

· 综述 ·

肥胖 2 型糖尿病药物研究进展

张宇, 王鹏源, 刘霞 (海军军医大学药学院药理学教研室, 上海 200433)

[摘要] 肥胖与糖尿病发病率密切相关, 是糖尿病发病率上升的重要原因。如今上市的大部分降糖药物如胰岛素及其类似物、胰岛素促泌剂、胰岛素增敏剂等都会不同程度的增加患者体重, 从而加重胰岛素抵抗, 增加降糖药物剂量, 形成恶性循环, 降糖兼具减肥是当今糖尿病新药研发重要趋势。本文概述了肥胖 2 型糖尿病的流行病学以及目前上市的降糖药物对体重发展的影响, 并重点概述了兼具减肥效应的降糖药物的最新靶点, 为肥胖 2 型糖尿病患者的治疗提供潜在新方法。

[关键词] 肥胖 2 型糖尿病; 降糖药; 减重; 新靶点

[中图分类号] R977 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2019)02-0097-06

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.02.001

Research progress on obesity type 2 diabetes mellitus drug

ZHANG Yu, WANG Pengyuan, LIU Xia (Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Obesity is closely relative to the increase in diabetes incidence. Most of the current hypoglycemic medicines, such as insulin and its analogues, insulin secretion enhancers, insulin sensitizers and so on, would lead to weight gain, thus aggravating insulin resistance and increasing the dosage of hypoglycemic drugs, which had formed a vicious circle. The development of new drugs targeting both reducing blood sugar and controlling weight had attracted much more attention. The epidemiology of obese type 2 diabetes mellitus and the effect of currently available hypoglycemic drugs on weight development had been reviewed in this article, and the latest targets of hypoglycemic medicines with weight loss effects were highlighted, in order to provide a potential approach for the treatment of obese type 2 diabetes mellitus.

[Key words] obesity type 2 diabetes; hypoglycemic drugs; weight reduction; new targets

1 肥胖 2 型糖尿病

1.1 肥胖 2 型糖尿病的流行病学

肥胖 2 型糖尿病 (obesity type 2 diabetes mellitus, O-T2DM), 通常是指体重指数 (body mass index, BMI) 达到超重或肥胖标准、或腰围 (waist circumference, WC)、或腰围身高比 (waist-to-height ratio, WHtR) 等指标达到中心型肥胖 (central obesity) 标准的 2 型糖尿病。中国肥胖 2 型糖尿病的肥胖临床判断标准见表 1。一般来说, BMI ≥ 25 kg/m² 时, 通常也可达到中心型肥胖的判断标准, WHtR 指标在评价不胖、过高或过矮人群时更

准确。

表 1 中国肥胖 2 型糖尿病的肥胖临床判断标准

标准分类	指标
体重肥胖 (BMI)	超重: BMI = 24 ~ 27.9 kg/m ² ; 肥胖: BMI ≥ 28 kg/m ² 。
中心型肥胖 (WC)	前期: 男性: WC ≥ 85 cm; 女性: WC ≥ 80 cm; 肥胖: 男性: WC ≥ 90 cm; 女性: WC ≥ 85 cm。
中心型肥胖 (WHtR)	WHtR ≥ 0.50

资料来源:《中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版)》(中华医学会糖尿病学分会 CDS);《中华人民共和国卫生行业标准—成人体重判定 (WS/T428—2013)》

肥胖是 T2DM 的主要独立危险因素, 占糖尿病发病原因的 80%~90%, 其中中心型肥胖危害性最大。中心型肥胖可导致代谢综合征风险提高 4~16 倍, 其中年轻人中心型肥胖更危险^[1]。据美国国家健康与营养调查 (NHANES) 的最新数据表明, 在美国新增的 T2DM 患者中, 几乎所有女性患者和近半数男性患者因肥胖所致^[2]。Colditz 等 (1995 年) 长达 14 年的研究数据显示, 当男性 BMI > 25 时糖尿

[基金项目] “重大新药创制”科技重大专项 (2018ZX09711002-003-015), 上海市“科技创新行动计划”生物医药领域科技支撑项目 (18431900800); 国家自然科学基金 (81473259, 81773726)

[作者简介] 张宇, 硕士研究生, 研究方向: 代谢及免疫药理, Email: zhang828yu@aliyun.com

[通讯作者] 刘霞, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 代谢及免疫药理, Email: lxflying@aliyun.com

病发病率显著增加;在40~49岁男性人群中,BMI>35时糖尿病发病风险比BMI<22的男性高出80倍。女性肥胖更易患糖尿病。例如,似乎体重“正常”的BMI介于23~24 kg/m²的女性,糖尿病风险是BMI为22 kg/m²女性的4倍;减肥超过5 kg的女性,糖尿病发生风险降低50%。

中国人和亚裔人糖尿病患病率高于白人。据美国疾病控制和预防中心(CDC)的数据显示,在美国生活的中国人和亚裔人糖尿病发生率为9.8%,明显高于白人糖尿病发生率(8%)。中国T2DM患者平均BMI≈25 kg/m²,但白人T2DM患者平均BMI≥30 kg/m²,提示中国人对肥胖更易感,因此中国人微胖或超重者也应该严格减肥、控制体重。

按照中国成人糖尿病患病率11.6%计算,其中T2DM占90%以上,约1.14亿人。中国肥胖2型糖尿病占T2DM总数的80%以上,约9120万人。国际糖尿病联盟和中华医学会糖尿病学分会2010年的研究数据表明,我国由糖尿病引起的直接医疗费用高达1734亿元人民币,占中国医疗总支出的13%。与2002年数据相比,糖尿病医疗费用增长十分迅速,已经构成严重的社会负担。

1.2 肥胖对2型糖尿病的影响

肥胖(尤其是内脏脂肪)诱发胰岛素抵抗(insulin resistance, IR),增加T2DM的发生风险和血糖控制难度^[3-4]。研究表明,T2DM合并肥胖患者与单纯肥胖的患者相比,减重并维持更加困难,胰岛素水平在肥胖患者体内显著上升,而胰岛素具有抑制脂肪分解、促进脂肪合成的作用^[5]。内脏脂肪增加可能是肥胖患者发生胰岛素抵抗的主要原因^[6]。肥胖与糖尿病存在的其他代谢异常协同作用可进一步加剧T2DM患者慢性并发症的发生。肥胖是糖尿病肾脏病变的独立危险因素,可导致慢性肾脏病的恶化^[7]。T2DM合并肥胖使心脑血管疾病患病风险升高^[8]。因此,针对肥胖合并T2DM的患者,在降糖的同时加强体重管理,对于预防糖尿病并发症、提高患者生活质量具有重要意义。

2 上市降糖药物对体重的影响

2.1 目前上市治疗2型糖尿病的药物和分类

现阶段治疗T2DM的药物主要为传统抗糖尿病药物,包括胰岛素及其类似物、磺酰脲类促泌剂、格列奈类促泌剂、噻唑烷二酮类胰岛素增敏剂、双胍类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂。已上市的新型降糖药物包括胰高血糖素样肽-1(Glucagon-like peptide-1, GLP-1;)受体激动剂、二肽基肽酶-4(Dipeptidyl

peptidase IV, DPP-IV;)抑制剂、钠-葡萄糖同向转运体-2(Sodium-glucose cotransporter-2, SGLT-2;)抑制剂^[9]。

2.2 传统降糖药物对体重的影响

(1)胰岛素:是血糖控制最有效的治疗方法,HbA_{1c}浓度在使用胰岛素治疗后降低1.0%~1.5%^[10],但胰岛素与低血糖风险增加有关,尤其是对老年人的影响尤为明显。使用胰岛素治疗的人群平均体重增加4 kg^[11],在某些患者中甚至可达8~10 kg。

(2)磺酰脲类促泌剂(格列齐特和格列美脲):通过刺激 β 细胞促进胰岛素的分泌,可使HbA_{1c}降低1.0%~1.5%^[10]。这些药物与低血糖(与二甲双胍相比增加了6倍)^[12]和体重增加有关。在英国前瞻性糖尿病研究(United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS)中,用磺脲类治疗10年伴有体重增加约5 Kg,格列美脲和格列齐特对体重增加更为突出。

(3)格列奈类促泌剂(那格列奈、瑞格列奈):与磺脲类药物的作用机制相似,但效果较差,作用时间较短^[13],可用于需要短效控制血糖或促进餐后胰岛素分泌的患者的降糖治疗^[14]。由于是胰岛素促泌剂,有轻微增加体重的作用。

(4)噻唑烷二酮类(罗格列酮,吡格列酮):也被称为过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR γ)激动剂。单独使用这类药物不会产生低血糖反应,但与磺脲类或胰岛素联合使用时可导致体重增加。罗格列酮在“大血管事件中的前瞻性临床试验”研究中3年体重增加4 kg,在“糖尿病进展试验”研究中5年体重增加5 kg,在中心复合旋转实验设计(central composite orthogonal and rotatable, CCORD)中强化治疗目标,HbA_{1c}目标<6.0%,27.8%的患者中伴有体重增加超过10 kg。

(5)二甲双胍: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,可降低HbA_{1c}1.0%~1.5%^[10],减轻体重约1.1 kg^[15],其已被广泛应用于2型糖尿病的一线用药。但也有大规模临床研究认为二甲双胍对减轻体重无效。

(6) α -葡萄糖苷酶抑制剂(阿卡波糖,米格列醇):是通过延缓碳水化合物在肠道中的吸收来降低餐后血糖。可以使HbA_{1c}下降0.5%~1.1%,对体重的影响呈中性或轻度减轻体重^[10]。

2.3 新型降糖药物对体重的影响

(1)GLP-1受体激动剂(利拉鲁肽、艾塞那肽):会触发GLP-1样作用,包括增加胰岛素分泌、降低

胰高血糖素分泌、降低肝葡萄糖输出、延迟胃排空和增加味觉感应^[16]。使用这类药物后, HbA_{1c} 浓度降低 1.1%~1.6%, 体重减轻可达 1.0~3.2 kg^[10], 同时还能减少内脏脂肪, 且单独使用时低血糖的风险较低^[17], 是目前减肥效果较好的降血糖药物。但均需皮下注射给药, 而且属于进口新药, 价格昂贵, 难以普及应用, 只适合其他药物均无效后的后期治疗。

(2) DPP-IV 抑制剂(西格列汀、沙格列汀): 通过增强 GLP-1 的作用发挥疗效, 可降低 HbA_{1c} 0.4%~1.0%^[10], 对体重影响适中, 除了与磺脲类或胰岛素联合使用外, 不会导致低血糖^[16]。

(3) SGLT-2 抑制剂(达格列净, 坎格列净): 通过抑制肾近端小管中的 sGLT-2 增加尿糖排泄^[18], 可降低 HbA_{1c} 0.5%~1.0%^[10]。与安慰剂组相比, 服用曲格列净组(78周)的 109 例患者, 体重显著减轻(0.7~2.2 kg)^[19], 且单独使用不会导致低血糖反应。明确的不良反应是泌尿生殖系统感染。FDA 曾发出骨折及下肢截肢风险、酮症酸中毒风险方面的安全性警告。

常用降糖药物对血糖、体重及内脏脂肪的作用见表 2。

表 2 常用降糖药物对血糖、体重及内脏脂肪的作用^[20-22]

分类	HbA _{1c}	体重	内脏脂肪
胰岛素	↓↓↓	↑↑	—
噻唑烷二酮类	↓	↑	↓
磺脲类药物	↓↓	↑	—
格列奈类药物	↓↓	↑	—或↓
GLP-1 受体激动剂	↓↓	↓↓	↓↓
二甲双胍	↓↓	↓	—
α-糖苷酶抑制剂	↓	↔或↓	—
DPP-4 抑制剂	↓	↔	↔
SGLT-2 抑制剂	↓	↓↓	↓

注: ↓, 降低; ↑, 增加; ↔, 中性; —, 不明确

3 兼具减肥降糖的药物新靶点

3.1 兼具减肥降糖药物研发的意义

肥胖可加重 T2DM 胰岛素抵抗, 增加血糖控制的难度。因此,《中国 2 型糖尿病合并肥胖管理专家共识(2015)》指出, 2 型糖尿病合并肥胖患者的管理应降糖、减重双管齐下。在选择降糖药物时, 必须兼顾血糖和体重, 即以降糖同时减轻或不增加体重为宜。然而, 目前已经上市的降血糖药物难以满足降糖和减重的市场需求, 寻找兼具降糖、减肥和改善胰岛素抵抗的新靶点, 并以此研发新药, 是当今糖尿病

新药研发的重要趋势。

3.2 兼具减肥降糖药物研发的新靶点

(1) 酰基辅酶 A-二酰甘油转移酶(diaclyglycerol transferase, DGAT): 为脂肪酸代谢中的关键酶, 可能是通过改变脂肪酸的代谢来改变能量平衡。研究表明, 缺乏这种酶的小鼠对饮食诱导的肥胖有抵抗力, 并且增加胰岛素和瘦素敏感性^[23]。这些结果表明, DGAT 的抑制剂不仅对肥胖, 而且对糖尿病可能是一种新的治疗靶标。

(2) 蛋白酪氨酸磷酸酯酶 1B(protein tyrosine phosphatases 1B, PTP1B): 其对胰岛素受体及其底物的磷酸化水平起着重要的负调控作用。在胰岛素诱导的信号转导中, 胰岛素受体的自身磷酸化是一个关键的部分, 蛋白质酪氨酸磷酸化是由蛋白酪氨酸激酶(PTK)介导的, 而磷酸化的去除是由蛋白质酪氨酸磷酸酶(PTP)进行的。PTP1B 缺陷小鼠与野生型对照相比, 肝脏和肌肉中胰岛素受体磷酸化显著增加, 这些动物也对饮食引起的肥胖有抵抗力^[24]。这些观察结果证明 PTP1B 作为胰岛素的负调控因子, 将成为 2 型糖尿病和肥胖干预的理想治疗靶点。

(3) SHIP2(Src homology 2 domain containing inositol 5'-phosphatase2): 为一种脂质磷酸酶, 研究表明, 使用腺病毒介导的野生型 SHIP2 的表达抑制了胰岛素的活化, 从而降低了葡萄糖摄取和糖原合成^[25]。SHIP2 是胰岛素信号的重要负调节因子, 研发 SHIP2 抑制剂对 2 型糖尿病和肥胖具有治疗价值。虽然内源性 SHIP2 的有效抑制剂尚未确定, 但这种药物的开发将改善胰岛素抵抗而不会增加体重^[26]。

(4) 胃抑制多肽(gastric inhibitory polypeptide, GIP)受体: 脂肪细胞上存在功能性 GIP, 而 GIP 在脂肪摄取反应中大量分泌, 从而促进膳食脂肪在脂肪组织中的有效沉积, GIP 在脂质代谢和能量平衡中起着重要的作用^[27]。这种效应打开了利用 GIP 受体拮抗剂治疗肥胖症和胰岛素抵抗的可能性。

(5) GPR119(G protein-coupled receptor 119) 激动剂: GPR119 主要表达在胰腺的 β 细胞和肠内分泌细胞中, 刺激 GPR119 会增加细胞内环磷酸腺苷, 导致胰岛 β 细胞的葡萄糖依赖性胰岛素分泌增加, 肠促胰岛素激素 GLP-1、GIP 和 PYY 增加^[28]。目前公开的关于 GPR119 激动剂在动物模型中作用的数据表明, 它们可以改善葡萄糖的稳态(无低血糖风险), 同时限制食物摄入量和体重增加来治疗 2 型糖尿病和肥胖症^[29]。

(6)大麻素:可以通过在下丘脑突触前神经元,调节神经递质释放而增加食欲,减少瘦素合成并增加其降解^[30]。大麻素受体反向激动剂利莫那班有着减肥和改善肥胖相关代谢并发症如 2 型糖尿病的作用,但是其中枢神经系统的副作用排除了这种药物在临床实践中的应用^[31]。选择性阻断外周大麻素受体可能是未来研究方向。

(7)鸢尾素:是一种新的多肽激素,它由 PGC1 α (PPAR γ coactivator-1 α)调节,从肌肉分泌到血液中,激活脂肪组织中的热原作用,增加能量消耗。实验表明,鸢尾素可以提高高脂喂养小鼠的葡萄糖耐量,外源性给予鸢尾苷会诱导皮下脂肪的褐变和产热,降低肥胖和胰岛素抵抗^[32]。它是一种内源性激素,可以很容易地使用重组 DNA 技术克隆生产,具有治疗糖尿病和肥胖症的应用前景。

(8)单酰基-O-酰基转移酶 1(monoacylglycerol-O-acyltransferase 1,MOGAT1):在正常小鼠小肠单酰甘油酰基转移酶(monoacylglycerol acyltransferase, MGAT)中活性最高,在肝脏最低,然而肝 MOGAT1 的表达随着 2 型糖尿病的进展而增加^[33]。在 db/db 和饮食诱导肥胖小鼠中发现了 MOGAT1 在肝脏中的表达上调,这是早期发生的 2 型糖尿病合并脂肪肝和肥胖的原因^[34]。抑制 MGAT 从而替代三酰甘油生物合成应是治疗代谢紊乱的创新药物靶标。

(9)KRAS 基因诱导的肌动蛋白相互作用蛋白(KRAS-induced actin-interacting protein, KRAP):最初被认为是结直肠癌基因调控的基因之一^[35]。实验证明 KRAP 基因敲除(KRAP-KO)小鼠表现出代谢率增加、肥胖降低、葡萄糖耐量改善,更重要的是,在高脂饮食下 KRAP-KO 小鼠相比于对照组小鼠体重增加幅度和胰岛素抵抗减少,脂肪肝形成程度降低^[36]。KRAP 可作为肥胖和糖尿病的药物靶标。

(10)蛙皮素受体亚型 3(bombesin receptor subtype 3, BRS-3):实验证明基因敲除小鼠可引发一连串激素失调,从而导致肥胖,糖尿病,高血压和各种代谢异常^[37]。然而 BRS-3 受体的分布还没有被充分研究,需要解决的一个重要问题是 BRS-3 激动剂是否需要通过中枢发挥降糖减肥作用。

(11)脂联素:为一种主要由脂肪组织分泌的氨基酸蛋白,血清脂联素水平随肥胖而降低,与胰岛素敏感性呈正相关^[38]。人类和啮齿类动物模型的研究证明脂联素是调节胰岛素敏感性、葡萄糖和脂质代谢以及心血管稳态的重要蛋白^[39]。脂联素替代

疗法可能会在治疗肥胖、胰岛素抵抗等方面提供潜在的多用途治疗靶点。

(12)成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor 21, FGF21):为一种有效的内分泌代谢调节剂,能够提高脂肪细胞葡萄糖的摄取,研究表明胰岛素显著增加血清和肌肉中 FGF21 的表达^[40]。FGF21 的表达需要借助跨膜 β -Klotho(KLB)作为辅助因子。在动物和人体模型研究中发现 2 型糖尿病患者的肌肉和血清中 FGF21 水平升高,在肥胖个体的脂肪组织中 KLB 降低,FGF21 抵抗可能会降低 KLB 在白色脂肪组织中的表达,表明肥胖是 FGF21 抵抗状态^[41]。需要进一步的研究 FGFR 表达在 2 型糖尿病和肥胖中的潜在不良后果。

(13)甲硫氨酸氨肽酶 2(methionine aminopeptidase 2, MetAP2)抑制剂:为一种很有前途的治疗糖尿病、肥胖及相关代谢紊乱的物质。MetAP2 抑制剂的独特之处在于,它们通过影响脂肪代谢、脂肪酸合成和脂肪储存从而显著减少体脂和改善血糖控制^[42]。ZGN-1061 是一种新的、强效的、选择性的 MetAP2 酶抑制剂,在饮食诱导的胰岛素抵抗肥胖小鼠中, ZGN-1061 比对照组减轻了 25% 的体重,同时在肥胖症和心脏代谢疾病的模型中保持相似的代谢功效^[43]。ZGN-1061 改善了贝洛非尼的临床试验中发生静脉血栓栓塞的严重不良反应,在人体中的有效性和安全性需要进一步研究^[43]。

(14)Xenin-25:为肠内 K 细胞分泌的 25 氨基酸肽类激素,是一种葡萄糖依赖性促胰岛素多肽^[44]。在糖尿病肥胖动物模型中已经评估了 Xenin-25 和相关类似物的有益影响。研究显示其具有调节胰岛素、胰高血糖素分泌和降低体重的作用,重要的是可提高 β -细胞存活^[45]。但是目前还没有找到 Xenin-25 的特异性受体。进一步研究 Xenin-25 和相关肽对糖尿病的治疗潜力是完全必要的。

(15)脂肪酸结合蛋白(adipocyte fatty acid binding protein 4, FABPs):为一类同源性小分子胞质蛋白质, FABP4 是 FABPs 家族中最具特征的亚型,主要存在于脂肪组织和巨噬细胞中。大量动物实验表明, FABP4 在调控胆固醇代谢以及炎症反应中起重要作用^[46]。抑制 FABP4 的表达和作用,能够有效改善外周的胰岛素抵抗,保护胰岛 B 细胞功能,而且对糖脂代谢产生有益的效应。

(16)ORM(orosomuroid):即 α 1 酸性糖蛋白,一种急性期蛋白。研究发现,缺乏 ORM1 的小鼠表现出异常的能量平衡,其特点是体重、体脂增加,糖耐量异常。升高的 ORM 水平与体重指数、机体脂

肪含量、循环瘦素水平和胰岛素水平相关^[47]。ORM可通过瘦素受体调节食物摄取和能量平衡以响应营养状况^[48],外源性给予ORM可以降低体重,改善机体胰岛素抵抗。调节ORM的表达是一种新的治疗肥胖症和相关代谢紊乱的策略。

(17)胆汁酸:其在血糖调节中起着重要的作用,脂肪和能量代谢通过激活核胆汁酸法尼酯X受体(farnesoid X receptor,FXR)和膜G蛋白偶联受体(Takeda G protein-coupled receptor 5,TGR5)产生作用。肠FXR信号转导的激活或抑制已被证明可以改善胰岛素和葡萄糖的敏感性和能量代谢,从而预防糖尿病、肥胖症和非酒精性脂肪肝^[49]。这2种胆汁酸激活受体可协同刺激GLP-1分泌,改善肝脏代谢^[50]。FXR和TGR5双激动剂可能具有治疗糖尿病和肥胖的潜力。

肥胖与2型糖尿病互为因果。肥胖可引起胰岛素抵抗和慢性炎症状态,胰岛素抵抗会导致2型糖尿病发生发展。肥胖2型糖尿病的管理形式非常严峻,基于新靶点的兼具减肥降糖的新药研发,具有重要意义。

【参考文献】

- [1] YANGS H, DOU K F, SONG W J. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(25):2425-2426.
- [2] MENKE A, RUSTK F, FRADKIN J, et al. Associations between trends in race/ethnicity, aging, and body mass index with diabetes prevalence in the United States: A series of cross-sectional studies[J]. *Ann Intern Med*, 2014, 161(5): 328-335.
- [3] TABATA S, YOSHIMITSU S, HAMACHI T, et al. Waist circumference and insulin resistance: A cross-sectional study of Japanese men[J]. *BMC Endocr Disord*, 2009, 9:1.
- [4] DIABETES PREVENTION PROGRAM RESEARCH GROUP. Relationship of body size and shape to the development of diabetes in the diabetes prevention program [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2006, 14(11):2107-2117.
- [5] LAKE S, KROOK A, ZIERATHJ R. Analysis of insulin signaling pathways through comparative genomics. Mapping mechanisms for insulin resistance in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2003, 111(4):191-197.
- [6] 项坤三,贾伟平,陆俊茜. 中国上海地区40岁以上成人中肥胖与代谢综合征的关系[J]. *中华内科杂志*, 2000, 39(4): 224.
- [7] LASTRA G, MANRIQUE C, SOWERSJ R. Obesity, cardiometabolic syndrome, and chronic kidney disease: the weight of the evidence[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2006, 13(4):365-373.
- [8] NAVANEETHANS D, YEHNERT H, MOUSTARAH F, et al. Weight loss interventions in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4(10):1565-1574.
- [9] 徐斯盛,张惠斌,周金培,等. 新型抗糖尿病药物的研究进展[J]. *中国药科大学学报*, 2011, 42(2):97-106.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(10):893-942.
- [11] BARNETTA H. Complementing insulin therapy to achieve glycemic control[J]. *Adv Ther*, 2013, 30(6):557-576.
- [12] MONAMI M, DICEMBRINI I, KUNDISOVA L, et al. A meta-analysis of the hypoglycaemic risk in randomized controlled trials with sulphonylureas in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(9):833-840.
- [13] FUHLENDORFF J, RORSMAN P, KOFOOD H, et al. Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes[J]. *Diabetes*, 1998, 47(3):345-351.
- [14] BLACK C, DONNELLY P, MCINTYRE L, et al. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(2):CD004654.
- [15] DOMECCQJ P, PRUTSKY G, LEPPIN A, et al. Clinical review: Drugs commonly associated with weight change: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(2):363-370.
- [16] NAUCKM A, MEIER J J. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(6):525-536.
- [17] GARBER A, HENRY R, RATNER R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): A randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial [J]. *Lancet*, 2009, 373(9662): 473-481.
- [18] WILDINGJ P. The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose co-transporter 2 inhibitors[J]. *Metab Clin Exp*, 2014, 63(10):1228-1237.
- [19] ROSENSTOCK J, JELASKA A, WANG F, et al. Empagliflozin as add on to basal insulin for 78 weeks improves glycemic control with weightloss in insulin-treated type 2 diabetes (T2DM)[J]. *Can J Diabetes*, 2013;37:S32.
- [20] HOLMBOE E S. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: clinical applications [J]. *JAMA*, 2002, 287(3): 373-376.
- [21] GARBER A J, ABRAHAMSON M J, BARZILAY J I, et al. AACE/ACE comprehensive diabetes management algorithm 2015 [J]. *Endocr Pract*, 2015, 21(4):438-447.
- [22] MORI Y, MAMORI S, TAJIMA N. Weight loss-associated changes in acute effects of nateglinide on insulin secretion after glucose loading: results of glucose loading on 2 consecutive days [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2005, 7(2): 182-188.
- [23] SUBAUSTE A, BURANT C F. DGAT: Novel therapeutic target for obesity and type 2 diabetes mellitus[J]. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*, 2003, 3(4):

- 263-270.
- [24] RAMACHANDRAN C, KENNEDY B P. Protein tyrosine phosphatase 1B: a novel target for type 2 diabetes and obesity [J]. *Curr Top Med Chem*, 2003, 3(7): 749-757.
- [25] WADA T, SASAOKA T, FUNAKI M, et al. Over expression of SH2-containing inositol phosphatase 2 results in negative regulation of insulin-induced metabolic actions in 3T3-L1 adipocytes via its 5'-phosphatase catalytic activity [J]. *Mol Cell Biol* 2001, 21(5): 1633-1646.
- [26] SASAOKA T, WADA T, TSUNEKI H. Lipid phosphatases as a possible therapeutic target in cases of type 2 diabetes and obesity [J]. *Pharmacol Ther*, 2006, 112(3): 799-809.
- [27] FLATT P R. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) revisited: a new therapeutic target for obesity-diabetes [J]. *Diabet Med*, 2008, 25(7): 759-764.
- [28] ABDEL-MAGID A F. GPR119 Modulators for the Treatment of Diabetes, Obesity, and Related Diseases; Patent Highlight [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2012, 3(12): 955-958.
- [29] OVERTON H A, FYFE M C, REYNET C. GPR119, a novel G protein-coupled receptor target for the treatment of type 2 diabetes and obesity [J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 153 (Suppl 1): S76-S81.
- [30] LAMBERT D M, MUCCIOLI G G. Endocannabinoids and related N-acyl ethanolamines in the control of appetite and energy metabolism: emergence of new molecular players [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2007, 10(6): 735-744.
- [31] PATTI M E. Rehashing endocannabinoid antagonists: can we selectively target the periphery to safely treat obesity and type 2 diabetes? [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(8): 2646-2648.
- [32] BOSTRÖM P, WU J, JEDRYCHOWSKI M P, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis [J]. *Nature*, 2012, 481(7382): 463-468.
- [33] YEN C L, STONE S J, CASES S, et al. Identification of a gene encoding MGAT1, a monoacylglycerol acyltransferase [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(13): 8512-8517.
- [34] HAYASHI Y, SUEMITSU E, KAJIMOTO K, et al. Hepatic monoacylglycerol O-acyltransferase 1 as a promising therapeutic target for steatosis, obesity, and type 2 diabetes [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2014, 3: e154.
- [35] FUJIMOTO T, KOYANAGI M, BABA I, et al. Analysis of KRAP expression and localization, and genes regulated by KRAP in a human colon cancer cell line [J]. *J Hum Genet*, 2007, 52(12): 978-984.
- [36] FUJIMOTO T, MIYASAKA K, KOYANAGI M, et al. Altered energy homeostasis and resistance to diet-induced obesity in KRAP-deficient mice [J]. *PLoS ONE*, 2009, 4(1): e4240.
- [37] GONZÁLEZ N, MORENO P, JENSEN R T. Bombesin receptor subtype 3 as a potential target for obesity and diabetes [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2015, 19(9): 1153-1170.
- [38] DE PERGOLA G, MANICONE M, LOVERO R, et al. Influence of a family history of type II diabetes on fasting leptin and adiponectin plasma levels [J]. *Med J Nutrition Metab*, 2008, 1(2): 121-127.
- [39] ACHARI A E, JAIN S K. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction [J]. *Int J Mol Sci*. 2017, 18(6): 1321.
- [40] HANSEN J S, CLEMMENSEN J O, SECHER N H, et al. Glucagon-to-insulin ratio is pivotal for splanchnic regulation of FGF-21 in humans [J]. *Mol Metab*, 2015, 4(8): 551-560.
- [41] KRUSE R, VIENBERG S G, VIND B F, et al. Effects of insulin and exercise training on FGF21, its receptors and target genes in obesity and type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2017, 60(10): 2042-2051.
- [42] ELFERS C T, ROTH C L. Robust reductions of excess weight and hyperphagia by beloranib in rat models of genetic and hypothalamic obesity [J]. *Endocrinology*, 2017, 158(1): 41-55.
- [43] BURKEY B F, HOGLEN N C, INSKEEP P, et al. Preclinical efficacy and safety of the novel antidiabetic, antiobesity MetAP2 inhibitor ZGN-1061 [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2018, 365(2): 301-313.
- [44] ANLAUF M, WEIHE E, HARTSCHUH W, et al. Localization of xenin-immunoreactive cells in the duodenal mucosa of humans and various mammals [J]. *J Histochem Cytochem*, 2000, 48(12): 1617-1626.
- [45] HASIB A, NG M T, GAULT V A, et al. An enzymatically stable GIP/xenin hybrid peptide restores GIP sensitivity, enhances beta cell function and improves glucose homeostasis in high-fat-fed mice [J]. *Diabetologia*, 2017, 60(3): 541-552.
- [46] 邹大进, 张征. 肥胖与 2 型糖尿病的治疗新靶点: 脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白的抑制研究方兴未艾 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 8(2): 65-67.
- [47] ALFADDA A A, FATMA S, CHISHTI M A, et al. Orosomucoid serum concentrations and fat depot-specific mRNA and protein expression in humans [J]. *Mol Cells*, 2012, 33(1): 35-41.
- [48] SUN Y, YANG Y, QIN Z, et al. The acute-phase protein orosomucoid regulates food intake and energy homeostasis via leptin receptor signaling pathway [J]. *Diabetes*, 2016, 65(6): 1630-1641.
- [48] SUN Y, YANG Y L, QIN Z, et al. The acute-phase protein orosomucoid regulates food intake and energy homeostasis via leptin receptor signaling pathway [J]. *Diabetes*, 2016, 65(6): 1630-1641. [PubMed]
- [49] PATHAK P, LIU H L, BOEHME S, et al. Farnesoid X receptor induces Takeda G-protein receptor 5 cross-talk to regulate bile acid synthesis and hepatic metabolism [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(26): 11055-11069.
- [50] CHÁVEZ-TALAVERA O, TAILLEUX A, LEFEBVRE P, et al. Bile acid control of metabolism and inflammation in obesity, type 2 diabetes, dyslipidemia, and nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(7): 1679-1694.

[收稿日期] 2018-09-05 [修回日期] 2019-01-03

[本文编辑] 陈盛新