

· 研究报告 ·

选择性二肽基肽酶抑制剂维格列汀与关节痛/骨关节炎发病风险相关性的系统评价

陶伊琳, 黄幼明, 林惠斌 (解放军 180 医院药学科, 福建 泉州 362000)

【摘要】 目的 系统评价选择性二肽基肽酶(DPP)-4 抑制剂维格列汀与关节痛/骨关节炎发病风险的相关性。方法 利用计算机检索 PubMed (1978.01—2016.02)、Cochrane Library (2015 年第 4 期)、EMbase (1974.01—2016.02)、CBM (1978.01—2016.02)、CNKI(1978.01—2016.02)、VIP(1989.01—2016.02)的所有相关文献。根据 Cochrane 系统评价方法筛选维格列汀治疗 2 型糖尿病发生关节痛/骨关节炎的所有中、英文随机对照试验(RCT),对纳入文献进行数据提取和质量评价后,采用 RevMan 5.3 软件进行荟萃(Meta)分析。结果 共纳入 10 篇文献。Meta 分析结果显示:使用维格列汀与使用其他降糖药或安慰剂相比,发生关节痛/骨关节炎的风险更高,差异有统计学意义[$RR=1.24, 95\% CI(1.08, 1.44), P=0.003$]。进一步分析表明,各种剂量维格列汀组关节痛/骨关节炎的发病风险高于安慰剂组,差异有统计学意义[$RR=1.35, 95\% CI(1.02, 1.78), P=0.04$]。尤其 50 mg, 1 次/d 维格列汀致关节痛/骨关节炎的发病风险显著高于安慰剂组,差异有统计学意义[$RR=3.04, 95\% CI(1.44, 6.44), P=0.004$]。与其他降糖药比较,发现维格列汀组关节痛/骨关节炎的发病风险更高,差异有统计学意义[$RR=1.19, 95\% CI(1.01, 1.41), P=0.04$]。结论 维格列汀可增加关节痛/骨关节炎的发病风险。尤其 50 mg, 1 次/d 维格列汀可使关节痛/骨关节炎的发病风险增加 2 倍。但其长期的安全性还需进行更多大样本、高质量、长期随访的 RCT 加以验证。

【关键词】 维格列汀;关节痛/骨关节炎;发病风险;荟萃分析

【中图分类号】 R977 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1006-0111(2016)06-0540-06

【DOI】 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.06.015

A systematic review on the correlation between selective dipeptidyl peptidase inhibitor vildagliptin and risk of arthralgia/osteoarthritis

TAO Yilin, HUANG Youming, LIN Huie (Department of Pharmacy, No. 180 Hospital of PLA, Quanzhou 362000, China)

【Abstract】 **Objective** To systematically evaluate the correlation between selective dipeptidyl peptidase (DPP)-4 inhibitor, vildagliptin and risk of arthralgia/osteoarthritis. **Methods** The following databases of PubMed (1978 to February 2016), the Cochrane Library (Issue 4, 2015), EMbase (1974 to February 2016), CBM (1978 to February 2016), CNKI(1978 to February 2016), VIP(1989 to February 2016) were searched. The randomized controlled trials (RCTs) for vildagliptin related arthralgia/osteoarthritis were assessed using the Cochrane Collaboration system. The meta-analysis was performed with RevMan 5.3 software. **Results** Ten RCTs were included. Meta-analysis showed that vildagliptin had higher risk of arthralgia/osteoarthritis than other oral hypoglycemic agents or placebo ($RR=1.24, 95\% CI 1.08 to 1.44, P=0.003$). Further analysis indicated that patients received different doses of vildagliptin had higher risk of arthralgia/osteoarthritis than the placebo group ($RR=1.35, 95\% CI 1.02 to 1.78, P=0.04$). In particular, the group who took vildagliptin 50mg once daily had significantly higher risk of arthralgia/osteoarthritis than the placebo group ($RR=3.04, 95\% CI 1.44 to 6.44, P=0.004$). In comparison of other oral hypoglycemic agents, the vildagliptin group had higher risk of arthralgia/osteoarthritis ($RR=1.19, 95\% CI 1.01 to 1.41, P=0.04$). **Conclusion** Based on the Meta-analysis results, vildagliptin increases the risk of arthralgia/osteoarthritis. Especially vildagliptin 50mg once daily had two times higher risk than the placebo group. However the long-term safety of vildagliptin still needs to be confirmed by RCTs with larger samples and long term follow-up.

【Key words】 vildagliptin; arthralgia/osteoarthritis; risk; Meta-analysis

随着社会的发展,人们的生活方式与膳食结构发生了变化,全球范围内糖尿病的发生率逐年递

增^[1]。我国作为发展中国家进入 21 世纪后,糖尿病发病率进入快速增长期,每天约有 16 000 人被确诊为糖尿病,同时每天约有 3 000 人死于糖尿病及其各种急性、慢性并发症^[2]。糖尿病已对我国公共健

康构成严重威胁,也给社会经济带来沉重负担。

新型降糖药二肽基肽酶(dipeptidyl peptidase, DPP)-4抑制剂通过抑制DPP-4酶的活性,延迟内源性肠促胰岛素包括胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)和葡萄糖依赖性促胰岛素肽(glucose-dependent insulintropic peptide, GIP)的作用时间而发挥作用^[3]。维格列汀是一种选择性DPP-4抑制剂,能够依赖葡萄糖浓度促进胰岛素分泌,促进胰岛β细胞的修复和增生,抑制胰岛α细胞分泌胰高血糖素,同时改善胰岛α和β细胞功能;还能抑制食欲、减少肝糖元输出、减缓肠道对葡萄糖的吸收^[4,5]。目前,维格列汀和其他DPP-4抑制剂已被国内外指南推荐为治疗2型糖尿病的二线用药,发展潜力巨大^[6]。

有研究显示,维格列汀无论单药还是联合治疗2型糖尿病均有较好的疗效和耐受性^[7]。但是最近,包括维格列汀在内的DPP-4抑制剂的安全性受到质疑。2015年8月28日,美国FDA对DPP-4抑制剂引发关节痛的不良反应事件向公众发出警告。其中提到西格列汀、阿格列汀、利格列汀和沙格列汀可能引起严重和致残性的关节痛,须格外重视^[8]。本研究采用系统评价方法探讨维格列汀与关节痛/骨关节炎不良反应的关系,以期为维格列汀的安全性提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究设计 纳入所有维格列汀对比安慰剂或其他降糖药出现关节痛/骨关节炎不良反应的随机对照试验(RCT),文种包括中文、英文。

1.1.2 研究对象 纳入2型糖尿病成年患者,诊断标准符合WHO或美国糖尿病协会(ADA)的标准,排除合并严重肝、肾功能损害的患者。

1.1.3 干预措施 维格列汀与安慰剂或其他降糖药进行对照,合并用药、剂量和疗程不限。

1.1.4 结局指标 主要结局指标为关节痛/骨关节炎的发病风险。

1.1.5 排除标准 ①非RCT研究(包括动物实验和回顾性分析等);②研究对象合并可能影响结果的其他严重疾病者;③无法提取原文数据或数据不全的文献;④随访时间少于12周;⑤未出现结局指标的文献;⑥其他无法比较的混杂因素等。

1.2 文献检索 检索Cochrane图书馆临床试验资料库、EMbase数据库、PubMed数据库、CBM(1978.01—2016.02)、CNKI(1978.01—2016.02)、

VIP(1989.01—2016.02)所有相关文献。英文检索词包括:vildagliptin、type 2 diabetes mellitus、arthralgia/osteoarthritis、randomized controlled trial。中文检索词包括:维格列汀、2型糖尿病、关节痛/骨关节炎、随机对照试验。以PubMed为例,检索策略为:“#1 vildagliptin OR galvus OR LAF-237”,“#2 randomized controlled trial”,“#3 arthralgia OR osteoarthritis”,“#4 type 2 diabetes OR type 2 diabetes mellitus”,“#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4”。

1.3 数据提取和质量评价

1.3.1 数据提取 由两位研究者独立完成对文献数据的提取,采取交叉核对的方式确保无误,若存在分歧,则通过讨论或由固定的第三方做出决定。文献提取的数据包括:第一作者、发表年份、干预措施、例数、随访时间(周)、纳入研究对象的基本特征等。

1.3.2 质量评价 按照Cochrane系统评价手册(5.0.2版)有关文献质量评价的标准进行质量评价,主要包括6个方面:①随机方法是否正确;②是否做到分配隐藏;③是否实施盲法(单盲或双盲);④失访率和退出率;⑤判断是否采用意向性(ITT)分析;⑥考虑是否存在选择性报道偏倚^[9]。

1.4 统计分析 采用Cochrane协作网提供的RevMan5.3软件进行荟萃(Meta)分析。采用相对危险度(risk ratio, RR)及其95% CI为效应分析的统计量。采用卡方(χ^2)检验对纳入文献进行异质性检验,结合 I^2 定量判断各文献间异质性大小。若 $P \geq 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$,表明各文献间无统计学异质性,采用固定效应模型进行Meta分析。若 $P < 0.1$ 和(或) $I^2 > 50\%$,表明各文献间有统计学异质性,采用随机效应模型进行Meta分析。若文献的数据无法进行Meta分析,则采用描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果 本研究最终纳入10篇文献^[10-19]。文献筛选流程与结果如图1所示,纳入患者的基本情况见表1,纳入文献的基本特征见表2。

2.2 方法学质量评价 结果见表3,纳入文献的质量均较高。10篇纳入文献均为多中心试验,发生偏倚的风险均较低。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 维格列汀对比安慰剂或其他降糖药与关节痛/骨关节炎的发病风险 10篇文献^[10-19]报道维格列汀与关节痛/骨关节炎的发病风险时,均比较了

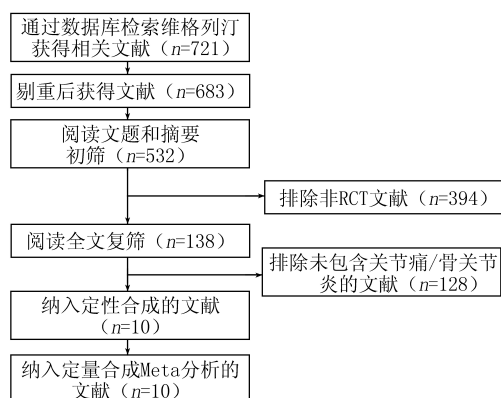


图1 文献筛选流程与结果

经维格列汀与安慰剂或其他降糖药治疗后发生关节痛/骨关节炎的不良反应。异质性检验:各文献间无统计学异质性($I^2=19\%$, $P=0.27$),采用固定效应模型。Meta分析结果显示:维格列汀组关节痛/骨关节炎的发病风险显著高于安慰剂或其他降糖药组,且差异有统计学意义[$RR=1.24$, 95% CI(1.08, 1.44), $P=0.003$],见图2。

2.3.2 各种剂量维格列汀对比安慰剂与关节痛/骨关节炎的发病风险 6篇文献^[11,13,14,16-18]比较了经不同剂量维格列汀与安慰剂治疗后发生关节痛/骨关节炎的不良反应。异质性检验:各文献间无统计

表1 纳入患者的基本情况

研究项目	年龄(岁)	病程(年)	男性(%)	HbA1c(%)	BMI(kg/m ²)
CLAF237A2329 ^[10]	52.5	1.95	60.0	9.96	22~45
CLAF237B2224 ^[11]	56.9	6.0±5.0	51.5	7.8±0.8	31.2
Filozof ^[12]	56±9.9	4.7±5.0	47.7	7.3±0.8	31.2
Garber ^[13]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚
Macauley ^[14]	62.1	5.7±0.7	63.6	6.1±0.1	30.3±0.7
Rosenstock ^[15]	54.3±11.2	2.3±3.5	56.1	8.6±1.1	32.7±5.8
Strain ^[16]	74.8±4.2	11.4±7.4	45.3	7.9±0.7	29.8±4.3
Scherbaum ^[17]	63.1±9.8	2.3±2.3	59.5	6.6±0.4	30.3±4.6
Scherbaum ^[18]	63.1±10.6	2.6±3.1	59.4	6.7±0.4	30.2±4.9
Matthew ^[19]	57.5±9.1	5.7±5.1	53.5	7.3±0.7	31.8±5.3

表2 纳入文献的基本特征

研究项目	发表年份	干预措施		例数		随访时间(周)
		试验组	对照组	试验组	对照组	
CLAF237A2329 ^[10]	2007	维格列汀 50 mg, 1次/d 或 2次/d	吡格列酮	108, 107	55	52
CLAF237B2224 ^[11]	2013	维格列汀+二甲双胍 12.5/25 mg, 2次/d	安慰剂+二甲双胍	1 211	615	100
		维格列汀+二甲双胍 12.5/25 mg, 2次/d	西格列汀+二甲双胍	1 211	605	
Filozof ^[12]	2010	维格列汀 100 mg, 1次/d	二甲双胍	456	458	24
Garber ^[13]	2007	维格列汀+吡格列酮 50 mg, 2次/d	安慰剂+吡格列酮	158	158	24
Macauley ^[14]	2015	维格列汀 50 mg, 2次/d	安慰剂	22	22	26
Rosenstock ^[15]	2008	维格列汀 50 mg, 2次/d	罗格列酮	396	202	104
Strain ^[16]	2013	维格列汀±其他降糖药 50 mg, 2次/d 或维格列汀+磺脲类 50 mg, 1次/d	安慰剂±其他降糖药 或安慰剂+磺脲类	139	139	24
Scherbaum ^[17]	2008	维格列汀 50 mg, 1次/d	安慰剂	68	63	104
Scherbaum ^[18]	2008	维格列汀 50 mg, 1次/d	安慰剂	156	150	52
Matthew ^[19]	2010	维格列汀+二甲双胍 50 mg, 2次/d	格列美脲+二甲双胍	1 553	1 546	104

注:“±”表示该篇文献入选的患者在分组前,一部分正在使用其他降糖药,另一部分未使用降糖药

学异质性($I^2=45\%$, $P=0.10$),采用固定效应模型。Meta分析结果显示:维格列汀组关节痛/骨关节炎的发病风险高于安慰剂组,差异有统计学意义[$RR=1.35$, 95% CI(1.02, 1.78), $P=0.04$]。在亚组分析中,50 mg, 1次/d 维格列汀致关节痛/骨关节炎的风险显著高于安慰剂组,差异有统计学意义[$RR=3.04$, 95% CI(1.44, 6.44), $P=0.004$];其余

剂量维格列汀引起关节痛/骨关节炎的风险与安慰剂组相似,差异无统计学意义[12.5/25 mg, bid 维格列汀: $RR=1.15$, 95% CI(0.74, 1.79), $P=0.54$; 50 mg, bid 维格列汀: $RR=2.00$, 95% CI(0.79, 5.09), $P=0.16$; 50 mg, 1次/d 或 bid 维格列汀: $RR=0.96$, 95% CI(0.60, 1.55), $P=0.88$],见图3。

表3 纳入文献的偏倚风险评估

研究项目	随机方法	分配隐藏	盲法	失访/退出率(%)	意向性分析	选择性报道偏倚	文献等级
CLAF237A2329 ^[10]	正确	中心随机	双盲	10.6	是	低	A
CLAF237B2224 ^[11]	正确	中心随机	双盲	20.0	是	低	A
Filozof ^[12]	正确	中心随机	双盲	11.7	是	低	A
Garber ^[13]	不清楚	不清楚	双盲	不清楚	是	低	B
Macauley ^[14]	正确	中心随机	双盲	不清楚	是	低	A
Rosenstock ^[15]	正确	中心随机	双盲	24.6	是	低	A
Strain ^[16]	正确	中心随机	双盲	5.8	是	低	A
Scherbaum ^[17]	正确	中心随机	双盲	17.7	是	低	A
Scherbaum ^[18]	正确	中心随机	双盲	不清楚	是	低	B
Matthew ^[19]	正确	中心随机	双盲	36.4	是	低	A

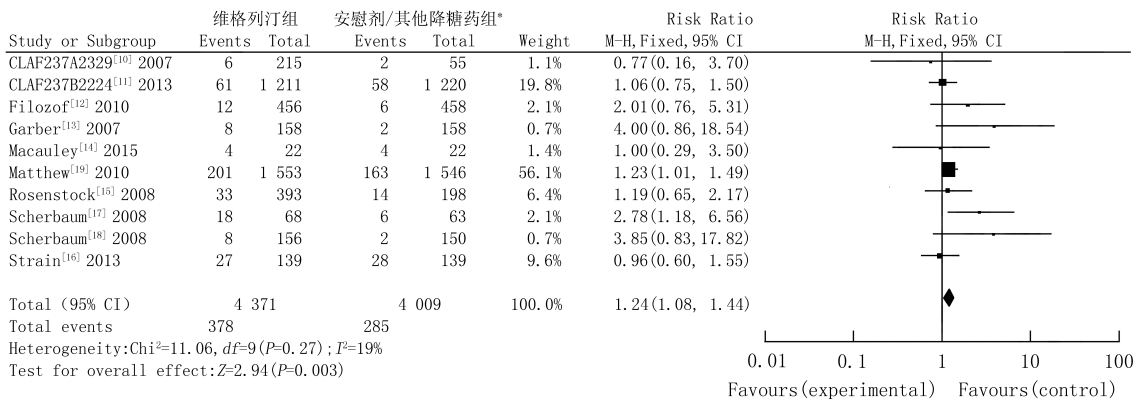


图2 维格列汀与安慰剂或其他降糖药引起关节痛/骨关节炎的相对风险比较

* 其他降糖药包括:吡格列酮、罗格列酮、格列美脲、二甲双胍和西格列汀

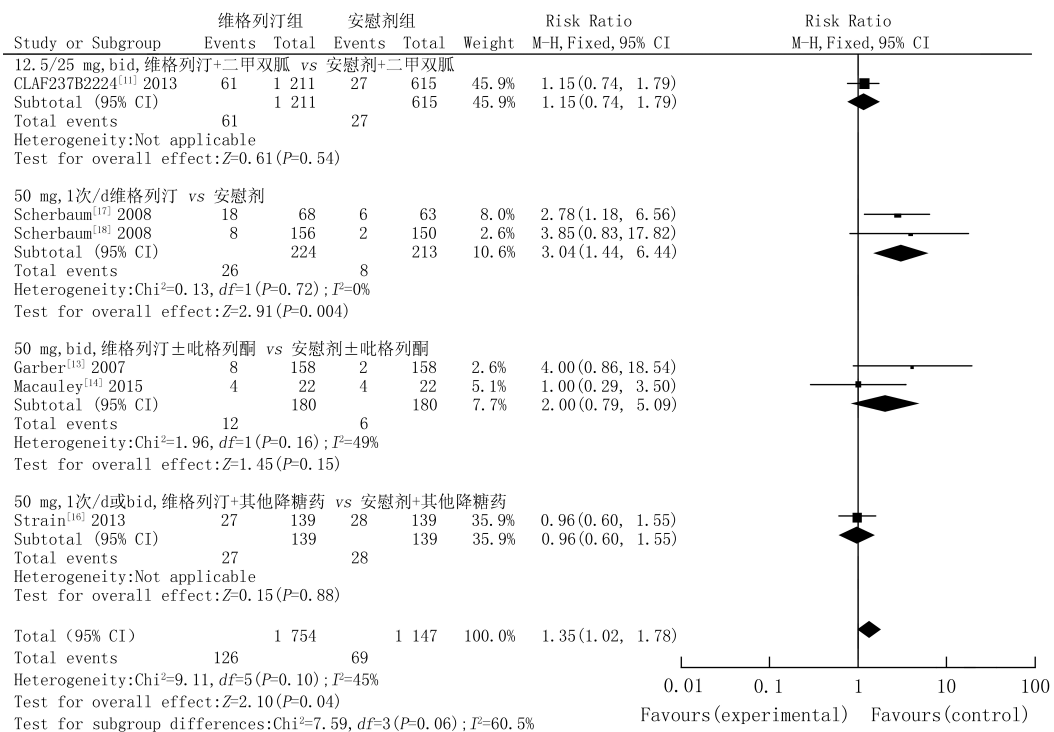


图3 各剂量维格列汀与安慰剂引起关节痛/骨关节炎的相对风险比较

2.3.3 维格列汀对比其他降糖药与关节痛/骨关节炎的发病风险 5 篇文献^[10-12,15,19]比较了经维格列汀与其他降糖药治疗后发生关节痛/骨关节炎的不良反 应。异质性检验:各文献间无统计学异质性

Study or Subgroup	维格列汀组		其他降糖药组*		Weight
	Events	Total	Events	Total	
CLAF237A2329 ^[10] 2007	6	215	2	55	1.4%
CLAF237B2224 ^[11] 2013	61	1 211	31	605	17.8%
Filozof ^[12] 2010	12	456	6	458	2.6%
Matthew ^[19] 2010	201	1 553	163	1 546	70.3%
Rosenstock ^[15] 2008	33	393	14	198	8.0%
Total (95% CI)		3 828		2 862	100.0%
Total events	313		216		
Heterogeneity: Chi ² =2.30, df=4 (P=0.68); I ² =0%					
Test for overall effect: Z=2.11 (P=0.04)					

($I^2=0\%$, $P=0.68$),采用固定效应模型。Meta 分析结果显示:维格列汀组关节痛/骨关节炎的发病风险高于其他降糖药组,差异有统计学意义 [$RR=1.19, 95\% CI(1.01, 1.41), P=0.04$],见图 4。

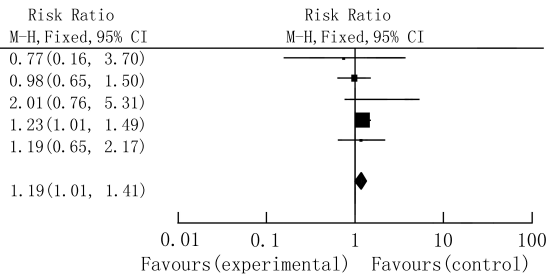


图 4 维格列汀与其他降糖药引起关节痛/骨关节炎的相对风险比较

* 其他降糖药包括:吡格列酮、罗格列酮、格列美脲、二甲双胍和西格列汀

3 讨论

本系统评价结果显示,使用维格列汀对关节痛/骨关节炎的发病风险高于安慰剂或其他降糖药,差异有统计学意义。尤其是 50mg,1 次/d 给予维格列汀,出现关节痛/骨关节炎的风险是安慰剂组的 3 倍,异质性检验存在显著性差异。此结果提示我们,作为 DPP-4 抑制剂的维格列汀可能存在增加关节痛/骨关节炎的风险^[8],我们需对其在这方面的安全性保持警惕。

有一种观点认为,DPP-4 抑制剂导致骨关节炎、引起关节痛的机制与其抑制 DPP-4 的活性有关^[20,21]。DPP-4 除降解 GLP-1 外,还可灭活多种细胞因子,包括促炎趋化因子——基质细胞衍生因子-1(SDF-1)和调节 T 淋巴细胞活化的 RANTES 趋化因子,这些炎症因子共同参与关节炎的发病机制^[22,23]。因此,DPP-4 抑制剂可通过抑制 DPP-4 的活性,间接抑制后者对 SDF-1 及 RANTES 等促炎趋化因子的灭活作用,导致部分炎症因子活性增强,并通过一系列反应诱发关节炎^[24]。动物实验也证实了缺乏 DPP-4 与严重关节痛的发病密切相关;DPP-4 缺陷型小鼠血浆中 SDF-1 明显升高,诱导高表达该抗体受体(CXCR4)的细胞大量浸润关节腔,导致关节炎并产生关节痛^[25]。因此,包括维格列汀在内的各种 DPP-4 抑制剂从理论上讲都有可能诱发关节炎,产生关节痛。

本研究纳入的 10 篇文献均为多中心 RCT,文献质量等级均为 A、B 级,以 A 级为主,无低于 B 级的文献,所得结论较为可靠。本系统评价存在的局限性包括:①维格列汀上市时间较晚,临床资料有

限;②缺少与其他 DPP-4 抑制剂直接对比的研究资料;③10 篇纳入文献均为英文文献,可能存在发表偏倚。

4 结论

本研究结果表明,使用维格列汀会使关节痛/骨关节炎的发病风险增加。尤其是 50 mg,1 次/d 的维格列汀使关节痛/骨关节炎的发病风险增加 2 倍。但其远期的不良反应风险仍需开展更多高质量、大样本、长期观察的临床试验得以验证。

【参考文献】

- [1] Gu D, Reynolds K, Duan X, *et al*. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in the Chinese adult population: international collaborative study of cardiovascular disease in Asia (InterASIA) [J]. *Diabetologia*, 2003, 46 (9): 1190-1198.
- [2] Yang W, Liu JM, Weng JP, *et al*. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362 (12): 1090-1101.
- [3] Deacon CF, Holst JJ. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors: a promising new therapeutic approach for the management of type 2 diabetes [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2006, 38(5-6): 831-844.
- [4] Ahren B, Landin-Olsson M, Jansson PA, *et al*. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels and reduces glucagon levels in type 2 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(5):2078-2084.
- [5] Mari A, Sallas WM, He YL, *et al*. Vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, improves model-assessed β -cell function in patients with type 2 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(8):4888-4894.
- [6] American Diabetes Association. Standards of medical care in

- diabetes-2015; summary of revisions [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(Suppl):S4.
- [7] Hirose T, Suzuki M, Tsumiyama I. Efficacy and safety of vildagliptin as an add-on to insulin with or without metformin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a 12-week, double-blind, randomized study [J]. *Diabetes Ther*, 2015, 6(4):559-571.
- [8] FDA safety alert. FDA Drug Safety Communication: FDA warns that DPP-4 inhibitors for type 2 diabetes may cause severe joint pain [EB/OL]. [2015-08-28] (2016-02-29). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm459579.htm>.
- [9] Higgins J, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [EB/OL]. [2011-03-01] (2016-02-29). <http://handbook.cochrane.org/>
- [10] CLAF237A2329. A multicenter, double-blind, randomized, active controlled, parallel group study to compare the effect of 12 weeks treatment with LAF237 50 mg bid to 50 mg qd in patients with type 2 diabetes with HbA1c 9-11% [EB/OL]. [2007-03-16] (2016-02-29). <http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/displayFile.do?trialResult=2297>.
- [11] CLAF237B2224. A multi-center, randomized, double-blind study to evaluate the efficacy and long-term safety of vildagliptin modified release (MR) as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes [EB/OL]. [2013-09-11] (2016-02-29). <http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/displayFile.do?trialResult=9923>.
- [12] Filozof C, Schwartz S, Foley JE. Effect of vildagliptin as add-on therapy to a low-dose metformin [J]. *World J Diabetes*, 2010, 1(1):19-26.
- [13] Garber AJ, Schweizer A, Baron MA, *et al*. Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2007, 9(2):166-174.
- [14] Macauley M, Hollingsworth KG, Smith FE, *et al*. Effect of vildagliptin on hepatic steatosis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(4):1578-1585.
- [15] Rosenstock J, Niggli M, Maldonado-Lutomirsky M. Long-term 2-year safety and efficacy of vildagliptin compared with rosiglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2009, 11(6):571-578.
- [16] Strain WD, Lukashevich V, Kothny W, *et al*. Individualised treatment targets for elderly patients with type 2 diabetes using vildagliptin add-on or lone therapy (INTERVAL): a 24 week, randomised, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Lancet*, 2013, 382(9890):409-416.
- [17] Scherbaum WA, Schweizer A, Mari A, *et al*. Evidence that vildagliptin attenuates deterioration of glycaemic control during 2-year treatment of patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10(11):1114-1124.
- [18] Scherbaum WA, Schweizer A, Mari A, *et al*. Efficacy and tolerability of vildagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10(8):675-682.
- [19] Matthews DR, Dejager S, Ahren B, *et al*. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12(9):780-789.
- [20] Ospelt C, Mertens JC, Jüngel A, *et al*. Inhibition of fibroblast activation protein and dipeptidylpeptidase 4 increases cartilage invasion by rheumatoid arthritis synovial fibroblasts [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(5):1224-1235.
- [21] Yan S, Marguet D, Dobers J, *et al*. Deficiency of CD26 results in a change of cytokine and immunoglobulin secretion after stimulation by pokeweed mitogen [J]. *Eur J Immunol*, 2003, 33(6):1519-1527.
- [22] König A, Krenn V, Toksoy A, *et al*. Mig, GRO alpha and RANTES messenger RNA expression in lining layer, infiltrates and different leucocyte populations of synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis [J]. *Virchows Arch*, 2000, 436(5):449-458.
- [23] Loetscher P, Moser B. Homing chemokines in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Res*, 2002, 4(4):233-236.
- [24] Sedo A, Duke-Cohan JS, Balaziová E, *et al*. Dipeptidyl peptidase IV activity and/or structure homologs: contributing factors in the pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2005, 7:253-269.
- [25] Busso N, Wagtmann N, Herling C, *et al*. Circulating CD26 is negatively associated with inflammation in human and experimental arthritis [J]. *Am J Pathol*, 2005, 166(2):433-442.

[收稿日期] 2016-03-19 [修回日期] 2016-06-16

[本文编辑] 李睿旻