

近几年治疗糖尿病热点靶点的研究进展

王小彦^{1,2}, 王玉丽², 徐为人^{2*}

1. 天津中医药大学 中药学院, 天津 300193

2. 天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193

摘要: 近年来糖尿病的发病率越来越高, 对其研究也成为一大热点。综述治疗糖尿病的热点靶点在最近几年的研究进展, 主要包括新型葡萄糖-钠协同转运蛋白 2 (SGLT2)、胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)、二肽基肽酶 IV (DPP-IV)、过氧化物酶体增殖活化受体 (PPAR)、蛋白酪氨酸磷酸酶-1B (PTP-1B) 等, 以期为其进一步研究和临床应用提供参考。

关键词: 糖尿病; 靶点; 胰高血糖素样肽-1; 葡萄糖-钠协同转运蛋白 2; 二肽基肽酶 IV; 过氧化物酶体增殖活化受体; 蛋白酪氨酸磷酸酶

中图分类号: R587.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2012)01-0042-04

Advances in studies on treatment for targets of diabetes mellitus in recent years

WANG Xiao-yan^{1,2}, WANG Yu-li², XU Wei-ren²

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Key Laboratory of Drug Design and Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: The incidence of diabetes mellitus (DM) is becoming greater and study on it has become a hot topic in recent years. This article showed the latest progress in study on the targets of DM, such as SGLT2, GLP-1, DPP-IV, PPAR, and PTP-1B, so as to provide the reference for the further research and clinical application of drug used in treatment of DM.

Key words: diabetes mellitus (DM); targets; GLP-1; SGLT2; DPP-IV; PPAR; PTP

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是由于胰岛素分泌不足和 (或) 胰岛素作用缺陷所致的一种以慢性高血糖为主要表现的临床综合征^[1], 其主要临床表现为“三多一少”, 但多数患者可能没有任何明显症状。其一般伴随多种心血管疾病的并发症, 长期患病会导致微血管 (视网膜病和肾病)、大血管 (心血管病) 和神经性疾病。据统计^[2], 在美国约有 2 360 万人 (7.8%) 患有此病, DM 已成为人类死亡的第六大因素。而糖化血红蛋白 (HbA1c) 为 5% 的基础上, 每增加 1% 则导致 20% 心血管患病几率的增加。目前对治疗此病的各个靶点的研究都在紧张进行中, 相关药物的研究开发已成为热点^[3]。其主要靶点包括胰岛素、胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)、新型葡萄糖-钠协同转运蛋白 2 (SGLT2)、二肽基肽酶 IV (DPP-IV)、过氧化物酶体增殖活化受体 (PPAR)、蛋白酪氨酸磷酸酶-1B (PTP-1B) 等, 本文就最近的研究热点靶点进行综述。

1 SGLT2

SGLT2^[4] 主要分布在肾近曲小管 S1 段, 可重吸收约 90% 葡萄糖。选择性抑制 SGLT2 可抑制大部分葡萄糖在体内的重吸收, 促使葡萄糖大量从尿中排出达到控制血糖水平的目的。其相比其他靶点具有以下优势^[4-5]: 1) 使用范围较广, 因其降糖机制与胰岛素无关, 可用于几乎所有的包括胰岛素抵抗的糖尿病患者, 特别适用于肾性糖尿病患者的血糖改善。2) 不易引起低血糖症。其为独立于葡萄糖依赖的胰岛素分泌, 从尿中排出多余的糖, 而不影响血糖的正常负反馈调节机制。且对改善胰岛 β 细胞功能, 逆转难以控制的“高糖-胰岛细胞受损-血糖升高”恶性循环有积极作用。3) 患心血管类疾病风险小^[6]。因增加尿糖排泄的过程中可引起渗透性利尿, 与噻唑烷二酮类药物相比减少了水钠潴留发生的可能性, 而美国食品药品监督管理局 (FDA) 最近对新申请药物的心血管疾病风险有较高要求, 此优势

收稿日期: 2011-10-25

作者简介: 王小彦, 女, 硕士, 研究方向为药理学。E-mail: wxy054321@163.com

*通讯作者 徐为人, 研究员。E-mail: xuwr@tjpr.com

有较为重大的意义。4) 通过从尿中排出葡萄糖达到能量负平衡,减轻糖尿病患者的体质量。5) SGLT2 主要分布在肾脏,筛选出高选择性的 SGLT2 抑制剂可不影响全身其他组织和器官,不良反应较少。

目前发现的 SGLT2 抑制剂^[7]多是 C-芳基葡萄糖苷和 O-芳基葡萄糖苷,也有少数是 N-和 S-芳基葡萄糖苷,最早发现的天然产物是根皮苷(phlorizin),因不能被肠道吸收而无法口服,之后许多研究者对其进行结构改造,成为目前研究热点,如 Kang 等^[8]对 C-芳基葡萄糖苷加入三嗪类结构、对 S-芳基葡萄糖苷加入含噻二唑环结构等。其中最具有代表性的药物是 dapagliflozin。该药为每天一次的口服药物,目前由 Bristol-Myers Squibb 公司和 AstraZeneca 公司合作开展 III 期临床研究^[9]。此研究为一项国际性临床试验项目,参加该项目的受试者人数达 6 000 人,试验点达 40 个,整个试验期为 2 年。该药能降低 2 型糖尿病患者的空腹和餐后血糖,并能显著降低 HbA1c; 为期 24 周的 III 期临床研究结果显示^[10],对二甲双胍控制不佳的 2 型糖尿病患者,dapagliflozin 与二甲双胍联用优于安慰剂与二甲双胍联用,主要终点 HbA1c 水平和次要终点空腹血浆葡萄糖(FPG)水平平均值均显著降低,体质量也有明显改善。说明 dapagliflozin 单独用药和与其他口服药物联合用药均具有良好效果。而在 2010 年 9 月,FDA 以 9:6 的投票结果对其安全性提出质疑。其在研究中表现出来的致癌风险(特别是膀胱癌和乳腺癌)已经阻碍其进展。虽然目前不被 FDA 所认可,但许多研究者称糖尿病本身具有多种并发症,但初步研究还不能证实其具有致癌风险,且其他 SGLT2 抑制剂目前并没有表现出此类风险,所以还不可过早定论。dapagliflozin 能否通过审核还要通过更多实验进行验证,人类对有关 SGLT2 抑制剂相关药物效果尚有很大期待。

2 GLP-1

GLP-1 是人体内分泌的一种胰高血糖素样肽,其可以促进胰岛素基因转录和胰岛素分泌,提高受体对胰岛素的敏感性,从而达到降低血糖水平的目的。而其在体内被分解,半衰期只有 2~5 min。因此,此调控机制可以分为两个方面,即 GLP-1 类似物和 DPP-IV 抑制剂。

2.1 GLP-1 类似物

以 GLP-1 结构为模板对其进行改造,此靶点由于模拟人体自然的肠促胰岛素激素来调节血糖,其

降血糖作用依赖于患者血糖浓度,用药后不会引起低血糖。如由美国 Amylin 和礼来制药公司共同开发的 exenatide (商品名为 Byetta),于 2005 年 4 月获 FDA 批准。其不但可以控制血糖、抑制胃排空、控制食欲、减轻体质量、消除饥饿感和“三多”症状、降低血脂、预防冠心病,而且能够促进胰岛 β 细胞增殖、抑制 β 细胞凋亡,是一种标本兼治的糖尿病治疗药物^[11]。但该药为一天两次的注射制剂,不方便患者使用,制药公司已于 2009 年向美国 FDA 递交了一份 exenatide 一周一次注射制剂的新药申请(NDA)^[12]。在目前一项为期 30 周的 DURATION-1 研究中^[13],其 HbA1c 和 FPG 水平都比 Byetta 组有显著改善。更重要的是,研究结束时其 HbA 基线值 $\geq 9\%$ 的患者中有 29% 的 HbA1c 水平 $\leq 6.5\%$ 。只有 26% 的患者报告恶心,而 Byetta 组有 35%。在 22 周的延伸实验中可以看出,一周一次 exenatide 的 HbA1c 和 FPG 都比 Byetta 效果好。而就其安全性来看,在 2008 年 9 月,FDA 发现了由于服用 exenatide 导致出血/坏死性胰腺炎(HNP)的病例,从 2005 年—2007 年,累计 HNP 发生率为 0.02%。2011 年,在 Byetta 的 700 万处方中报道了 9 例甲状腺髓样癌病例^[14]。而其一周一次 exenatide (Bydureon) 也可能存在导致甲状腺髓样癌的风险,目前其安全性还在研究中。虽然安全性还有待提高,但其优势已经使之成为治疗糖尿病的有力武器之一,因此对其靶点的研究探索仍然是科学研究的热点,如利格鲁肽^[15] (liraglutide, 商品名 Victoza) 在 2010 年 1 月通过美国 FDA 批准,同意该药用于 2 型糖尿病患者血糖管理;而在 2011 年 3 月,中国国家食品药品监督管理局(SFDA)也批准了 Novo Nordisk 公司提交的利格鲁肽注射剂的销售申请。而其一周一次注射剂 taspoglutide 已经处于 III 期临床试验阶段,其申报中甲状腺髓样癌的风险正在被评估而未获批。除此之外,还有许多 GLP-1 类似物目前正处于各个研究阶段,如 albiglutide、LY-548806、BIM-51077 等,且对其制剂形式也在不断的探索中,如 2009 年,Altea Therapeutics 公司与 exenatide 的开发公司签署了将 exenatide 制成缓释贴剂^[16]的协议等。

2.2 DPP-IV 抑制剂

与 GLP-1 类似物对体内血糖的调节机制类似,通过抑制 GLP-1 被降解从而发挥降血糖作用。目前利用该药控制血糖水平取得了一定进展,特别是与

其他药物(如二甲双胍、磺脲类等)联用效果比较稳定。不良反应方面,临床最常见的是鼻咽炎、上呼吸道感染和头疼。而在2006年3月—2009年2月,服用sitagliptin或者其与二甲双胍联用出现了19例急性胰腺炎^[17],发生率为21%,但由于糖尿病本身就容易引起胰腺炎并发症,目前还不能说明sitagliptin与胰腺炎之间的关系。另外,有研究证实DPP-IV不但能控制血糖水平,而且对心脏和冠状动脉也有一定的保护功能。目前对此靶点的研究已经比较成熟^[18],如在2006年被获准上市的默克公司药物sitagliptin,其与二甲双胍联用在2007年获得了美国FDA的批准;而其gliptins类药物也相继出现,如百时美施贵宝公司在欧美上市的saxagliptin(Onglyza)、诺华公司仅在欧盟上市的vildagliptin(Galvus)以及武田公司已在日本获准、并正在美国申请上市的alogliptin(Nesina)等,它们具有大致相似的功效。而目前仍处于研究的linagliptin具有一些新的优势,其主要从粪便排泄,因此使用时无需进行定期的肾功能检查和相应调整用药剂量,更便于开处方。加拿大Zinman博士称,未来DPP-IV抑制剂应用发展方向更倾向于在糖尿病早期与其他降糖药物联合用药。

3 PPAR

PPAR主要通过直接加强脂肪细胞胰岛素受体后的信号传导过程,增强脂肪细胞对胰岛素的敏感性,从而达到降低血糖的目的,同时还减少炎症发生、降低游离脂肪酸的脂质浓度及降血压等^[19]。其主要分为 α 、 β 和 γ 3个亚型,通过与配体结合发挥作用。目前最具有代表性的是TZDs,即PPAR γ 激动剂,代表药物为曲格列酮、吡格列酮和罗格列酮。曲格列酮是第一个上市的该类物质,但由于其肝毒性早已撤出市场,后两者是目前已批准上市且广泛用于治疗2型糖尿病的该类物质。二者的安全性到目前为止良好,主要不良反应是体质量增加和贫血,但一项吡格列酮对大血管事件影响的PROactive研究^[20]显示其对心血管可能具有保护作用,引起了医学界的极大兴趣。对此类物质的改造仍在不断进行^[21],除了噻唑烷二酮类物质结构的改造外,非噻唑烷二酮类结构ragaglitazar、muraglitazar、tesaglitazar、imiglitazar相继因为致癌、心血管和肝脏毒性风险而被迫停止,其以四氢环为基础进行了改造,且对其化学和生物学特性进行研究。结果表明,即使结构简单的PPAR γ 激动剂KY-021在高剂

量时也具有体液滞留和体质量增加的不良反应,但此系列的活性和安全性比farglitazar要好一些,还值得进一步的探究。另外,对PPAR受体的双重激动剂^[22]也为此靶点的研究开辟了另一条途径。

4 其他

除了最近研究比较热的以上几个靶点外,其他靶点也有最新进展,例如,传统的胰岛素必须严格控制在饭前0.5h使用,这种不便已经困扰了一些使用者,应运而生的速效德谷胰岛素^[23]是一种新型长效胰岛素,是对人胰岛素结构改造后的可溶性产物,目前正在上市前的临床研究。同时,各地对甘精胰岛素与其他降糖药的联合使用研究也取得了一定进展,如与阿卡波糖联用对2型糖尿病的45例疗效观察^[24]、与瑞格列奈联用60例疗效研究^[25]以及与其他口服降糖药的联合使用^[26]均取得了不错的效果。另外,蛋白酪氨酸磷酸酶-1B(PTP-1B,由435个氨基酸组成)靶点也处于研究中,目前已取得了良好效果^[27],而中国对此研究还比较少。如TJJ-551^[28],从体内和体外实验中均证明了此抑制剂能增强胰岛素信号传导从而改善葡萄糖代谢,且对PTPs具有较高的选择性。

5 结语

随着糖尿病发病率的提高,人们越来越重视药物对生活的影响。为满足此要求,虽然每个靶点目前都在进行深入研究,但对各个靶点的成熟药物的联合使用已经逐渐深入到糖尿病预防和治疗各个阶段。另一方面,糖尿病药物最新不良反应如胰腺炎、癌症等逐渐被发现,随着越来越多的新药被开发,应该制定更严格的安全性监测系统,从而筛选出更适合治疗糖尿病的临床药品。

参考文献

- [1] 陈建国,步文磊,来伟旗,等.桑叶多糖降血糖作用及其机制研究[J].中草药,2011,42(3):515-520.
- [2] Hansen K B, Vilsbøll T, Knop F K. Incretin mimetics: A novel therapeutic option for patients with type 2 diabetes—a review [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2010, 3: 155-163.
- [3] 贺星,田红,徐颂,等.糖尿病治疗药物的研究进展[J].现代药物与临床,2009,24(3):129-133.
- [4] 巫凤娟,杨臻峰.降糖药Dapagliflozin[J].药学进展,2009,33(7):334-336.
- [5] 李晶晶,薛耀明.SGLT2抑制剂研究进展[J].药品评价,2010,7(17):18-21.
- [6] Kipnes M S. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in

- the treatment of type 2 diabetes: A review of phase II and III trials [J]. *Clin Invest*, 2011, 1(1): 145-156.
- [7] 王致峰, 赵桂龙, 刘巍, 等. 含噻二唑环的硫代糖苷类 SGLT2 抑制剂的设计、合成与降血糖活性研究 [J]. *有机化学*, 2010, 30(6): 849-859.
- [8] Kang S Y, Kim M J, Lee J H. 1,2,4-Triazinylmethyl-phenyl glucoside as novel C-aryl glucoside SGLT2 inhibitors [J]. *Bull Korean Chem Soc*, 2011, 32(8): 2938-2940.
- [9] Komoroski B, Vachharajani N, Boulton D. Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, 85(5): 520-526.
- [10] Bailey C J, Gross J L, Pieters A, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2010, 375(9733): 2223-2233.
- [11] 付四海. Exenatide 及其类似物的研究进展 [J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2008, 28(6): 529-534.
- [12] 金焱. 长效制剂 Exenatide LAR 优于 Byetta [J]. *国外药讯*, 2008, 6: 1642.
- [13] 刘敏. Amylin 公司向 FDA 提出一周给药一次 Exenatide [J]. *NDA Mkt L*, 2009, 36(19): 27-28.
- [14] GLP-1 受体激动剂有可能导致甲状腺髓样癌 [J]. *药学进展*. 2010, 34(8): 382.
- [15] 马培奇. 中国批准利格鲁肽辅助治疗 2 型糖尿病 [J]. *上海医药*. 2011, 32(4): 166.
- [16] 杨绍杰. Altea 与 Lilly 及 Amylin 签署糖尿病治疗贴剂的开发协议 [J]. *Mkt L*, 2009, 36(15): 23-27.
- [17] Dicker D. DPP-4 inhibitors, impact on glycemic control and cardiovascular risk factors, [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(2): 276-278.
- [18] 范鸣. 抗 2 型糖尿病药 Linagliptin [J]. *药学进展*, 2010, 34(9): 429.
- [19] 何勇, 彭家志, 李家明, 等. 基于 PPARs 为靶点的抗糖尿病药物研究进展 [J]. *亚太传统医药*, 2009, 5(3): 129-131.
- [20] 罗邦尧. 以 PPAR-Y 为治疗靶点的降糖药物研究进展 [J]. *药品评价*, 2010, 7(17): 22-25.
- [21] Otake K, Azukizawa S, Takahashi K et al. 2-Acyl-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acids: Lead compounds with triple actions, peroxisome proliferator-activated receptor α/γ agonist and protein-tyrosine phosphatase 1B inhibitory activities [J]. *Chem Pharm Bull*, 2011, 59(7): 876-879.
- [22] 曾芬, 曾庆乐. PPAR α/γ 双重激动剂的研究新进展 [J]. *海峡药学*, 2011, 23(5): 11-14.
- [23] 周智广. 糖尿病治疗的发展与挑战 [J]. *药品评价*, 2011, 8(9): 12-14.
- [24] 章早立, 陈磊. 阿卡波糖联合甘精胰岛素治疗初诊 2 型糖尿病 45 例疗效观察 [J]. *山东医药*, 2011, 51(19): 34.
- [25] 谢龙元, 梁瑞生, 林春丽. 甘精胰岛素联合瑞格列奈治疗 2 型糖尿病临床疗效观察 [J]. *当代医学*, 2011, 17(16): 78-79.
- [26] 李静. 甘精胰岛素联合口服降糖药治疗 2 型糖尿病疗效及安全性观察 [J]. *中外医学研究*, 2011, 9(14): 37-38.
- [27] Erbe D V, Klamann L D, Wilson D P, et al. Prodrug delivery of novel PTP1B inhibitors to enhance insulin signalling [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2009(11): 579-588.
- [28] Fukuda S, Ohta T, Sakata S, et al. Pharmacological profiles of a novel protein tyrosine phosphatase 1B inhibitor [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12(4): 299-306.