

专论与综述

糖尿病治疗药物的研究进展

贺星,田红,徐颂,李艳凤,陈常青

(天津药物研究院 医药信息中心,天津 300193)

摘要:随着现代化进程的加快,生活方式的改变,糖尿病患病率呈全球性上升趋势,糖尿病的治疗是世界各国共同面临的问题。随着对糖尿病病因及并发症发病机制研究的深入,新型降糖药物也在不断应用于临床。简要综述了临床上常见的4类降糖药物,即胰岛素及其类似物、促胰岛素分泌药物、降低或延缓碳水化合物代谢与吸收药物、胰岛素增敏剂的研究进展,以及近年来上市与研发的新型降糖药物。

关键词:糖尿病;降血糖药

中图分类号:R977.15

文献标识码:A

文章编号:1674-5515(2009)03-0129-05

糖尿病是由于胰岛素绝对或相对不足而引起的、以高血糖和多发并发症并存等为特点的内分泌代谢性疾病,是最常见的慢性病之一。随着人们生活水平的提高,人口老龄化以及肥胖发生率的增加,糖尿病的发病率呈逐年上升趋势。根据世界卫生组织(WHO)的数据统计,全球现已有2.46亿糖尿病患者,发达国家糖尿病患病率已高达5%~10%,在中国则为3%左右。到2030年,全球糖尿病患者人数将比2000年翻一番,预计将达到3.80亿人,而其中新增加的患者将大部分来自发展中国家,发病率最高的3个国家预计和目前一样,仍将是印度、中国和美国,意大利和俄罗斯联邦预计将从发病率最高的前10个国家中消失,取而代之的是埃及和菲律宾。2000年和2030年全球糖尿病发病率排名前10位国家见表1。

表1 2000年和2030年全球糖尿病
发病率排名前10位国家

排名	2000年		2030年	
	国家	糖尿病患病者/百万	国家	糖尿病患病者/百万
1	印度	31.7	印度	79.4
2	中国	20.8	中国	42.3
3	美国	17.7	美国	30.3
4	印度尼西亚	8.4	印度尼西亚	21.3
5	日本	6.8	巴基斯坦	13.9
6	巴基斯坦	5.2	巴西	11.3
7	俄罗斯联邦	4.6	孟加拉	11.1
8	巴西	4.6	日本	8.9
9	意大利	4.3	菲律宾	7.8
10	孟加拉	3.2	埃及	6.7

在未来一段时间内,1型糖尿病发病率仍将保持相对平稳,但2型糖尿病患者人数则会稳步增长。在美国和欧洲,2型糖尿病患者人数目前约占有糖尿病患者人数的90%,在亚洲则几乎达到100%。

值得注意的是,胰岛素抵抗与肥胖症密切相关,在2型糖尿病患者中,有60%~70%同时患有肥胖症。此外,胰岛素抵抗还有可能引起其他许多疾病,包括动脉粥样硬化、冠心病、肾功能衰竭和多囊卵巢综合征等。虽然饮食控制和加强运动能够有效降低肥胖症和其他糖尿病并发症的风险,但患者的依从性却不高。因此,继续开发出有效的糖尿病治疗药物以满足广大患者的需求已成为全球研究焦点。

2004年以来,全球糖尿病用药市场处于稳定增长态势,年增长率超过10%;2007年的市场规模为241亿美元,较2006年增长了13.70%,在全球药品市场排名第5位。目前全球抗糖尿病药物中,口服用药所占的比例略高于胰岛素类似药物,2007年约占60%。2007年中国糖尿病用药市场中,注射用药(胰岛素及其类似药)占25.6%的份额,口服用药占74.4%,居于主导地位。口服降糖药物目前仍以化学药为主,占市场份额的79.5%,中成药品种占据剩余的20.5%。预计到2010年以后,全球糖尿病市场用药将超过250亿美元^[1]。

近年来,随着对糖尿病发病机制及治疗药物的深入研究,已有不少新型的降糖药物用于临床评价

作者简介 贺星(1978—),男,天津药物研究院医药信息主管,主要从事内分泌药物信息研究。

Tel:(022)23006825,E-mail:hx_114@sohu.com

和治疗。笔者将对近年来用于治疗糖尿病的药物作简要综述。

1 临床上常用的糖尿病治疗药物

1.1 胰岛素及其类似物

胰岛素为糖尿病患者针对性、外源性治疗药物。其自从20世纪20年代后期被发现至今,仍为1型和中、重度2型糖尿病患者治疗中主要和不可缺少的药物。当前市场上胰岛素及其类似物制剂仍主要为注射剂,给糖尿病患者带来很大的不便与肌体的痛苦。长久以来人们曾幻想能像其他常用药物一样通过其他途径给药,解决使用不便这一难题。

胰岛素制剂经历了动物来源的胰岛素和基因工程化的人胰岛素阶段,发展至今的胰岛素类似物加之其使用方法与相应器械的开发,使外源性的胰岛素也能达到模拟正常人内源性胰岛素的生理分泌随血糖的波动情况产生相应的生理调节功能。例如礼来公司的优泌乐(Lispro, Humalog)是将可能阻碍胰岛素解离为单体的原胰岛素B链第28位脯氨酸与29位赖氨酸换位而成,其优点是不仅具有普通人胰岛素的相同作用,而且吸收及达峰时间快,峰值锐利。对于2型糖尿病更能明显改善胰岛 β -与 α -细胞功能,使胰岛素分泌增加,降低胰高血糖素水平。门冬胰岛素(NovoRapid Penfill, 诺和锐)为丹麦诺和诺德公司开发的胰岛素类似物,是将原人胰岛素B链第28位脯氨酸以天冬氨酸取代,其作用与Lispro相同,但其吸收速度更快。近来赛诺菲-安万特公司又开发出新的胰岛素类似物Glargine等,药物半衰期长,是长效胰岛素类似物^[2]。

1.2 促胰岛素分泌药物

1.2.1 磺酰脲类药物

磺酰脲类药物(SUD)化学结构中都有一个磺酰脲基团,其作用特点为与人体胰岛 β -细胞的磺酰脲受体(SUR)特异性结合,关闭细胞膜钾离子通道,导致细胞膜电位改变,开启钙离子通道,使钙离子内流,促使胰岛素的分泌增加。因此,本品仅适用于胰岛尚残存一定功能的2型糖尿病患者。不同类型的SUD对不同的SUR亲和力也不相同。判定一个SUD安全性的高低,药物对SUR的选择专属性是一个重要指标,一般对SUR-1亲和力强(主要存在于胰岛 β -细胞),而对SUR-2亚型(主要存在于心肌和血管平滑肌细胞)无亲和力或亲和力极弱者,可视为一个安全性较高的SUD。

SUD包括第一代的D-860及氯磺苯脲等。第

二代主要有优降糖、格列齐特、格列喹酮、格列吡嗪等。由于其作用确切、价格低,现仍为2型糖尿病一线用药。第三代的格列美脲(伊瑞、亚莫利),由于对胰岛 β -细胞上SUR作用选择的特异性,能充分地关闭KATP通道,而对SUR-2几乎无作用,并能促使葡萄糖向细胞内转运,增加细胞对葡萄糖利用,对减轻胰岛素抵抗有一定的作用,加上其剂量小,每日只需口服一次,药物耐受性好等优点,市场形势看好^[3-5]。

SUD类新品种虽然开发得较少,但其新的剂型与复方制剂开发较多,这也是SUD发展方向。

1.2.2 非磺酰脲类药物

非磺酰脲类促胰岛素降糖药起源于20世纪90年代,其有别于磺酰脲类,不仅在结构中具有氨基酸,且表现在作用靶位上,以“快开-速闭”,快速地促进胰岛素分泌,降低2型糖尿病患者的糖化血红蛋白(HbA1c)和餐后血糖(PBG)。其与作用模式互补的二甲双胍、噻唑烷二酮类药联合应用,借以减轻胰岛 β -细胞负荷,延迟胰岛细胞的生存,对孤立性餐后高血糖者(IPH)、胰岛素分泌第一时相障碍者和饮食不规律者显示卓越的疗效。被誉为“餐时血糖调节剂”。临床上常用的药物有瑞格列奈、那格列奈和米格列奈。

瑞格列奈(Repaglinide, 孚来迪; Novorom, 诺和龙)1998年首次在美国上市,为甲氧基苯甲酸的衍生物,除化学结构完全不同于SUD外,其药物作用靶点也不同,作用点不是SUR,而是胰岛 β -细胞膜钾离子通道结合点。其最大特点是刺激胰岛素释放依赖于血糖的高低,当血糖水平为3~10 mmol/L时才会发生作用。该药口服吸收快,半衰期较短,具有模拟正常生理分泌胰岛素的功能。因此,不易发生低血糖及高胰岛素血症,更适用于餐后高血糖患者,被誉为糖尿病药物市场的“五朵金花”之一^[6]。

那格列奈(Nateglinide, YM-026, Starlix, AY-4166, 唐瑞)为D-苯丙氨酸的衍生物,直接作用于胰岛 β -细胞钾通道相应受体。根据血糖及胰岛素水平的波动,能快速与受体结合,又能迅速与受体解离。剂量调节范围较大,根据需要每次剂量30~160 mg,很少引起低血糖及高胰岛素血症^[7]。

米格列奈(Mitiglinide, KAD-1299, S-21403)由Kissei(桔井)制药公司开发,为餐后血糖调节剂,快速型胰岛素分泌促进剂,服药15 min后即能起效。半衰期短(2 h后即基本无作用),即“快开-快

关”型胰岛素促进剂,能有效地控制餐后血糖的波动^[8]。

1.3 降低或延缓碳水化合物代谢与吸收的药物

1.3.1 α -葡萄糖苷酶抑制剂

碳水化合物是葡萄糖的重要来源, α -葡萄糖苷酶抑制其主要作用是抑制小肠上段的小肠黏膜绒毛膜 α -葡萄糖苷酶的活性,阻断碳水化合物分解成葡萄糖,未被分解的碳水化合物到小肠的后半部被水解成葡萄糖。因此,它可以有效地控制餐后血糖,使血糖能缓慢地变化,保持在一个比较平稳的水平。属此类药物的有拜耳公司的阿卡波糖(Acarbose)、米格列醇(Miglitol)、武田公司的伏格列波糖(Voglibose,倍欣)等^[9]。

1.3.2 淀粉不溶素

天然人淀粉不溶素(amylin, AC-0137)为具有37个氨基酸的多肽激素,与胰岛素一起由胰岛 β -细胞释放,能有效地抑制胃排空作用,但不稳定。在体内易被水解或凝集。Amylin公司开发了其类似物醋酸普兰林肽(Pramlintide acetate),为含171个碳的多肽化合物,药物稳定性良好。为期一年的随机、双盲临床研究结果显示,其不仅能使血糖及HbA1c得到很好控制,同时患者体质量有所下降,药物耐受性较好^[10]。

1.4 胰岛素增敏剂

在第18届国际糖尿病会议上,美国Kulkarni指出缺乏胰岛素受体的 β -细胞最容易凋亡,说明胰岛素受体质量的重要性。胰岛素受体增敏剂的开发给解决这一问题带来了希望,它不仅能增强所分泌的胰岛素质量,增强受体的活性,可间接保护胰岛功能,增强降糖效果,而且在预防与治疗糖尿病并发症、代谢综合征上都具有重要意义。为此该类药物的开发已成为当今世界新药开发的重点之一。

1.4.1 噻唑烷二酮类

噻唑烷二酮类(TZD)药物在化学结构上都含有噻唑烷二酮(thiazolidinedione),结构见图1。

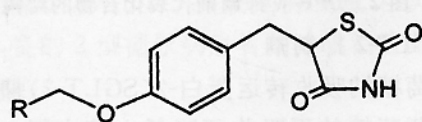


图1 噻唑烷二酮的结构

药效学研究证明 TZD 的作用靶点主要为脂肪组织、骨骼肌和肝脏,它能诱导脂肪细胞分化成对胰岛素敏感的小的脂肪细胞,而且在脂肪遗传通道上

调节脂蛋白酶等基因转录,对心肌和血管的内皮细胞、血管平滑肌细胞,对血管扩张物质的刺激,抑制对钙的摄取及平滑肌的增生,保护血管系统,降低血压,防止血管的损伤及动脉粥样硬化等都有作用。正因为其广泛而独特的药理作用,TZD类抗糖尿病药物开发研究已成为当前的热点。

第一代 TZD 类环格列酮(Ciglitazone)在早期的临床中虽然在降低血糖、改善高胰岛素血症以及改善游离脂肪酸和甘油三酯水平等方面显示了卓越的功效,但长期临床使用后发现其毒副作用较大,而被淘汰。曾经昙花一现、被 FDA 于 1997 年底推荐上市的曲格列酮(Troglitazone)也由于其肝毒性而于 2000 年 3 月退出市场。罗格列酮(Rosiglitazone)1999 年在美国率先上市,在我国上市的为葛兰素-史克公司的马来酸盐(文迪雅,Avantia)、四川太极集团的罗格列酮钠盐(太罗)以及江苏万马的盐酸盐(宜力喜)等。吡格列酮(Pioglitazone),由日本武田公司开发,现已在世界 60 多个国家及地区上市。恩格列酮(Englitazone),日本三共制药研发,已被 FDA 批准,初步临床效果尚可,但长期临床效果尚待进一步观察。依沙列酮(Isaglitazone)及其光学异构体奈托列酮(MCC-555, RWJ-241947, Netoglitazone)对过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs)的亲合力虽然较罗格列酮弱,但两者在提高脂肪脂解作用酶的基因表达、增强胰岛素敏感性、降低非酯化脂肪浓度、抗糖尿病等作用上都较强,兼具 PPAR α 与 PPAR γ 双重作用。初期临床研究结果表明其有很好的耐受性,对肝及心脏毒性较低,可能是一个有希望的新药^[11-13]。

1.4.2 非噻唑烷二酮类

Muraglitazar(BMS-298585)为布迈-施贵宝公司开发。本品是具有双重作用的 PPAR 激动剂,与吡格列酮做 28 d 的临床对照观察,每天剂量为 5 mg,每天 24 h 跟踪观察,结果两药对血糖的改善效果基本相同,而对甘油三酯、血清胆固醇、LDL-C、HDL-C 的改善情况本品都明显优于吡格列酮。但在即将批准上市时,发现 2005 年在美国 3 500 多例临床服药者的短期内体质量都明显增加(平均增加 8~10 kg),且有些患者出现心血管不良反应,因此 FDA 要求做进一步相应补充实验^[14]。

JTT-501 是将原 TZD 类中的噻唑二烷酮部分以异噻唑二酮所置换。动物实验证实其是具有双重

作用的 PPAR 激动剂,药代动力学及药效学证实其活性部分主要是结构末端异噁唑二酮水解产物,初期临床表现出很好的降糖及抗高胰岛素血症作用,在控制血脂上也有很好的效果,曾被人们广泛的重视,但在Ⅲ期临床中发现药物的耐受性较差,毒副反应明显而被终止临床^[15]。

Naveglitazar(LY-818)是由礼来公司研发的具有双重作用的 PPAR 激动剂,药物的半衰期较长,每天只需服药一次。在临床试验中 0.8、1.2 mg/d 2 个剂量与 8 mg/d 剂量罗格列酮做双盲对比试验,治疗 12 周后血糖得到很好的控制,糖化血红蛋白(HbA1c)明显降低,HDL-C 水平升高,甘油三酯得到了良好的改善。患者耐受性也较好,是一个很有希望成为治疗药物的化合物。

双效 PPAR 激动剂 Ragaglitazar (DRF-2725, NN-622),能增强肌肉和脂肪组织对糖的摄取与利用。临床上与吡格列酮做双盲对照研究,结果两者强度相当,但在降低 LDL-C 及甘油三酯,以及增加 HDL-C 上本品显著优于吡格列酮,为一很有希望的药物。但最近报道在动物长期毒性实验中发现有些动物出现了膀胱癌,而被 FDA 强令暂停临床^[13]。

2 新型降糖药物

目前国内外新型的抗糖尿病药物大致包括 GLP-1 类似物、DPP-IV 抑制剂、SGLT-2 抑制剂、11BHSD1 抑制剂、G-蛋白偶联受体和葡萄糖激酶抑制剂。根据 Dialog 和 Pharmaprojects 数据库查询,统计出目前已上市及在研的 18 个品种,见表 2。

表 2 处于不同阶段的重点新型选择性糖尿病治疗药物

商品名	研发企业	所处状态	类别
Sitagliptin phosphate (Januvia)	默克公司	上市	DPP-IV 抑制剂
Vildagliptin (Galvus)	诺华公司	上市	DPP-IV 抑制剂
Saxagliptin	阿斯利康、百时美施贵宝公司	上市	DPP-IV 抑制剂
Alogliptin	武田公司	Ⅲ期临床	DPP-IV 抑制剂
Liraglutide	诺和诺德公司	Ⅲ期临床	GLP-1 类似物
Exenatide LAR	Amylin、礼来公司	Ⅲ期临床	GLP-1 类似物
Dapagliflozin	阿斯利康、百时美施贵宝公司	Ⅲ期临床	SGLT2 抑制剂
GSK716155	葛兰素-史克公司	Ⅱ期临床	GLP-1 类似物
AVE0010	赛诺菲-安万特公司	Ⅱ期临床	GLP-1 类似物
R1583	罗氏、益普生公司	Ⅱ期临床	GLP-1 类似物
CJC-1134-PC	Conjuchem 公司	Ⅱ期临床	GLP-1 类似物
AVE2268	赛诺菲-安万特公司	Ⅱ期临床	SGLT2 抑制剂
Sergliflozin	葛兰素-史克公司	Ⅱ期临床	SGLT2 抑制剂
R1439	罗氏公司	Ⅱ期临床	PPAR α / γ 激动剂
PLX204/PPM-204	Plexxikon、惠氏公司	Ⅱ期临床	PPAR 部分激动剂
PSN9301	OSI 制药公司	Ⅱ期临床	DPP-IV 抑制剂
INCB13739	Incyte 公司	Ⅱ期临床	11BHSD1 抑制剂
R1440/GK3	罗氏公司	Ⅱ期临床	葡萄糖激酶抑制剂

下面对 GLP-1 类似物及 DPP-IV 抑制剂、SGLT-2 抑制剂进行详细介绍。

2.1 GLP-1 类似物及 DPP-IV 抑制剂

胰高血糖素(glucagon)为胰岛 α -细胞所分泌的多肽激素,其作用与 β -细胞相反,是胰岛素的拮抗剂,胰高血糖素通过它的细胞膜的腺苷酸环化酶的作用,刺激肝细胞将葡萄糖从贮存的糖原释放到血液中,使血糖升高。因此,抑制胰高血糖素的产生及其活性,也是糖尿病治疗药物新的作用靶点。

人们从生活在美国西南部的森林中毒巨蜥蜥希拉毒蜥唾液中获得了具有 39 个氨基酸残基的多肽化合物 Exedin-4。该物质能刺激胰岛分泌胰岛素,抑制胰高血糖素的释放,减缓胃肠的蠕动,减缓食物吸收,增加胃饱感等药理作用。礼来公司与 Amylin 公司用人工合成的方法得到了 Exedin-4,命名为 Exenatide,药品名为 Byetta,本品不是 GLP-1 的类似物,而是 GLP-1 受体的激动剂。2005 年 4 月已被美国 FDA 批准上市。最近又正在开发其缓释制剂 Exenatid-LAR。继 Byetta 的成功开发之后,Squibb 公司的 Saxagliptin、Probiomed 公司的 P93/01、Syrrx 公司的 SYR-619、日本田边制药的 TA-6666 等一批相应化合物也正在进行临床研究中。

由于 GLP-1 稳定性差、能被二肽基肽酶 IV (DPP-IV) 所分解,因此除了从激发人体多产生 GLP-1 外,又从如何抑制 GLP-1 的降解入手,而开发出了一批 DPP-IV 抑制剂,其优点是可以口服给药。属此类化合物的有默克公司的 MK-431 (Sitagliptin)、诺华公司 (Novartis) 的 LAF-237 (Vildagliptin) 以及阿斯利康、百时美施贵宝的 Saxagliptin 等^[16],结构见图 2。

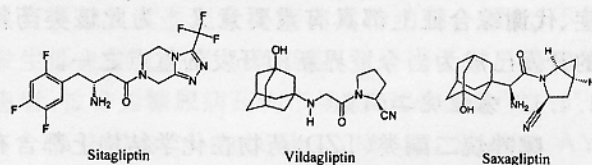


图 2 DPP-IV 抑制剂代表化合物的结构

2.2 SGLT-2 抑制剂

葡萄糖钠吸收转运蛋白-2 (SGLT-2) 抑制剂,通过阻止葡萄糖的再吸收而降低血糖水平。SGLT-2 主要分布于近端肾小管 S1 段处,SGLT 所介导的葡萄糖转运参与了肾小球滤过液中 5%~10% 的钠重吸收。在糖尿病状态下,肾小管葡萄糖重吸收的增加引起了钠重吸收的增加,一方面造成上皮细胞钠

离子的滞留,导致细胞发生肥大;另一方面,流经致密斑处小管液中钠离子浓度降低,通过球管反馈增加了肾小球的滤过率。SGLT-2 抑制剂通过阻断肾小管对糖的重吸收,能够明显降低餐后血糖的水平,长期应用能控制机体血糖,改善高胰岛素血症、高甘油三酯血症,并降低尿蛋白的水平。

2007年1月,美国百时美施贵宝制药公司和英国阿斯利康制药公司发布了一项 Dapagliflozin(结构见图3)用于47例(年龄18~77岁)2型糖尿病患者的14d随机、双盲、安慰剂对照Ⅱb期临床试验研究。试验结果显示,Dapagliflozin降低血糖的效果优于安慰剂。该药在单独使用或与非专利药二甲双胍联用时均能发挥疗效,也能使体质量减轻。同年9月,美国百时美施贵宝制药公司和英国阿斯利康制药公司联合进行一项在2型糖尿病患者中,关于Dapagliflozin的24d随机、双盲、安慰剂对照Ⅲ期临床试验研究。试验中本品只出现了少数轻、中度便秘、腹泻和恶心等不良反应,且与安慰剂对照组无显著差异。业内人士估计,Dapagliflozin将于2010年获得上市许可,年销售额将达到3亿美元^[17]。

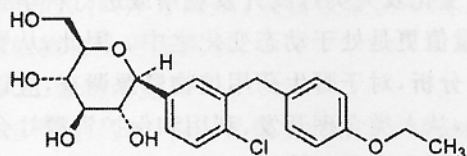


图3 Dapagliflozin 的结构

目前,百时美施贵宝公司和阿斯利康公司并不是SGLT-2抑制剂糖尿病药物开发领域孤独的探索者;英国制药巨擘葛兰素-史克公司有类似的药物Sergliflozin在进行临床Ⅱ期的研究;而法国的赛诺菲-安万特公司的AVE2268也已进入了临床Ⅱb期试验。这些药物通过帮助肾脏从身体中排泄葡萄糖来控制血糖。它们中无论哪个药首先进入市场,都将打破原来的抗糖尿病药物全球市场格局。如果安全性得到保证,SGLT-2抑制剂有望成为饮食或运动控制不良的2型糖尿病患者的一线治疗药物。

3 小结

由于分子药理学的发展,人们对糖尿病的更深入、更细致的了解以及临床治疗学与药学技术水平

的提高,新靶点的药物将不断被发现,为最终能生理性控制血糖、保护胰岛β-细胞、预防与减少糖尿病并发症发生与发展创造了良好的前景。

参考文献

- [1] Wild S, Roglic G, Green A, *et al.* Global prevalence of diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(5): 1047-1053.
- [2] 赵惠珠. 胰岛素类似物的临床应用 [J]. *中国医学文摘: 内科学*, 2006, 27(4): 363-364.
- [3] 王尚农. 磺脲类降糖药 [J]. *辽宁实用糖尿病杂志*, 2002, 10(1): 60-61.
- [4] 高鑫, 江孙芳, 陈世耀, 等. 国产格列美脲治疗2型糖尿病的临床疗效 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2001, 10(3): 137.
- [5] Bando K, Yamada Y. Glimepiride (Amaryl): a review pharmacological and clinical profile [J]. *Nippon Yakufigaku Zasshi*, 2001, 118: 59-67.
- [6] 许青. 新型降血糖药物瑞格列奈 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2000, 19(6): 502-503.
- [7] 孙忠实. 口服降糖新药——那格列奈 [J]. *实用糖尿病杂志*, 2006, 2(4): 53-54.
- [8] 陈小勇, 彭润涛, 江宇, 等. 治疗糖尿病新药米格列奈 [J]. *中国医药情报*, 2004, 10(2): 28-31.
- [9] 田维荣, 戴飞龙, 晏马成. 糖尿病的药物疗法 [J]. *药学实践杂志*, 2002, 20(3): 137-139.
- [10] 马秉亮. 抗糖尿病药 Pramlintide Acetate [J]. *药学进展*, 2003, 27(4): 255-256.
- [11] Willson T M, Brown P J, Sternbach D D, *et al.* The PPARs: From orphan receptors to drug discovery [J]. *J Med Chem*, 2000, 43(4): 527-550.
- [12] Day C. Thiazolidinediones: a new class of antidiabetic drugs [J]. *Diabet Med*, 1999, 16(3): 179-192.
- [13] 张莉静, 卢曦. 基于PPAR抗糖尿病药物的研究进展 [J]. *国外医学: 药学分册*, 2004, 31(5): 287-291.
- [14] Cox S L. Muraglitazar: An agent for the treatment of type 2 diabetes and associated dyslipidemia [J]. *Drugs Today*, 2005, 41(9): 579-587.
- [15] Shibata T, Matsui K, Nagao K, *et al.* Pharmacological profiles of a novel oral antidiabetic agent JTT-501, an isoxazolidinedione derivative [J]. *Eur J Pharmacol*, 1999, 364(2/3): 211-219.
- [16] 王璐, 邸卓生. 肠促胰岛素类似物和DPP-IV抑制剂在2型糖尿病治疗中的作用 [J]. *医学综述*, 2007, (1): 25-27.
- [17] Wei M, Bruce A, Ellsworth A A, *et al.* Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes [J]. *J Med Chem*, 2008, 51(5): 1145-1149.

(收稿日期 2009-02-10)

欢 迎 投 稿

欢 迎 订 阅