

2 型糖尿病降糖药物治疗进展

白金霞

新泰市人民医院 山东 新泰 271200

【摘要】 2 型糖尿病 (T2DM) 是临床常见的一种慢性代谢性疾病, 可导致患者肾功能代谢异常, 其并发症可令患者致残甚至是死亡。2 型糖尿病的发病原因复杂, 临床治疗糖尿病时需针对多个病因实施针对性治疗。目前, 该疾病属于不可治愈疾病, 临床上多采用药物治疗以减缓患者病情发展, 同时预防糖尿病所引起的相关并发症发生。近年来, 临床中出现不同种类的降糖药物, 相比于传统药物, 新型药物更具备安全有效性及便捷性, 甚至有针对多个靶点的药物, 可兼顾心、肾等脏器保护作用。本文对治疗 2 型糖尿病的传统药物、新型药物种类、功效、作用机制进行综述, 以探讨 2 型糖尿病药物的治疗进展。

【关键词】 2 型糖尿病; 降糖药物; 治疗进展

【Abstract】 Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a common chronic metabolic disease in clinic. It can cause abnormal renal function metabolism, and can cause disability or even death. Complications of type 2 diabetes are complicated. In the treatment of diabetes, multiple causes should be treated. At present, the disease is an incurable disease. In clinical practice, drug therapy is used to slow down the development of patients and prevent the complications caused by diabetes. In recent years, different kinds of hypoglycemic drugs have appeared in clinic. Compared with previous traditional drugs, new drugs are more safe, effective and convenient. Even drugs can target multiple targets and take into account the protective effects of heart and kidney. This article reviews the progress of treatment of type 2 diabetes based on the traditional drugs, new drugs, efficacy and mechanism of action in the treatment of type 2 diabetes.

【Keywords】 Type 2 diabetes mellitus; Hypoglycemic drugs; Treatment progress

【中图分类号】 R587.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-1685(2022)11-0196-03

在临床上治疗 2 型糖尿病 (T2DM) 患者的常用药物包括双胍类药物和磺脲类药物。在使用磺脲类药物治疗时, 一些患者会出现继发性失效的问题; 而使用二甲双胍治疗虽然能减少产生乳酸酸中毒的现象, 但这种潜在风险容易限制该药物在心衰患者及肝肾功能不全患者的应用^[1-2]。在临床中, 许多研究糖尿病专家都在试图寻找治疗糖尿病的优质药物, 本文现就治疗 2 型糖尿病的药物进展进行综述。

1 降糖药物的选择

1.1 根据体重选择

在治疗 2 型糖尿病患者时除使用药物治疗, 还要进行生活方式干预, 将患者按体重分为三类, 即肥胖患者、超重患者及非超重患者。针对超重患者和肥胖型患者在治疗时, 需选择双胍类药物, 如果治疗 3 个月后患者的 HbA1c 指标大于 6.5%, 则需要联合其他机制的药物进行治疗; 如治疗仍未达标则要考虑使用胰岛素进行治疗^[3-4]。针对非超重患者进行治疗时可选择任意一种降血糖口服药物, 治疗 3 个月后患者的 HbA1c 指标大于 6.5%, 则需要联合其他种类的药物联合治疗, 包括使用胰岛素^[5]。

1.2 根据患者病情选药

针对轻型糖尿病患者的治疗中, 使用胰岛素抵抗最为重要。如果使用二甲双胍或胰岛素增敏剂后血糖指标恢复正常

状态, 表明该药物能有效改善患者胰岛素的敏感性, 血糖有可能恢复正常状态, 还能避免使用其他胰岛素刺激性药物诱发其出现低血糖症状。针对中度糖尿病患者的治疗中, 同样适用胰岛素抵抗治疗; 但患者的血糖指标深受胰岛素分泌匮乏的影响。而重度糖尿病患者如果不使用胰岛素促分泌剂治疗, 则难以纠正其胰岛素分泌不足的情况, 患者如未使用胰岛素增敏剂, 则所需的胰岛素促分泌剂剂量必然很大, 因此针对该类型患者使用胰岛素促分泌剂联合胰岛素增敏剂治疗方法可取得良好的治疗效果^[6]。当患者出现空腹血糖高的情况 (大于 15mmol/L), 可先试用胰岛素进行治疗, 等患者血糖指标控制在正常范围后再使用其他降糖药。

1.3 根据血糖情况选择药物

如果患者仅仅是空腹血糖指标过高, 可使用噻唑烷二酮或二甲双胍药物进行治疗; 这两种药物不会刺激患者胰岛素分泌情况, 更不会引起低血糖症状。如果患者是餐后血糖指标异常, 则可选择磺脲类药物或二甲双胍药物给予短效控制。由于 α -葡萄糖苷酶抑制剂能抑制患者机体对葡萄糖的吸收, 适用于餐后血糖高患者^[7]。

1.4 根据脏器功能选择药物

肝肾功能不全糖尿病患者不宜使用噻唑烷二酮类药物, 其他药物也需要慎用。轻度肾功能不全患者可使用格列奈类药

物或格列喹酮药物。肝功能、肾功能均不全患者需使用胰岛素；有心血管疾病患者则需使用格列美脲、格列齐特等药物。使用二甲双胍药物可降低患者心血管危险的发生率，还能减少糖尿病大血管并发症。

1.5 关于联合用药

关于治疗2型糖尿病患者的联合药物治疗，具体包括口服药与胰岛素或其他类似药物的联合应用。在对2型糖尿病患者进行常规治疗时，使用单一药物仅能降低患者血糖水平，但联合使用则能弥补药物在治疗中的缺点，或增强药物的治疗效果。使用胰岛素联合口服药不仅会增强血糖控制效果，还能减少糖尿病并发症的发生，从而达到保存 β 细胞功能的作用。根据专家研究显示，将阿卡波糖和胰岛素配合使用，能减少患者对于外源性胰岛素的使用量，同时还能改善患者的血脂指标^[8]。单一使用胰岛素治疗的2型糖尿病患者，在治疗时出现低血糖的概率高于使用阿卡波糖联合胰岛素治疗的患者；由此表明，阿卡波糖和胰岛素联合使用能降低患者出现低血糖的情况，提升治疗安全性。

2 刺激胰岛素分泌的药物

2型糖尿病中 β 细胞功能异常是导致患者高血糖的主要原因，磺脲类药物出现继发性失效的原因为 β 细胞功能衰竭。

2.1 磺脲类 该类药能够改善部分胰岛素的敏感性以及刺激胰岛素分泌情况，用于早期2型糖尿病中会加快胰岛功能的衰竭，甚至会导致患者出现低血糖症状。磺脲类药物是目前治疗2型糖尿病最常用的药物。

2.2 模拟胰岛素分泌药物 瑞格列奈是临床新出现的一种降糖药物，也是用餐时调节血糖的药物。该药物的药理作用是抑制胰腺 β 细胞的ATP敏感钾通道，恢复胰岛素早期分泌功能，从而降低患者在用餐时的高血糖现象。该类药降低餐后血糖的效果比降低空腹血糖的效果更加明显，但是该药物会导致患者出现胃肠道不良反应和低血糖症状，极少出现过性转氨酶升高和体重增重的现象^[9]。

2.3 α -肾上腺素能受体拮抗剂 该种药物可刺激患者机体中胰岛素的分泌。专家研究表明，2型糖尿病患者的 α -肾上腺素能紧张与胰岛素分泌障碍相关联， α 受体拮抗剂能在降低患者血压的同时，降低患者甘油三酯和胆固醇指标，同时可增加其高密度脂蛋白指标，增加胰岛敏感性。

2.4 高血糖素类肽-1 该药物输注诱导胰岛素分泌强度高于口服，分析原因可能是因为口服葡萄糖后会刺激胃肠激素分泌至血液中所导致，如拟胃肽、胰液肽等。以上激素统称为肠促胰岛素，该作用被称为糖肠促胰岛素作用。高血糖素类肽能提高胰岛 β 细胞对葡萄糖的敏感性^[10]。该药物本身和其受体激动剂在日后研究中可能成为新途径，同时高血糖素类肽还能延长胃排空的时间。

3 增加胰岛素敏感的药物

3.1 双胍类药物 胰岛素抵抗是所有2型糖尿病患者的特征。双胍类药物的主要作用是促进糖无氧酵解及增加胰岛素的敏感性，从而减少基础肝糖，增加肌肉群对糖的消耗；该类药主要用于超重肥胖型2型糖尿病患者。

3.2 噻唑烷二酮衍生物 该药物能降低2型糖尿病患者的高胰岛素血症、高血糖及高甘油三酯血症；其药物作用原理是作用于改善胰岛素敏感性，从而增强肌肉群对葡萄糖的代谢，从而减少肝脏糖异生情况。另外，该药物还能增加肝脏代谢率和清除率，从而达到降低患者机体中甘油三酯的指标水平，减少胃肠道对食物中胆固醇的吸收。同时，该药物还能与其他降糖类药共同使用。在目前临床上已经将吡格列酮完全应用，但是该药也不可避免有一些毒副作用，如增强特异性组织促进胰岛素作用，造成患者轻度贫血现象。

3.3 胰岛素样生长因子 该药物与胰岛素结构相似，临床中主要运用于促进细胞的生长和分化中，能短暂替代胰岛素的代谢效应。该药使用后能抑制患者肝糖的释放，增加对于葡萄糖的转化和摄取，从而抑制脂肪分解，减少氨基酸血浓度和游离脂肪酸浓度。在目前来看，胰岛素样生长因子已广泛用于临床，在治疗胰岛素抵抗中能明显改善患者糖代谢情况；但是长期使用该类药可能会增加患者出现肾脏病变及增殖性视网膜病变的风险。

3.4 NEFA释放抑制剂 临床多见于盐酸类药物。虽然该药能减少机体中NEFA的释放，但可升高尿酸水平。在临床应用中，苯氧芳酸衍生物也能起到降低NEFA的作用，使用该药物治疗2个月后可见明显改善，但会有增加结石症状的风险。糖尿病并发症颇多，冠脉疾病是导致2型糖尿病患者死亡的主要原因之一；烟酸类药物和苯氧芳酸衍生物在治疗糖尿病患者中的治疗价值并不在是否降低患者血糖，而是防治冠脉疾病。

3.5 脂肪酸氧化抑制剂 肝脏脂肪酸氧化也是刺激生成葡萄糖的原因之一，脂肪酸 β 氧化须有线粒体膜上的肉毒碱转移酶1和肉毒碱脂酰酶2的催化才可以完成。因此，在治疗2型糖尿病患者时，干预肉毒碱转移酶1和肉毒碱脂酰酶2也能抑制脂肪酸的氧化分解，从而降低患者血糖指标。

3.6 α -葡萄糖苷酶抑制剂 葡萄糖苷酶在小肠中能将复合糖分解为单糖，而 α -葡萄糖苷酶抑制剂是通过抑制葡萄糖苷酶减少或延长患者在餐后出现高血糖情况。与此同时，该药还能减少患者餐后出现高胰岛素血症，并且对胰岛素分泌状态进行调整，从而达到改善胰岛素的敏感性。 α -葡萄糖苷酶抑制剂在临床中主要使用的药物为伏格列波糖和阿卡波糖。

3.7 降压药 根据临床专家研究观察表示，降压药不仅能降低患者的血压指标，还能改善患者糖耐量，可用来保护肾脏功

能^[1]。降压药的作用主要表现在能通过扩张患者骨骼肌血流量来提升骨骼肌肉群对葡萄糖的摄入和利用,该药理作用与 α 受体阻滞剂的作用相似。钙拮抗剂在临床中只有持续使用或长效制剂才能增加胰岛素的敏感性。

3.8 胰岛素 胰岛素主要是补充外源性胰岛素,根据胰岛素使用剂量和起效时间能分为速效胰岛素、中效胰岛素及长效胰岛素。根据来源分类分为动物胰岛素、基因重组人胰岛素。目前在临床应用中还包括胰岛素类似物,可分为长效制剂和短效制剂。

4 新型降糖药物

4.1 新型胰岛素

超速效赖脯胰岛素是临床上一种新型赖脯胰岛素制剂。在一期药效动力学和药代动力学中,专家研究显示,相比传统胰岛素,超速效赖脯胰岛素在皮下注射起效时间更短,同时作用时间更短。对于2型糖尿病患者的三期实验中,专家发现超速效赖脯胰岛素在降低餐后血糖方面的效果高于常用胰岛素。门冬胰岛素属于临床新一代超长效用胰岛素,也是首个可完全溶解的胰岛素类似复方制剂。门冬胰岛素可发挥餐时补充胰岛素的作用,而且使用该胰岛素能明显降低患者血糖指标,改善血糖状态,尤其是针对治疗夜间低血糖患者的效果显著,且该药物可随每餐使用。

过去在治疗2型糖尿病患者中,专家不赞同使用口服胰岛素,因胃酸会腐蚀胰岛素,从而降低作用疗效。但是目前胰岛素胶囊已在临床治疗中得到应用。该胶囊外表可抑制胃酸侵蚀,并且通过胶囊中的吸收辅助剂和蛋白酶抑制剂来增强小肠对胰岛素的吸收。在对胰岛素胶囊进行二期实验时,实验中选取200例2型糖尿病患者,且使用动态血糖监测法评估口服胰岛素的治疗效果,结果表示使用口服胰岛素患者在控制血糖方面与注射型胰岛素的治疗效果相同。

4.2 腺苷酸活化蛋白激酶激活剂

该药物也是临床中新型治疗2型糖尿病的化学制剂,该药物药理作用是以线粒体生物学作为靶向,也是唯一能同时针对肝脏、胰腺、肌肉三大关键器官参与葡萄糖平衡起发挥作用的口服降糖药物。该药物的作用机制是提高患者胰岛素敏感性、增加胰岛素分泌、抑制糖异生,以降低患者血糖指标。另外,该药物还能预防患者血管舒张功能障碍和内皮功能障碍。因此,针对部分因糖尿病引起的大血管病变和微血管病变有良好的保护性。

5 总结和展望

引起糖尿病的因素多而复杂,该疾病目前尚未有治愈方法,同时其具有发病率高、病程长等特点。临床针对治疗2型

糖尿病的药物种类繁多,各药物的作用机制各不相同,同时也更加明确了药物的临床特点和不良反应。最理想的降糖药物是除了具有降低患者血糖指标水平、降低并发症发生率的作用外,还要具有安全性、有效性,且使用方法便捷,从而可有效提升患者的治疗依从性。除此之外,理想的治疗2型糖尿病药物还要在治疗糖尿病的基础上,对高血压、冠心病等合并疾病有一定抑制作用,从而能更好地为患者提供科学、个性化的降低血糖的方案。由于近年来关于治疗2型糖尿病的药物研究不断深入,SGLT-2抑制剂和GLP-1RA在糖尿病临床中的地位也在逐渐升高,基于临床证据的不断涌现,推断出在未来几年能为2型糖尿病患者提供多向的选择。

参考文献

- [1] 王庆霞. 2型糖尿病的临床治疗进展[J]. 中国城乡企业卫生, 2021, 36(9): 64-66.
- [2] 谢畅, 周建中. SGLT2抑制剂在2型糖尿病人群中心血管获益证据及机制的最新研究进展[J]. 现代医药卫生, 2021, 37(15): 2599-2604.
- [3] 姚佳舒, 孙子林, 袁扬. 2型糖尿病降糖药物治疗进展: 更加关注心血管及肾脏结局[J]. 中国糖尿病杂志, 2021, 29(3): 224-228.
- [4] 潘莉, 刘维忠. 中西医对2型糖尿病及其并发症发病机制的认识与治疗进展[J]. 中医药临床杂志, 2021, 33(1): 162-166.
- [5] 马宇航, 彭永德. 2型糖尿病降糖药物治疗进展[J]. 中国临床保健杂志, 2020, 23(4): 437-445.
- [6] 董萍. 新型降糖药物DPP4抑制剂治疗老年2型糖尿病的研究进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2019, 40(2): 218-220.
- [7] 邹大进. 肥胖相关性2型糖尿病治疗新进展[J]. 中国科学(生命科学), 2018, 48(8): 872-875.
- [8] 张娜. 降糖药物及其糖尿病治疗的临床应用和展望[J]. 糖尿病新世界, 2016, 19(13): 193-194.
- [9] 郝晨伟, 李正翔. 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂治疗2型糖尿病的临床研究进展[J]. 药物评价研究, 2014, 37(5): 463-471.
- [10] 田亚汀, 李建锋, 常月锋. 2型糖尿病的预防与药物治疗进展[J]. 河北北方学院学报(自然科学版), 2013, 29(1): 109-113.
- [11] 刘延杰, 季虹, 林鲁霞, 等. 艾塞那肽的抗糖尿病机制及临床应用进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30(6): 407-411.