed T2DM, both mitiglinide and repaglinide can decrease FBG and PBG significantly in a short term, but mitiglinide can keep MAGE more steadily. After a long period of therapy, mitiglinide can significantly decrease the levels of cardiovascular risk factors and suppress antioxidative stress with lower incidence of hypoglycemia as compared with repaglinide.

[**Key words**] T2DM; mitiglinide; repaglinide; continuous glucose monitoring system

Corresponding author: Jin Hui, E-mail: jinhuison@126.com

2型糖尿病患者(type 2 diabetes mellitus, T2DM)早期由于第一时相胰岛素分泌受损或缺失,致餐后血糖升高[1-2]。格列奈类药物能恢复早相胰岛素分泌,改善胰岛素抵抗,有效改善餐后高血糖[3]。诸多瑞格列奈单独或联合二甲双胍治疗T2DM临床疗效的研究均证明二者结合能显著降低空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、餐后血糖(postprandial blood glucose, PBG)及糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA_{1c}),并能促进早相胰岛素分泌[4-7]。米格列奈作为格列奈类的新一代药物,在国内上市时间短,有关的文献报道较少。因此本研究以瑞格列奈作为类比药物,对新诊断T2DM患者分别给予米格列奈或瑞格列奈联合二甲双胍治疗12周,观察早期、中期治疗前后血糖连续波动、糖代谢指标以及心血管危险因子、氧化应激指标的变化,以增加临床用药经验。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2010年4月至2011年1月在我院内分泌科住院新诊断为T2DM患者90例(符合2007年《中国2型糖尿病防治指南》的诊断标准),年龄18~70岁,FBG 7.0~13.0 mmol/L,或PBG 11.1~20.0 mmol/L,或HbA_{1c} 6.5%~8.5%,19 kg/m^2<体质指数<35 kg/m^2。入选前未使用过口服降糖药物或胰岛素等治疗,无严重的心、肝、肾等疾病史,无其他内分泌系统疾病史,育龄期女性患者有避孕措施。本研究经过中大医院伦理学委员会审查,患者均签署知情同意书。按随机数字表法分为2组:瑞格列奈组(A组)45例,男性27例,女性18例,年龄(52.2±5.6)岁,口服瑞格列奈+二甲双胍。米格列奈组(B组)45例,男性24例,女性21例,年龄(53.6±5.3)岁,口服米格列奈+二甲双胍。2组患者在性别、年龄、BMI、FBG、PBG、HbA_{1c}方面具有可比性($P>0.05$)。

1.2 方法

所有患者餐前5~10 min服用二甲双胍缓释片500 mg,2次/d。A组:口服瑞格列奈1 mg,3次/d,餐前5~10 min服用;B组:口服米格列奈10 mg,3次/d,餐前5~10 min服用。应用动态血糖监测系统(continuous glucose monitoring system, CGMS)记录3 d内2组动态血糖水平和波动趋势,观察指标为CGMS检测参数;持续服药4、8、12周后观察FBG、PBG、胰岛素(insulin, INS)、HbA_{1c}、胰岛素敏感指数(insulin sensitive idex, ISI)及抵抗指数(HOMA-IR)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)、纤维蛋白原(FG)、纤溶酶原激活物抑制因子-1(PAI-1)、丙二醛(MDA)含量和超氧化物歧化酶(SOD)活性。CGMS检查过程参见文献[8-10]。

$$HOMA\text{-}IR = FINS(mIU/L) \times FBG(mmol/L)/22.5$$

$$ISI = 10 \times 1/[\ln FINS(mIU/L) + \ln FBG(mmol/L)]$$

1.3 统计学方法

CGMS数据采用CGMS Software 3.0进行统计,其余参数由SPSS 17.0统计软件进行统计学分析。计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,计数资料采用频数(构成比)进行统计描述。CGMS所采集数据采用二阶交叉的方差分析,治疗前后指标变化行配对t检验,组间差异行独立样本t检验。所有检验采用双侧检验。

2 结果

2.1 2组治疗3 d内血糖和低血糖发生率的比较

米格列奈组(B组)3餐后的平均血糖(mean blood glucose, MBG)均低于瑞格列奈组(A组),尤其以餐后1、2 h的MBG明显。B组24 h MBG(8.7±1.2)mmol/L低于A组(10.0±1.3)mmol/L,差异有统计学意义($P<0.05$),但2组日内血糖水平标准差(SDBG)差异无统计学意义($P>0.05$)。B组平均血糖波动幅度(mean amplitude of glycemic excursions, MAGE)(5.1±1.6)mmol/L小于A组(7.0±2.3)mmol/L,差异有统计学意义($P<0.05$),但2组日内血糖平均绝对差(MODD)差异无统计学意义($P>0.05$)。B组全天各个时点的血糖值均低于A组。见图1、表1。

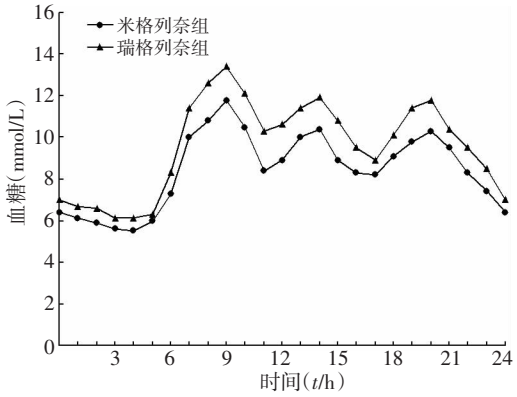


图1 2组治疗3 d后全天血糖波动曲线

表1 2组治疗3 d 3餐时段血糖波动(mmol/L,$n=45$,$\bar{x}\pm s$)

组别	早餐前1 h	早餐后30 min	早餐后1 h	早餐后2 h	早餐后3 h	中餐前1 h	中餐后30 min	中餐后1 h
米格列奈组	7.6±1.6	10.2±1.8	10.8±1.7	11.6±2.0	10.7±2.8	8.2±1.8	8.9±1.9	9.7±2.2
瑞格列奈组	8.1±1.4	11.4±2.0	12.2±1.9[a]	13.4±2.7[a]	12.2±2.4[a]	10.0±2.1[a]	10.5±2.0[a]	11.6±2.4[a]

组别	中餐后2 h	中餐后3 h	晚餐前1 h	晚餐后30 min	晚餐后1 h	晚餐后2 h	晚餐后3 h
米格列奈组	10.3±1.9	9.3±1.6	8.1±1.4	9.1±1.5	9.8±2.0	10.6±1.5	9.3±2.0
瑞格列奈组	11.8±2.0[a]	10.0±1.6	8.9±1.6	10.1±1.5	11.4±2.0[a]	11.8±2.2	10.4±2.7

a:$P<0.05$,与米格列奈组比较

CGMS监测下B组日内低血糖发生次数高于A组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。其中,B组低血糖多发生在凌晨、晚餐前及睡前,CGMS监测血糖波动在2.7~4.0 mmol/L;A组低血糖多发生在凌晨及睡前,CGMS监测血糖波动在2.9~4.0 mmol/L。1周内,B组发生轻度低血糖12例次,A组9例次,2组均无严重低血糖发生。

2.2 2组治疗12周后各项指标比较

2.2.1 早相胰岛素分泌及餐后血糖的变化 2组FBG、1 h PBG、2 h PBG均较治疗前下降(其中B组以1 h PBG和2 h PBG下降明显,A组以2 h PBG下降明显),B组4、8、12周1 h PBG均低于A组($P<0.05$);B组4、8、12周1 h INS均高于A组($P<0.05$);2组1 h INS较治疗前明显升高($P<0.05$),2 h INS下降更趋明显。见表2。

表2 2组治疗12周血糖和胰岛素的变化($n=45$,$\bar{x}\pm s$)

组别	血糖(mmol/L)			胰岛素(mIU/L)		
	FBG	1 h PBG	2 h PBG	FINS	1 h INS	2 h INS
米格列奈组						
治疗前	10.2±1.8	14.4±2.9	16.6±2.9	8.6±5.9	18.6±10.9	28.2±16.3
4周	7.0±1.1[a]	10.2±2.8[a]	9.1±1.7[a]	10.0±5.9	46.7±21.5[a]	41.5±18.2
8周	6.4±1.1[a]	8.4±1.7[a]	7.8±1.5[a]	10.8±5.4	48.8±20.4[a]	43.2±17.3
12周	6.0±0.8[a]	7.8±1.5[a]	7.3±1.1[a]	9.0±4.1	49.8±19.4[a]	40.1±16.4
瑞格列奈组						
治疗前	9.8±1.6	14.6±2.7	17.0±2.1	8.9±5.0	24.8±11.9	36.4±19.2
4周	7.2±1.4[a]	12.8±2.6[b]	11.4±2.4[ab]	10.0±5.1	38.9±20.0[ab]	35.6±17.0
8周	6.8±1.3[a]	10.4±2.5[b]	8.7±2.2[a]	10.7±4.8	36.9±17.4[ab]	34.6±18.7[b]
12周	6.2±0.9[a]	9.2±2.1[b]	7.9±2.2[a]	10.4±5.3	33.6±14.8[ab]	31.7±15.9[b]

a:$P<0.05$,与治疗前比较;b:$P<0.05$,与米格列奈组比较

2.2.2 2组HbA_{1c}达标率 12周后,B组HbA_{1c}达标率高于A组。其中B组≤6.5% 27例,>6.5%~7.0% 12例,>7.0% 6例;A组≤6.5% 21例,>6.5%~7.0% 12例,>7.0% 12例。

2.2.3 2组不良事件比较 2组12周期间均未出现皮疹、发热、肝肾功能损害、严重低血糖等不良事件,B组轻度低血糖为36例次,发生率为4.4%,发作时血糖波动在2.9~4.0 mmol/L;A组轻度低血糖为78例次,发生率为9.6%,发作时血糖波动在2.7~4.0 mmol/L。2组不良事件比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2.4 2组治疗前后各项指标的比较

2.2.4.1 胰岛素敏感/抵抗指数的变化 治疗12周后,2组ISI均较前升高,HOMA-IR均较前降低,差异有统计学意义($P<0.05$);B组ISI高于A组,HOMA-IR低于A组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.2.4.2 心血管危险因子的变化 治疗12周后,2组的TC、TG、FG、PAI-1均比治疗前降低,HDL-c均比治疗前升高,但A组仅TC治疗前后差异有统计学意义($P<0.05$),B组仅PAI-1治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后2组差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

2.2.4.3 氧化应激因子的变化 治疗12周后,2组的MDA较治疗前均降低,SOD均较治疗前升高($P<0.05$);治疗后2组MDA、SOD比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

3 讨论

我国T2DM发病人群的突出特点之一为餐后高血糖。糖尿病发病早期,餐后血糖增高在整个血糖构成中占有很大的比例[11],也是HbA_{1c}难以达标的重要因素,这使得我们必须寻求更为合理有效的控糖方案。米格列奈作为新上市的格列奈类药物,其通过与胰岛β细胞上Kir6.2-SUR 1结合而促进胰岛素分泌,作用迅速,维持时间短,并呈剂量依赖性[12]。本研究采用随机、单盲设计,分别使用米格列奈、瑞格列奈对45例新诊断T2DM患者进行为期12周的疗效及安全性观察,以了解米格列奈在短期及长期的临床疗效,为临床用药积累经验。

本研究在治疗前3 d结合CGMS监测患者的总体血糖波动,更准确地了解2组药物短期内的疗效。结果显示,米格列奈治疗3 d后总体血糖下降幅度大于瑞格列奈,尤其餐后1 h PBG下降幅度更为明显;米格列奈组MAGE、MODD小于瑞格列奈,表明短期应用米格列奈即能快速地恢复胰岛功能,显著降低餐后血糖,且总体血糖漂移幅度较小[13-14]。而12周的随访结果也证实,随着药物应用时间的延长,米格列奈组降低餐后血糖的作用更为突出,尤其表现在降低1 h PBG的能力。原因可能是米格列奈恢复早相胰岛素分泌的作

表3 2组治疗前后各项指标的变化($n=45$,$\bar{x}\pm s$)

组别	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-c(mmol/L)	FG(g/L)	PAI-1(ng/mL)	MDA(mmol/L)	SOD(IU/L)	HOMA-IR	ISI
米格列奈组									
治疗前	5.0±1.2	2.8±1.6	0.9±0.2	2.7±0.9	60.1±23.5	7.6±2.1	48.7±22.4	3.65±1.85	−4.82±0.62
治疗后	3.7±0.9[a]	1.8±1.1[a]	1.2±0.4[a]	2.2±0.6[a]	53.8±24.5	5.8±1.4[a]	68.9±24.3[a]	2.21±0.75[a]	−4.20±0.70[a]
瑞格列奈组									
治疗前	4.5±0.8	2.6±1.1	1.1±0.1	3.0±0.7	49.2±24.4	7.5±2.1	51.3±26.0	3.46±1.88	−4.80±0.56
治疗后	3.8±0.8[a]	2.0±1.0	1.2±0.3	2.7±0.7	45.3±22.2	6.3±2.1[ab]	56.4±24.0[ab]	2.97±1.16[ab]	−4.68±0.58[ab]

a:$P<0.05$,与治疗前比较;b:$P<0.05$,与米格列奈组比较

用更强,且胰岛素分泌模式更接近于正常。此外,本研究还发现米格列奈组对改善胰岛素抵抗、增加胰岛素敏感性的效果较瑞格列奈组更强,HbA_{1c}达标率更高,显示在调节糖代谢方面,无论是短期的餐后血糖下降还是长期的血糖平稳控制,米格列奈具有优越性。

本研究结果也显示在治疗的 3 d 内,米格列奈组的低血糖发生率与瑞格列奈组相近,低血糖多发生在晚餐前及夜间,原因可能是新诊断糖尿病患者通过药物干预后,胰岛功能损害较轻,通过药物干预后自身胰岛素分泌增加、敏感性升高,增加了低血糖发生的风险;随访 12 周内,米格列奈的低血糖发生率低于瑞格列奈,可能由于米格列奈的促胰岛素分泌作用呈现更强的葡萄糖浓度依赖性,且其半衰期更短,血药浓度下降更快[15-16],可极大减少低血糖的发生。

此外,本研究结果显示治疗 12 周后,2 组均能不同程度地降低 TC、TG、FG、PAI-1 水平,升高 HDL-c 水平。这说明米格列奈对心血管危险因子也有一定的调节作用,能减少有害脂质生成,增加血管保护性因子,具有一定抗动脉粥样硬化的能力。因 2 组患者均服用二甲双胍,因此除外二甲双胍降 TG、PAI-1 的作用,米格列奈抗动脉粥样硬化的作用仍值得肯定。

氧化应激是糖尿病与心血管疾病共同的病理生理基础,糖尿病及其并发症涉及多元醇通路、蛋白激酶 C、糖基化终末产物(AGEs)、己糖胺 4 种途径的激活[17]。因此对糖尿病及其并发症的防治不可忽视抗氧化应激。Tankova 等[18]已证明瑞格列奈具有抗氧化作用,可在促进 T2DM 患者胰岛素分泌同时,改善患者 SOD 和总抗氧化能力(TAOC)。而本研究结果显示米格列奈组治疗 12 周后,血清 MDA 含量明显降低,SOD 水平明显升高,与瑞格列奈组相比具有显著差异($P<0.05$),说明米格列奈的抗氧化应激能力比瑞格列奈更强。本研究只观察了瑞格列奈和米格列奈治疗 12 周后氧化应激的变化,需要更长的时间来进一步论证 2 组药物对改善氧化应激的效果。

本研究表明,米格列奈与瑞格列奈均能有效恢复新诊断 T2DM 患者胰岛素早相分泌,改善胰岛素抵抗,米格列奈的作用强于瑞格列奈,糖化血红蛋白达标率高,而低血糖发生率较低;同时还能降低心血管危险因子水平,减少氧化应激。米格列奈在调节糖代谢、改善胰岛素抵抗、减少氧化应激方面作用优于瑞格列奈。

参考文献:

[1] Hanefeld M, Fischer S, Julius U, *et al*. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up[J]. Diabetologia, 1996, 39(12): 1577-1583.

[2] Temelkova-Kurktschiev T S, Kolehler C, Henkel E, *et al*. Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level [J]. Diabetes Care, 2002, 23(12): 1830-1834.

[3] 顾萍, 王坚. 格列奈类药物应用进展[J]. 实用糖尿病杂志, 2006, 2(6): 54-55, 15.

[4] 李光伟, 贾伟平, 潘长玉, 等. 瑞格列奈联合二甲双胍治疗口服降糖药控制不良的 2 型糖尿病患者的有效性和安全性[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2008, 24(1): 50-54.

[5] 陈莉明, 王家驰, 于德民, 等. 诺和龙治疗 2 型糖尿病 189 例临床观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2002, 10(1): 62, 58.

[6] Soegondo S, Subekti I, Luthariana L. The efficacy of repaglinide monotherapy and in combination with metformin in Indonesian type 2 diabetes mellitus patients[J]. Acta Med Indones, 2004, 36(3): 142-147.

[7] 李玉, 彭颜晖. 瑞格列奈联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病疗效观察[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(18): 1793, 1797.

[8] Schaepelynck-Belicar P, Vague P, Simonin G, *et al*. Improved metabolic control in diabetic adolescents using the continuous glucose monitoring system (CGMS)[J]. Diabetes Metab, 2003, 29(6): 608-612.

[9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国动态血糖监测临床应用指南: 2009 年版[J]. 中华医学杂志, 2009, 89(48): 3388-3392.

[10] 王先令, 陆菊明, 潘长玉, 等. 应用动态血糖监测系统评价瑞格列奈治疗新诊断 2 型糖尿病的疗效[J]. 中国糖尿病杂志, 2007, 15(7): 426-428.

[11] Monnier I, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c)[J]. Diabetes Care, 2003, 26(3): 881-885.

[12] 周健, 喻明, 冯晓静, 等. 2 型糖尿病全天血糖水平与糖化血红蛋白血糖漂移幅度的相关性分析[J]. 中国实用内科学杂志, 2006, 26(10): 763-766.

[13] Gao X. Multicentre, double-blind, randomized study of mitiglinide compared with nateglinide in type 2 diabetes mellitus patients in China [J]. J Int Med Res, 2009, 37(3): 812-821.

[14] Reimann F, Proks P, Ashcroft F M. Effects of mitiglinide (S 21403) on Kir6.2/SUR1, Kir6.2/SUR2A and Kir6.2/SUR2B types of ATP-sensitive potassium channel[J]. Br J Pharmacol, 2001, 132(7): 1542-1548.

[15] Ichikawa K, Yamato T, Ojima K, *et al*. Effect of KAD-1229, a novel hypoglycaemic agent, on plasma glucose levels after meal load in type 2 diabetic rats[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2002, 29(5/6): 423-427.

[16] Misawa K, Ichikawa K, Ojima K, *et al*. Effect of KAD-1229, a non-sulfonylurea hypoglycemic agent, on plasma glucose and insulin streptozotocin-induced diabetic dogs[J]. Pharmacology, 2001, 62(2): 65-72.

[17] 杨前勇, 邹大进. 糖尿病中的氧化损伤与抗氧化研究进展[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2006, 26(增刊): 8-10.

[18] Tankova T, Koev D, Dakovska L, *et al*. The effect of repaglinide on insulin secretion and oxidative stress in type 2 diabetic patients[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2003, 59(1): 43-49.

(**收稿**:2012-09-05;**修回**:2012-11-09)

(编辑 郭建秀)