

# 2017年国家级继续医学教育项目 临床合理用药评价新进展培训班



主办单位：长沙市中心医院  
2017年8月  
湖南长沙

**刘石平，博士，主任医师，硕士生导师**

中南大学湘雅二医院内分泌科副主任

湖南省糖尿病内分泌疾病诊疗中心副主任

湖南省医学会糖尿病分会副主任委员

湖南省预防医学会糖尿病防治专业委员会副主任委员

中华医学会内分泌学分会糖尿病流行病学学组委员

《中国糖尿病杂志》基层版编委、《中南大学学报·医学版》等的审稿人。

副主编《内分泌学》第二版、《代谢性骨病学》、《湘雅内分泌学》和《医师处方手册》、《糖尿病患者——做自己的营养师》等书籍。参编《临床免疫学》、《内分泌疾病鉴别诊断学》等书籍。主要研究方向：肥胖、代谢综合症的发病机制和防治的研究。发表研究论文50余篇，获得7项课题资助。



# 糖尿病的药物治疗

刘石平

中南大学湘雅二医院代谢内分泌科

糖尿病免疫学教育部重点实验室

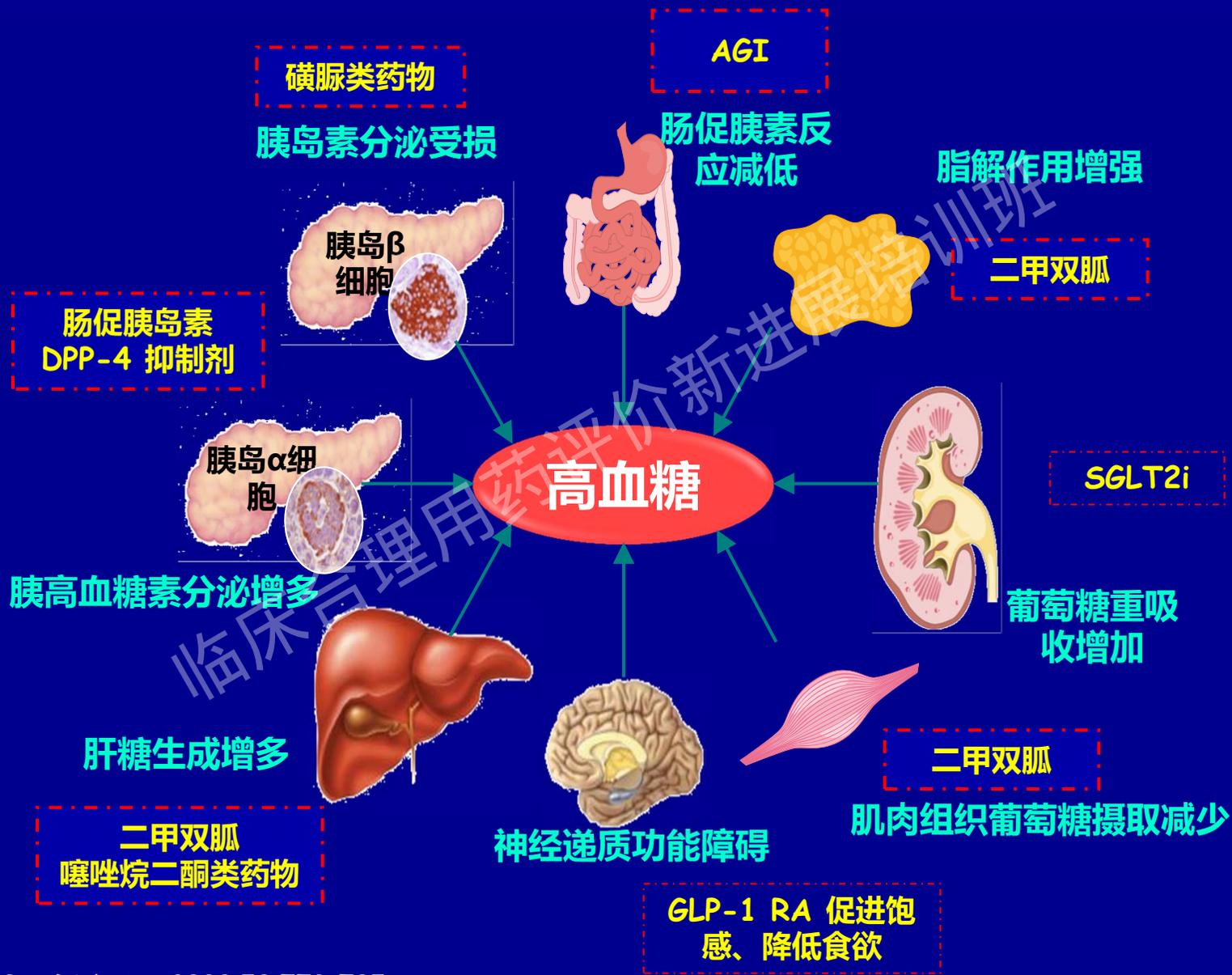
国家代谢性疾病临床医学研究中心

● “五驾马车”治疗缺一不可：

- ✓ 饮食控制、合理运动、血糖监测、糖尿病自我管理教育和药物治疗



# “八重奏”发病机制



# 降糖药物治疗

- 口服降糖药物

- ✓ 磺脲类降糖药物

- ✓ 非磺酰脲类胰岛素促分泌剂

- ✓ 双胍类降糖药物

- ✓  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂

- ✓ 噻唑烷二酮类药物

- ✓ DPP IV 抑制剂(LAF237)-肠促胰岛素分泌剂

- ✓ SGLT2抑制剂

- ✓ 中药

- GLP-1类似物或受体激动剂-肠促胰岛素分泌剂

- 胰岛素和胰岛素类似物

胰岛素促分泌剂  
(降血糖药物)

非胰岛素促分泌剂  
(抗高血糖药物)

# 糖尿病的口服药物

## 促胰岛素分泌剂

磺脲类

格列奈类

DPP-4抑制剂

## 非促胰岛素分泌剂

双胍类

TZDs

$\alpha$ -糖苷酶抑制剂

SGLT2抑制剂

# 双胍类

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%-2%
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）

一线降糖药和联合用药中的基础用药

# 双胍类降糖药物

- 禁忌症

- ✓ 肾功能不全 ( 血肌酐水平男性  $>1.5\text{mg/dl}$ , 女性  $>1.4\text{mg/dl}$  或肾小球滤过率  $<45\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$  )
- ✓ 肝功能不全
- ✓ 严重感染
- ✓ 缺氧
- ✓ 接受大手术的患者

- 作造影检查使用碘化造影剂时，应暂时停用二甲双胍

# 常用剂型剂量

化学名	英文名	每片剂量 (mg)	剂量范围 (mg/d)	作用时间 (h)	半衰期 (h)
二甲双胍	metformin	250、500、 850	500~2000	5~6	1.5~1.8
二甲双胍缓释片	metformin-XR	500	500~2000	8	6.2

# 磺脲类

作用机制	刺激胰岛 $\beta$ 细胞分泌胰岛素
降糖效力	HbA1c下降1%-2%
低血糖风险	使用不当可以导致低血糖，特别是在老年患者和肝、肾功能不全者
其他作用	增加体重

控制2型糖尿病患者高血糖的主要用药

# 磺脲类降糖药物

- 有肾功能轻度不全的患者，宜选择格列喹酮
- 患者依从性差时，建议服用每天只需服用1次的磺脲类药物
- 消渴丸是含有格列本脲和多种中药成分的固定剂量合剂

# 常用磺脲类降糖药物的剂型剂量

化学名	英文名	每片剂量 (mg)	剂量范围 (mg/d)	作用时间 (h)	半衰期 (h)
格列本脲	glibenclamide	2.5	2.5~15.0	16~24	10~16
格列吡嗪	glipizide	5	2.5~30.0	8~12	2~4
格列吡嗪控释片	glipizide-XL	5	5.0~20.0	6~12(最大血药浓度)	2~5 (末次血药后)
格列齐特	gliclazide	80	80~320	10~20	6~12
格列齐特缓释片	gliclazide-MR	30	30~120		12~20
格列喹酮	gliquidone	30	30~180	8	1.5
格列美脲	glimepiride	1, 2	1.0~8.0	24	5
消渴丸 (含格列本脲)	Xiaoke Pill	0.25(mg格列本脲/粒)	5~30粒 (含1.25~7.5mg格列本脲)		

# TZDs

<b>作用机制</b>	<b>增加靶细胞对胰岛素的敏感性</b>
<b>降糖效力</b>	<b>HbA1c下降1%-1.5%</b>
<b>低血糖风险</b>	<b>单独使用时不导致低血糖； 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风险</b>
<b>不良反应</b>	<b>体重增加和水肿； 增加骨折和心力衰竭风险</b>

## ● 禁忌症

- ✓ 心力衰竭[纽约心脏学会(NYHA)心功能分级Ⅱ级以上]
- ✓ 活动性肝病或转氨酶升高超过正常上限2.5倍以上
- ✓ 严重骨质疏松和骨折病史者

临床合理用药新进展培训班

# 常用剂型剂量

化学名	英文名	每片剂量 (mg)	剂量范围 (mg/d)	作用时间 (h)	半衰期 (h)
罗格列酮	rosiglitazone	4	4~8		3~4
二甲双胍+ 罗格列酮	metformin+ rosiglitazone	500/2			
吡格列酮	pioglitazone	15	15~45	2(达峰时间)	3~7

## 格列奈类

作用机制	刺激胰岛素的早期分泌
降糖效力	HbA1c下降0.3%-1.5%
低血糖风险	增加
其他作用	体重增加

- **吸收快、起效快和作用时间短**
  - ✓ 需在餐前即刻服用
  - ✓ 低血糖的风险和程度较磺脲类药物轻
- **可单独使用或与其他降糖药联合应用（磺脲类除外）**

临床合理用药新进展培训班

# 常用剂型剂量

化学名	英文名	每片剂量 (mg)	剂量范围 (mg/d)	作用时间 (h)	半衰期 (h)
瑞格列奈	repaglinide	0.5, 1, 2	1~16	4~6	1
那格列奈	nateglinide	120	120~360	1.3	
米格列奈钙片	mitiglinide calcium	10	30~60	0.23~0.28 (峰浓度时 间)	1.2

## **$\alpha$ -糖苷酶抑制剂**

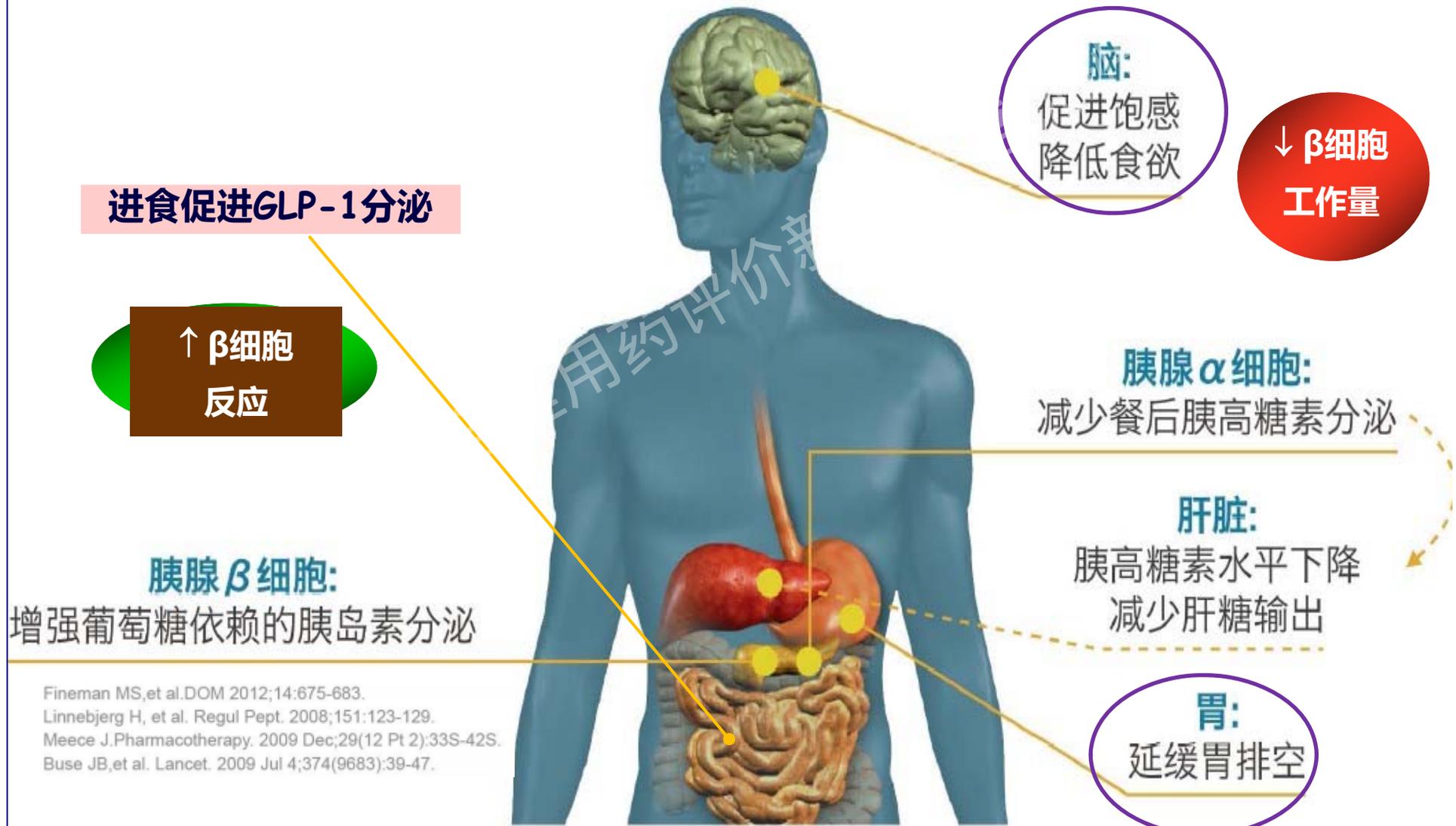
<b>作用机制</b>	<b>抑制碳水化合物在小肠上部的吸收，降低餐后血糖</b>
<b>降糖效力</b>	<b>HbA1c下降0.5%-0.8%</b>
<b>低血糖风险</b>	<b>单独使用不导致低血糖</b>
<b>其他作用</b>	<b>不增加体重，并且有使体重下降的趋势</b>
<b>不良反应</b>	<b>胃肠道反应</b>

- 适用于以碳水化合物为主要食物成分和餐后血糖升高的患者
- 可与磺脲类、双胍类、TZDs或胰岛素合用
- 低血糖处理
  - ✓ 合用 $\alpha$ -糖苷酶抑制剂的患者处理低血糖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

# 常用剂型剂量

化学名	英文名	每片剂量 (mg)	剂量范围 (mg/d)
阿卡波糖	acarbose	50	100~300
伏格列波糖	voglibose	0.2	0.2~0.9
米格列醇	Miglitol	50	100-300

# GLP-1在人体中的效用： 肠促胰素调节血糖的作用机制



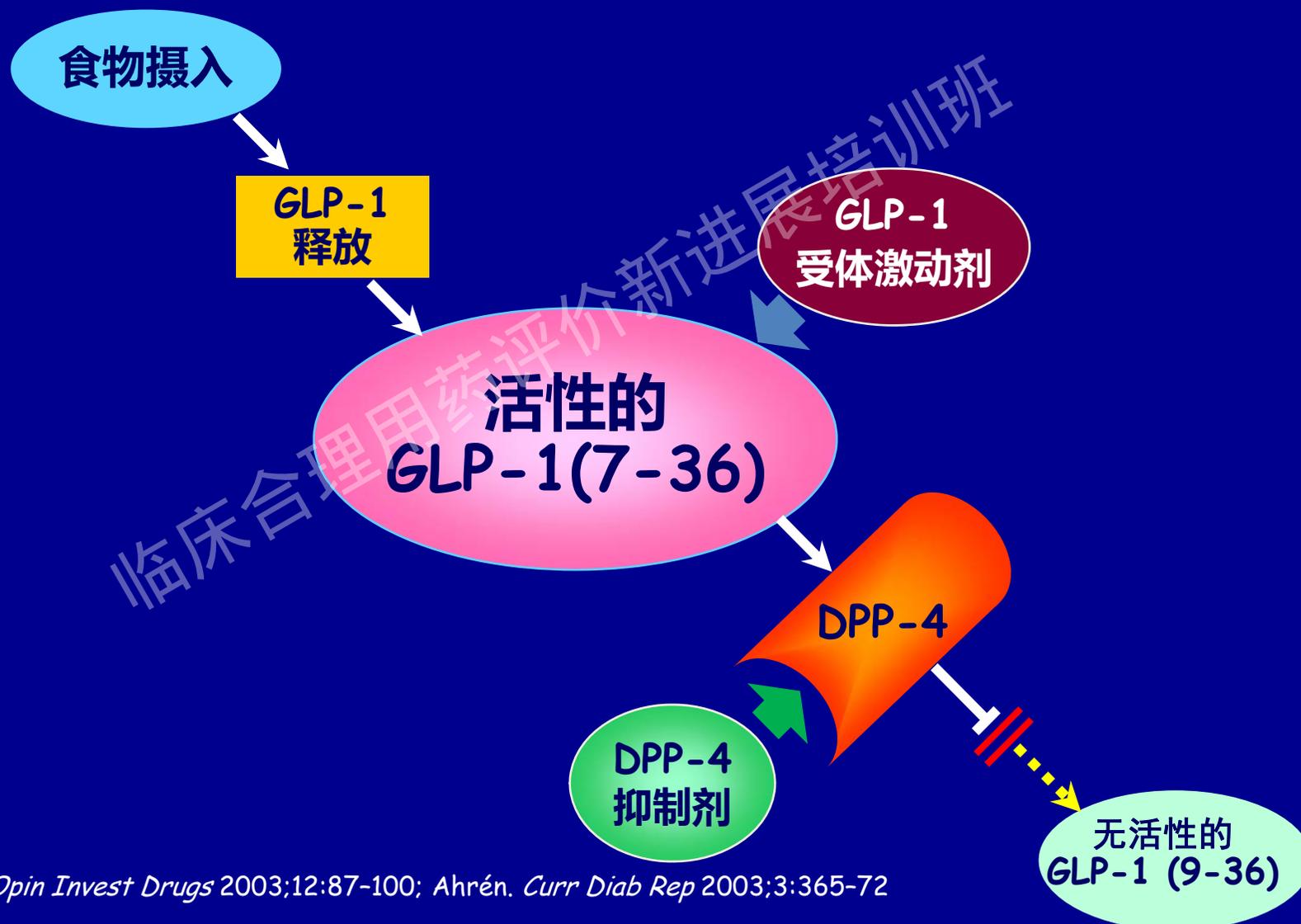
Fineman MS, et al. *DOM* 2012;14:675-683.  
Linnebjerg H, et al. *Regul Pept.* 2008;151:123-129.  
Meece J. *Pharmacotherapy.* 2009 Dec;29(12 Pt 2):33S-42S.  
Buse JB, et al. *Lancet.* 2009 Jul 4;374(9683):39-47.

# 肠促胰素迅速被DPP-4酶灭活

	GLP-1
生物活性半衰期	2分钟
灭活酶	DPP-4
代谢和清除	肾脏清除

临床合理用药评价新进展培训班

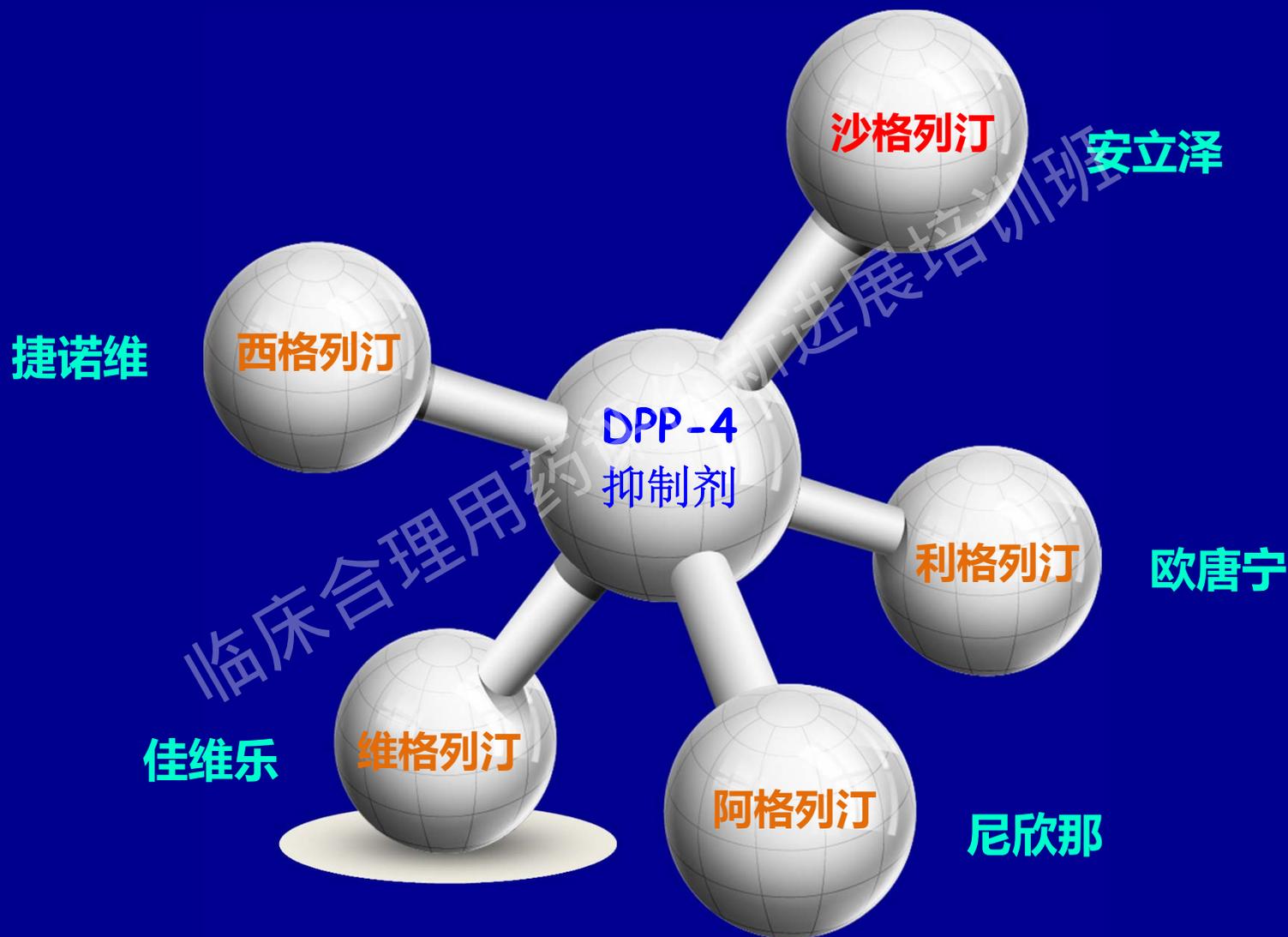
# GLP-1 相关药物的两种治疗机制



## DPP-4抑制剂

作用机制	通过抑制DPP-4 而减少GLP-1在体内的失活，增加GLP-1在体内的水平，促进胰岛素分泌
降糖效力	HbA1c 下降1.0%
低血糖风险	不增加
其他作用	不增加体重

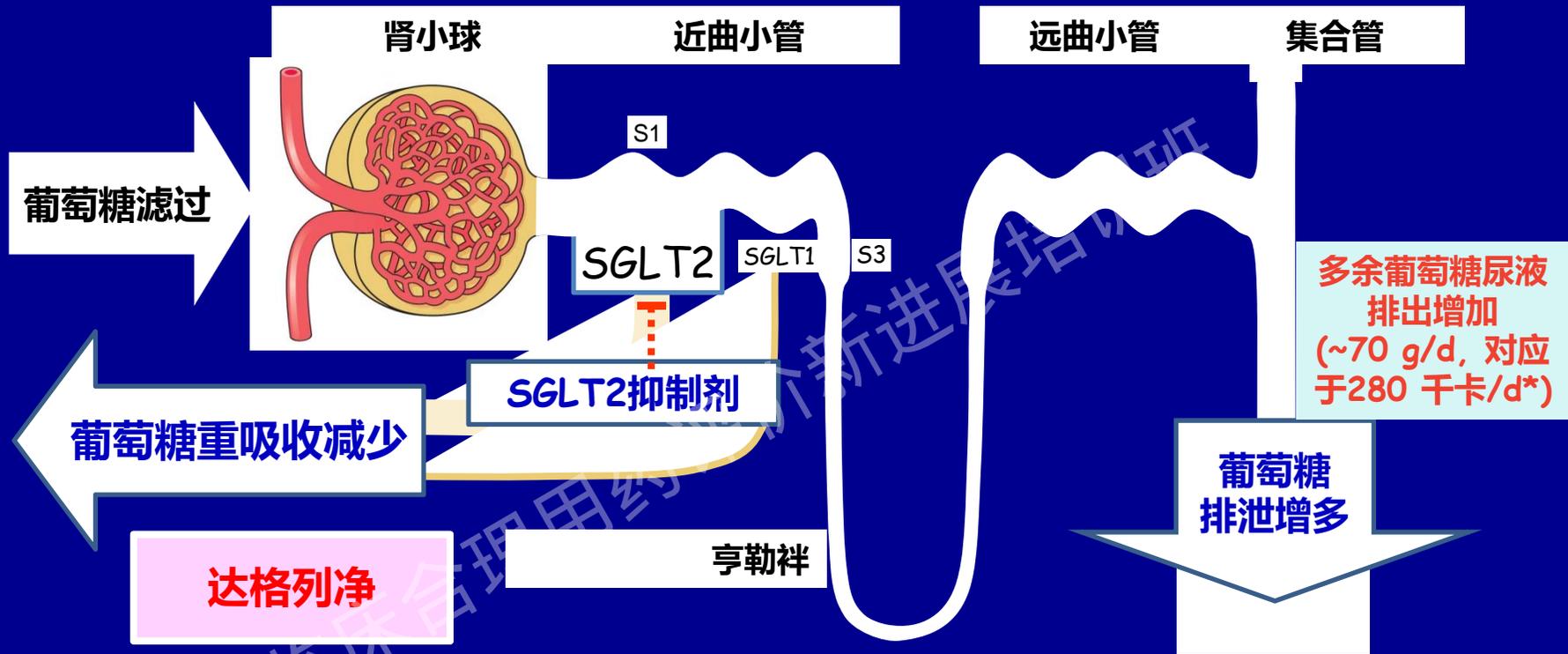
# 目前中国可以购买到的DPP-4抑制剂



# 常用剂型剂量

化学名	英文名	每片剂量 (mg)	剂量范围 (mg/d)	作用时间 (h)	半衰期 (h)
西格列汀	sitagliptin	100	100	24	12.4
沙格列汀	saxagliptin	5	5	24	2.5
维格列汀	Vildagliptin	50	100	24	2
利格列汀		5	5	24	> 100
阿格列汀		25	25		

# 选择性抑制SGLT2，减少肾脏葡萄糖重吸收



- 选择性抑制肾脏近曲小管葡萄糖的重吸收
- 糖尿导致血糖下降，直接缓解葡萄糖毒性
- 不依赖于胰岛素，对难治性2型糖尿病患者也有疗效

\*在一项为期12周的健康受试者和2型糖尿病患者的研究中尿量增加-仅~1次额外排泄/d (~375 mL/d)

# SGLT2抑制剂

- **代表药物**：达格列净、恩格列净（即将在中国上市）、坎格列净（即将在中国上市）
- **作用机制**：促进血液中的葡萄糖通过尿液排出体外，降低血糖水平

## 优点

- 机制新颖
- 使用不受患者β细胞功能影响
- 降低体重
- 降低血压

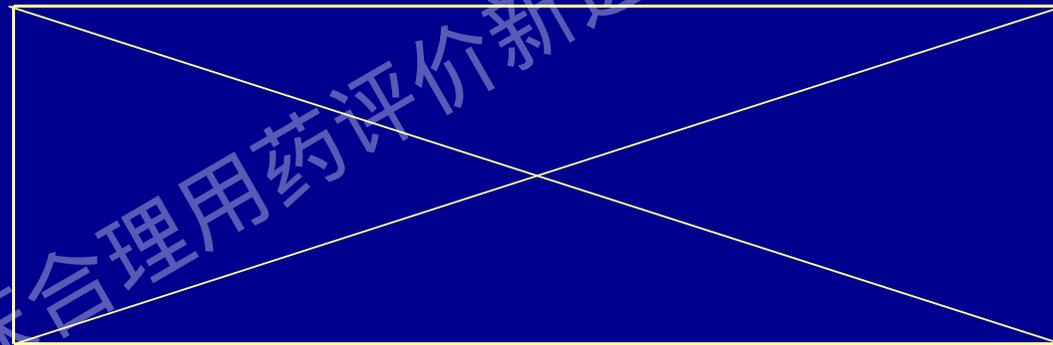
## 缺点

- 可能增加泌尿系统感染
- 可能增加生殖系统感染

# 口服药物的联合应用

胰岛素促分泌剂  
(磺酰脲类、非磺酰脲类)

双胍类



$\alpha$ -糖苷酶抑制剂

DPP-4抑制剂

SGLT2抑制剂

噻唑烷二酮类

临床合理用药评价新进展培训班

# GLP-1受体激动剂

<b>作用机制</b>	<b>激动GLP-1受体而发挥降低血糖的作用</b>
<b>降糖效力</b>	<b>艾塞那肽使HbA1c下降0.8% 利拉鲁肽的疗效和格列美脲相当</b>
<b>低血糖风险</b>	<b>单独使用不明显增加低血糖发生的风险</b>
<b>其他作用</b>	<b>显著降低体重</b>
<b>不良反应</b>	<b>胃肠道不良反应常见</b>

# 常用剂型剂量

化学名	英文名	每支剂量 (mg)	剂量范围 (mg/d)	作用时间 (h)	半衰期 (h)
艾塞那肽	exenatide	0.3/1.2 ml, 0.6/2.4 ml	0.01~0.02	10	2.4
利拉鲁肽	liraglutide	18 mg/3ml	0.6~1.8	24	13

皮下注射

# 胰岛素治疗

- 胰岛素治疗是控制高血糖的重要手段
- 胰岛素治疗患者需加强教育：
  - ✓ 坚持生活方式干预
  - ✓ 自我血糖监测
  - ✓ 低血糖危险因素、症状和自救措施
- 理想的胰岛素治疗应接近生理性胰岛素分泌的模式

## 胰岛素分类

根据来源和化学结构

动物胰岛素

人胰岛素

胰岛素类似物

超短效胰岛素类似物

常规（短效）胰岛素

中效胰岛素

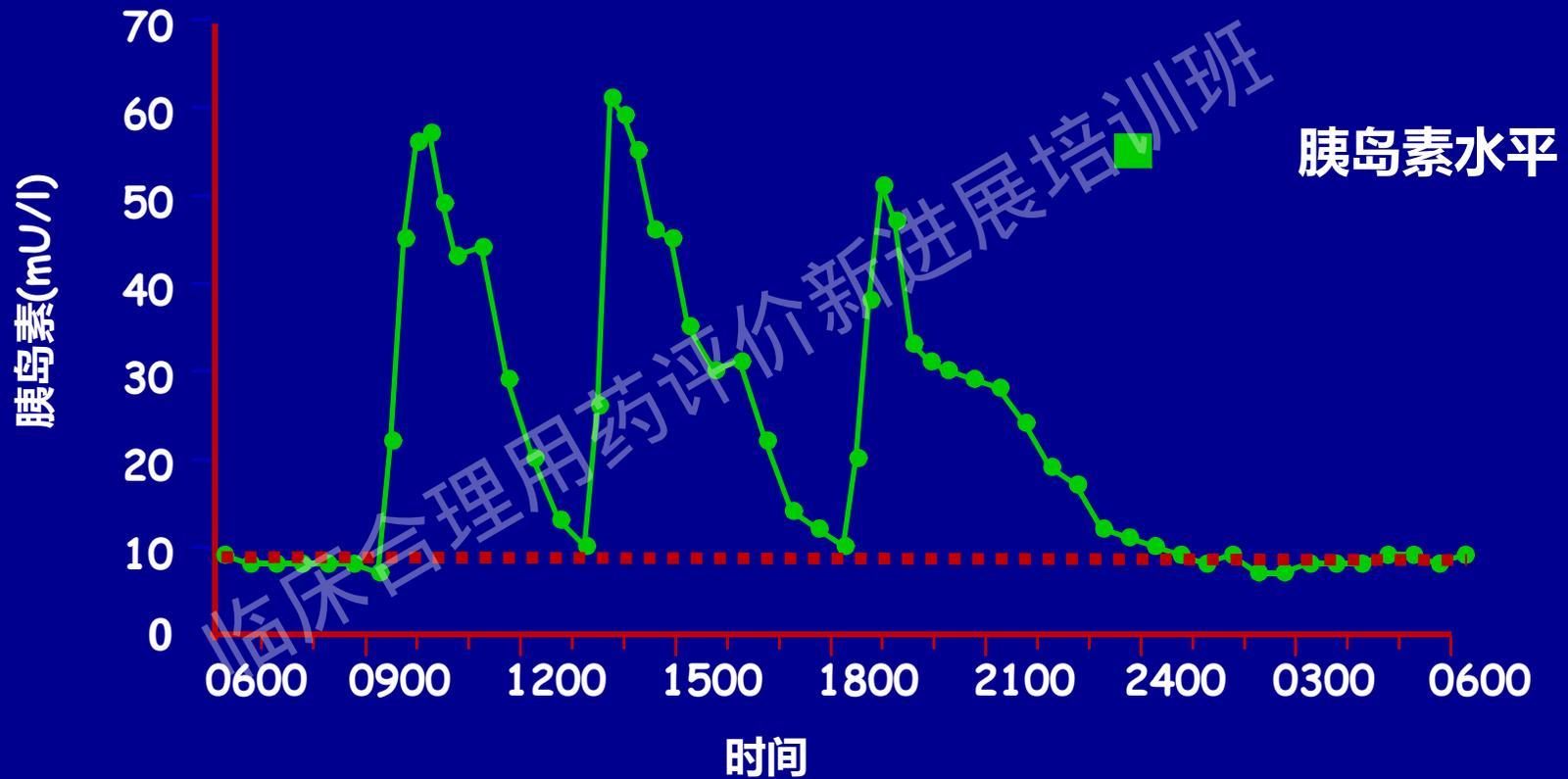
长效胰岛素（包括长效胰岛素类似物）

预混胰岛素（包括预混胰岛素类似物）

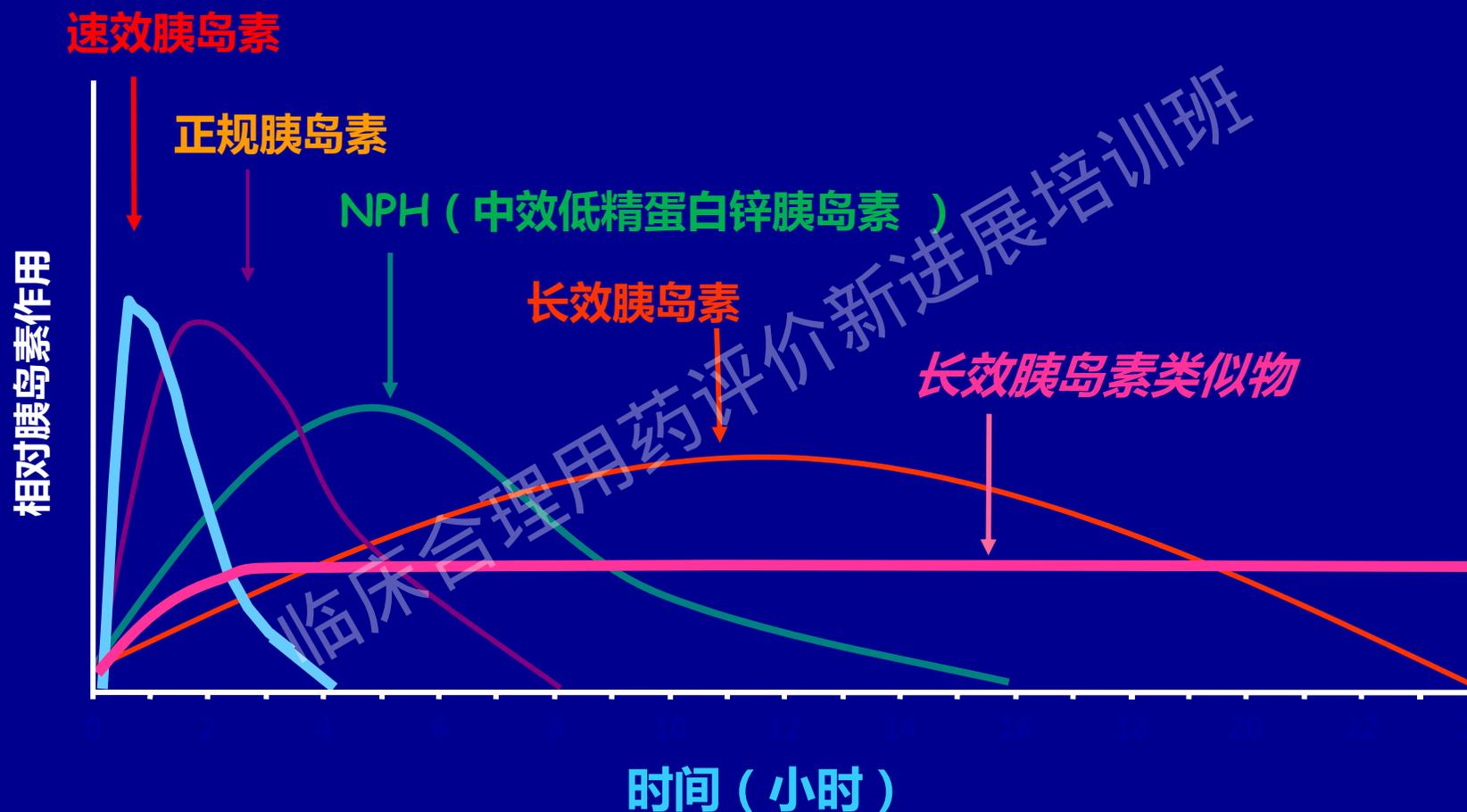
根据作用特点

临床合理用药评价新进展培训班

# 基础胰岛素和餐时胰岛素的生理分泌



# 各种胰岛素的作用时间



胰岛素制剂	起效时间	峰值时间	作用持续时间
短效胰岛素 (RI)	15 ~ 60min	2 ~ 4h	5 ~ 8h
速效胰岛素类似物 (门冬胰岛素)	10 ~ 15min	1 ~ 2h	4 ~ 6h
速效胰岛素类似物 (赖脯胰岛素)	10 ~ 15min	1.0 ~ 1.5h	4 ~ 5h
中效胰岛素 (NPH)	2.5 ~ 3h	5 ~ 7h	13 ~ 16h
长效胰岛素 (PZI)	3 ~ 4h	8 ~ 10h	长达20h
长效胰岛素类似物 (甘精胰岛素)	2 ~ 3h	无峰	长达30h
长效胰岛素类似物 (地特胰岛素)	3 ~ 4h	3 ~ 14h	长达24h

胰岛素制剂	起效时间	峰值时间	作用持续时间
预混胰岛素 ( HI 30R, HI 70/30 )	0.5h	2 ~ 12h	14 ~ 24h
预混胰岛素 ( 50R )	0.5h	2 ~ 3h	10 ~ 24h
预混胰岛素类似物 (预混门冬胰岛素 30)	10 ~ 20min	1 ~ 4h	14 ~ 24h
预混胰岛素类似物 (预混赖脯胰岛素 25)	15min	30 ~ 70min	16 ~ 24h
预混胰岛素类似物 (预混赖脯胰岛素 50)	15min	30 ~ 70min	16 ~ 24h

# 2013CDS胰岛素治疗路径

较大剂量多种OADs联合治疗后仍  
HbA1c>7%



胰岛素起始治疗方案

预混胰岛素每  
日1~2次 (预  
混人胰岛素/  
预混胰岛素类  
似物)

或

基础胰岛素睡  
前注射 (中效  
人胰岛素/长效  
胰岛素类似物)

胰岛素强化治疗方案

预混胰岛  
素类似物  
TID

或

基础+餐  
时胰岛素  
每日1~3  
次

或

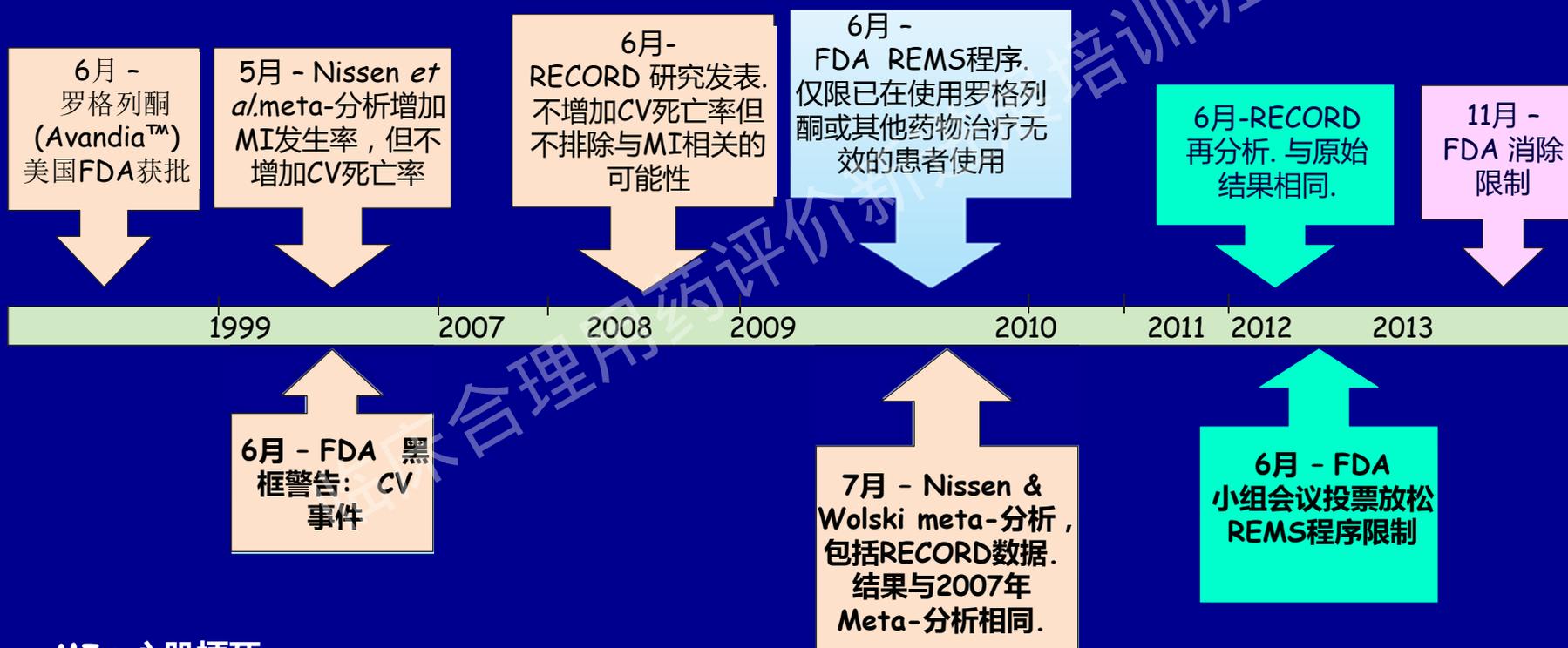
持续皮下  
胰岛素输  
注 (CSII)



# 降糖药物与CV风险

## 罗格列酮事件引发人们对降糖药物 心血管安全性的关注

### 罗格列酮事件始末



MI : 心肌梗死

CV : 心血管

REMS : 风险评估和减轻策略

# FDA与EMA为了加强新型降糖药物的监管 先后出台相关指导原则

## FDA:

2型糖尿病治疗药物的心血管疾病风险评估指南<sup>1</sup>

## EMA:

治疗糖尿病药物的临床研究指南(2012年9月, 终版)<sup>2</sup>

新型降糖药物需要提供:

- 在心血管高危人群中以心血管事件为终点并不少于2年的临床研究(心血管研究结果的判定由独立机构执行)
- 关于重要心血管事件的meta分析, 计算风险比, 如果风险比双侧95%CI:
  - ✓ > 1.8, 数据不充分, 无法批准
  - ✓ 1.3-1.8, 上市后CV研究需 < 1.3
  - ✓ < 1.3, 可以不用进行上市后CV研究

在药物批准销售之前, 申请人应该提交充分有

力的心血管安全性评估, 例如:

- 以心血管结局为主要终点的研究
- 提交针对心血管安全性的Meta分析

1.<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>.

2.[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129256.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf)

# 心血管结局研究的权威硬终点-MACE

## 替代终点

- 稳定型心绞痛
- 诱导型心绞痛
- ECG缺血
- 房颤
- 臂踝指数下降

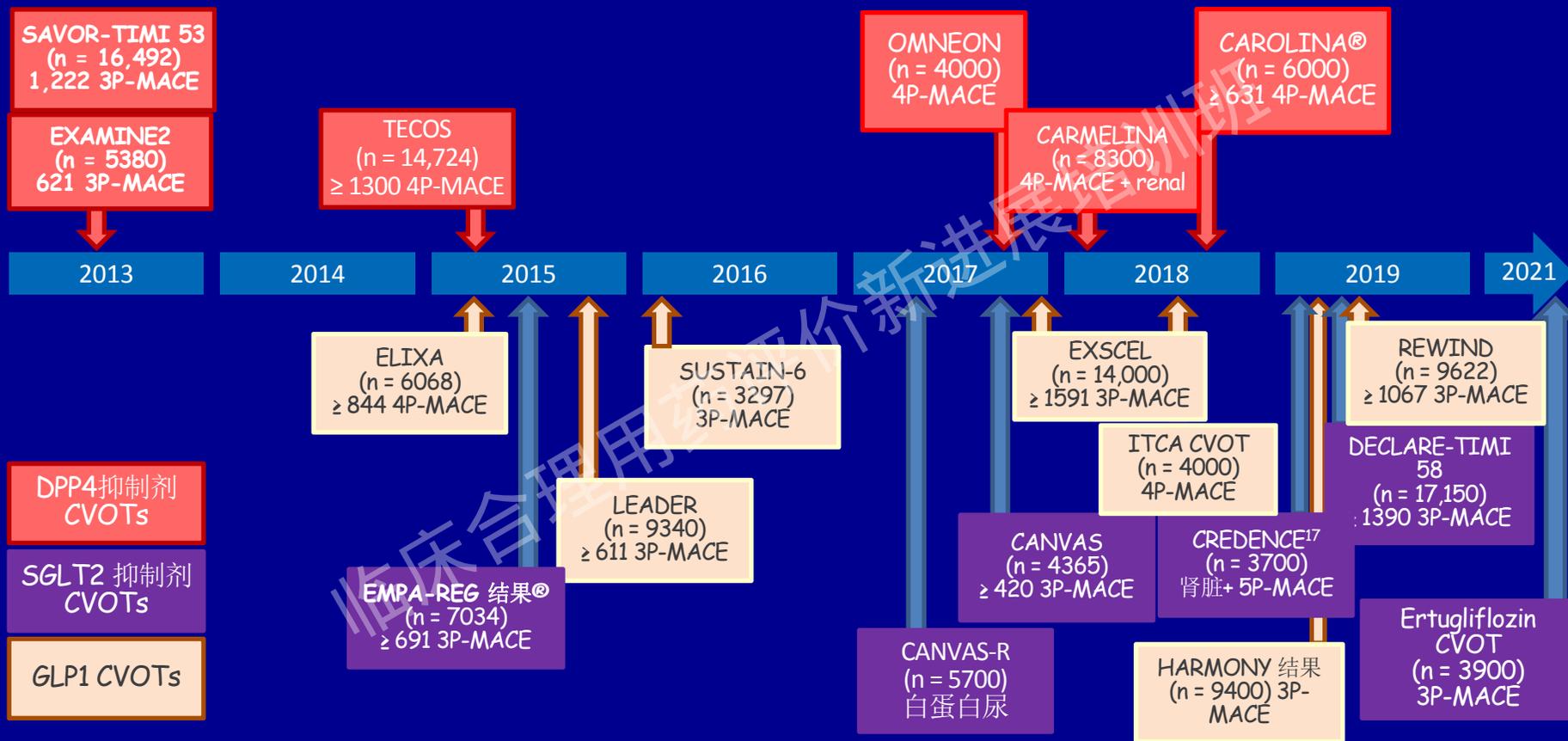
## 硬终点

- 心衰
- 不稳定心绞痛
- 血运重建
- 截肢手术

## 权威硬终点 (MACE)

- 心血管死亡
- 非致死性心梗
- 非致死性卒中

# DPP-4抑制剂、GLP-1受体激动剂、SGLT2抑制剂的大型心血管安全性研究



所标注的时间代表ClinicalTrials.gov上公布的预计结束日期。

Adapted from Johansen. World J Diabetes 2015;6:1092-96.

# DPP-4抑制剂的大型CVOT研究

	SAVOR-TIMI 53 <sup>1</sup>	EXAMINE <sup>2</sup>	TECOS <sup>3</sup>	CAROLINA <sup>®4</sup>	CARMELINA <sup>®5</sup>
干预	沙格列汀/安慰剂	阿格列汀/安慰剂	西格列汀/安慰剂	利格列汀/格列美脲	利格列汀/安慰剂
主要入选标准	多个CVD危险因素病史	随机化前15至90天之内曾发生ACS	CVD	至少伴有两个特定的常规CV风险因素或有CVD表现	高CV事件发生的风险(例如,蛋白尿、CVD病史)
患者人数	16,492	5380	14,671	6041	8300
主要终点	3P-MACE	3P-MACE	4P-MACE	4P-MACE	4P-MACE
关键次要终点	扩展的MACE	4P-MACE	3P-MACE	3P-MACE	3P-MACE; 肾脏复合终点
目标事件数量	1040 <sup>6</sup>	650	1300	631	625 <sup>7</sup>
中位随访时间(年)	2.1	1.5	3.0	6-7*	4* <sup>7</sup>
预估完成时间	已完成	已完成	已完成	2018 <sup>8</sup>	2018

\*正在进行中

1. Scirica et al. N Engl J Med 2013;369:1317-26. 2. White et al. N Engl J Med 2013;369:1327-35. 3. Green et al. N Engl J Med 2015; DOI: 10.1056/NEJMoa1501352. 4. Marx et al. Diabetes Vasc Dis Res 2015;12:164-74. 5. NCT01897532. 6. Scirica et al. Am Heart J 2011;162:818-25.e6. 7. Data on file (BI trial no. 1218.22 trial protocol). 8. NCT01243424.

# DPP-4抑制剂不增加主要心血管事件风险



\*单侧重复CI的上限

1. Scirica et al. N Engl J Med 2013;369:1317-26.
2. White et al. N Engl J Med 2013;369:1327-35.
3. Green et al. N Engl J Med 2015; DOI: 10.1056/NEJMoa1501352.

# GLP-1RA的CVOTs比较

	ELIXA <sup>1</sup>	FREEDOM-CVO <sup>2</sup>	LEADER <sup>3</sup>	SUSTAIN-6 <sup>4</sup>
GLP-1RA	利司那肽 (20μg/d)	ITCA 650 (艾塞那肽 60μg/d)	利拉鲁肽 (最多 1.8mg/d)	Semaglutide (0.5 或 1.0mg/w)
人群	6,068 T2DM, 随机前180天内 发生过ACS	4,000 T2DM, 确诊心血管疾病	9,340 T2DM且 • ≥ 50岁+确诊CVD或慢性 肾衰 (81.3%) • ≥ 60岁+心血管风险因子 (18.7%)	3,297 T2DM 且 • ≥ 50岁+确诊 CVD • ≥ 60岁+心血管风险因子
随访期	中位 2.1年	平均1.2年	中位3.8年	中位2.1年
研究设计	上市后CVOT	上市前CVOT	上市后CVOT	上市前CVOT
主要研究终点 事件数	805	160	1,302	250
关键结果	非劣效: 不增加心血管风险	非劣效: 不增加心血管风险	优效性: 明显降低心血管事件风险	优效性: 明显降低心血管事件风险

\* 随访期 = 143w 研究阶段 + 5w 安全性随访期 ; CVD: 心血管疾病 ; CRF: 慢性肾衰  
上市后研究: 以排除95%CI上限<1.3; 上市前研究:以排除95%CI上限<1.8;

1. Pfeffer MA, et al. N Engl J Med. 2015 Dec 3;373(23):2247-57.; 2. Intarcia company announcement, available at: <http://www.intarcia.com/media/press-releases/2016-may-6-cardiovascular-safety.html>, accessed May 2016.; 3. Marso SP, et al. N Engl J Med. 2016 Jun 13.; 4. Marso et al. NEJM Sep. 16 DOI: 10.1056/NEJMoa1607141

# LEADER研究证实——

## 利拉鲁肽是糖尿病心血管并发症防治的安全有效药物

大/微血管获益显著	临床和代谢结局获益	总体安全性良好
<ul style="list-style-type: none"><li>• MACE风险： ↓ 13%</li><li>• CVD死亡： ↓ 22%</li><li>• 全因死亡： ↓ 15%</li><li>• 肾脏事件风险： ↓ 22%</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 降糖</li><li>• 减重</li><li>• 降压</li><li>• 调脂</li><li>• 改善健康相关生活质量</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 不良事件发生率与安慰剂相似</li><li>• 低血糖风险显著降低</li></ul>

MACE, 主要心血管不良事件; CVD, 心血管

# 2017 AACE/ACE : 常用降糖药物的心血管安全性

## AACE/ACE COMPREHENSIVE TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT ALGORITHM — 2017 —

	二甲双胍	GLP-1 RA	SGLT-2 抑制剂	DPP-4 抑制剂	$\alpha$ -糖苷酶抑制剂	TZD (中剂量)	SU 格列奈	考来维仑	溴隐亭速释	胰岛素	普兰林肽
充血性心衰		利拉鲁肽可能获益	恩格列净可能获益	沙格列汀/阿格列汀可能存在风险		中度	更高的慢性心衰风险	中性	中性	更高的慢性心衰风险	
心血管*	中性				中性						中性
动脉硬化性心血管疾病		可能有CV获益	可能有CV获益	中性		可能降低卒中风险	?	获益	安全	中性	

2017 AACE/ACE comprehensive type 2 diabetes management algorithm.

# 总结

	代表药物	特点
胰岛素	人胰岛素	降糖效果良好,但需要注射治疗,容易发生低血糖,增加体重
双胍类	二甲双胍	糖尿病治疗一线用药,可能导致乳酸中毒,不适于肝肾功能不全患者
磺脲类	格列美脲	2型糖尿病患者一线用药,易发生继发性失效和低血糖
格列奈类	瑞格列奈	主要降低餐后血糖,低血糖风险高,易增加体重
噻唑烷二酮类	吡格列酮	改善胰岛素抵抗,不良反应多,增加心衰风险
$\alpha$ -糖苷酶抑制剂	阿卡波糖	降低餐后血糖但疗效偏弱,胃肠道不良反应多
DPP-4抑制剂	沙格列汀 西格列汀 阿格列汀 利格列汀 维格列汀	强效降糖;保护 $\beta$ 细胞;心血管安全性高;不增加心血管风险;不增加低血糖风险;可应用于肝肾功能受损患者
GLP-1受体激动剂	艾塞那肽 利拉鲁肽	强效持久降糖;减轻体重;潜在心血管保护;不增加心血管风险;B细胞保护;改善胰岛素抵抗
SGLT2抑制剂	达格列净 恩格列净 坎格列净	机制新颖,但可能增加泌尿系统感染合生殖系统感染

临床合理用药评价新进展培训班

谢 谢