

## 抗 2 型糖尿病药物研究进展

孟艳秋, 刘文虎, 刘凤鑫, 张宇, 薛菁  
沈阳化工大学, 辽宁 沈阳 110142

**摘要:** 糖尿病是一种慢性代谢疾病, 主要表现为高血糖和微血管并发症。糖尿病患者中有 90%~95% 为 2 型糖尿病。近年来 2 型糖尿病的药物研究重心逐渐从传统致病机制的研究转移到新作用靶点、新致病机制的研究。以国内外相关文献为基础, 按照作用机制介绍了一些在临床使用的 2 型糖尿病治疗药物或正在研制的有关药物。预测钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2) 抑制剂将成为未来抗 2 型糖尿病药物的研发热点, 为抗 2 型糖尿病的药物研究指明了新的方向。

**关键词:** 2 型糖尿病; 作用机制; 胰高血糖素样肽-1; SGLT2 抑制剂; 胰岛素

**中图分类号:** R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2013)03-0461-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.03.050

## Research progress on drugs of anti-type 2 diabetes

MENG Yan-qiu, LIU Wen-hu, LIU Feng-xin, ZHANG Yu, XUE Jing  
Shenyang University of Chemical Technology, Shenyang 110142, China

**Abstract:** Diabetes is a chronic metabolic diseases, and the clinical manifestation is mainly hyperglycemia and microvascular complications. 90%—95% of diabetic patients are type 2 diabetes. The research emphases of type 2 diabetes drug is shifting from the research aim at traditional pathogenic mechanism transferred to the research focus on new target and new pathogenic mechanism in recent years. This paper based on the relevant literature, in accordance with the mechanism of type 2 diabetes, presented a number of drugs in the clinical use or under development. In these drugs, the SGLT2 inhibitors will be the hot topic of the future anti-diabetic drugs, which is indicated a new direction for the research of anti-diabetic drugs.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus; mechanism of action; glucagon-like peptide-1; SGLT2 inhibitor; insulinum

糖尿病是由胰岛素缺乏或生物效应降低所致的内分泌代谢疾病。近年来, 随着生活水平的提高, 糖尿病的发病率上升趋势明显。2012 年 1 月 9 日, 中国健康教育中心公布的“中国慢病监测及糖尿病专题调查”结果显示, 我国 18 岁及以上居民糖尿病患病率为 2.6%, 60 岁以上老年人患病率高达 19.6%, 全国约有成年糖尿病患者 9 700 万人, 这一数字使我国超越印度成为全球糖尿病患者人数最多的国家。糖尿病分为 1 型糖尿病和 2 型糖尿病, 糖尿病患者中约有 90%~95% 属于 2 型糖尿病。2 型糖尿病, 又名非胰岛素依赖型糖尿病 (non-insulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM), 主要表现为组织对胰岛素不敏感 (胰岛素抵抗) 和  $\beta$  细胞功能障碍从而导致高血糖。根据主要作用的效果可将目前的抗 2 型糖尿病药分为促进胰岛素合成和分泌类药物、促进胰岛素利用类药物、胰岛素及其类似物、减慢碳

水化合物吸收类药物、促进血糖排除类药物和限制肝糖原分解药物 6 类。本文对这些药物的作用机制、典型代表药物研究进展进行综述, 各类药物的临床及上市情况见表 1。

### 1 促进胰岛素合成和分泌

#### 1.1 磺脲类药物

从第 1 代的甲苯磺丁脲开始, 该类药物治疗在临床上的应用已经长达 3 代近半个世纪。该药作用机制为阻断 ATP 通道, 致使细胞膜去极化, 增强胞内游离钙浓度, 从而促使  $\beta$  细胞释放胰岛素。目前, 此类药物的最新代表为格列美脲<sup>[1]</sup>。长期服用该类药, 会引起低血糖, 体质量增加等副作用。

#### 1.2 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂

胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 是一种肠促胰岛素, 主要由分布于空肠回肠和盲肠的 L 细胞分泌。它对血糖的调节作用主要通过环磷酸腺苷蛋白激酶-A 实

收稿日期: 2013-01-16

作者简介: 孟艳秋 (1963—), 女, 辽宁义县人, 教授, 研究方向为新药研究。Tel: (024)89383903 E-mail: mengyanqiu@hotmail.com

表 1 抗 2 型糖尿病药物的临床及上市情况

Table 1 Clinical and market situation of anti-type 2 diabetes

作用机制	药名	临床进度
磺脲类药物	格列美脲	上市
噻唑烷二酮类药物	曲格列酮	上市
	罗格列酮	上市
	吡格列酮	上市
胰高血糖素样肽-1 受体激动剂	利拉鲁肽	上市
	他司鲁肽	III期临床
	exenatideLAR	III期临床
DDP-IV 抑制剂	西他列汀	上市
	维格列汀	上市
	磷酸西他列汀	上市
	沙格列汀	上市
促进胰岛素利用类药物	二甲双胍	上市
	苯乙双胍	上市
胰岛素及其类似物	胰岛素注射液	上市
	赖脯胰岛素	上市
减慢碳水化合物吸收类药物	米格列醇	上市
	阿卡波糖	上市
	伏格列波糖	上市
促进血糖排除类药物	Dapagliflozin	上市
	ASP1941	III期临床
	Empagliflozin	III期临床

现。具体作用机制为：GLP-1 与  $\beta$  细胞上的特异受体结合通过 G 蛋白激活腺苷酸活化酶，使胞内 cAMP 水平升高，促进胰岛素浓度升高，抑制胰高血糖素的分泌，从而控制血糖水平。诺和诺德公司开发的利拉鲁肽是天然 GLP-1 (7—37) 的长效类似物。已于 2010 年在美国和欧盟上市，用于成人 2 型糖尿病治疗。罗氏公司研发的他司鲁肽具有抑制二肽基肽酶 IV (DDP-IV) 降解的作用，耐受性良好，可与二甲双胍联用以控制血糖升高，减轻体质量<sup>[2]</sup>。2004 年 11 月，艾米林制药公司和礼来公司共同研制出聚合物微球包裹的长效制剂 exenatideLAR，每周只需注射 1 次且无剂量相关不良反应，目前已完成 III 期临床，正在积极地等待上市。该类物质与传统降糖药物相比，具有促  $\beta$  细胞增生、稳定患者血糖水平和减轻体质量等特点。但 GLP-1 在体内能由 DDP-IV 迅速降解失活，半衰期极短。在此背景下，

GLP-1 类似物和 DPP-IV 抑制剂开始受到广泛关注。2012 年 4 月 2 日，诺和诺德公司表示，该公司将会着手开发每周用药 1 次的 GLP-1 类似物类降糖药，以有效地应对来自于阿米林公司旗下艾塞那肽的竞争。开发的目标药物可能是已经市售的利拉鲁肽，也可能是尚处于临床试验阶段的 semaglutide。2012 年 4 月 3 日，葛兰素史克公司公开阿必鲁泰于 2 型糖尿病患者中进行的 7 项 III 期临床试验结果。此 7 项临床试验结果是以餐前用药的胰岛素作为对照用药，实现了非劣性的临床终点。

### 1.3 DDP-IV 抑制剂

DDP-IV 是一种多功能跨膜糖基化蛋白，在肾脏分布较多。通过抑制 DDP-IV 能够增强 GLP-1 和 GIP 的活性，从而达到降血糖的目的。Merck 公司研发的西他列汀是首个上市的 DDP-IV 抑制剂，于 2006 年 10 月获美国 FPD 批准上市<sup>[3]</sup>。目前上市的 DPP-IV

抑制剂主要有诺华制药的维格列汀、默克制药的磷酸西他列汀以及美国百时美施贵宝公司和英国阿斯利康公司联合研发的沙格列汀。长期服用该类药物治疗容易产生咳嗽。

## 2 提高胰岛素敏感度

### 2.1 双胍类药物

该类药物的典型代表是双胍类抗糖尿病药物。它的作用机制主要是减少糖异生和肝糖分解, 加强外周肌肉组织吸收葡萄糖、增加胰岛素的敏感性。代表药物为二甲双胍、苯乙双胍等。该类药物的优点是不刺激胰岛细胞分泌, 不致于导致胰岛功能的衰竭, 还可降低胰岛素抵抗及减轻体重, 其主要副作用是乳酸酸血症<sup>[4]</sup>。

### 2.2 噻唑烷二酮类药物

具有噻唑烷二酮结构的已上市的药物或通过化学合成且具有确切生理效应的噻唑烷二酮类似物统称为噻唑烷二酮药物<sup>[5]</sup>。该药物主要作用于肝脏、脂肪组织和肌肉的胰岛素抵抗, 从而提高胰岛素的敏感性, 进而达到治疗糖尿病的目的。目前市场上常用药物为曲格列酮、罗格列酮、吡格列酮等。近些年的研究发现, 噻唑烷二酮类药物对  $\beta$  细胞具有保护作用<sup>[6]</sup>。临床研究表明, 吡格列酮的胰岛素增敏效应可与二甲双胍降低肝葡萄糖异生及改善外周葡萄糖摄取的作用互补, 从而加强对血糖的控制。两药联合使用有良好的耐受性, 可降低患低血糖和心血管疾病的风险<sup>[7]</sup>。但若长期服用该类药物治疗则会存在肝毒性、体重增加、液体潴留、骨质丢失等不良反应。

## 3 胰岛素及其类似物

胰岛素是以 A、B 两条多肽链组成的酸性蛋白质, A 链含 21 个氨基酸残基, B 链含 30 个氨基酸残基, 两条链通过二硫键连接<sup>[8]</sup>。目前的典型代表药物为胰岛素注射液、诺和灵系列的 R 和 N 等。近年来, 吸入式给药作为新型给药方式受到人们关注, 主要分为经肺、鼻黏膜、口腔 3 种方式进入体内。当前研发的吸入式胰岛素有 Exubera 吸入式胰岛素、AERx 胰岛素糖尿病治疗系统、Air 肺部释药系统、Aerodose 胰岛素吸入剂<sup>[9]</sup>。胰岛素类似物是利用重组 DNA 技术, 通过对人胰岛素的氨基酸序列进行修饰生成的一类物质, 具有与普通胰岛素不同的结构、理化性质和药动学特征, 可以模拟胰岛素的生理分泌和作用。目前已用于临床的有赖脯胰岛素、门冬胰岛素和赖谷胰岛素 3 种超短效胰岛素类

似物及甘精胰岛素和地特胰岛素 2 种超长效胰岛素类似物<sup>[10]</sup>。

## 4 减慢碳水化合物吸收类药物

该类药物的典型代表是  $\alpha$ -糖苷酶抑制剂。20 世纪 70 年代, 药物学家从细菌中提取出第 1 批葡萄糖苷酶抑制物<sup>[11]</sup>。该抑制物的主要作用是抑制小麦芽糖酶和蔗糖酶等双糖水解酶, 使碳水化合物水解消化过程受阻, 从而延缓糖吸收, 进而达到降血糖目的。此外, 还可降低糖尿病和高脂血症动物模型的胆固醇和游离脂肪酸, 降低正常人及糖尿病病人的血胆固醇水平、甘油三酯水平。该类药物的优点是可与胰岛素药物合用, 并且是糖尿病合并肾功能受损病人的首选药物。其主要的副作用为肠道功能紊乱。葡萄糖苷酶抑制剂如米格列醇已成为治疗单纯饮食控制无效的型糖尿病人的一线药物, 对于饮食加磺酰脲类降糖药治疗血糖控制无效的病人, 米格列醇成为 1 个二线及辅助治疗药物, 此外还有阿卡波糖和伏格列波糖等临床常用药物<sup>[12]</sup>。

## 5 促进血糖排除

钠-葡萄糖协同转运蛋白 (sodium-glucose co-transporter, SGLT) 是一类在小肠黏膜 (SGLT1) 和肾近曲小管 (SGLT2 和 SGLT1) 中发现的葡萄糖转运基因家族。SGLT2 是一种低亲和力的转运系统, 其在肾脏中特异性的表达并且在近曲小管的肾脏血糖重吸收中发挥非常重要的作用。选择性地抑制 SGLT2, 即通过增加尿糖的排出来治疗 2 型糖尿病患者, 是一种创造性的治疗策略。

1853 年, 研究者首先从苹果树的根皮中提取了根皮苷 (phlorizin)<sup>[13]</sup>, 尽管该物质难以吸收, 生物利用率低, 但它的构效关系为以后继续研究 SGLT2 抑制剂奠定了基础。该类药物的热点是强生公司开发的 Canagliflozin<sup>[14]</sup>。2012 年 6 月 9 日, 根据 2 项 III 期临床试验结果, 在降低血糖方面, 强生公司实验性 2 型糖尿病药物 Canagliflozin 优于默克 Januvia 及另一种老药格列美脲。同时 Canagliflozin 减肥作用更显著; 而与格列美脲相比, Canagliflozin 引发的低血糖事件远少的多。此外, 由安斯泰来研发的 ASP1941 也在 2 期临床中表现出较好的安全性和耐受性, 在 361 例测试者中仅有 1 例出现低血糖症状, 但未出现其他严重不良反应<sup>[15]</sup>。Empagliflozin 由勃林格殷格翰和礼来联合开发, 最近两家公司还向美国药品监管机构提交了该药物的上市申请。Empagliflozin 的上市申请是在完成 III 期临床注册

验之后提交的, 临床试验结果表明 Empagliflozin 与安慰剂相比, 能明显降低患者血糖水平。

## 6 限制肝糖原的分解

该类药物主要为糖原磷酸化酶抑制剂和葡萄糖激酶激动剂, 其作用机制是通过激动肝糖分解过程的限速酶糖原磷酸化酶 (GP) 和葡萄糖激酶 (GK) 从而控制体内血糖的平衡。目前正在临床研究中的 GK 激动剂有罗氏公司的 RO438962 和 RO281675<sup>[16]</sup>。

## 7 结语

近年来, 随着对糖尿病发病机制研究的深入发展, 发现了一些具有降血糖作用的新靶点<sup>[17]</sup>。各国的药物化学家们基于这些靶点设计合成评价了大量活性小分子化合物, 其中一些化合物已经上市或进入临床研究阶段。相信这些新型抗糖尿病药物将给 21 世纪的糖尿病治疗带来新希望。需要特别关注的事由强生公司研发的 SGLT2 抑制剂药物 Canagliflozin, 该药以其高药效、低副作用收到国内外专家的广泛关注, 极有可能成为治疗糖尿病的经典药物。

## 参考文献

- [1] 杜伟奇, 施秀芳, 邱明艳, 等. 治疗糖尿病药物的研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2005, 25(1): 67-69.
- [2] Nauck M A, Ratner R E, Kapitza C, *et al.* Treatment with the human once-weekly glucagon-like peptide-1 analog taspoglutide in combination with metformin improves glycemic control and lowers body weight in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a double-blind placebo-controlled study [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(7): 1237-1243.
- [3] Drucker D, Easley C, Kirkpatrick P. Sitagliptin [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 6(2): 109-110.
- [4] 丁虹伶, 程训民, 骆合德, 等. 二甲双胍对老年 2 型糖尿病患者的疗效及安全性 [J]. 东南国防医药, 2005, 7(2): 112-113.
- [5] Walter H, Lübben G. Potential role of oral thiazolidinedione therapy in preserving beta-cell function in type 2 diabetes mellitus [J]. *Drugs*, 2005, 65(1): 1-13.
- [6] Brunham L R, Kruit J K, Pape T D, *et al.* Beta-cell ABCA1 influences insulin secretion, glucose homeostasis and response to thiazolidinedione treatment [J]. *Nat Med*, 2007, 13(3): 340-347.
- [7] Seufert J. A fixed-dose combination of pioglitazone and metformin: A promising alternative in metabolic control [J]. *Curr Med Res Opin*, 2006, 22(2) S39-S48.
- [8] 李雅玲, 李 珊, 李富华, 糖尿病治疗药物的研究进展 [J]. 临床合理用药, 2010, 3(11): 140-141.
- [9] Selam J L. Inhaled insulin for the treatment of diabetes: projects and devices [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2003, 4(8): 1373-1377.
- [10] Sweetman S C. *Martindale Pharmacopoeia* [M]. 34 edition. London: Pharmaceutical Press, 2005: 333-342.
- [11] Niwa T, Tsuruoka T, Goi H, *et al.* Novel glycosidase inhibitors, nojirimycin B and D-mannonic-delta-lactam. Isolation, structure determination and biological property [J]. *J Antibiot* (Tokyo), 1984, 37(12): 1579-1586.
- [12] 刘 霞, 冯长根. 酶抑制剂在抗糖尿病药物中的应用研究 [J]. 中国药学杂志, 2003, 38(2): 89-91.
- [13] Zhang S Y, Li B Y, Li X L, *et al.* Effects of phlorizin on diabetic retinopathy according to isobaric tags for relative and absolute quantification-based proteomics in db/db mice [J]. *Mol Vis*, 2013, 5(19): 812-821.
- [14] Schwartz S L, Akinlade B, Klasen S, *et al.* Safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic profiles of ipragliflozin (ASP1941), a novel and selective inhibitor of sodium-dependent glucose co-transporter 2, in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2011, 13(12): 1219-1227.
- [15] Kashiwagi. A, Utsuno A, Kazuta K, *et al.* ASP1941, a novel, selective SGLT2 inhibitor, was effective and safe in Japanese healthy volunteers and patients with Type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes*, 2010, 59: A21.
- [16] Matschinsky F M. Assessing the potential of glucokinase activators in diabetes therapy [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(5): 399-416.
- [17] 王小彦, 王玉丽, 徐为人. 近几年治疗糖尿病热点靶点的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2012, 35(1): 42-45.