

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.19.024

Imeglimin 治疗 2 型糖尿病随机对照试验荟萃分析*

赵 东¹, 余 彬^{1△}, 王茂茹², 宁 红¹

(1. 电子科技大学医学院附属绵阳医院·四川省绵阳市中心医院, 四川 绵阳 621000; 2. 四川省绵阳市第三人民医院, 四川 绵阳 621000)

摘要:目的 评价 Imeglimin 治疗 2 型糖尿病(T2DM)的临床疗效及安全性。方法 采用计算机检索 Cochrane Library, PubMed, Embase, Web of Science, OVID, ClinicalTrials. gov 及万方、中国知网和维普数据库中关于 Imeglimin 治疗 T2DM 的随机对照试验(RCT),检索时间为自建库起至 2021 年 9 月 20 日,提取相关数据,采用 Cochrane 系统评价手册的偏倚风险评估工具评价纳入文献的方法学质量,并运用 RevMan 5.4 软件对数据进行 Meta 分析。结果 纳入 5 项 RCT,共 929 例受试者。与安慰剂和其他降血糖药物比较,Imeglimin 能显著降低受试者的糖化血红蛋白[WMD = -0.98, 95%CI(-1.26, -0.69), P < 0.000 01]和静脉血浆空腹血糖[WMD = -1.48, 95%CI(-2.02, -0.94), P < 0.000 01];不良反应[RR = 0.94, 95%CI(0.77, 1.14), P = 0.52]和严重不良反应[RR = 0.90, 95%CI(0.43, 1.87), P = 0.78]发生率比较无统计学差异,且不会造成受试者体质量增加[RR = 0.36, 95%CI(0.06, 2.22), P = 0.27],但可能会导致低血糖[RR = 3.55, 95%CI(1.18, 10.68), P = 0.02]。结论 Imeglimin 治疗 T2DM 的临床疗效佳,安全性较好,但服药期间需警惕低血糖的发生。

关键词:Imeglimin; 2 型糖尿病; 随机对照试验; 荟萃分析; 临床疗效; 安全性; 低血糖

中图分类号:R969.4;R977.1+5

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)19-0105-06

A Meta-Analysis of Imeglimin in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus Based on Randomized Controlled Trials

ZHAO Dong¹, YU Bin¹, WANG Maoru², NING Hong¹

(1. Mianyang Hospital Affiliated to School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China · Mianyang Central Hospital, Mianyang, Sichuan, China 621000; 2. The Third Hospital of Mianyang, Mianyang, Sichuan, China 621000)

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of Imeglimin in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** The random controlled trials (RCTs) of Imeglimin in the treatment of T2DM in the Cochrane Library, PubMed, Embase, Web of Science, OVID, ClinicalTrials. gov, Wanfang, CNKI and VIP databases from the inception to September 20, 2021 were searched, and relevant data were extracted. The bias risk assessment tool of the Cochrane System Evaluation Manual was used to evaluate the methodological quality of the included studies, and the RevMan 5.4 software was used to do the Meta-analysis for the data. **Results** Five RCTs were included, with 929 subjects. Compared with placebo and other hypoglycemic drugs, Imeglimin could significantly reduced the glycosylated hemoglobin [WMD = -0.98, 95%CI(-1.26, -0.69), P < 0.000 01] and fasting plasma glucose [WMD = -1.48, 95%CI(-2.02, -0.94), P < 0.000 01] of subjects. There was no statistical difference in the incidence of adverse reactions [RR = 0.94, 95%CI(0.77, 1.14), P = 0.52] and serious adverse reactions [RR = 0.90, 95%CI(0.43, 1.87), P = 0.78], and Imeglimin would not cause the body mass of the subjects to increase [RR = 0.36, 95%CI(0.06, 2.22), P = 0.27], but it might cause the hypoglycemia [RR = 3.55, 95%CI(1.18, 10.68), P = 0.02]. **Conclusion** Imeglimin is effective and safe in the treatment of T2DM, but we need to be alert to the occurrence of hypoglycemia during the medication.

Key words: Imeglimin; type 2 diabetes mellitus; random controlled trial; Meta-analysis; clinical efficacy; safety; hypoglycemia

*基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研项目[18PJ540];四川省医学会高血压疾病(泰阁)专项科研项目[2019TG28]。

第一作者:赵东,男,在读硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药理学,(电子信箱)455131008@qq.com。

△通信作者:余彬,男,博士研究生,主管药师,研究方向为临床药理学与循证药理学,(电话)0816-2242469(电子信箱)medicine2134@163.com。

创伤、抑郁中的中介作用[J]. 中国健康心理学杂志,2020, 28(9):1308-1313.

[7] 冯 倩,汤 臻,周 华,等. 抑郁症患者治疗前血浆 micro RNA-16、micro RNA-195 表达水平研究[J]. 中国心理卫生杂志,2016,30(10):758-760.

[8] 陈学义,郝光涛,张应福,等. 高效液相色谱-质谱联用法测定人血浆中米那普仑的质量浓度研究[J]. 中国临床药理学杂志,2016,32(7):643-645.

[9] 彭 薇,裴启勇,贾志云. 难治性抑郁症非药物治疗新方法 的神经影像学研究进展[J]. 中国医学影像学杂志,2018,

26(7):540-542.

[10] VIS PM, VAN BAARDEWIJK M, EINARSON TR. Duloxetine and venlafaxine - XR in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. Ann Pharmacother, 2005, 39(11):1798-1807.

[11] GREIST J, MCNAMARA NRK, MALLINCKRODT CH. Incidence and duration of antidepressant-induced nausea: Duloxetine compared with paroxetine and fluoxetine[J]. Clin Ther, 2004, 26(9):1446-1455.

(收稿日期:2021-11-24;修回日期:2022-02-10)

2型糖尿病(T2DM)是多种致病因素的产物,包括胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍和许多其他导致高血糖症发展的紊乱^[1]。目前,作为单一疗法或联合用药的降血糖药物通常无法使T2DM患者的血糖恢复到正常水平,表明需要具有不同作用模式的新疗法^[2]。同时,虽然近几年都有许多新的降血糖药物上市,但由于人种不同,这可能导致欧美研发的降血糖药物用于亚洲人群的疗效和安全有差异^[3-4]。故由亚洲国家研发的降血糖药物极有可能降低此差异。日本住友制药和法国药企Poxel公司共同研发的新型口服化学制剂Imeglimin已在日本上市^[5]。Imeglimin含有四氢三嗪分子,作用于线粒体通过呼吸链复合体II的通量,增加三磷酸腺苷合成并减少活性氧的产生^[6]。线粒体功能障碍已被证明在T2DM的发展中起着重要的致病作用,且在糖尿病父母的正常、葡萄糖耐受、胰岛素抵抗后代中也得到了证实^[7-8]。动物模型研究表明,Imeglimin通过改善葡萄糖诱导的胰岛素分泌、增加 β 细胞质量、减少肝葡萄糖输出和增加骨骼肌葡萄糖摄取来影响T2DM的病理生理学过程^[9-12]。目前,国内尚无Imeglimin的循证评价研究报道,CRAFTREE等^[13]关于Imeglimin治疗T2DM的Meta分析仅纳入3篇文献,且未进行安全性评价。为此,本研究(PROSPERO,注册号为CRD42022317337)中基于循证医学方法,筛选了更多关于Imeglimin治疗T2DM的临床随机对照试验(RCT),综合评价Imeglimin治疗T2DM的临床疗效和安全性,为该药的临床合理使用提供循证依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索Cochrane Library, PubMed, Embase, Web of Science, OVID, ClinicalTrials.gov及万方、中国知网、维普数据库中关于Imeglimin治疗T2DM的RCT,检索时间为自建库起至2021年9月20日。中文检索词为“Imeglimin”“2型糖尿病”“随机对照”,英文检索词为“Imeglimin”“Type 2 Diabetes Mellitus”“T2DM”“diabetes”“Randomized control trials”“RCT”。采用主题词与自由词相结合的检索策略。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:研究类型为RCT。研究对象,年龄不低于18岁;由世界卫生组织(WHO)或美国糖尿病协会(ADA)标准诊断为T2DM;疗程不短于8周^[14-15]。干预措施,试验组受试者给予Imeglimin[500/1 000/1 500 mg, 每天2次(bid)];对照组受试者给予安慰剂或其他降血糖药物。结局指标,主要结局指标包括糖化血红蛋白(HbA_{1c})、静脉血浆空腹血糖(FPG)和药品不良反应(ADR),次要结局指标包括胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛 β 细胞功能指数(HOMA- β)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、三酰甘油、严重不良反应、因ADR退出、低血糖、头痛、呕吐、上腹痛及体质量增加。

排除标准:综述、会议、药代动力学、动物研究、评论和病例报告分析;提供的信息不完整或残缺;自身对照试验;无明确的药物剂量;无法获得全文或有效数据大量缺失;联合用药。

1.3 资料提取及质量评价

由2名研究人员根据纳入和排除标准,独立提取数据及评价文献质量,若遇分歧则与第三名评审员讨论协商后解决。数据提取纳入文献、受试者、研究质量、干预措施、结局指标的基本信息。对于结局指标中单位不一致的,需换算为统一单位后再进行分析。用Cochrane系统评价手册的偏倚风险评估工具评价纳入文献的方法学质量^[16],评价内容包括随机序列生成的细节、分配隐藏、盲法是否清楚、结局数据的盲法、结局数据不完整、选择性报告等参数,评价结果分为“高风险(High risk of bias)”“低风险(Low risk of bias)”“不清楚(Unclear)”。符合所有标准的试验标记为低风险,不符合的则标记为高风险,其他信息不足无法做出判断的归类为不清楚。

1.4 统计学处理

采用Cochrane提供的RevMan 5.4软件对纳入数据进行Meta分析^[17]。以 χ^2 检验对纳入研究进行异质性检验,若 $P > 0.05$ 且 $I^2 < 50\%$,则以固定效应模型分析,并认为各研究结果间无统计学异质性;反之,则采用随机效应模型分析。连续性变量以加权平均差(WMD)为效应量,二分类变量以相对危险度(RR)为效应量,区间估计均采用95%置信区间(95%CI)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。通过Stata 14.0软件的Egger检验进行发表偏倚的评估, $P > 0.05$ 为无发表偏移风险。

2 结果

2.1 文献检索结果

检索到相关文献194篇,去重并详细筛选后,最终符合纳入的文献共5篇,均为RCT,共929例受试者。发表年限为2012年至2021年;治疗周期为8~24周;试验组均单独给予Imeglimin(1,500/1 000/1 500 mg, bid),对照组均给予安慰剂。其中,3项^[18-20]为双臂对照研究,1项^[21]为四臂对照研究,1项^[22]为三臂对照研究。文献筛选流程见图1。纳入研究的基本特征见表1。

2.2 文献质量评价结果

5项RCT均描述了详细的随机序列生成方法,并采用双盲法。其中,2项RCT^[18,21]数据完整,3项RCT^[19-20,22]有部分数据缺失,1项RCT^[22]仅有安全性指标的相关数据;5项RCT中的分配隐藏和选择性报告均不清楚。文献质量评价的详细结果见图2和图3。

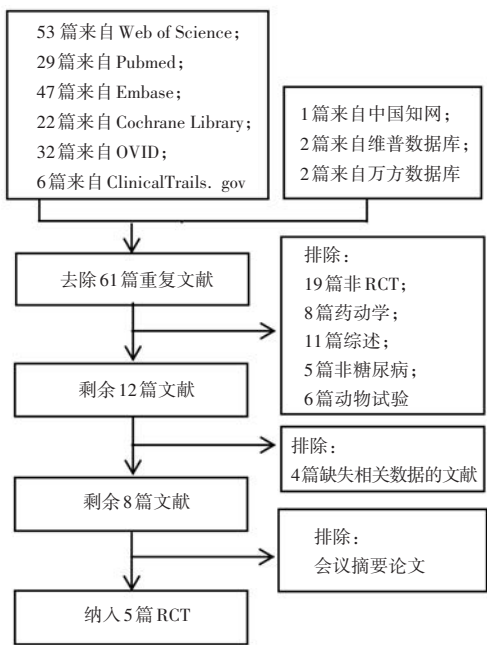


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Flowchart of study screening

2.3 Meta 分析结果

HbA_{1c}: 4 项 RCT^[18-21]报道。由于试验组给药剂量不同,故采用不同剂量间的亚组分析。结果显示,与对照组比较,试验组能显著降低受试者的 HbA_{1c}[WMD = -0.98, 95%CI(-1.26, -0.69), P<0.000 01], 见图 4。由于异质性较大,研究人员也对 HbA_{1c}进行了敏感性分析,但无论剔除哪一篇 RCT,其异质性均未有太大改变,结局指标仍具有统计学差异。

FPG: 4 项 RCT^[18-21]报道。由于试验组给药剂量不同,故采用不同剂量间的亚组分析。结果显示,与对照组比较,试验组能显著降低受试者的 FPG[WMD =

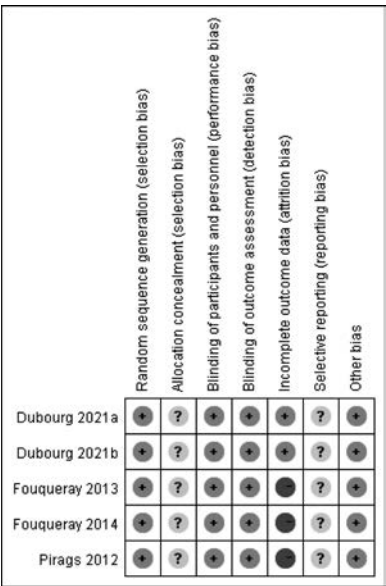


图 2 纳入文献偏倚风险质量评估

Fig. 2 Bias risk assessment of quality of included studies

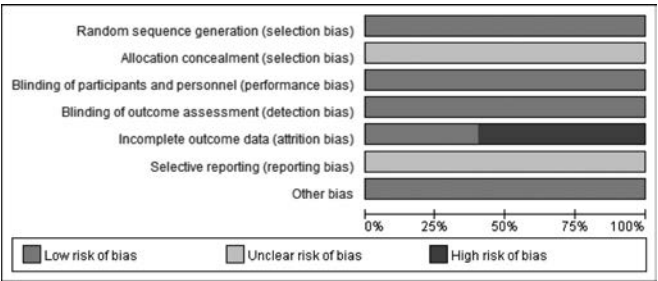


图 3 纳入文献偏倚风险

Fig. 3 Bias risk of included studies

-1.48, 95%CI(-2.02, -0.94), P<0.000 01], 结果见图 5。但由于异质性较大,研究者也对 FPG 进行了敏感性分析,但无论剔除哪篇 RCT,其异质性均无太大改

表 1 纳入文献的基本特征

Tab. 1 Basic characteristics of included studies

纳入文献	干预措施	例数	年龄($\bar{X} \pm s$, 岁)	BMI($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	HbA _{1c} ($\bar{X} \pm s$, %)	FPG($\bar{X} \pm s$, mmol/L)	患病年限($\bar{X} \pm s$, 年)	背景治疗	治疗周期(周)
DUBOURG	1 1 000	106	62.2 ± 9.6	25.7 ± 4.2	8.5 ± 0.7	8.6 ± 0.73	7.7 ± 5.6	节食 + 运动	24
2021 ^[18]	安慰剂	107	61.9 ± 10.2	25.3 ± 4.1	10.4 ± 2.5	10.28 ± 2.3	7.3 ± 6.2		
FOUQUERAY	1 1 500	77			8.5 ± 0.7	8.6 ± 0.73		二甲双胍	12
2013 ^[19]	安慰剂	78			10.4 ± 2.5	10.28 ± 2.3			
FOUQUERAY	1 1 500	82	56.8 ± 8.0	32.2 ± 4.5	8.47 ± 0.7	9.74 ± 2.4		西格列汀	12
2014 ^[20]	安慰剂	88	56.8 ± 8.0	32.2 ± 4.5	8.53 ± 0.7	10.69 ± 2.1			
DUBOURG	1 500	75	58.7 ± 8.5	25.2 ± 4.6			7.2 ± 6.3	噻唑烷二酮类	24
2021 ^[21]	1 1 000	73	59.9 ± 10	25.2 ± 3.9			6.25 ± 5.5	药物	
	1 1 500	73	57.6 ± 10.8	26.8 ± 4.4			5.28 ± 5.2		
	安慰剂	75	60.2 ± 9.5	25.8 ± 4.5			6.26 ± 6.3		
PIRACS	1 500	31	60.0	32.2 ± 0.8	7.2 ± 0.2	9.3 ± 0.4		二甲双胍或磺	8
2012 ^[22]	1 1 500	31	59.4	32.4 ± 0.9	7.4 ± 0.2	9.6 ± 0.3		脲类降糖药	
	安慰剂	33	58.9	32.0 ± 0.8	7.2 ± 0.2	9.4 ± 0.3			

注: BMI 为体质质量指数。

Note: BMI is short for body mass index.

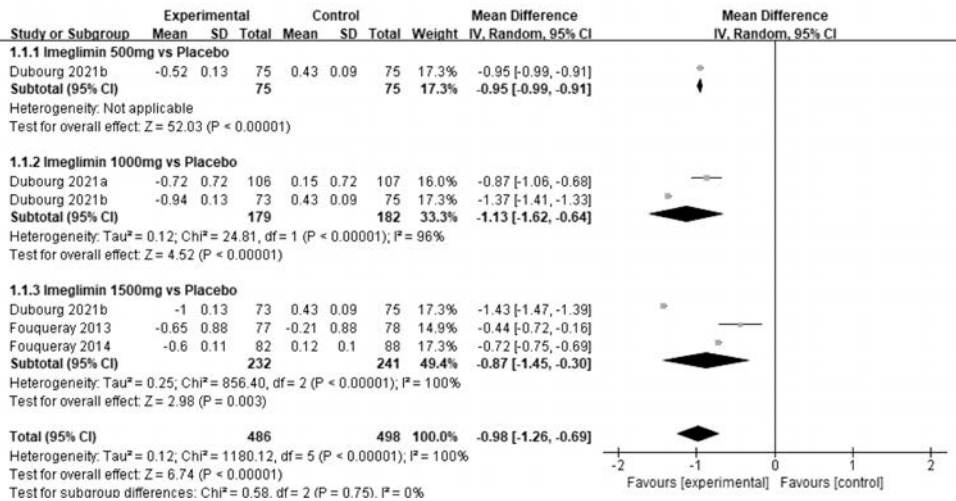


图4 受试者HbA_{1c}变化的Meta分析森林图

Fig. 4 Meta - analysis forest map of HbA_{1c} changes of subjects

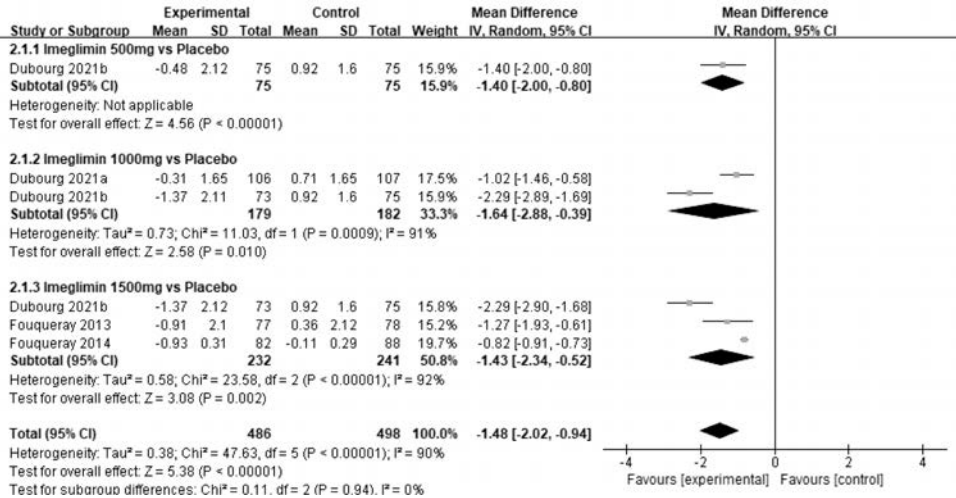


图5 受试者FPG变化的Meta分析森林图

Fig. 5 Meta - analysis forest map of FPG changes of subjects

变,结局指标仍有统计学差异。

HOMA - IR 和 HOMA - β : 3 项 RCT^[18,20-21]报道 HOMA - IR, 2 项 RCT^[18,21]报道 HOMA - β 。与对照组比较, 试验组在降低 HOMA - IR [$WMD = 0.27, 95\%CI (-0.04, 0.59), P = 0.09$] 方面差异无统计学意义; 但能显著降低受试者的 HOMA - β [$WMD = 14.95, 95\%CI (12.31, 17.59), P < 0.0001$], 可能会导致患者胰岛 β 细胞功能减弱。结果见表 2。

LDL - C、HDL - C 和三酰甘油: 2 项 RCT^[18,21]报道。与对照组比较, 试验组在降低 LDL - C 方面 [$WMD = 0.05, 95\%CI (-0.04, 0.13), P = 0.28$] 差异无统计学意义, 但能显著降低受试者的 HDL - C [$WMD = -0.12, 95\%CI (-0.15, -0.10), P < 0.0001$] 和三酰甘油 [$WMD = -0.07, 95\%CI (-0.12, -0.03), P = 0.001$]。结果见表 2。

ADR: 5 项 RCT^[18-22]报道。两组 ADR、严重 ADR、头痛、上腹痛和体质量增加发生率比较, 差异均无统计学

表 2 其他指标的 Meta 分析结果

Tab. 2 Results of Meta - analysis of other indexes

结局指标	纳入文献量(篇)	I ² (%)	研究效应模型	WMD/ RR(95%CI)	P值
HOMA - IR	3	95	随机效应模型	0.27(-0.04,0.59)	0.09
HOMA - β	2	96	随机效应模型	14.95(12.31,17.59)	<0.0001
LDL - C	2	94	随机效应模型	0.05(-0.04,0.13)	0.28
HDL - C	2	92	随机效应模型	-0.12(-0.15,-0.10)	<0.0001
三酰甘油	2	87	随机效应模型	-0.07(-0.12,-0.03)	0.001
ADR	5	57	随机效应模型	0.94(0.77,1.14)	0.52
严重ADR	5	0	固定效应模型	0.90(0.43,1.87)	0.78
因ADR	3	0	固定效应模型	0.47(0.27,0.81)	0.007
低血糖	3	0	固定效应模型	3.55(1.18,10.68)	0.02
头痛	3	0	固定效应模型	0.46(0.17,1.23)	0.12
呕吐	3	0	固定效应模型	0.65(0.15,0.88)	0.02
上腹痛	3	0	固定效应模型	1.88(0.40,8.80)	0.42
体质量增加	2	0	固定效应模型	0.36(0.06,2.22)	0.27

意义($P > 0.05$); 但试验组患者因 ADR 退出、低血糖和

呕吐发生率均显著高于对照组($P < 0.05$)。结果见表2。

2.4 发表偏倚风险评估

采用Egger检验分别对HbA_{1c}和FPG进行发表偏倚风险评估($P = 0.463, 0.313 > 0.05$)，提示发表偏倚风险较低。

3 讨论

T2DM是由于胰岛素分泌和敏感性降低而导致的慢性高血糖状态^[23-24]。全球糖尿病患者估计超过4亿，预计到2045年将增至6.29亿^[25]。因此，糖尿病治疗仍是全球关注的热点卫生话题。对T2DM患者需基于HbA_{1c}和FPG进行适当的血糖控制，以预防视网膜病、肾病和神经病等并发症，故对于降血糖药物的选择极为重要^[26-27]。当前，ADA和欧洲糖尿病研究协会(EASD)推荐二甲双胍为大多数T2DM患者的首选药物^[28]。但长期二甲双胍治疗后可能发生继发性失败，若血糖控制不佳，ADA和EASD也建议将二甲双胍和其他降血糖药联合使用进行双重治疗^[29-30]。目前，T2DM的治疗药物包括磺脲类、噻唑烷二酮类、二肽基肽酶4抑制剂(DPP-4i)、胰高血糖素样肽1受体激动剂(GLP-1ra)、钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(SGLT-2i)、胰岛素等，但都有一定局限性。因此，还需继续探寻和研发新作用机制、新作用靶点、疗效好和安全性高的降血糖药物。

Imeglimin是以线粒体为靶点的新型口服降血糖药物，有可能用作单一疗法或与其他降血糖药物联用，并有望改善先前疗法失败或禁忌的治疗过程^[31]。本研究中，Imeglimin在降低受试者HbA_{1c}和FBG方面均优于对照组，这与CRABTREE等^[13]的研究结果一致，故对于HbA_{1c}和FPG控制欠佳的患者，Imeglimin能有效对其血糖进行控制。虽然HbA_{1c}和FPG在进行Meta分析时都存在异质性差异较大的问题，本研究中对其进行了敏感性检验，结局指标仍有统计学意义。同时，Imeglimin也能降低受试者的HOMA-β，需注意可能存在自身胰岛β细胞功能的降低，但由于此指标纳入文献较少，该结果还需进一步验证。另外，Imeglimin还可改善受试者三酰甘油水平，结合SAKAMOTO等^[32]和CHEN等^[33]的研究可知，三酰甘油的降低对心血管具有潜在保护作用，故Imeglimin还有其他的潜在重要价值。有趣的是，Imeglimin并不会对受试者的LDL-C和HOMA-IR产生影响，故患者不必为此担忧，这与本研究结果较相似。在安全性方面，Imeglimin的ADR发生率和严重ADR发生率与对照组相似。但需警惕的是，Imeglimin的使用可能会产生低血糖症状。在药物产生的神经系统疾病方面，Imeglimin也不会提高受试者头痛、上腹痛、体质量增加的发生率，但受试者会出现呕吐，多数患者均可耐受。纳入的RCT

中，并未报道服药后受试者出现肿瘤的情况。在DUBOURG等^[21]的研究中，使用Imeglimin 1 500 mg时，报道了1例受试者死亡，但其余纳入RCT并未报道用药后出现死亡的情况，故未进行统计与分析。因此，对于Imeglimin 1500 mg的安全性如何，本团队也将在后续研究中进行进一步分析。

研究纳入的文献均为RCT，且无发表风险偏倚，文献质量均较高。但本研究也存在局限性：1)纳入文献较少，基本信息齐性较差，且缺乏阳性药物的对照研究，客观上增加了异质性风险；2)各RCT的疗程不一致，8周的1项，12周的2项，24周的2项；3)所纳入的PIRAGS等^[22]研究仅有安全性指标的数据，缺乏有效性指标的数据；4)纳入RCT中，有部分短随访I~II期临床试验，总样本量小，随访时间也较短，临床指导意义和价值较小。

综上所述，Imeglimin治疗T2DM的疗效佳，安全性较好，但服药期间需警惕低血糖的发生。由于纳入RCT数量较少，还需更多高质量和大样本的RCT进一步评估，为T2DM的临床治疗提供理论依据和有效指导。

参考文献

- [1] BARNETT R. Type 2 diabetes[J]. Lancet, 2019, 394(10198):557.
- [2] PADHI S, NAYAK AK, BEHERA A. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 131(54):110708.
- [3] FERDINAND KC, IGARI M. The role of racial / ethnic factors in global clinical trials[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2018, 11(9):829-832.
- [4] HUSSAR DA, FINN LA. 2020 New Drug Update[J]. Sr Care Pharm, 2020, 35(4):151-161.
- [5] 凯莱英医药. 全球首次: Imeglimin 在日本获批治疗2型糖尿病[EB/OL]. (2021-06-24)[2021-12-01]. <https://www.cn-healthcare.com/articlewm/20210624/content-1235532.html>.
- [6] JOHANSSON KS, BRØNDEN A, KNOP FK, et al. Clinical pharmacology of imeglimin for the treatment of type 2 diabetes[J]. Expert Opin Pharmacother, 2020, 21(8):871-882.
- [7] PRASUN P. Role of mitochondria in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus[J]. J Diabetes Metab Disord, 2020, 19(2):2017-2022.
- [8] PETERSEN KF, DUFOUR S, BEFROY D, et al. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2004, 350(7):664-671.
- [9] HALLAKOU - BOZEC S, KERGOAT M, MOLLER DE, et al. Imeglimin preserves islet β-cell mass in Type 2 diabetic ZDF rats[J]. Endocrinol Diabetes Metab, 2020, 4(2):e00193.
- [10] PACINI G, MARI A, FOUQUERAY P, et al. Imeglimin increases glucose-dependent insulin secretion and improves

- β - cell function in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(6): 541 - 545.
- [11] HALLAKOU - BOZEC S, VIAL G, KERGOAT M, et al. Mechanism of action of Imeglimin: A novel therapeutic agent for type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(3): 664 - 673.
- [12] LABLANCHE S, TUBBS E, COTTET - ROUSSELLE C, et al. Imeglimin protects INS - 1 cells and human islets against high glucose - and high fructose - induced cell death by inhibiting the mitochondrial PTP opening[J]. *Diabetes*, 2018, 67(Suppl 1): 81 - 90.
- [13] CRABTREE TSJ, DEFRONZO RA, RYDER REJ, et al. Imeglimin, a novel, first in - class, blood glucose - lowering agent: a systematic review and meta - analysis of clinical evidence[J]. *British Journal of Diabetes*, 2020, 20(1): 28 - 31.
- [14] WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Diabetes Mellitus: report of a WHO study group*[R]. Geneva: World Health Organization, 1985: 727.
- [15] The Expert Committee on the Diagnosis and the Classification of the Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. *Diabetes-Care*, 1997, 20(6): 1183 - 1197.
- [16] WANG D, FENG J, XU B. A meta - analysis of platinum - based neoadjuvant chemotherapy versus standard neoadjuvant chemotherapy for triple - negative breast cancer [J]. *Future Oncol*, 2019, 15(23): 2779 - 2790.
- [17] ALARIM RA, ALASMRE FA, ALOTAIBI HA, et al. Effects of the Ketogenic Diet on Glycemic Control in Diabetic Patients: Meta - Analysis of Clinical Trials[J]. *Cureus*, 2020, 12(10): e10796.
- [18] DUBOURG J, FOUQUERAY P, THANG C, et al. Efficacy and Safety of Imeglimin Monotherapy Versus Placebo in Japanese Patients With Type 2 Diabetes (TIMES 1): A Double - Blind, Randomized, Placebo - Controlled, Parallel - Group, Multi-center Phase 3 Trial[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(4): 952 - 959.
- [19] FOUQUERAY P, PIRAGS V, INZUCCHI SE, et al. The efficacy and safety of imeglimin as add - on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(3): 565 - 568.
- [20] FOUQUERAY P, PIRAGS V, DIAMANT M, et al. The efficacy and safety of imeglimin as add - on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with sitagliptin monotherapy[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(7): 1924 - 1930.
- [21] DUBOURG J, UEKI K, GROUIN JM, et al. Efficacy and safety of imeglimin in Japanese patients with type 2 diabetes: A 24 - week, randomized, double - blind, placebo - controlled, dose - ranging phase 2b trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(3): 800 - 810.
- [22] PIRAGS V, LEBOVITZ H, FOUQUERAY P. Imeglimin, a novel glimin oral antidiabetic, exhibits a good efficacy and safety profile in type 2 diabetic patients [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14(9): 852 - 858.
- [23] SELTZER HS, ALLEN EW, HERRON AL JR, et al. Insulin secretion in response to glycemic stimulus: relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus[J]. *J Clin Invest*, 1967, 46(3): 323 - 335.
- [24] HULMAN A, SIMMONS RK, BRUNNER EJ, et al. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity and insulin secretion in South Asian and white individuals before diagnosis of type 2 diabetes: a longitudinal analysis from the Whitehall II cohort study[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(7): 1252 - 1260.
- [25] CHO NH, SHAW JE, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 138(49): 271 - 281.
- [26] KILPATRICK ES, BLOOMGARDEN ZT, ZIMMET PZ. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes: response to the International Expert Committee[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(12): e159.
- [27] SHICHIRI M, KISHIKAWA H, OHKUBO Y, et al. Long - term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes Care*, 2000, 23 (Suppl 2): B21 - B29.
- [28] MAZZUCHELLI C, BORDONE C, MAGGI D, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient - Centered Approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(8): e125 - e126.
- [29] BROWN JB, CONNER C, NICHOLS GA. Secondary failure of metformin monotherapy in clinical practice[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(3): 501 - 506.
- [30] RIEDEL AA, HEIEN H, WOGEN J, et al. Loss of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus who were receiving initial metformin, sulfonylurea, or thiazolidinedione monotherapy[J]. *Pharmacotherapy*, 2007, 27(8): 1102 - 1110.
- [31] KONKWO C, PERRY RJ. Imeglimin: Current Development and Future Potential in Type 2 Diabetes[J]. *Drugs*, 2021, 81(2): 185 - 190.
- [32] SAKAMOTO M, MATSUTANI D, KAYAMA Y. Possibility of a New Therapeutic Strategy for Left Ventricular Dysfunction in Type 2 Diabetes[J]. *J Clin Med Res*, 2018, 10(11): 799 - 805.
- [33] CHEN AH, TSENG CH. The role of triglyceride in cardiovascular disease in asian patients with type 2 diabetes —— a systematic review[J]. *Rev Diabet Stud*, 2013, 10(2 - 3): 101 - 109.

(收稿日期: 2022 - 01 - 10; 修回日期: 2022 - 03 - 16)