

· 综述 ·

糖尿病药物治疗的现状与药物研究进展

曾静, 方毅*

(解放军307医院 内分泌科, 北京 100071)

【摘要】 糖尿病是由多种病因引起的、以慢性高血糖为特征的代谢性疾病。现阶段糖尿病的临床药物治疗主要有胰岛素促泌剂、胰岛素增敏剂、减少糖来源类药物、胰岛素及胰岛素类似物以及新型降糖药物。目前针对新靶点及用药新方式的糖尿病治疗药物研究迅速。本文就糖尿病药物治疗的现状和药物研究新进展情况概述。

【关键词】 糖尿病; 药物治疗; 研究进展

【中图分类号】 R587.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)10-0001-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.10.001

Current status and research progress of diabetic drug therapy

ZENG Jing, FANG Yi*

(Department of Endocrine, 307 Hospital of PLA, Beijing 100071, China)

【Abstract】 Diabetes mellitus is a complex metabolic disease characterized by chronic hyperglycaemia. Currently, several categories of drugs have been used for the treatment of diabetes mellitus: insulin secretagogues, insulin sensitizer, direct modifiers of glucose production, insulin and insulin analogues and new antihyperglycaemic agents. At present, there is a rapid development in ongoing new drugs for the new target and new way of medication of diabetes drugs. This review focuses on the current status of diabetes drug therapy and new drug research development.

【Key words】 diabetes mellitus; drug therapy; research development

1 糖尿病药物治疗现状

1.1 胰岛素促泌剂

磺脲类: 通过与胰岛 β 细胞膜外侧特异性受体结合, 抑制细胞膜 ATP 敏感性钾离子通道, 使之关闭, 使得钾离子外流受限, 细胞内钾离子浓度升高, 细胞膜去极化, 膜电压依赖性钙离子通道开放, 钙离子内流并启动胰岛 β 细胞释放胰岛素, 产生降血糖效应^[1]。磺脲类还抑制磷酸二酯酶(环腺苷酸降解酶)活性, 升高细胞内环腺苷酸(cAMP)水平, 使 β 细胞内游离钙进一步升高。磺脲类的降糖作用有赖于尚存在功能的 β 细胞的数量(30%以上)。磺脲类药物可以使糖化血红蛋白(HbA_{1c})降低1.0%~1.5%, 临床应用时间长、降糖效果确切, 目前仍是临床上治疗2型糖尿病的常用口服药物之

一, 2013年版《中国2型糖尿病防治指南》推荐磺脲类药物为重要的一线备选和二线降糖药物^[2], 适用于新诊断的2型非肥胖、饮食运动血糖控制不理想的2型糖尿病患者、2型糖尿病应用双胍类等药物治疗后血糖控制仍不满意的患者和胃肠道反应不能耐受者。现在中国临床使用的磺脲类药物主要包括格列喹酮、格列吡嗪、格列本脲、格列齐特、格列美脲。格列喹酮、格列吡嗪普通剂型属于短效制剂, 作用时间较短; 格列美脲、格列吡嗪控释剂、格列齐特、格列齐特缓释片、格列本脲为中、长效制剂, 作用时间较长。以餐后血糖升高为主的患者, 宜选择短效制剂; 以空腹血糖升高为主的患者或空腹、餐后血糖均高者, 宜选择中、长效制剂^[3]。格列喹酮、格列吡嗪和格列齐特较适用于老年人, 轻

【收稿日期】2017-06-21

【作者简介】曾静, 女, 主治医师; 研究方向: 内分泌与代谢病学; Tel: 13661118596; E-mail: zjing1125@163.com

【通讯作者】*方毅, 女, 内分泌科主任; 研究方向: 内分泌与代谢病学; Tel: 13641223053; E-mail: fangyi307@163.com

度肾功能减退时仍可使用,中度肾功能减退时宜使用格列喹酮。磺脲类药物最常见的不良反应有以下几种:①低血糖:单药治疗或与其他降糖药物联合治疗均可能发生,临床上使用磺脲类药物应从小剂量起始,在肝、肾功能不全患者中使用,也要注意药物剂量的调整。其中格列本脲最易导致低血糖发生,目前临床较少使用。②体重增加。③其他:还有胃肠道反应、皮肤瘙痒、斑丘疹、光敏等。使用磺脲类会出现失效现象,包括原发失效和继发失效,出现失效时需寻找原因,更换治疗方案。

氯茴苯酸类:通过与胰岛 β 细胞膜上的特定位点结合,关闭细胞膜上ATP依赖性钾通道,使 β 细胞去极化,导致其钙通道开放,钙离子的内流增加,从而促使胰岛素分泌。该类药主要刺激胰岛素的早时相分泌,药物起效快,在餐后血糖高峰时,刺激分泌的胰岛素也同时达到高峰,用于控制餐后高血糖,且对胰岛细胞有保护作用^[4],可降低糖化血红蛋白(HbA1c)0.5%~1.5%。该类药主要包括瑞格列奈、那格列奈和米格列奈,需在餐前即刻服用,可单独使用或与磺脲类以外的降糖药联合应用。氯茴苯酸类药物的作用时间短,当餐后血糖下降后,该药的作用基本消失,此时胰岛素分泌的量也相应减少,不易出现下餐前低血糖的发生。常见不良反应包括低血糖和体重增加,但低血糖的风险程度较磺脲类轻。

1.2 胰岛素增敏剂

噻唑烷二酮类:作用于胰岛素受体的胰岛素结合位点的细胞内靶部位后,减少胰岛素抵抗,抑制肝脏的糖生成,提高外周组织的糖利用从而降低血糖,可使HbA1c下降1.0%~1.5%。目前中国使用的噻唑烷二酮类药物包括罗格列酮和吡格列酮。常见不良反应有体重增加和水肿,在一些患者中使用时会增加骨折与心力衰竭发生风险。有心力衰竭、活动性肝病或转氨酶升高超过正常上限2.5倍及严重骨质疏松和有骨折病史的患者应禁用。该类药上市后争议较多,罗格列酮曾因存在心力衰竭风险,被FDA限制其作为二线治疗药物使用。另一药物吡格列酮也因其可能增加膀胱癌风险而受到质疑^[5],但至今并无前瞻性研究来进一步证实。

1.3 减少糖来源类药物

双胍类:该类药通过肝细胞膜G蛋白恢复胰岛素对腺苷环化酶的抑制,抑制肠道对葡萄糖的

吸收,抑制肝糖原异生,减少肝糖输出,改善胰岛素的敏感性,增加肌肉、脂肪等外周组织摄取和利用葡萄糖,促进糖无氧酵解。此外,该类药还降低体重,减少脂肪酸氧化,改善血脂谱,具有心血管保护作用。该类药可增加葡萄糖转运载体的数量,不刺激内源胰岛素分泌,单独使用不引起低血糖,可以使HbA1c下降1.0%~1.5%。现在二甲双胍已成为2型糖尿病高血糖治疗的首选药物和全程用药。二甲双胍和胰岛素联用,能降低胰岛素用量,可能降低大血管事件危险;二甲双胍与磺脲类药物联用,可明显改善血糖和代谢异常。研究发现,二甲双胍在糖尿病前期预防、HIV相关糖尿病、多囊卵巢综合征、抗肿瘤治疗等领域也发挥着重要作用^[6]。该类药主要不良反应为恶心、呕吐、腹胀、腹泻等消化道症状,从小剂量开始用药并逐渐加量可以减轻药物所致的消化道症状。二甲双胍长期服用可能减少维生素B₁₂吸收,但极少引起贫血。肾脏疾病或其他引起的肾功能障碍[血清肌酐水平男性>132.6 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (1.5 $\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$),女性>123.8 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (1.4 $\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$)或肾小球滤过率(GFR)<45 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 、肝功能不全、严重感染、外科大手术、临床有低血压和缺氧、代谢性酸中毒、酗酒者等禁用;需要造影检查使用碘化造影剂者,可以暂时停用二甲双胍。

α -糖苷酶抑制剂:该类药对小肠刷状缘葡萄糖苷酶的活性起抑制作用,延缓了双糖或多糖向单糖进行转化过程,从而明显降低餐后血糖,可以降低HbA1c 0.50%,并能使体重下降^[7]。国内常见药物包括阿卡波糖、伏格列波糖、米格列醇,在进食第一口食物后应立即服用。 α -糖苷酶抑制剂类药物最适用以碳水化合物为主食的患者,用于使用二甲双胍或胰岛素后基础血糖已达标,餐后血糖尚未达标者。不良反应包括腹胀、排气增多等胃肠道反应,小剂量服用并逐渐加量可以减少胃肠道反应;可以加重磺脲类或胰岛素的低血糖,一旦发生低血糖,治疗时需使用葡萄糖或蜂蜜,而食用蔗糖或淀粉类食物纠正低血糖的效果差。

1.4 胰岛素及胰岛素类似物

胰岛素及类似物通过与胰岛素受体结合后,抑制肝糖原分解及肝糖原异生,减少肝输出葡萄糖,促进肝摄取葡萄糖及肝糖原的合成,增加肌肉和脂肪组织摄取葡萄糖和氨基酸,促使蛋白质和脂肪的

合成和储存,促使肝生成极低密度脂蛋白并激活脂蛋白脂酶,促使极低密度脂蛋白的分解,抑制脂肪及肌肉中脂肪和蛋白质的分解,抑制酮体的生成并促使周围组织对酮体的利用。胰岛素在糖尿病治疗中占有重要地位,1型糖尿病、妊娠期糖尿病、2型糖尿病患者出现急性并发症、严重慢性并发症,手术感染等应激状态、多药联合治疗后血糖仍控制欠佳或新诊断2型糖尿病患者血糖较高时,应启用胰岛素治疗^[8]。根据胰岛素来源可分为动物胰岛素、人胰岛素、胰岛素类似物。动物胰岛素具有免疫原性,易出现过敏反应和注射部位脂肪萎缩;人胰岛素较动物胰岛素的免疫原性显著下降,生物活性提高,减少了注射部位的脂肪萎缩;胰岛素类似物改变了胰岛素的药代动力学特征,在模拟生理胰岛素分泌方面出现了不可比拟的优势。根据胰岛素作用时间及特点又可分为超短效胰岛素类似物、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)、超长效胰岛素类似物、预混胰岛素(包括预混胰岛素类似物)。目前国内超短效胰岛素类似物主要包括 aspart(门冬胰岛素,商品名诺和锐)、lispro(赖脯胰岛素,商品名优泌乐)、glulisine(谷赖胰岛素,商品名艾倍得);短效胰岛素包括:普通胰岛素、生物合成人胰岛素(诺和灵R、优泌林R、甘舒霖R);中效胰岛素(NPH):低精蛋白锌胰岛素,包括诺和灵N、优泌林N、甘舒霖N;长效胰岛素包括精蛋白锌胰岛素(PZI)、长效胰岛素类似物 detemir(地特胰岛素,商品名诺和平)、长效胰岛素类似物 glargine(甘精胰岛素,商品名来得时、长秀霖);超长效胰岛素类似物 Tresiba(德谷胰岛素);预混胰岛素包括预混30R、预混50R、预混胰岛素类似物门冬胰岛素30(诺和锐30)、预混门冬胰岛素50(诺和锐50)、预混赖脯胰岛素25(优泌乐25)、预混赖脯胰岛素50(优泌乐50)等。短效胰岛素可静脉注射抢救糖尿病急症,超短效胰岛素类似物、短效胰岛素皮下注射主要控制餐后的高血糖;中效胰岛素作用持续时间为13~16 h,皮下注射提供基础胰岛素;长效胰岛素作用持续时间可长达20或24 h以上,长效胰岛素类似物无明显作用高峰,皮下注射提供基础胰岛素。胰岛素的主要不良反应是:①低血糖,与剂量过大或胰岛素治疗过程中患者的饮食及运动不科学有关。②胰岛素

治疗还可出现过敏反应、胰岛素神经炎、肥胖、胰岛素抵抗、皮下脂肪萎缩等不良反应。(3)罕见不良反应还包括肝损伤、白癜风、情感障碍、溶血性贫血、大肠癌、横纹肌溶解等^[9-10]。

1.5 新型降糖药物

人胰高糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂:属于肠促胰素类药物,以葡萄糖浓度依赖的模式刺激胰岛素分泌、减少过高的胰高血糖素分泌,并轻微延缓胃排空,通过减轻饥饿感和能量摄入降低体重和体质量。GLP-1受体激动剂主要通过外源性补充GLP-1以使体内的GLP-1水平达到药理浓度而发挥作用,其降糖效果显著,降低HbA1c幅度约0.8~1.5%^[11]。可单用于2型糖尿病患者控制血糖,以及单用二甲双胍或磺脲类药物最大可耐受剂量治疗后血糖仍控制不佳的患者,与二甲双胍或磺脲类药物联用。目前,国内上市的GLP-1受体激动剂有 exenatide(艾塞那肽,商品名百泌达)和 iraglutide(利拉鲁肽,商品名诺和力)均需皮下注射;艾塞那肽为短效制剂,每天注射两次;利拉鲁肽为长效制剂,每天注射1次。短效制剂对延迟胃排空作用较强,餐后血糖降低明显,长效制剂对延迟胃排空作用较弱,但通过刺激胰岛素分泌和抑制胰高糖素分泌,对空腹血糖降低明显。单独使用时不增加低血糖发生的风险。其常见胃肠道不良反应(如恶心、腹泻等)多为轻到中度,主要见于初始治疗时,且不良反应可随治疗时间延长逐渐减轻^[12]。GLP-1受体激动剂禁用于对该类产品活性成分或任何其他辅料过敏者。

二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂:主要通过抑制DPP-4酶对体内GLP-1的降解,增加活性GLP-1水平,改善 β 细胞对葡萄糖的反应性并促进胰岛素分泌和抑制胰岛 α 细胞分泌胰高血糖素从而达到降低空腹血糖、餐后血糖^[13-14],DPP-4抑制剂的降糖作用也具有葡萄糖依赖性。目前临床上使用的DPP-4抑制剂包括西格列汀、沙格列汀、维格列汀、阿格列汀和利格列汀,除维格列汀为每天2次用药外,其他均为每天1次用药。该类药物可降低HbA1c约0.5%~1.0%,且安全性良好。利格列汀以原型主要通过肠肝系统排泄,其它DPP-4抑制剂主要经肾脏以原型或代谢产物排泄。DPP-4抑制剂可以单独使用或与其他降糖药物联合使用,单独使用不会增加低血糖发生风险。SAVOR^[15]和

EXAMINE^[16]研究已证实, DPP-4 抑制剂不增加具有高危心血管风险的糖尿病患者的心血管事件。

钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂: 通过抑制 SGLT2 功能降低病理性升高的肾糖阈, 抑制肾小管葡萄糖重吸收能力, 促进尿葡萄糖的排泄而降血糖。该作用在血糖水平较低时明显减弱, 这就大大降低了低血糖风险。现在临床使用的该类药物包括达格列净、恩格列净和坎格列净。达格列净和恩格列净主要抑制 SGLT2, 而坎格列净同时抑制 SGLT2 和 SGLT1。SGLT2 抑制剂完全非胰岛素依赖性机制降糖, 可降低 HbA1c 约 0.5%~1.0%, 而且具有独特的降糖外效应, 可减轻体重 1.5~3.5 kg, 降低收缩压 3~5 mmHg。与胰岛素联合使用时, 还可减少胰岛素用量大约 5.9~8.7 u·d⁻¹。另外, SGLT2 抑制剂可降低血压、尿酸水平, 减少尿蛋白排泄, 降低甘油三酯 (TG), 同时升高高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C), 但不增加 LDL/HDL 比值。恩格列净 EMPA-REG 研究证实: 恩格列净可降低心血管复合终点及心血管死亡风险^[17]。SGLT2 抑制剂单独使用时不增加低血糖发生的风险, 联合胰岛素或磺脲类药物时, 可增加低血糖发生风险。SGLT2 抑制剂其主要的不良反应为泌尿生殖系统感染, 在老年或体质虚弱的患者中应用时, 必须考虑这种感染风险。

胰淀粉样多肽类似物: 普兰林肽是胰淀粉样多肽经过 3 次脯氨酸置换形成的不沉淀的胰淀粉的类似物, 主要通过延缓葡萄糖吸收, 抑制胰岛 α 细胞分泌胰高血糖素, 减少肝糖生成和释放, 延缓胃排空, 增加饱腹感, 具有降低糖尿病患者血糖波动频率和波动幅度, 改善总体血糖控制的作用, 可作为 1 型和 2 型糖尿病的辅助治疗药物, 主要用于单用胰岛素, 以及联合应用胰岛素和磺脲类药物和 (或) 二甲双胍仍无法取得预期疗效的糖尿病患者。普兰林肽可与胰岛素联用, 但不能取代胰岛素。普兰林肽也是至今为止继胰岛素之后第二个获准用于治疗 1 型糖尿病的药物。普兰林肽通过餐前皮下注射给药, 与胰岛素联用, 可进一步降低血糖, 降低 HbA1c 约 0.3%~0.6%, 减轻体重 1~2 kg, 减少胰岛素用量。普兰林肽单一用药不会引起低血糖, 但当与胰岛素联用时, 可能会增加胰岛素引起的低血糖风险^[18]。

2 糖尿病药物研究进展

尽管现在临床应用的降糖药物种类不断增加, 但仍有 40%~50% 的糖尿病人 HbA1c 仍不达标或没有长期达标, 随着糖尿病严重程度增加、并发症的进展, 治疗方式受到限制, 胰岛素不得不成为唯一和最后选择。因此, 开发用药方便、针对新靶点、不良反应少、保护胰岛 β 细胞功能的新型糖尿病药物越来越紧迫^[19]。

2.1 给药途径新探索

胰岛素类型不断推陈出新, 满足着患者的个体化血糖管理需求, 但皮下注射的给药方式有诸多不便, 开发使用更简便的胰岛素一直是研究热点。速效吸入型胰岛素, 携带方便, 避免了皮下注射的痛苦。口服胰岛素制剂降糖作用已得到证实, 但研究进展缓慢, 希望能够早日应用于临床^[20], 胰岛素经皮吸收给药领域的研究不断取得进展。随着科技的进步, 更多非侵入性的治疗和更频繁的血糖监测技术被开发出来, 将来患者本人可以通过手机应用软件进行血糖监测来确定胰岛素初始剂量并调整每日胰岛素用量。GLP-1 受体激动剂的可植入性渗透泵方面的研究也在全面开展, 它可以连续几个月持续给药和传统的注射模式效能相当。

2.2 改善胰岛 β 细胞功能

活化的葡萄糖磷酸化酶葡萄糖激酶 (GK) 可通过增加 β 细胞 ATP 来增强葡萄糖诱导的胰岛素原合成和胰岛素分泌^[21]。GK 受体激动剂可加快葡萄糖代谢和肝糖原储存抑制 α 细胞分泌胰高血糖素, 但在低血糖时不能迅速反应停止, 该效应容易引起低血糖。GPR119 受体激动剂: 胰岛 β 细胞表达多种可由脂肪酸活化的 G 蛋白偶联受体, 如 GPR119。GPR119 受体激动剂通过增加 cAMP 水平, 直接刺激小肠 L 细胞和 β 细胞分泌 GLP-1、糖依赖性胰岛素释放肽 (GIP) 及胰岛素^[22]。三嗪类衍生物 imeglimin 临床前研究发现其可以增强血糖升高导致的胰岛素分泌, 减少肝糖原异生, 增加葡萄糖的分解。

2.3 抑制升血糖激素

低血糖时一些激素如胰高血糖素和肾上腺素可以快速升高血糖, 而糖皮质激素和生长激素可以缓慢升高血糖来对抗低血糖, 抑制这些激素的分泌和发挥作用可有效减低血糖。羟基类固醇脱氢酶 1 (11β-HSD-1) 抑制剂可抑制肝脏和脂肪组织

中的可的松转化为活性的皮质醇,该过程可以增加胰岛素敏感性,改善脂肪分布而不增加体重。11 β -HSD-1 抑制剂 INCB013739 临床研究结果显示,2 型糖尿病患者给药 2 周后静脉血糖和低密度脂蛋白均有所下降^[23]。

2.4 直接作用于葡萄糖的生成及代谢

葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂通过阻止糖原异生和糖原分解的最后环节减少肝糖输出降低血糖,但低血糖风险较高。1,6 果糖双磷酸酶减少肝糖原异生减少肝糖输出但会造成代偿性的肝糖原分解,有利于避免出现低血糖^[24]。二甲双胍、噻唑烷二酮类和脂联素降低血糖机制可部分通过激活 AMP 活化的蛋白酶 AMPK 增加外周摄取葡萄糖和脂肪酸。AMP 是细胞内主要的 AMPK 激动剂,关于 AMP 类似物作为潜在的降糖治疗药物的研究正在开展^[25]。其他直接作用于葡萄糖代谢的还有糖原合酶 3 抑制剂,可增加胰岛素刺激的糖原合成减低血糖和胰岛素抵抗。

综上,临床应用降糖药物类型越来越丰富,随着对糖尿病发病机制研究的不断深入,一定会开发出更多种类新型治疗糖尿病药物,为糖尿病患者个体化治疗提供更多、更好的选择。

【参考文献】

- [1] Gribble F M, Reimann F. Pharmacological modulation of KATP channels[J]. Biochemical Society Transactions, 2002, 30(2):333-339.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(10):26-89.
- [3] 母义明, 杨文英, 朱大龙, 等. 磺脲类药物临床应用专家共识 (2016 年版)[J]. 药品评价, 2017, 14(1):5-12.
- [4] Dornhorst A. Insulotropic meglitinide analogues[J]. Lancet, 2001, 358(9294):1709-1716.
- [5] Neumann A, Weill A, Ricordeau P, et al. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study[J]. Diabetologia, 2012, 55(7):1953-1962.
- [6] Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Metformin: Current knowledge[J]. J Res Med Sci, 2014, 19(7):658-664.
- [7] Lebovitz H E. Alpha-Glucosidase inhibitors as agents in the treatment of diabetes[J]. Diabetes Reviews, 1998, 6(2):132-145.
- [8] Conget I, Aronson R, Lee S, et al. Comment on Home et al. Insulin therapy in people with type 2 diabetes: opportunities and challenges? [J]. Diabetes Care, 2014, 37(11):e245.
- [9] 李杏翠, 陈晶, 陈景维, 等. 胰岛素的不良反应及应对措施 [J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(18):1518-1520.
- [10] 杨晓晖, 张力, 邓媛媛, 等. 国外胰岛素不良反应报告综述 [J]. 药品评价, 2010(19):26-31.
- [11] 中华医学会糖尿病学分会. 基于胰高血糖素样肽 1 降糖药物的临床应用共识 [J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 6(1):14-20.
- [12] Verspohl E J. Novel therapeutics for type 2 diabetes: Incretin hormone mimetics (glucagon-like peptide-1 receptor agonists) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors[J]. Pharmacology & Therapeutics, 2009, 124(1):113-138.
- [13] Del P S, Barnett A H, Huisman H, et al. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of β -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial[J]. Diabetes Obesity & Metabolism, 2011, 13(3):258.
- [14] Drucker D J, Nauck M A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes[J]. Lancet, 2006, 368(9548):1696-1705.
- [15] Thygesen K. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes—NEJM[J]. New England Journal of Medicine, 2013, 369(14):1327.
- [16] Scirica B M, Bhatt D L, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. New England Journal of Medicine, 2013, 369(14):1317.
- [17] Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial[J]. European Heart Journal, 2016, 37(19):1526.
- [18] Bailey C. The current drug treatment landscape for diabetes and perspectives for the future[J]. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2015, 98(2):170-184.
- [19] Kahn S E, Cooper M E, Prato S D. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present and future[J]. Lancet, 2014, 383(9922):1068.
- [20] Sousa F, Castro P, Fonte P, et al. How to overcome the limitations of current insulin administration with new non-invasive delivery systems[J]. Ther Deliv, 2015, 6(1):83-94.
- [21] Matschinsky F M, Zelent B, Doliba N, et al. Glucokinase activators for diabetes therapy: May 2010 status report[J]. Diabetes Care, 2011, 34(Suppl):S236.
- [22] Chu Z L, Jones R M, He H, et al. A role for beta-cell-expressed G protein-coupled receptor 119 in glycemic control by enhancing glucose-dependent insulin release[J]. Endocrinology, 2007, 148(6):2601.
- [23] Bailey C J. Treating insulin resistance: future prospects[J]. Diabetes & Vascular Disease Research Official Journal of the International Society of Diabetes & Vascular Disease, 2007, 4(1):20-31.
- [24] Agius L. New hepatic targets for glycaemic control in diabetes[J]. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007, 21(4):587-605.
- [25] Coughlan K A, Valentine R J, Ruderman N B, et al. AMPK activation: a therapeutic target for type 2 diabetes?[J]. Diabetes Metabolic Syndrome & Obesity Targets & Therapy, 2014, 7(default):241.