

《心血管病高危人群筛查及综合干预评价的研究》系列培训



糖尿病的药物治疗

巩秋红 教授

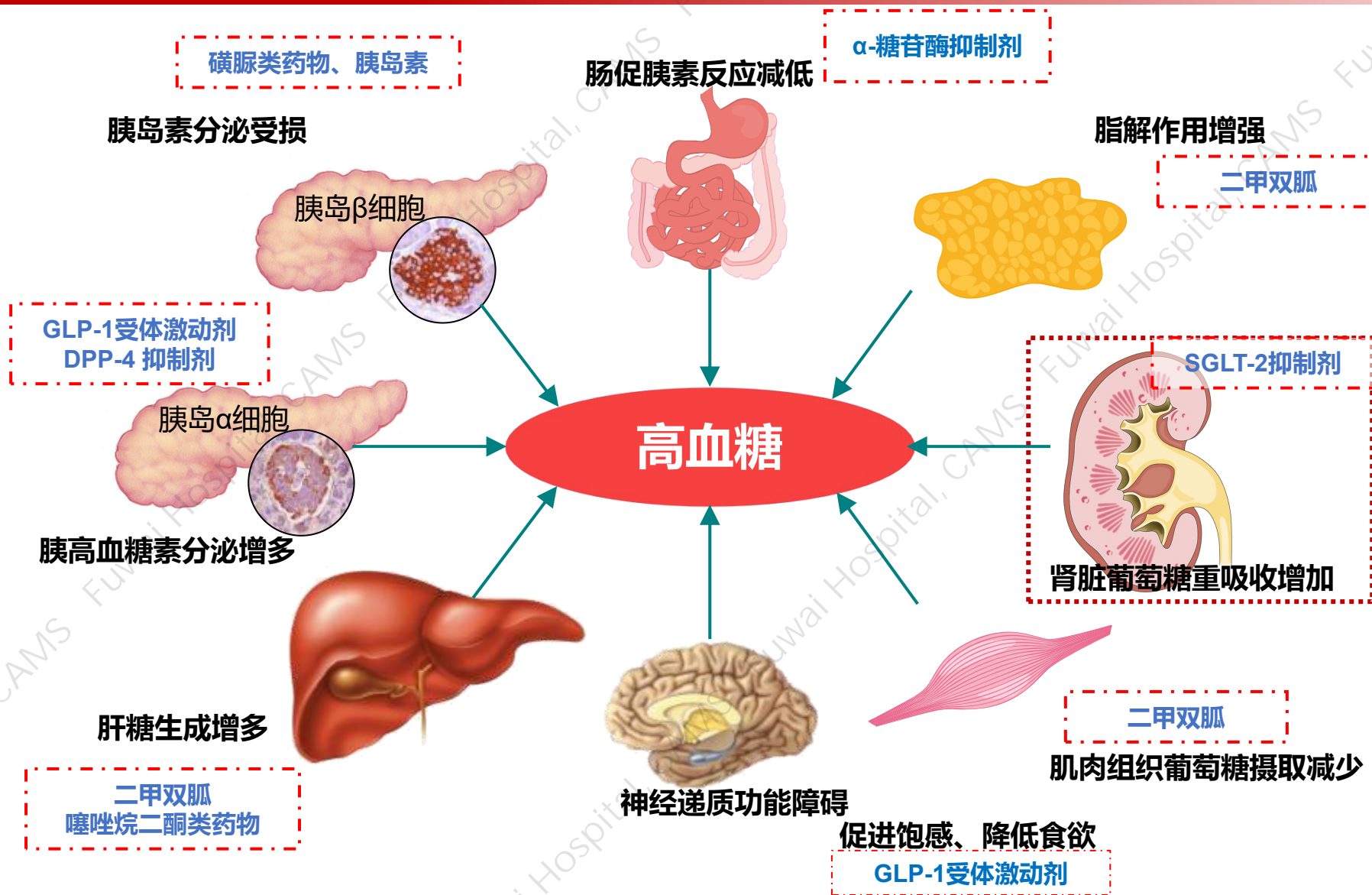
中国医学科学院阜外医院

2021年09月23日

目录

- 常用口服降糖药
- 胰岛素
- 胰高糖素样肽-1受体激动剂
- 糖尿病药物治疗原则

糖尿病发病机制及降糖药作用靶点

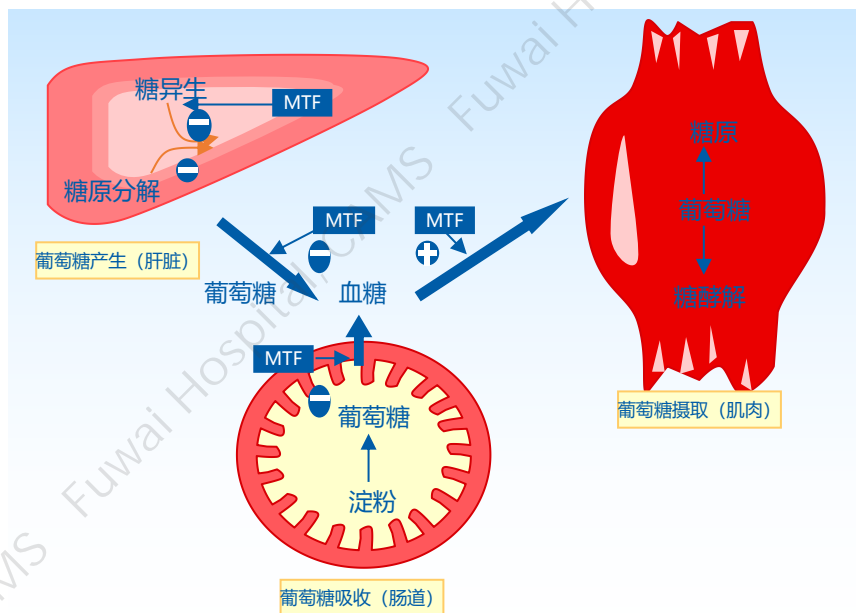


常用口服降糖药

- **磺脲类：**
 - 第一代：甲苯磺丁脲、氯磺丙脲
 - 第二代：格列本脲、格列奇特、格列吡嗪、格列喹酮
 - 新一代：格列美脲
- **非磺脲类胰岛素促分泌剂（格列奈类）：**瑞格列奈、那格列奈
- **双胍类：**二甲双胍
- **α 糖苷酶抑制剂：**阿卡波糖、伏格列波糖、米格列醇
- **胰岛素增敏剂（噻唑烷二酮类：TZDs）：**罗格列酮、吡格列酮
- **肠促胰素：**GLP-1类似物（注射）、DPP-4抑制剂
- **SGLT-2:** 达格列净，恩格列净
- **其他类：**全PPAR激动剂 西格列他钠

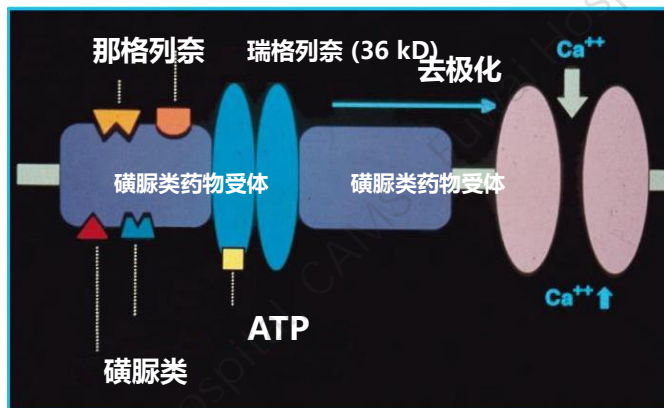
双胍类—二甲双胍

一线用药和联合用药中的基础用药



作用机制	减少肝脏葡萄糖的输出 改善外周胰岛素抵抗
降糖效力	HbA1c下降1%-1.5%
低血糖风险	单独使用不导致低血糖； 与胰岛素或促胰岛素分泌剂联合使用时可增加低血糖发生的危险性
其他作用	减少肥胖患者心血管事件和死亡率；降低体重
不良反应	胃肠道反应 乳酸性酸中毒（罕见）

促泌剂—磺脲类和格列奈类



格列奈类与磺脲类药物一样均通过关闭 K^+ -ATP通道起作用

不同之处为：

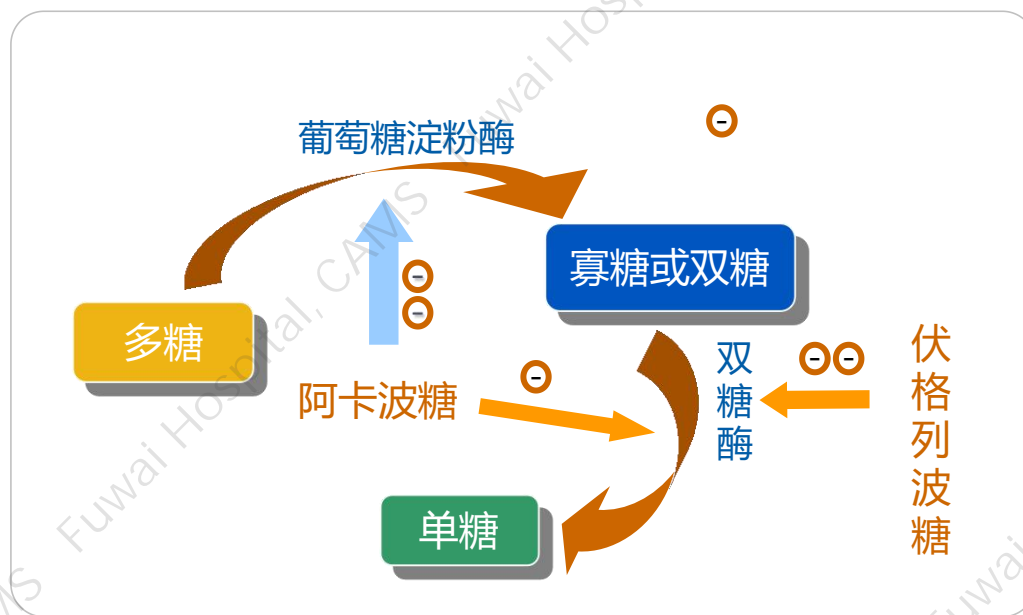
- 与 β 细胞结合的部位不同，结合和解离的速度更快
- 瑞格列奈不直接刺激胰岛素分泌颗粒的出胞

作用机制	刺激胰岛素的早期分泌，增加体内胰岛素水平
降糖效力	HbA1c下降0.5%-1.5%
低血糖风险	增加
其他作用	体重增加（高胰岛素血症），低血糖

格列奈类与磺脲类不同处：

- 格列奈类：“快进快出”吸收快、起效快和作用时间短
 - 更符合生理
 - 低血糖的风险和程度较磺脲类药物轻
- 格列奈类药物可以在肾功能不全的患者中使用

α -糖苷酶抑制剂（阿卡波糖）



➤ 抑制碳水化合物在小肠上部的吸收，降低餐后血糖

- 能降低HbA_{1c} 0.5%-1.4%
- 适用于以碳水化合物为主要食物、餐后血糖升高的2型糖尿病患者
- 经肠道代谢，不进入血液循环
- 单独使用不发生低血糖
若出现低血糖，必须使用葡萄糖纠正
- 不良反应：
 - ✓ 胃肠道反应：腹部不适、胀气、腹泻

噻唑烷二酮类-罗格列酮

作用机制——胰岛素增敏剂

高选择性激活PPAR γ
增加肌肉对胰岛素介导的葡萄糖摄取

增强皮下脂肪组织的脂肪合成,
对内脏脂肪组织的合成不起作用

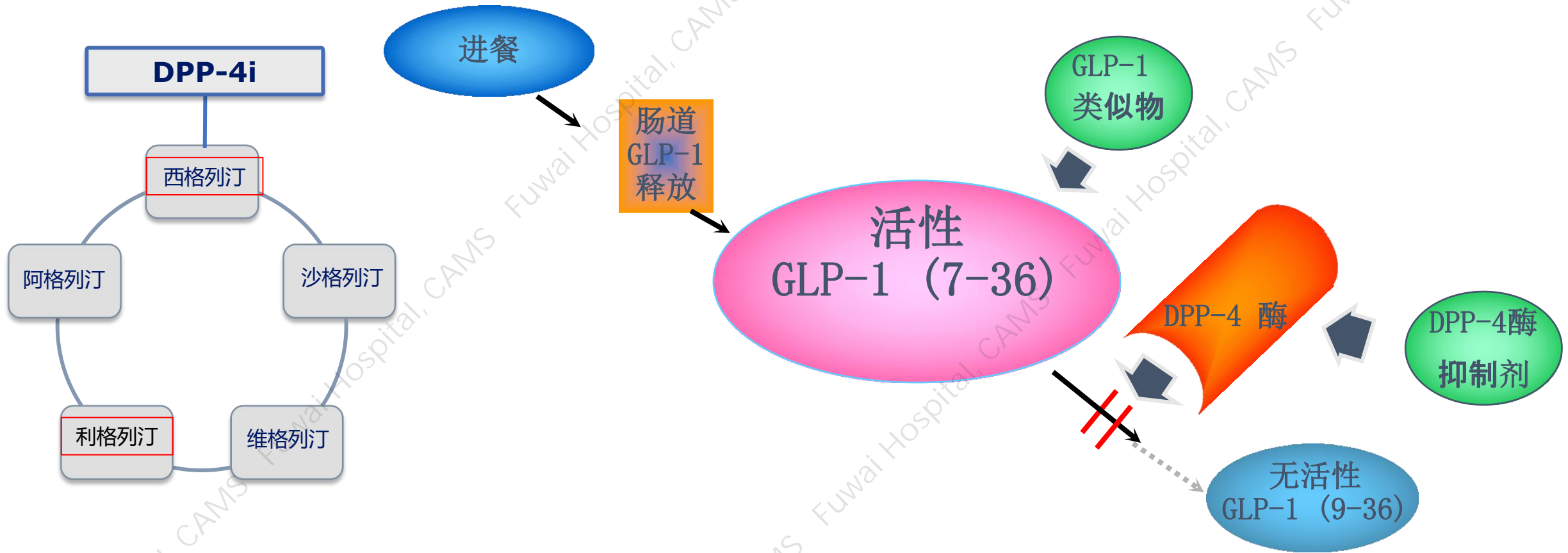
增加外周组织对胰岛素的敏感性
增加肝脏的胰岛素敏感性

- 与磺脲类及胰岛素合用，可出现低血糖
- 部分患者的体重增加
- 可加重水钠潴留
- 可增加心脏负荷 - 心功能不全患者禁忌使用
- 可引起骨折风险

2007-2010针对罗格列酮争论热点：
潜在的不良反应性心血管事件
结果：罗格列酮撤市风波

2008年FDA要求所有新研发的降糖药物都应进行
CVOT研究，以确保其在心血管方面的安全性

DDP-4i

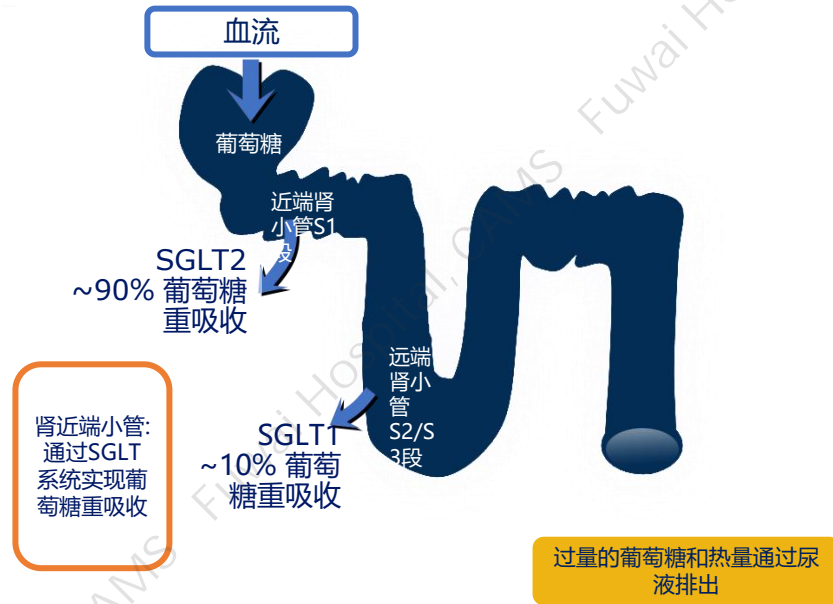


DPP-IV=dipeptidyl peptidase IV

Adapted from Drucker DJ *Expert Opin Invest Drugs* 2003;12(1):87-100; Ahrén B *Curr Diab Rep* 2003;3:365-372.

SGLT-2i(钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂)

卡格列净, 恩格列净, 达格列净



- **作用机制:** SGLT-2抑制剂通过抑制肾脏近曲小管 SGLT-2的活性, 减少肾脏对葡萄糖的重吸收, 增加尿中葡萄糖排泄, 从而降低血糖
- **临床疗效:**
 - SGLT-2抑制剂单药治疗可使HbA1c降低0.5%-1.0%
 - 除降糖外, SGLT-2i治疗还具有减轻体重、降低血压的作用
 - 在具有心血管高危风险的2型糖尿病患者中应用 SGLT2抑制剂恩格列净或卡格列净 的临床研究结果显示, 该药物可使主要心血管不良事件和肾脏事件复合终点发生发展的风险显著下降, 心衰住院率显著下降
- **主要不良反应为:** 轻中度泌尿道和生殖道感染、低血压 (渗透性利尿)、酮症酸中毒、急性肾损伤和肾功能损害、卡格列净可能增加截肢风险 (CANVAS&CANVAS-R研究, FDA黑框警告)

2Abdul-Ghani MA. *Endocr Pract.* 2008;14:782-790.

1.Knudsen LB et al. *J Med Chem* 2000;43:1664-1669. 2. 闵媛婷, 盛德乔. *生命的化学*. 2015; 35(6): 751-756. 3. *Diabetes Ther* 2013 Dec; 4(2): 195-220.

常用口服降糖药物的作用机制及不良反应

口服降糖药	主要作用机制	不良反应
磺脲类	促进胰岛素分泌	低血糖, 体重增加
格列奈类	促进胰岛素早期分泌	低血糖, 体重增加
二甲双胍	减少肝糖输出, 增加外周组织对葡萄糖的摄取和利用	胃肠道反应, 乳酸酸中毒
α -糖苷酶抑制剂	延缓碳水化合物在胃肠道的吸收	胃肠道反应
TZDs	增加胰岛素敏感性	水肿, 心衰, 骨折, 体重增加
DDP-4抑制剂	促进胰岛素分泌, 抑制胰高糖素分泌	低血糖少见, 不增加体重

注: DDP-4:二肽基肽酶-4; TZDs: 噻唑烷二酮类

目录

- 常用口服降糖药
- **胰岛素**
- 胰高糖素样肽-1受体激动剂
- 糖尿病药物治疗原则

胰岛素的分类

按物种分类

动物胰岛素

基因重组人胰岛素

胰岛素类似物

按作用时间分类

速效胰岛素

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)

双时相胰岛素
(包括预混胰岛素类似物)

按作用特点分类

餐时

胰岛素

速效胰岛素类似物

如：诺和锐、优泌乐

短效人胰岛素

如：诺和灵R、优泌林R

基础

胰岛素

长效胰岛素类似物

如：诺和平、来得时、诺和达

中效人胰岛素

如：诺和灵N、优泌林N

预混

胰岛素

预混胰岛素类似物

如：诺和锐30、优泌乐25

预混人胰岛素

如：诺和灵30R、诺和灵50R

优泌林70/30

胰岛素应用方案

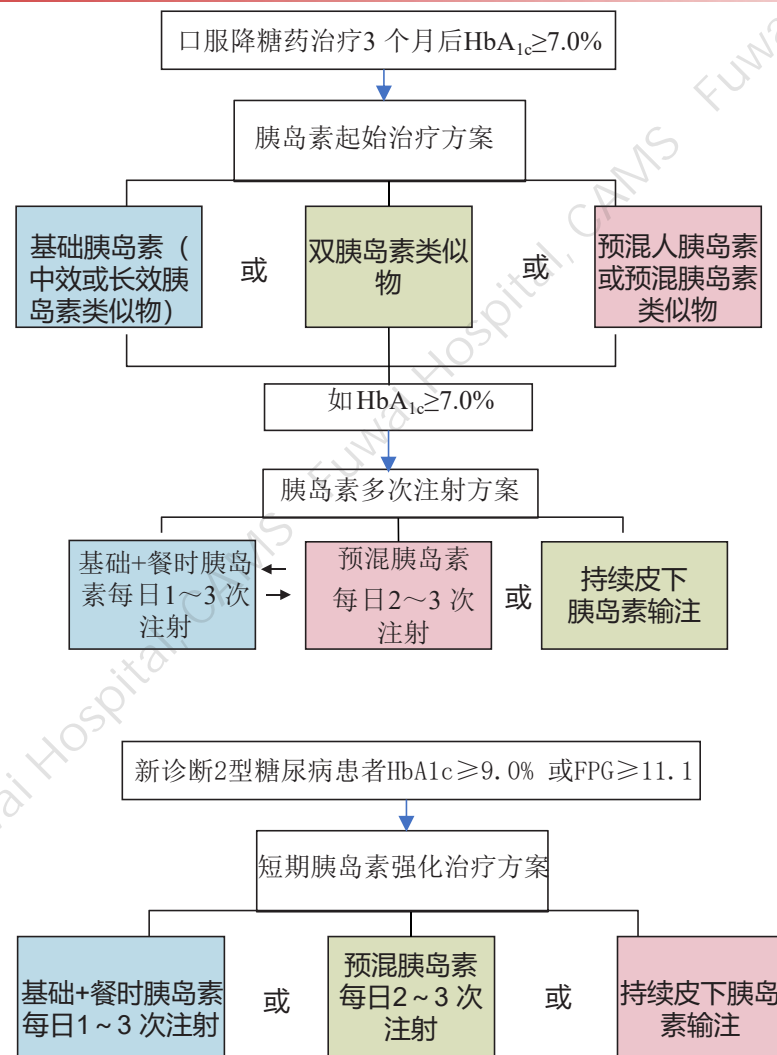
• 补充治疗

- 基础胰岛素（中效和长效胰岛素）
- 预混胰岛素1次

• 替代治疗

- 短效（或类似物）和基础胰岛素四次皮下注射
- 预混胰岛素每日二次皮下注射
- 预混胰岛素类似物二到三次皮下注射

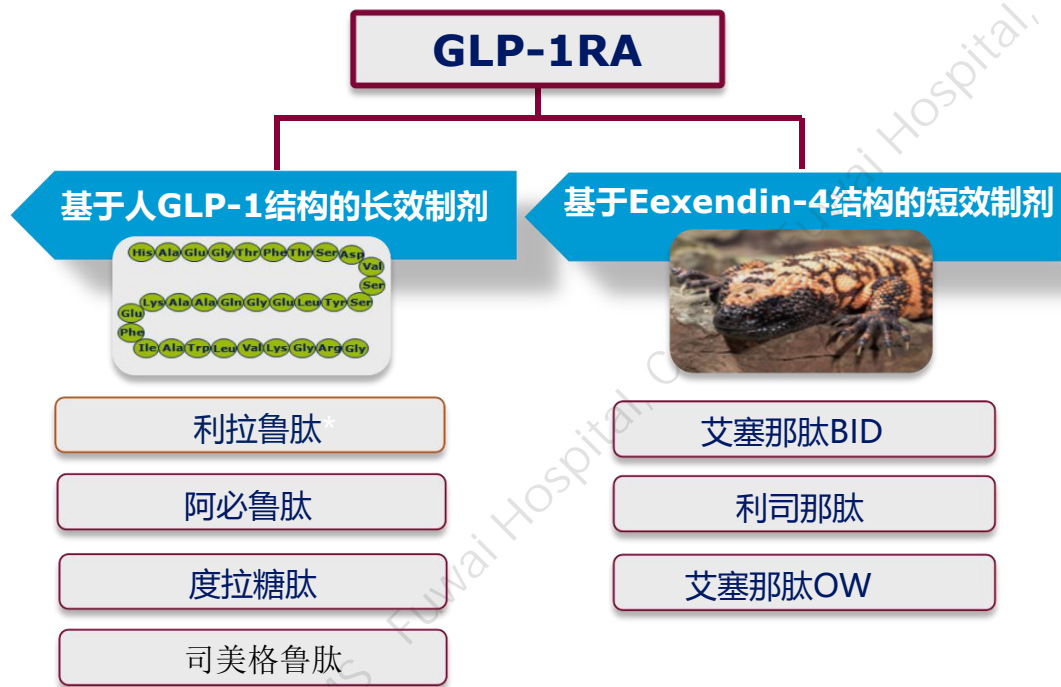
• 初诊2型糖尿病强化治疗（HbA1c>9%或FPG>11.1mmol/l）



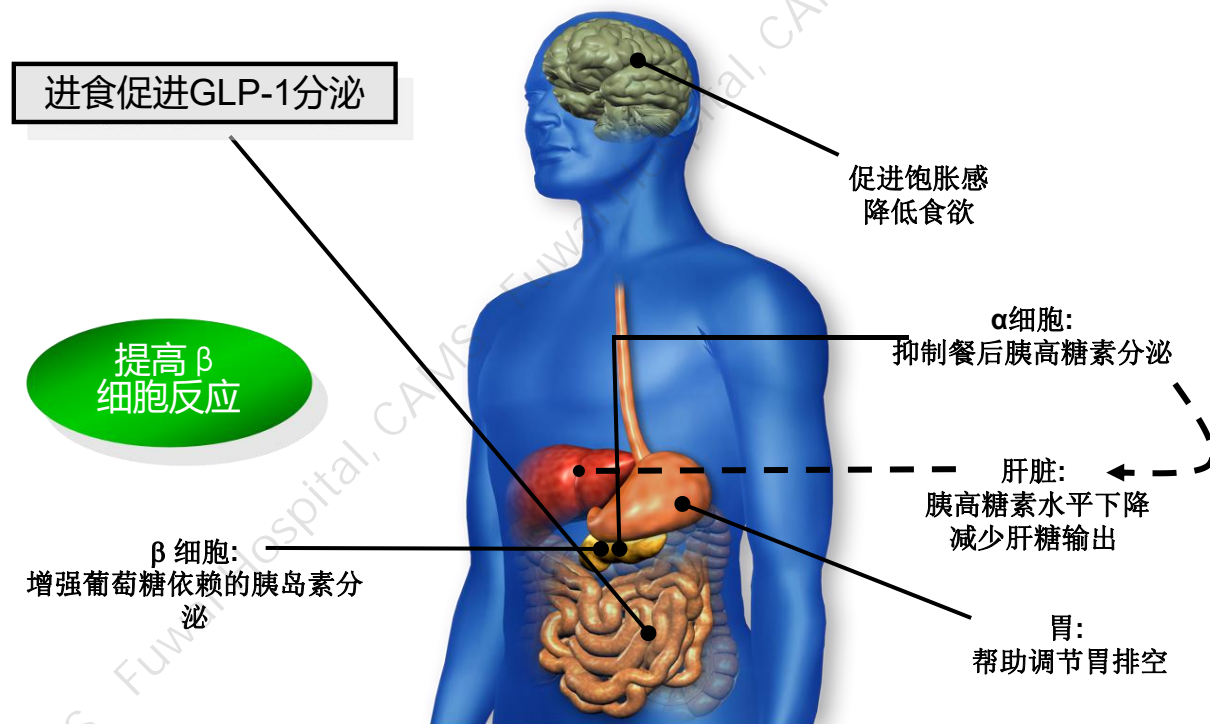
目录

- 常用口服降糖药
- 胰岛素
- 胰高糖素样肽-1受体激动剂
- 糖尿病药物治疗原则

胰高糖素样肽-1受体激动剂



GLP-1在人体中的效应: 肠促胰岛素调节血糖的作用机制



Adapted from Flint A, et al. *J Clin Invest.* 1998;101:515-520; Adapted from Larsson H, et al. *Acta Physiol Scand.* 1997;160:413-422; Adapted from Nauck MA, et al. *Diabetologia.* 1996;39:1546-1553; Adapted from Drucker DJ. *Diabetes.* 1998;47:159-169.

中国上市的GLP-1RA的药代学和药效学特点

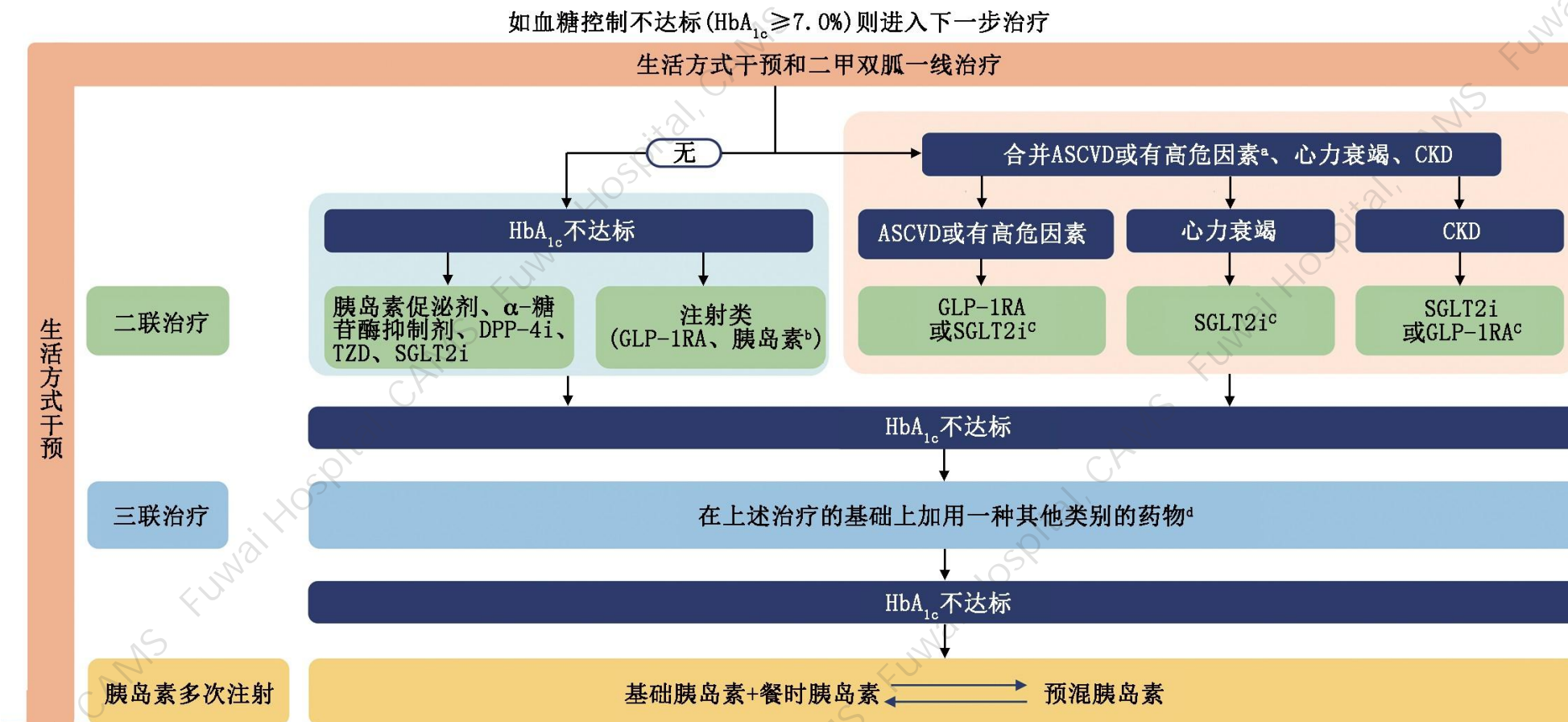
项目	通用名			
	艾塞那肽	利拉鲁肽	利司那肽	贝那鲁肽
商品名	百泌达	诺和力	利时敏	谊生泰
英文名	Exenatide	Liraglutide	Lixisenatide	Benaglutide
达峰时间	2.1 h	8~12 h	1.0~3.5 h	19 min
半衰期	2.4 h	13 h	3 h	11 min
规格	5、10 mg/次预填充笔 (60次)	18 mg 预填充笔 (可调剂量, 分别为0.6、1.2、1.8 mg)	10、20 µg/次 预填充笔 (14次)	4.2 mg 笔芯配合谊生泰注射笔
用法	早晚餐前 60 min, 两次注射 至少间隔 60 min 以上; 皮下注射	一天中任何时间; 皮下注射	每日1次, 每日任何一餐前1 h内; 皮下注射	三餐前5 min; 皮下注射
用量	5~10 µg每日2次	0.6~1.8 mg每日1次	10~20 µg每日1次	0.1~0.2 mg每日3次
肾功能不全时用药	eGFR<30 ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ 不推荐	终末期肾病不推荐	eGFR<30 ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ 不推荐	不适用

项目	通用名		
	度拉糖肽	艾塞那肽周制剂	洛塞那肽
商品名	度易达	百达扬	孚来美
英文名	Dulaglutide	Exenatide once-weekly	Loxanatide
达峰时间	48 h	2个高峰 a	67~118 h
半衰期	108~112 h	2.4 h每次释放	104~121 h
规格	0.75、1.50 mg单次注射笔	2 mg单次注射预填充笔	0.1、0.2 mg卡氏瓶配合笔式注射器
用法	一天中任何时间, 每周同一天; 皮下注射	一天中任何时间, 每周同一天; 皮下注射	一天中任何时间, 每周同一天; 皮下注射
用量	0.75~1.50 mg每周1次	2 mg每周1次	0.1~0.2 mg每周1次
肾功能不全时用药	eGFR<30 ml·min ⁻¹ ·(1.73m ²) ⁻¹ 不推荐	eGFR<30 ml·min ⁻¹ ·(1.73m ²) ⁻¹ 不推荐	eGFR<30 ml·min ⁻¹ ·(1.73m ²) ⁻¹ 不推荐

目录

- 常用口服降糖药
- 胰岛素
- 胰高糖素样肽-1受体激动剂
- 糖尿病药物治疗原则

糖尿病高血糖治疗简易路径



注: HbA_{1c}为糖化血红蛋白; ASCVD为动脉粥样硬化性心血管疾病; CKD为慢性肾脏病; DPP-4i为二肽基肽酶IV抑制剂; TZD为噻唑烷二酮; SGLT2i为钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂; GLP-1RA为胰高糖素样肽-1受体激动剂。a高危因素指年龄 ≥ 55 岁伴以下至少1项: 冠状动脉或颈动脉或下肢动脉狭窄 $\geq 50\%$, 左心室肥厚; b通常选用基础胰岛素; c加用具有ASCVD、心力衰竭或CKD获益证据的GLP-1RA或SGLT2i; d有心力衰竭者不用TZD

谢谢!