

· 规范与指南 ·

成人 2 型糖尿病患者口服降糖药物三联优化方案(二甲双胍+二肽基肽酶Ⅳ抑制剂+钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂)中国专家共识 (2025 年更新版)

中国研究型医院学会糖尿病学专业委员会

通信作者:郭立新,北京医院内分泌科 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院,北京 100730,Email:glx1218@163.com;周智广,中南大学湘雅二医院代谢内分泌科 糖尿病免疫学教育部重点实验室 国家代谢性疾病临床医学研究中心,长沙 410011,Email:zhouzhiguang@csu.edu.cn;肖新华,中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院内分泌科 国家卫生健康委员会内分泌重点实验室,北京 100730,Email:xiaoxh2014@vip.163.com

【摘要】 2 型糖尿病(T2DM)是一种涉及多重病理生理机制的慢性代谢性疾病,随着病程进展,单药或双药治疗往往难以维持血糖达标,通常需要采取三种及以上药物联合治疗。以二甲双胍、二肽基肽酶Ⅳ抑制剂(DPP-4i)、钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)为基础的口服三联方案,通过互补机制覆盖了 T2DM 的多重病理缺陷,可改善多种代谢指标,适用人群广泛。近年来,随着二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联方案相关的循证证据不断更新,为进一步优化 T2DM 的管理,由中国研究型医院学会糖尿病学专业委员会牵头发起,在 2021 版《成人 2 型糖尿病患者口服降糖药物三联优化方案(二甲双胍+二肽基肽酶 4 抑制剂+钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂)中国专家共识》的基础上,遵循临床指南制定原则,采用德尔菲方法和专家共识会议法,聚焦关键临床问题,综合现有循证证据及我国临床实践,形成了 11 条关于二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联方案的临床应用推荐意见,并就该方案的安全性、禁忌证、特殊人群应用等注意事项进行了总结,旨在为内分泌科医师规范应用二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联方案提供参考和指导。

【关键词】 糖尿病,2 型; 二甲双胍; 二肽基肽酶Ⅳ抑制剂; 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂; 三联方案; 共识

国际实践指南注册号:PREPARE-2025CN762

Expert consensus on the optimized oral triple therapy regimen (metformin+dipeptidyl peptidase Ⅳ inhibitor+sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor) for adult patients with type 2 diabetes mellitus in China (2025 update)

Diabetes Professional Committee, Chinese Research Hospital Association

DOI:10.3760/cma.j.cn115791-20250704-00319

收稿日期 2025-07-04 本文编辑 张晓冬

引用本文:中国研究型医院学会糖尿病学专业委员会.成人 2 型糖尿病患者口服降糖药物三联优化方案(二甲双胍+二肽基肽酶Ⅳ抑制剂+钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂)中国专家共识(2025 年更新版)[J].中华糖尿病杂志,2025,17(8):934-949. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20250704-00319.



Corresponding authors: Guo Lixin, Department of Endocrinology, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: glx1218@163.com; Zhou Zhiguang, Department of Metabolism and Endocrinology, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Key Laboratory of Diabetes Immunology (Ministry of Education), National Clinical Research Center for Metabolic Diseases, Changsha 410011, China, Email: zhouzhiguang@csu.edu.cn; Xiao Xinhua, Department of Endocrinology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, National Health Commission Key Laboratory of Endocrinology, Beijing 100730, China, Email: xiaoxh2014@vip.163.com

Registration number: PREPARE-2025CN762

中国是全球糖尿病患者人数最多的国家^[1]。根据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 和美国糖尿病学会 (American Diabetes Association, ADA) 的标准, 2018 年我国的糖尿病患病率分别为 11.9% 和 12.4%^[2], 高于全球平均水平 (10.5%)^[3]。2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 占比超过 90%^[4]。

血糖达标是 T2DM 管理的关键, 早期良好的血糖控制可有效降低微血管和大血管并发症以及死亡风险^[5]。中国 T2DM 患者的血糖控制率不足 40%^[6-7]; 接受两种口服降糖药联合治疗也有近 50% 患者血糖控制不达标^[8]。T2DM 的发病机制复杂, 包括胰岛 β 细胞功能下降、胰高糖素水平升高、肌肉组织胰岛素敏感性降低、肝脏葡萄糖生成增加、脂质代谢异常、肠道菌群失调、炎症、免疫功能紊乱等, 因此, 单纯使用某一种降糖药物很难达到或维持目标糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin A_{1c}, HbA_{1c}) 水平, 而很多经单药治疗后血糖控制不佳的 T2DM 患者未能及时接受联合治疗^[8-11]。目前以二甲双胍为基础的口服降糖药物三联方案至少有 11 种, 其中, 二甲双胍、二肽基肽酶 IV 抑制剂 (dipeptidyl peptidase IV inhibitor, DPP-4i) 与钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, SGLT2i) 这 3 种口服降糖药物组成的三联方案具有互补的作用机制, 可覆盖 T2DM 的多重病理生理缺陷, 能改善多种代谢指标, 且安全性良好, 适用于多数 T2DM 患者^[12]。

目前, 国内外指南对 T2DM 患者使用口服降糖药物三联方案的推荐意见仍然不够系统与全面。2021 年, 由中国研究型医院学会糖尿病学专业委员会牵头制订了《成人 2 型糖尿病患者口服降糖药物三联优化方案 (二甲双胍+二肽基肽酶 4 抑制剂+钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂) 中国专家共识》^[13], 提高了临床医师对二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联优化方案的认识, 为临床实践提供了参考依据。随着此三联方案在 T2DM 患者中的高级别证据不断

积累, 对指南和共识提出了更为明确的要求。基于此, 中国研究型医院学会糖尿病学专业委员会组织专家对三联优化方案临床应用场景的核心临床问题展开讨论, 基于当前可获得的证据, 同时结合我国临床实践, 对上一版共识进行修订, 制订了《成人 2 型糖尿病患者口服降糖药物三联优化方案 (二甲双胍+二肽基肽酶 IV 抑制剂+钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂) 中国专家共识 (2025 年更新版)》, 为优化 T2DM 的管理提供参考。

共识制订方法与流程

本共识的制订严格遵循《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则 (2022 版)》^[14] 以及《世界卫生组织指南制定手册》^[15], 并参照卫生保健实践指南报告条目 (reporting items for practice guidelines in healthcare, RIGHT)^[16] 进行报告。

一、共识制订的目的

规范我国各级医院二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 口服三联降糖方案的临床应用, 为临床医师提供明确的适用场景、用药方案及管理策略, 优化 T2DM 患者的血糖控制, 减少并发症风险, 并最终改善患者的生活质量和长期预后。

二、共识的使用人群与目标人群

本共识供各级别医疗卫生机构从事 T2DM 诊疗工作的临床医师使用。其他潜在使用人群包括相关护理人员、药师、医院管理者和公共卫生专家等。推荐意见的目标人群为成年 T2DM 患者。

三、共识的发起与支持机构

本共识由中国研究型医院学会糖尿病学专业委员会牵头, 负责发起、组织编写组专家制订, 四川大学华西医院循证医学中心为本共识制定提供方法学支持。本共识已在国际实践指南注册与透明化平台 (<http://www.guidelines-registry.cn>) 完成注册, 注册号为 PREPARE-2025CN762。

四、共识制订工作组

共识工作组主要由共识指导专家组、制订专家

组、方法学专家组和执笔者构成。指导专家组由内分泌专家组成,为共识制订提供管理支持、起草共识范围、确定方法学专家、监督证据检索和评价、选择共识制订组专家,组织共识制订会议等。制订专家组由内分泌科专家组成,负责共识大纲的制定、核心临床问题的确定、推荐意见投票、对共识初稿和终稿进行审阅。方法学专家组由循证医学专家和杂志社编辑构成,负责文献综述、证据质量评价、确定共识撰写规范、对共识专家组成员进行方法学培训、协助拟定推荐意见及对终稿进行审定。执笔者负责文献检索与梳理、提出关键临床问题、针对关键临床问题开展系统评价、证据检索、合成及证据质量评价、推荐意见草拟、初稿拟定、总结共识推荐意见、根据其他专家组的反馈意见修改初稿等。

五、利益冲突声明与管理

本共识制订过程严格遵循世界卫生组织指南制订利益冲突条例和指南伦理道德标准。所有参与共识制定的成员均签署利益冲突声明,均声明不存在与本共识直接相关的经济利益冲突,并同意在共识中发表。

六、确定共识核心临床问题

在 2021 年版《成人 2 型糖尿病患者口服降糖药物三联优化方案(二甲双胍+二肽基肽酶 4 抑制剂+钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂)中国专家共识》^[13]基础上,执笔者通过系统查阅 T2DM 领域已发表的国内外指南与专家共识等指导性文件,以及涉及二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 口服三联降糖治疗方案的系统评价和临床研究证据,初步拟定临床问题清单,随后共识专家组成员共同讨论,确定了 11 个关键临床问题。

七、证据检索与质量评价

本共识依据确定的关键临床问题,解析相关结局指标,按照人群、干预、对照和结局(population, intervention, comparison and outcome, PICO)的原则,制定证据检索策略。证据基础主要来源于 PubMed、Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方数据知识服务平台等数据库,检索时间从建库至 2025 年 6 月 30 日。英文检索词主要包括 type 2 diabetes, T2DM, metformin, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, DPP-4i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors 和 SGLT2i 等;中文检索词主要包括 2 型糖尿病、二甲双胍、二肽基肽酶Ⅳ抑制剂和钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂等。纳入文献首选国内外公开发表的荟萃分析、系统综述、随

机对照试验(randomized controlled trial, RCT),其次纳入队列研究、病例对照研究、病例报道、综述、指南或专家共识、机制研究等。

本共识的证据分级参考 2025 年 ADA 分级方法^[17],证据由高到低依次分为 A、B、C、E 共 4 个级别(表 1)。

表 1 美国糖尿病学会证据分级标准(2025 版)^[17]

证据级别	具体描述
A 级	来自设计良好、具有普遍性且统计效力充分的随机对照试验的明确证据,包括: (1)来自设计良好的多中心试验的证据 (2)结合质量评分的荟萃分析证据 来自设计良好且统计效力充分的随机对照试验的支持性证据,包括: (1)来自一个或多个机构开展的良好试验的证据 (2)结合质量评分的荟萃分析证据
B 级	来自设计良好的队列研究的支持性证据,包括: (1)来自设计良好的前瞻性队列研究或注册登记研究的证据 (2)来自队列研究的优质荟萃分析证据 来自设计良好的病例对照研究的支持性证据
C 级	来自控制不佳或非对照研究的支持性证据,包括: (1)存在 1 项以上重大或 3 项以上可能影响结果有效性的轻微方法学缺陷的随机临床试验证据 (2)具有高偏倚风险的观察性研究证据(如与历史对照比较的病例系列研究) (3)病例系列研究或病例报告证据 证据存在矛盾,但总体证据支持推荐意见
E 级	专家共识或临床经验

八、推荐意见形成

基于各项临床问题的国内外证据以及专家组成员的临床经验,初步拟定了 11 条推荐意见。通过德尔菲法以及专家共识会议法对推荐意见的内容及推荐强度进行调查。德尔菲问卷投票设置“同意”“不同意”和“不确定”3 个选项,专家可对每条推荐意见提出修改建议。每次投票结束后,根据专家反馈意见对推荐意见进行修改、删减或增补。最终同意率≥75% 则认为推荐意见达成共识,同意率>90% 为强推荐,同意率为 75%~90% 为推荐,同意率<75% 则认为未达成共识。

九、共识的撰写与定稿

共识专家组基于最终的推荐意见撰写共识初稿,并根据专家共识会议对初稿进一步修改并定稿。

十、共识的发布和传播

由共识专家组审定共识终稿并批准发布,发布后刊登于学术期刊,并通过相关学术会议、网站、微信公众号等对共识进行介绍和解读。

二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联方案

临床应用建议

二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联方案临床应用主要推荐意见汇总见表 2。

临床问题 1 二联降糖治疗 3 个月后, $\text{HbA}_{1c} \geq 7.0\%$ 的 T2DM 患者是否启用三联方案?

推荐意见 1 二甲双胍+DPP-4i/二甲双胍+SGLT2i 二联降糖治疗 3 个月后, $\text{HbA}_{1c} \geq 7.0\%$ 的 T2DM 患者应尽早添加 SGLT2i 或 DPP-4i, 即二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联方案[证据级别: A 级; 推荐强度: 强推荐(同意率: 100%)]

证据支持 国内外指南均建议, 二联降糖治疗 3 个月后 HbA_{1c} 未达标的患者应及时启动三联治疗, 即在原方案基础上加用另一种作用机制不同的降糖药。既往 2 项 Meta 分析和 8 项 RCT 结果显示, 对于二甲双胍+DPP-4i 控制不佳 ($\text{HbA}_{1c} \geq 7.0\%$) 的

T2DM 患者, 与二甲双胍+DPP-4i 相比, 在二甲双胍+DPP-4i 基础上添加 SGLT2i 血糖控制更优, 第 12~26 周 HbA_{1c} 较基线下降 $0.65\% \sim 1.4\%$, 血糖达标率为 $35.5\% \sim 90\%$; 对于二甲双胍+SGLT2i 血糖控制不佳 ($\text{HbA}_{1c} \geq 7.0\%$) 的 T2DM 患者, 与二甲双胍+SGLT2i 相比, 在二甲双胍+SGLT2i 基础上添加 DPP-4i 血糖控制更优, 第 12~24 周 HbA_{1c} 较基线下降 $0.36\% \sim 0.86\%$, 血糖达标率为 $32.1\% \sim 66.7\%$; 第 52 周降糖效果仍可维持稳定^[18-27]。此外, RCT 结果表明, 与二甲双胍+DPP-4i/SGLT2i 相比, 二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联方案可为二甲双胍+DPP-4i/SGLT2i 疗效不佳的 T2DM 患者带来更多的 β 细胞功能[稳态模型评估胰岛 β 细胞功能 (homeostasis model assessment for β -cell function, HOMA- β) 指数较基线提高 15.6]、胰岛素敏感性[稳态模型评估胰岛素抵抗 (homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) 指数较基线降低 1.4]、体重(较基线降低 $1.8 \sim 2.8$ kg)、收缩压[较基线降低 $3.6 \sim 4.9$ mmHg ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)]和舒张压(较基线

表 2 二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联方案临床应用主要推荐意见汇总

序号	推荐内容	证据级别	推荐强度
1	二甲双胍+DPP-4i/二甲双胍+SGLT2i 二联降糖治疗 3 个月后, $\text{HbA}_{1c} \geq 7.0\%$ 的 T2DM 患者应尽早添加 SGLT2i 或 DPP-4i, 即二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联方案	A 级	强推荐 (同意率: 100%)
2	对于足量二甲双胍单药治疗 3 个月后, $\text{HbA}_{1c} \geq 7.5\%$ 的 T2DM 患者建议添加 SGLT2i 和 DPP-4i	A 级	推荐 (同意率: 87%)
3	对于 $\text{HbA}_{1c} \geq 9.0\%$ 或高于目标值 1.5% 的新诊断 T2DM 患者, 可考虑初始启用二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联方案, 以更快速持久地控制血糖	A 级	推荐 (同意率: 90%)
4	对于 $7.5\% \leq \text{HbA}_{1c} < 9.0\%$ 的新诊断 T2DM 患者, 综合考量有效性、安全性、持久性和降糖外获益后, 建议部分患者可初始启动二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联治疗, 血糖达标后根据临床需求决定是否降阶梯治疗	C 级	推荐 (同意率: 87%)
5	对于高剂量二甲双胍 ($\geq 1\,500 \text{ mg/d}$) 不耐受和(或) HbA_{1c} 未达标的 T2DM 患者, 为改善血糖控制和(或)提高耐受性, 可考虑转换为中低剂量二甲双胍 ($\leq 1\,000 \text{ mg/d}$) 联合 DPP-4i 和 SGLT2i 三联方案	A 级	强推荐 (同意率: 94%)
6	对于二甲双胍+胰岛素治疗后 HbA_{1c} 已达标且胰岛功能尚好的 T2DM 患者, 为保证降糖疗效并减少低血糖风险和(或)改善体重管理, 建议转换为二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联方案	A 级	强推荐 (同意率: 94%)
7	对于使用二甲双胍+磺脲类药物的老年或合并超重/肥胖的 T2DM 患者, 为减少低血糖风险和(或)改善体重管理, 建议转换为二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联方案	A 级	强推荐 (同意率: 94%)
8	对于二甲双胍+GLP-1RA 治疗后 HbA_{1c} 已达标且不合并 ASCVD 的 T2DM 患者, 如存在不耐受或为简化治疗方案, 可考虑转换为二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 口服药物三联方案, 以达到相当的降糖疗效及代谢指标控制	A 级	强推荐 (同意率: 97%)
9	已使用其他三联方案的 T2DM 患者, 因改善血糖控制、心肾获益、低血糖风险或减重需求, 酌情考虑更换为二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联方案; 其他三联方案包括二甲双胍+DPP-4i+磺脲类药物等	C 级	强推荐 (同意率: 100%)
10	住院高血糖患者完成短期胰岛素强化治疗后需接受院外降糖治疗时, 若病程短、体重指数高且胰岛功能尚好, 可酌情考虑转换为二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联方案, 有助于维持长期血糖控制并改善胰岛功能	E 级	强推荐 (同意率: 93%)
11	FDC 制剂可以简化治疗方案并提高治疗依从性。使用二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联方案时, 推荐选用以下 FDC 制剂组合形式: 二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联 FDC 制剂、二甲双胍+DPP-4i 二联 FDC 制剂联合 SGLT2i、二甲双胍+SGLT2i 二联 FDC 制剂联合 DPP-4i	A 级	强推荐 (同意率: 100%)

注: DPP-4i 为二肽基肽酶 IV 抑制剂; SGLT2i 为钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂; HbA_{1c} 为糖化血红蛋白; T2DM 为 2 型糖尿病; GLP-1RA 为胰高糖素样肽-1 受体激动剂; ASCVD 为动脉粥样硬化性心血管疾病; FDC 为固定剂量复方。本共识根据 2025 年美国糖尿病学会分级方法, 证据由高到低依次分为 A、B、C、E 共 4 个级别; 根据德尔菲法专家意见决策推荐强度: 强推荐(同意率 $>90\%$)、推荐(同意率 $75\% \sim 90\%$)、未达成共识(同意率 $<75\%$)

降低 1.5~2.2 mmHg)改善等降糖外获益^[24-26, 28]。

安全性方面,该三联方案未报告严重低血糖事件。一项基于匈牙利国家健康保险基金数据库的真实世界研究($n=84\,915$)结果显示,与 DPP-4i 转换为 SGLT2i 相比,在 DPP-4i 基础上添加 SGLT2i 可降低 T2DM 患者的全因死亡风险 54% ($HR=0.46$, 95%CI 0.31~0.67),降低心血管复合终点(非致死性心肌梗死、卒中和全因死亡)风险 36% ($HR=0.64$, 95%CI 0.49~0.83),降低 SGLT2i 相关下肢截肢风险 37% ($HR=0.63$, 95%CI 0.36~1.10)^[29]。该结果提示,二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 可能有助于降低 T2DM 患者的全因死亡风险和大血管及微血管并发症风险。

临床问题 2 足量二甲双胍单药治疗 3 个月, HbA_{1c} 未达标的 T2DM 患者是否启用二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联方案?

推荐意见 2 对于足量二甲双胍单药治疗 3 个月, HbA_{1c} $\geq 7.5\%$ 的 T2DM 患者建议添加 SGLT2i 和 DPP-4i [证据级别: A 级; 推荐强度: 推荐 (同意率: 87%)]

证据支持 一项为期 24 周的 RCT 结果显示 ($n=778$), 在二甲双胍 ($\geq 1\,500$ mg/d) 单药控制不佳 (基线 HbA_{1c} 7.5%~10.5%) 的 T2DM 患者中, 二甲双胍+恒格列净 (SGLT2i)+瑞格列汀 (DPP-4i) 三联方案与单一添加恒格列净或瑞格列汀的二联方案相比, HbA_{1c} 降幅 (分别为 1.54%、0.95% 和 0.98%) 更大, 血糖达标率 (分别为 56.4%、24.4% 和 27.1%) 更高; 安全性方面, 该三联方案与二联方案的低血糖发生率分别为 7.7%、3.2% 和 2.6%, 且均未报告严重低血糖事件^[9]。一项 Meta 分析和 7 项 RCT 结果表明, 在二甲双胍单药控制不佳 (基线 HbA_{1c} 7.0%~12.0%) 的 T2DM 患者中, 二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联方案与二甲双胍+SGLT2i/DPP-4i 二联方案相比, 可使第 16~26 周的 HbA_{1c} 降幅进一步提高 0.27%~0.65%, 血糖达标率提高 17.3%~36.2%, 且该降糖效果在第 52 周仍可维持; 同时可改善 β 细胞功能 (HOMA- β 指数较基线提高 26.4)、体重 (较基线降低 1.1~3.0 kg)、收缩压 (较基线降低 1.9~4.7 mmHg) 和舒张压 (较基线降低 1.0~2.2 mmHg) 等代谢指标^[9, 30-36]。因此, 已接受二甲双胍 ($\geq 1\,500$ mg/d) 单药治疗 3 个月, HbA_{1c} $\geq 7.5\%$, 添加 SGLT2i 和 DPP-4i 的三联方案能够实现快速且长期

良好血糖管理。

临床问题 3 血糖水平较高的新诊断 T2DM 患者初始启用三联方案还是阶梯方案?

推荐意见 3 对于 HbA_{1c} $\geq 9.0\%$ 或高于目标值 1.5% 的新诊断 T2DM 患者, 可考虑初始启用二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联方案, 以更快速持久地控制血糖 [证据级别: A 级; 推荐强度: 推荐 (同意率: 90%)]

证据支持 新诊断 T2DM 患者基线 HbA_{1c} 水平与微血管及大血管事件和死亡风险增加等长期不良结局密切相关^[5]。早期强化血糖控制有助于降低大血管事件和微血管病变风险。一项回顾性单队列研究 ($n=53$) 显示, 在基线 HbA_{1c} $\geq 9.0\%$ 的新诊断 T2DM 患者中 (基线空腹 C 肽 2.7 ng/ml、空腹胰岛素 8.3 μ U/ml), 初始二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联治疗 4 个月后, HbA_{1c} 明显下降 (由基线 12.2% 降至 6.3%), 同时血压、HOMA-IR 指数、HOMA- β 指数、身体成分及其他代谢指标明显改善^[37]。美国糖尿病学会《糖尿病诊疗标准 (2025 版)》建议, 基线 HbA_{1c} 高于目标值 1.5% (健康状态良好的患者目标值设为 HbA_{1c} $< 6.5\%$, 大多数成年人目标值设为 HbA_{1c} $< 7.0\%$) 的新诊断 T2DM 患者, 应考虑初始联合应用降糖药治疗。一项 RCT 结果显示 ($n=105$), 对于基线 HbA_{1c} 8.0%~11.0% 的新诊断 T2DM 患者, 初始二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联方案 2 年内可持续控制血糖, 与传统逐步添加治疗相比, HbA_{1c} 降幅相似 (分别为 2.56% 和 2.75%), 达标 (HbA_{1c} $< 6.5\%$) 中位时间更短 (分别为 2.88 和 3.19 个月), “血糖控制、耐受性和安全性”复合终点达标率更高 (分别为 39.0% 和 17.1%), “低血糖、体重增加或因不良事件导致的停药”发生率更低 (分别为 16.7% 和 62.0%)^[38]。

临床问题 4 非高基线 HbA_{1c} ($< 9.0\%$) 的新诊断 T2DM 患者是否启用三联方案?

推荐意见 4 对于 $7.5\% \leq \text{HbA}_{1c} < 9.0\%$ 的新诊断 T2DM 患者, 综合考量有效性、安全性、持久性和降糖外获益后, 建议部分患者可初始启动二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联治疗, 血糖达标后根据临床需求决定是否降阶梯治疗 [证据级别: C 级; 推荐强度: 推荐 (同意率: 87%)]

证据支持 2023 年《美国临床内分泌医师学会共识声明:2 型糖尿病综合管理方案》建议, $\text{HbA}_{1c} \geq 7.5\%$ 的新诊断 T2DM 患者可考虑早期二联治疗^[39]。VERIFY 研究显示,在新诊断 T2DM 患者(基线 HbA_{1c} 6.7%)中,维格列汀与二甲双胍早期联合治疗在血糖早期达标及长期维持方面优于序贯药物治疗^[40]。现有证据表明,对于非高基线 HbA_{1c} 的新诊断 T2DM 患者,初始三联治疗可实现长期血糖控制和代谢参数改善且安全性良好。一项前瞻性单队列研究纳入 170 例基线 $\text{HbA}_{1c} \geq 7.5\%$ 且无严重高血糖症状的新诊断 T2DM 患者,评估初始二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联方案疗效,及序贯二甲双胍+DPP-4i/SGLT2i 二联方案或维持二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联方案的临床结局^[41]。结果显示,初始三联方案治疗 12 个月后,72.5% 的患者实现血糖达标($\text{HbA}_{1c} < 7.0\%$),血糖控制可维持长达 24 个月,且无严重不良事件发生。与基线相比,初始三联方案治疗 12 个月可改善 β 细胞功能(HOMA- β 指数由 25.3 提高至 55.4,空腹胰岛素水平由 $9.0 \mu\text{U/ml}$ 降至 $8.1 \mu\text{U/ml}$,空腹 C 肽由 3.0 ng/ml 降至 2.6 ng/ml)、胰岛素敏感性(HOMA-IR 指数由 5.1 降至 2.5)、身体成分和代谢状况(血脂水平、肝酶和肾脏保护);此外,初始三联方案治疗 12 个月后根据血糖控制良好及医师判断,患者降阶为二甲双胍+DPP-4i/SGLT2i 二联方案治疗后,血糖控制效果仍能得到长期维持^[41]。因此,对于 $\text{HbA}_{1c} \geq 7.5\%$ 的非高基线新诊断 T2DM 患者,初始二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联方案亦是可行选择,血糖达标后根据临床需求及综合因素考量决定降阶梯治疗。

临床问题 5 高剂量二甲双胍($\geq 1500 \text{ mg/d}$)不耐受或 HbA_{1c} 未达标时,是否转换为中低剂量二甲双胍($\leq 1000 \text{ mg/d}$)联合降糖方案?

推荐意见 5 对于高剂量二甲双胍($\geq 1500 \text{ mg/d}$)不耐受和(或) HbA_{1c} 未达标的 T2DM 患者,为改善血糖控制和(或)提高耐受性,可考虑转换为中低剂量二甲双胍($\leq 1000 \text{ mg/d}$)联合 DPP-4i 和 SGLT2i 三联方案[证据级别:A 级;推荐强度:强推荐(同意率:94%)]

证据支持 二甲双胍的推荐剂量范围为 $500 \sim 2550 \text{ mg/d}$,并采用“小剂量起始、逐渐加量”的用药策略。在 $500 \sim 2000 \text{ mg/d}$ 剂量范围内,二甲双胍的

降糖效果与剂量呈正相关。然而,高剂量二甲双胍往往伴随显著的胃肠道不良反应,导致不少患者无法耐受。既往 4 项 RCT 结果表明,对于高剂量二甲双胍($\geq 1500 \text{ mg/d}$)不耐受或血糖控制不佳($\text{HbA}_{1c} 8.0\% \sim 11.0\%$)的 T2DM 患者,中低剂量二甲双胍($\leq 1000 \text{ mg/d}$)联合 DPP-4i 与 SGLT2i 的固定剂量复方(fix-dose combination, FDC)制剂可使 HbA_{1c} 降低 $1.45\% \sim 1.73\%$,血糖达标率提高至 $27.5\% \sim 54\%$,且安全性良好^[42-45]。

临床问题 6 二甲双胍+胰岛素治疗已达到血糖控制目标时,是否建议转换为二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 口服药物三联方案?

推荐意见 6 对于二甲双胍+胰岛素治疗后 HbA_{1c} 已达标且胰岛功能尚好的 T2DM 患者,为保证降糖疗效并减少低血糖风险和(或)改善体重管理,建议转换为二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联方案[证据级别:A 级;推荐强度:强推荐(同意率:94%)]

证据支持 一项为期 52 周的 3b 期 RCT($n=643$)在二甲双胍血糖控制不佳($\text{HbA}_{1c} 8.0\% \sim 12.0\%$)的患者中,评估了二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 或二甲双胍+胰岛素治疗的疗效和安全性。结果显示,与甘精胰岛素组相比,二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 组 HbA_{1c} 降幅(分别为 1.5% 和 1.3%)和体重变化(分别为降低 1.8 kg 和增加 2.8 kg)更明显,低血糖事件发生率(分别为 28.7% 和 46.1%)更低^[46]。另一项为期 12 个月的小规模 2b 期 RCT($n=33$)显示,在内源性胰岛素产生尚可(非胰岛素依赖阶段)的隐匿性自身免疫性糖尿病患者中,二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 组 β 细胞功能不劣于二甲双胍+甘精胰岛素组(2 h 混合餐刺激的 C 肽曲线下面积分别为 152.0 和 $122.2 \text{ ng} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$, $P=0.0087$);二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 组体重指数(body mass index, BMI)变化更明显(分别为降低 0.4 kg/m^2 和增加 0.4 kg/m^2),血糖控制和低血糖发生率两组间未见差异^[47]。二甲双胍与胰岛素联合使用是一种可行的短期治疗选择,能快速实现血糖控制,但会增加低血糖发生和体重上升风险,并且患者胰岛素注射依从性不足可能影响长期临床疗效。一项小规模探索性治疗前后对照研究($n=80$)表明,在二甲双胍+DPP-4i 控制不佳($\text{HbA}_{1c} > 7\%$)的 T2DM 患者中,口服降糖药三联方案与口服降糖药联合预

混胰岛素方案相比, HbA_{1c} 降幅相似(分别为 1.2% 和 0.9%), 但低血糖事件发生率更低(分别为 7.5% 和 47.5%)^[48]。因此, 对于二甲双胍+胰岛素治疗后已达标的患者, 可选择二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 作为长期降糖方案。

临床问题 7 T2DM 患者已使用二甲双胍+磺脲类药物药物治疗时, 是否转换为二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联方案?

推荐意见 7 对于使用二甲双胍+磺脲类药物的老年或合并超重/肥胖的 T2DM 患者, 为减少低血糖风险和(或)改善体重管理, 建议转换为二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联方案[证据级别: A 级; 推荐强度: 强推荐(同意率: 94%)]

证据支持 磺脲类药物属于胰岛素促泌剂, 主要通过刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素发挥降糖作用, 适用于 β 细胞功能较好的患者。二甲双胍+磺脲类药物可导致低血糖风险增加和体重上升, 在老年患者等低血糖风险高、肝肾功能不全及合并超重/肥胖患者中使用时应尤为注意。一项 RCT 纳入 382 例二甲双胍控制不佳(HbA_{1c} 7.5%~10.5%)的 T2DM 患者, 评估二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 和二甲双胍+磺脲类药物的疗效与安全性。患者基线特征为平均年龄 56.1 岁, 病程 7.8 年和 BMI 32.3 kg/m²^[49]。结果显示, 二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 在长期疗效与安全性方面较二甲双胍+磺脲类药物更优: 第 156 周, HbA_{1c}<7.0% 的达标率更高(分别为 21.4% 和 11.7%), 血糖达标且无低血糖的患者比例更高(分别为 16.7% 和 3.2%), 胰岛素强化治疗需求更低(分别为 37.0% 和 55.6%), 并且低血糖事件发生率减少(分别为 22.5% 和 47.7%); 代谢获益方面, 二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 组第 122 周肝脏脂肪含量(分别为减少 4.49% 和增加 0.4%)、内脏脂肪组织体积(分别为减少 0.347 L 和增加 0.058 L)、皮下脂肪组织体积(分别为减少 0.431 L 和增加 0.011 L)和体重(分别为减少 4.36 kg 和增加 1.96 kg)改善程度均优于二甲双胍+磺脲类药物组^[49]。另一项 RCT ($n=64$) 显示, 在二甲双胍+DPP-4i 控制不佳(HbA_{1c} 7.0%~9.0%)的 T2DM 患者中, 第 24 周时, 添加 SGLT2i 的三联方案与添加磺脲类药物相比可改善多项代谢指标: 体脂降低(分别为降低 0.7 kg 和增加 0.7 kg)、体重下降(分别为降低 2.0 kg 和增加 1.6 kg)、腹围缩减(分别为减少

2.7 cm 和增加 2.5 cm)、丙氨酸氨基转移酶水平降低(分别为降低 7.0 U/L 和升高 2.8 U/L)和血尿酸水平下降(分别为下降 0.9 和 0.0 mg/dl)^[50]。

临床问题 8 T2DM 患者已使用二甲双胍+胰高糖素样肽-1 受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA)治疗时, 是否转换为二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联方案?

推荐意见 8 对于二甲双胍+GLP-1RA 治疗后 HbA_{1c} 已达标且合并动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)的 T2DM 患者, 如存在不耐受或为简化治疗方式, 可考虑转换为二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 口服药物三联方案, 以达到相当的降糖疗效及代谢指标控制[证据级别: A 级; 推荐强度: 强推荐(同意率: 97%)]

证据支持 一项 RCT 纳入 711 例二甲双胍单药或联合 SGLT2i 控制不佳(HbA_{1c} 7.0%~9.5%)的 T2DM 患者, 随机分配接受口服 GLP-1RA、注射 GLP-1RA 或安慰剂治疗, 背景降糖药物继续使用。结果显示, 第 26 周, 二甲双胍单药或联合 SGLT2i 加用口服 GLP-1RA 的降糖效果非劣于联合注射 GLP-1RA(HbA_{1c} 降幅分别为 1.3% 和 1.1%), 显著优于安慰剂组(0.1%), 且该疗效在第 52 周仍可持续维持^[51]。因此, 对于接受二甲双胍+GLP-1RA 注射剂治疗 HbA_{1c} 已达标的患者, 口服 GLP-1RA 可作为注射剂型的替代选择。但需注意, 注射与口服 GLP-1RA 药物均存在明显的不良反应, 其中口服 GLP-1RA 的胃肠道不良反应(如恶心)发生率高达 20%^[51]。一项网状 Meta 分析纳入 25 项 RCT, 共 14 264 例二甲双胍控制不佳(HbA_{1c}>7.0%)的 T2DM 患者, 比较在二甲双胍基础上添加单药或双药(SGLT2i、DPP-4i 或 GLP-1RA)的疗效。结果显示, 在二甲双胍基础上添加 SGLT2i+DPP-4i 与添加 GLP-1RA 在 HbA_{1c}[分别为 1.21%(95%CI 0.95%~1.48%) 和 0.99%(95%CI 0.64%~1.33%)]、体重[分别为 2.37(95%CI 0.95~1.48) 和 2.16(95%CI 0.97~3.37)kg] 和收缩压[分别为 6.31(95%CI 3.51~9.09) 和 4.80(95%CI 1.94~7.65)mmHg] 的下降幅度均相近^[36]。基于上述证据, 对于不合并 ASCVD 的 T2DM 患者, 在使用二甲双胍+GLP-1RA 注射剂或口服药物治疗存在不耐受或为简化治疗方式, 可考虑转换为二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 口服药物三联方案。

临床问题 9 T2DM 患者已使用其他三联方案治疗时,是否转换为二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联方案? 有哪些其他三联方案?

推荐意见 9 已使用其他三联方案的 T2DM 患者,因改善血糖控制、心肾获益、降低低血糖风险或减重需求,酌情考虑更换为二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联方案;其他三联方案包括二甲双胍+DPP-4i+磺脲类药物等[证据级别:C 级;推荐强度:强推荐(同意率:100%)]

证据支持 一项回顾性研究纳入 123 例双药联合(二甲双胍+DPP-4i、二甲双胍+格列本脲、二甲双胍+艾塞那肽、二甲双胍+胰岛素)控制不佳($HbA_{1c}>7.0\%$)的 T2DM 患者,评估在原方案基础上添加 SGLT2i 的降糖效果。52 周随访结果显示,二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联方案 $HbA_{1c}<7\%$ 的患者比例(约 45%)、空腹血糖降幅(第 52 周总平均变化差异为降低 46.20 mg/dl)和血压改善(收缩压降低 23.82 mmHg、舒张压降低 7.77 mmHg)均优于其他治疗方案,其 HbA_{1c} 降幅仅次于二甲双胍+SGLT2i+胰岛素三联方案(上述三联方案 HbA_{1c} 降幅分别为 0.73%、0.65%、0.70%、0.92%)^[52]。一项登

记数据库研究分析了 66 807 例接受二甲双胍二联或三联降糖治疗的 T2DM 患者的临床结局,包括以下 8 种治疗方案:二甲双胍+DPP-4i、二甲双胍+磺脲类药物、二甲双胍+SGLT2i、二甲双胍+GLP-1RA、二甲双胍+胰岛素、二甲双胍+DPP-4i+磺脲类药物、二甲双胍+SGLT2i+GLP-1RA、二甲双胍+GLP-1RA+胰岛素。结果显示,二甲双胍+GLP-1RA+SGLT2i 在 3 个终点(不良心血管事件、严重低血糖和全因死亡率)的发生风险均低于另外 7 种联合方案,与二甲双胍+磺脲类药物相比,显著降低主要不良心血管事件($HR=0.53$, 95%CI 0.35~0.80)和全因死亡($HR=0.18$, 95%CI 0.11~0.28)发生风险,且无严重低血糖事件报告^[53]。DPP-4i 可升高内源性 GLP-1 水平,与 GLP-1RA 作用机制部分重叠,因此,对于部分患者(例如有减轻注射负担需求),可考虑将 GLP-1RA 替换为 DPP-4i,采用二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联方案。

二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联方案与其他以二甲双胍为基础的口服降糖药物三联方案相比,具有降糖疗效及降糖外获益优势(表 3)。

临床问题 10 住院高血糖患者完成短期胰岛素强化治疗后是否转换为二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联方案?

表 3 以二甲双胍为基础的口服降糖药物三联方案及其作用特点

以 Met 为基础的三联方案	降糖效果 ^a	低血糖风险 ^b	体重变化 ^c	器官保护可能获益 ^d (ASCVD/HF/肾脏)	潜在风险 ^e
Met+DPP-4i+SGLT2i	强且持久 ^[36, 46, 49, 54]	低 ^[54]	减轻 ^[36, 46, 54]	+++ ^[55]	生殖器真菌感染 ^[49, 54, 56]
Met+DPP-4i+SU/GLN	强 ^[57-60]	中等 ^[58-59]	增加 ^[57]	++ ^[58, 61-62]	体重增加 ^[57]
Met+DPP-4i+TZD	中等 ^[63-66]	低 ^[67]	增加 ^[65]	++ ^[61, 66]	体重增加, HF 风险 ^[68]
Met+DPP-4i+AGI	中等 ^[60, 67]	低 ^[60, 69]	减轻 ^[60, 69]	++ ^[61-62, 66]	胃肠道反应 ^[70]
Met+SGLT2i+口服 GLP-1RA	强且持久 ^[71-73]	低 ^[73]	减轻 ^[71-73]	+++ ^[55, 71]	胃肠道反应 ^[72-73]
Met+SGLT2i+SU/GLN	强 ^[74]	中等 ^[74]	无明显变化 ^[74]	+ ^[55]	生殖器真菌感染 ^[75]
Met+SGLT2i+TZD	强 ^[76-77]	低 ^[76-77]	增加 ^[76-77]	+ ^[55]	体重增加, 水肿 ^[76-77]
Met+SGLT2i+AGI	强 ^[78]	低 ^[78]	减轻 ^[78]	+ ^[55]	外阴瘙痒 ^[78]
Met+SU/GLN+口服 GLP-1RA	强且持久 ^[79]	中等 ^[79]	减轻 ^[79]	+ ^[80-81]	胃肠道反应 ^[79]
Met+SU/GLN+TZD	强 ^[64-65, 82]	高 ^[64-65]	增加 ^[64-65, 82-83]	- ^[66]	体重增加, 水肿 ^[83]
Met+SU/GLN+AGI	强 ^[84]	中等 ^[84]	增加 ^[84]	- ^[66]	体重增加 ^[84]

注:Met 为二甲双胍;DPP-4i 为二肽基肽酶 IV 抑制剂;SGLT2i 为钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂;SU 为磺脲类;GLN 为格列奈类;TZD 为噻唑烷二酮类;AGI 为 α -糖苷酶抑制剂;GLP-1RA 为胰高糖素样肽-1 受体激动剂;ASCVD 为动脉粥样硬化性心血管疾病;HF 为心力衰竭

^a降糖效果:“强”表示降糖效果优效于双联方案,且优效或非劣效于其他降糖方案;“中等”表示降糖效果优效于双联方案或非劣效于其他降糖方案;“持久”表示维持降糖效果至少 ≥ 52 周

^b低血糖风险:“低”表示显著降低低血糖风险或未报告严重或症状性低血糖;“中等”表示未显著增加低血糖风险;“高”表示显著增加低血糖风险,均相较于双联方案或其他降糖方案

^c体重变化:“增加”表示体重显著增加;“无变化”表示体重未发生显著变化;“减轻”表示体重显著减轻,均相较于双联方案或其他降糖方案

^d器官保护可能获益:“+++”同时有两药联合获益及单药获益;“++”两药联合获益;“+”单药获益;“-”无证据或有害

^e潜在风险:表示发生率明显高于对照组的不良事件

推荐意见 10 住院高血糖患者完成短期胰岛素强化治疗后需接受院外降糖治疗时,若病程短、BMI 高且胰岛功能尚好,可酌情考虑转换为二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联方案,有助于维持长期血糖控制并改善胰岛功能[证据级别:E 级;推荐强度:强推荐(同意率:93%)]

证据支持 短期胰岛素强化治疗(short-term intensive insulin therapy, SIIT)是指在生活方式干预的基础上,通过每日多次皮下注射胰岛素或使用胰岛素泵持续皮下胰岛素输注,以使血糖快速达标的一种治疗方法,通常需要住院完成。在院内完成规定疗程的 SIIT 后,可根据患者具体情况转换为简便易行的院外治疗方案,以实现长期的血糖控制。根据《2 型糖尿病短期胰岛素强化治疗专家共识(2021 年版)》^[85],对于接受 SIIT 后未能诱导长期缓解的新诊断 T2DM 患者,后续院外治疗优选以二甲双胍为基础的单药或联合降糖方案。一项在中国 10 家医院开展的 RCT 纳入 412 例伴有严重高血糖($HbA_{1c} \geq 8.5\%$)且 BMI 为 22.0~35.0 kg/m²的新诊断 T2DM 患者。所有患者在完成 2~3 周 SIIT 后,随机转为二甲双胍+DPP-4i、单用 DPP-4i、单用二甲双胍、单纯生活方式指导(对照组)治疗^[86]。48 周的随访显示,二甲双胍+DPP-4i 组 $HbA_{1c} < 7.0\%$ 达标率显著高于对照组(分别为 80% 和 60%, $OR=2.78$, 95%CI 1.37~5.65), HbA_{1c} 降幅更大(分别为 4.8% 和 4.2%, $P<0.001$);同时,该组 β 细胞功能指标胰岛素分泌敏感性指数-2 比对照组更高(分别为 345.7 和 265.4, $P=0.009$)。现有大量证据表明,二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联方案的降糖疗效优于二甲双胍+DPP-4i/SGLT2i 二联方案,且安全性良好。因此,对于 SIIT 后继续接受院外降糖治疗的新诊断 T2DM 患者,二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 可作为后续治疗的一种选择。此外,若患者在 SIIT 前已接受口服降糖药治疗,且病程短、BMI 高、胰岛功能尚好,部分可在 SIIT 后恢复对口服药的敏感性,继续维持原有降糖方案。故对于原先已使用二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 治疗的患者,SIIT 结束后仍可考虑继续使用三联方案。

临床问题 11 使用二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联方案时,是否选择其 FDC 制剂形式?

证据支持 FDC 制剂指将不同作用机制的两

推荐意见 11 FDC 制剂可以简化治疗方案并提高治疗依从性。使用二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联方案时,推荐选用以下 FDC 制剂组合形式:二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联 FDC 制剂、二甲双胍+DPP-4i 二联 FDC 制剂联合 SGLT2i、二甲双胍+SGLT2i 二联 FDC 制剂联合 DPP-4i[证据级别:A 级;推荐强度:强推荐(同意率:100%)]

种或两种以上药物的固定剂量组合成一片药片。其核心优势为:(1)与大剂量单一疗法相比,疗效更佳;(2)与大剂量单一疗法相比,不良事件风险更低;(3)简化用药方案;(4)提高治疗依从性;(5)克服临床惰性,特别是针对联合治疗延迟的患者;(6)具有成本效益优势,减少经济负担。其可能局限性为:(1)单个成分的剂量调整灵活性受限;(2)难以将不良事件归咎于特定成分。在临床实践中应仔细考虑这些优势和局限性,以确保安全有效地使用 FDC 制剂^[87]。

FDC 制剂上市前需通过生物等效性试验证实其与各单方制剂自由联合方案的等效性^[88]。二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联 FDC 制剂已被证实与自由联合方案均具有生物等效性^[89-90]。目前中国已上市的二甲双胍+DPP-4i、二甲双胍+SGLT2i、二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 的 FDC 制剂见表 4。

既往 3 项关键 3 期临床试验证实,对于二甲双胍单药控制不佳(HbA_{1c} 8.0%~11.0%)的 T2DM 患者,与二甲双胍+DPP-4i/SGLT2i 二联方案相比,二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联 FDC 制剂可提高降糖效果:二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联 FDC 制剂治疗第 16 周 HbA_{1c} 降幅(1.45%~1.73%)高于二甲双胍+DPP-4i 二联 FDC 制剂(1.00%~1.33%)和二甲双胍+DPP-4i 自由联合方案(1.28%), $HbA_{1c} < 7\%$ 达标率(38.5%~54%)也高于二联 FDC 制剂(29.9%)和自由联合方案(12.8%)^[43-45]。一项前瞻性、单队列、IV 期研究共纳入 215 例二甲双胍+DPP-4i/SGLT2i 二联治疗疗效不佳($HbA_{1c} \geq 8\%$)的 T2DM 患者,评估二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联 FDC 制剂的有效性和安全性,结果显示,治疗第 24 周, HbA_{1c} 较基线下降 2.0%, $HbA_{1c} < 7\%$ 达标率为 45.1%^[91]。此外,二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联 FDC 制剂在上述临床试验中安全性良好,没有药物相关严重不良事件或严重低血糖事件发生。

研究表明,血糖控制效果与口服降糖药物的治

表 4 中国已上市的二甲双胍+DPP-4i/SGLT2i 二联或三联 FDC 制剂及其成分规格

FDC 制剂种类	成分规格
二甲双胍+SGLT2i	
恒格列净二甲双胍缓释片	恒格列净 5 mg+二甲双胍 500/1 000 mg
达格列净二甲双胍缓释片	达格列净 10 mg+二甲双胍 1 000 mg
恩格列净二甲双胍片	恩格列净 5 mg+二甲双胍 500 mg 恩格列净 12.5 mg+二甲双胍 1 000 mg
二甲双胍+DPP-4i	
瑞格列汀二甲双胍片	瑞格列汀 50 mg+二甲双胍 850/1 000 mg
西格列汀二甲双胍片	西格列汀 50 mg+二甲双胍 500/850 mg
沙格列汀二甲双胍缓释片	沙格列汀 5 mg+二甲双胍 500/1 000 mg 沙格列汀 2.5 mg+二甲双胍 1 000 mg
利格列汀二甲双胍片	利格列汀 2.5 mg+二甲双胍 500/850 mg
维格列汀二甲双胍片	维格列汀 50 mg+二甲双胍 850/1 000 mg
二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i	
恒格列净瑞格列汀二甲双胍缓释片	恒格列净 10 mg+瑞格列汀 100 mg+二甲双胍 1 000 mg 恒格列净 5 mg+瑞格列汀 50 mg+二甲双胍 750 mg

注:FDC为固定剂量复方;SGLT2i为钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂;DPP-4i为二肽基肽酶IV抑制剂

疗依从性相关,治疗依从性每增加 10% 可降低 HbA_{1c} 约 0.1%^[92]。目前已有大量研究证实,FDC 制剂对药物依从性有积极影响,有望改善血糖控制效果,进而降低糖尿病并发症风险和减轻经济负担。一项针对 2017 至 2020 年德国 T2DM 患者的管理数据分析显示,尽管 FDC 制剂在短期内增加了糖尿病特异性药物费用支出,但这一增长并未导致总医疗成本支出的显著增加。从患者视角来看,FDC 制剂治疗可能是更优选择,因为其显著降低了自付费用^[93]。降糖药物支出增加的潜在原因可能是患者依从性提高或自付费用转移至支付方^[93]。另外,数项基于美国或意大利的处方索赔数据研究结果普遍支持 FDC 制剂相较于自由剂量组合在降低总体医疗成本和糖尿病相关成本方面的优势^[93]。当前的经济效益研究主要来源欧美国家,尚缺乏针对中国 T2DM 患者的 FDC 制剂经济效益证据,尤其是以二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 为核心的三联或二联 FDC 制剂的成本效益分析。

二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联方案注意事项

一、安全性与禁忌证

二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联方案的整体不良反应发生率与二甲双胍单药或二甲双胍+DPP-4i/SGLT2i 二联方案相当,极少出现严重低血糖,且各组分药代动力学特性互不影响。

对二甲双胍、DPP-4i 或 SGLT2i 任一成分存在禁忌证者,严格禁止使用该三联方案(包括 FDC 制

剂)。其中二甲双胍常见不良反应为恶心、呕吐、腹泻、腹痛和食欲不振等胃肠道反应,多数患者可自行缓解。二甲双胍禁止用于存在严重肝、肾功能不全;严重感染或外伤、外科大手术、低血压和缺氧;未纠正的维生素 B12、叶酸缺乏;酮症酸中毒、乳酸性酸中毒等急性代谢性酸中毒;急性或失代偿性心力衰竭(heart failure, HF)等情况。

DPP-4i 常见不良反应为上呼吸道感染、鼻咽炎和头痛。严重超敏反应(如血管性水肿、剥脱性皮肤损害等)和大疱性类天疱疮偶有临床报道,用药期间需警惕。若怀疑患者出现胰腺炎,应停止使用。此外,对有 HF 危险因素的患者,沙格列汀可能增加 HF 住院的风险,使用沙格列汀治疗期间应密切监测心功能,如出现 HF,应停用含沙格列汀的三联方案。

SGLT2i 常见不良反应为泌尿生殖系统感染和血容量不足。用药期间建议患者适当增加饮水量、注意会阴部清洁,出现泌尿生殖系统感染时需暂停用药。血容量不足和血压偏低的患者应谨慎使用。血糖正常性酮症酸中毒虽罕见,但生酮饮食的患者需高度警惕,发生代谢性酸中毒(包括糖尿病酮症酸中毒)时,应避免使用。

二、特殊人群的应用

1. 肝功能不全者:肝功能严重受损会明显限制乳酸的清除能力。当血清转氨酶超过正常上限值的 3 倍或伴有严重肝功能不全时,不推荐使用二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i。在轻、中度肝功能受损的患者中使用该三联方案的剂量调整方法见表 5。需

表 5 二甲双胍/DPP-4i/SGLT2i 在肝肾功能不全患者降糖治疗中的剂量调整

药物种类	肝功能不全				肾功能不全[eGFR,ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹]			
	轻度	中度	重度	肝酶超过正常上限值 3 倍	eGFR≥60	45≤eGFR<60	30≤eGFR<45	eGFR<30
二甲双胍	无需调整	无需调整	避免使用	避免使用	无需调整	减少剂量	禁用	禁用
SGLT2i								
恒格列净	无需调整	减量至 5 mg	减量至 5 mg	NA	无需调整	无需调整	无需调整	不建议使用
达格列净	无需调整	无需调整	NA	NA	无需调整	无需调整	不建议使用	禁用
卡格列净	无需调整	无需调整	不推荐使用	NA	无需调整	剂量限制 为 100 mg/d	剂量限制 为 100 mg/d	不建议起始
恩格列净	无需调整	无需调整	不推荐使用	NA	无需调整	无需调整	无需调整	不建议使用
艾托格列净	无需调整	无需调整	不推荐使用	NA	无需调整	无需调整	不建议使用	禁用
加格列净	NA	NA	NA	NA	无需调整	NA	NA	禁用
DPP-4i								
瑞格列汀	无需调整	NA	NA	NA	无需调整	剂量减半	剂量减半	不建议使用
替格列汀	无需调整	无需调整	NA	NA	无需调整	无需调整	无需调整	无需调整
考格列汀	无需调整	NA	NA	NA	无需调整	无需调整	无需调整	无需调整
西格列汀	无需调整	无需调整	NA	NA	无需调整	无需调整	剂量减半	剂量减至 1/4
沙格列汀	无需调整	无需调整	无需调整	无需调整	无需调整	无需调整	剂量减半	剂量减半
维格列汀	避免使用	避免使用	避免使用	避免使用	无需调整	剂量减半	剂量减半	剂量减半
利格列汀	无需调整	无需调整	无需调整	无需调整	无需调整	无需调整	无需调整	无需调整
阿格列汀	肝功能检验结果异常者使用应慎重				无需调整	剂量减半	剂量减半	剂量减至 1/4

注:DPP-4i 为二肽基肽酶Ⅳ抑制剂;SGLT2i 为钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂;NA 为尚无信息可提供

依据肝功能调整单组分剂量时,不适合使用 FDC 制剂。

2. 肾功能不全者:治疗前建议先评估肾功能,肾功能正常者每年至少检查 1 次肾功能,肾功能下降并趋于中度肾功能不全者,建议每年检查 2~4 次肾功能。估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)≥60 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹时,无需调整剂量;45 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹≤eGFR<60 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹时,二甲双胍及部分种类 DPP-4i、SGLT2i 需调整剂量;eGFR<45 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹时禁止使用(表 5)。需依据肾功能调整单组分剂量时,不适合使用 FDC 制剂。

3. 老年患者:《中国老年糖尿病诊疗指南(2024 版)》将二甲双胍、DPP-4i 和 SGLT2i 列为老年 T2DM 患者的一级推荐降糖药物^[94]。SGLT2i 是合并 ASCVD 或高危因素、HF 和(或)慢性肾脏病的老年 T2DM 患者的首选用药^[94]。老年糖尿病患者常伴多病共存,多重用药(同时使用≥5 种药物)较为常见,易增加药物相互作用风险,影响降糖效果并增加低血糖风险。老年患者低血糖感知和耐受性较差,应优先使用低血糖风险较小的降糖方案(例如二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i),同时选择简便、依从性高的药物(例如 FDC 制剂),以降低多重用药相关风险。此外,二甲双胍可能增加老年糖尿病患者维

生素 B12 缺乏风险,老年患者使用二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 期间应定期监测维生素 B12 水平^[95]。

4. 体重过低者:SGLT2i 具有中等强度的减重作用。因此,体重过低者(BMI<18.5 kg/m²)应谨慎使用二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i(包括 FDC 制剂)治疗。

5. 其他特殊人群:尚缺乏妊娠期/哺乳期妇女、18 岁以下儿童和青少年患者中二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i(包括 FDC 制剂)治疗相关临床数据,建议上述人群慎用。饮酒期间使用二甲双胍或 SGLT2i 可能增加酮症酸中毒风险,酗酒者应避免使用二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i。

三、其他注意事项

围手术期使用 SGLT2i 有正常血糖的酮症酸中毒发生风险,建议术前 3~4 d 停用二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i(包括 FDC 制剂)治疗,术后经评估患者恢复进食且肾功能稳定后可重启术前用药方案(表 5)。此外,对于需接受血管内碘对比剂检查的患者,因对比剂肾病可能增加二甲双胍蓄积及乳酸性酸中毒风险,应在造影前停用二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i(包括 FDC 制剂)治疗,检查后至少 48 h 且肾功能稳定后方可恢复用药。

总结与展望

T2DM 的病理生理机制复杂,临床实践中实现长期持久的血糖控制仍面临挑战。当前治疗理念更倾向于“追求治疗成功”的主动策略,即通过多药联合、早期联合干预实现血糖持久达标、代谢综合获益及远期并发症风险降低。本共识推荐将二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联方案作为覆盖 T2DM 全程管理的重要选择,其适用场景包括:新诊断患者(尤其基线 HbA_{1c} 较高者)的早期强化治疗、单药或二联治疗未达标患者的优化升级、高剂量二甲双胍不耐受患者的替代治疗、胰岛素强化治疗后的序贯简化治疗,以及其他联合方案未达标患者的转换治疗(附录 1,2;扫描本文首页二维码可查阅)。此外,FDC 制剂可整合多重病理生理机制、简化用药方案和提高治疗依从性,已成为糖尿病管理的重要趋势。然而,FDC 制剂在中国人群中的卫生经济学价值仍待明确,需基于本土流行病学特征和医疗支付体系开展研究,为政策制定与临床决策提供依据。未来仍需进一步探索该三联方案的长期心血管和肾脏结局获益、精准适用人群,以及对认知功能、非酒精性脂肪性肝病等新兴结局的影响。临床实践中,医师应在综合评估患者特征、获益与风险及治疗偏好的基础上选择二甲双胍+DPP-4i+SGLT2i 三联方案,以实现患者治疗获益最大化。

共识指导专家:

郭立新 北京医院
肖新华 北京协和医院
周智广 中南大学湘雅二医院

共识执笔者:

于 淼 北京协和医院
王 彤 中国人民解放军第三〇五医院
徐 春 中国人民解放军总医院第三医学中心

共识制订专家(按照姓氏拼音排序):

毕 艳 南京大学医学院附属鼓楼医院
陈 宏 南方医科大学珠江医院
陈树春 河北省人民医院
杜建玲 大连医科大学附属第一医院
高 凌 武汉大学人民医院
郭立新 北京医院
侯新国 山东大学齐鲁医院
姬秋和 西安国际医学中心医院
蒋 升 新疆医科大学第一附属医院
李益明 复旦大学附属华山医院
刘东方 重庆医科大学附属第二医院
刘师伟 山西白求恩医院

鲁 瑾 海军军医大学第一附属医院
潘 琦 北京医院
乔 虹 哈尔滨医科大学附属第二医院
秦贵军 郑州大学第一附属医院
秦 洁 山西省人民医院
全会标 海南省人民医院
时立新 贵黔国际总医院
王 广 首都医科大学附属北京朝阳医院
王 清 吉林大学中日联谊医院
王 彤 中国人民解放军第三〇五医院
温俊平 福州大学附属省立医院
武晓泓 浙江省人民医院
向光大 中国人民解放军中部战区总医院
肖建中 北京清华长庚医院
肖新华 北京协和医院
谢晓敏 银川市第一人民医院
徐 春 中国人民解放军总医院第三医学中心
徐玲玲 南方医科大学深圳医院
徐 勇 西南医科大学附属医院
薛耀明 南方医科大学南方医院
严 励 中山大学孙逸仙纪念医院
杨 涛 江苏省人民医院
杨 雁 华中科技大学同济医学院附属同济医院
于 淼 北京协和医院
赵 冬 首都医科大学附属北京潞河医院
周智广 中南大学湘雅二医院

共识方法学专家:

康德英 四川大学华西医院 中国循证医学中心
张晓冬 中华糖尿病杂志编辑部
利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Jia W, Chan JC, Wong TY, et al. Diabetes in China: epidemiology, pathophysiology and multi-omics[J]. Nat Metab, 2025, 7(1): 16-34. DOI: 10.1038/s42255-024-01190-w.
- [2] Wang L, Peng W, Zhao Z, et al. Prevalence and treatment of diabetes in China, 2013-2018[J]. JAMA, 2021, 326(24): 2498-2506. DOI: 10.1001/jama.2021.22208.
- [3] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2022, 183: 109119. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
- [4] GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. Lancet, 2023, 402(10397): 203-234. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01301-6.
- [5] Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, et al. The legacy effect in type 2 diabetes: impact of early glycemic control on future complications (The Diabetes & Aging Study) [J].

- Diabetes Care, 2019, 42(3): 416-426. DOI: 10.2337/dc17-1144.
- [6] Chen R, Ji L, Chen L, et al. Glycemic control rate of T2DM outpatients in China: a multi-center survey[J]. Med Sci Monit, 2015, 21:1440-1446. DOI: 10.12659/MSM.892246.
- [7] Cheng J, Zhou X, Lu J, et al. Trends and regional differences in glycemic control of patients with type 2 diabetes in China, 2009-2013[J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(13):1637-1638. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001907.
- [8] Montvida O, Shaw JE, Blonde L, et al. Long-term sustainability of glycaemic achievements with second-line antidiabetic therapies in patients with type 2 diabetes: a real-world study[J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20(7):1722-1731. DOI: 10.1111/dom.13288.
- [9] Wang Y, Jiang C, Dong X, et al. Combination of retagliptin and henagliflozin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a multicentre, randomized, double-blind, active-controlled, phase 3 trial[J]. Diabetes Obes Metab, 2024, 26(7):2774-2786. DOI: 10.1111/dom.15596.
- [10] Lautsch D, Boggs R, Wang T, et al. Individualized HbA_{1c} goals, and patient awareness and attainment of goals in type 2 diabetes mellitus: a real-world multinational survey[J]. Adv Ther, 2022, 39(2): 1016-1032. DOI: 10.1007/s12325-021-01985-3.
- [11] Desai U, Kirson NY, Kim J, et al. Time to treatment intensification after monotherapy failure and its association with subsequent glycemic control among 93, 515 patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2018, 41(10):2096-2104. DOI: 10.2337/dc17-0662.
- [12] Scheen AJ. DPP-4 inhibitor plus SGLT-2 inhibitor as combination therapy for type 2 diabetes: from rationale to clinical aspects[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2016, 12(12):1407-1417. DOI: 10.1080/17425255.2016.1215427.
- [13] 中国研究型医院学会糖尿病学专业委员会. 成人 2 型糖尿病患者口服降糖药物三联优化方案(二甲双胍+二肽基肽酶 4 抑制剂+钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂)中国专家共识 [J]. 中国糖尿病杂志, 2021, 29(8): 561-570. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2021.08.001.
- [14] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(10):697-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.
- [15] Mulder RL, Kremer LCM. Handbook for guideline development(2014) [EB/OL]. (2025-03-05). http://www.ighg.org/wp-content/uploads/2013/10/Handbook-for-guideline-development_Version-1_September-2014.pdf.
- [16] Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT Statement [J]. Ann Intern Med, 2017, 166(2):128-132. DOI: 10.7326/M16-1565.
- [17] American Diabetes Association Professional Practice Committee. Introduction and methodology: standards of care in diabetes-2025[J]. Diabetes Care, 2025, 48(Suppl 1):S1-S5. DOI: 10.2337/dc25-S001.
- [18] Mathieu C, Herrera Marmolejo M, González González JG, et al. Efficacy and safety of triple therapy with dapagliflozin add-on to saxagliptin plus metformin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2016, 18(11): 1134-1137. DOI: 10.1111/dom.12737.
- [19] Matthaai S, Aggarwal N, Garcia-Hernandez P, et al. One-year efficacy and safety of saxagliptin add-on in patients receiving dapagliflozin and metformin[J]. Diabetes Obes Metab, 2016, 18(11): 1128-1133. DOI: 10.1111/dom.12741.
- [20] Søfteland E, Meier JJ, Vangen B, et al. Empagliflozin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with linagliptin and metformin: a 24-week randomized, double-blind, parallel-group trial [J]. Diabetes Care, 2017, 40(2): 201-209. DOI: 10.2337/dc16-1347.
- [21] Dagogo-Jack S, Liu J, Eldor R, et al. Efficacy and safety of the addition of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sitagliptin: the VERTIS SITA2 placebo-controlled randomized study[J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20(3): 530-540. DOI: 10.1111/dom.13116.
- [22] Tinahones FJ, Gallwitz B, Nordaby M, et al. Linagliptin as add-on to empagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes: two 24-week randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group trials[J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(2):266-274. DOI: 10.1111/dom.12814.
- [23] Zakaraia HG, Salem HF, Mostafa M, et al. Adding empagliflozin to sitagliptin plus metformin vs. adding sitagliptin to empagliflozin plus metformin as triple therapy in Egyptian patients with type 2 diabetes: a 12-week open trial[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2023, 27(15): 7289-7298. DOI: 10.26355/eurev_202308_33300.
- [24] Moon JS, Park IR, Kim HJ, et al. Efficacy and safety of evogliptin add-on therapy to dapagliflozin/metformin combinations in patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus: a 24-week multicenter randomized placebo-controlled parallel-design phase-3 trial with a 28-week extension[J]. Diabetes Metab J, 2023, 47(6): 808-817. DOI: 10.4093/dmj.2022.0387.
- [25] Jeong IK, Choi KM, Han KA, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin add-on to evogliptin plus metformin therapy in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Diabetes Obes Metab, 2024, 26(11): 5065-5077. DOI: 10.1111/dom.15838.
- [26] Lee BW, Min K, Hong EG, et al. Efficacy of gemigliptin add-on to dapagliflozin and metformin in type 2 diabetes patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (SOLUTION) [J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2023, 38(3):328-337. DOI: 10.3803/EnM.2023.1688.
- [27] De Buitléir C, O' Connor E, Satti MM, et al. Efficacy and safety of a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor versus placebo as an add-on therapy for people with type 2 diabetes inadequately treated with metformin and a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. Diabet Med, 2021, 38(2):e14409. DOI: 10.1111/dme.14409.
- [28] Kim HJ, Noh JH, Moon MK, et al. A multicenter, randomized, open-label study to compare the effects of gemigliptin add-on or escalation of metformin dose on glycemic control and safety in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus treated with metformin and SGLT-2 inhibitors (SO GOOD Study)[J]. J Diabetes Res, 2024, 2024: 8915591. DOI: 10.1155/2024/8915591.
- [29] Sütő G, Molnár GA, Roksztin G, et al. Risk of morbidity and

- mortality in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor and/or dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: a nationwide study[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2021, 9(1): e001765. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001765.
- [30] Rosenstock J, Hansen L, Zee P, et al. Dual add-on therapy in type 2 diabetes poorly controlled with metformin monotherapy: a randomized double-blind trial of saxagliptin plus dapagliflozin addition versus single addition of saxagliptin or dapagliflozin to metformin[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(3): 376-383. DOI: 10.2337/dc14-1142.
- [31] DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, et al. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(3): 384-393. DOI: 10.2337/dc14-2364.
- [32] Pratley RE, Eldor R, Raji A, et al. Ertugliflozin plus sitagliptin versus either individual agent over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: the VERTIS FACTORIAL randomized trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(5): 1111-1120. DOI: 10.1111/dom.13194.
- [33] Han KA, Hwang YC, Moon SJ, et al. Dual add-on therapy of gemigliptin and dapagliflozin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: the SOLUTION 2 study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2024, 26(9):3743-3752. DOI: 10.1111/dom.15717.
- [34] Jain A, Vispute A, Dange A, et al. A randomized, double-blind, parallel-group phase III trial investigating the glycemic efficacy and safety profile of fixed-dose combination dapagliflozin and linagliptin over linagliptin monotherapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin[J]. *Diabetes Ther*, 2024, 15(1):215-227. DOI: 10.1007/s13300-023-01504-3.
- [35] Dharmalingam M, Kumar Sharma S, Prakash V, et al. Evaluating the efficacy, safety, and tolerability of combination therapy of dapagliflozin and linagliptin over dapagliflozin and vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin [J]. *Cureus*, 2024, 16(4): e58115. DOI: 10.7759/cureus.58115.
- [36] Lautsch D, Alsumali A, McLeod E, et al. Comparative efficacy of dual and single initiation of add-on oral antihyperglycemic agents in type 2 diabetes uncontrolled on metformin alone: a systematic literature review and network meta-analysis[J]. *Diabetes Ther*, 2021, 12(1): 389-418. DOI: 10.1007/s13300-020-00975-y.
- [37] Lim S, Sohn M, Shin Y, et al. Initial combination of metformin, sitagliptin, and empagliflozin in drug-naïve patients with type 2 diabetes: safety and metabolic effects [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2022, 24(4): 757-762. DOI: 10.1111/dom.14627.
- [38] Kim NH, Moon JS, Lee YH, et al. Efficacy and tolerability of initial triple combination therapy with metformin, dapagliflozin and saxagliptin compared with stepwise add-on therapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes (TRIPLE-AXEL study): a multicentre, randomized, 104-week, open-label, active-controlled trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2024, 26(9): 3642-3652. DOI: 10.1111/dom.15705.
- [39] Samson SL, Vellanki P, Blonde L, et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2023 update[J]. *Endocr Pract*, 2023, 29(5): 305-340. DOI: 10.1016/j.eprac.2023.02.001.
- [40] Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10208): 1519-1529. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32131-2.
- [41] Park YH, Sohn M, Lee SY, et al. Two-year therapeutic efficacy and safety of initial triple combination of metformin, sitagliptin, and empagliflozin in drug-naïve type 2 diabetes mellitus patients[J]. *Diabetes Metab J*, 2024, 48(2):253-264. DOI: 10.4093/dmj.2023.0128.
- [42] Aashish M, Arindam N, Siddiqi SS, et al. Efficacy and safety of fixed dose combination of sitagliptin, metformin, and pioglitazone in type 2 Diabetes (IMPACT study): a randomized controlled trial[J]. *Clin Diabetes Endocrinol*, 2024, 10(1):3. DOI: 10.1186/s40842-023-00161-6.
- [43] Sahay RK, Giri R, Shembalkar JV, et al. Fixed-dose combination of dapagliflozin + sitagliptin + metformin in patients with type 2 diabetes poorly controlled with metformin: phase 3, randomized comparison with dual combinations[J]. *Adv Ther*, 2023, 40(7): 3227-3246. DOI: 10.1007/s12325-023-02523-z.
- [44] Singh AK, Das AK, Murthy LS, et al. Efficacy of dapagliflozin + sitagliptin + metformin versus sitagliptin + metformin in T2DM inadequately controlled on metformin monotherapy: a multicentric randomized trial [J]. *Adv Ther*, 2025, 42(2): 801-812. DOI: 10.1007/s12325-024-03037-y.
- [45] Singh AK, Sahay R, Gil N, et al. A randomized, double-blind, active-controlled trial assessing the efficacy and safety of a fixed-dose combination (FDC) of METformin hydrochloride 1000 mg ER, SItagliptin phosphate 100 mg, and DApagliflozin propanediol 10 mg in Indian adults with type 2 diabetes: The MESIDA trial[J]. *INT J DIABETES DEV C*, 2024, 44(1):67-76. DOI: 10.1007/s13410-024-01321-9.
- [46] Vilsbøll T, Ekholm E, Johnsson E, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin plus saxagliptin versus insulin glargine over 52 weeks as add-on to metformin with or without sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomized, parallel-design, open-label, Phase 3 trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(6): 957-968. DOI: 10.1111/dom.13981.
- [47] Maddaloni E, Naciu AM, Mignogna C, et al. Saxagliptin/dapagliflozin is non-inferior to insulin glargine in terms of β -cell function in subjects with latent autoimmune diabetes in adults: a 12-month, randomized, comparator-controlled pilot study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2024, 26(5): 1670-1677. DOI: 10.1111/dom.15469.
- [48] Gul N, Rehman IU, Shah Y, et al. Comparing dual oral agents plus insulin vs. Triple oral agents in uncontrolled type II diabetes: a pilot study[J]. *PLoS One*, 2024, 19(11): e0311435. DOI: 10.1371/journal.pone.0311435.
- [49] Frías JP, Maaske J, Suchower L, et al. Long-term effects of

- dapagliflozin plus saxagliptin versus glimepiride on a background of metformin in patients with type 2 diabetes: results of a 104-week extension to a 52-week randomized, phase 3 study and liver fat MRI substudy[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2022, 24(1):61-71. DOI: 10.1111/dom.14548.
- [50] Kitazawa T, Seino H, Ohashi H, et al. Comparison of tofogliflozin versus glimepiride as the third oral agent added to metformin plus a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, 24-week, open-label, controlled trial (STOP-OB) [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(9): 1659-1663. DOI: 10.1111/dom.14059.
- [51] Pratley R, Amod A, Hoff ST, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial [J]. *Lancet*, 2019, 394(10192): 39-50. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31271-1.
- [52] Joaqui VB, Gómez NB, Ortiz RC, et al. Effectiveness of triple therapy with dapagliflozin add-on to dual therapy over 52 weeks in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus in a centre of high complexity, Cali-Colombia[J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2021, 65(1): 49-59. DOI: 10.20945/2359-3997000000319.
- [53] Jensen MH, Kjolby M, Hejlesen O, et al. Risk of major adverse cardiovascular events, severe hypoglycemia, and all-cause mortality for widely used antihyperglycemic dual and triple therapies for type 2 diabetes management: a cohort study of all Danish users[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(6): 1209-1218. DOI: 10.2337/dc19-2535.
- [54] Vilsbøll T, Ekholm E, Johnsson E, et al. Dapagliflozin plus saxagliptin add-on therapy compared with insulin in patients with type 2 diabetes poorly controlled by metformin with or without sulfonylurea therapy: a randomized clinical trial[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(8): 1464-1472. DOI: 10.2337/dc18-1988.
- [55] Kluger AY, Tecson KM, Lee AY, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors on cardiorenal outcomes[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1):99. DOI: 10.1186/s12933-019-0903-4.
- [56] Mathieu C, Ranetti AE, Li D, et al. Randomized, double-blind, phase 3 trial of triple therapy with dapagliflozin add-on to saxagliptin plus metformin in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(11): 2009-2017. DOI: 10.2337/dc15-0779.
- [57] Del Prato S, Taskinen MR, Owens DR, et al. Efficacy and safety of linagliptin in subjects with type 2 diabetes mellitus and poor glycemic control: pooled analysis of data from three placebo-controlled phase III trials[J]. *J Diabetes Complications*, 2013, 27(3): 274-279. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2012.11.008.
- [58] White WB, Heller Sr, cannon cp, et al. alogliptin in patients with type 2 diabetes receiving metformin and sulfonylurea therapies in the EXAMINE trial[J]. *Am J Med*, 2018, 131(7): 813-819.e5. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.02.023.
- [59] Lee SH, Gantz I, Round E, et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating the safety and efficacy of the once-weekly DPP-4 inhibitor omarigliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by glimepiride and metformin[J]. *BMC Endocr Disord*, 2017, 17(1):70. DOI: 10.1186/s12902-017-0219-x.
- [60] Xu W, Mu Y, Zhao J, et al. Efficacy and safety of metformin and sitagliptin based triple antihyperglycemic therapy (STRATEGY): a multicenter, randomized, controlled, non-inferiority clinical trial[J]. *Sci China Life Sci*, 2017, 60(3):225-238. DOI: 10.1007/s11427-016-0409-7.
- [61] Lee SJ, Ha KH, Lee JH, et al. Second-line glucose-lowering drugs added to metformin and the risk of hospitalization for heart failure: a nationwide cohort study[J]. *PLoS One*, 2019, 14(2):e0211959. DOI: 10.1371/journal.pone.0211959.
- [62] Ou HT, Chang KC, Li CY, et al. Comparative cardiovascular risks of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with other second-and third-line antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, 83(7): 1556-1570. DOI: 10.1111/bcp.13241.
- [63] Barnett AH, Charbonnel B, Moses RG, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in triple oral therapy regimens in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Curr Med Res Opin*, 2015, 31(10): 1919-1931. DOI: 10.1185/03007995.2015.1081589.
- [64] Downes MJ, Bettington EK, Gunton JE, et al. Triple therapy in type 2 diabetes; a systematic review and network meta-analysis[J]. *PeerJ*, 2015, 3: e1461. DOI: 10.7717/peerj.1461.
- [65] Zaccardi F, Dhalwani NN, Dales J, et al. Comparison of glucose-lowering agents after dual therapy failure in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(4): 985-997. DOI: 10.1111/dom.13185.
- [66] Ekström N, Svensson AM, Miftaraj M, et al. Cardiovascular safety of glucose-lowering agents as add-on medication to metformin treatment in type 2 diabetes: report from the Swedish National Diabetes Register[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18(10):990-998. DOI: 10.1111/dom.12704.
- [67] Saulsberry WJ, Coleman CI, Mearns ES, et al. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to stable and inadequate metformin and thiazolidinedione therapy in type 2 diabetes[J]. *Int J Clin Pract*, 2015, 69(11):1221-1235. DOI: 10.1111/ijcp.12698.
- [68] Park JY, Lee J, Choi YH, et al. Efficacy and safety of alogliptin-pioglitazone combination for type 2 diabetes mellitus poorly controlled with metformin: a multicenter, double-blind randomized trial[J]. *Diabetes Metab J*, 2024, 48(5):915-928. DOI: 10.4093/dmj.2023.0259.
- [69] Yang HK, Lee SH, Shin J, et al. Acarbose add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus with metformin and sitagliptin failure: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Diabetes Metab J*, 2019, 43(3):287-301. DOI: 10.4093/dmj.2018.0054.
- [70] Gao B, Gao W, Wan H, et al. Efficacy and safety of alogliptin versus acarbose in Chinese type 2 diabetes patients with high cardiovascular risk or coronary heart disease treated with aspirin and inadequately controlled with metformin monotherapy or drug-naïve: a multicentre, randomized, open-label, prospective study (ACADEMIC) [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2022, 24(6): 991-999. DOI: 10.1111/dom.14661.
- [71] Lunati ME, Cimino V, Bernasconi D, et al. Type 2 diabetes mellitus pharmacological remission with dapagliflozin plus oral semaglutide[J]. *Pharmacol Res*, 2024, 199: 107040. DOI: 10.1016/j.phrs.2023.107040.

- [72] Candido R, Gaiotti S, Giudici F, et al. Real-world retrospective study into the effects of oral semaglutide (as a switchover or add-on therapy) in type 2 diabetes[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(18): 6052. DOI: 10.3390/jcm12186052.
- [73] Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, et al. Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: the PIONEER 2 trial [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(12): 2272-2281. DOI: 10.2337/dc19-0883.
- [74] Sahay R, Gangwani D, Singh M, et al. Fixed dose combination of dapagliflozin, glimepiride and extended-release metformin tablets in patients with type 2 diabetes poorly controlled by metformin and glimepiride: a phase III, open label, randomized clinical study in India[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2025, 27(4): 2193-2205. DOI: 10.1111/dom.16218.
- [75] Budoff MJ, Davis T, Palmer AG, et al. Efficacy and safety of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by metformin and sulfonylurea: a sub-study of VERTIS CV[J]. *Diabetes Ther*, 2021, 12(5): 1279-1297. DOI: 10.1007/s13300-021-01033-x.
- [76] Heo JH, Han KA, Hong JH, et al. Pioglitazone as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with dapagliflozin and metformin: double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Diabetes Metab J*, 2024, 48(5): 937-948. DOI: 10.4093/dmj.2023.0314.
- [77] Lim S, Lee SH, Min KW, et al. A multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomized, parallel comparison, phase 3 trial to evaluate the efficacy and safety of pioglitazone add-on therapy in type 2 diabetic patients treated with metformin and dapagliflozin[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2024, 26(6): 2188-2198. DOI: 10.1111/dom.15526.
- [78] 徐爱花, 黄建胜, 何银辉, 等. 达格列净片治疗 2 型糖尿病血糖控制不佳患者的疗效与低血糖风险观察[J]. *中华全科医学*, 2020 (9): 1500-1503, 1526. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.001544.
- [79] Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, et al. Effect of additional oral semaglutide vs sitagliptin on glycated hemoglobin in adults with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone or with sulfonylurea: the PIONEER 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 321(15): 1466-1480. DOI: 10.1001/jama.2019.2942.
- [80] Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(9): 841-851. DOI: 10.1056/NEJMoa1901118.
- [81] Thethi TK, Pratley R, Meier JJ. Efficacy, safety and cardiovascular outcomes of once-daily oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: the PIONEER programme [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(8): 1263-1277. DOI: 10.1111/dom.14054.
- [82] Khaloo P, Asadi Komeleh S, Alemi H, et al. Sitagliptin vs. pioglitazone as add-on treatments in patients with uncontrolled type 2 diabetes on the maximal dose of metformin plus sulfonylurea[J]. *J Endocrinol Invest*, 2019, 42(7): 851-857. DOI: 10.1007/s40618-018-0991-0.
- [83] Hong JH, Moon JS, Seong K, et al. Comparison of therapeutic efficacy and safety of sitagliptin, dapagliflozin, or lobeglitazone adjunct therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on sulfonylurea and metformin: Third agent study[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2023, 203: 110872. DOI: 10.1016/j.diabres.2023.110872.
- [84] Gross JL, Kramer CK, Leitão CB, et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2011, 154(10): 672-679. DOI: 10.7326/0003-4819-154-10-201105170-00007.
- [85] 《2 型糖尿病短期胰岛素强化治疗专家共识》编写委员会. 2 型糖尿病短期胰岛素强化治疗专家共识(2021 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2022, 14(1): 21-31. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20211109-00611.
- [86] Liu L, Ke W, Li H, et al. Intense simplified strategy for newly diagnosed type 2 diabetes in patients with severe hyperglycaemia: multicentre, open label, randomised trial [J]. *BMJ*, 2024, 387: e080122. DOI: 10.1136/bmj-2024-080122.
- [87] Wei Q, Zhou J, Li H, et al. Medication adherence with fixed-dose versus free-equivalent combination therapies: systematic review and meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1156081. DOI: 10.3389/fphar.2023.1156081.
- [88] Liu Y, Huyan X, Zhang Q, et al. Effects of food and multiple-dose administration on the pharmacokinetic properties of HR20033, a sustained-release formulation of henagliflozin and metformin for the treatment of diabetes, in healthy Chinese volunteers[J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2023, 12(4): 376-384. DOI: 10.1002/cpdd.1193.
- [89] Pednekar A, Gupta A, Warriar S. The MeViDa study: bioequivalence study of FDC of dapagliflozin, vildagliptin SR and metformin SR in healthy indian volunteers: a randomized, open-label, crossover study[J]. *JDDT*, 2024, 14(7). DOI: 10.22270/jddt.v14i7.6674.
- [90] Lingvay I, Beetz N, Sennwald R, et al. Triple fixed-dose combination empagliflozin, linagliptin, and metformin for patients with type 2 diabetes[J]. *Postgrad Med*, 2020, 132(4): 337-345. DOI: 10.1080/00325481.2020.1750228.
- [91] Agarwal PK, Bhushan D, Bhate A, et al. A prospective, multicentre study evaluating safety and efficacy of a fixed dose combination of Remogliflozin etabonate, Vildagliptin, and Metformin in Indian patients with type 2 diabetes mellitus (Triad-RMV) [J]. *Clin Diabetes Endocrinol*, 2024, 10(1): 49. DOI: 10.1186/s40842-024-00210-8.
- [92] Rozenfeld Y, Hunt JS, Plauschinat C, et al. Oral antidiabetic medication adherence and glycemic control in managed care[J]. *Am J Manag Care*, 2008, 14(2): 71-75.
- [93] Böhm AK, Schneider U, Stargardt T. Economic effects of fixed-dose versus loose-dose combination therapy for type 2 diabetes patients[J]. *Appl Health Econ Health Policy*, 2023, 21(1): 109-118. DOI: 10.1007/s40258-022-00760-x.
- [94] 国家老年医学中心, 中华医学会老年医学分会, 中国老年保健协会糖尿病专业委员会. 中国老年糖尿病诊疗指南(2024 版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2024, 16(2): 147-189. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20240112-00020.
- [95] Wong CW, Leung CS, Leung CP, et al. Association of metformin use with vitamin B12 deficiency in the institutionalized elderly[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2018, 79: 57-62. DOI: 10.1016/j.archger.2018.07.019.