

专题 · 内分泌疾病



专家简介: 彭永德, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士生导师; 上海交通大学附属第一人民医院内分泌代谢科主任、甲状腺疾病诊疗中心主任; 中华医学会内分泌学分会副主任委员、基础学组组长, 中国老年保健医学研究会老年内分泌与代谢病分会副主任委员, 中国医师协会内分泌代谢科医师分会常委, 上海市医学会内分泌分会主任委员、基础学组组长; 上海市康复医学工程研究会常务理事; 上海市糖尿病康复协会名誉主任委员; 上海市松江区医学会内分泌专业委员会主任委员; 《上海医学》副主编, *J Clin Endocrinol Metab* 杂志编委, 《中华内分泌代谢杂志》《中华糖尿病杂志》《中华器官移植杂志》《中国糖尿病杂志》《中国临床保健杂志》编委; 已在国内外发表学术论文 240 篇 (SCI 60 篇, 包括 *Science*, *PNAS*, *JCEM* 等), 主编教材专著 4 部, 参编教材专著 12 部; 2004 年获教育部科技进步一等奖, 2012 年获上海市医学科技二等奖, 2014 年获中华医学科技三等奖、华夏医学科技三等奖。
Email: pengyongde0908@126.com

2 型糖尿病降糖药物治疗进展

马宇航, 彭永德

(上海交通大学附属第一人民医院内分泌代谢科, 上海 200080)

[摘要] 2 型糖尿病 (T2DM) 是一种慢性疾病, 是全球重要的公共卫生问题, 也是患者致残、致死的主要原因。T2DM 具有多重发病机制, 因此糖尿病治疗应尽可能针对多种病因进行治疗, 尽量逆转已知的病变, 同时尽早预防和治疗糖尿病相关并发症。近些年, 很多新型降糖药物不断涌现, 与传统的降糖药物相比, 前者更多兼顾了药物的简便性、安全性、有效性以及多靶点作用机制, 同时也兼顾了心肾保护等作用, 考虑了糖尿病并发症的获益因素。有些新型降糖药如胰高血糖素样肽 1 受体激动剂 (GLP-1RA) 和钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT-2i) 的治疗地位在多项指南中也得到了重要提升。本文系统地回顾了现有的降糖药物, 并对目前的新型降糖药物作了详细的介绍。

[关键词] 糖尿病, 2 型; 药物疗法; 药理作用分子作用机制

DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2020.04.002

Development of drug therapy for type 2 diabetes mellitus Ma Yuhang, Peng Yongde (Department of Endocrinology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China)

Corresponding author: Peng Yongde, Email: pengyongde0908@126.com

[Abstract] Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic disease, an important public health problem in the world, and also the main cause of disability and death. T2DM has multiple pathogenesis, so the treatment of diabetes should focus on multiple mechanism, reverse the known pathophysiological changes, and prevent and treat diabetes complications. In recent years, many new hypoglycemic drugs are developed. Compared with traditional hypoglycemic drugs, new hypoglycemic drugs have the characteristics of simplicity, safety, effectiveness, multi-target mechanism, cardiorenal protection and other benefits for diabetic complications. Some new hypoglycemic drugs, such as glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA) and sodium glucose co transporter 2 inhibitors (SGLT-2i), are also playing an important

作者简介: 马宇航, 主治医师, Email: mayuhang5992@163.com

通信作者: 彭永德, 主任医师, 教授, 博士生导师, Email: pengyongde0908@126.com

role in many guidelines. This paper reviews the existing hypoglycemic drugs and their targets, and introduces the new hypoglycemic drugs in detail.

[Keywords] Diabetes mellitus, type 2; Drug therapy; Molecular mechanisms of pharmacological action

糖尿病是人类健康的重要威胁之一。2017 年调查显示中国成人(18 岁及以上)中有 11.2% (世界卫生组织糖尿病诊断标准)或 12.8% (美国糖尿病协会诊断标准)患有糖尿病^[1]。糖尿病是一种慢性疾病,需要长期使用降糖药物治疗。目前糖尿病的治疗目的不限于单纯降糖,还要兼顾大血管和(或)微血管等并发症的获益。2 型糖尿病(T2DM)患者在糖尿病总人数中占 90% 以上,本文针对 T2DM 现有糖尿病药物及其作用靶点、新型降糖药物的研究现状进行梳理,以期为临床医生对 T2DM 的治疗提供帮助。

1 糖尿病药物作用靶点

肌肉葡萄糖摄取减少、肝脏葡萄糖输出增加、胰岛 β 细胞的功能缺陷、脂肪细胞脂解加速、肠促胰岛素缺乏/抵抗、胰岛 α 细胞功能异常引起高葡萄糖血症、肾脏对葡萄糖重吸收增加和神经递质功能紊乱导致饱腹感下降均在 T2DM 患者葡萄糖不耐受的发生发展中起重要作用,为糖尿病发病机制八重奏。因此,糖尿病的治疗需要联合使用多种降糖药来纠正多种病理生理缺陷,而不仅仅是降低糖化血红蛋白(HbA_{1c})。此外,还应尽早开始预防或延缓已经在糖尿病前期存在的 β 细胞功能障碍,以延缓糖尿病的发生发展。目前现有的糖尿病药物及作用靶点如下:(1)促胰岛素分泌剂:包括磺脲类(SUs)和格列奈类,主要刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素,作用靶点是 β 细胞膜上的腺苷三磷酸(ATP)敏感的钾离子通道(KATP)。(2)双胍类:主要作用机制是抑制肝糖输出,改善外周组织对胰岛素的敏感性、增加对葡萄糖的摄取和利用。近年也认为二甲双胍可能通过激活磷酸腺苷激活的蛋白激酶(AMPK)信号系统而发挥代谢调节作用^[2]。(3)噻唑烷二酮类(TZDs):主要通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)起作用,可明显减轻胰岛素抵抗,主要刺激外周组织的葡萄糖代谢,降低血糖。近年发现它还可以改善胰岛 β 细胞功能。(4) α 葡萄糖苷酶抑制剂(AGI):主要通过抑制 α -葡萄糖苷酶,从而延迟碳水化合物吸收,降低餐后血糖。(5)胰岛素:补充外源性胰岛素。根据作用起效快慢和维持时间,可分为短(速)效、中效和长(慢)效。根据来源

有基因重组人胰岛素和动物胰岛素。目前还有胰岛素类似物,包括速效及长效制剂。(6)胰高血糖素样肽 1 受体激动剂(GLP-1RA)和二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂:人体内胰高血糖素样肽-1(GLP-1)是由胃肠道 L-细胞分泌的胰高血糖素原剪切而成,主要活性形式为 GLP-1(7-36)酰胺。GLP-1 的作用机制主要是刺激胰岛 β 细胞葡萄糖介导的胰岛素分泌,抑制胰岛 α 细胞分泌胰高血糖素,减少肝糖输出,延缓胃内容物排空,抑制食欲及摄食,改善外周组织对胰岛素的敏感性。生理状态下 GLP-1 在体内迅速被 DPP-4 降解失活,半衰期不足 2 min。GLP-1RA 可在人体内发挥类似 GLP-1 作用,DPP-4 抑制剂可延长 GLP-1 的作用时间。(7)钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(SGLT-2i):通过选择性的抑制肾脏近曲小管上皮细胞膜管腔侧的钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT-2),减少葡萄糖重吸收并促进尿糖排泄,进而降低血糖,同时可减重和降压。

2 新型降糖药物

2.1 基于现有作用靶点的热点新药

2.1.1 GLP-1RA 1932 年肠促胰岛素首次被定义为来自肠道的一种可调节进食后胰岛素分泌的物质^[2]。19 世纪 60 年代,Elrick 等发现,口服葡萄糖较静脉输注葡萄糖引起的胰岛素分泌更多,这种差异被称为“肠促胰岛素效应”^[3]。抑胃肽(GIP)是第一种被分离的肠促胰岛素,1971 年,Brown 等^[4]从肠黏膜中分离出 GIP,随后和他的同事发现它具有促胰岛素分泌的特性,且依赖于葡萄糖水平,故建议将抑胃肽改称为葡萄糖依赖性促胰岛素肽(glucose-dependent insulintropic peptide),但仍保留缩略语 GIP^[5]。1985 年,发现了第 2 种肠促胰岛素——GLP-1(7-36)。与 GIP 一样,其促胰岛素分泌能力也呈葡萄糖依赖性^[6]。1986 年 Nauck 等研究发现 T2DM 患者的肠促胰岛素效应较健康对照组减弱。另外研究还显示 GLP-1 促泌作用明显强于 GIP,GLP-1 还能延迟胃排空、增加饱食感、从而减轻体重,对胰高血糖素也有葡萄糖依赖性抑制作用,GIP 则无以上明显作用。1992—1994 年,研究发现外源性 GIP 不降低 T2DM 的血糖,但外源性 GLP-1 反之^[3]。2002 年发现曾经被认为无活性的 GLP-1(9-36)的代谢产

物,具有一定的生物活性^[3]。2005 年,研究证明了 GLP-1 还存在刺激胰岛素分泌外的降糖作用,可增加心肌对葡萄糖的摄取,改善胰岛素抵抗^[7]。

GLP-1RA 可以改善 T2DM 的 6 种病理生理机制从而发挥强效降糖的作用:改善胰岛素分泌缺陷、肝糖输出增加、肠促胰岛素功能受损、胰高糖素分泌增加、肌肉组织葡萄糖摄取减少以及神经传导功能紊乱^[8]。其中最主要的降糖机制是:直接作用于胰腺促进胰岛素释放,抑制胰高糖素的分泌;抑制胃蠕动,延缓胃排空;通过对中枢神经系统的作用来抑制食欲^[9]。GLP-1 促进胰岛素分泌的作用依赖于较高葡萄糖水平,在正常和较低葡萄糖水平下,GLP-1 促胰岛素分泌和抑制胰高血糖素分泌的作用很弱。因此,升高 GLP-1 水平的药物,低血糖发生风险小。主要的机制为:GLP-1RA 与胰岛 β 细胞膜上 GLP-1 受体结合,刺激 Gα 亚基,激活第二信使环磷酸腺苷(cAMP),增加 ATP/二磷酸腺苷(ADP)比例,进而关闭 ATP 敏感 K 通道,阻止 K 外流,导致膜去极化,激活钙通道开放,促进胰岛素分泌。而 cAMP 调节 β 细胞内 ATP/ADP 比例,依赖于细胞内葡萄糖分解代谢,限速酶为葡萄糖激酶。当血浆葡萄糖 >4 mmol/L,才能激活限速酶,增加细胞内 ATP/ADP 比例,促进胰岛素分泌,达到血糖浓度依赖的胰岛素分泌作用^[10]。

GLP-1RA 按照来源分为蜥源性和人源性两类。目前已上市的 GLP-1RA 有以下几种,表 1 中汇总了各种制剂的常用剂量、给药频率、分子源性、与人 GLP-1 同源性、抗体产生比例、是否混匀以及是否自动注射装置。人源性 GLP-1RA 免疫原性更低,产生抗体的比例更少,不容易出现过敏反应,对降糖疗效的影响也更小。度拉糖肽是目前已在中国上市的唯一一个人源性 GLP-1RA 周制剂。与其他周制剂相比,度拉糖肽自动注射装置,隐形针头设计,可减少患者注射恐惧和疼痛。除了注射制剂,目前还研发出了 GLP-1RA 口服制剂,如口服的司美格鲁肽(semaglutide)^[11]。口服司美格鲁肽可显著降低 HbA_{1c} 与体重,单药治疗时与安慰剂组相比,基线 HbA_{1c} 为 8.0% 时,14 mg 口服司美格鲁肽可降低 HbA_{1c} 1.5%,降低体重 4.1 kg^[12]。安全性方面与皮下注射制剂的相当,胃肠道不良反应最常见,包括:恶心、腹痛、腹泻、食欲减退、呕吐和便秘等^[13]。

2008 年 FDA 要求研究申办方需要证明新的降糖治疗药物不会导致不可接受的心血管(CV)风险的增加,因此各种制剂的 GLP-1RA 也进行系列的心血管结局研究(CVOT),见表 2^[14-20]。其中,度拉糖肽是唯一一项使用优效设计、且优效达成的研究,其他均是非劣效,或者非劣效达成后转优效的研究。

表 1 胰高血糖素样肽-1(GLP-1)激动剂的比较

药物名称	常用剂量	给药频率	分子源性	与人 GLP-1 同源性	抗体产生比例	混匀	自动注射
艾塞那肽	5 μg/10 μg	每日 2 次	Exendin-4	53%	44%	否	否
贝那鲁肽	0.1 mg(50 μL) 0.2 mg(100 μL)	每日 3 次	人 GLP-1	100%	-	否	否
利司那肽	10 μg/0.2 mL 20 μg/0.2 mL	每日 1 次	Exendin-4	50%	70%	否	否
利拉鲁肽	0.6 mg/1.2 mg/ 1.8 mg	每日 1 次	人 GLP-1	97%	8.6%	否	否
艾塞那肽缓释微球	2 mg	每周 1 次	Exendin-4	53%	57%	是	否
度拉糖肽	0.75 mg/0.5 mL 1.5 mg/0.5 mL	每周 1 次	人 GLP-1	90%	1.6%	否	是
洛塞那肽	100 μg/200 μg	每周 1 次	Exendin-4	52%	6.9%	-	-
司美格鲁肽	0.5 mg/1 mg	每周 1 次	人 GLP-1	94%	1.0%	否	否
口服司美格鲁肽	3 mg/7 mg/14 mg	每日 1 次	人 GLP-1	94%	0.5%	-	-

注:以上信息摘自各药物说明书;自动注射指无需安装针头,无需调整剂量,解除锁定后按注射按钮自动完成注射

表 2 已完成的胰高血糖素样肽 1 受体激动剂在 2 型糖尿病患者中的心血管结局研究结果比较

项目	ELIXA ^[14]	EXSCEL ^[15]	LEADER ^[16]	SUSTAIN-6 ^[17]	HARMONY ^[18]	PIONEER-6 ^[19]	REWIND ^[20]
研究药物	利司那肽 (1 次/d)	艾塞那肽 (1 次/周)	利拉鲁肽 (1 次/d)	司美格鲁肽 (1 次/周)	阿必鲁肽 (1 次/周)	口服司美格鲁肽 (1 次/d)	度拉糖肽 (1 次/周)
患者例数	6 068	14 752	9 340	3 297	9 463	3 183	9 901
中位随访时间	2.1 年	3.2 年	3.8 年	2.1 年	1.6 年	1.3 年	5.4 年
平均年龄	59.9 岁	61.9 岁	64.2 岁	64.6 岁	64.1 岁	66 岁	66 岁
糖尿病病程	9.2 年	13.1 年	12.8 年	13.9 年	13.8 年	14.9 年	10 年
基线 HbA _{1c}	7.7%	8.1%	8.7%	8.7%	8.7%	8.2%	7.3%
心血管病史	筛查前 180 d 内发生急性 冠脉综合征	73.1%	81.3%	83.0%	100%	84.7%	31%
主要终点	4P MACE 复合终点/ 非劣设计	3P MACE 复合终点/ 非劣设计	3P MACE 复合终点/ 非劣设计	3P MACE 复合终点/ 非劣设计	3P MACE 复合终点/ 非劣设计	3P MACE 复合终点/ 非劣设计	3P MACE 复合终点/ 优效设计
可信区间 上限界值	1.3	1.3	1.3	1.8	1.3	1.8	1.0
预设的统计 假设与策略	非劣达成可 优效分析其 他为探索性 分析 ^a	非劣-优效- 亚组分析优 效未达成则 停止	非劣达成可 优效分析其 他为探索性 分析 ^a	仅非劣分析 其他为探索 性分析 ^a	非劣达成可 优效分析其 他为探索性 分析 ^a	非劣达成可优 效分析其他为 探索性分析 ^a	优效-各次 要终点其 他为探索 性分析 ^a
主要终点结论	非劣效达成 优效未达成	非劣效达成 优效未达成	非劣效达成 优效达成	非劣效达成	非劣效达成 优效达成	非劣效达成 优效未达成	优效达成
主要终点风险比	1.02 (95% CI: 0.89 ~ 1.17)	0.91 (95% CI: 0.83 ~ 1.00)	0.87 (95% CI: 0.78 ~ 0.97)	0.74 (95% CI: 0.58 ~ 0.95)	0.78 (95% CI: 0.68 ~ 0.90)	0.79 (95% CI: 0.57 ~ 1.11)	0.88 (95% CI: 0.79 ~ 0.99)

注:HbA_{1c} 为糖化血红蛋白;^a 为探索性分析未对多重性进行调整,不能控制假阳性概率在显著性水平(α)之下

非劣效达成后优效达成的有利拉鲁肽的 LEADER 研究和阿必鲁肽的 HARMONY 研究。所以目前已被证实具有 CV 获益的 GLP-1RA 有度拉糖肽、利拉鲁肽、阿必鲁肽和司美格鲁肽。对于糖尿病患者,后三者具有心血管疾病二级预防作用,度拉糖肽同时具有一级和二级预防的作用。GLP-1RA 对肾脏结局的研究,目前大多数为探索性研究,未有明确的肾脏获益结论。

2.1.2 钠-葡萄糖共转运蛋白抑制剂(SGLT-2i)

SGLT-2 抑制剂源于根皮苷,这是果树根皮自然产生的一种葡萄糖苷^[21]。肾脏在调节人体葡萄糖中起重要作用,它重新吸收 99% 的血浆葡萄糖,这些葡萄糖通过肾小球小管过滤。钠-葡萄糖共转运蛋白(SGLT)是一类在小肠黏膜和肾脏近曲小管中发现的转运基因家族,肾脏重吸收葡萄糖主要由 SGLT 介导,SGLT-1 和 SGLT-2 最为重要,SGLT-2 主要存在于近端肾小管的 S1 段,负责肾脏中 90% 的葡萄糖重吸收,其余 10% 葡萄糖则由分布于肾脏近曲小

管 S3 段的 SGLT-1 完成。SGLT-2 抑制剂的作用机制是通过糖苷配基与葡萄糖竞争性结合 SGLT-2 蛋白,减少肾脏近曲小管对葡萄糖和钠的重吸收,降低肾糖阈,增加尿糖、尿钠和水分的排出以降低血糖和容量负荷,其降糖机制不依赖于胰岛素^[22]。

目前已上市的 SGLT-2i 主要有恩格列净、达格列净、卡格列净。SGLT-2 抑制剂可降低 HbA_{1c} 0.5% ~ 1.0%,疗效与二甲双胍相当,优于西格列汀、磺脲类药物^[23-25]。CVOT 显示,三种 SGLT-2i 均显示 CV 安全性,而恩格列净和卡格列净被证实具有 CV 获益^[26-27]。三种 SGLT-2i 的比较见表 3。三种 SGLT-2i 的副作用及低血糖风险:与安慰剂或二甲双胍相比,三种 SGLT-2i 均不增加低血糖风险。SGLT-2i 目前明确的不良反应是泌尿生殖系统感染。FDA 曾针对部分 SGLT-2i 发出过骨折及下肢截肢风险、酮症酸中毒风险方面的安全性警告,但与药物使用有无因果关系或仅为某个药物独有尚不清楚。

2.1.3 新型胰岛素 超速效赖脯胰岛素 (URLi) 是一种新型的赖脯胰岛素制剂, I 期的药代动力学以及药效动力学 (PK/PD) 研究显示, 相较于赖脯胰岛素, 皮下注射 URLi 显示出起效时间更短, 作用的持续时间更短^[28]。在 T2DM 患者的 III 期临床试验中, 在基础餐时方案中, URLi 在改善 HbA_{1c} 方面非劣于赖脯胰岛素, 两组均能达到良好的血糖控制, URLi 在降低餐后血糖方面明显优于赖脯胰岛素。严重或记录低血糖在两组差异无统计学意义^[29]。

德谷/门冬胰岛素 (IDegAsp) 是由新一代超长效基础胰岛素德谷胰岛素联合速效餐时胰岛素类似物门冬胰岛素组成的首个完全可溶的胰岛素类似物复方制剂。IDegAsp 中含有 70% IDeg 和 30% IAsp, 在一定浓度的锌和苯酚溶剂中, IDeg 可与

IAsp 分别以稳定的可溶形式存在 (IDeg 为双六聚体, IAsp 为六聚体)。IDeg 在注射部位形成可溶性多六聚体, 其单体从其中缓慢且连续地解离, 达到超过 24 h 作用, IAsp 六聚体迅速分解成易于被循环吸收的单体, 发挥餐时补充胰岛素的作用。两种组分以独立的、稳定的可溶形式存在, 并且不改变各组分的药理学性质, 同时控制空腹及餐后血糖, 能够更好地模拟生理性胰岛素分泌模式。IDegAsp 治疗方案可明显减少低血糖, 尤其是夜间低血糖发生^[30]。IDegAsp 可随主餐每日 1 次或每日 2 次给药。

口服胰岛素 (ORMD-0801): 在研药物 ORMD-0801 胰岛素胶囊可以抵御胃酸溶解, 并通过胶囊内的蛋白酶抑制剂与吸收辅助剂增加小肠吸收胰岛素的效率。II 期临床试验纳入 188 例 T2DM, 采用动

表 3 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂比较

项目	恩格列净	达格列净	卡格列净
治疗剂量	10 ~ 25 mg/d	5 ~ 10 mg/d	100 ~ 300 mg/d
起始剂量	10 mg	5 mg	100 mg
	不推荐在 eGFR <45 mL · min ⁻¹ · 1.73 m ⁻² 患者中使用; 不推荐在严重肝功能不全患者中使用	不推荐在 eGFR <45 mL · min ⁻¹ · 1.73 m ⁻² 患者中使用; 严重肝损患者 5 mg 作为起始剂量	不推荐在 eGFR <45 mL · min ⁻¹ · 1.73 m ⁻² 患者中使用; 不推荐在严重肝功能不全患者中使用
服药次数及进食影响	1 次/d, 与进食无关	1 次/d, 与进食无关	1 次/d, 早晨与进食无关
达峰时间	1.5 h	1.5 h	1 ~ 2 h
吸收	≥60%	约 78%	约 65%
(口服生物利用度)			
代谢	<10% 主要为无活性代谢产物	主要为无活性代谢产物	主要为无活性代谢产物
排泄	54% 通过尿液 41% 通过粪便 (半衰期 12.4 h)	75% 通过尿液 21% 通过粪便 (半衰期 12.9 h)	33.0% 通过尿液 41.5% 通过粪便 (半衰期 13.1 h)
相对 SGLT-1 的选择性	>1:2 500	>1:1 400	>1:160
排糖量	78 g/d	约 70 g/d	119 g/d
CVOT	纳入 7 020 例确诊已患 CVD 患者; 主要观察结局: 3P-MACE 已患 CVD 的患者比例为 100%; 3P-MACE 结局: HR 为 0.86 [95% CI: 0.74 ~ 0.99], P=0.04	纳入 10 142 例已患 CVD 或 CV 风险因素 ≥2 个患者; 主要观察结局: 3P-MACE 已患 CVD 的患者比例为 65.6%; 3P-MACE 结局: HR 为 0.93 [95% CI: 0.84 ~ 1.03], P=0.17	纳入 17 160 例已患 CVD 或 CV 风险因素 ≥2 个患者; 主要观察结局: 3P-MACE 已患 CVD 的患者比例为 40.6%; 3P-MACE 结局: HR 为 0.86 [95% CI: 0.75 ~ 0.97], P=0.02

注: eGFR 为表皮生长因子受体; SGLT-1 为钠-葡萄糖共转运蛋白 1; CVOT 为心血管结局研究; CVD 为心血管疾病; CV 心血管

态血糖监测评估口服与安慰剂组疗效,结果显示在主要终点夜间血糖平均变化和次要终点 24 h 平均血糖变化和空腹、白天血糖平均变化出现显著差异。2019 年 3 月,口服胰岛素胶囊获得中国国家药品监督管理局批准,即将展开中国地区临床试验^[31]。

2.2 基于新作用靶点的热点新药

2.2.1 葡萄糖激酶激动剂 (GKA)

葡萄糖激酶 (GK) 是体内葡萄糖代谢的限速酶,能够感应葡萄糖浓度变化,将葡萄糖磷酸化生成葡萄糖-6-磷酸,通过其在肝脏、小肠和胰腺的作用促进调节血糖存储和代谢的激素分泌,在维持人体血糖稳态平衡的过程中发挥着核心的“传感器”作用,将血糖水平控制在 4~6 mmol/L 的狭窄范围,从而控制血糖并实现葡萄糖的稳态调节。促进 GK 的激活在调节胰腺胰岛素分泌和肝脏葡萄糖摄取及糖异生等方面发挥着重要作用。Dorzagliatin 是一种新型双向调节的葡萄糖激酶激动剂 (GKA)^[32]。2 期临床研究显示,与安慰剂组相比,Dorzagliatin 50mg (2 次/d) 或 75mg (2 次/d) 显著降低 T2DM 患者的糖化血红蛋白,未报告严重不良反应或低血糖事件^[33]。

2.2.2 GIP/GLP-1 双重受体激动剂

之前已提到, GLP-1RA 可以改善 T2DM 的 6 种病理生理机制从而发挥强效降糖的作用。这些药物与恶心、呕吐和腹泻等副作用相关,目前也有研究努力通过增加药物的剂量提高疗效,并限制药物的副作用。据报道,缓慢增加剂量可以限制其副作用,同时增加 GLP-1RAs 的疗效。但不是所有接受 GLP-1RAs 治疗的患者都能达到降糖目标和 (或) 体重减轻的目标,因此提高 GLP-1RAs 疗效的一种新方法是针对营养和能量代谢相关的其他途径的药理学策略,如 GIP。GIP 是正常人餐后肠促胰素效应的主要原因,具有与 GLP-1 不同的功能。GIP 通过调节葡萄糖摄取、脂解和脂蛋白脂酶,在脂肪组织糖和脂代谢中发挥重要作用。在大脑,GIP 似乎激活了不同于 GLP-1 的神经元,在小鼠侧脑室注射 GIP 可以抑制食物的摄入,这种方式对 GLP-1 是一种补充^[34]。另外,GIP 受体激活可能具有止吐作用^[34]。GLP-1/GIP 双重受体激动剂有可能产生更优异的降糖效果。

Tirzepatide (TZP) 具有葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽 (GIP) 受体和胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 双受体激动的作用。Tirzepatide 是一个由 39 个氨基酸组成的线性多肽,在第 20 位赖氨酸残基通过连接子与 C20 脂肪酸相连。该多肽是基于天然 GIP

多肽序列基础上一个多功能肽,经修饰可与 GIP 和 GLP-1 受体结合激活其活性。药物平均半衰期约 5 天 (116.7 h),1 周 1 次注射^[35]。一项在 T2DM 患者中进行的 26 周的 2 期研究,评估了与安慰剂和度拉糖肽 1.5 mg 比较,TZP 不同给药方案的有效性及其安全性。研究共随机 318 例患者,结果显示,TZP 5 mg、10 mg、15 mg 剂量组均显著降低了 HbA_{1c} (高达 2.4%) 和体重 (高达 11.3 kg),26 周时达到体重减少 $\geq 5\%$ 的患者比例分别为 50%、77.3% 和 85.7%,达到体重减少 $\geq 10\%$ 的患者比例分别为 16.7%、45.5% 和 54.3%,达到体重减少 $\geq 15\%$ 的患者比例分别为 6.3%、25.0% 和 34.3%。所有 TZP 剂量均具有可接受的耐受性。最常见的不良事件为食欲减退和胃肠道不良事件 (恶心、呕吐和腹泻),但均为轻度,且为一过性,没有严重低血糖事件发生^[36]。

2.2.3 GLP-1/GIP/胰高血糖素三重激动剂

HM15211 是一种修饰的胰高血糖素类似物,目前处于 I 期临床试验阶段。HM15211 可以结合三种受体,通过柔性连接肽与人免疫球蛋白 G (IgG) Fc 片段结合,延长半衰期 (小鼠模型: $t_{1/2} = 42.7 \sim 55$ h;大鼠模型: $t_{1/2} = 82.8 \sim 85.7$ h)。HM15211 在非酒精性脂肪肝和血脂异常的动物模型中显示出治疗潜力。研究显示,该化合物比单独使用利拉鲁肽更大程度地降低了 DIO 小鼠的体质量,并且还改善了脂质代谢和肝脂肪变性^[37]。1 期临床试验中对健康的肥胖受试者显示出良好的耐受性,HM15211 的血浆浓度在 31.20 ~ 68.08 h 达到其峰值水平,终末半衰期为 72.09 ~ 142.10 h^[38]。

2.2.4 胰高血糖素受体拮抗剂 (GRA)

GRA 通过阻断胰高血糖素作用,抑制空腹和餐后血糖,降低 HbA_{1c}。目前完成 2 期临床研究的有 LGD-6972 和 LY2409021 两种,前者在服用二甲双胍的 166 例 T2DM 中与安慰剂对比,12 周 HbA_{1c} 自基线的变化显著降低,最高剂量组达到 1.2%,且安全性和耐受性良好^[39]。后者在 II a 期和 II b 期采用不同剂量组对比安慰剂,HbA_{1c} 最高可降低 0.92%,差异有统计学意义,低血糖发生率与安慰剂组无差异,但轻度增加转氨酶水平^[40]。

2.2.5 腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 激活剂

Imeglimin 属于名为 Glimins 的新一类口服化学制剂,以线粒体生物能量学为靶标,是唯一一个可同时针对参与葡萄糖体内平衡的所有三大关键器官 (肝脏、肌肉、胰腺) 发挥作用的口服降糖药。该药可通

过增加胰岛素分泌、提高胰岛素敏感性、抑制糖异生作用发挥降血糖作用。这种作用机制还具有预防内皮功能障碍和舒张功能障碍的潜力,对糖尿病引起的微血管和大血管病变具有保护作用。此外,Imeglimin 对 β 细胞的存活和功能也具有潜在的保护作用^[41]。TIMES1 是一项 24 周、双盲、安慰剂对照、随机、单药研究,共入组了 213 例日本 T2DM 患者,评估了 Imeglimin 作为单药疗法相对于安慰剂的疗效、安全性和耐受性。治疗第 24 周,与安慰剂组相比,Imeglimin 治疗组血糖水平显著降低;安慰剂校正后的空腹血糖相对基线的平均变化为 -19 mg/dL , $P < 0.0001$;安慰剂校正后的 HbA_{1c} 相对基线的平均变化为 -0.87% , $P < 0.0001$;与安慰剂组相比,Imeglimin 治疗组达标率 ($\text{HbA}_{1c} < 7\%$) 更高 (35.8% , 7.5% , $P < 0.0001$ 且需要抢救疗法的患者比例为零 (0.0% , 5.7%)^[42]。TIMES 3 是一项 16 周、双盲、安慰剂对照研究,并具有一个 36 周开放标签扩展期,该研究旨在评估 Imeglimin 联合胰岛素在接受胰岛素疗法但血糖控制不足的日本 T2DM 患者中的疗效和安全性。试验结果表明,从基线到第 16 周,胰岛素联用 Imeglimin 组较胰岛素联用安慰剂组相比, HbA_{1c} 水平降低 0.6% ^[42]。目前该药正在计划全球 3 期临床试验。

2.2.6 SGLT-1/2 抑制剂 Sotagliflozin 是 SGLT-1 和 SGLT-2 的双效抑制剂。其中,SGLT-1 主要负责胃肠道中葡萄糖的吸收,SGLT-2 主要负责能肾脏的葡萄糖重吸收。抑制这两种蛋白的功能可以让更多葡萄糖从尿液中排出,且降低食物中葡萄糖的吸收,从而控制糖尿病患者血糖水平。该药曾于 2019 年 3 月被 FDA 拒绝,原因是与单用胰岛素相比,Sotagliflozin 联用胰岛素治疗时的糖尿病酮症酸中毒 (DKA) 风险增加。但于 2019 年 4 月底欧盟批准其作为胰岛素的辅助药物,用于体重指数 $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ 且接受最佳胰岛素疗法仍无法达到足够血糖控制的 T1DM 患者^[43]。目前 Sotagliflozin 用于 T2DM 治疗共有 11 项在研 3 期临床研究,其中包括伴肾功能损害的 T2DM 患者中开展的两项研究,以及两项大型 CVOT^[44]。

3 小结与展望

糖尿病是一种由基因和环境等多种因素引起的代谢性疾病,患病率高。目前降糖药种类繁多,作用机制各异,决定了其不同的临床特点和不良反应。理想的新型降糖药物应该能够纠正更多的糖尿病病

理生理机制,有更好的疗效和安全性,且应用更简单便捷,有利于提高患者的依从性。由此可为患者提供更科学、个体化的降血糖方案。鉴于近年来大量 CVOT 证据的补充,GLP-1RA 和 SGLT-2 抑制剂在糖尿病临床指南和临床实践中的地位不断提高。基于众多在研的糖尿病药物以及临床证据的不断涌现,可预见未来降糖方案会有较大变化。

参考文献

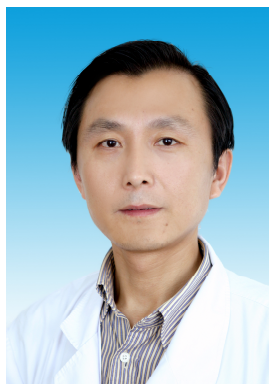
- [1] LI Y, TENG D, SHI X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study [J]. BMJ, 2020, 369: m997.
- [2] RENA G, HARDIE D G, PEARSON E R. The mechanisms of action of metformin [J]. Diabetologia, 2017, 60 (9): 1577-1585.
- [3] KIM W, EGAN J M. The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment [J]. Pharmacol Rev, 2008, 60 (4): 470-512.
- [4] BROWN J C, DRYBURGH J R. A gastric inhibitory polypeptide. II. The complete amino acid sequence [J]. Can J Biochem, 1971, 49 (8): 728-772.
- [5] DUPRE J, ROSS S A, WATSON D, et al. Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1973, 37 (5): 826-828.
- [6] SCHMIDT W E, SIEGEL E G, CREUTZFELDT W. Glucagon-like peptide-1 but not glucagon-like peptide-2 stimulates insulin release from isolated rat pancreatic islets [J]. Diabetologia, 1985, 28 (9): 704-707.
- [7] NIKOLAIDIS L A, ELAHI D, SHEN Y T, et al. Active metabolite of GLP-1 mediates myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with dilated cardiomyopathy [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005, 289 (6): H2401-H2408.
- [8] DEFRONZO R A, ELDOR R, ABDUL-GHANI M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2013, 36 Suppl 2: S127-S138.
- [9] MEIER J J. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. Nat Rev Endocrinol, 2012, 8 (12): 728-742.
- [10] NAUCK M A, KLEINE N, ORSKOV C, et al. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients [J]. Diabetologia, 1993, 36 (8): 741-744.
- [11] BUCHEIT J D, PAMULAPATI L G, CARTER N, et al. O-

- ral semaglutide: A review of the first oral glucagon-like peptide 1 receptor agonist [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2020, 22(1):10-18.
- [12] ARODA V R, ROSENSTOCK J, TERAUCHI Y, et al. PI-ONEER 1: Randomized clinical trial of the efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy in comparison with placebo in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(9):1724-1732.
 - [13] RYBELSUS (semaglutide) tablets, for oral use Initial U. S. Approval; 2017 [Z/OL]. [2020-06-02]. <https://www.novo-pi.com/rybelsus.pdf>.
 - [14] NISSEN S E, WOLSKI K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(24):2457-2471.
 - [15] PFEFFER M A, CLAGGETT B, DIAZ R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(23):2247-2257.
 - [16] HOLMAN R R, BETHEL M A, MENTZ R J, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(13):1228-1239.
 - [17] MARSO S P, DANIELS G H, BROWN-FRANSEN K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4):311-322.
 - [18] MARSO S P, BAIN S C, CONSOLI A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19):1834-1844.
 - [19] HERNANDEZ A F, GREEN J B, JANMOHAMED S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2018, 392(10157):1519-1529.
 - [20] HUSAIN M, BIRKENFELD A L, 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.
 - [21] GERSTEIN H C, COLHOUN H M, DAGENAIS G R, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2019, 394(10193):121-130.
 - [22] EHRENKRANZ J R, LEWIS N G, KAHN C R, et al. Phlorizin: a review [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2005, 21(1):31-38.
 - [23] BAKRIS G L, FONSECA V A, SHARMA K, et al. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications [J]. *Kidney Int*, 2009, 75(12):1272-1277.
 - [24] FERRANNINI E, SEMAN L, SEEWALDT-BECKER E, et al. A Phase IIb, randomized, placebo-controlled study of the SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(8):721-728.
 - [25] RODEN M, WENG J, EILBRACHT J, et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013, 1(3):208-219.
 - [26] ZINMAN B, WANNER C, LACHIN J M, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22):2117-2128.
 - [27] WIVIOTT S D, RAZ I, BONACA M P, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(4):347-357.
 - [28] Standards of medical care in diabetes-2019 [S].
 - [29] LEOHR J, DELLVA M A, COUTANT D E, et al. Pharmacokinetics and Glucodynamics of Ultra Rapid Lispro (UR-Li) versus Humalog?? (Lispro) in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Phase I Randomised, Crossover Study [J/OL]. *Clin Pharmacokinet*, 2020. (2020-05-29). https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32468448/?from_single_result=Pharmacokinetics+and+Glucodynamics+of+Ultra+Rapid+Lispro+%28URLi%29+versus+Humalog%2C%20AE+%28Lispro%29+in+Patients+with+Type+2+Diabetes+Mellitus%3A+A+Phase+I+Randomised%2CCrossover+Study. DOI: 10.1007/s40262-020-00901-2.
 - [30] Lilly's ultra rapid lispro provided similar A1C reductions compared to Humalog? (insulin lispro), with superior post-meal blood glucose reductions [R/OL]. (2019-09-06). <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-ultra-rapid-lispro-provided-similar-a1c-reductions>.
 - [31] ATKIN S, JAVED Z, FULCHER G. Insulin degludec and insulin aspart: novel insulins for the management of diabetes mellitus [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2015, 6(6):375-388.
 - [32] 陈大伟, 冉兴无. 糖尿病新药热点 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(2):103-106.
 - [33] ZHU X X, ZHU D L, LI X Y, et al. Dorzagliatin (HMS5552), a novel dual-acting glucokinase activator, improves glycaemic control and pancreatic β -cell function in patients with type 2 diabetes: A 28-day treatment study using biomarker-guided patient selection [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(9):2113-2120.
 - [34] ZHU D, GAN S, LIU Y, et al. Dorzagliatin monotherapy in Chinese patients with type 2 diabetes: a dose-ranging, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 [J].

- Lancet Diabetes Endocrinol, 2018, 6(8): 627-636.
- [35] FRIAS J P, NAUCK M A, VAN J, et al. Efficacy and tolerability of tirzepatide, a dual glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in patients with type 2 diabetes: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate different dose-escalation regimens [J]. Diabetes Obes Metab, 2020, 22(6): 938-946.
- [36] COSKUN T, SLOOP K W, LOGHIN C, et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept [J]. Mol Metab, 2018, 18: 3-14.
- [37] FRIAS J P, NAUCK M A, VAN J, et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial [J]. Lancet, 2018, 392(10160): 2180-2193.
- [38] CHOI I Y, LEE J S, KIM J K, et al. Potent body weight loss and efficacy in a NASH animal model by a novel long-acting GLP1/glucagon/GIP tri-agonist (HM15211) [J]. Diabetes, 2017, 66(Suppl 1): A304.
- [39] LAM S. American Diabetes Association-77th Scientific Sessions (June 9-13, 2017-San Diego, California, USA) [J]. Drugs Today (Barc), 2017, 53(7): 405-413.
- [40] Ligand (LGND) announces top-line results from phase ii study of LGD-6972 in patients with type 2 diabetes [N/OL]. [2020-06-02]. <https://finance.qq.com/a/20170906/006256.htm>.
- [41] KAZDA C M, DING Y, KELLY R P, et al. Evaluation of efficacy and safety of the glucagon receptor antagonist LY2409021 in patients with type 2 diabetes: 12- and 24-week phase 2 studies [J]. Diabetes Care, 2016, 39(7): 1241-1249.
- [42] VUYLSTEKE V, CHASTAIN L M, MAGGU G A, et al. Imeglimin; a potential new multi-target drug for type 2 diabetes [J]. Drugs R D, 2015, 15(3): 227-232.
- [43] DUBOURG J. Imeglimin shows promise for type 2 diabetes [R]. Barcelona; 55th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, 2019.
- [44] MARKHAM A, KEAM S J. Sotagliflozin; First Global Approval [J]. Drugs, 2019, 79(9): 1023-1029.

(收稿日期 2020-06-15)

专题 · 内分泌疾病



专家简介:叶山东,一级主任医师,教授,博士生导师。现任中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)内分泌科主任,中华医学会糖尿病学分会委员,安徽省医学会糖尿病学分会主任委员,曾任安徽省医学会内分泌学分会和内科学分会主任委员,安徽省首届江淮名医,享受国务院政府津贴。主编专著7部,第一作者或通信作者发表医学论文400余篇。Email: ysd196406@163.com

血糖波动对糖尿病肾病的影响

毕双杰,叶山东

[中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)内分泌科,合肥 230001]

[摘要] 糖尿病肾病是糖尿病主要的微血管并发症之一。近年的研究发现,血糖波动更能加剧糖尿病肾

基金项目:国家自然科学基金(81800713);安徽省中央引导地方科技发展专项(2017070802D147)

作者简介:毕双杰,硕士研究生,Email: bisj@mail.ustc.edu.cn

通信作者:叶山东,主任医师,教授,博士研究生导师,Email: ysd196406@163.com