

· 不良反应 ·

瑞格列奈与氯吡格雷相互作用致低血糖的风险评估

闫阔, 张楠, 陆红柳, 杨慧鹃, 李桃园, 夏文斌* (北京市垂杨柳医院, 北京 100022)

摘要 目的: 评估瑞格列奈与氯吡格雷相互作用导致低血糖发生的风险, 为临床合理用药提供参考。方法: 回顾分析2014年1月-2019年9月北京市垂杨柳医院住院患者使用瑞格列奈的所有病例, 参照药品不良反应评价标准, 评估两药相互作用致低血糖发生的可能性, 统计低血糖发生率, 并对影响因素进行多因素Logistic回归分析。结果: 2014年1月-2019年9月, 共有瑞格列奈病例573例, 根据纳入/排除标准, 最终纳入研究433例, 其中与氯吡格雷合用的病例157例, 占比36.26%。单用瑞格列奈的低血糖发生率为7.97%, 与氯吡格雷合并用药的低血糖发生率为25.48%; 其差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。在与氯吡格雷合并用药的病例中, 低血糖发生时间为1~12天, 平均 (4.18 ± 2.84) 天, 且瑞格列奈日剂量 > 4 mg时, 低血糖风险显著增加 ($P < 0.05$)。结论: 两药合并使用存在有临床意义的相互作用, 应避免合用; 必须合用时, 应谨慎合用, 并根据需要调整瑞格列奈剂量, 密切监测血糖和低血糖症状, 保障用药安全。

关键词: 氯吡格雷; 瑞格列奈; 低血糖; 药物相互作用

中图分类号: R969.3 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2021)07-0768-08

doi:10.16153/j.1002-7777.2021.07.007

Risk Assessment of Hypoglycemia Induced by the Interaction between Repaglinide and Clopidogrel

Yan Kuo, Zhang Nan, Lu Hongliu, Yang Huijuan, Li Taoyuan, Xia Wenbin* (Beijing Chuiyangliu Hospital, Beijing 100022, China)

Abstract Objective: To provide references for rational drug use in clinical practice by evaluating the risk of hypoglycemia induced by the interaction between Repaglinide and Clopidogrel. **Methods:** All the cases of patients admitted to Beijing Chuiyangliu hospital who used Reaglinide from January, 2014 to September, 2019 were retrospectively analyzed, and the possibility of hypoglycemia caused by the interaction between the two drugs by referring to the evaluation standards of adverse drug reactions was assessed. The incidence of hypoglycemia was statistically analyzed, and multivariate logistic regression analysis of the influencing factors was performed. **Results:** From January, 2014 to September, 2019, a total of 573 cases of Repaglinide were analyzed. According to the inclusion/exclusion criteria, 433 cases were included in the final study, among which 157 cases were combined with Clopidogrel, accounting for 36.26%. The incidence of hypoglycemia was 7.97% with Reaglinide alone and 25.48% with the combination of Reaglinide and Clopidogrel. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). In patients treated with Clopidogrel, the onset time of hypoglycemia was 1-12 days, with an average of

基金项目: 首都临床特色应用研究项目 (编号 Z181100001718125)

作者简介: 闫阔, 硕士, 主管药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010) 67700372; E-mail: yankuo581@126.com

通信作者: 夏文斌, 硕士, 主任药师; 研究方向: 药事管理、临床药学; Tel: (010) 67700372; E-mail: cylyyyjk@163.com

(4.18±2.84) days, and the risk of hypoglycemia was significantly increased ($P<0.05$) with the daily Regrelinide dose of >4 mg. **Conclusion:** The combined use of the Repaglinide and Clopidogrel has clinical significance of interaction, thus these two drugs should be avoided in combination; when they are necessary to be used together, they should be used with care. The dose of Reaglinide should be adjusted as needed, and the blood glucose level and the symptoms of hypoglycemia should be closely monitored, to ensure the safety of clinical medication.

Keywords: Clopidogrel; Repaglinide; hypoglycemia; drug-drug interaction

糖尿病、高血压、冠心病的防治是慢性疾病控制和管理的重点；而糖尿病又是心血管疾病的高危因素，糖尿病患者疾病发展成为糖尿病合并冠心病，甚至出现不稳定型心绞痛，乃至行经皮冠状动脉介入（Percutaneous Coronary Intervention, PCI）手术等情况，是临床治疗中常常碰到的情形。瑞格列奈，作为非磺酰脲类短效促胰岛素分泌降糖药，能够有效降低2型糖尿病患者餐后血糖，临床应用较多^[1]。氯吡格雷，作为血小板P2Y₁₂受体抑制剂，是目前临床广为使用的抗血小板药物之一，尤其是PCI介入手术后需长期服用一年以上^[2]。因此，对于糖尿病合并冠心病患者或PCI术后患者，在临床治疗时可能出现瑞格列奈与氯吡格雷合并使用情况。既往在健康志愿者中开展的临床研究数据表明，CYP2C8是瑞格列奈的代谢过程中起主要作用的酶^[3]，而氯吡格雷的体外研究显示其酰基β-葡萄糖醛酸代谢物为CYP2C8的强效抑制剂^[4]，与CYP2C8底物合用时需要调整剂量并适当地监测。氯吡格雷的代谢与基因多态性相关，基因又与人种、种族相关^[5]。而在临床实际应用中，瑞格列奈与氯吡格雷合并用药是否存在临床意义的相互作用，国内目前罕见文献报道。因此，本文旨在通过病历回顾分析，以血糖检测结果和低血糖症状描述为指标，评估瑞格列奈与氯吡格雷相互作用导致低血糖发生的风险，为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

利用医院信息系统（Hospital Information

System, HIS），收集我院2014年1月1日至2019年9月30日所有使用瑞格列奈的住院病历资料，对符合纳入条件的病例进行分析。纳入标准：使用瑞格列奈或合并使用瑞格列奈后规律监测血糖 ≥ 3 天。排除标准：①ICU、CCU、EICU等病例；②瑞格列奈系出院带药或Once医嘱病例；③研究资料获取不全等其他情况。

1.2 方法

1.2.1 评价方法

以血糖检测结果和低血糖症状描述为指标，参照药品不良反应评价标准，确定两药有无临床意义的相互作用。

两药相互作用导致低血糖的关联性评价采用原国家食品药品监督管理局药品安全监管司和国家药品不良反应监测中心2012年11月共同发布的《药品不良反应报告和监测工作手册》的评价标准^[6]，具体内容：

①用药与不良反应事件的出现有无合理的时间关系；

②不良反应是否符合该药已知的不良反应类型；

③停药或减量后，反应是否消失或减轻；

④再次使用可疑药品是否再次出现同样反应事件；

⑤反应事件是否可用合并用药、病情进展、其他治疗的影响来解释。

依据上述五条原则，将关联性评价分为肯定、很可能、可能、可能无关、待评价、无法评价6级，详见表1。

表1 药物不良反应评价标准

关联性评价	①	②	③	④	⑤
肯定	+	+	+	+	-
很可能	+	+	+	?	-
可能	+	±	± ?	?	± ?
可能无关	-	-	± ?	?	± ?
待评价	需要补充材料才能评价				
无法评价	评价的必须资料无法获得				

注：+表示肯定；-表示否定；±表示难以肯定或否定；?表示不明。

1.2.2 研究方法

1.2.2.1 一般资料收集

通过医院信息系统(HIS)收集2014年1月至2019年9月使用瑞格列奈病例,通过查阅电子病历、住院医嘱系统及数字化病案系统,收集患者年龄、性别、瑞格列奈使用剂量、是否合并使用氯吡格雷、合用氯吡格雷剂量、是否发生低血糖、血糖值、低血糖发生时间、合并使用其他降糖药物情况等。

1.2.2.2 统计学方法

应用SPSS 21.0统计软件进行统计分析,连续性正态分布资料以($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以例表示,单因素采用 χ^2 检验,多因素分析采用二元Logistic回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料

2014年1月1日至2019年9月30日,使用瑞格列奈病例共573例,根据纳入/排除标准,最终纳入研究433例,其中男性217例,女性216例,年龄27~91岁,平均年龄(67.94 ± 12.53)岁,共发生低血糖62例,发生率为14.32%,一般资料及单因素分析详见表2。

瑞格列奈与氯吡格雷合用的病例有157例(36.26%),其中男性90例,女性67例,年龄42~91岁,平均年龄(69.71 ± 10.90)岁,共发生低血糖40例,发生率为25.48%,重度低血糖4例,发生率为2.55%;低血糖发生时间为1~12天,平均(4.18 ± 2.84)天;一般资料及单因素分析详见表3。40例低血糖病例中有20例判定为“很可能”,

占比50%,详细资料见表4。

2.2 瑞格列奈合并使用氯吡格雷与单独使用致低血糖发生风险分析

在433例病例中,瑞格列奈与氯吡格雷合并使用的有157例,未与氯吡格雷合用的有276例,发生低血糖的例数分别为40例、22例,发生率分别为25.48%、7.97%。由表2、表5可以看出,瑞格列奈与氯吡格雷相互作用导致低血糖的发生率明显升高,且具有统计学差异($P < 0.05$)。

2.3 瑞格列奈剂量与低血糖发生风险分析

对纳入的433例病例进行单因素分析,结果显示,瑞格列奈日剂量 > 4 mg时,低血糖风险显著增加($P < 0.05$),详见表2;通过多因素Logistic回归分析结果显示,瑞格列奈剂量与低血糖风险无显著性差异($P > 0.05$),与单因素卡方分析结果不一致。分析原因可能是样本量不够大,同时86.6%的病例瑞格列奈剂量在较低剂量区间(≤ 4 mg),样本分布不均,相对离散也可能是原因之一。

在合并使用瑞格列奈与氯吡格雷157例病例中,通过单因素分析,结果显示,瑞格列奈日剂量 > 4 mg时,低血糖风险显著增加($P < 0.05$),多因素Logistic回归分析结果同样显示瑞格列奈剂量与低血糖发生风险存在显著相关性($P < 0.05$),详见表3、表6。

2.4 评价为“很可能”的病例举例分析

患者84岁老年女性,因糖尿病规律口服瑞格列奈2 mg, tid控制血糖(上次出院时制定的剂量),近1个月血糖控制不佳,门诊查空腹血糖7.4 mmol/L,餐后血糖15.3 mmol/L,为进一步治疗收

入院，入院后给予瑞格列奈2 mg，tid，口服控制血糖，因其有冠心病、脑梗死病史，给予氯吡格雷50 mg，qd二级预防治疗。入院后监测血糖尚可，空腹血糖、餐后血糖均有下降趋势，入院后第6天空腹血糖3.1 mmol/L，遂调整瑞格列奈剂量为1 mg，tid，口服治疗，直至出院其血糖控制均达标。该患者平素规律服用瑞格列奈每天6 mg控制血糖1年余，因近期血糖偏高入院治疗，入院后合并使用氯吡格雷，5天后出现低血糖情况，遂减量瑞格列奈剂量至每天3 mg后，血糖控制良好出院。

患者63岁女性，因糖尿病规律口服瑞格列奈1 mg，tid控制血糖，未规律监测；近期因活动后胸

闷，考虑冠心病、不稳定型心绞痛收入院，入院后给予氯吡格雷75 mg，qd抗血小板治疗，因既往服用阿司匹林出血及反流性食管炎，未加用阿司匹林。入院第3天，空腹血糖3.3 mmol/L，于是将瑞格列奈剂量减至0.5 mg，tid，口服后仍有低血糖情况发生，冠脉造影术提示冠状动脉粥样硬化，遂将氯吡格雷减量至50 mg，qd，之后未再有低血糖情况发生。该患者入院后合并使用氯吡格雷与瑞格列奈3天后发生低血糖，后经两药减量后，低血糖现象未再发生，同时该患者没有合用其他降糖药，其他药物也未有调整，饮食、活动规律。

表2 患者一般资料及低血糖发生的单因素分析

项目	例数	低血糖发生例数(占比%)	χ^2 值	P值
性别			2.776	0.096
男	217	25(11.5)		
女	216	37(17.1)		
年龄/岁			6.941	0.139
< 50	29	1(3.4)		
50~59	78	5(6.4)		
60~69	118	19(16.1)		
70~79	108	14(13.0)		
\geq 80	100	20(20.0)		
是否合用氯吡格雷			25.000	0.000
是	157	40(25.5)		
否	276	22(8.0)		
瑞格列奈日剂量/mg			12.269	0.000
\leq 4	375	46(12.3)		
> 4	58	16(27.6)		

表3 瑞格列奈与氯吡格雷合用患者一般资料及低血糖发生的单因素分析

项目	例数	低血糖发生例数 (占比 /%)	χ^2 值	P 值
性别			1.177	0.278
男	90	20 (22.2)		
女	67	20 (29.8)		
年龄 / 岁			2.921	0.571
< 50	4	1 (25.0)		
50~59	26	6 (23.1)		
60~69	43	13 (30.2)		
70~79	46	8 (17.4)		
\geq 80	38	12 (31.6)		
瑞格列奈日剂量 /mg			9.242	0.002
\leq 4	136	30 (22.0)		
> 4	21	10 (47.6)		
氯吡格雷日剂量 /mg			2.976	0.371 ^b
25	1	0 (0.0)		
50	26	9 (34.6)		
75	128	30 (23.4)		
150	2	1 (50.0)		

注：^b为采用 Fisher's 确切概率法。

表4 瑞格列奈与氯吡格雷合并用药发生低血糖的病例汇总^a

性别	年龄 / 岁	药物日剂量 /mg		血糖值 / (mmol/L)	低血糖发生时间 / 天	合并其他降糖药物情况
		氯吡格雷	瑞格列奈			
女	78	50	6	2.6	5	二甲双胍、阿卡波糖
男	83	75	2	3.9	10	-
女	63	75	3	3.3	3	-
男	57	50	1.5	3.4	5	-
男	74	7	3	3.7	5	胰岛素、阿卡波糖
男	44	75	3	3.7	8	阿卡波糖、格列美脲
女	66	75	3	3.4	3	-

续表 4

性别	年龄 / 岁	药物日剂量 /mg		血糖值 / (mmol/L)	低血糖发生时间 / 天	合并其他降糖药物情况
		氯吡格雷	瑞格列奈			
女	83	75	6	2.3	3	阿卡波糖、二甲双胍
女	70	75	4	3.8	6	阿卡波糖
男	59	75	2	3.9	2	-
男	76	75	3	3.4	2	-
女	83	75	2	3.6	5	阿卡波糖
男	56	75	3	2.9	2	阿卡波糖
男	59	75	6	3.7	1	二甲双胍
男	84	75	6	3.1	7	-
女	84	50	6	3.1	6	阿卡波糖
男	62	75	5	3.8	2	-
女	88	50	0.75	3.8	8	-
女	61	75	6	2.4	6	-
男	58	150	3	3.8	1	二甲双胍

注：^a 仅关联性评价为“很可能”的病历资料；- 代表未合并其他降糖药物。

表 5 低血糖发生的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	b	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR (95%CI)
性别	0.525	0.303	3.004	0.083	1.690 (0.934, 3.059)
年龄	0.017	0.013	1.661	0.197	1.017 (0.991, 1.043)
是否合用氯吡格雷	1.411	0.296	22.735	0.000	4.101 (2.296, 7.326)
瑞格列奈剂量	0.122	0.092	1.767	0.184	1.130 (0.944, 1.353)

表 6 合用病例中低血糖发生的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	b	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR (95%CI)
性别	0.348	0.397	0.766	0.381	1.416 (0.650, 3.083)
年龄	-0.008	0.018	0.186	0.667	0.992 (0.957, 1.028)
氯吡格雷剂量	-0.03	0.014	0.031	0.861	0.997 (0.970, 1.026)
瑞格列奈剂量	0.217	0.108	4.025	0.045	1.242 (1.005, 1.535)

3 讨论

众所周知,低血糖的危害很大,持续的严重低血糖会导致意识丧失,造成永久性的神经损伤,甚至死亡,低血糖是2型糖尿病患者血糖控制的主要障碍。低血糖是由多种原因引起的血糖浓度过低状态;当血糖降低并出现相应的症状及体征时,称为低血糖症。糖尿病患者血糖水平 ≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)即可诊断为低血糖,血糖水平 ≤ 2.8 mmol/L (50 mg/dL)为重度低血糖,低血糖常见症状包括心悸、流汗、震颤、虚弱、乏力、头晕、头痛、意识模糊等^[7]。

研究表明肝药酶CYP2C8在相关药物代谢过程中发挥重要作用,如瑞格列奈、孟鲁司特、吡格列酮、罗格列酮等100多种药物^[8]。氯吡格雷酰基 β -葡萄糖醛酸代谢物是CYP2C8的强抑制剂,瑞格列奈是CYP2C8的底物,二者理论上存在药动学方面的相互作用;二者同时使用,氯吡格雷能够抑制瑞格列奈的代谢,从而使瑞格列奈的血药浓度增加,提高或延长其降血糖作用,有研究表明^[4],稳态情况下,氯吡格雷酰基 β -葡萄糖醛酸代谢物可以抑制60%~85%的CYP2C8。近期的研究表明^[9-10],氯吡格雷与瑞格列奈相互作用除与抑制CYP2C8有关外,也与抑制有机阴离子转运多肽OATP1B1有关,但对OATP1B1的抑制比较弱。因此,二者合并使用可能致低血糖发生风险增加。2015年至2016年,加拿大、美国药品监督管理部门先后发布修改二者说明书的公告。加拿大卫生部2015年7月发布安全通报,禁止瑞格列奈与氯吡格雷合用,因二者合用可发生药物相互作用,导致血糖显著降低^[11]。2016年9月,美国FDA修改氯吡格雷药品说明书:氯吡格雷与瑞格列奈合用会显著增加瑞格列奈的系统暴露量(3.9~5.1倍),可增强或延长瑞格列奈的降糖作用,因此二者合用时,瑞格列奈的日剂量不超过4 mg^[12],这与本研究瑞格列奈日剂量 > 4 mg时,低血糖风险显著增加相一致。

基因方面,美国、加拿大地区CYP2C8*3、CYP2C8*4基因突变率较高,该突变基因导致氯吡格雷增加瑞格列奈血药浓度更显著^[13]。CYP2C8*5到CYP2C8*14突变率很低($< 0.2\%$),且主要出现在亚洲人群中^[14]。从不同地区基因突变概率上比较美国、加拿大等地与亚洲人群,氯吡格雷增加瑞格列奈血药浓度更显著。

在低血糖发生率方面,瑞格列奈说明书及相关文献^[15]显示,瑞格列奈致低血糖发生率在1%~10%之间,属于常见的不良反应,本研究中瑞格列奈致低血糖发生率为7.97%,与说明书和相关文献报道吻合。合用氯吡格雷时,低血糖发生率升高至25.48%,单因素卡方检验及多因素Logistic回归分析显示差异具有统计学意义,表明我国人群同时使用氯吡格雷与瑞格列奈时,二者相互作用致低血糖风险显著增加,这一结果与最近发表的以东亚人群为研究对象的2篇文献结果一致^[16-17]。

本研究显示,氯吡格雷与瑞格列奈合用比例呈逐年上升趋势,且我国人群在合用二者时,同样观察到低血糖风险显著增加。因此,在临床管理方面,两药应避免合用,当临床存在两药必须合并使用时,应提高警惕,密切监测血糖和低血糖症状,必要时调整药物剂量,防止低血糖的发生。有研究^[18]显示,为避免二者相互作用导致低血糖发生,建议以替格瑞洛替换氯吡格雷,或用那格列奈替换瑞格列奈。

本研究的局限与不足:本研究仅纳入我院病例,且为使本研究评价二者合用致低血糖发生风险更合理、准确,设定了纳入和排除标准,共排除病例140例,占总病例数24.43%,因此,在统计低血糖发生率时可能存在误差。同时,本研究收集并分析的资料可能不够全面,会对分析结果产生一定影响,期待后续多中心、大样本、高质量、前瞻性的研究加以证实。

综上所述,在我国人群中,氯吡格雷与瑞格列奈潜在相互作用导致低血糖发生的概率显著升高,这应该引起临床医生、药师等医务工作者的关注,两药应避免合用,必须合用时,应提高警惕,防止低血糖的发生,保障用药安全。

参考文献:

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 16.
- [2] Marco V., Héctor B., Robert A B., et al. 2017 ESC Focused Update on Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease Developed in Collaboration with EACTS: The Task Force for Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and

- of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39 (3): 213-260.
- [3] Product Information: Repaglinide [EB/OL]. (2013) [2021-03-16]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/077571s000lbl.pdf.
- [4] Tornio A, Filppula AM, Kailari O, et al. Glucuronidation Converts Clopidogrel to a Strong Time-dependent Inhibitor of CYP2C8: a Phase II Metabolite as a Perpetrator of Drug-drug Interactions[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2014, 96 (4): 498-507.
- [5] Kurose K, Sugiyama E, Saito Y. Population Differences in Major Functional Polymorphisms of Pharmacokinetics/Pharmacodynamics-related Genes in Eastern Asians and Europeans: Implications in the Clinical Trials for Novel Drug Development[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2012, 27 (1): 9-54.
- [6] 国家食品药品监督管理局药品安全监管司和国家药品不良反应监测中心共同发布《药品不良反应报告和监测工作手册》[EB/OL]. (2012-11) [2021-03-16]. <https://wenku.baidu.com/view/b7957683caaedd3383c4d3f0.html>.
- [7] 中华医学会内分泌学分会.中国糖尿病患者低血糖管理的专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2012, 28 (8): 619.
- [8] Janne T. B, Anne M. F, Mikko N, et al. Role of Cytochrome P450 2C8 in Drug Metabolism and Interactions[J]. *Pharmacol Rev*, 2016, 68 (1): 168-241.
- [9] Soo-Jin K., Takashi Y., Ichiro I., et al. Clarification of the Mechanism of Clopidogrel-mediated Drug-drug Interaction in a Clinical Cassette Small-dose Study and its Prediction Based on In Vitro Information[J]. *Drug Metab Dispos*, 2016, 44 (10): 1622-1632.
- [10] Zhi Yuwang, Meng Chen, Ling Lingzhu, et al. Pharmacokinetic Drug Interactions with Clopidogrel: Updated Review and Risk Management in Combination Therapy[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2015, 11: 449-467.
- [11] Health Canada. Health Product InfoWatch[EB/OL]. (2015-8) [2021-03-16]. https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/hpiw-ivps_2015-08-eng.pdf.
- [12] Food and Drug Administration[EB/OL]. (2016-9) [2021-03-16]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2016/020839Orig1s062,s064ltr.pdf.
- [13] Tornio A, Niemi M, Neuvonen M, et al. The Effect of Gemfibrozil on Repaglinide Pharmacokinetics Persists for at Least 12 h After the Dose: Evidence for Mechanism-based Inhibition of CYP2C8 in Vivo[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 84: 403-411.
- [14] 吴秀君, 郭涛. 细胞色素P450 2C8基因多态性及其对药物代谢影响的研究进展[J]. *中国临床药理学杂志*, 2013, 29 (3): 234-236.
- [15] 仇媛媛, 丛丽. 瑞格列奈片与其他药物的相互作用及不良反应研究[J]. *药品评价*, 2013, 10 (23): 29-32.
- [16] Yun Wei I, Fang Ju Lin, Shin Yi Lin, et al. Risk of Hypoglycemia and Concomitant Use of Repaglinide and Clopidogrel: A Population-Based Nested Case-Control Study[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019: 1-7.
- [17] Yuuki A., Akiko I., Haruna K., et al. Risk of Hypoglycemia Associated with Repaglinide Combined with Clopidogrel, a Retrospective Cohort Study[J]. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*, 2020, 6 (5): 1-7.
- [18] Naina M. P. M., Gobinath M., Kumar B. Drug Interactions of Meglitinide Antidiabetics Involving CYP Enzymes and OATP1B1 Transporter[J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2018, 9 (8): 259-268.

(收稿日期 2021年3月18日 编辑 邹宇玲)