

· 综 述 ·

糖尿病药物治疗的现状

李爱娟, 何 瑞*

(沈阳军区总医院干部病房一科, 沈阳 110840)

【摘 要】近年来, 随着对糖尿病 (DM) 发病机制的深入研究, 众多新型降糖药物获得研发, 为DM患者的治疗提供了更多选择。临床医师合理选择降糖药物, 能有效控制血糖, 减少药物不良反应, 降低DM患者并发症的发生。本文系统地综述了DM治疗药物进展, 详细介绍了胰岛素分泌促进剂、胰岛素增敏剂、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、肠促胰岛素及二肽基肽酶IV抑制剂, 以及胰岛素类药物和新药情况, 同时介绍了正在研发的其他降糖药物和治疗糖尿病并发症的药物。

【关键词】糖尿病; 药物治疗

【中图分类号】 R587.1

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00222

Current situation of drug treatment for diabetes mellitus

LI Ai-Juan, HE Rui*

(Department No.1 of Cadre's Ward, General Hospital of Shenyang Military Command, Shenyang 110016, China)

【Abstract】 Nowadays, many new types of hypoglycemic agents have developed with profound researches on the pathogenesis of diabetes mellitus (DM). These drugs offer more options in the treatment of the disease. Rational selection of these agents will effectively control blood glucose and reduce adverse reactions and complications in the DM patients. In this article, we reviewed the progress in the drugs for the treatment, focused on some hypoglycemic agents and new agents, such as insulin secretagogues, insulin sensitizers, α -glucosidase inhibitors (AGI), glucagon-like peptide 1(GLP-1), dipeptidyl peptidase IV inhibitors (DPP-IV) as well as insulin, and also introduced many other manufacturing drugs which can decrease blood glucose and delay the complications.

【Key words】 diabetes mellitus; drug treatment

Corresponding author: HE Rui, E-mail: HeRui04@163.com

糖尿病^[1] (diabetes mellitus, DM) 是一种糖、蛋白和脂肪代谢障碍性疾病, 慢性高血糖将导致多种组织, 特别是眼、肾脏、神经、心血管的长期损伤, 导致功能缺陷和衰竭, 病情严重时可发生急性代谢紊乱。DM目前虽不能根治, 但良好的血糖控制可减少DM患者并发症的发生。近年来, 随着对DM基础理论研究的深入和分子生物学的进展, 人们对于DM的发病机制有了新的认识, 并研发了众多新型DM药物, 为DM的治疗提供更多选择。本文就近年来药物发展情况综述如下。

1 胰岛素分泌促进剂

1.1 磺酰脲类

磺酰脲类 (sulfonylureas) 药物通过刺激胰岛 β 细胞, 使胰岛素分泌增加, 从而达到降低血糖作用。

主要用于具有一定胰岛 β 细胞分泌功能的2型DM (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者。尤其是空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG) 较高, 为非肥胖T2DM者的一线用药。副作用为易引发低血糖。禁用于DM伴有酮症酸中毒、肝肾功能不全者。现已发展到第三代。第一代有甲苯磺丁脲 (tolbutamide)、氯磺丙脲 (chlorpropamide)。第二代药物为格列本脲 (glibenclamide)、格列吡嗪 (glipizide)、格列齐特 (gliclazide)、格列喹酮 (gliquidone) 等。第二代药物较第一代作用强、不良反应小, 其降糖作用维持时间长, 已逐渐取代第一代磺酰脲类药物。第三代产品为格列美脲 (glimepiride)^[2], 不仅具有刺激餐后胰岛素分泌作用, 还有明确的改善胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 作用, 且降糖效果好, 服用方便, 每天服用1次, 可增加患者对药物治疗的依从性。

1.2 非磺酰脲类——列奈类

列奈类 (glinides) 药物作用在胰岛β细胞膜上的钾通道, 刺激胰岛素释放的作用快速而短暂, 避免了长期过度刺激所引起的β细胞衰竭。餐前即刻服用, 降血糖作用快而短, 主要用于控制餐后高血糖和糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c)。长期应用可保护胰岛β细胞的功能。避免磺酰脲类药物导致的低血糖和体质量增加。主要药物有瑞格列奈 (诺和龙, repaglinide)、那格列奈 (nateglinide) 和米格列奈 (mitiglinide)。瑞格列奈系苯甲酸衍生物, 无论单用还是联合用药, 均能有效控制T2DM患者的餐后高血糖及稳定FBG, 降低HbA1c。无肾毒性, 临床安全性好^[3]。那格列奈是氨基酸苯丙氨酸类衍生物。研究发现, 单用那格列奈治疗T2DM初发患者4个月后, 可使胰岛素分泌改善, 治疗后的FBG、餐后2h血糖 (2-hour postprandial blood glucose, 2hPBG)、HbA1c、胆固醇、甘油三酯均明显下降^[4]。

2 胰岛素增敏剂

2.1 双胍类

双胍类 (biguanides) 药物通过减少肝脏葡萄糖的输出和改善外周胰岛素抵抗而降低血糖。2010年中国T2DM防治指南及美国糖尿病协会DM治疗指南均推荐二甲双胍 (metformin) 作为T2DM控制高血糖的一线用药和联合用药中的基础用药。临床试验显示, 二甲双胍可使HbA1c下降1%~2%, 并可使体质量下降; 英国前瞻性糖尿病研究 (UKPDS) 显示, 二甲双胍可减少T2DM患者的心血管事件和死亡。如单独使用二甲双胍治疗, 血糖控制不达标者可联用胰岛素促分泌剂或α糖苷酶抑制剂。美国DM预防计划 (DDP研究) 证明, 二甲双胍可减少糖耐量减低 (impaired glucose tolerance, IGT) 者发展成DM的概率, 对青少年及肥胖IGT人群最明显。二甲双胍最常见的不良反应是胃肠道反应, 肾功能不全者禁用二甲双胍。

2.2 噻唑烷二酮类

噻唑烷二酮类 (thiazolidinediones, TZD) 药物主要通过增加骨骼肌、肝脏、脂肪组织对胰岛素的敏感性, 提高靶细胞对葡萄糖的利用而发挥降低血糖作用。由于有体质量增加和水肿的副作用, 在有心力衰竭 (纽约心衰分级Ⅱ以上)、活动性肝病或转氨酶增高超过正常上限2.5倍的患者, 以及有严重骨质疏松和骨折史者应禁用本药。目前常用药物有罗格列酮 (文迪雅, rosiglitazone)、吡格列酮 (pioglitazone)。美国FDA宣

布严格限制罗格列酮的使用, 仅用于其他药物不能控制病情的T2DM。

2.3 非噻唑烷二酮类

GW1929^[7]是一种新合成的N-芳基酪氨酸, 它是人体过氧化物酶体增植物激活受体γ (peroxisomal proliferator-activated receptor gamma, PPAR-γ) 的激活剂, 是不含TZD药效团的药物。对长期口服GW1929或曲格列酮 (troglitazone) 的Zucker糖尿病大鼠进行研究发现, 与治疗前相比, 血糖、游离脂肪酸、甘油三酯呈剂量依赖性下降, HbA1c也显著降低。在T2DM中单用治疗有临床价值。研究发现莫格他唑 (muraglitazar) 这一新型PPARα/γ双重激动剂在改善IR及降低血糖的同时, 可改善脂代谢异常, 从而减少微血管并发症及预防大血管的病变^[8]。主要不良反应有体质量增加、水肿、心力衰竭、心血管事件。

3 α-葡萄糖苷酶抑制剂

通过在小肠内竞争性抑制葡萄糖苷酶、延缓碳水化合物化合物的吸收而降低餐后血糖 (PBG)。适用于FBG正常 (或不太高)、而PBG明显升高及伴有IR的T2DM和肥胖DM者。对降低FBG、PBG及HbA1c有明显疗效, 有益于预防DM并发症。宜与第一口饭同服或餐前即可嚼服。如单用降糖效果不理想时, 可与磺酰脲类、双胍类或胰岛素联合使用。药物包括阿卡波糖 (acarbose)、伏格列波糖 (voglibose) 和米格列醇 (miglitol)。常见不良反应为胃肠道反应, 如腹部不适、胃肠胀气等。

4 肠促胰岛素及二肽基肽酶IV抑制剂

该类药是近年来很有潜力的一类降糖激素。肠促胰岛素包括高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) 和葡萄糖依赖性促胰岛素释放多肽 (glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP)。研究表明, GIP对T2DM患者无促胰岛素分泌作用, 而GLP-1主要由肠黏膜L细胞分泌, 葡萄糖依赖性地作用于胰岛β细胞, 增加胰岛素的合成和分泌。由于GLP-1在体内迅速被二肽基肽酶IV (dipeptide peptidase IV, DPP-IV) 降解而失去活性, 其半衰期不足2min。因此, 近年来人们致力于GLP-1类似物及DPP-IV抑制剂的研发。

4.1 GLP-1受体激动剂

通过激动GLP-1受体而发挥降低血糖作用。目前临床应用的GLP-1受体激动剂有艾塞那肽 (exenatide) 和利拉鲁肽 (liraglutide)。艾塞那肽^[11]

皮下注射,可单药或与双胍类和(或)磺酰脲类药物联合应用,其半衰期为2~3h,需要每天注射2次。主要通过肾脏代谢,最常见的不良反应为胃肠道反应,尚未见心血管、肺功能和肝功能损害的报道。利拉鲁肽用于治疗成人T2DM。在糖尿病小鼠实验中,与对照组相比,利拉鲁肽组的胰岛 β 细胞数量显著增加,其中 β 细胞凋亡数量明显减少^[12]。研究显示其主要降低空腹及24h内整体血糖水平,对PBG的调节相对较弱。与艾塞那肽比较,利拉鲁肽是酰化的GLP-1衍生物,半衰期延长(半衰期13h),只需每天给药1次。它可作为单药治疗,也可与常用口服降糖药联合使用。常见的不良反应有恶心、呕吐和腹泻,多数出现在治疗的早期。最近美国FDA在使用艾塞那肽患者中审查出30多例发生了胰腺炎^[13]。因此不应给有胰腺炎病史或有胰腺炎危险因素(如胆结石、酗酒)的患者开具GLP-1类似物的处方。可见其应用前景很客观。

4.2 二肽基肽酶IV抑制剂

DPP-IV抑制剂通过抑制DPP-IV而减少GLP-1在体内的失活,增加GLP-1在体内的水平。GLP-1以葡萄糖浓度依赖的方式增加胰岛素分泌,抑制高血糖素分泌。但其在抑制DPP-IV的同时,也抑制了许多相关酶的活性^[14],所以开发这类药物时学者均持慎重态度,需长期研究。DPP-IV抑制剂有西格列汀、沙格列汀、维格列汀和利格列汀。

西格列汀(sitagliptin, Januvia)^[15]每日口服1次可显著降低FBG和2hPBG,并改善胰岛 β 细胞功能和胰岛素敏感性,总体不良事件发生率与安慰剂相似。单独应用时可显示良好的治疗效果,与二甲双胍、吡格列酮等药物合用具有协同作用,对于血糖较高且难以控制的患者效果更为明显。在肾功能不全患者中使用时应注意减少药物剂量。此外默克公司的复方药Janumet(西格列汀+二甲双胍)于2007年通过FDA批准^[16]。

沙格列汀(saxagliptin, Onglyza)可有效控制血糖,与二甲双胍或磺酰脲类联合治疗可更早、更有效地控制血糖,提高血糖达标率,同时安全性和耐受性良好^[17],适用于大多数T2DM患者。用法每日1次,仍需同时控制饮食、加强运动。目前已在美国、欧盟多国家上市。本品最常见副作用为上呼吸道感染、尿路感染和头痛。

维格列汀(vildagliptin, Galvus)是一种口服有效的特异性DPP-IV抑制剂。研究表明,维格列汀无论是单用还是与其他抗DM药物合用,均能明显降低

HbA1c水平,能保护胰岛 β 细胞,具有延缓疾病进程、延迟患者需求胰岛素疗法的潜能^[18]。该药具有良好的耐受性,且无体质量增加和浮肿等不良反应,低血糖和胃肠道等不良反应发生率也较低。

利格列汀(linagliptin)^[19]主要优势在于其主要经粪便排泄。经口给药后,经肾排泄的量仅为用药量的约5%,即使静脉注射给药,也只有30.8%经肾排泄,因此无需定期检查肾功能和相应调整剂量。此外,本品耐受性良好,对体质量无影响,不会增加药物间相互作用风险。该药单用或与二甲双胍或吡格列酮联用均不会增加低血糖风险,且与二甲双胍联用时尤可产生强效作用。

5 胰岛素治疗

自从1921年胰岛素被发现并应用于临床以来,胰岛素制剂的研究进展很快,近年来的一些新型胰岛素如单峰胰岛素、高纯度胰岛素、单组分胰岛素等纯度极高,使血糖控制更为理想,局部和全身不良反应更为减少。

根据胰岛素的来源和化学结构可将其分为动物胰岛素、人胰岛素与胰岛素类似物。根据其作用特点可分为超短效胰岛素类似物、常规(短效)胰岛素、中效胰岛素、长效胰岛素(包括长效胰岛素类似物)和预混胰岛素(包括预混胰岛素类似物)。速效胰岛素是唯一可以静脉注射的。临床试验表明胰岛素类似物与人胰岛素相比控制血糖的能力相似,但在模拟生理性胰岛素分泌和减少低血糖发生的危险性方面胰岛素类似物优于人胰岛素。目前临床上应用的速效胰岛素类似物有赖脯胰岛素(insulin lispro)、门冬胰岛素(insulin aspart)和赖谷胰岛素(insulin glulisine)。常用的长效胰岛素类似物有甘精胰岛素(insulin glargine),它是第一个真正的、理想的基础胰岛素类似物,其降糖效果可持续24h,无明显峰值出现,每天只需注射1次,可较好地模拟正常基础胰岛素分泌。

胰岛素泵又称为持续皮下胰岛素注射系统,是近20年来临床上模拟人体胰岛素分泌的一种胰岛素输注系统,有“人工胰腺”之称。可模拟生理性胰岛素分泌,24h持续地从皮下输注微量胰岛素,而在进餐时可增加胰岛素的释放量(模拟进餐后胰岛素分泌),在良好控制血糖的同时,显著降低血糖波动^[9]。

胰岛素应用的不良反应有过敏反应、浮肿、低血糖症、皮下脂肪萎缩、胰岛素耐药性、以及体质量增加。低血糖为胰岛素治疗最常见的不良反应,DM患者的血糖 $\leq 3.9\text{mmol/L}$,就属于低血糖范畴^[10]。应从

小剂量开始, 逐渐增加用量。

胰岛素目前为注射方式给药, 其发展方向是逐渐用重组人胰岛素取代动物胰岛素, 以降低抗原抗体反应和其他不良反应; 非注射型精释口服人胰岛素替代注射型胰岛素。胰岛素吸入是一种新的给药方式, 主要有经肺、经口腔黏膜和经鼻腔黏膜吸收3种方式; 有干粉状和可溶性液态两种, 使用时经雾化于肺泡吸收, 其应用正在不断研究改进中^[7]。

6 其他类降糖药物

6.1 高血糖素受体拮抗剂

高血糖素 (glucagon) 是胰腺A细胞分泌的一种多肽激素, 可刺激糖原分解、糖异生及减少葡萄糖利用, 从而升高血糖^[20]。高血糖素受体拮抗剂可与高血糖素竞争该受体, 从而阻断其作用。在动物实验中有明显的降糖作用。目前仍在研究的有MK-0893、LY2409021。

6.2 糖异生抑制剂

又称脂肪酸代谢干扰剂。此类药主要是抑制长链脂肪酸的氧化, 从而抑制糖异生, 增强葡萄糖的氧化, 具有明显降糖作用。(1) 肉碱脂酰转移酶 I (carnitine palmitoyl transferase I, CPT-I) 抑制剂可特异性地抑制长链脂肪酸氧化和糖异生, 增加葡萄糖利用, 能明显降低血糖, 同时具有一定的降血脂和抗酮血症作用, 目前有依美利胺 (emeriamine), 乙莫克舍 (emoxir) 等, 已进入2期临床。现临床上用的是依莫克舍 (etomoxir)^[21]。(2) CPT II 抑制剂通过减少线粒体辅酶A的产生, 间接抑制CPT II 活性, 抑制糖异生。并可降低甘油三酯、胆固醇、游离脂肪酸水平。药物有SDZ-FOX-988。

6.3 胰淀素类似物

胰淀素 (amylin)^[22]是具有β细胞保护功能的肽类物质, 生理状态下的胰淀素抑制高血糖素分泌, 增加饱食感、抑制食欲、延缓胃排空, 减轻体质量。胰淀素类似物普兰林肽 (pramlintide) 这一人工合成激素, 在2005年美国FDA批准用于成人T1MD和T2MD, 也是继胰岛素后第二个获准用于治疗DM的药物。

6.4 嘌呤能 (P2Y) 受体激动剂

P2Y受体激动剂是新型胰岛素促分泌剂, 目前合成的药物是ADPβS, 一个代谢稳定 (核苷酸酶抵抗) 的ADP结构类似物。作为抗DM新药还处在实验研究阶段。在离体灌注的大鼠胰腺实验中, 纳摩尔浓度就能显示有效的促胰岛素分泌作用, 比ATP刺激胰岛素

分泌作用强100倍。该药呈葡萄糖浓度依赖性^[23], 可以预测, 将来用于临床能够减少低血糖发生的危险。该药能抵抗核苷酸酶代谢, 口服给药性能稳定。

6.5 β₃肾上腺素受体激动剂

β₃-肾上腺素受体^[21]主要参与机体的脂肪酸分解和产热过程。β₃-受体激动剂可增加脂肪组织的胰岛素受体数, 改善高血糖及高胰岛素血症, 明显减轻体质量。目前处于研究阶段的药物BTA-243是目前选择性最强的β₃受体激动剂之一, 对β₃受体的亲和力是对β₁和β₂受体的30000和1000倍, 不易引起心律失常和血压升高^[24]。

6.6 胰岛素样生长因子-1

胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1)^[21]能发挥胰岛素样作用, 从而提高机体的胰岛素敏感性。增敏机制可能与其减少血中游离脂肪酸与周围葡萄糖利用的竞争作用, 降低肝糖输出, 降低循环中高血糖素及生长激素水平有关。对胰岛素治疗无效或严重抵抗者可应用IGF-1作为降糖药。

6.7 成纤维生长因子-21

实验证明, 成纤维生长因子-21 (fibroblast growth factor 21, FGF-21) 是除胰岛素外生物体内又一个能独立调节代谢水平的蛋白因子。FGF-21能高效持续调节机体糖脂代谢, 改善IR, 并且不引起低血糖。FGF-21的发现为DM患者尤其是DM晚期有严重IR者带来了希望。

6.8 钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂

钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 (sodium glucose co-transporter 2, SGLT2)^[24]是一种跨膜蛋白, 主要分布于肾脏近曲小管, 将葡萄糖从肾小管液转运入肾小管细胞内, 约占肾脏重吸收葡萄糖的90%。SGLT2抑制剂可降低SGLT2活性, 减少肾脏对葡萄糖的重吸收量, 增加尿糖排出, 从而降低血糖。目前正在研究的药物有达格列净 (dapagliflozin)、舍格列净 (sergliflozin)、瑞格列净 (remogliflozin) 和坎格列净 (canagliflozin)。

6.9 葡萄糖激酶激动剂

葡萄糖激酶 (glucokinase, GK) 是糖酵解途径中的第一个关键酶, 将葡萄糖磷酸化成6-磷酸葡萄糖, 从而参与糖代谢的各条途径, 主要存在于肝细胞和胰岛细胞中。研究发现, DM患者体内普遍存在GK活性降低。GK在控制血糖平衡和代谢中起着重要作用^[27]。葡萄糖激酶激动剂 (glucokinase

activator, GKA)能改善胰岛细胞分泌胰岛素的功能,还能促进肝糖原合成,通过双重作用来降低血糖。目前正在进行临床试验的药物有RO-28-1675, PSN-CK1, RO-4389620和GKA50。

7 DM并发症治疗药物

7.1 醛糖还原酶抑制剂

醛糖还原酶抑制剂的药理机制是通过抑制醛糖还原酶活性,恢复神经传导速度,防止和(或)延缓视网膜病变。同时可减轻患者肾负担,在DM眼底病变和DM肾病的治疗中具有重要意义。适用于预防、改善和治疗DM并发的末梢神经功能障碍。目前报道已有100余种体外活性的ARI,按结构可分为羧酸类和海因类。羧酸类药物有阿司他丁(alrestatin)(因毒副作用大和疗效不确切已停用)、依帕司他(epalrestat)、托瑞司他(tolrestat)(因会引起视觉损害、肾衰竭而中止)、折那司他(zenarestat)、唑泊司他(zopolrestat)和泊钠司他(ponalrestat)(毒副作用大及疗效不确切已停用)。仅依帕司他在日本上市,口服30mg/d,3个月后取得较好效果。

7.2 蛋白非酶糖基化阻滞剂

葡萄糖或其他醛糖和蛋白质的氨基基团发生非酶化学反应,形成可逆的早期糖基化终产物希夫碱(Schiff base),这种碱经过一系列复杂的化学重排反应后形成不可逆的晚期糖基化产物(advanced glycosylation end-products, AGEs),而AGEs对微血管的直接和间接的损伤,形成糖尿病性视网膜病变、神经病变及动脉功能障碍。目前处于临床研究阶段的匹马吉定(氨基胍, pimgedine, aminoguanidine, AG)能选择性抑制诱导型NO合酶(iNOS),阻止IL-1诱导的胰岛素分泌不足,减轻DM引起的血管功能障碍^[20]。ALT711(DPTC)是维生素B₁的衍生物。该化合物结构较稳定、活性较高,主要通过阻断AGEs的交联作用减轻AGEs对组织的损伤。在Ⅱ期临床试验中,吡哆胺为维生素B₆的一种天然成分,主要通过其对Amadori后的反应发挥作用。

7.3 蛋白激酶抑制剂

蛋白激酶抑制剂可以减弱高糖诱导的血管通透性因子mRNA的表达增加。灯盏花素(brevicapsine)具有强烈的蛋白激酶抑制活性,可以改善链菌素(streptozotocin)诱导的DM大鼠和T2DM模型小鼠DM性肾系膜扩张。临床可用于改善DM患者的微血管病变^[18]。

7.4 生长因子拮抗剂

目前研究开发生长因子抑制剂或其相应受体阻断剂有可能找到治疗DM的有效药物。但是,生长因子受体阻断后,有可能影响到机体其他代谢过程,包括神经功能,因而开发难度较大,目前开发方向主要放在研究生长因子抑制剂上。使用生长激素释放抑制剂奥曲肽(octreotide)能抑制肾脏和肾小球肥大并降低蛋白尿,同时血糖控制不受影响,临床上已试用于DM的治疗,收到了良好的效果。

7.5 血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂

这两类药物主要用于高血压患者的降压治疗,但近年来有研究表明,其通过扩张血管来增加骨骼肌的血流量,提高骨骼肌对葡萄糖的摄取和利用,增加机体对胰岛素的敏感性。它们在降压的同时,还可降低血糖、改善糖耐量,并有着明显的降低蛋白尿和肾脏保护作用。

7.6 羟甲基戊二酰CoA还原酶抑制剂

此类药物主要用于高脂血症患者的降脂治疗。临床研究表明它对DM的保护作用主要是通过两条途径实现的,除了降低血脂的直接作用外,还可通过影响肾固有细胞的增殖、凋亡及细胞外基质的合成、分泌和降解,抑制黏附分子、细胞因子及趋化因子等的表达,改善肾血流动力学异常。此外,该类药还可通过抗氧化等非依赖降脂的肾保护作用而延缓DM的进展。

7.7 抗氧化剂与必需脂肪酸

大量研究显示,氧化应激反应是DM并发症的重要因素之一,氧化应激反应是指在自由基生成系统亢进或抗氧化保护机能下降的情况下体内活性氧增多,体内脂质过氧化作用较为活跃,内源性抗氧化剂水平较低。临床上普罗布考(丙丁酚, probucol)、N-乙酰半胱氨酸、维生素E及维生素C等。长期应用可延缓DM并发症的进程,用于其治疗。

7.8 神经营养剂

神经营养剂^[25]是一类神经生长因子(nerve growth factor, NGF),缺乏时会导致DM外周神经病变,具有治疗价值的NGF还处在开发研制阶段,现已取得较大进展的有神经营养剂-3和脑衍生神经生长因子,现分别处于Ⅱ期临床和临床前研究阶段。

【参考文献】

- [1] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].第16版.北京:人民卫生出版社,2007:666.

- [2] 杨永歆, 黄建伟. 格列美脲对人胰岛素和非促泌剂联用效果不佳的2型糖尿病患者疗效观察[J]. 天津医药, 2008, 36(7): 549.
- [3] 王学玲. 诺和龙和拜糖平治疗以餐后血糖升高为主的2型糖尿病疗效观察[J]. 中国误诊学杂志, 2009, 9(3): 587.
- [4] 王宝玉. 单用那格列奈对初发Ⅱ型糖尿病患者血糖和胰岛素分泌的影响[J]. 天津药学, 2009, 21(1): 32.
- [5] Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 type diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group[J]. Lancet, 1998, 352(9131): 837-853.
- [6] 邓卫燕. 糖尿病治疗药物的研究进展[J]. 临床合理用药杂志, 2012; 5(30): 151-152.
- [7] 叶任高, 陆再英. 内科学[M]. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 799.
- [8] 章明. 新型PPAR α/γ 双重激动剂Muraglitazar[J]. 世界临床药物, 2006, 27(12): 744-747.
- [9] 张新霞, 童南伟. 糖尿病血糖波动的胰岛素治疗[J]. 中国实用内科杂志, 2009, 29(12): 1167-1168.
- [10] 李光伟. 关于2型糖尿病早期胰岛素强化治疗的思考[J]. 中华内科杂志, 2010, 49(1): 1.
- [11] 曾梅芳, 叶红英, 李益明. 降糖新药艾塞那肽临床研究进展[J]. 上海医药, 2010, 31(12): 535-537.
- [12] Bregenholt S, Moldrup A, Blume N, *et al*. The long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, liraglutide, inhibits beta-cell apoptosis *in vitro*[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 330(2): 577.
- [13] US Food and Drug Administration. Exenatide (marketed as Byetta) Information. Aug, 18, 2008 <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/exenatide/default.htm>(accessed Aug 27, 2008)
- [14] Richter B, Bandeira-Echtler RE, Bergerhoff K, *et al*. Dipeptidyl peptidase-4(DPP-4)inhibitors for type 2 diabetes mellitus[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2008, 2: CD006739
- [15] Mohan V, Yang W, Son HY, *et al*. Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of patients with 2 diabetes in China, India, and Korea[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2009, 83(1): 106.
- [16] 刘玉勇, 李东吉. Ⅱ型糖尿病治疗新药——Janumet[J]. 齐鲁药事, 2008, 27(8): 509-511.
- [17] 刘萍, 周箴, 杨小军, 等. 治疗2型糖尿病新药——Saxagliptin[J]. 中国药房, 2010, 21(1): 80-82.
- [18] 黄建全, 傅得兴, 胡欣, 等. 抗糖尿病药物维达列汀[J]. 中国新药杂志, 2007, 16(6): 486-488.
- [19] 范鸣. 抗2型糖尿病药Linagliptin[J]. 药学进展, 2010, 34(9): 429.
- [20] 张奋国. 2型糖尿病治疗药物的最新研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2012, 20(5): 929-929.
- [21] 任向东. 甘精胰岛素与瑞格列奈联合治疗2型糖尿病的临床研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2012, 20(1): 18-19.
- [22] 蔡晓频, 刑小燕. 嘌呤能(P2Y)受体激动剂在糖尿病治疗的临床应用及展望[J]. 实用糖尿病杂志, 2007, 3(6): 10-12.
- [23] Wente W, Efanov AM, Brenner M, *et al*. Fibroblast growth factor-21 improves pancreatic beta-cell function and survival by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and Akt signaling pathways[J]. Diabetes, 2006, 55(9): 2470-2478.
- [24] 屠印芳, 包玉倩, 吴松华, 等. 治疗糖尿病新药: 钠-葡萄糖协同转运蛋白抑制剂Dapagliflozin[J]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30(6): 403-404.
- [25] Matschinsky FM. Assessing the potential of glucokinase activators in diabetes therapy[J]. Nat Rev Discov, 2009, 8(5): 399-416.

(编辑: 王雪萍)