

治疗 2 型糖尿病药物研究新进展

盛建民(德州学院医学系, 山东 德州 253023)

摘要: 目的 介绍近年来应用于 2 型糖尿病的新型药物 GLP-1 类似物、DPP-IV 阻断剂及作用于 ECS 的药物。方法 归纳总结国外相关文献, 介绍其作用机制、临床实践、不良反应、权威使用指南。**结果与结论** 此类药物具有一定应用前景, 但仍存在较多问题, 需要进一步探讨和研究。

关键词: 2 型糖尿病; GLP-1 类似物; DPP-IV 阻断剂; 作用于 ECS 药物

中图分类号: R297.15 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2011)04-0311-04

Latest Progress of Drugs Used in Type-2 Diabetes Mellitus Treatment

SHEN Jianmin(Medical Department of Dezhou University, Dezhou 253023, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To introduce the newest antidiabetic drugs, GLP-1 analogues, DPP-IV inhibitors and drugs which act on ESC. **METHODS** The latest research reports were reviewed, and those drugs' action mechanism, clinical practice, side effects and guideline that expressed by authoritative department were included. **RESULTS AND CONCLUSION** Those new antidiabetic drugs have hopeful future but there are many problems that need to study and resolve in the future.

KEY WORDS: type-2 diabetes; GLP-1 analogues; DPP-IV inhibitors; drugs act on ECS

2 型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)是由于胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞分泌缺陷造成的进展性失调。证据表明, 严格控制血糖可以显著减少糖尿病的并发症危险。在过去几年中, 作用于新途径的新的降血糖药物已经发展、许可和投放市场, 比如: 胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)类似物、二肽基肽酶 4(dipeptidyl peptidase IV, DPP-IV)阻断剂及作用于内生性大麻素神经传输系统(endocannabinoid system, ECS)的药物, 这为 T2DM 治疗提供了新的选择。

1 GLP-1 类似物

1.1 作用机制

GLP-1 是一种肠源性多肽, 可介导口服糖负荷后的胰岛素分泌, 激动 GLP-1 或其类似物与其受体结合刺激胰岛素的释放。GLP-1 类似物除能促进胰岛 β 细胞释放胰岛素外, 还能增加靶组织对

葡萄糖利用、抑制不适当的胰高血糖素释放、增加中枢性饱食感及延迟胃排空, 减少主动进食, 减少热量摄入使得体重减轻^[1-2]。当前应用于 T2DM 治疗的 GLP-1 类似物主要有艾塞那肽和利拉鲁肽。

1.2 艾塞那肽(Exenatide)

研究表明, 艾塞那肽能有效控制血糖、减轻体重并保护胰岛功能。一项为期 2 年的研究^[3]显示, 单独应用艾塞那肽使糖化血红蛋白(HbA1c)平均减少了 1.1%, 体重平均减少了 4.7 kg, 且可以维持 β 细胞储量并提高胰岛 β 细胞功能。研究^[4-6]发现艾塞那肽联合口服降糖药物(磺脲类药物、二甲双胍、噻唑烷二酮类药物)与单用相应口服药物比较, HbA1c 和体重都有显著减少。研究^[7]比较了胰岛素治疗和每次 5 μg , 2 次 $\cdot\text{d}^{-1}$ 艾塞那肽治疗, 发现两者的 HbA1c 减少和对甘油三酯改善作用相

作者简介: 盛建民, 男, 副教授, 副主任医师 Tel: 13053452675

E-mail: dearsshjie@sina.com

当, 艾塞那肽组体重减轻, 而胰岛素组体重增加。一项交叉研究^[8]比较了艾塞那肽和甘精胰岛素, 两组 HbA1c 降低相似, 艾塞那肽组体重下降, 而甘精胰岛素组体重增加。有研究^[9]在 T2DM 胰岛素治疗的基础上加用艾塞那肽, 显示 HbA1c 下降、胰岛素用量减少, 体重减轻。

艾塞那肽主要不良反应是胃肠道不良反应和低血糖, 严重低血糖事件稀少, 这些反应常出现在初始用药阶段, 在联合磺脲类药或胰岛素时增加。艾塞那肽给药途径为皮下注射, 可单独也可联用二甲双胍或者磺脲类药物。以 5 μg 、2 次 $\cdot\text{d}^{-1}$ 起步, 12 周后, 假如病人能耐受的话, 可增加到 10 μg 、2 次 $\cdot\text{d}^{-1}$ 。由于基础胰岛素和艾塞那肽的联合应用尚无充分临床试验, 故两者暂不推荐联合应用。苏格兰医学会艾塞那肽使用指南和国家健康和临床医疗研究所公布的 T2DM 治疗指南并不推荐其常规应用于 T2DM 治疗, 其适应症为口服降糖药物不能使 HbA1c 达标且肥胖的 T2DM。

1.3 利拉鲁肽(Liraglutide)

利拉鲁肽是长效 GLP-1 类似物, 其半衰期长达 13 h(10~14 h), 只需皮下注射 1 次 $\cdot\text{d}^{-1}$, 7.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, 即可有效促进 β 细胞 1 相和 2 相胰岛素分泌, 有效控制 24 h 血糖^[10]。研究显示, 利拉鲁肽单独或者联合其他降糖药物均能有效降低血糖、改善胰岛功能和减轻体重^[11-12]。其不良反应主要为低血糖和胃肠道反应, 均显著低于艾塞那肽^[13]。其对新诊断 T2DM 有独特的益处, 研究表明在糖调节受损(impaired glucose regulation, IGR)阶段及糖尿病早期, 其不但能有效控制血糖, 甚至可逆转 β 细胞功能衰退^[14-15]。除此之外, 研究尚表明利拉鲁肽激活 GLP-1 受体的多靶点效应, 能够干预多种心血管危险因素, 阻止心血管的叠加性损伤。利拉鲁肽的应用最近备受关注和肯定, 在 2010 年美国糖尿病学会(ADA)上有多篇关于利拉鲁肽的交流文章, 其应用前景良好。

2 DPP-IV 阻滞剂

2.1 作用机制

GLP-1 能刺激胰岛素释放, 但其可被 DPP-IV 迅速降解, 致使其对胰岛素的刺激消失。通过阻滞 DPP-IV 的释放, 可以提高 GLP-1 对胰岛素的刺激, 另外 DPP-IV 阻滞剂还可提高胰岛 β 细胞对葡萄糖的敏感性而发挥作用。目前批准上市的此类

药物有西他列汀和维格列汀。

2.2 西他列汀(Sitagliptin)

研究表明, 西他列汀能有效降低 HbA1c, 提高胰岛 β 细胞功能, 对体重影响轻微或无显著影响。研究^[16]显示, 同安慰剂比较, 单独使用西他列汀可明显减少 HbA1c, 对体重无显著影响。有研究^[17]对西他列汀、二甲双胍分别进行了比较, 结果显示单独应用西他列汀(100 $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$)在 HbA1c 改善程度上不如单用二甲双胍(1 000 $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 或 2 000 $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$), 但两者联用对 HbA1c 改善更为显著且耐受性良好。有研究^[18]验证了西他列汀联合磺脲类药物的效果, 对于单用格列美脲, 或格列美脲效果不佳已加用二甲双胍联合治疗效果仍差的患者加用西他列汀 100 $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$, 结果血糖显著改善。一项研究^[19]比较了西他列汀联用二甲双胍、磺脲类联用二甲双胍的效果, 两组间 HbA1c 的降低无统计学差异, 但西他列汀治疗组体重相对减轻。在服用吡格列酮的病人中, 一组加服西他列汀, 另一组加服安慰剂, 经 24 周双盲实验后, 西他列汀组发现 HbA1c 明显下降^[20]。Meta 分析证实, 同安慰剂相比列汀类药物有轻度的体重增加。

西他列汀安全性和耐受性良好, 单独应用几乎无胃肠道反应和低血糖^[21]。西他列汀现已被欧盟(EU) 和美国食品与药品管理局(FDA)批准与二甲双胍、磺脲类或噻唑烷二酮类联合使用, 也被批准同磺脲类及二甲双胍三联用药。FDA 已经批准其作为独立治疗用药。

2.3 维格列汀(Vildagliptin)

维格列汀是继西他列汀后第 2 个 DPP-IV 阻滞剂, 已有研究证明其对 HbA1c 肯定的改善作用, 且和双胍、磺脲类、胰岛素联合安全有效、耐受性良好。研究^[21]显示, 单用维格列汀 100 $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ (或 50 mg , 2 次 $\cdot\text{d}^{-1}$)同安慰剂比较, HbA1c 显著改善且体重无显著变化。有研究^[22-24]对维格列汀、二甲双胍进行了比较, 单用维格列汀 100 $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ (或 50 mg , 2 次 $\cdot\text{d}^{-1}$)与二甲双胍 2 000 $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 组均能显著降低 HbA1c, 二甲双胍组体重明显下降, 维格列汀组无显著变化, 对于二甲双胍控制不好的 T2DM, 加用维格列汀血糖控制明显改善, 且 HbA1c 改善程度与剂量相关, 维格列汀 100 $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 好于 50 $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 。有研究^[25]验证了维格列汀联合磺脲类药物的效果, 显示两者能更有效降低 HbA1c

且耐受性良好。一项研究^[26]发现, 罗格列酮和维格列汀能相似地减少 HbA1c, 维格列汀导致了轻度的体重减轻, 罗格列酮组却平均增长了 0.6 kg。在应用大剂量胰岛素而血糖控制不佳的 T2DM 患者中加用维格列汀(100 mg·d⁻¹), 同安慰剂组比较, HbA1c 显著下降, 不良事件发生率相似, 但低血糖的发生及其严重程度明显减少, 两者联用耐受性良好, 与安慰剂组比较, 维格列汀组体重虽有所增加但无统计学差异^[27]。

维格列汀在 2007 年 10 月被 EU 批准可与二甲双胍或者磺脲类药物或者噻唑烷二酮类药物联合使用, 但其使用未被 FDA 批准, 理由是在特殊病人群体, 如肾脏损害的群体中, 远期安全资料欠缺。维格列汀不推荐在肝损害病人中使用, 包括在治疗前 ALT 或者 AST 值大于正常上限的 3 倍。推荐在使用该药物前, 应进行肝功能检验以获取肝功的基线值, 并且在第一年的治疗中, 每 3 个月检测一次肝功, 如 ALT 或 AST 值升高到正常上限的 3 倍以上, 应停止用药, 即使后来肝功能恢复, 也不应该重新开始治疗。

3 作用于 ECS 类药物

3.1 作用机制

ECS 是一个新的在能量代谢和食欲方面具有重要作用的神经内分泌系统, 存在于大脑和脂肪组织^[28]。动物研究显示, 阻断 ECS 导致体重减轻并且提高胰岛素敏感性。此类代表药物为利莫那班, 其可阻断 ECS 受体 CB1, 从而压抑食欲并通过改善血糖和脂肪代谢来减少体重^[28-29]。在大脑, 利莫那班减少饥饿感从而导致体重减轻, 在脂肪组织, 此药增加脂联素的浓度, 这能帮助提高胰岛素的敏感性。由于其和多种脂肪因子密切的联系, 这一类药物被猜测可能在 T2DM 的动脉粥样硬化病理生理过程中发挥作用^[30]。

3.2 利莫那班(Rimonabant)

RIO-糖尿病研究^[31]中, 1 047 个使用二甲双胍或磺脲类药物的肥胖或者超重 T2DM 患者, 随机分组后分别接受安慰剂和利莫那班治疗。利莫那班治疗组又分为 5 mg·d⁻¹ 组、20 mg·d⁻¹ 组, 1 年后, 安慰剂、利莫那班 5 mg 组和利莫那班 20 mg 组平均体重下降为 1.4、2.3 和 5.3 kg, 体重下降程度与剂量呈依赖关系。与安慰剂组比较, 利莫那班组 HbA1c 减少显著, 更多的接受利莫那班 20

mg 的病人减少了口服降糖药物的剂量。此研究提示, HbA1c 的减少大约 50%依赖于体重的下降, 暗示该药物对胰岛素抵抗和脂肪细胞具有直接外周作用。

RIO-糖尿病研究中, 利莫那班最常见不良反应(发生率>5%)有恶心、呕吐、腹泻、头晕和焦虑, 这些不良反应是暂时性的、自限性的, 持续给药可以消失。利莫那班 20 mg 组同安慰剂组比较, 不良事件和严重不良事件的发生率较高, 抑郁心理状态(3%)、焦虑(0.6%)和恶心(1.5%)是导致在利莫那班组放弃治疗的最常见原因。抗抑郁治疗是使用该药的禁忌症。最近的发表的 meta 分析将不能坚持利莫那班治疗的危险归结于: 利莫那班导致的抑郁为安慰剂的 2.5 倍^[32]。利莫那班已被批准在 BMI >27 kg·m⁻² 的糖尿病患者, 对肥胖或者超重 T2DM 患者(通过现存的治疗方式不能达到 HbA1c 的目标)可考虑应用, 但在使用前要认真评估患者收益/风险比值。

4 总结和展望

新药增加了 T2DM 治疗的可选择性, 作为临床医生, 应该用全面、发展、客观的观点审视这些药物, 严格掌握其适应症, 谨慎应用, 以期给病人带来最大的益处。目前这些新药的研究领域还存在一些有待解决的问题^[33], 如: DPP-IV 阻断剂血糖控制的持久性如何; GLP-1 类似物和胰岛素在肥胖患者中联用的影响如何; GLP-1 类似物和 DPP-IV 阻断剂的性价比如何; DPP-IV 阻断剂、GLP-1 类似物、利莫那班对心血管的长期益处如何; 这些都有待于进一步研究。

REFERENCES

- [1] NEUMILLER J J, CAMPBELL R K. Liraglutide: a once-daily incretin mimetic for the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *Ann Pharmacother*, 2009, 43 (9): 1433-1444.
- [2] WAUGH N, CUMMINS E, ROYLE P, et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation [J]. *Health Technol Assess*, 2010, 14 (36): 241-248.
- [3] BUSE J B, KLONOFF D C, NIELSEN L L, et al. Metabolic effects of two years of exenatide treatment on diabetes, obesity, and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes: an interim analysis of data from the open-label, uncontrolled extension of three double-blind, placebo-controlled trials [J]. *Clin Ther*, 2007, 29(1): 139-153.
- [4] BUSE J B, HENRY R R, HAN J, et al. Effects of Exenatide (exenidin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(11): 2628-2635.

- [5] DEFRONZO R A, RATNER R E, HAN J, et al. Effects of Exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(5): 1092-1100.
- [6] ZINMAN B, HOOGWERF B J, DURAN G S, et al. The effect of adding Exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2007, 146(7): 477-485
- [7] NAUCK M A, DURAN S, KIM D, et al. A comparison of twice-daily Exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study [J]. *Diabetologia*, 2007, 50(2): 259-267.
- [8] BARNETT A H, BURGER J, JONES D, et al. Tolerability and efficacy of Exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulphonylurea: a multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial [J]. *Clin Ther*, 2007, 29(11): 2333-2348.
- [9] YOON N M, CAVAGHAN M K, BRUNELLE R L, et al. Exenatide added to insulin therapy: a retrospective review of clinical practice over two years in an academic endocrinology outpatient setting [J]. *Clin Ther*, 2009, 31(7): 1511-1523.
- [10] RUSSELL-JONES D. Molecular, pharmacological and clinical aspects of liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2009, 297(1/2): 137-140.
- [11] BODE B W, TESTA M A, MAGWIRE M, et al. Patient-reported outcomes following treatment with the human GLP-1 analogue liraglutide or glimepiride in monotherapy: results from a randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2010, 12(7): 604-612.
- [12] STEVE C M, MRPHARMS, AFTAB A B, et al. Liraglutide: new GLP-1 analogue for uncontrolled type 2 diabetes [J]. *Prescriber*, 2010, 20(23): 36-40.
- [13] BUSE J B, ROSENSTOCK J, SESTI G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6) [J]. *Lancet*, 2009, 374(9683): 39-47.
- [14] ROSSI M C, NICOLUCCI A. Liraglutide in type 2 diabetes: from pharmacological development to clinical practice [J]. *Acta Biomed*, 2009, 80(2): 93-101.
- [15] KENDALL D M, CUDDIHY R M, BERQENSTAL R M. Clinical application of incretin-based therapy: therapeutic potential, patient selection and clinical use [J]. *Eur Intern Med*, 2009, 20(2): S329-S339.
- [16] RAZ I, HANEFELD M, XU L, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor Sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetologia*, 2006, 49(11): 2564-2671.
- [17] GOLDSTEIN B J, FEINGLOS M N, LUNCEFORD J K, et al. Effect of initial combination therapy with Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(8): 1979-1987.
- [18] HERMANSEN K, KIPNES M, LUO E, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, Sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2007, 9(5): 733-745.
- [19] NAUCK M A, MEININGER G, SHENG D, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, Sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2007, 9(2): 194-205.
- [20] ROSENSTOCK J, BRAZG R, ANDRYUK P J, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor Sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study [J]. *Clin Ther*, 2006, 28(10): 1556-1568.
- [21] WILLIAMS-HERMAN D, ROUND E, SWERN A S, et al. Safety and tolerability of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: a pooled analysis [J]. *BMC Endocr Disord*, 2008, 27(8): 14.
- [22] PI-SUNYER F X, SCHWEIZER A, MILLS D, et al. Efficacy and tolerability of Vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007, 76(1): 132-138.
- [23] SCHWEIZER A, COUTURIER A, FOLEY J E, et al. Comparison between Vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA(1c) over 1 year in drug-naïve patients with type 2 diabetes [J]. *Diabet Med*, 2007, 24(9): 955-961.
- [24] BOSI E, CAMISASCA R P, COLLOBER C, et al. Effects of Vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin [J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(4): 890-895.
- [25] GARBER A J, CAMISACA R P, JAUFFRET S, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin added to a sulfonylurea (SU) in patients with type 2 diabetes (T2DM) [J]. *Diabetes*, 2007, 56(Suppl 1): 0501-0505.
- [26] ROSENSTOCK J, BARON M A, DEJAGER S, et al. Comparison of Vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial [J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(2): 217-223.
- [27] FONSECA V, SCHWEIZER A, ALBRECHT D, et al. Addition of Vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2007, 50(6): 1148-1155.
- [28] VEMURI V K, JANERO D R, MAKRIYANNIS A. Pharmacotherapeutic targeting of the endocannabinoid signaling system: drugs for obesity and the metabolic syndrome [J]. *Physiol Behav*, 2008, 93(4/5): 671-686.
- [29] JBILO O, RAVINET-TRILLOU C, ARNONE M, et al. The CB1 receptor antagonist Rimonabant reverses the diet-induced obesity phenotype through the regulation of lipolysis and energy balance [J]. *FASEB J*, 2005, 19(11): 1567-1569.
- [30] FINER N, PAGOTTO U. The endocannabinoid system: a new therapeutic target for cardiovascular risk factor management. [J]. *Br J Diabetes Vasc Dis*, 2005, 5(3): 121-124.
- [31] SCHEEN A J, VAN GAAL L G, DESPRES J P, et al. Rimonabant improves cardiometabolic risk profile in obese or overweight subjects: overview of RIO studies [J]. *Rev Med Suisse*, 2006, 2(76): 1916-1923.
- [32] CHRISTENSEN R, KRISTENSEN P K, BARTELS E M, et al. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomized trials [J]. *Lancet*, 2007, 370(9600): 1706-1713.
- [33] SRINIVASAN B T, JARVIS J, KHUNTI K, et al. Recent advances in the management of type 2 diabetes mellitus: a review [J]. *Postgrad Med J*, 2008, 84(996): 524-531.

收稿日期: 2010-04-28