

深圳市糖尿病研究报告（2014）

深圳市科技创新委员会

2014 年 12 月

目 录

前 言.....	2
第一章 概 述.....	3
第一节 报告的背景	3
第二节 报告的范围	7
第二章 国内外糖尿病研究现状与发展趋势.....	10
第一节 国内外糖尿病预防研究现状与发展趋势	10
第二节 国内外糖尿病诊断研究现状与发展趋势	31
第三节 国内外糖尿病治疗研究现状与发展趋势	49
第三章 深圳市糖尿病研究发展状况.....	92
第一节 深圳市糖尿病预防研究发展状况	92
第二节 深圳市糖尿病诊断研究发展状况	94
第三节 深圳市糖尿病治疗研究发展状况	98
第四章 深圳市糖尿病研究指引	120
第一节 深圳市糖尿病预防研究指引	120
第二节 深圳市糖尿病诊断研究指引	130
第三节 深圳市糖尿病治疗研究指引	131
第五章 深圳市糖尿病研究实施路径.....	156
附 深圳市糖尿病研究课题指南（征集中）	163

前 言

糖尿病，是现今严重威胁人类身心健康的重大慢性疾病之一。糖尿病及其并发症的预防与诊断、治疗与康复，是我国乃至世界临床医学、生物医药及社会管理的研究重点。

在深圳，与糖尿病相关的研发，从基础到临床、从诊断试剂到创新药物，经过多年努力，已积累了一定的成果；但也存在像低端研发重复进行、创新链与产业链相互脱节、官产学研医用整体上结合不紧密等问题。

对于像糖尿病这一类机制复杂的疾病，需要在全市这个层面上统筹规划，集中力量，重点攻克预防与诊断、治疗与药物方面的一些关键技术问题。或者说“统筹规划、集成创新、重点攻关”。

本报告，先是对国内外糖尿病研究现状与发展趋势进行了分析；在此基础上，报告又进一步剖析了深圳市糖尿病研究现状，并尝试探测了深圳市糖尿病研究的优劣势所在；最后，报告对今后几年深圳市糖尿病研究战略、目标、方向和可能的成果给予了粗略的描绘。

本报告，或许可以为政府部门相关领域科技计划的制定，以及与糖尿病有关的产学研医用科研课题立项，提供参考。

欢迎各界人士对本报告批评指正！

第一章 概述

第一节 报告的背景

随着全球经济的发展、生活水平的提高，糖尿病患病率在世界范围内呈上升趋势，成为继心脑血管疾病、肿瘤之后又一大严重危害人类健康的非传染性慢性疾病。

糖尿病主要类型：1 型糖尿病、2 型糖尿病、妊娠期糖尿病以及其他特殊类型的糖尿病。其中，发病以 2 型糖尿病为主，所占比例约为 95%。

糖尿病发病机制复杂，主要是由于人体缺乏胰岛素或人体受体异常所引起的。病症最初表现为体内血糖失控、血糖浓度异常等人体代谢紊乱，进一步发展可以导致糖尿病酮症、心脑血管病变、肾病、眼病以及自主神经病变等并发症。糖尿病属于慢性病，虽然不传染，但需终身治疗和控制，并有一定的遗传倾向。

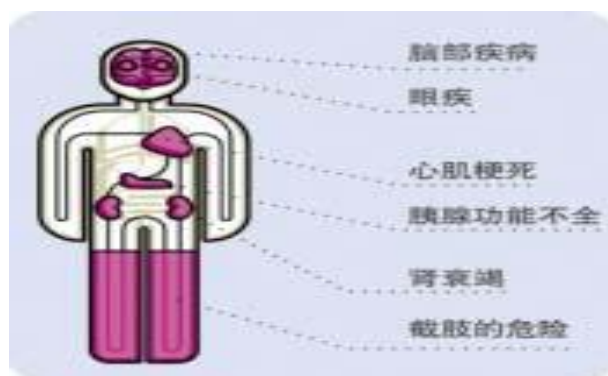


图 1-1 糖尿病对人体器官的伤害

据世界卫生组织统计，糖尿病患者中 15%的合并呼吸系统感染；36%的合并心血管病变，造成心肌梗塞或死亡；36%的合并视网膜病变，造成失明、白内障；50%的合并肾脏病变，造成尿毒症；66%的合并性功能障碍；80%的合并高血压；90%的合并神经病变，造成末梢神经麻木或疼痛；50%的合并四肢病变造成坏疽，导致截肢等严重后果（见图 1-1）。妊娠期间高血糖会增加新生儿畸形、巨大儿和新生儿低血糖发生的危险。

根据国际糖尿病联盟（IDF）2013 年统计，全球糖尿病患者达 3.82 亿人，并有 3.16 亿的糖尿病高危人群（即糖尿病前期患者）；在糖尿病患病人群中，有 1.75 亿（占 46%）没有得到合理诊断；预计到 2035 年，糖尿病患病人数将达 5.92 亿人，糖尿病前期人数将达 4.71 亿。

根据国际糖尿病联盟（IDF）的最新数据，2013 年中国糖尿病患病人数已达 9840 万，居全球首位。在中国成年人中，糖尿病患者占 9.7%，糖尿病前期人群比例更是高达 15.5%，非常高发；同时，糖尿病也是严重危害人民健康的主要杀手（见图 1-2）。广东省的糖尿病患病率高于全国平均水平，18 岁以上成人糖尿病患病率达 13.0%。

糖尿病发病病程长，并发症多。患者医疗费用，无论对于政府还是患者家庭，都是极大的负担。据 2010 年的统计，我国因糖尿病导致的医疗开支达到 1734 亿元人民币，占到

全国医疗总开支的 13% 以上，而病程超过 10 年的患者的医疗费用将占用家庭收入的 22% 以上，严重困扰了社会 and 患者家庭，成为影响我国推动医疗健康事业、构建和谐社会的重大障碍。这些现状使得糖尿病应该也必须成为深圳市疾病防控的重中之重。

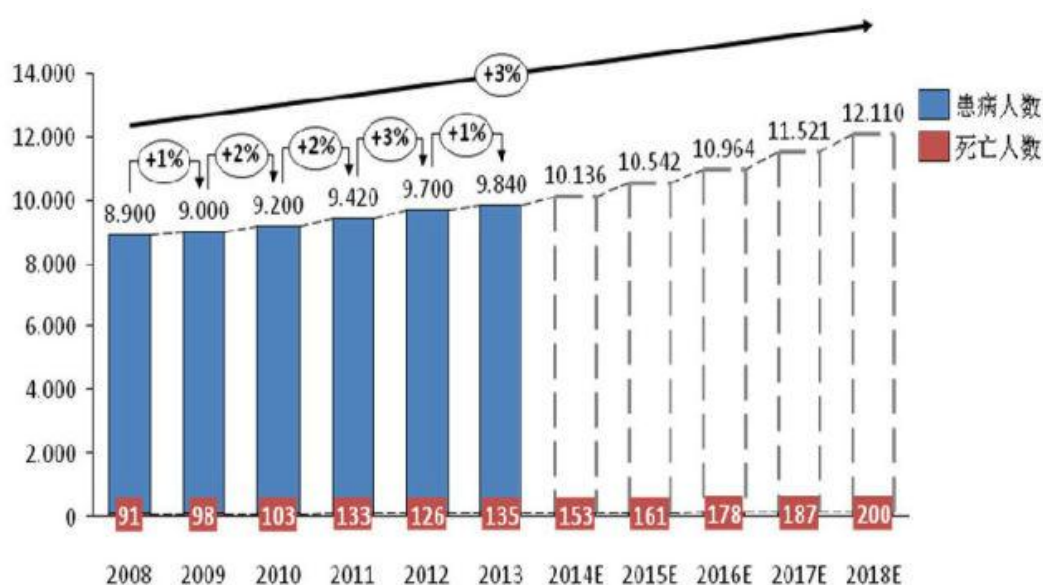


图 1-2 我国未来糖尿病患病人数递增趋势

与此同时，糖尿病也造就了一个巨大的产业。如果包含食品药品、医疗服务、并发症处理、健康管理和日常监测的话，有资料显示，整个与糖尿病相关的产业每年约为 4000 多亿美金的容量。据 IMS Health 统计，仅 2012 年全球糖尿病的药物市场规模就达 424 亿美元，而且每年平均增长率约为 8.2%，在全球药品市场份额中排第四位。我国糖尿病药品

市场规模同样发展迅速。截止到 2013 年，我国糖尿病药品市场规模达 173.77 亿元人民币；预计到 2018 年，我国糖尿病药品市场的规模将接近 300 亿元，而且增速要大大高于全球平均水平（见图 1-3）。

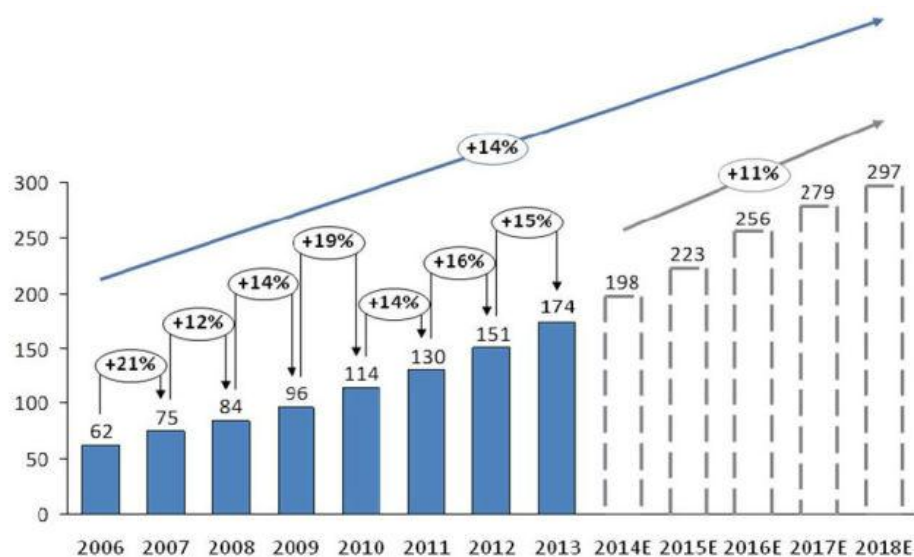


图 1-3 我国糖尿病用药市场规模预测（单位：亿）

我国政府对糖尿病非常重视，中国卫生部、财务部、发改委等联合颁布的《中国慢性病防治规划 2012-2015》拟投入 300 亿进行全国性慢病防治工作，糖尿病是其中最重要的一项。规划目标包括：慢性病防控核心信息人群知晓率达 50% 以上，35 岁以上成人血糖知晓率达到 50%。全民健康生活方式行动覆盖全国 50% 的县（市、区），国家级慢性病综合防控示范区糖尿病患者规范管理率达到 40%，管理人群血糖控制率达到 60%。全国基药目录中糖尿病药品将逐步完善，很多

我国属于糖尿病高发区，重点开拓与糖尿病相关的研发，对于促进深圳生物医药的产业发展具有重要意义。

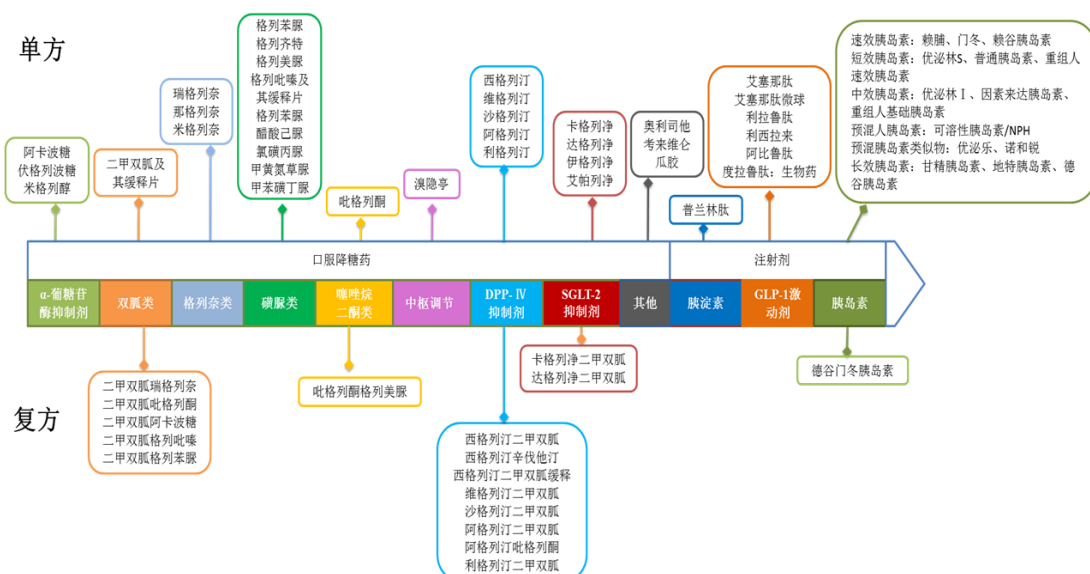


图 1-4 国内外上市糖尿病产品一览图

第二节 报告的范围

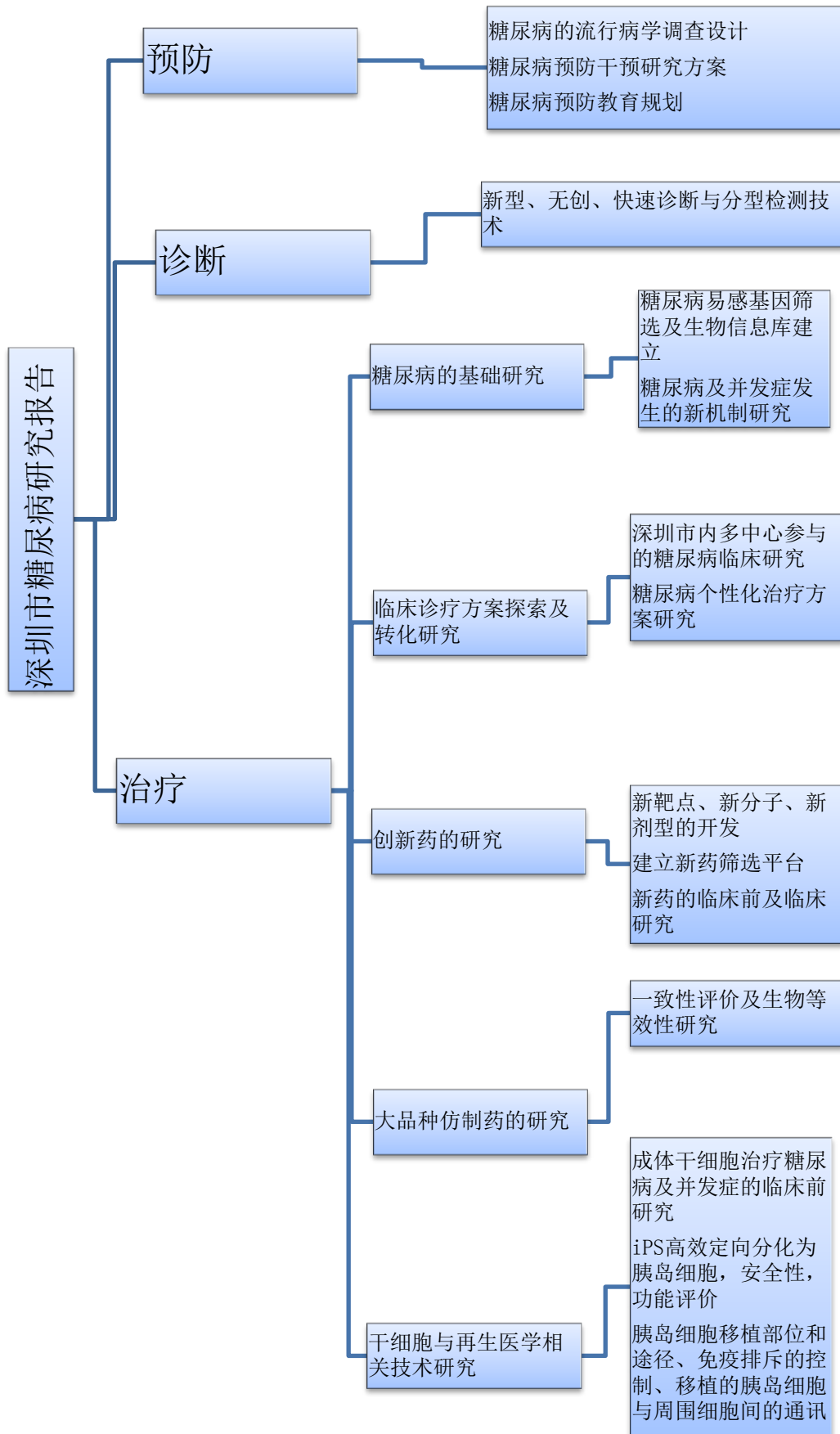
本报告分糖尿病预防研究、糖尿病诊断研究以及糖尿病治疗研究三大模块来具体阐述。

糖尿病预防研究模块，又分为糖尿病流行病学研究和预防教育两部分。如糖尿病人群数据库、糖尿病发病和患病报告系统的建立、糖尿病卫生经济学研究、糖尿病的筛检方案研究、流行病学调查以及糖尿病并发症研究，深圳居民和糖尿病患者营养情况调查、深圳居民糖尿病运动治疗、深圳居

民糖尿病医学营养治疗、深圳居民糖尿病营养教育计划、营养干预效果、糖尿病前期胰岛素抵抗和 β 细胞功能的动态观察等内容。

糖尿病诊断研究模块，围绕糖尿病及其并发症的早期诊断标准和诊断技术展开。

糖尿病治疗研究模块，从糖尿病机理及靶点研究，到临床治疗，再到药物开发及仿制，再到新治疗技术的探索。具体有：与糖尿病相关的基础研究、临床诊疗方案探索及转化研究、创新药研发、大品种仿制药研发、干细胞与再生医学相关技术研究。其中，糖尿病的基础研究内容涉及糖尿病和糖尿病并发症的分子机制；临床诊疗方案探索及转化研究涵盖：糖尿病“个体化”控制诊疗方案与缓解治疗方案，深圳市高血糖危象的现状、诊断与治疗方案研究，糖尿病血管治疗及病重要器官保护治疗方案探索，糖尿病危重病人血糖管理及难治性糖尿病诊断与治疗方案。创新药物研究包含新制剂临床开发和创新药物 I、II、III 期临床研究；大品种仿制药包括大品种仿制药的生物等效性研究、大品种仿制药一致性研究等，天然植物提取物糖尿病药物开发。干细胞与再生医学技术涵盖了干细胞治疗糖尿病研究以及胰岛移植等再生医学的内容。



第二章 国内外糖尿病研究现状与发展趋势

糖尿病发病机制复杂，合并症或并发症共存。糖尿病治疗，一般认为须采取综合防治策略。

糖尿病防治工作目前国内外是如何开展的？无创诊断技术的发展是否有助于糖尿病的早诊、早治？糖尿病机理研究可能在哪些方向有新突破？糖尿病治疗又有哪些新技术新方法？糖尿病新药研发和仿制药研发方向在哪？干细胞和再生医学技术是否能为糖尿病患者带来福音？对这些问题，本章将一一给予阐述。

第一节 国内外糖尿病预防研究现状与发展趋势

糖尿病本身并不可怕，可怕的是，在人们还没有注意到糖尿病危害的时候，糖尿病已经在悄然侵蚀着人们的身体器官。在过去 30 年里，中国人的生活水平和人均寿命均有了很大程度的改善；然而，高脂高热高蛋白食物的摄取、体力活动的日渐、喜烟好酒惯熬夜等不良生活习惯，诱发了糖尿病的高发。

如果没有一套有效的糖尿病干预措施，在不久的将来，我国可能会出现糖尿病并发症大流行，如心血管病疾病、慢性肾脏疾病、眼底血管疾病等。中国糖尿病流行给社会带来的经济压力和健康压力，将是非常惊人的。1993 年，中国糖尿病医疗开支仅 22 亿元；到 2030 年，中国糖尿病医疗开支

预计将达 3600 亿元。糖尿病流行的后果将严重威胁中国的卫生保健系统，必须采取积极的预防策略和行动。

糖尿病预防研究模块，从流行病学调查、糖尿病数据库建设、糖尿病的卫生经济学研究、糖尿病筛查方案研究、糖尿病的并发症及预后评估，以及糖尿病预防教育等方面，介绍国内外糖尿病预防现状。

一、 国内外糖尿病预防研究现状

从上世纪七八十年代起，欧美发达国家糖尿病发病率急剧攀升。在糖尿病预防研究方面，他们积累了丰富的经验。

（一） 糖尿病的流行病学调查

1. 糖尿病的流行病学调查及相关数据库

自 1957 年起，美国就通过国家健康调查（National Health Interview Survey, 简称 NHIS）收集相关信息，进行糖尿病流行病学的调查。国家健康调查，是美国疾控中心下属的国家卫生统计中心（National Center for Health Statistics, 简称 NCHS）持续开展的项目。

该调查以家访问卷的形式进行。参与者抽取方式每十年更新一次。目前采用的是 2006 年制定的，包括 428 个从 50 个州随机选出的采样单元（primary sampling unit, 简称 PSU）。一个采样单元，通常包括一个村镇或者大城市的一个街区。在这一单元内，根据需要随机或者有选择的（即设置筛选条件，如必须有在某年龄段的家庭成员等）抽取 8、12

或 16 个地址进行家庭走访。问卷数据汇总到国家卫生统计中心（NCHS）统一处理。

我国至今未建立覆盖面广、持续进行的糖尿病流行病学调查体系。虽然在某些年份、某些区域开展过此类大型调查，但覆盖面和持续性往往都很局限。

2. 糖尿病的监测和报告系统

我国的糖尿病监测和报告系统至今依然暂缺。全国的疾病报告和监测系统起步较晚。2003 年 SARS 在我国的爆发，暴露了我国在传染病监测和报告制度方面存在的问题。随后，国家卫生部提出建立畅通的疫情信息网络计划。2003 年 11 月，国家疾病监测数据中心机房建成。2004 年 1 月 1 日，基础疫情报告系统正式启动。但这一系统所关注的疾病，仍仅限于各类传染病，并未收录糖尿病等疾病的信息。此外，我国也没有建立全国性的糖尿病监控系统。

返观美国、加拿大等发达国家，都在大规模流行病学调查的基础上，建立起了全国性的糖尿病监控网络，且已连续运转了数十年。这些做法，值得我们学习和借鉴。

3. 糖尿病的卫生经济学研究

在糖尿病卫生经济学研究方面，主要总结如下：

（1）糖尿病卫生经济学评价基本方法

疾病费用研究（cost-of-illness study）：是描述一种疾病对个人、对卫生事业及对社会的影响，其费用包括解决

健康问题直接的和间接的费用。其中，直接花费是用于诊断、治疗、监测、预防和有关特殊情况研究的费用；间接花费是由于不工作、劳动能力丧失、提前退休和死亡造成的劳动力丧失的费用。估计疾病直接花费和间接花费的方法有许多。

费用—效果研究 (cost-of-illness study): 比较达到同样效果的不同成本方案。这是目前应用最多的一种卫生经济评价方法。成本一般是以通用货币单位表示，效果是以某种医疗措施产生的具体结果，如延长患者生命的时间长短、避免发病或死亡的数字。具体分析时将两者联系起来，采用每一医疗效果单位所花费的成本（如延长病人 1 年寿命所花费的治疗成本），或每一单位货币所产生的医疗效果（如花费若干元人民币可以延长病人的生命时间）来表示。它的优点，是可以在不同的医疗措施之间进行比较和决策时，用相对共同的比较单位进行评价。

成本—效用分析 (cost-utility study): 比较旨在达到不同效果的干预（如血糖控制、血压控制等）的效用分析。简单地评价一种医疗服务是否能挽救患者是不够的，还应注意有否后遗症、恢复健康的程度、能否过正常生活或恢复工作，也就是注意进行生活质量的评价。特别要从社会的角度来评价医疗效果，例如一位伏案工作的专业人员和一位长跑运动员均因糖尿病而截肢，所产生的社会效果是大大不同的。在成本—效用分析中，效用是用社会效益来衡量的。

成本—收益分析 (cost-benefit study): 通过采用成本—收益的比率, 比较单一干预的成本—收益。将不同医疗措施的结果用一定方法, 换算为通用货币的方式表示。这样成本和效果均用货币单位表示。在具体比较时, 可直接以成本与效果的差值, 或效益与成本的比值进行。前者可看出某种措施的净效益为正值或负值, 很容易与另一备选医疗措施进行比较和抉择。效益与成本的比值小于 1, 表示效益反较成本小, 如产生的比值愈大, 表示效益愈高。

成本最小化分析 (cost-minimisation study): 适合于当两种卫生措施的效果的效果基本相同时, 评价和寻求最经济的方法。

更多的评价方法不再一一赘述。由于糖尿病是一种涉及多方面费用和后果的慢性疾病, 一些研究者在分析糖尿病费用和后果时, 往往同时采取多种评价方法。如 Gilmer 等分析糖尿病患者的医疗费用与糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平和并发症的关系, 又如 O'Brien 等评价患者 HbA1c 水平与糖尿病并发症的发生率和相应的医疗费用, 就采取了成本—效用、成本—收益等多种评价方法。

糖尿病医疗费用快速递增有多方面的原因, 如临床诊断技术的提高和患者利用医疗设施的增加, 以及新设备、新技术的应用和推广。由于以往对糖尿病并发症重视不够和缺乏相应记录, 易将一些费用归属于其他疾病, 如周围血管病变。

糖尿病对于偶然的病理学上与糖尿病无关的疾病也有影响。例如，对于一个因股骨颈骨折入院的糖尿病患者，其住院费用不同于无糖尿病的同类患者，前者住院时间长，检查项目多，治疗要求也有所不同。

卫生经济评价的重点就是要阐明成本与效果间的效应关系。效率是经济评价的核心。效果可以从病人、医生和社会多角度来衡量。

(2) 糖尿病的社会经济学代价

1999 年世界糖尿病日，世界卫生组织（WHO）和国际糖尿病联合会（IDF）提出的宣传口号是“糖尿病的代价（The Cost of Diabetes）”，旨在引起各国政府和社会各界人士对糖尿病的重视。

糖尿病严重影响人民健康，并给许多国家和人民带来严重经济负担。

例如，1997 年美国用于糖尿病的花费是 980 亿美元，其中 440 亿美元为直接医疗消费，540 亿美元为间接花费。糖尿病患者人均医疗消费是 10071 美元；非糖尿病病人人均医疗花费则为 2699 美元。在美国，糖尿病患者占总人口的 3.8%，直接的医疗花费则占到总医疗支出的 5.8%。在间接花费方面，糖尿病引起的残废花费 371 亿美元，死亡花费约 169 亿美元。18~64 岁的糖尿病患者人均失去了 8.3 个工作日，而无糖尿病的病人则失去 1.7 个工作日。

糖尿病患者的医疗费用，与其血糖控制的好坏有直接关系。

Gilmer 等发现，糖尿病患者的医疗费用与其糖化血红蛋白（HbA1c）水平正相关。当糖化血红蛋白（HbA1c）水平大于 7% 时，每增加 1 个百分点，所耗的医疗费用就显著增加。这同糖尿病并发症相关，特别是糖尿病并发心脏病和高血压。例如，糖化血红蛋白（HbA1c）水平从 6% 上升到 7%，对于不伴有心脏病或高血压的糖尿病患者，病人只需多花费 378 美元的医疗费用；而对于并存心脏病、高血压的糖尿病患者，则需多支出医疗费用 1504 美元。在无并发因素时，这种关系大致为线形关系。随着并存因素的增加，从单一的高血压到高血压、心脏病并存，非线形关系增强。在该范围上限，糖化血红蛋白（HbA1c）水平 10% 相比 9% 者，并有高血压、心脏病者，年人均多支出 4116 美元。

O'Brien 等通过设立“如果-怎样”(what-if) 调查表，来评估糖尿病患者一生中糖化血红蛋白(HbA1c)控制在 6%、8%、10% 和 12% 水平时糖尿病并发症的发生率和相应的医疗费用。结果显示，糖化血红蛋白（HbA1c）控制在 6% 时，背景性视网膜病变、失明、肾功能衰竭、神经性疾病的发生率分别为 22.2%、9.8%、1.4% 和 9.1%，相应的医疗费用为 85697 美元；糖化血红蛋白（HbA1c）控制在 8% 时，这 4 种并发症的发生率为 49.8%、18.2%、8.7% 和 20.8%，医疗费用为 91146

美元；糖化血红蛋白（HbA1c）控制在 10%时，并发症发生率为 95.9%、53.2%、29.0%和 47.2%，医疗费用 120903 美元；糖化血红蛋白（HbA1c）控制在 12%时，这些发生率则分别 99.6%、59.4%、40.2%、74.4%，医疗费用为 132253 美元（见图 2-1，2-2）。

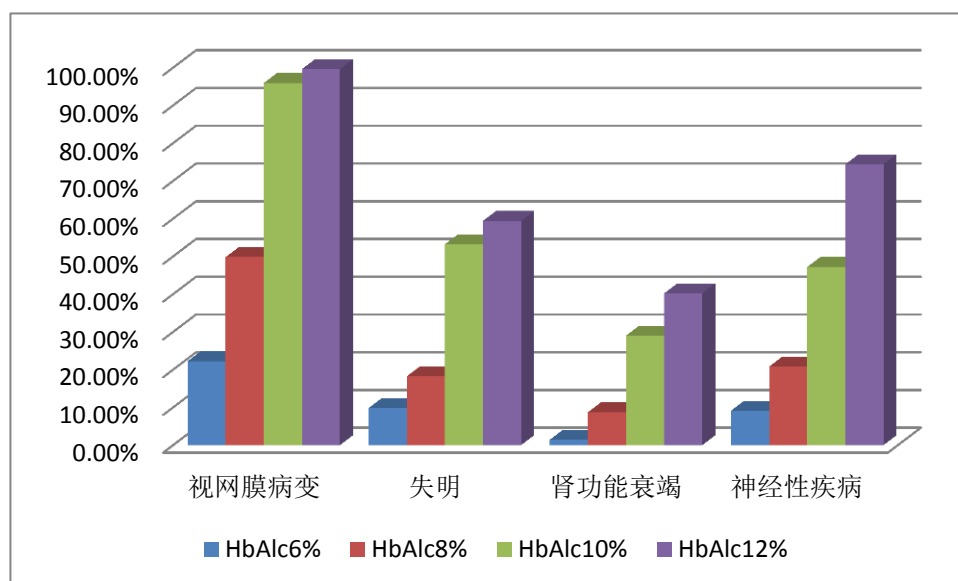


图 2-1 并发症发病率与血糖控制关系

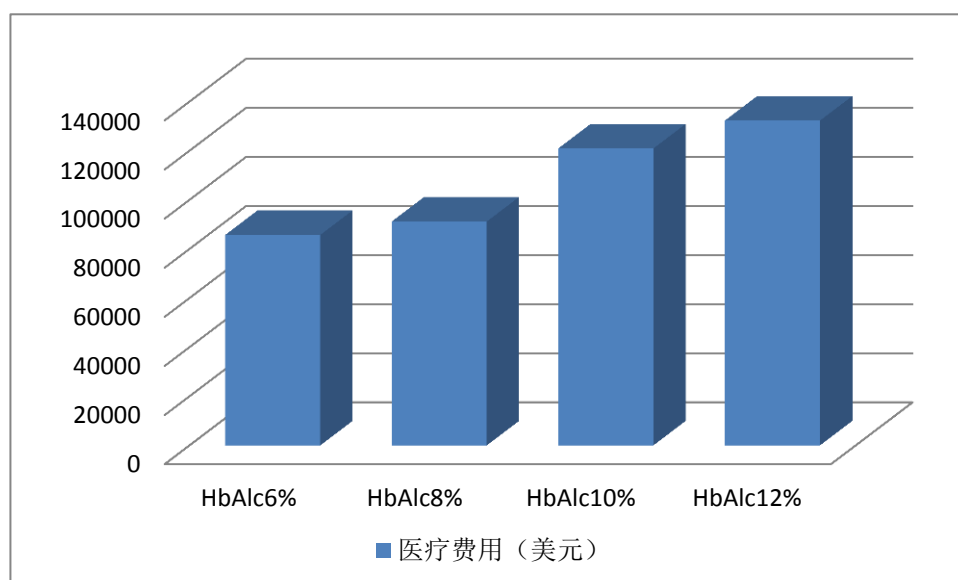


图 2-2: 医疗费用与血糖控制关系

在我国,也有类似的研究。如解放军第306医院对1995~1999年5年内该院收住的948例(1509例次)糖尿病患者进行了分析。年人均住院费用,1995年为2382元,1996年为2767元,1997年为4429元,1998年为4815元,1999年为4847元。以1995年的住院费用为基数,5年后住院费用增长了103.4%。同样,糖尿病也明显增加相关疾病的医疗费用。糖尿病合并脑梗死、冠心病、高血压、胆囊炎和(或)胆结石、上呼吸道感染的人均医疗费用分别为4390元、4837元、3560元、4103元、2285元,而无糖尿病的同类病人住院费用分别为2175元、2079元、1887元、3102元和618元;糖尿病合并上述疾病病人医疗费用,分别是无糖尿病同类疾病病人的2.02倍、2.33倍、1.89倍、1.32倍、3.70倍。

目前我国已有9840万糖尿病患者,居世界各国之首。糖尿病患者医疗费用,对患者家庭及国民经济都有严重影响。研究糖尿病及其并发症防治的同时,有必要加强对糖尿病卫生经济学的研究,为我国糖尿病防控政策制定提供决策依据。

(3) 研究糖尿病卫生经济学的重要性

就目前的医疗水平而言,绝大多数糖尿病患者需要终身治疗。这种终身治疗,不仅依靠药物,还依靠患者及其家庭的积极配合。普及糖尿病相关知识,减少患者对医院和医务人员的依赖,有利于提高糖尿病治疗效果,降低糖尿病医疗陪护开支。

长期的高血糖和慢性并发症，将使糖尿病患者医疗费用急剧上涨。在美国，糖尿病合并微血管病变、大血管病变、同时合并大小血管病变的医疗费用，与无并发症的患者比较，分别增加 1.7 倍、2.0 倍和 3.5 倍。严重的糖尿病并发症可能造成患者丧失劳动能力和生活能力。

然而，一些糖尿病急性并发症原本是可以避免的，一些慢性并发症也是可以预防 and 治疗的。关键在于早诊、早治。美国的糖尿病控制与并发症研究（DCCT）证实，控制好糖尿病患者的血糖，能够使糖尿病神经、肾脏和眼底并发症下降 50%~70%。英国的前瞻性糖尿病研究（UDPES）结果证实，控制好糖尿病患者的血糖，可以明显减少糖尿病微血管并发症；同时，控制好糖尿病患者的血压，可以明显降低糖尿病患者的心血管事件发生率。

糖尿病发病机制十分复杂，糖尿病与多种疾病又相互作用、互为因果。如胰岛素抵抗是造成肥胖、2 型糖尿病、高血压、心脑血管疾病等基础因素；而肥胖又可以引起胰岛素抵抗和糖代谢异常，脂代谢异常又可以加重糖尿病和胰岛素抵抗，促使动脉硬化。因此，对糖尿病及伴有糖尿病并发症的患者，要采取综合防治策略。

对糖尿病患者，共同关怀（shared care）十分重要。应该让糖尿病患者得到多学科合作的医院服务。这种服务可

以尽早发现糖尿病并发症，提高医疗和科研的效益，并减少患者医疗费用。

4. 糖尿病的并发症研究

糖尿病在国际上被广泛重视，一方面是因为世界范围内显著攀升的高发病率，另一方面是因为并发症多且危害性大。

糖尿病的并发症，一般分急性并发症和慢性并发症两大类。急性并发症主要包括：糖尿病酮症酸中毒和糖尿病高渗非酮症昏迷；慢性并发症主要包括：大血管（如心血管、脑血管、肾血管和四肢大血管）、微血管（如糖尿病肾病和糖尿病视网膜病变）和神经病变（如自主神经和躯体神经等）等。

糖尿病并发症所累及的脏器有：足（足部坏疽、截肢）、肾（肾功能衰竭、尿毒症）、眼（模糊不清、失明）、脑（脑血管病变）、心脏、皮肤等。

（1）糖尿病足研究

糖尿病足是由于糖尿病患者周围神经病变与外周血管疾病合并所引起的足部软组织及骨关节系统的破坏与畸形。

糖尿病足的进一步发展会引发一系列足部问题，从轻度的神经症状到严重的溃疡、感染、血管疾病、夏科氏(Charcot)关节病和神经病变性骨折。糖尿病足通常属于动脉血管系统的疾病，患者由于高血糖的影响，下肢血管硬化，易形成血栓，造成血管闭塞，支端神经损伤，而“足”离心脏最远，

闭塞现象最严重，从而引发水肿、发黑、腐烂、坏死，形成坏疽。通过积极控制血糖，可以降低糖尿病足的发病风险。

定期开展糖尿病足筛检，及时识别处在足溃疡状态的糖尿病患者，是发现早期糖尿病足的良好办法。检查内容主要包括：单纤维细丝或里德尔-席法特(Riedel-Siefert)刻度音叉的检查；神经病变症状的检查，如刺痛感、痛觉和触觉有否减退或丧失，以及/或者局部缺血性血管病变，如运动诱发的腓肠肌痛或冰冻足；神经病变体征的检查，如热足、爪状脚趾、硬皮、动脉搏动减弱和静脉肿胀，以及/或者周围血管病，如脚冷、皮肤发亮变薄、搏动消失或皮下组织萎缩；必要时，可以结合采取多普勒超声图和血管图的检查。

(2) 糖尿病肾病研究

糖尿病肾病是糖尿病全身微血管病性合并症。成因是肾脏血流动力学异常肾小球滤过率(GFR)升高，高血糖造成的代谢异常导致肾小球基底膜(GBR)增厚和细胞外基质累积、高血压、血管活性物质代谢异常等。

糖尿病肾病进一步发展可导致终末期肾脏病。目前，糖尿病肾病已成为终末期肾脏病的第二大诱因，仅次于各种肾小球肾炎这一诱因。由于复杂的代谢紊乱，糖尿病肾病一旦发展到终末期肾脏病，治疗起来往往比其他肾脏疾病更加棘手。对1型糖尿病病人，糖尿病肾病多在糖尿病起病后10-15年里发生；对2型糖尿病病人，糖尿病肾病发生时间则相对

要短，具体期限与糖尿病患者的年龄、合并的其他基础疾病等因素有关。

为预防糖尿病肾病，糖尿病患者要定期检查血压、尿白蛋白排泄率，还应该规律性地检测糖化血红蛋白、血清肌酐和血脂。所有患 5 年以上和 12 岁以上的 1 型糖尿病，以及所有的 2 型糖尿病病人都还应该定期测定尿白蛋白排泄率，每年至少一次，直到 70 岁。白蛋白排泄率增高($>20 \mu\text{g}/\text{min}$)的糖尿病患者，至少每 6 个月要检查一次尿中微白蛋白。如有明显的临床症状，应该更频繁地检测。临床期糖尿病肾病应该测定肌酐廓清率，每年至少一次；如有异常临床指征，还应该更频繁的测定。

研究结果显示，通过严格地血糖控制，可以使早期肾病（微白蛋白尿症）趋向稳定，甚至能够减缓或停止发展到明显的临床型肾病。

（3）糖尿病眼病研究

几乎所有的眼病都可能发生在糖尿病患者身上。如眼底血管瘤、眼底出血、泪囊炎、青光眼、白内障、玻璃体浑浊、视神经萎缩、黄斑变性、视网膜脱落。糖尿病患者发生这些眼病的几率明显高于非糖尿病人群。

糖尿病视网膜病变是糖尿病微血管病的后果。据统计，糖尿病病程在 10 年左右的 50%会出现视网膜病变；糖尿病病

程在 15 年以上的出现该病变的达 80%。糖尿病病情越重、年龄越大，视网膜病变发病的几率就越大。

糖尿病引起的白内障占到白内障患者总数的 60%之多，而且一般都需要手术治疗。动物实验证实，高血糖在体内和体外实验均可导致白内障。

糖尿病会致使供应眼睑神经的小血管缺血。另外，一些糖尿病患者还会出现眼球运动神经麻痹、眼外肌运动障碍和复视。

患 1 型糖尿病的儿童和青少年应该进行眼病筛查。未发现视网膜病变的，每年要检查一次眼底；如发现视网膜病变，要增加每年检查眼底的次数。血糖长期控制不佳或伴有肾病的，要更频繁地检查眼底。妊娠糖尿病患者，在妊娠过程中，每 3 个月须检查一次眼底。2 型糖尿病患者在刚诊断为糖尿病时就应该检查眼底，因为在刚诊断为 2 型糖尿病的患者中有 10~28%的存在视网膜病变。最近研究表明，2 型糖尿病确诊时未发现视网膜病变的，可以安全地等待 4 年，直到下一次检查视网膜；如果发现视网膜病变，则应该每年或半年检查一次眼底视网膜。

糖尿病视网膜病变检测项目：裸眼的视力、白内障、眼底等。有条件的可以进行视网膜照像检查，其优点是能永久性保留客观记录，留给今后专家判读和评价。

筛检发现以下情况之一的，应尽可能提早由眼科专家作进一步评价：前驱期增殖性视网膜病变；波及视班的非增殖性视网膜病变、导致出血或视力减退；在视班的一个园盘直径范围内出现含无机盐渗出液，伴有或无视力丧失；非增殖性视网膜病变，但不波及视斑合并大的环状的含无机盐渗出物；增殖性视网膜病变。

美国糖尿病学会推荐的筛查方案：

- A. 2 型糖尿病患者一旦糖尿病诊断建立，应该在较短的时间内进行首次视网膜检查。
- B. 如果进行扩瞳，用眼底镜检查。以后应该每年重复检查一次。
- C. 如果能聘请到 7 视野立体照片的熟练判读者判定未发现患视网膜病，那么病人 4 年内可不必重复检查视网膜。但是，要对此病人给予适当的医学照顾，并且进行随访。4 年后，再检查时，仍然需要用立体照相术或扩瞳眼底镜检查，每年一次。
- D. 血糖平均值 $>280\text{mg/dl}$ 或并发蛋白尿的糖尿病患者，不管采用什么检查方法，都应该每年检查一次视网膜。
- E. 2 型糖尿病患者，应该检查眼内压力，并检查视神经和视野，以便确定是否存在开放角青光眼。青光眼不及时治疗，则会导致严重的视力损害。采用裂隙灯的透镜检查，可以判断白内障是否存在。

(4) 糖尿病神经病变研究

糖尿病神经病变是最常见的慢性并发症。糖尿病神经病变临床表现为远端对称性感觉运动性多发神经病变、自主神经病变、急性疼痛性神经病变和脑神经病变。

糖尿病神经病变可累及中枢神经及周围神经，以后者尤为常见。其中远端感觉神经病变最常见，约占所有糖尿病神经病变的 50%以上。无论 1 型糖尿病或 2 型糖尿病，并发神经病变几率与病程长短及高血糖严重性相关。病程长的病患中，一般约有 50%并发神经病变。

糖尿病神经病变筛查，可采用美国密西根大学与英国皇家福瑞医院联合研究开发的方案。

常规检查赤脚。远端感觉神经的简易筛检程序：

- A. 检查足部有无皮肤干燥，脚毛或趾甲有无异常，有无并趾或感染。
- B. 检查大拇趾背部正常震动感觉的等级，震动感觉是否减低或缺失。
- C. 正常踝关节反射的等级，反射是否减低或消失。

(二) 糖尿病预防干预研究

1. 基于肠道微生物的糖尿病预防干预研究

对糖尿病及其并发症的预防研究尤其重要。有研究表明，糖尿病与人肠道微生物的构成和功能显著相关。

华大基因研究院对 2 型糖尿病开展了大规模疾病对照组研究 (Case-control study)。通过对 368 例中国 2 型糖尿病患者和正常对照组人群的肠道微生物样本进行测序分析,发现约 60,000 个基因标志物与 2 型糖尿病相关,其中的 50 个基因标志物可作为 2 型糖尿病的诊断指标。对肠道微生物功能分析发现,疾病组样本往往处于肠道菌群失调的状态,在丁酸盐合成类细菌上呈现出明显的缺失,却又存在部分病原菌,同时硫酸盐还原和抗氧化应激类的微生物明显富集。这一结果发表在 2012 年的 Nature 杂志上。

瑞典研究者 2013 年针对欧洲人群进行的研究,进一步支持了华大基因研究院上述研究结果。

华大基因研究院还在疾病动物模型上,开展益生菌、传统中医药食材对肠道微生物构成和功能的影响研究。

华大基因研究院的研究显示,在 2 型糖尿病发病过程中,基于个体遗传背景的原因比例不到一半,更大一部分患者是因为环境因素导致发病的。在应用层面,疾病的基因组学研究所发现的危险基因通常稳定性高,不易受饮食、性别、年龄和药物的影响,使得这些危险基因较难成为糖尿病的干预靶点。而人肠道微生物却具有可控性强、易干预的特点,是相当有前景的干预手段之一。

2. 胰岛素抵抗和 β 细胞功能研究

胰岛素抵抗与 β 细胞功能紊乱密切相关。 β 细胞功能缺陷，通常会减少胰岛素的分泌，使血糖升高。治疗胰岛素抵抗必须保护 β 细胞功能。这是控制 2 型糖尿病血糖升高中的两个重要环节。

最新研究显示，游离脂肪酸和胰岛素抵抗之间的关系密切。游离脂肪酸在 2 型糖尿病患者中往往偏高，之后这些游离脂肪酸有可能进入到 β 细胞，造成 β 细胞的损伤，从而引起胰岛素抵抗。换言之，通过游离脂肪酸的作用，胰岛素抵抗和 β 细胞功能紊乱共同造成了 2 型糖尿病的发生。因此，对糖尿病前期或高危人群进行胰岛素抵抗和 β 细胞功能的动态观察研究，对预防 2 型糖尿病显得十分重要。肌肉里的游离脂肪酸或者甘油三酯的含量，现在已经是一个非常重要的胰岛素抵抗的检测指标。

（三） 糖尿病预防教育

事实上，一些西方国家早就意识到了糖尿病教育与管理的重要性，并实施了一系列的尝试。如美国早在 1986 年就成立了“糖尿病教育者认证机构”；在加拿大，申请人通过糖尿病教育部的考试可以获得“认证糖尿病教育者”头衔；在澳大利亚，阿尔弗雷德王子医院糖尿病中心是“国际糖尿病联盟”的培训中心，病人就诊一般先由糖尿病教育护士接诊，进行评估、资料处理、定期授课；在我国香港，糖尿病

教育已开展了 20 多年，由糖尿病科护士负责对所有糖尿病患者进行教育。

根据来自第 70 届美国糖尿病学会年会的信息，以社区为基础的生活方式干预能够降低糖尿病患者的体重和血糖。实验分两对照组进行，一组以集体方式接受 6 个月减重课程，每月一次例会，会议上研究者鼓励他们改变生活习惯，每周运动 180 分钟，课程由社区健康工作者教授，并有营养师指导；另一组常规护理，但受试者在参与期间接受 2 次营养师咨询，每个季度会收到一份以生活干预为主题的新闻资讯。结果显示社区方式的干预更有利于糖尿病患者病情的改善。

欧洲糖尿病研究委员会下设的糖尿病教育研究小组，在 2008 年进行了一项研究。研究结果表明，通过实施团队教育可以明确改善糖尿病患者状况。糖尿病教育工作计划，主要实施的是一个基本的标准水平教育。实施团队中至少包括一个糖尿病专家、一个糖尿病教育者和一些糖尿病患者。这类项目中有一个结构化的患者教育的课程。还有更高级别的教育标准，如作为糖尿病中心，至少需要两名糖尿病专家、两名糖尿病教育者及更多的糖尿病患者。针对不同的对象，糖尿病中心有不同的培训课程。每一个培训的小组要对他们的培训结果进行年度总结，并报告一些考核指标情况，如糖化血红蛋白、发生严重并发症的病例等。

欧洲糖尿病研究委员会推广的糖尿病相关教育课程，有治疗 2 型糖尿病和 1 型糖尿病方面的，也有治疗高血压和健康饮食习惯等方面的。

自 1995 年起，在欧洲范围内，欧洲糖尿病研究委员会开展了 2 型糖尿病并发症教育。每个国家糖尿病教育内容略有差异。欧洲糖尿病研究委员会还特别设置了一个项目，被称为糖尿病评估指数，是糖尿病患者对教育内容进行打分。评分结果显示，丹麦的糖尿病教育方案最受患者欢迎。

随着互联网时代的到来，通过网站、手机、可穿戴电子设备等搭建起糖尿病综合防控教育网络，已是一种新趋势。我国这方面的资源仍相当匮乏。搜索国内与糖尿病教育相关的网站，能发现的寥寥无几。中国医学会糖尿病学分会和礼来公司合作建设了糖尿病教育网站，该网站只对专业人士开放，目前尚不能惠及糖尿病患者、患者家属等。

二、 糖尿病预防的发展趋势

国内外糖尿病预防的总体趋势是：预防和控制为主，降低糖尿病发病率，减轻或延缓糖尿病并发症发生；采取以社区为主的综合防治措施，提高糖尿病人自我管理技能，对可控的危险因素进行干预，探索更有效的预后及治疗方法，提高患者的生存质量。

国际上糖尿病治疗最新理念是：“全面考量、综合治理”。即在降低血糖的同时，还要综合考虑低血糖风险、心血管风

险、体重控制、肝肾安全、经济成本等方面。未来糖尿病防治将考虑防治的各个环节，生活方式干预、药物治疗等多管齐下。

国内外实践表明，控制糖尿病最有效的方法是：开展以社区健康促进，并以控制危险因素为基础的综合防治。社区慢性病管理要实施“防治统一、个体与群体并重、宏观与微观结合”的策略。强调慢性病防治的一级预防，以群体为基础制定防治策略，实施个体化的管理，使社区慢性病预防和干预的工作前移。建立和健全相应的绩效考核机制，对提高糖尿病社区管理的质量有积极意义。基于社区的定期回访和开放式的交流，能使每个病人理解接受治疗方案，减少并发症，提高生活质量。通过健康教育，能训练糖尿病人的自我管理能力和提高对治疗指标的控制，降低医疗费用。

三、 糖尿病预防现状与趋势小结

表 2-1 糖尿病的预防领域现状与趋势总结

相关内容		发展现状	发展趋势
糖 尿 病 的 流 行 病 学 调 查	糖尿病的流行病学调查及相关数据库	发达国家普遍展开相关调查,我国仍没有全国性的持续的糖尿病的流行病学调查。	预防和控制为主,降低糖尿病发病率,减轻或延缓糖尿病并发症的发生;
	糖尿病的监测和报告系统	美国或加拿大等国家则都已经在大规模流行病学调查的基础上,建立起了全国性的糖尿病监控网络,我国尚无。	
	糖尿病的卫生经	目前已经形成以下基本方法:	采取以社区为

	济学研究	费用—效果研究 成本—效用分析 成本—收益分析 成本最小化分析	主的综合防治措施, 针对可以改变的危险因素进行干预, 探索更有效的预后及治疗方法, 提高人们的生存质量
	糖尿病的并发症研究	目前已经形成了针对糖尿病各类并发症的一些筛查方案。	
糖 尿 病 预 防 干 预 研 究	基于肠道微生物的研究	肠道微生态检测被证明可作为 2 型糖尿病的诊断指标, 而且肠道为生物可控性强、易干预的特点使其成为相当有前景的干预手段	
	胰岛素抵抗和 beta- 细胞功能研究	对糖尿病前期或高危人群进行胰岛素抵抗(甘油三酯含量检测)和 beta 细胞功能的动态观察来进行 2 型糖尿病的预防	
糖尿病的预防教育		糖尿病教育在西方已经广泛开展, 在我国没有普及, 而互联网时代的到来为糖尿病教育创造了机会。	

第二节 国内外糖尿病诊断研究现状与发展趋势

全球糖尿病患者人数众多, 但诊疗率仍较低, 存在“50%定律”。即有半数人不知到自己患糖尿病, 即患者中只有半数人被诊断; 被诊断的患者中, 只有一半接受了一定程度的治疗, 其中的一半接受了良好的治疗; 最终, 达到预期疗效的患者只有 6.25%。而在发展中国家, 达到预期疗效的患者还不到 3.2%。

在临床中，糖尿病患者无任何症状。如果不进行血糖测量，很难分辨并确诊糖尿病患者。临床出现症状时，一般已经有了糖尿病慢性并发症。

根治糖尿病，目前还无有效手段。治疗糖尿病，主要是控制患者的血糖浓度，预防或减轻并发症的发生。因此，人体血糖浓度的测量，对糖尿病预防和治疗具有十分积极的意义。血糖浓度的测量，主要通过血糖自我检测系统来完成。通过对血糖浓度进行日常监控，可以缓解和遏止糖尿病病情的发展，并防止糖尿病并发症，节省医疗开支。

目前，大多数自我监控血糖仪采用有创取血样的方法，如微创血糖检测方法。检测结果虽然准确，但有创对糖尿病患者是不利的，因为糖尿病患者的伤口极易感染，痊愈极难。无创血糖仪主要是通过监测人体唾液、泪液、汗液和组织液等中的葡萄糖浓度。以色列、德国及英国等国家都在研发无创血糖仪，由于技术复杂，目前仍未有成熟的产品上市。

发展无创、可穿戴甚至带服务的血糖诊断仪，还有糖尿病及其并发症的早期诊断技术，是全球糖尿病诊断产业的发展趋势。

一、 国内外糖尿病诊断的技术现状

（一） 现行血糖诊断技术

2012年9月24日，卫生部发布了强制性卫生行业标准《糖尿病筛查和诊断》。该标准自2013年3月1日起施行。

此标准明确要求通过科学办法预防和诊断糖尿病，并首次提出高危人群标准和开展青少年筛查。标准指出，在青少年和儿童中，随着超重或肥胖人群的增多，2 型糖尿病患病率大大提高，且明显高于 1 型糖尿病患病率。因此推荐，对糖尿病高危人群的筛查，宜从 10 岁开始，加强对儿童和青少年的关注。标准推荐将静脉血浆葡萄糖作为测定和报告血糖水平的标准，不推荐使用采毛细血管血样测得的血糖值作为糖尿病的诊断指标。

目前测量血糖的方法按采样不同分三类：有创生化血糖检测、微创血糖检测和无创血糖检测。

有创生化血糖检测和微创血糖检测两方法技术成熟、结果可靠，是测量血糖的主要方法。但这两种方法采血，或抽血放血或扎针取血，一是造成疼痛，二是可能带来感染，从而限制糖尿病患者血糖检测频率，有可能满足不了血糖监测要求。

目前，无创伤血糖检测方法有：(1)光学和辐射方法；(2)反向离子电渗分析法；(3)液体提取法；(4)代谢热整合法；(5)超声波法；(6)电磁波法；(7)阻抗谱法。其中，光学方法和反向离子电渗分析法研究的比较多。

美国 Cygnus 公司基于反离子电渗分析法，研制了一款葡萄糖手表 (Glucowatch)，2001 年通过美国 FDA 认证获准上市，实现了真正意义上的体外无创血糖监测。但当皮肤温

度过高、皮肤出汗等情况下，使用该产品，监测结果不再准确有效。此外，长期佩戴该款“手表”，由于微电流长时间作用于皮肤，会造成局部皮肤损伤（如刺痒、起泡、红肿、疼痛等）。

另外，近红外无创血糖检测技术，也是目前研究的热点。随着相关技术难点的攻克，近红外检测技术有可能实现无创血糖的“绿色测量”。

总体来说，无创血糖检测是血糖检测发展的趋势，也是实时自测血糖的可行方案。对无创血糖检测方法的研发，虽然取得了一定的成绩，但离真正意义上的临床应用还有一段距离。

（二） 糖尿病及并发症早期风险诊断技术

依据 2012 年美国糖尿病协会 ADA 糖尿病诊疗指南，糖尿病的诊断标准如下所示：

表 2-2 糖尿病诊断标准

1. 糖化血红蛋白 $HbA1c \geq 6.5\%$ 。试验应使用经过 NGSP 认证，且由 DCCT 试验标化的方法在实验室测定*。

或

2. FPG $\geq 126\text{mg/dl}$ (7.0mmol/L)。空腹指禁食至少 8 小时*。

或

3. OGTT 2h PG $\geq 200\text{mg/dl}$ (11.1mmol/L)。试验应按照世界卫生组织 (WHO) 的标准进行，用 75g 无水葡萄糖溶于水中作为糖负荷*。

或

4. 患者有高血糖症状或高血糖危象，随机血糖 $\geq 200\text{mg/dl}$ (11.1mmol/L)。

* 如果没有明确的高血糖，标准 1~3 应通过重复检测来确定诊断。

多年来，糖尿病诊断都是以血糖（PG）为标准，包括空腹血糖（FPG）、口服 75g 葡萄糖耐量试验（OGTT2hPG）。

2009 年，由美国糖尿病协会（ADA）、国际糖尿病联合会（IDF）和欧洲糖尿病研究协会（EASD）组成的国际专家委员会建议将糖化血红蛋白（HbA1c）用于糖尿病的诊断。这项建议最终于 2010 年获得通过。

标准的糖化血红蛋白（HbA1c）诊断试验，采用美国国家糖化血红蛋白标准化计划（NGSP）授权方法进行测定，并由北美糖尿病控制和并发症试验（DCCT）进行追踪和标化。

流行病学数据显示，糖化血红蛋白（HbA1c）与视网膜病变风险之间的关系，类似于 FPG、OGTT2hPG 与视网膜病变风险之间的关系。相比之下，糖化血红蛋白（HbA1c）检测方法更有优势，如方便（不禁食）、分析前稳定性好、应激和生病期间的波动小。但是，HbA1c 检测成本高，在发展中国家和地区使用不易普及。此外，对于一些贫血和血红蛋白疾病患者，HbA1c 检测结果无法反映实际血糖。某些红细胞更新速度异常的情况下（如妊娠、溶血性贫血和铁缺乏症），糖尿病诊断就必须使用血糖标准。

目前，糖尿病诊断的血糖标准（FPG 和 OGTT2hPG）仍然有效。像 FPG 与 OGTT2hPG 彼此并非完全吻合一样，HbA1c 与以血糖为基础的测试也非完全一致。美国全国健康和营养调查（NHANES）显示，相对以 $FPG \geq 126\text{mg/dl}$ (7.0mmol/L) 为标

准进行筛查,以 $\text{HbA1c} \geq 6.5\%$ 为标准进行筛查,糖尿病患者人数将减少三分之一。至于这一缺点,随着 HbA1c 试验的实用性增强是可以弥补的。

在我国,虽然倾向将 HbA1c 作为糖尿病高危人群筛查和糖尿病诊断的方法,然而在我国推广采用 HbA1c 诊断糖尿病的条件尚不成熟。一方面,该检测方法的标准化程度不够;另一方面,测定 HbA1c 的仪器和质量控制也不能满足诊断标准要求;再有,国际上采用的糖尿病诊断标准($\text{HbA1c} \geq 6.5\%$)是否适合中国人群中,尚待确认。

在正常人与糖尿病人群之间,还有一类中间人群。此类人群的血糖,虽未达到糖尿病诊断标准,却高于正常水平。这种情况包括:空腹血糖受损(IFG),如 FPG 值区间: $100 \sim 125\text{mg/dL}$ ($5.6 \sim 6.9\text{mmol/L}$);或糖耐量减低(IGT),如 OGTT2hPG 值区间: $140 \sim 199\text{mg/dL}$ ($7.8 \sim 11.0\text{mmol/L}$)。应当指出,世界卫生组织(WHO)和其他一些糖尿病组织认为,空腹血糖受损(IFG),FPG 值区间应为: $110 \sim 125\text{mg/dL}$ ($6.1 \sim 6.9\text{mmol/L}$)。

根据 2010 年中国 2 型糖尿病防治指南,空腹血糖受损(IFG)指:空腹血糖 $6.1 \sim 6.9\text{mmol/L}$,OGTT2hPG $< 7.8\text{mmol/L}$ 。

空腹血糖受损(IFG)和/或糖耐量减低(IGT),又被称为糖尿病前期,表示未来的糖尿病风险较高。IFG 和 IGT 本身不应该被视为临床实体,而应视为糖尿病和心血管疾病

(CVD)的危险因素。IFG 和 IGT 与肥胖(尤其是腹部或内脏型肥胖)、高甘油三酯、低/高密度脂蛋白胆固醇、高血脂和高血压都有关系。

几项前瞻性研究,使用 HbA1c 来预测糖尿病的进展。其结果显示,HbA1c 和糖尿病风险持续强相关。纳入 16 项队列的系统性回顾(n=44,203),平均随访 5.6 年后发现:HbA1c 在 5.5%~6.0%,5 年的糖尿病风险增加 9%~25%;HbA1c 在 6.0%~6.5%,5 年的糖尿病风险增加 25%~50%,比 HbA1c 在 5.0%时的糖尿病风险高了 20 倍。一项针对非糖尿病成人的研究结果显示,HbA1c 在预测未来糖尿病风险方面优于空腹血糖。其他分析表明,HbA1c=5.7%的糖尿病发生风险,接近 DPP(糖尿病预防计划)的中高危者的糖尿病发生风险。

因此,HbA1c 在 5.7%~6.4%的人群,被视为未来糖尿病高风险人群是合理的,可简称为糖尿病前期。对于 IFG 和 IGT 者,如果 HbA1c 在 5.7%~6.4%,糖尿病和心血管疾病发生风险已经升高,医生应给予有效的干预措施。随着 HbA1c 的增加,糖尿病风险会随之不成比例的升高。因此,对于那些 HbA1c>6.0%的糖尿病高危人群,应加强干预和随访。

表 2-3 糖尿病前期的分类

FPG 100~125 mg/dL (5.6~6.9mmol/L) (即 IFG)
或 OGTT 2hPG 140~199mg/dL (7.8~11.0mmol/L) (即 IGT)
或 HbA1c 5.7%~6.4%

空腹血糖受损（IFG）或糖耐量减低（IGT）人群转化为糖尿病的危险性是正常人的 100 倍。据 2007 年上海糖尿病调查显示：新诊断的糖尿病患病率仅为 4.9%，而糖耐量损害者却高达 11.7%。有研究表明，每年有 7%~11% 的糖尿病前期者会转变成糖尿病患者，即成为 2 型糖尿病的候补队员。目前，中国糖尿病患病率为 9.7%，患者总人数超过 9000 万；IFG 或 IGT 发生率 >15%，人数 14800 万，其中 60.7% 的人并不知晓。我国糖耐量损害者人数远超过糖尿病患者人数，更说明糖尿病前期干预的重要性。

防治糖耐量受损，重在早期干预。IFG 或 IGT 不仅是糖尿病的高危人群，脑血管疾病（cerebrovascular disease, CVD）的危险性亦明显升高。遏制糖尿病，须从防治 IFG 或 IGT 着手。美国糖尿病协会（ADA）建议：糖尿病的治疗不应该等到糖尿病并发症出现才开始，应该在普通人群中大量筛查，早期发现糖尿病。在糖尿病早期进行治疗，效果会更明显，医疗成本也更低。美国内分泌学会与美国临床内分泌学专家协会也联合声明：糖尿病前期阶段，高血糖的损伤已经存在，应尽早进行糖尿病前期的诊断与管理。

根据国内外近年来开展的研究，通过生活方式干预，3 年后 IGT 者的糖尿病发病率为 58%；同时，血压、体重亦较前明显下降。而未经任何干预措施的 IGT 者，其糖尿病发病率则高达 68%。由此可见，行为干预不仅可预防糖尿病，也

可减轻心脑血管病变的危险。我国的“大庆试验”揭示了在 IGT 人群中行为干预的积极意义：42%的人，在饮食控制和身体锻炼的干预下，6 年后 2 型糖尿病得到抑制和逆转。对糖尿病前期人群持续 6 年的生活干预，14 年后其糖尿病发病率下降 43%。因此，对 IGT 人群，采取针对性的干预措施，有助于逆转 IGT，降低 IGT 发展为糖尿病的风险，减少脑血管疾病（CVD）的发生。

然而，传统的糖尿病检测有很大的局限性。根据 DECODE 的研究，在 1517 例糖尿病病人检测试验中，同时满足 WHO 靠空腹血糖葡萄糖试验和餐后 2 小时血糖葡萄糖试验而检出的糖尿病病人仅为 28%。单纯靠空腹血糖葡萄糖试验异常而检出的糖尿病病人仅为 40%。单纯靠餐后 2 小时血糖葡萄糖试验异常而检出的糖尿病病人仅为 31%。

多项研究表明，采用空腹血糖检测对 IGT 敏感度不高；即使降低判断标准，也很难到 IGT 筛查目的。HbA1c 适用于糖尿病的诊断及预后治疗评估，而对于糖代谢异常人群的筛查表现却不尽人意。这表明，HbA1c 检测不能很好筛查 IGT 等早期代谢异常人群。因此，研发不需空腹的无创检测方法，在体检人群中进行糖尿病大规模筛查，是非常有必要的。

不需空腹的无创检测方法，有法国的 eZscan 糖尿病早期检测系统（人体生物刺激反馈仪）。该产品，2-3 分钟可出检测结果，准确率高达 90%，已通过美国 FDA、中国 SFDA、

欧洲 CE 等权威认证。国内已有 700 多家医疗机构，使用 eZscan 开展糖尿病早期检测。

eZscan 是汗腺胞囊纤维测试评估技术的应用：早期的糖尿病和胰岛素抵抗，引发末梢神经病变和纤维化，进而导致汗腺改变，即汗液成分改变。根据这一机理，eZscan 利用反向离子分析法的原理，通过分析汗液中氯离子密度、电化学参数的变化、PH 值的变化等，可以早期发现胰岛素抵抗、糖尿病及并发症的发病风险。

二、 国内外糖尿病诊断研究趋势

（一） 我国糖尿病诊断领域市场趋势

我国是世界上糖尿病患者最多的国家。未来五年，国内血糖监测系统市场将保持 20% 以上的增速。主要驱动因素有：

1. 血糖仪渗透率的提高

我国糖尿病患者中，血糖监测系统仅覆盖约 20% 的患者，与欧美发达国家高达 90% 以上渗透率相比相距甚远。随着居民对糖尿病认知水平和支付能力的提高，未来我国血糖仪渗透率还有很大的提升空间。

2. 单台血糖仪消耗试条量的提升

我国单台血糖仪年均消耗的试条量约为 100 条左右，相当于一周测两次。与欧美发达国家相比，我国单台血糖仪年均试条消耗量明显偏低，如美国单台血糖仪年均消耗试条数为 400 条，连俄罗斯单台血糖仪年平均消耗试条量也有 200

条。血糖较为稳定的患者一周需要测两次；病情更重的患者则需要更频繁地测试血糖，严格控制血糖，以防并发症的出现。随着患者控制血糖及预防并发症意识的加强，未来我国单台血糖仪消耗试条量还有提升空间。

3. 患者认识的提高及医保制度的改进

我国血糖仪消耗试条量偏低，表面上看，是因为患者保健意识薄弱，测试血糖的主动性不强，过于依赖医生；从更深层次的原因来看，可能是因为试条消耗还未纳入我国医保报销范围。在未来几年里，随着糖尿病患者的增加、糖尿病教育的普及、诊疗率的提升，以及糖尿病强化治疗方案的推广，血糖监测系统需求量仍将会持续高增长。

(二) 糖尿病诊断领域技术开发方向

1. 1 型和 2 型糖尿病的分型诊断

依据 1997 年和 2003 年糖尿病诊断和分型专家委员会的报告，2009 年美国糖尿病协会(ADA)对糖尿病的诊断和分型再次予以界定，并将糖尿病分为四大类：1 型糖尿病、2 型糖尿病、其他特殊类型糖尿病和妊娠期糖尿病。

1 型糖尿病 (Type I diabetes mellitus, T1DM) 是自身抗体破坏胰岛细胞等使胰岛素合成和分泌减少而引起，常见于儿童和青年患者，其患病率约占总糖尿病病例的 10%。

2 型糖尿病 (Type II diabetes mellitus, T2DM) 是机体对胰岛素抵抗 (主要表现为高胰岛素血症，葡萄糖利用率

降低)和胰岛素分泌不足而引起,多在 35-40 岁之后发病,占糖尿病患者 90%以上。

在 2 型糖尿病患者中,有一部分胰岛 β 细胞呈进行性损害,最终需使用胰岛素控制血糖,被称为成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)。在临床 2 型糖尿病中,LADA 所占比例各国报道不一,如 1.7%~37.9%。LADA 从初诊到发展为胰岛素依赖的时间不一,平均为 3~5 年。因此,2 型糖尿病患者经运动、饮食、长期口服药物综合治疗效果不佳者,通过测定其胰岛自身抗体,将有助于早期发现 LADA,保护 β 细胞功能、延缓病情发展。

近年实验研究表明,在传统的 1 型和 2 型糖尿病分型基础上,出现了分型越来越细的倾向,使用的指标也越来越多。

血清中是否存在胰岛自身抗体,是区别 1 型糖尿病和 2 型糖尿病的主要标志物。胰岛相关抗体是指一组针对胰岛细胞抗原成分的血清自身抗体的总称,这些自身抗体主要包括胰岛细胞抗体(islet cell antibodies, ICA)、胰岛素抗体(insulin autoantibodies, IAA)、谷氨酸脱羧酶抗体(glutamic acid decarboxylase antibodies, GADA)、蛋白酪氨酸磷酸酶抗体(IA-2A)等。目前已有大量研究证实联合筛查这些抗体对指导糖尿病临床正确分型和用药、预测 β 细胞功能衰竭以早期保护残存的细胞功能、在高危人群中筛查 1 型糖尿病以及预测治疗的疗效具有重要的意义。

测定胰岛相关自身抗体的方法包括：免疫组化法、放射免疫分析法、酶联免疫吸附试验、免疫印迹法和蛋白芯片法等。其中，免疫组化法具有准确度高、特异性强、重复性好且直观的特点，但操作繁琐耗时。放射免疫法较早应用于胰岛自身抗体的测定，是一种十分经典的方法，具有较高的灵敏性和特异性。酶联免疫吸附试验是应用较成熟的一种方法，可得到较可靠的结果。放射免疫法和酶联免疫法存在检测较费时、报告周期较长、不能联合测定、放射污染等不足。三联蛋白芯片法联合检测胰岛自身抗体可以弥补以上不足，但其灵敏度有待提高。免疫印迹法用于胰岛素自身抗体的测定，检测简便，可同时测定几种自身抗体，特异性好，但灵敏度有待提高。因此发展准确快速、灵敏特异、并可以同时测定多指标的新技术和新方法非常必需。

2. 高标准糖化血红蛋白 HbA1c 测定方法的研究

血糖值，一直是诊断糖尿病的重要标准。然而，采用点血糖值作为糖尿病诊断指标有以下不足：（1）血糖值分布频率在大多数人群中呈单峰状。即使在糖尿病高危 Pima 印第安人群中，双峰分布特性也不明显。因此，血糖切点的科学性受到质疑。（2）糖尿病是慢性高血糖状态，而 FPG 和 2HPG 只是特定时间点的血糖水平，无法客观反映慢性高血糖状态。

（3）日内与日间的血糖波动、血糖检测的标准化、标本处理（室温下存放 14 h 使血糖值降低 3-10mg/dl）或 OGTT 前

准备不当等，均会影响 FPG 或 OGTT 的可重复性。(4) 2HPG 受胰岛素抵抗和餐后胰岛素高峰延迟的影响，导致无法准确反映餐后血糖高峰。(5) FPG 和 2HPG 相关性不强，依据上述指标诊断糖尿病，临床结果不尽一致。(6) OGTT 诊断效率不高。有资料显示，FPG 为 7.8-8.0mmol/L 的人群接受 OGTT 后，仍有 19%无法被诊断为糖尿病。g、升糖激素在应激状态下会导致血糖升高，当机体恢复生理状态时，血糖可降至正常。

基于 FPG 的测定，1999 年至 2002 年美国成年人的糖尿病患病率达 9.3%，有 30%的人群没有被诊断出糖尿病；美国国家健康与营养检查调查结果显示，基于 FPG 和 OTGG 测定，2005 年至 2006 年，20 岁以上人群糖尿病患病率为 12.9%，有 40%（1600 万人）的人群没有被诊断出糖尿病。

糖尿病的诊疗理念，由关注是否出现高血糖状态，到关注是否有糖尿病并发症的发生，发生了根本性的改变。糖尿病并发症，是糖尿病致残和早亡的主要原因。糖尿病并发症的发生发展与血糖控制直接相关。正确评估血糖水平是解决问题的关键所在。而葡萄糖测定所反映的即刻人体血糖水平，无法满足临床需求。因此，探寻能真实反映血糖水平的检测指标成为学界关注的焦点问题。

大量流行病学研究结果表明，糖尿病及其并发症的发生发展取决于患者体内蛋白长期的糖基化状态。测定血液中糖化血红蛋白，葡萄糖与血红蛋白经非酶促结合反应形成的化

合物，是评估这种糖基化状态的有效方法。糖化血红蛋白含量，主要取决于血糖浓度、血糖与血红蛋白的接触时间等，可以反映测定前 120d 的平均血糖水平。糖化血红蛋白是一类化合物的总称，其中糖化血红蛋白 A1c(hemoglobin A1c)为主要组成成分，占糖化血红蛋白的 60%。临床定量测定和应用的是 HbA1c 或“相当于 HbA1c”结果。

HbA1c 既是反映中长期血糖水平控制的金标准，也是国际专家委员会、WHO 推荐的糖尿病诊断、筛查标准。与血糖相比，HbA1c 具有生物学变异性小、不易受血糖波动影响、无需空腹或特定时间取血等特点。此外，研究揭示，对 2 型糖尿病患者干预治疗后，每降低 1%浓度的 HbA1c，即意味着分别降低 37%、43%、21%、14%及 12%的微血管并发症、周围血管疾病、糖尿病相关死亡率、心肌梗死及中风的风险率。因此，监测 HbA1c 对降低和预防糖尿病并发症具有重要意义。

测定 HbA1c 的方法有几十种之多，可分为两大类：一类是基于糖化与非糖化血红蛋白所带电荷不同，如离子交换色谱法；另一类是基于糖化与非糖化血红蛋白的结构不同，如免疫法、亲和层析法等。不同方法采用的原理不同，所测组分不同。如：离子交换色谱法测定 HbA1c，亲和层析法测定糖化血红蛋白。由于糖化血红蛋白的标准化工作，目前所有糖化血红蛋白的测定方法均以 HbA1c 或“相当于 HbA1c”报告结果。

与国际先进水平相比,我国的 HbA1c 测定质量还有一定差距。为提高 HbA1c 测定质量,卫生部临床检验中心组织了室间质量评价计划。参加到该计划的实验室数量逐年增加,2000 年时仅有 20 余家,2007 年有 257 家,2012 年则达到 800 家;各实验室测定质量也有了稳步提升,最初实验室间变异系数为 20%~30%,2007 年为 10%~20%,2011 年为 6%~9%。经过多年努力,建立了国际公认的高效液相色谱串联质谱 HbA1c 测定的参考方法,为标准物质定值;研制出了 HbA1c 国家一级标准物质。这两项工作的完成,对 HbA1c 测定结果的量值溯源,提高 HbA1c 检测结果的一致性、可比性,有重要作用。

在 2011 年 11 月发布的新版《中国 2 型糖尿病防治指南》中,糖尿病的诊断仍采用 WHO1999 年推荐的标准,即以血糖(葡萄糖)作为评价的指标。HbA1c 只做为糖尿病血糖控制标准。未将 HbA1c 列入诊断标准,原因有二:其一,WHO 提出的诊断切点(HbA1c=6.5%)是否适用于中国人群有待验证;其二,我国 HbA1c 测定标准化程度不够。

2011 年中国糖化血红蛋白教育计划对全国部分省、市的调查结果显示:一方面实验室 HbA1C 测定结果参考范围参差不齐。581 家医学中心 HbA1c 报告参考范围为 4%~6%左右,但有一部分却相差很大,低限为 3%~10%,高限为 5%~20%;另一方面临床应用需要有质量的 HbA1C 测定结果,在

对 1632 名临床医师的调查中，有 70.2% 的医师使用 HbA1c 诊断糖尿病。

针对此况，国家相关部门正陆续出台相关政策及措施，以提高 HbA1c 测定质量。2011 年 6 月，国家食品药品监督管理局组织制定《糖化血红蛋白分析仪》医药行业标准，现已通过专家二审讨论。2011 年 10 月，卫生部临床检验标准委员会讨论通过《糖化血红蛋白实验室测定指南》卫生行业标准。

3. 血糖仪检测研究发展方向

血糖仪检测发展方向：免调码、小型智能化、动态血糖监测、无创血糖监测。免调码血糖仪，免去了由于血糖试纸批次更换而需要手工输入条码的步骤，使用将变得简便。动态血糖监测，可以实现个体化的数据采集，有助于患者的精准治疗。无创血糖监测，目前仍未有成熟的产品上市。

免调码型血糖仪：不同批号试条之间存在着差异，使用不同批号试纸测试血糖，需要根据试纸上的密码对血糖仪进行校准。当操作者密码输入错误或者忘记输入密码，可能导致错误的血糖测试结果。据统计，密码输入错误的发生频率约 16%；在老年糖尿病患者人群中，错误发生的频率更高。2006 年，拜耳公司推出第一款免调码血糖仪——拜安捷血糖仪。其后，三诺和鱼跃医疗也推出了自己的免调码血糖仪。

小型智能化：血糖仪体积的小型化，方便随身携带，实现随时随地的测试。另外，借助移动互联网技术，利用手机、平板电脑等移动设备，可以将实时检测结果存储到云端，方便医生及自我监控。典型产品如：三诺生物的“糖护士”、以色列 LabStyle Innovations 公司的 Dario 手机血糖监护仪。

动态血糖监测 (CGM)：动态血糖检测主要通过患者在皮下植入传感器（通常在腹部或者手臂位置），透过体液持续监测血糖波动值。CGM 可以给出患者血糖浓度时间曲线。根据曲线走势，患者可以采取相应控制措施。典型产品如：美敦力和德康医疗的产品。动态血糖监测的精确度低于实现传统血糖仪（直接通过血液来监测血糖水平）的，短期内仍无法替代传统血糖仪。

无创血糖检测：如前所说，由于技术等的限制，此方面目前尚未有成熟产品上市。据报道，谷歌公司 GoogleX 实验室正在开发的一款隐形眼镜，可以对糖尿病眼泪中的糖分进行监测。另外，微软也启动了葡萄糖感应隐形眼镜项目。荷兰 NovioSense 公司也在研发一款类似的内置眼内的传感器产品，可远程检测眼内葡萄糖水平。以色列 OrSense 公司在测试基于光谱技术的无创监测系统。美敦力公司根据离子电渗析技术原理，开发出了 MiniMed 无损伤血糖仪，佩戴在手臂上，可连续测定病人血糖读数。

综上，研发无创、可穿戴、可服务的糖尿病及其并发症早期诊断技术与产品，是糖尿病诊断产业的发展趋势。

三、 糖尿病诊断领域研究现状与趋势小结

表 2-4 糖尿病的诊断相关领域现状与趋势小结

相关内容	现状	趋势
血糖测量方法	有创生化血糖测量方法（技术成熟） 微创血糖检测方法（技术成熟，目前最常用） 无创血糖检测方法（研发热点，科研攻关阶段，主要是基于光学方法和反向离子电渗分析法的无创血糖检测方法，特别是近红外无创血糖检测技术）	免调码 小型智能化动态血糖监测 无创血糖监测
诊断标准	目前采用空腹血糖、糖耐试验血糖、糖化血红蛋白相结合的方式，但国际上诊断标准尚不统一，每种检测方案对于糖尿病高危预警都有缺陷。基于点测验的血糖测试数据波动大，而糖化血红蛋白检测受到检测技术和相关标准的限制，且不适用部分人群。	提高 HbA1c 测定的准确性，明确相关标准
分型技术	分型依据：胰岛相关自身抗体的测定 检测方法：主要包括免疫组化法、放射免疫分析法、酶联免疫吸附试验、免疫印迹法和蛋白芯片法等，其中免疫印迹法最为常用。	准确快速、灵敏特异、并可以同时测定多指标的新技术和新方法

第三节 国内外糖尿病治疗研究现状与发展趋势

一、 糖尿病基础研究

对糖尿病发生机理的研究，主要集中在核受体、糖脂代谢稳态调节等方面。

（一） 国内外糖尿病基础研究现状

1. 核受体相关研究

最新研究发现，在糖脂代谢的稳态调节中，核受体发挥了重要的作用。一些核受体(称为“代谢性核受体”)与胰岛素敏感性、脂肪发生，以及与胰岛 β 细胞内胰岛素分泌有密切关系。核受体可能是连接糖脂代谢调节的桥梁。

这些核受体包括：雌激素受体(NR3A, ER α 和 ER β)、过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)、肝 X 受体(LXRs)、胆汁酸受体(FXR)等。

2. “蛋白分子网络对话”等机制研究

传统的分子生物学聚焦单一信号通路，难于揭示核受体及其相关分子网络之间、各器官之间糖脂代谢的内在联系，影响对疾病的防治。

比如，PPAR γ 激动剂 TZD，虽然能有效地降低血糖，改善胰岛素的敏感性，但却导致水肿和心衰。这是因为 PPAR γ 激动剂激活了肾小管的水通道，导致水重吸收增加。因此，明确“核受体和相关蛋白分子网络对话”及“器官之间对话”非常重要。

另外，糖脂代谢在代谢紊乱病人中往往同时出现。纠正其中一个代谢紊乱，可以消除另外一种代谢紊乱。这说明，糖脂代谢紊乱之间存在内在联系。要认识糖脂代谢稳态调节，研发针对糖脂代谢紊乱的双靶点药物，就必须弄清“糖脂对话”机制。

3. “代谢稳态”调节研究

临床上一些糖尿病患者，即使血糖、血脂控制得很好，依然有发生并发症(比如糖尿病肾病、眼病)的可能。因此，对糖尿病患者，血糖、血脂指标之外，还要研究与并发症发生相关的其他指标。即必须研究清楚糖脂在全身的“代谢稳态”调节。

营养过剩、肥胖基因等因素，是否影响代谢性核受体与相关分子间对话、器官间对话和糖脂对话(三个对话)，是否导致糖脂代谢稳态(二个稳态)失衡，是否诱导代谢性炎症的产生而影响代谢性疾病的发生发展(一个中心)。这些问题，是糖脂代谢紊乱疾病研究的前沿课题，也是糖脂代谢紊乱疾病新药研发的重要理论基础。

4. 胰岛细胞功能损伤机制研究

对2型糖尿病，目前还没有完全搞清楚其胰岛细胞功能受损的机理。

临床发现，2型糖尿病患者经治疗血糖恢复正常， β 细胞功能也随着恢复。这提示2型糖尿病持久的高血糖会直接损害 β 细胞功能。这一现象称为葡萄糖毒性作用。

采用高血糖大鼠模型实验显示，用根皮苷(phlorizin)降低血糖后，大鼠胰岛素分泌和胰岛素作用完全恢复正常。可见葡萄糖毒性与2型糖尿病胰岛素分泌紊乱有密切关系。

针对 β 细胞的治疗，是未来糖尿病防治的重要方向。

(二) 国内外糖尿病基础研究趋势

国际上，代谢疾病发病机制研究的热点：

1. 代谢性核受体与糖脂代谢稳态调控研究

人体中 48 种核受体，广泛参与了机体的糖脂代谢调节。大量研究表明，核受体在细胞核内起转录调控作用，为转录因子。

过去，研究糖代谢和脂代谢，往往只关注糖、脂代谢特异表型，而忽视了糖脂代谢的内在联系。

在代谢紊乱病人身上，如糖尿病患者，糖代谢紊乱与脂代谢紊乱往往同生同灭。这说明两种代谢紊乱之间是有内在联系的。因此弄清糖脂代谢之间的对话机制，对认识代谢稳态调节、发现能同时作用于糖脂代谢稳态通路的双向靶点药物具有重要的意义。

2. 胃肠稳态与糖脂代谢的调控研究

胃旁路手术，是目前治疗肥胖及相关糖脂代谢紊乱的有效方法。这提示，在肥胖及相关糖脂代谢紊乱症中，胃肠道起着重要的作用。

由于胃旁路手术具有一定的风险，美国 NIH 建议，对伴有糖尿病等并发症的肥胖患者（BMI \geq 40），方行此手术。

根据最新研究，胃旁路手术减肥，并不仅仅是通过减少人体对食物的摄取和吸收，来改善糖脂代谢；而可能是通过

改变胃肠道的内分泌网络和肠道菌群，重塑机体能量代谢平衡状态，来改善糖脂代谢的。

3. 新活性多肽/蛋白质研究

以胰岛素为主的多肽类药物，是治疗糖尿病药物中疗效较好的一类。与小分子化学药相比，多肽类药物在体内不易结存，副作用小，更为安全。

多肽类药物，像长效胰岛素、短效胰岛素、预混胰岛素、中效胰岛素等，以及利拉鲁肽（Liraglutide）和艾塞那肽（Exenatide）。利拉鲁肽，如诺和力（Victoza），是胰高糖素样多肽-1 (GLP-1) 类似物；艾塞那肽是 39 肽的肠促胰岛素激动剂。

已发现的活性肽，仅有几十种，只占肽类的 1% 至 1%。探索新的活性多肽，对于更全面地了解糖尿病，解决人类健康无疑具有深远的理论和实际意义。

4. 炎症细胞在糖尿病发病中的作用研究

炎症细胞，特别是单核细胞、淋巴 T 细胞，在肥胖及糖尿病中的作用已多有报道。炎性细胞内的各类代谢分子，调控着炎性细胞的功能。即改变炎症细胞糖代谢及核酸代谢，可以调节炎症细胞功能，并进而调节糖尿病的发生发展。

5. 内皮细胞在糖尿病发病中的作用研究

内皮细胞介导的血管增殖、代谢器官的血流供应、及内皮细胞对葡萄糖及胰岛素的通透性是糖尿病发生发展的主

要因素之一。内皮细胞的多种信号传导都对上述功能具有调控功能。未来,可侧重于通过改变内皮细胞的信号传导,进而改变内皮功能,来研究内皮细胞如何调控糖尿病的发生发展。

6. 糖酵解在糖尿病发病中的作用研究

代谢器官,包括骨骼肌、脂肪及肝脏对葡萄糖的酵解,在血糖及血脂的调控中起着重要作用。使用组织特异性敲除小鼠,敲除与葡萄糖酵解相关的酶,可用来研究各代谢组织糖酵解对糖尿病发病的影响。

(三) 糖尿病基础研究现状与趋势小结

表 2-5 糖尿病基础研究现状与趋势小结

糖尿病基础研究	相关研究方向
研究现状	糖尿病发生的细胞和分子机制尚不清楚,目前临床仍缺乏有效的、针对性的阻止糖尿病及其并发症发生发展的手段和药物
研究热点	<ul style="list-style-type: none"> ✧ 核受体相关研究 ✧ “蛋白分子网络对话”与“器官之间对话”“糖脂对话”机制 ✧ “代谢稳态”调节 ✧ 炎症反应过程与糖脂代谢紊乱
研究趋势	<ul style="list-style-type: none"> ✧ 代谢性核受体在糖、脂代谢稳态的调控 ✧ 胃肠稳态与糖脂代谢的调控 ✧ 新活性多肽/蛋白质对糖脂代谢的影响 ✧ 炎症因子参与糖脂代谢紊乱 ✧ 内皮细胞功能与胰岛素抵抗 ✧ 糖酵解关键酶调控与全身性胰岛素敏感性的关系

二、 糖尿病临床诊疗方案探索及转化研究

糖尿病治疗常用的两种方法，使用药物降糖和注射胰岛素，并不能根治糖尿病。

（一） 糖尿病临床诊疗方案探索与转化研究现状

糖尿病的主要临床症状，为多饮、多尿、多食和体重下降（“三多一少”），以及因持续的高血糖所引起的多器官的损害、功能异常或衰竭。

1 型糖尿病，表现为胰岛素分泌显著下降或缺失，一般认为，是因为自身免疫系统破坏胰岛 β 细胞所引起的。患者起病突然，发病年龄通常小于 30 岁，多饮、多尿、多食和消瘦症状明显，终身需依赖胰岛素治疗。

2 型糖尿病，表现为胰岛 β 细胞功能缺陷或胰岛素抵抗，所导致的胰岛素分泌减少或胰岛素调控葡萄糖代谢能力的下降，或两者同时存在。患者早期症状不明显，常见于中老年人，仅有轻度乏力、口渴，以肥胖者居多。

1. 目前临床治疗方案已取得一定成果

针对 2 型糖尿病，有了一些安全降糖的新方法。这些治疗方法，是使血糖接近正常水平，预防并发症的发生发展。除了降糖外，治疗方案还需要能够有效地延缓 β 细胞的功能。

2. 降糖药物根据个体异质性而效果不同

由于 2 型糖尿病发病过程中存在的自然异质性，不同个体对药物的反应可能显著不同。

(二) 糖尿病临床诊疗方案探索与转化研究发展趋势

1. 预防或延缓 β 细胞功能丧失的治疗方案

目前的治疗方法，能否预防或延缓 β 细胞功能的丧失，尚需深入研究。

2. 新的糖尿病及并发症治疗方案探索

30 年前，Asmal 和 Marble 曾讲到：近 30 年虽然糖尿病口服降糖药唾手可得，但是它们在糖尿病治疗中的作用及作用的精确模式还没有被充分认识，并存在争议。

今天，对于 2 型糖尿病的发病机制有了很大的了解，对糖尿病药物作用的模式也有了很大的理解，如何合理有效地利用现有治疗方案依然是个问题。

未来 30 年，希望出现新的理论和治疗手段，以减少 2 型糖尿病的危害。不仅通过药物或者非药物联合更有效地治疗 2 型糖尿病，更要通过预防和发现新的治疗方法直接作用糖尿病并发症。

(三) 糖尿病临床诊疗研究现状与趋势小结

表 2-6 糖尿病的临床诊疗相关领域现状与趋势小结

糖尿病临床诊疗	方案
目前主要诊疗方法	降糖药物，胰岛素注射
诊疗方案发展趋势	预防或者延缓 β 细胞功能丧失的治疗方案

	药物或者非药物联合治疗策略
	个体化治疗

三、 糖尿病创新药物研究

全球糖尿病药物市场，目前被诺和诺德、礼来等少数几家医药巨头垄断。医药巨头们，在各细分品种里，拥有很高的品牌知名度和领导地位。

针对机体胰岛素缺乏，治疗糖尿病的方式有：补充外源性胰岛素、改善胰岛素抵抗和保护胰岛 β 细胞等。

其他类糖尿病药物，有磺脲类、双胍类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂类、肠促胰岛素类等。其中，口服降糖药因为价格便宜、使用方便，一直占据市场主导地位。近年来，注射剂类降糖药逐渐与口服类降糖药平分秋色。

糖尿病创新药物研究，从胰岛素新制剂到新作用机制的降糖药，如 GLP-1 类似物、DPP-IV 抑制剂和 SGLT-2 抑制剂，都已取得很大进步。

（一） 国内外创新药物研究现状

1. 胰岛素新制剂研究

胰岛素注射剂的开发，趋向于开发长效型制剂。如礼来公司开发的基础胰岛素类似物 LY2605541（1 次 / 日），诺和诺德公司开发的门冬胰岛素制剂 FIAsp（NN218，1 次或 2 次 / 日），赛诺菲公司开发的甘精胰岛素 U300（1 次 / 日）。

非注射途径的胰岛素也有研发。如 2014 年 6 月 28 日获得 FDA 批准上市的 Afrezza (人胰岛素吸入粉), 由美国 Mannkind 公司开发。

经口给药、处于开发阶段的胰岛素药, 有诺和诺德处于 I 期临床阶段的 1 型糖尿病口服胰岛素 NN1953 和 2 型糖尿病口服胰岛素 NN1954, Biodel 公司处于 I 期临床阶段的 1 型糖尿病舌下给药胰岛素 VIAtab, Oramed 公司处于 II 期临床阶段的口服胰岛素胶囊。

处于探索中的其他胰岛素制剂, 如 MDRNA 公司的胰岛素鼻喷剂(insulin nasal spray), CPEX Pharmaceuticals 公司的 Nasulin(重组胰岛素鼻腔给药制剂), Dermisonics 的胰岛素(经皮给药制剂)。

这些胰岛素新制剂如能开发成功, 将会大大提高用药的便利性, 大大提高使用的依从性。

开发非侵入性(non-invasive)胰岛素制剂的挑战, 在于既要保证与注射剂相当的疗效, 又要保证合理的生物利用度。

2. 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 及其类似物研究

近年来, 胃肠激素多肽类药物, 如胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide 1, GLP-1)及其类似物, 在糖尿病治疗上受到广泛关注。

胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 治疗糖尿病患者, 通过多路径作用。一方面, GLP-1 可通过刺激胰岛素分泌、抑制胰高

血糖素分泌及胃排空来降低血糖；另一方面，GLP-1 还能通过作用下丘脑，抑制食欲，促进 2 型糖尿病患者体重降低。再有，在动物实验中发现，GLP-1 还能减缓 β 细胞凋亡，促进 β 细胞再生。

2 型糖尿病患者，中晚期往往出现进行性胰岛 β 细胞凋亡。常用的口服降糖药，可以稳定血糖，却无法抑制 β 细胞的凋亡。当然，GLP-1 在人体上是否也能像在动物实验中表现的那样促进 β 细胞再生，尚需进一步临床验证。

美国 FDA 已批准四种 GLP-1 类药物，分别是百泌达 (Byetta, 艾塞那肽注射液)、Bydureon (艾塞那肽长效注射液)，用于治疗 2 型糖尿病；Victoza (利拉鲁肽注射液)，适用于与饮食和运动进行联合治疗，以改善 2 型糖尿病成年患者的血糖控制情况，或与常用口服降糖药联合使用；Tanzeum (Albiglutide)，每周 1 次用于治疗成人 2 型糖尿病患者。其中 Bydureon (艾塞那肽长效注射液) 和 Victoza (利拉鲁肽注射液) 已在我国上市。

此外，赛诺菲的 GLP-1 激动剂 Lixisenatide (AVE0010) 也在欧洲和日本获得批准上市。

3. DPP-IV 抑制剂研究

DPP-IV 抑制剂，能抑制 DPP-IV 活性，防止肠促胰岛素失活。其作用机制，包括促进葡萄糖刺激的胰岛素分泌、抑制餐后胰高血糖素分泌、延缓肠排空和抑制食欲。

被批准上市的 DPP-IV 抑制剂,如西格列汀、沙格列汀、利拉利汀,阿格列汀,维格列汀等。DPP-IV 抑制剂,每日 1 次或 2 次用药。

目前,默沙东开发的 Omarigliptin(MK-3102),每周 1 次治疗 2 型糖尿病,处在临床 III 期试验中。武田和 Furiex 制药联合开发的 SYR-472(trelagliptin succinate),每周 1 次口服治疗 2 型糖尿病。

4. 钠-葡萄糖协同转运蛋白(SGLT)研究

钠-葡萄糖协同转运蛋白(SGLT),是一类葡萄糖转运蛋白家族。SGLT 有两种亚型,分布于小肠黏膜上的被命名为 SGLT1,分布于肾小管细胞上的被命名为 SGLT2。

SGLT2 负责肾脏葡萄糖的重吸收。而 SGLT-2 抑制剂(格列净类药物)能通过抑制 SGLT2,使肾小管中的葡萄糖不能顺利重吸收进入血液,只能随尿液排出,从而降低血糖浓度。

2013 年 3 月,FDA 批准了第一个 SGLT2 抑制剂——杨森制药的 Invokana (Canagliflozin,卡格列净)上市。2014 年 1 月,阿斯利康和百时美施贵宝合作开发的达格列净(Dapagliflozin)终于获得 FDA 批准;该产品在欧洲的批准相对于美国更为顺利,欧洲医药管理局(EMA)于 2012 年 4 月批准达格列净(Dapagliflozin)上市。2014 年 5 月和 8 月,勃林格殷格翰和礼来合作开发的 Empagliflozin(依帕列

净, BI10773) 获得欧盟 EMEA 和美国 FDA 批准上市, 口服用于治疗成人 2 型糖尿病。

5. 针对糖尿病并发症的 PKC 抑制剂研究

在糖尿病视网膜病变和糖尿病肾病中, PKC β 和 α 的重要作用, 最早由哈佛大学乔斯林糖尿病中心的研究主任 George King 教授及其研究课题组发现。

George King 教授等研究证明, 抑制 PKC β 可显著改善糖尿病的肾脏和视网膜病变。

随后的研究进一步证明, 糖尿病引起 PKC β 的异常升高, 导致血管内皮生长因子 (VEGF) 过度分泌及信号通路异常亢进, 使眼部和肾脏血流量异常, 产生大量炎性因子, 引起血管渗透, 最终导致糖尿病视网膜病变和肾病。

通过阻止 PKC 特别是 PKC β 和 α , 可抑制高血糖诱导甘油二酯 (DAG) 升高信号, 有效治疗各种糖尿病并发症。比如可以防止血管内皮生长因子 (VEGF) 和炎症反应等引起的血管渗漏, 治疗糖尿病视网膜病变; 可以修复肾小球渗漏, 治疗糖尿病性肾病。

PKC 抑制剂开发的难点在于: 只对选定的 PKC 同工酶高效抑制, 对其它的 PKC 同工酶不抑制, 并且基本不抑制其它蛋白激酶。这样才能保证 PKC 抑制剂的高效性和安全性。

PKC 至少有三类上十种同工酶, 彼此结构相近, 但生物作用却不同。

世界上许多医药巨头都曾或正在开发 PKC 抑制剂，但少有理想结果。只有礼来和诺华公司的 PKC 抑制剂开发，进入临床试验阶段。礼来的 PKC 抑制剂 ruboxistaurin，完成了三期临床试验，证明了 PKC β 抑制剂可以有效治疗糖尿病视网膜病变。该药由于专利保护期有限且有影响心脏功能的危险，礼来公司终未能将该药上市。

表 2-7：近期美国 FDA 新批准的治疗糖尿病药物

药物商品名	通用名	公司名称	作用靶点
Nesina®	阿格列汀	武田制药	DPP-IV 抑制剂
Inovokana®	卡那氟星	强生公司	SGLT2 抑制剂
Duetact®	吡格列酮格列 美脲复方	武田制药	噻唑烷二酮类
Farxiga™	达格列净	阿斯利康	SGLT2 抑制剂
Tanzeum	阿必鲁泰	葛兰素史克	GLP-1 受体激动剂
Jardiance	依帕列净	勃林格殷格翰；礼来	SGLT2 抑制剂

据美国研究与制造商协会（PhRMA）统计，美国在研的治疗糖尿病及其并发症的新药有 180 个左右。正在临床试验的化合物有 88 个，其中临床 I 期的有 40 个，临床 II 期的有 33 个，临床 III 期的有 15 个。与糖尿病药物相关的临床试验有 200 个，其中 140 个临床试验尚未或刚刚开始收录病人。

据南方医药经济研究所数据, 2013 年, CFDA 共批准 30 个 1.1 类新药临床实验批件, 其中有 6 个 2 型糖尿病治疗药物 (详见表 2-8)。

表 2-8: 2013 年中国 CFDA 批准的 1.1 类新药临床批件

化合物名称	公司名称	作用靶点
依格列汀	山东轩竹医药科技有限公司	DPP-IV 抑制剂
恒格列净	江苏恒瑞医药股份有限公司	SGLT2 抑制剂
PEG-GLP-1	重庆富进生物医药有限公司	GLP-1 类似物
HMS5552	华领医药技术有限公司	glucokinase 激活剂
PEG-艾塞那肽	派格生物技术有限公司	长效 GLP-1 类似物
复格列汀	重庆复创医药研究有限公司	DPP-IV 抑制剂

2014 年第一季度, 申报临床试验的 2 型糖尿病化学药 1.1 类新药有两个 (详见表 2-9)。

表 2-9: 2014 年中国第一季度申报临床的 1.1 类化学药物

化合物名称	公司名称	作用靶点
优格列汀	成都苑东药业	DPP-IV 抑制剂
艾本那肽	河北常山生化	长效 GLP-1 类似物

国内目前排队等待批准的 DPP-4 抑制剂数目很多, 出现明显的高重复。

(二) 国内外创新药物研究发展趋势

1. 胰岛素新制剂的开发

胰岛素是糖尿病治疗的“终极药物”，如对于 1 型糖尿病患者，胰岛素是唯一的治疗药物；此外，糖尿病发展到后期都必须依靠胰岛素来控制血糖。为了减少胰岛素注射给药带来的不便和疼痛，医药界正在全力以赴开发新的胰岛素剂型及给药方式。

新式胰岛素产品的研究方向，可归纳为 3 类：1. 新的给药方式，例如：口服、吸入、透皮等；2. 改变药物代谢机制；3. 改进注射手段，让使用者无痛。具体如下。

(1) 非注射型胰岛素

非注射型胰岛素开发的关键，是要解决制剂吸收的问题。即胰岛素的吸收程度和吸收速度是需要解决的首要问题。

第一，口服胰岛素。

常规胰岛素不能口服，因为胰岛素本身为蛋白质，口服后会被胃肠道降解破坏。

口服胰岛素的研究方向：之一，选用惰性材料如高分子纤维素，制成了微小包裹球。这种小球在胃中不溶，保护胰岛素不被破坏。现阶段的研究成果可保持其生物有效性达到皮下注射给药的一半。之二，加入酶抑制剂，将蛋白酶抑制剂与胰岛素一起包裹在小球中，可有助于提高胰岛素的吸收。之三，加入吸收促进剂，将胰岛素与吸收促进剂同时给药，

能进一步促进口服胰岛素吸收，其中的螯合剂能与肠粘膜上活性离子结合，造成膜通道通透性增加而促进药物在肠道吸收。

以美国工程院院士梁锦荣教授为首的广东省创新创业团队，利用口服纳米材料包裹胰岛素 DNA，以期实现在体内进行复制、表达，发挥药效。目前在动物实验中也表现出不错的效果。

口服胰岛素实际进入临床试验的为数尚少。原因主要是口服生物利用度低等问题尚未圆满解决。

第二，经肺吸入胰岛素。

胰岛素经肺吸入给药，是替代注射最有希望的途径之一。

肺部特殊的生理构造，如具有极大的肺泡表面积，使胰岛素大分子药物吸收成为可能。而药物不经过肝脏，能提高胰岛素的生物利用度。胰岛素在肺部吸收的速度快，符合内源性胰岛素的释放特征和人体的需要，并且可以在进餐的同时应用，使用药更加方便。

最新研发的是干粉剂型，以替代早期的液体气雾剂。干粉剂型的稳定性好，保质期可长达两年；采用干粉，载药量高，患者仅需吸 1~3 次即可满足剂量要求，采用喷雾则需深吸几十次。

最近，MannKind 公司吸入性胰岛素 Afrezza 的成功上市为吸入性胰岛素的开发带来了新的生机。

第三，其他非注射给药方式。

其他非注射胰岛素给药途径有：口腔喷雾，鼻腔给药，直肠栓剂给药，滴眼剂，透皮或口腔粘膜给药。

这些非注射给药途径都有一些难以克服的问题，如吸收缓慢、药峰浓度低、生物利用度低等，目前尚无法满足糖尿病临床治疗的需要。

(2) 先进的胰岛素类似物

超长效胰岛素类似物，是一种转基因来源的胰岛素类似物，作用时间持续 24 小时以上，比常规的长效胰岛素作用时间更长，主要用于血糖的长期控制。与速效类似物联合使用，它可以很好地模拟正常人生理性基础胰岛素分泌，使糖尿病患者理想的血糖水平维持 24 小时以上。

(3) 改进型注射技术

新研发的胰岛注射笔，注射剂量准确、操作简单、携带保管方便，而且使用的针头极细微，基本实现无痛注射。

为了做到“无针”注射，人们开发了以下一些技术：

第一，高压无针注射仪。

胰岛素无针注射器，或称胰岛素无针注射系统，是一种通过压力注射的设备。

它的原理是通过注射器内的弹簧释放产生强大的动力，快速推动注射器前端安瓿内的药液，药液通过安瓿前端直径

为 0.17mm 的微孔，以“液体针”的形式瞬间穿过表皮细胞，渗透入皮下组织，完成注射。

它的优点是消除了被注射者对针头的恐惧，消除了疼痛。这种装置的缺点是昂贵而复杂，每 2 周要拆洗一次，拆洗安装过程较繁琐，且有时会使瘦弱的患者皮肤青肿，因此使用尚不广泛。

第二，纳米微针给药。

纳米微针的针尖直径约 80 微米，比头发丝细，比表皮层厚度要薄，打针的时候，把布满微针的载有胰岛素晶片贴在皮肤上，微针可以穿透对药物起屏障作用的表皮角质层，胰岛素就会慢慢地渗透进表皮，定量、连续地给药。由于是在皮肤的表面以恒定的速度注射胰岛素，可以使患者的血糖得到稳定，万一出现血糖突然降低的情况，可以立即取下贴片，药物就停止进入体内，比传统的一次性定量注射要安全得多。该技术目前仍处于开发阶段。

2. 新靶点药物的开发

(1) G 蛋白偶联受体 119 (GPR119) 激动剂

GPR119 属于 A 型视紫红质孤立 G 蛋白偶联受体，在人体内 GPR119 主要分布在胰岛 β 细胞、肝脏和胃肠道内分泌细胞(L 细胞)表面。

GPR119 激动剂降糖作用机制：刺激葡萄糖依赖型胰岛素的分泌，诱导 GIP 和 GLP-1 的释放，通过升高 cAMP 的水平来保护胰岛细胞。

Metabolex 公司、GSK 公司、Arena 公司、OSI 公司等均合成了一系列活性很高的 GPR119 小分子激动剂，其中小部分已进入临床试验，如 MBX-2982、GSK-1293263A、APD597、PSN-821(结构未公布)等。

Metabolex 公司以五元杂环母核结构为基础，进行结构的修饰与改造，最终得到可口服的化合物 MBX-2982。MBX-2982 的 I 期临床试验有较好的结果，现在已经进入 II 期临床试验阶段。

GSK 公司研究人员以六元杂环母核结构为基础，进行结构修饰，得到化合物 GSK-1293263A。该化合物已经处于临床试验阶段。

Arena 公司经过一系列结构改造获得了 AR231453，为第一个人工合成的口服型 GPR119 小分子激动剂。同时研究人员基于 AR231453 的结构，通过改造嘧啶连接基的氮为氧，得到化合物 AR246881，再进一步替换其硝基成吡唑环得到化合物 APD668，然后基于 AR246881 和 APD668 的结构，设计合成了第二代 GPR119 激动剂治疗糖尿病的临床候选药物 APD597(JNJ-38431055)。

Astellas 公司通过 PSN375963 的优化,得到另外一种激动剂 PSN632408,进一步修饰其结构得到口服更有效的化合物 PSN-119-1。PSN-119-1 能够增加口服葡萄糖耐受性,也不会导致低血糖症,然而 PSN-119-1 在经过 I 期临床试验后,Astellas 宣布暂停研发。

(2) G 蛋白偶联受体 40 (GPR40)激动剂

G 蛋白偶联受体 40 (G protein-coupled receptor 40, GPR40)是一种具有 7 个跨膜 α 螺旋结构的 G 蛋白偶联受体,主要分布于胰腺细胞和神经系统细胞。

在胰岛细胞中,GPR40 可被游离脂肪酸激活,促使细胞内钙离子浓度升高,进而促进胰岛素释放。以 GPR40 为靶点的激动剂类药物相继被开发,用于糖尿病治疗。

日本武田公司开发的 TAK-875 领跑这类药物的开发,然而在 2013 年 12 月,TAK-875 的 3 期临床试验因为肝毒性过大而被迫被叫停。

国内企业江苏恒瑞医药的该类化合物虽然已经获得临床批件,但是到目前为止,没有进一步开发的报道。

(3) 11 β -羟基固醇脱氢酶 1(11 β -HSD1)抑制剂

糖皮质激素在肝脏中调节肝糖原异生,在肌肉和脂肪组织中抑制外周葡萄糖摄取,在肝脏和脂肪组织中,过多的糖皮质激素的量会导致葡萄糖耐受性和胰岛素抵抗,因而 2 型糖尿病患者体内糖皮质激素是过量表达的。

11 β -HSD1 是一个 NADPH 依赖的关键酶，其在肝脏、脂肪和大脑组织中将没有活性的皮质酮还原成有活性的皮质醇，从而提高局部组织的糖皮质激素水平。因此，选择性抑制 11 β -HSD1 酶被作为一个有前途的策略来改善胰岛素敏感性，从而治疗 2 型糖尿病。

Incyte 公司的化合物 INCB-13739(结构未公布)，正处于 II 期临床试验阶段。对服用二甲双胍治疗无效的 2 型糖尿病患者，它能显著提高胰岛素的敏感性。它还可以降低高脂血症患者、高甘油三酯血症患者的甘油三酸酯和胆固醇水平。

还有 Pi-ramal Enterprises Limited 公司的 P2202 也正处于 II 期临床试验阶段。

其他的还有如三唑类化合物 Merck544、二氢噻唑酮 AMG221、尿素衍生物 vitae 及磺酰胺类化合物 amgen、PF-915276、BVT-14225，都显示出强有效性及较好的选择性，也都处于临床试验阶段。

哌啶尿素酶是一种强有效的 11 β -HSD1 抑制剂。通过构效关系研究发现了化合物 10c 的结构，化合物 10c 经过体内实验，对糖尿病模型小鼠血糖水平的控制，表现出极好的体内活性。

在研的项目中，HSD-016 被作为一个强有效的、选择性的 11 β -HSD1 抑制剂，并推进到临床作为一个临床候选药物。

(4) 蛋白酪氨酸磷酸酶 1B(PTP1B)抑制剂

到目前为止, 大约有 100 个人类酪氨酸磷酸酶(PTPs)得到确认。蛋白质酪氨酸磷酸酶(PTPs)催化多肽和蛋白质中磷酸酪氨酸去磷酸化。

PTP1B 参与胰岛素信号途径的下调, 是一个潜在的治疗肥胖、胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的靶点。如何开发出高效、高选择性的 PTP1B 抑制剂是各国研究的热点。

Ertiprotafib 用于治疗 2 型糖尿病, 它在糖尿病动物模型中具有调节血浆葡萄糖和胰岛素水平的作用, 已经发展到 II 期临床试验阶段, 然而其剂量依赖的不良反应导致其退出了试验。

Tro-dusquimine 是选择性的 PTP1B 抑制剂, 已经进入 I 期临床试验阶段, 作为抗糖尿病制剂和食欲抑制剂, 显示了令人关注的临床前结果。

还有化合物 5o 表现出显著的体内治疗效果, 其 PTP1B 的 $IC_{50} = (9 \pm 1) \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 同时具有较好的口服生物利用度, 以及化合物 12h 显示了 PTP1B 抑制剂效能, 在 PTP1B 和 TCPTP 之间具有较好的选择性。

(5) 葡萄糖激酶(GK)激动剂

葡萄糖激酶(GK)是糖代谢过程中的一个关键的限速酶, 对控制血糖平衡和体内糖代谢起着重要作用。葡萄糖激酶(GK)是一个葡萄糖-磷酸化酶, 己糖激酶家族的一员, 主要

在肝脏和胰 β 细胞中表达。它是 2 型糖尿病治疗的一个潜在靶点，不仅促进肝糖原的合成，同时也促使胰腺 β 细胞中胰岛素的分泌。

表 2-10：全球正在开发的葡萄糖激酶（GK）激动剂药物

化合物	研发阶段	开发公司
piragliatin(R0-4389620 or R1440)	II 期临床试验已终止	Hoffmann-La-Roche
AZD6370	II 期临床试验	阿斯利康
ZYGK1	I 期临床试验	Cadila Healthcare
LY2608204	I 期临床试验	Eli Lilly
ARRY403	I 期临床试验	Array
TTP355 (NN9101)	临床阶段	诺和诺德
PSN105	临床前停止	Prosidion/OSI
LY2599506 (PSN010)	II 期临床试验	Eli Lilly
AZD1656	II 期临床试验	阿斯利康
GK3 or R1511	I 期临床试验	Hoffmann-La-Roche
GK1-399	I 期临床试验	TransTech Pharma
ID1101	I 期临床试验	Innodia
ARRY588	发现中	Array
R0-281675	临床前停止	罗氏

3. 胰岛功能保护药物的开发

(1) 胰高血糖素样肽-1(GLP-1)类似物或 GLP-1 受体激动剂

近年来，专家们发现胰高血糖素样肽-1（GLP-1）在 2 型糖尿病患者体内的分泌明显减少。外源补充 GLP-1 对糖尿

病患者的血糖控制具有显著作用，且无胰岛素和磺脲类降糖药的低血糖危险。

对 GLP-1 生理作用的研究显示，它能增强葡萄糖依赖性的胰岛素分泌，减少食物的摄取，减慢胃的排空，抑制胰高血糖素的分泌，刺激胰 β 细胞增殖，促进胰岛再生，抑制胰 β 细胞的凋亡。

GLP-1 独特的降血糖作用机制，是现有糖尿病治疗药物所无可比拟的。

人们对它的认识，已经由一个生理性肠降血糖素成员迅速地转变为一种具有潜力的治疗糖尿病的多肽药物靶标。

目前批准上市的 GLP-1 类似物有：百时美施贵宝和阿斯利康制药公司的 Byetta(艾塞那肽注射液)、Bydureon(艾塞那肽长效注射液)、丹麦诺和诺德的 Victoza(利拉鲁肽注射液)、葛兰素史克的 Tanzeum(阿必鲁泰)。这些产品的相继问世，进一步证明了 GLP-1 在糖尿病治疗中的重要地位。

(2) 葡萄糖依赖性胰岛素多肽(GIP)

葡萄糖依赖性胰岛素多肽(GIP)可促进胰岛细胞的发育、增加 β 细胞的数量、抑制 β 细胞凋亡、调节 β 细胞功能，是一个保护 β 细胞功能的潜在治疗靶点。

寻找可对抗 DPP-IV 降解的 GIP 类似物可能是保护 β 细胞药物开发的另一个新方向。

(3) 胰岛新生相关蛋白

胰腺中的胰岛功能减退、细胞死亡，是糖尿病发病最根本的机理之一。修复患者体内受损的胰岛功能，或诱导具有完整功能的胰岛新生，是治疗 1 型和 2 型糖尿病最理想的手段。

正在研究及试验的胰岛新生方法有：胰岛移植；体内植入“闭环”胰岛素泵，也称为人工胰岛；或干细胞治疗等。

在应用时，这些方法都存在很大的问题。例如，由于胰岛细胞的特点，使胰岛移植比其他器官移植更困难。存在着供体短缺及免疫排斥反应等问题，而且移植后的成功率也不尽人意。又如，人工胰岛系统因血糖监测敏感性，仪器稳定性等因素制约，尚不能达到生理意义上的人工胰岛。再如，人工诱导胚胎干细胞定向分化为胰岛素分泌细胞，虽然已进入了动物实验阶段，但离临床应用还有很大距离。

利用药物疗法促进胰岛新生，是目前国际糖尿病研究领域的一个最新热点。正在研发的有 betatrophin, INGAP 以及 HIP 等。

(4) GLP-1/GIP 双激动剂

科学家们近日表示，与现有的单一激素药物相比，一种模拟两种自然产生的激素作用的药物似乎对糖尿病和肥胖有更加明显的效果。

这种具有双重作用的药物最先由罗氏（Roche）开发。它以 GLP-1（胰高血糖素样肽-1）和 GIP（葡萄糖依赖性促胰岛素多肽）的激素受体为作用靶点。

这款新药在一项由 53 名 2 型糖尿病肥胖患者参与的短期临床试验以及在试验室中通过小鼠、大鼠和猴子进行研究得到了评价。在所有这些病例中，科学家发现一种来自 GLP-1 和 GIP 的协同作用。

慕尼黑亥姆霍兹中心的糖尿病和肥胖协会研究者 Matthias Tschoep 表示：“我认为要达到这种功效和力度，真正治愈和预防 2 型糖尿病和肥胖，这种协同作用将是必要的。”

来自慕尼黑团队和印第安纳大学的科学家证明了 GLP-1/GIP 与现有的控制血糖水平和降低体重的药物相比更加有效，并在发表于《科学转化医学杂志》上的一篇文章中详述了新的 GLP-1/GIP 药物的优势。

在一些试验中，这种双重作用治疗的影响与获批的 GLP-1 药物 10 倍剂量所观察到的等同。

由罗氏实施的这项临床试验包含了肥胖患者，试验中患者血糖水平出现了很大的降低，但由于为期 6 周的试验周期不长，还不足以在降低人的体重方面给出一个确定性的结果。虽然在临床试验中没有出现严重的副作用，但少数患者出现了一些恶心症状。

4. 利用天然产物提取物开发糖尿病药物

从天然产物中发现治疗糖尿病药物，最经典的例子应该非二甲双胍莫属。

早在中世纪，人们就知道山羊豆(*Galega officinalis*)，一种原产于欧洲南部和西南亚的蝴蝶花科多年生草本植物，可用来治疗多尿症。

上世纪初，药学家发现，该植物中能够减少尿糖的物质是胍类物质，随后成功合成了二甲双胍。

到 1957 年，由百时美施贵宝拥有专利权的二甲双胍，首次在法国被获准作为降糖药物运用于临床，商品名为“格华止”(Glucophage)。

之后的 50 年里，二甲双胍成为世界范围内治疗 2 型糖尿病的一线用药。

近年来，我国及世界科学家先后在苦瓜、桑叶、番荔枝、武靴藤、大黄、黄连、肉桂等多种天然植物中发现具有调节血糖治疗糖尿病功能的提取物。

最值得一提的是黄连素。黄连素又称小檗碱，一种生物碱，是传统中药黄连、黄柏的主要有效成分，具有显著的抑菌作用，常用来治疗细菌性胃肠炎、痢疾等消化道疾病。

上世纪 80 年代，中国的临床专家和韩国的医学专家分别报道了黄连素在糖尿病及代谢综合症病人中的治疗效果。

2004 年,中国医学科学院医药生物技术研究所以蒋建东博士领导的课题组从分子水平揭开了小檗碱(黄连素)降低血中胆固醇和甘油三酯的奥秘。

2013 年,上海中医药大学研究组报道了黄连素在治疗脂肪肝方面的应用。

2014 年,上海交通大学医学院附属瑞金医院宁光教授领导的多中心临床试验证实了小檗碱对糖尿病患者的多方位疗效。

近期,桑国卫院士在十三五新药创制的顶层设计和路径方向中明确指出,探索黄连素的新机制、进行新用途开发具有重要意义。

此外,目前处于不同开发阶段的药物还有多个用于 1 型糖尿病的免疫调节剂以及 α -1-antitrypsin 等。

(三) 糖尿病创新药物研究现状与趋势小结

表 2-11 糖尿病的创新药物研究相关领域现状与趋势小结

类别	药物类型	市场情况
创新药物研发热点	胰岛素的新制剂(长效、口服) 胰高血糖素样肽-1(GLP-1)及其类似物 DPP-IV 抑制剂 钠-葡萄糖协同转运蛋白(SGLT)	糖尿病市场出现明显的高水平重复:目前美国在研的治疗糖尿病及其并发症的新药有 180 余个,最近美国 FDA 新批准的治疗糖尿病药物有 6 个;2013 年,中国 CFDA 共批准了 30
创新药物研发趋势	胰岛素新制剂的开发 (非注射型胰岛素/先进的胰岛素类似物/改进的注射技术) 新靶点药物的开发	

(G 蛋白偶联受体 119 (GPR119) 激动剂 G 蛋白偶联受体 40 (GPR40) 激动剂 11 β -羟基固醇脱氢酶 1 (11 β -HSD1) 抑制剂 蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (PTP1B) 抑制剂 葡萄糖激酶 (GK) 激动剂 胰岛功能保护药物的开发 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物或 GLP-1 受体激动剂 葡萄糖依赖性胰岛素多肽 (GIP) 胰岛新生相关蛋白 GLP-1/GIP 双激动剂 PKC 抑制剂 天然产物提取物	个 1.1 类新药的临床实验批件，有 6 个 2 型糖尿病治疗药物，占比 20%
---	--

四、 糖尿病大品种仿制药研制

仿制药 (Generic Drug) 是指与原研药 (或称商品名药) 在剂量、安全性和效力、质量、作用以及适应症上相同的一种仿制品，又称通用名药、非专利药等。仿制研发的目标是实现临床应用上仿制药与原研药的“可替代性”。按照美国 FDA 的观点，能够获得批准的仿制药必须满足以下条件：和被仿制产品含有相同的活性成分，其中非活性成分可以不同；和被仿制产品的适应症、剂型、规格、给药途径一致；生物等效；质量符合相同的要求；生产的 GMP 标准和被仿制产品同样严格。

(一) 国内外大品种仿制药研制的现状

1. 全球仿制药产业现状

仿制药是 WTO 公认的一项巨大的社会公共财富。无论是在美国还是在欧洲，仿制药都是药品消费的主流，承担着维护大众健康的重要责任。

由于人口规模基数不同，加上各国政府、保险商对仿制药的支持力度不一，诞生了美国、德国、英国和法国四大国际仿制药市场。其余国家则被称作新兴仿制药市场，如中国、印度、东欧、南美、俄罗斯等。

当前国际仿制药市场竞争激烈，形势如下：

- A. 2013-2014 年专利悬崖将见底，2009-2012 年“专利悬崖”带来的大品种专利到期是仿制药企业的最后盛宴。小分子化学药专利悬崖到底后，重磅生物药迎来专利到期高峰，生物仿制药是稀有大品种仿制机会，但面临申报和使用政策的不确定性。
- B. 大型专利药厂为了应对重磅药物专利到期形成的“专利悬崖”，纷纷通过“授权仿制药”抵制普通仿制药竞争，并且利用销售体系和品牌优势大力拓展“品牌仿制药”业务（Branded generic drug，是指在一些新兴市场，包括中国，由于药品质量参差不齐，当地政府允许仿制药拥有商品名称，作为产品真实性和质量控制的标志，消费者也愿意为知名厂家生产的仿制药支付更高的价格）。

C. 通用名仿制药 (INN generic, 是指发达国家一般只允许新的化学结构、新的活性成分的药物药品拥有商品名, 仿制药不得使用商品名称, 只能使用药物的通用名。)市场价格竞争激烈, 通常只有专利药的 10-20%, 仿制药厂纷纷通过“首先仿制”、“专利挑战”追求较高利润; 实力较强的仿制药企业通过并购重组实现规模效应、进入新市场以及消除竞争对手, 目前已经形成 Teva、Sandoz、Actavis 和 Mylan 几大巨头主导市场的格局。

新兴品牌仿制市场单个国家用药体量小, 进入成本高, 市场推广难度大。

2. 我国仿制药产业现状

我国属于新兴药品市场, 在仿制药制剂方面落后 5-10 年。但我国在全球仿制药市场占有率在逐年上升。

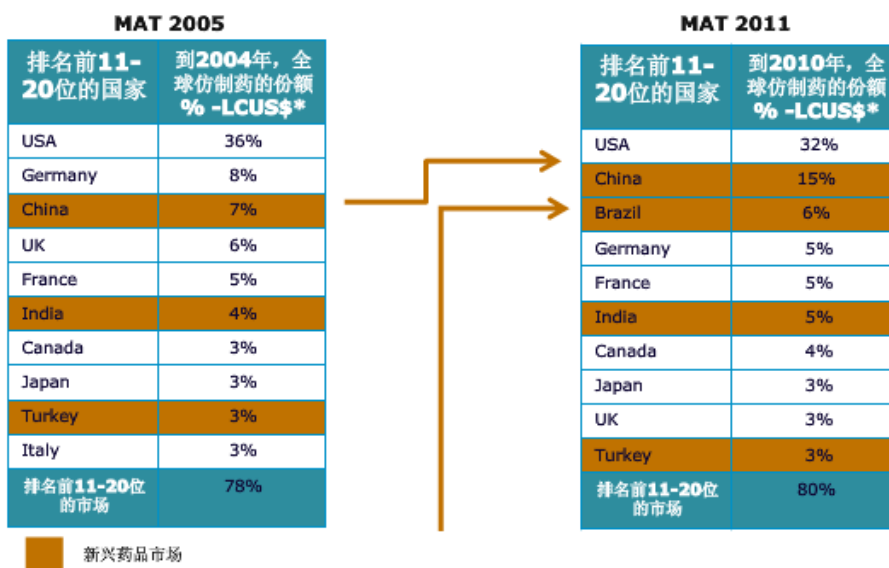


图 2-1 我国仿制药市场份额增长情况

我国虽然是仿制药工业大国，但是缺乏优秀的仿制药大品种。如何充分利用现有的仿制药生产能力和生产资源，实现民族制药企业的做大做强，满足我国 13 亿人口的药品市场需求，是我们面临的重要课题。

目前，我国正从“仿制药大国”向“仿制药强国”转变，在这一转变过程中遇到了诸多机遇：

- A. 仿制药市场继续蓬勃发展，全球增速达 8%，中国的增速达 25%；
- B. 国家发改委承诺对通过“一致性评价”的仿制药给予特别的定价政策；卫计委也承诺在招标采购中给予这些药品优惠；
- C. 仿制药市场更加多元化发展，制药企业并购、战略合作、仿制药品牌化；
- D. 生物仿制药兴起，更多的制药企业涉足生物仿制药领域。

同时，在日益竞争的市场环境中，仿制药企业也面临了诸多挑战：

- A. FDA 和 EU 的法规监管更加严格，药品注册申报要求越来越高；
- B. 国内“仿制药一致性评价”药品品种逐年增加，仿制药药品质量要求逐渐提高；

- C. 药品的高标准，带来终端产品价格下降和成本上升，企业面临成本上涨的挑战；
- D. 仿制药杂质控制和溶出度对比，依然是仿制药研发技术的“两座大山”；
- E. 众多原研药企正全力进入仿制药业务、专利保护更加全面深入、制剂开发要求提高。

3. 糖尿病大品种仿制药物研发现状

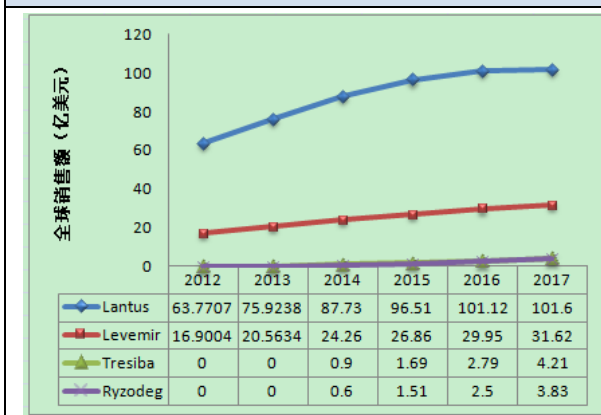
糖尿病治疗药物主要分 2 大类，胰岛素和非胰岛素制剂。

(1) 胰岛素制剂

表 2-12 主要的长效胰岛素及其在我国仿制状态

通用名	商品名	原研厂	上市时间	我国仿制状态
甘精胰岛素	来得 (Lantus)	赛诺菲	2000 FDA	上市
地特胰岛素	诺和平 (Levemir)	诺和诺德	2004 欧盟	注册
德谷胰岛素	Tresiba	诺和诺德	2013 欧盟	进口注册
德谷胰岛素+门冬胰岛素	Ryzodeg	诺和诺德	2013 欧盟	Null

上述长效胰岛素全球市场占有率预测：



(2) 非胰岛素制剂

非胰岛素制剂，主要分 9 大类。据 Datamonitor 预测，未来 10 年全球糖尿病药物将主要被 DPP-IV 抑制剂、GLP-1 受体激动剂、SGLT-2 抑制剂所占据。如下图：

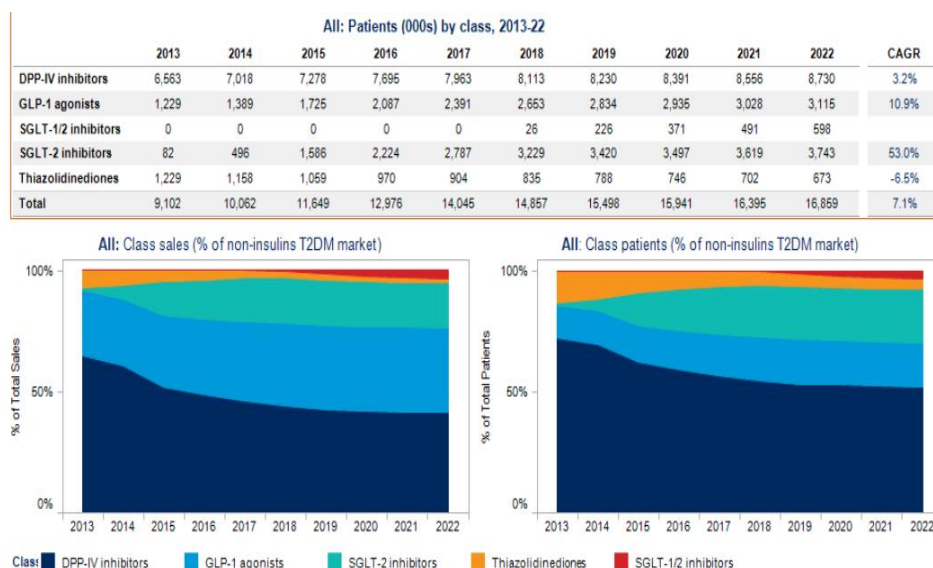


图 2-2 2013-2022 年全球糖尿病药物市场占有率和患者数量预测图

目前上市的主要的 DPP-IV 抑制剂、GLP-1 激动剂、SGLT-2 抑制剂及其在我国仿制状态，见表 2-13：

表 2-13 我国糖尿病仿制药现状

	通用名	原研厂	首次上市	我国仿制状态
DPP-IV 抑制剂	阿格列汀 (alogliptin)	武田制药	2010 日本	注册
	西格列汀 (sitagliptin)	默克	2006 美国	注册
	沙格列汀 (saxagliptin)	阿斯利康	2009 美国	注册
	维格列汀 (vildagliptin)	诺华	2008 欧盟	注册
	利格列汀 (linagliptin)	勃林格殷格翰/礼来	2011 欧盟	注册
	替格列汀 (teneligliptin)	田边三菱制	2012 日本	注册

		药		
GLP-1 类似物	艾塞那肽(exenatide)	阿斯利康	2005 美国	临床
	艾塞那肽缓释微球	阿斯利康	2011 欧盟	注册
	利拉鲁肽(liraglutide)	诺和诺德	2009 英国, 德国	注册
	利西拉来(lixisenatide)	西兰制药	2013 欧盟	Null
	重组人胰高血糖素样肽-1 类似物融合蛋白	Amylin	2005 美国	注册
SGLT-2 抑制剂	卡格列净(canagliflozin)	强生/田边三菱	2013 美国	注册
	达格列净(dapagliflozin)	阿斯利康	2013 英国	注册
	ipragliflozin	安斯泰来	2014 日本	Null

(二) 国内外大品种仿制药研制发展趋势

1. 全球仿制药发展趋势

差异化竞争是未来国际仿制药市场趋势：

“首先仿制”、“专利挑战”能获得较高定价，依然是大型仿制药企业追求较高利润的主要方式。

新兴仿制药市场虽然进入成本高，但是属于品牌仿制药市场，需要销售推广，竞争对手少，产品价格高，仿制药企业和专利药企业近几年来都将将其作为重点目标市场来发展。

基于仿制药的创新，如剂型创新、给药方式创新、复方新药、老药新适应症等，时间和资金投入较大，竞争相对缓和，研发经验丰富、技术实力强的仿制药企业已经布局。

预计到 2015 年，全球将约有年销售额 500 亿至 600 亿美元的生物专利药到期，为生物仿制药提供了巨大发展空间。欧美日韩等国已相继出台政策，鼓励生物仿制药产业快速发展。

2. 我国仿制药研发发展趋势

(1) 首先仿制、高质量仿制

未来 5-10 年，我国高壁垒仿制药份额有可能逐渐提升。一方面是仿制难度大，谁先仿出来谁就受益。其次，高壁垒体现在质量方面，谁的质量水平高，谁就能在市场上获益。因此，药企应该认清形势，抓住仿制药质量一致性评价的机遇，发展高质量仿制药，改变“多、小、散、乱”的局面，突破行业的高壁垒，不断抢占市场份额。

(2) 生物药仿制药将进入快速增长期

就目前来看，国内 90% 的市场仍然是以化药仿制药为主导。在政府控费、专利悬崖、制度完善等因素驱动下，越来越多的生物制药将逐步投放市场。我国宜抓紧生物仿制药大发展期，培养产业转型升级，缩小我国生物医药领域与国外的差距，实现跨越式发展。在重组蛋白领域，中国将在长效品种市场有所突破。2015 年单抗类药物将成为生物仿制药领域最大的“蛋糕”。

(3) 合作研发

目前，我国仿制药生产技术与美国甚至印度等国家相比仍有很大差距。加之外企积极抢占仿制药市场。如：2007 年，制药巨头瑞士诺华公司将其位居全球第二位的非专利药业务“山德士”引进中国，并在华积极寻求合作伙伴，目前已在上海投资 1 亿美元建立起研发中心。英国阿斯利康制药在上海建立东亚临床研究中心等。国内企业面临的形式越来越严峻。因此，国内企业应该加强合作，发挥各自的优势，资源互补。并加强与国外企业的协作，以期提高自身的研发生产技术和核心竞争力。

合理调配研发资源，发挥差异化竞争优势，是国内企业未雨绸缪的思考。

3. 糖尿病大品种仿制药研发趋势

受全球市场导向的影响，我国未来几年的糖尿病领域仿制药将集中在长效胰岛素、DPP-IV 抑制剂、GLP-1 受体激动剂、SGLT-2 抑制剂进行仿制。

(三) 糖尿病仿制药现状与趋势小结

表 2-14 糖尿病的仿制药物研究相关领域现状与趋势小结

类别	现状	趋势
全球及国内仿制药产业情况	国际仿制药市场竞争激烈，我国缺乏优秀的仿制药大品种	<p>基于仿制药的创新：剂型创新，给药方式创新，复方新药，老药新适应症</p> <p>布局生物仿制药</p>

		合作研发
糖尿病仿制药情况	胰岛素和非胰岛素制剂（长效胰岛素 3 个；DPP-IV 抑制剂 6 个；GLP-1 类似物 5 个；SGLT-2 抑制剂 3 个）在我国都已展开仿制药研究，部分产品已上市	集中在长效胰岛素、DPP-IV 抑制剂，GLP-1 受体激动剂，SGLT-2 抑制剂进行仿制

五、 干细胞与再生医学相关技术研究

干细胞治疗糖尿病，是将一定量的自体干细胞或异体干细胞通过动脉导管移植到胰腺组织中，在胰腺组织微环境的诱导下干细胞会分化增殖为胰岛样细胞，替代损伤的胰岛 β 细胞分泌胰岛素，重建胰岛内分泌功能；或将干细胞体外诱导分化为胰岛细胞，移植到体内替代损伤的胰岛 β 细胞分泌胰岛素，重建胰岛内分泌功能；或将分离纯化的同种异体胰岛，通过胰岛移植技术移植到体内替代缺失或损伤的胰岛 β 细胞分泌胰岛素，重建胰岛内分泌功能。

目前相关领域主要研究通过规模化、标准化的生产获得具有功能性、安全性的同种异体干细胞，以通过体外标准化诱导分化程序，使干细胞分化成为具有胰岛功能的胰岛细胞；或通过标准化的程序分离、纯化获得足量的同种异体胰岛。制备的细胞须符合国家食品药品监督管理局（SFDA）颁布有《人体细胞治疗研究和制剂质量控制技术指导原则》，为临床糖尿病治疗提供安全、可靠细胞制品。

(一) 糖尿病干细胞与再生医学研究现状

1. 干细胞治疗糖尿病的技术研究现状

目前, 干细胞直接输注治疗糖尿病, 主要是利用自体造血干细胞或自体间充质干细胞进行。动物实验证明对缓解糖尿病, 或逆转糖尿病均有治疗作用, 主要是通过修复作用、旁分泌作用, 降低胰岛素的抵抗, 以及转分化作用。临床研究发现利用自体造血干细胞治疗 1 型糖尿病, 或利用造血干细胞或间充质干细胞治疗 2 型糖尿病, 可使部分 2 型糖尿病患者脱离胰岛素或降低胰岛素使用量, 血糖恢复正常或降低, 或减少药物用量。

利用干细胞体外转分化为胰岛细胞, 将分化的胰岛细胞移植给糖尿病患者尚处于实验室阶段, 主要问题是各种干细胞(胚胎干细胞、诱导多能干细胞、成体干细胞)转分化效率低、成熟度差, 无法满足临床要求, 需解决高效定向分化技术问题, 以及如何获得功能性胰岛细胞。

2. 胰岛移植与再生技术治疗糖尿病研究现状

从 1967 年 Lacy 等将大鼠胰岛移植入人体开始, 胰岛移植已有近 50 年历史。此后人们对胰岛的分离获取方法以及移植方法进行了大量的研究。

大量基础和临床研究证明, 胰岛移植能有效改善 1 型糖尿病的代谢紊乱, 甚至使患者摆脱外源性胰岛素, 达到根治糖尿病的效果。2000 年后, 胰岛移植在欧洲、美国等中心广

泛开展。世界各地近 35 个中心的数据显示,胰岛移植后 1 年不依赖外源性胰岛素的概率为 60%~80%,但这个数据逐年下降,移植 5 年后仅为 10%。南京军区福州总医院和上海市第一人民医院,在 2005 年开展了人胰岛细胞与肾脏联合移植技术,并获得了成功。

尽管人们进行了如此多的研究,却仍然无法解决在胰岛移植一段时间后,患者又回到胰岛素依赖的状态。也就是说无法解决胰岛细胞在患者体内存活率下降、存活时间短和胰岛功能下降的问题。

(二) 糖尿病干细胞与再生医学研究发展趋势

1. 干细胞治疗糖尿病研究发展趋势

将干细胞分化生成的胰岛细胞用于移植是解决胰岛来源数量不足的一个好办法。然而目前还存在着分化的胰岛细胞分化不彻底,如胰岛素分泌能力比正常形成的胰岛细胞功能低等问题。胰岛细胞主要分为 α 细胞、 β 细胞、D 细胞及 PP 细胞。细胞与细胞之间存在着相互作用,相互通讯。这不但存在于胰岛的这四类细胞之间,还存在于胰岛细胞与周围的胰腺组织其他细胞之间。研究在干细胞分化时细胞间通讯无疑是未来的一个研究方向。另外一个趋势就是 ips 干细胞分化成胰岛细胞的研究。用胚胎干细胞分化成胰岛细胞,存在着胚胎干细胞来源少以及伦理学和免疫排斥的问题。在 2007 年,日本和美国的科学家向成纤维细胞转入了 4 个转录

因子，使人的体细胞又重编程为 iPS (Induced pluripotent stem cell) 细胞，这些细胞的生物学表型和基因表达都与胚胎干细胞极其相似。并且可以从体细胞重编程产生。因此，将其诱导成成熟的胰岛细胞并移植到患者体内，既可以解决干细胞来源的问题，又可以有效避免免疫排斥。但是 iPS 是由转录因子诱导而产生的，又有外源基因的介入，因此安全性还需进一步评价。然而，无论是 iPS 还是胚胎干细胞诱导而来的胰岛移植都有可能在体内致瘤，如何解决这个问题也是现在一个研究方向。

2. 胰岛移植与再生技术治疗糖尿病研究发展趋势

胰岛移植与再生技术发展趋势：

一是胰岛来源问题。异种器官的胰岛移植后，往往会使胰岛存活率及功能下降。现在正研究采用同种器官如心跳刚停止的人的胰腺取胰岛，和自体干细胞移植。此外，异体来源干细胞、胚胎干细胞和成人干细胞也在研究中。

二是胰岛细胞移植部位的问题。移植部位不同，胰岛细胞的存活率和功能发挥也就不同。目前移植部位多选择肝脏（经门静脉肝脏移植）。现正在研究采用生物工程技术和促血管生长因子(VEGF)，在网膜囊或皮下建立新的血管分布装置，然后再将胰岛细胞植入以找到更好的移植部位。

三是免疫排斥。这是导致植入的胰岛细胞存活率低和功能下降最主要的原因。现在在研究用改良的免疫抑制方案来

诱导免疫耐受，或采用微囊包埋技术来屏蔽胰岛细胞抗原的表达等方法来解决这个问题。

四是利用体内其他细胞直接重编程为胰岛细胞。解决胰岛细胞不足问题。

(三) 胰岛移植与再生技术研究现状与趋势小结

表 2-15 胰岛移植与再生技术相关领域现状与趋势小结

	技术现状	研发方向
干 细 胞 治 疗	<p>干细胞直接输注治疗糖尿病，主要是利用自体造血干细胞或自体间充质干细胞进行。临床证明可缓解症状。</p> <p>干细胞体外转分化为胰岛细胞，将分化的胰岛细胞移植给糖尿病患者，由于分化不彻底等问题尚处于实验室阶段</p>	<p>干细胞分化时细胞间通讯；</p> <p>ips 干细胞分化成胰岛细胞的研究；</p> <p>解决干细胞体内致瘤的研究</p>
胰 岛 移 植 与 再 生 技 术	<p>有效改善 1 型糖尿病的代谢紊乱，但容易复发。</p>	<p>不同胰岛来源的研究；</p> <p>胰岛细胞移植部位的研究；</p> <p>免疫排斥抑制方案；</p> <p>体内其他细胞直接重编程为胰岛细胞的研究</p>

第三章 深圳市糖尿病研究发展状况

本章从深圳市糖尿病各领域的研究单位及其技术与平台入手,分析深圳市糖尿病相关产业整体的发展水平、技术优势以及不足,提出当前深圳市发展糖尿病相关领域所面临的机遇与挑战,为制定深圳市糖尿病相关领域发展战略提供依据。

第一节 深圳市糖尿病预防研究发展状况

一、 深圳市糖尿病预防领域发展对比分析

在糖尿病的预防领域中,我国与世界先进国家仍有相对差距,深圳也不例外。这也是为什么我们亟需整合资源,在糖尿病的流行病学调查和糖尿病教育两方面尽快开始相关建设。

在糖尿病的流行病学调查领域,我国目前仍没有全国性的持续的糖尿病的调研,也没有与之配套的糖尿病相关数据库。这些基础资料都需要逐步建设,而深圳市的经验正可以在未来推广到全国。

我市在糖尿病的预防干预研究方面,具有相对优势,尤其在基于肠道微生物的2型糖尿病机制和预防研究方面,已有相当影响力的研究成果。

但在糖尿病教育和管理上,无论是资金投入还是专业教育人员培训方面,都有很大的匮乏,难以应对目前糖尿病的流行压力。目前,我们亟待建立健全糖尿病教育者的培训体

系，不断为医疗体系输送合格的糖尿病教育者。让糖尿病专业人员拥有最新的管理糖尿病知识与技能，才能够有效帮助糖尿病患者更好改善生活质量，减少并发症。

在糖尿病预防领域，深圳拥有一批颇具实力的研究团队和临床队伍，也已掌握了多项核心技术，搭建完成了多种平台。

深圳华大基因研究院，长期致力于糖尿病尤其是2型糖尿病的遗传因素和环境因素的研究，拥有一支稳定的研究团队及一套完整的研究平台和技术。2012年，通过对肠道微生物与2型糖尿病的关联研究，发现了50个具有成为辅助诊断工具潜质的生物标志物，可用于2型糖尿病的风险预警、早期诊断和分子分型。通过小鼠模型实验，验证了多种益生菌及中草药食材对2型糖尿病具有预防和改善效果，具有成为糖尿病防治的保健食品甚至药品的潜质。

目前我市多家医院，如深圳二院、南山慢病院、蛇口医院，在糖尿病样本方面已经建立了健康人群、前期糖尿病患者、2型糖尿病患者的样本库，以及比较完善的表型数据库，可以顺利开展慢性病调查工作。

二、 深圳市糖尿病预防领域发展的挑战

如何把深圳目前资源整合起来，捏合成为一支覆盖学校教育、临床实战、科研前沿以及先进技术应用等多个层面的

团队，为深圳市的糖尿病研究和教育提供有力支撑，是目前所面临的最大的挑战。

三、 深圳市糖尿病预防领域研究相关情况小结

表 3-1 深圳市糖尿病预防领域相关情况分析

深圳相关研究基础	深圳代表单位	对比分析
2 型糖尿病的遗传因素和环境因素的研究，发现一系列生物标志物，并开发相关保健食品	深圳华大基因研究院	糖尿病预防干预领域： 相关研究处于国内外领先水平
慢病调查研究	深圳市人民医院、深圳二院、深圳市福田区人民医院、南山慢病院、蛇口医院等医院系统及各社区医院	在流行病学调查方面： 具备开展相关研究的条件，但缺乏系统性研究。 在预防教育方面： 目前属于最弱的领域，亟需开展相关工作

第二节 深圳市糖尿病诊断研究发展状况

一、 深圳市在糖尿病诊断领域的发展对比分析

国内血糖监测系统市场仍以外资品牌为主，占据超过 60% 份额，国内企业不到 40%，外资品牌在三甲医院市场占有率更是超过 90%。外资品牌由于进入时间早，品牌质量优势强，在大型医院的地位无可撼动。在国内血糖监测系统市场中，零售市场和医院市场各占约 50% 的份额，但零售市场增速超过医院市场，整体血糖监测系统市场增速约 20%，预计零售市场增速 30% 左右。

在美国，零售市场占据了血糖检测系统市场的主要份额，占比高达 85%。虽然目前国内医院市场仍然强势，由美国市场的经验来看零售市场才是行业未来的发展方向。国产血糖仪凭借性价比和渠道优势在零售市场占据一定优势，零售市场增速超过医院市场，整体血糖监测系统市场增速约 20%，而零售市场增速超 30%左右。未来各厂家的争夺方向以及行业的发展方向是零售市场，但需要在医院市场树立良好品牌形象及医生认可度。

虽然血糖仪的技术已比较成熟，但血糖监测系统从研发到规模化大生产仍需要较长过程。如何实现试条的大规模化生产、保证产品稳定性、报废率低才是企业的核心竞争力。全球能真正实现大规模化生产的企业只有 10 家左右。目前在国内具有自主研发能力，可以规模化生产性能稳定的血糖监测系统厂家非常少，主要有三诺生物、北京怡成、鱼跃医疗、九安医疗等少数几家企业。

国产血糖仪，凭借产品性价比优势、客户服务能力强、渠道渗透深入、更加贴近客户等特点，在零售基层市场占有优势。但医院市场的品牌认可度对长远发展不忽视，因此国产品牌在巩固零售渠道的基础上，应不断提升产品性能逐步开拓至医院市场获得品牌认可度，未来仍有广阔的进口替代空间。体外诊断检测产品是深圳生物产业振兴发展规划要重点突破的专项工程之一。

在糖尿病诊断产业方面，深圳的龙头企业迈瑞公司具有可用于葡萄糖测定的生化试剂盒，深圳市新产业生物医学工程股份有限公司具有可测定 1 型糖尿病的 5 种糖代谢化学发光试剂盒。深圳市伯劳特生物制品有限公司具有糖尿病自身抗体免疫印迹试剂盒。在医学服务方面，华大基因已经在糖尿病易感人群筛查等方面取得进展，并与全球医疗机构开展广泛合作。在研发方面，清华大学深圳研究生院光学检测与成像实验室正在研发双波长差分吸收 OCT 技术无损检测房水血糖浓度装置，清华大学深圳研究生院新型纳米诊断试剂工程实验室正在研发基于新型无机荧光纳米标记材料的糖化血红蛋白检测芯片及 1 型糖尿病荧光检测芯片。深圳糖尿病诊断产业正方兴未艾，大有可为。

深圳虽然有一些行业龙头企业，但绝大多数的仍为小型民营企业。这些小企业研发力量和财力薄弱，新产品研发以跟踪和模仿为主。

产业核心、关键共性技术对外依存度较高，自主创新能力不足；缺乏高水平、多学科交叉的高端研究开发人才；缺少决定产业技术进步和发展方向的前瞻性、基础性、原创性的研究成果。

二、 深圳市糖尿病诊断领域发展的挑战

如何结合深圳糖尿病诊断方面已有的研发及产业优势，发展创新的、能满足糖尿病诊断技术趋势及市场需求的新型技术和产品，是当前深圳糖尿病诊断产业面临的挑战。

尽管点血糖的检测有不尽人意的地方，但目前仍是糖尿病检测的主要手段。国内外已有血糖仪产家和销售商也将继续大力推进医院和零售市场，糖尿病诊疗市场仍将是竞争激烈。在这种背景下我们必须要通过技术创新，通过原创的变革成为未来的引领者才有可能应对这场竞争，成为胜者。但是，结合深圳我们已有的技术优势开发推进 HbA1c、1 型糖尿病分型等检测纳米芯片以及无创眼部血糖检测仪等新型产品时，都将面临包括政策、技术、成本和利润、以及市场竞争等多方面的制约和风险。此外医疗保险和报销障碍、知识产权的保护力度不足，我国对新型糖尿病诊断审查、批准与监管滞后等问题，也会给产品的真正市场化带来巨大重负。最关键的还有，如何真正实现产品的灵敏准确，同时又满足智能人性化和成本低廉，也将是糖尿病新型诊断产品大规模应用于临床，实现产业化的关键所在。

三、 深圳市糖尿病诊断领域相关情况小结

表 3-2 深圳市糖尿病诊断领域相关情况分析

	深圳相关研究基础	深圳代表单位	总体对比分析
已有产	葡萄糖测定的生化试剂盒	迈瑞公司	国内血糖监测系统市场仍以外资品牌为主，占据超过 60%
	可测定 1 型糖尿病的 5 种糖代谢化学发光试剂盒	深圳市新产业 生物医学工程	

品		股份有限公司	份额，目前零售市场
	糖尿病自身抗体免疫印迹试剂盒	深圳市伯劳特生物制品有限公司	和医院市场相当，但零售市场是发展方向。
研 发 中	双波长差分吸收 OCT 技术无损检测房水血糖浓度装置； 基于新型无机荧光纳米标记材料的糖化血红蛋白检测芯片及 1 型糖尿病荧光检测芯片	清华大学深圳研究生院	目前国内仅有几家可以规模化生产性能稳定的血糖监测系统，深圳在相关领域有较大发展潜力。

第三节 深圳市糖尿病治疗研究发展状况

一、 糖尿病基础研究

(一) 深圳糖尿病基础研究

深圳市糖尿病基础研究相当薄弱，已严重制约了深圳生物医药产业的健康发展。

我市在糖尿病等代谢性疾病研究，主要集中于深圳大学医学部、南方科技大学生命与健康中心、中国科学院深圳先进技术研究院医药所。这些研究处于国内外领先水平。

1. 核心技术：

- (1) 基于核受体（雌激素受体，PPAR，LXR，FXR）的小分子激动剂和拮抗剂的研发技术。
- (2) 新型细胞内胆固醇风险评估技术。
- (3) 胃肠稳态与糖脂代谢研究核心技术如肠道菌群分析，胃旁路手术等。

- (4) 胰岛再生与功能恢复动物实验技术。
- (5) 新活性多肽的发现及其受体调节糖脂代谢的分子机制。
- (6) 免疫调节糖脂代谢的分子机制。
- (7) 复合型动物模型的构建与机制。
- (8) 糖尿病肾病的分子机制的研究。
- (9) II 型糖尿病胰岛 beta 细胞损伤的分子机制的研究。
- (10) 胰岛素信号传导通路 with 胰岛素抵抗机制形成的数学模拟、分子细胞实验、及动物模型研究。

2. 研究队伍:

(1) 深圳大学糖尿病基础与临床研究团队:

深圳大学糖尿病基础与临床研究团队技术力量雄厚, 形成了相对稳定的研究方向和结构合理的学术梯队, 研究方向涵盖生理、病理生理学、药理学、分子生物学以及解剖学等。实验室目前设四个团队如下:

1) 代谢性核受体家族与糖尿病发生发展的关系-管又飞教授团队:

研究方向: 用转基因、基因打靶和疾病动物模型, 研究前列腺素及其受体、代谢性核受体在糖尿病、高血压、脂质代谢紊乱、肥胖及相关肾脏并发症发病及治疗中的作用。

第一, 在对代谢性核受体如 PPARs、LXR、FXR 等与代谢综合征的研究中, 发表了大量具有重要影响的研究论文。第二, 近二十年的前列腺素及受体系统与血压调节、水盐代谢

的研究中，系统阐述了前列腺素 E2 四种受体在血压调节中的作用，并对其作为高血压治疗新型药物靶点的可能性进行了评估。第三，关于脂肪肝发病机制的研究。

2) 脂代谢稳态与重大代谢疾病发生的关系-阮雄中教授团队

研究方向：首先提出炎症应激通过干扰胆固醇‘敏感器’和胆固醇‘开关’，改变脂代谢稳态，引起胆固醇在体内‘重新分布’学说。

在炎症应激状态下，第一，胆固醇从器官到器官的重新分布；第二，胆固醇从血循环向肝脏、血管壁以及肾脏组织转移，导致泡沫细胞形成，表现为脂肪肝、动脉硬化和肾小球硬化，并使血低密度脂蛋白胆固醇（LDL-胆固醇）下降（这也是2型糖尿病病或其他慢性炎症性疾病患者胆固醇虽然不高，但心血管并发症却能增加30~50倍的原因），造成血胆固醇与组织内胆固醇的‘分离现象’；第三，胆固醇在细胞器内的转移，例如胆固醇从胞膜及胞浆向内质网转移，造成内质网应激和细胞损害。

3) 2 型糖尿病胰岛细胞损伤的机制及其干预-马晓松教授团队

研究方向：利用已建立的糖脂毒性细胞模型、组织模型及糖尿病的动物模型，探讨2型糖尿病胰岛细胞损伤的机制；寻找恢复胰岛细胞功能的关键分子靶点及信号通路；完善诱

导胰腺干细胞分化为功能成熟的胰岛细胞的条件，为胰腺干细胞的临床应用提供科学依据。

4) 胃肠激素代谢调节功能研究-张炜真教授团队

研究方向：胃肠激素在摄食、能量代谢及肥胖发生和发展中的作用及其调节机制。

课题组在国际上首次阐明胃在机体水平上整合能量平衡以协调能量摄入和消耗的机制。提出胃粘膜 mTOR 信号转导机制能通过调节 ghrelin 和 nesfatin-1 的生成，在营养摄入和吸收的过程中发挥关键作用。这一发现将使肥胖和 2 型糖尿病的治疗重心转移到胃这一靶器官上，实现用药物替代胃旁路手术治疗肥胖和糖尿病的突破。

5) 糖脂毒性损伤胰岛细胞功能的机制研究及胰岛 β 细胞的再生-华先欣教授团队：

研究方向：胰岛 β 细胞的信号转导机制；Menin 在糖尿病发病及靶向治疗中的作用及机制。

该团队首先发现 2 型糖尿病糖毒性通过增强 RhoA-ROCK 信号通路而促进微丝应力纤维的形成，继而阻断胰岛素囊泡的出胞；GLP-1 通过 cAMP-PKA 解聚应力纤维，恢复葡萄糖刺激的胰岛素分泌。该团队也发现 Menin 蛋白质在遗传学上已被证实可有效控制人体胰岛细胞增殖，抑制 Menin pathway 可有效逆转小鼠已经发生的糖尿病。因此，Menin pathway 已证实是一个全新的控制胰岛细胞及糖尿病的靶标。

(2) 南方科技大学糖尿病基础研究团队

1) 糖尿病/脑血管病变复合型相关的研究-侯圣陶教授团队

研究方向：探讨建立多种更适合临床情况的 co-morbidity 复合型动物模型，包括：糖尿病与脑卒中复合型动物模型，Alzheimer's disease (AD) 与脑卒中复合型动物模型，光诱导缺血与出血转换模型等。比如，采用胰岛注射 streptozotocin (STZ) 化学药物诱发的糖尿病模型，或者 Zucker DM 肥胖大鼠，并结合脑卒中缺血再灌注，来建立糖尿病与脑卒中的复合型模型。创建并使用该类复合型动物模型来研究诸如溶栓药物 (tPA) 在糖尿病患者中诱发的脑梗与出血转化以及血管性痴呆，以期发现新的化合物能抑制出血转化，延长 tPA 临床使用时间窗，增加 tPA 适用人群范围。这类崭新的复合型动物模型也是糖尿病并发症机理、机制以及临床药物开发的根本保障。

2) 糖尿病肾病的分子机制的研究-吴传跃教授团队

研究方向：围绕 Kindlin-2 和其相互作用蛋白 migfilin，通过体内 (in vivo) 和体外 (in vitro) 研究相结合，明确 Kindlin-2 和其相互作用蛋白 migfilin 在肾小球细胞损伤、进行性肾间质纤维化发生发展中的作用，并阐明其调控的分子机制。

项目的实施将极大地增加人们对于 kindlin-2 这个细胞-细胞外基质相互作用和信号转导的关键枢纽在糖尿病肾病

发生发展中的作用及其分子机制的认识, 同时对于确定糖尿病肾病创新治疗的策略和新靶点具有开拓和创新的意义。

3) II 型糖尿病胰岛 beta 细胞损伤的分子机制的研究-邓恽副教授团队

研究方向: 胰淀素沉淀 (hIAPP) 是 2 型糖尿病的一个重要病理特征。

临床资料显示, hIAPP 可能触发线粒体和内质网压力, 从而引起胰岛 beta 细胞的损伤和细胞凋亡。然而其机制仍不十分清楚。因此从糖尿病基础研究的角度出发, 从新的视觉以及细胞和动物模型两个层次, 全面、系统阐明 hIAPP 引起胰岛 beta 细胞损伤的分子机制, 可以为 II 型糖尿病的防治提供新理论和药物治疗的新靶点。

4) 胰岛素信号传导通路 with 胰岛素抵抗机制形成的数学模拟、分子细胞实验、及动物模型研究-王冠宇副教授团队

研究方向: 细胞内部分子层次上的胰岛素信号传导通路。通过数学模拟、分子细胞实验、及动物模型等多方面手段, 揭示调控机理如何改变而导致胰岛素抵抗。胰岛素抵抗是二型糖尿病的病理基础。因此应对胰岛素抵抗的本质应进行深入探讨, 对其复杂性应充分研究, 例如归纳出胰岛素抵抗的多重机制。这些研究有助于对二型糖尿病进行分类, 为区别性诊断和治疗打下基础。研究胰岛素抵抗在妊娠期对孕妇的影响, 为妊娠期糖尿病的预防、诊断、治疗提供指导。

5) 人源多功能蛋白 CD38 介导的信号通路与糖尿病发生发展的相互关系研究-张宏民副教授团队。

研究方向：通过结构生物学的方法研究 cADPR 的跨膜转运以及通过 CD38 影响细胞内钙水平的信号传导。细胞内钙水平的变化将会影响到胰岛素的分泌，从而影响糖尿病的发生发展。主要研究对象包括 cADPR 转运蛋白 CNT(CNT1、CNT2、CNT3) 以及 CD38 的表面配体 CD31。通过解析它们的三维结构，进一步阐释蛋白与蛋白之间以及蛋白与小分子之间的相互作用，为推断和解释信号传递机制、为设计合适的药物治疗糖尿病以及并发症提供结构基础。

该团队系统性地研究了人源 CD38 在 NAD, cADPR 和 NAADP 代谢过程中的作用。运用结构生物学的方法，该团队研究了 CD38 催化 NAD 生成 cADPR 和 ADPR，催化 cADPR 生成 ADPR，以及催化 NAD 生成 NAADP 过程的反应机理。通过设计和解析一系列小分子底物类似物，包括共价结合和非共价结合抑制剂，对 CD38 的催化机理进行了详细的研究。NAD, cADPR, ADPR 和 NAADP 都是细胞内钙信号传导的信使分子，而胞内钙水平则影响胰岛素的分泌。对此类信使分子代谢的系统研究，为揭示细胞内钙的信号传导提供了坚实的结构基础。过程中得到的一系列小分子抑制剂，不仅可以用于实验研究，也具有很好的临床应用前景。

(3) 深圳先进技术研究院研究团队

1) 深圳先进技术研究院糖尿病相关多肽药物研究团队-栗武研究员团队

研究方向：多肽药物设计和合成、大分子药物的缓控释以及靶向给药。

2000 年至 2004 年，栗武博士在上海华东理工大学生物工程学院工作期间，作为课题负责人完成了抗 II 型糖尿病新药——米格列醇的合成以及临床前研究工作。经国家食品药品监督管理局审批，获得临床研究批文，并转让山东新时代药业。此后继续与山东新时代药业合作进行产业转化，通过临床研究，于 2006 年得到国家食品药品监督管理局审批获取新药证书，目前已成功生产上市。

从 2008 年开始栗武博士对吡咯-咪唑类杂环多肽的合成进行研究，并在 2009 年开发了一种高效快速合成杂环多肽的方法：首次将三聚光气用于全自动合成 DNA 特异性结合吡咯-咪唑杂环多肽，并作为第一申请人获得发明专利一项（PCT Int. Appl., WO/2010/125382）。吡咯-咪唑类杂环多肽可高度选择性地抑制疾病相关基因的表达。本项目获得英国工程和物理科学研究会(EPSRC)以及英国 EAST MIDDLELAND DEVELOPMENT AGENCY 产业转化基金资助，并在英国莱斯特大学产业转化基地进行产业化培育。

2) 新活性多肽的发现及其受体与糖脂代谢的关系——张键研究员团队:

研究方向: 利用生物信息学结合传统技术, 分离提纯新的活性多肽, 并利用转基因、基因打靶和疾病动物模型研究新活性多肽及其受体在 2 型糖尿病、肥胖症、脂肪肝及相关生殖疾病的作用。

张键研究员团队主要业绩: 发现并成功分离纯化活性多肽 Obestatin, Neuronostatin, 及 chemerin 衍生肽 20, 并阐明多肽对摄食和代谢的影响, 申请 4 项美国 PCT 专利, 4 项中国专利。在国内外学术刊物发表 SCI 收录论文 20 余篇。

3) I 型糖尿病的免疫调控和发病机制——阮庆国研究员团队

研究方向: 利用转基因、基因打靶和疾病动物模型研究 I 型糖尿病的免疫调控和发病机制。

4) 脂肪因子与 2 型糖尿病及骨质疏松的关系——任培根研究员团队

研究方向: 分离提纯白色脂肪组织中的脂肪因子, 并利用转基因、基因打靶和疾病动物模型研究脂肪因子及其受体在 2 型糖尿病及骨质疏松中的作用。

(4) 北京大学深圳研究生院研究团队

1) 糖尿病相关干预靶标创新发现研究团队-霍玉庆教授研究团队

研究方向：从事炎症、肥胖症及糖尿病的转化医学研究。课题组带头人霍玉庆教授早期研究血细胞募集于硬化血管的分子机制，并逐渐延伸至研究炎性血细胞选择性募集、巨噬细胞的功能对肥胖症及糖尿病发生发展的作用。

2) 糖尿病相关干预靶标调控小分子化合物设计研究团队-全军民副教授研究团队

研究方向：蛋白激酶的调控机制以及调控小分子药物设计研究。

3) 糖尿病相关干预靶标调控小分子化合物合成研究团队-杨震/许正双研究团队

研究方向：具有重要生物活性、结构复杂的天然产物全合成研究，并以此为目标，发展有机合成的新方法和发现新药的先导化合物。

(二) 深圳市糖尿病基础研究的挑战

我市在医学基础和转化研究领域加大了投入，发现了一些与糖脂代谢紊乱发生相关的机制，也有一些很多有价值的流行病学和临床研究，但还远远不能有效遏制重大代谢紊乱性疾病患病率的逐年攀升和并发症的发生，其中最重要原因是：

1. 一些基础研究的思路和方法主要是跟随国际趋势，而没有从我国流行病学资料和临床研究中很好地凝练出有中国病人特色的科学问题。

2. 基础研究的总体实力和平台与发达国家水平仍有一定差距。

3. 一些有价值的基础科研成果没有很好地转化为临床实践。因此, 针对我国、我市代谢紊乱疾病的疾病谱及发病特点, 进一步凝练出具有特色的关键科学问题; 提出创新性科学假说; 针对糖脂代谢紊乱性疾病共性开展转化性基础研究; 发现新的关键治疗靶点和诊疗方法, 这将对解决我国日益增加的代谢紊乱性疾病所造成的健康威胁具有重要意义。

(三) 深圳市糖尿病基础研究团队小结

表 3-3 深圳市糖尿病基础研究领域团队

深圳糖尿病 基础研究团队	研究方向
深圳大学:	
管又飞团队	代谢性核受体家族与糖尿病发生、发展的关系;
阮雄中团队	脂代谢稳态与重大代谢疾病发生的关系;
张炜真团队	胃肠激素代谢调节功能研究;
马晓松团队	2 型糖尿病胰岛细胞损伤的机制及其干预
华先欣团队	糖脂毒性损伤胰岛细胞功能的机制研究及胰岛 β 细胞的再生;
南方科技大学:	
侯圣陶团队	糖尿病/脑血管病变复合型相关的研究;
吴传跃团队	糖尿病肾病的分子机制的研究;
邓恽副团队	II 型糖尿病胰岛 β 细胞损伤的分子机制研究;

王冠宇团队	胰岛素信号传导通路与胰岛素抵抗机制形成的数学模拟、分子细胞实验、及动物模型研究；
张宏民团队	人源多功能蛋白 CD38 介导的信号通路与糖尿病发生发展的相互关系研究；
深圳先进技术研究 院研究：	
栗武团队	糖尿病相关多肽药物研究；
张键团队	新活性多肽的发现及其受体与糖脂代谢的关系；
阮庆国团队	I 型糖尿病的免疫调控和发病机制；
任培根团队	脂肪因子与 2 型糖尿病及骨质疏松的关系；
北京大学深圳研究 生院	
霍玉庆团队	糖尿病基础与转化医学研究，干预靶标探索、发现与验证；
全军民团队	蛋白结构生物学、小分子化合物设计；
杨震/许正双团队	合成化学、复杂结构小分子化合物合成

二、 临床诊疗方案探索及转化研究

（一） 深圳市糖尿病临床诊疗发展情况

在我市，开展以糖尿病患者为中心、以“转化医学”理论为指导的临床研究条件已经成熟。

1. 2 型糖尿病“缓解治疗”模式理念的提出

随着对糖尿病研究的深入，糖尿病治疗理念已悄然发生变化。

2011 年深圳市第二人民医院首次提出 2 型糖尿病“缓解治疗”的概念。临床实践显示，如果“把握适当时机、采用

恰当方案”——“早期-联合-强化”的治疗模式，可以使部分 2 型糖尿病病人获得长期缓解（即所谓“根治”）。

与传统“控制”治疗模式相比，“缓解治疗”模式理念是以恢复性保存胰岛功能、“逆转-缓解-长期缓解”疾病为目的，而不是以追求糖尿血红蛋白(A1c)达标、延缓并发症发生为目的，因此更科学、更理性，更符合疾病本质。

探索“缓解治疗”模式的“时机、边界与条件”，探索“缓解治疗”常用方案的有效性、安全性以及短期与“长期”缓解率，优化最佳“缓解治疗”方案，为“根治”2 型糖尿病构建新理念、积累新证据。

2. 2 型糖尿病“器官损伤”早期防治的策略

是提高患者生存质量与寿命的根本，也是减少医疗费用的主要方面。深圳市已有各级基础研究团队，为深化 2 型糖尿病“器官损伤”早期防治提供良好技术支撑。

（二） 深圳市糖尿病临床诊疗发展的挑战

深圳人口按 1200 万计，20 岁以上成人按 85%计，中国人群成人糖尿病发病率约 9.7%，那么深圳市糖尿病患者约有 100 万。深圳市内分泌代谢科医生约 250 人，1 名专科医师要服务 4000 名糖尿病患者。由此可见我市糖尿病领域临床服务规模。临床医生在虽然在转化医学上具有不可或缺的作用，但往往科研精力有限，限制了相关领域的科研探索。

（三） 深圳市糖尿病临床领域相关情况小结

表 3-4 深圳市糖尿病临床领域相关情况分析

深圳市临床诊疗整体情况	代表单位及技术
目前进行临床转化医学研究的条件已成熟，并产生了一些突破性成果，但目前深圳内分泌代谢科医生严重短缺。	<p>深圳市第二人民医院：2 型糖尿病“缓解治疗”模式理念的提出；2 型糖尿病“器官损伤”早期防治的策略。</p> <p>深圳市人民医院：干细胞及胰岛移植等</p>

三、 创新药物研究

（一） 深圳市糖尿病创新药物研究发展情况

深圳医药生产企业近 80 家，糖尿病药物研发代表性企业如：华润三九、信立泰、海普瑞（君圣泰）、微芯生物等。并逐渐形成产学研医相结合的开发模式。例如君圣泰与深大糖尿病研究所合作开展的胰岛新生多肽药物研发、瀚宇药业与先进研究院联合进行的缓释剂型研发等。

深圳目前正在开发的糖尿病治疗药物有：华润三九的白树提取物、微芯生物的西格列他钠、君圣泰的胰岛新生多肽类似物及 HTD018 系列产品、明赛瑞霖的 PKC 抑制剂、信立泰的复格列汀。

微芯生物公司开发的西格列他钠，已进入 III 期临床试验。公司已完成的 II 期临床试验显示，西格列他钠不仅有血糖控制疗效，还具有调节脂代谢紊乱和降低血压的趋势。西格列他钠可能成为一个新型且更为综合的 2 型糖尿病潜在治疗药物。微芯生物拥有与西格列他钠直接相关的国内外发

明专利 13 项，其中 8 项已获授权。其中中国专利已于 2006 年 5 月授权，美国专利于 2007 年 9 月授权。PCT 专利于 2004 年 6 月公开，目前澳大利亚、加拿大、印度、印尼、日本和俄罗斯等国家的专利也获授权。

君圣泰公司研发的胰岛新生多肽类似物已申请了 2 项 PCT 专利和 6 项中国专利，预计于 2015 年申请上临床试验；公司研发的 HTD018 系列药物，在糖尿病动物模型实验中显示出了理想的药效，预计 2015-2016 进入临床试验。

明赛瑞霖公司开发的新一代 PKC 抑制剂，已经按照中美新药研发注册标准要求，完成了临床前全部试验；在美国已通过 IND 审核，正在正常人中进行 I 期临床试验。预计 2015 年向 CFDA 提交临床试验申请。该项目获 2013 年国家重大新药创制的项目立项（“糖尿病并发症国际领先创新药研发”，立项编号 2013ZX09102003）。

华润三九公司研发的天然植物白树提取物及其制剂，已经完成候选药物成药性的研究。前期已完成的研究发现，白树（叶）提取物具有明确的 α -糖苷酶抑制作用，在生药量相等条件下，其降糖活性是目前所知天然植物中降糖作用最强的；同时还具有一定醛糖还原酶活性抑制作用，可能有益于 2 型糖尿病包括心血管并发症的综合控制。目前市场上 α -糖苷酶抑制剂已成为公认的口服降糖药一线药物，作用机理相同的天然药物的开发，将成为新型的 2 型糖尿病治疗药物。

众所周知，新药研发投入大、风险大。研发过程中需要多方合作开发，因此建立公共研发平台、交流平台尤其重要。如公共技术服务平台、研发外包服务平台、信息交流平台等。

（二） 深圳市糖尿病创新药物研究发展的挑战

糖尿病创新药物研发存在的共性问题如下：

研发平台：深圳创新药研发单位以中小企业居多，迫切需要多层次、宽领域、分阶段的公共研发及服务资源予以鼎力支持。

深圳创新药公共技术平台建设相对滞后，反映最明显的是研发外包服务发展不足。目前，我国大约有 500 多家合同研究组织（Contract Research Organization, CRO），主要分布在北京和上海一带。根据 Barnett International 的统计，CRO 可以为药企节约 30%—50% 的研发经费，节省 30% 的注册申报时间，并完成很多药企自身难以完成的项目。2013 年评选的中国医药行业“最具投资价值的十大 CRO 企业”，北京 4 家，上海 3 家，南京、苏州和广州各 1 家。深圳 CRO 企业非常少，且实力远不如北京上海等地。希望能够加快外包研发服务平台的建设，促进产业集聚。

人才需求：深圳的人才优势正渐趋弱化，制约创新药研发发展。

从人才培养上看，深圳的高水平大学和科研院所在数量和质量上都远不及北京、上海、广州等城市。从人才引进上

看，受高房价、高生活成本影响，深圳对创新人才吸引力渐失。希望深圳可以加大人才引进力度和引进宽度。在深圳率先实现李克强总理近日提出的突破体制机制障碍，给创新、创造人才更广泛的空间，让中国的“人口红利”转化为“人才红利”的目标。

（三） 深圳市糖尿病新药研发情况小结

深圳糖尿病新药研发总结如下（表 3-5）：

表 3-5 深圳市糖尿病新药研发领域相关情况分析

化合物名称	公司名称	作用靶点	研究阶段
复格列汀	深圳信立泰药业股份有限公司	DPP-4 抑制剂	临床 I 期
西格列他钠	深圳微芯生物科技有限责任公司	PPAR 全激活剂	临床 III 期
HTD004	深圳君圣泰生物技术有限公司	胰岛新生多肽类似物	临床前
HTD018 系列	深圳君圣泰生物技术有限公司	多靶点	临床前
MS-553	深圳明赛瑞霖药业有限公司	PKC 抑制剂	临床 I 期
白树提取物及其制剂	华润三九医药股份有限公司	α -糖苷酶抑制剂	临床前研究

四、 大品种仿制药研制

（一） 深圳市在仿制药领域总体的发展对比分析

2010 年，深圳仿制药申报占全国仿制药受理量的 2.8%；2011 年，深圳申报受理量占比降低为 1.1%；后续几年则基本保持在 1.0%左右。总体看，深圳制药企业在仿制药领域无竞争优势。如图（3-1）：

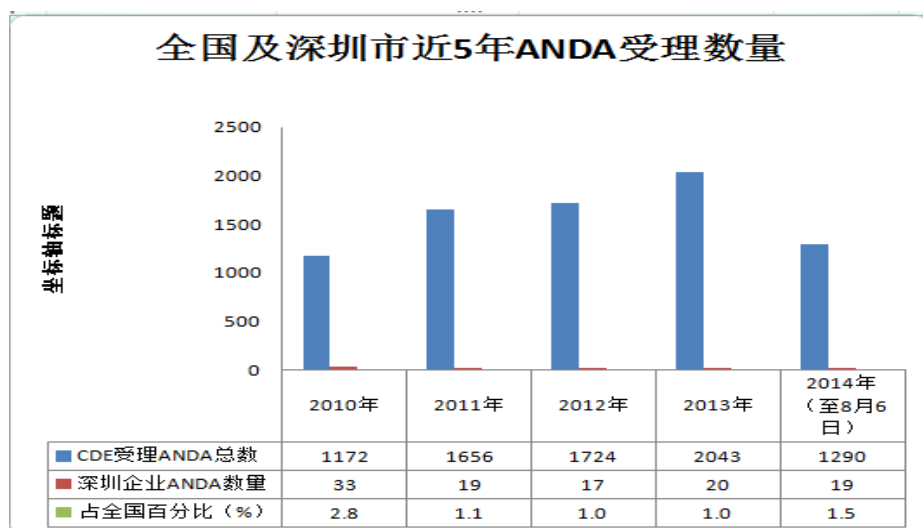


图 3-1 深圳制药企业仿制药受理情况

深圳翰宇药业股份有限公司的普兰林肽已取得临床批件，正在开展临床研究。还有一些其他治疗机制的仿制药，如：胰淀素受体激动剂、中枢多巴胺受体激动剂。上述仿制药目前已有部分报批。

(二) 深圳市糖尿病仿制药研制发展的挑战

深圳市糖尿病仿制药面临的挑战：

1. 低水平重复仿制

目前，深圳药厂多数集中在低水平仿制阶段。在数量上，某些过热的仿制药品种多家申报仿制，而剂型结构中高水平的新剂型和新制剂比较少。

对此，应加强政府宏观调控，鼓励在新剂型、新工艺、新技术上的研发。应该围绕原创公司的专利进行创新，生产具有某种特点的仿制药产品，或者力争成为国企专利药的第一申请人，从而获得市场优势。通过品牌仿制药的创立，不

断扩大市场版图，提高市场占有率。这对许多规范化研发和生产企业是个非常好的政策措施。

2. 平台建设不够完善

缺乏公共技术平台、产业化支持平台、资源平台等。如：专利查询平台、糖尿病药品信息平台（包括原研药和其他市场现有产品的使用说明、审批历史等信息，专利、原料药理化性质、原研药处方工艺等信息）、参比制剂选择平台、公共检验、测试和实验平台，以及上市药物溶出度曲线数据库、仿制药处方数据库等。

3. 缺乏完善的认证和高质量标准指导

仿制药大品种，核心是产品的质量和疗效保证。高标准才会出高质量。目前，CFDA 正在完善“一致性评价”等仿制药审核审批指导原则。

4. 缺乏临床试验服务平台

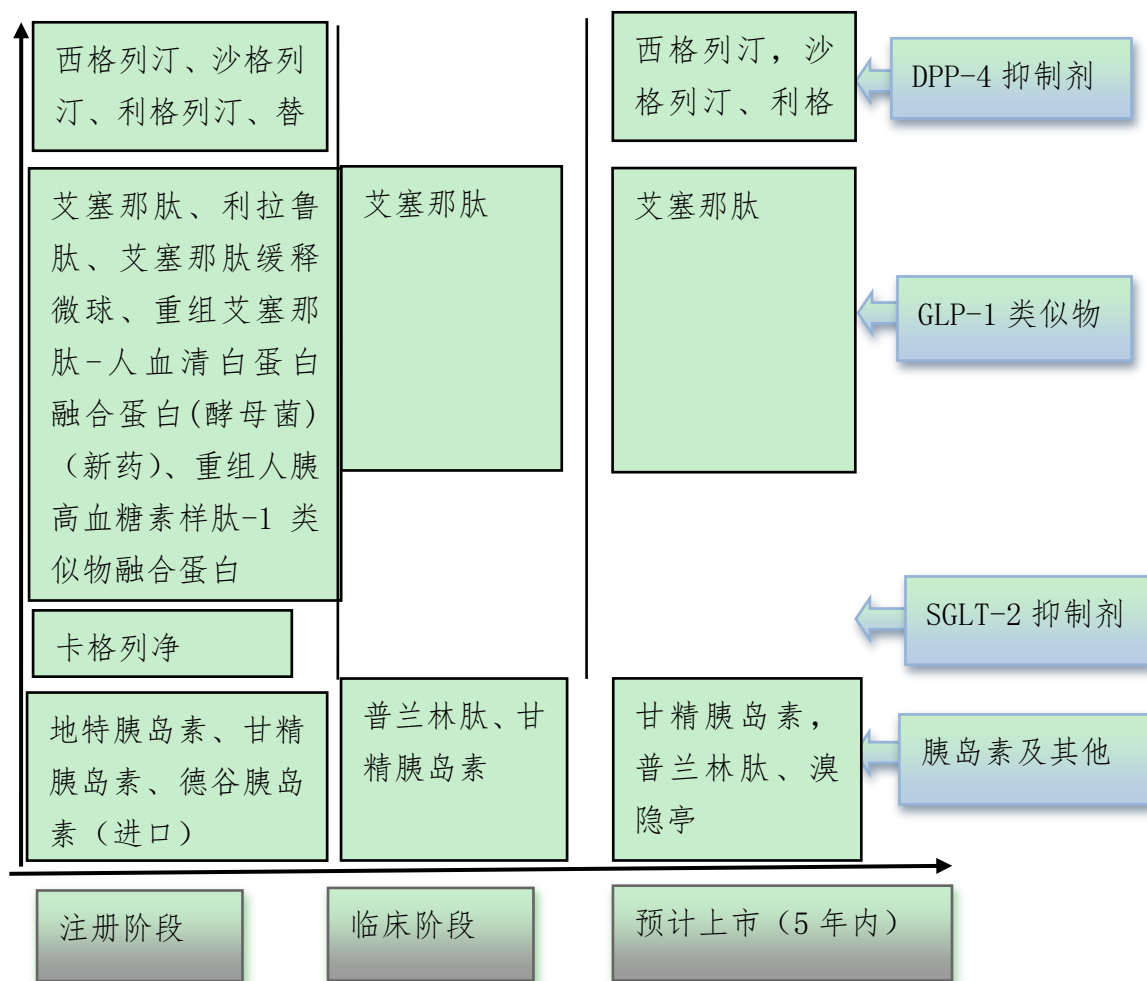
深圳 CRO 公司相对较少，试验基地也相对匮乏。

（三） 深圳市糖尿病仿制药情况小结

表 3-6 深圳市糖尿病仿制药领域相关情况分析

代表企业	代表产品	整体对比
翰宇药业	普兰林肽（临床研究）	深圳近年仿制药申报占全国仿制药受理量的 1%，在仿制药领域尚未体现出优势
	艾塞那肽	
健康元	利拉鲁肽、西格列汀、阿格列汀、维格列汀、卡格列净	

目前糖尿病仿制药研发现状及预测，可总结为下图：



五、 干细胞与再生医学相关技术研究

(一) 深圳市在糖尿病干细胞与再生医学领域总体的发展对比分析

在干细胞治疗糖尿病、胰岛移植与再生技术治疗糖尿病这两个领域，从研究到转化应用都有相应的研究团队、平台和技术。

研究方面：市人民医院干细胞与细胞治疗实验室，已建立了干细胞高效定向分化胰岛细胞的技术平台。深圳大学糖尿病研究所结合深圳市第二人民医院研究专家，已掌握胰岛细胞分离、获取、纯化包括胰岛细胞生物学评价等在内的一系列技术。

转化和应用方面：如糖尿病患者 iPS 构建、干细胞高效定向分化、胰岛细胞移植技术等研究与应用。

技术方面：如何将干细胞分化成为成熟的胰岛 β 细胞，并具有相应的功能，以及生物学评价；胰岛移植技术；胰岛移植后免疫排斥问题；胰岛移植后存活与功能评价等问题。

（二） 深圳市糖尿病干细胞与再生医学研究的挑战

人才问题：糖尿病产业的发展仅仅凭借现有人员是难于赶超世界先进水平的。因此有必要引进在糖尿病研究领域有深厚造诣的人才。他们的到来，也自然会带来糖尿病研究的先进技术和方法。

资金问题：引进人才需要资金，购置新的设备需要资金，建立专门的研发或生产线也需要资金，因此有必要加大投入。

其他问题：比如用人胚胎干细胞做研究就涉及法律和伦理问题；要使更多人捐献胰腺用于胰岛移植就是宣传问题和补偿问题；需要志愿者接受胰岛移植实验也是宣传和补偿的问题等等。

（三） 深圳市糖尿病干细胞与再生医学研究情况小结

表 3-7 深圳市糖尿病干细胞与再生医学领域相关情况分析

	代表单位	平台
研究阶段	深圳市人民医院 深圳市第二人民医院 深圳大学 南方科技大学 北京大学深圳研究院 中国科学院深圳先进技术研究院	深圳市人民医院干细胞 与细胞治疗实验室干细 胞高效定向分化胰岛细 胞的技术平台 深圳大学糖尿病研究所 糖尿病研究平台
转化和应用 阶段	深圳市人民医院 深圳市第二人民医院 北京大学深圳研究院 深圳君圣泰生物技术有限公司 深圳市三启生物技术公司 深圳微芯生物科技有限公司 深圳市翰宇药业有限公司	糖尿病患者 iPS 构建, 干 细胞高效定向分化, 胰岛 细胞移植技术等研究与 应用

第四章 深圳市糖尿病研究指引

基于对国内外糖尿病领域研究现状和趋势的分析,结合深圳市的发展现状及面临的问题,提出未来三年深圳市糖尿病各领域的发展战略及目标。

第一节 深圳市糖尿病预防研究指引

一、 总体战略

整合深圳市在糖尿病预防领域的人员和技术优势,从糖尿病的流行病学研究、糖尿病预防干预研究和糖尿病预防教育三方面入手,建设糖尿病预防体系。

二、 总体目标

在三到五年时间内,完成以下工作:

1. 糖尿病的流行病学研究。
2. 流行病学调查及相关数据库建设。
3. 糖尿病发病和监测报告系统的建立。
4. 糖尿病的卫生经济学研究。
5. 糖尿病的筛检方案研究。
6. 糖尿病的并发症及预后评价研究。
7. 糖尿病预防干预研究。

(1) 基于肠道微生态的糖尿病预防干预手段研究。

(2) 糖尿病多种预防干预手段效果评估研究(营养、益生菌、功能性药食材……)。

(3) 糖尿病前期胰岛素抵抗和 beta 细胞功能的动态观察。

8. 糖尿病预防教育。

(1) 糖尿病教育平台建设。

(2) 糖尿病教育中心建设【深圳市糖尿病学院】。

(3) 糖尿病教育 e 平台建设【传统项目+IT/大型数据库建设】

三、 主要方向

核心攻关方向主要包括糖尿病的流行病学调查和糖尿病预防教育两大部分，以及与之相关的各个方面。

1. 糖尿病的流行病学调查

(1) 流行病学调查及相关数据库建设

首先要确定抽样规模，并考虑市不同区域经济、环境、人口密度等方面的差异，随机或设置筛选条件后，定位到街道办、居委会，派专人上门进行问卷调研。

问卷应包括以下几部分内容：

个人信息：包括姓名、年龄、性别、民族、籍贯、居住地，及父母配偶子女的信息等。

个人健康信息：包括身高、体重、BMI、血型、血压、心率、骨密度、腰围、臀围、腰臀比、皮肤皱襞、个人病史及家族病史等。

糖尿病相关信息：包括血糖水平（空腹血糖、餐后2小时血糖等）、是否确诊糖尿病、是否属于糖尿病前期、确诊糖尿病的类型、确诊时间、用药情况、目前病情等。

对于未诊断患有糖尿病的人群此信息可空缺。如果有最近体检的血糖水平信息则也记录在内。

饮食及生活方式信息：包括饮食偏好、每天的热量摄入量、每天运动的时间和强度、饮酒量记录，以及尤其是否有吸烟的习惯。

该调查应持续进行，并根据城市扩大发展速度和糖尿病发病率数据，每隔一定周期更新一次样本抽取方式。最后这些信息将汇总进入统一的数据库。

建立一个统一的深圳市糖尿病人群数据库。除了收录持续的流行病学调查中发现的糖尿病患者和糖尿病前期人群信息外，还将与各医院系统直接对接，方便及时把新发糖尿病病例收录在内。该数据库的数据结构和内容将与流调问卷对应，而被收录进该数据库的患者或糖尿病前期人群，我们将在后续流调中定期分批回访，以便跟踪患者病情并提供及时的帮助。

（2）糖尿病发病和监测报告系统的建立

该系统将建立在我们前文提及的两个数据库——深圳市糖尿病流行病学调查数据库和深圳市糖尿病人群数据库——之上。

首先，对于深圳市糖尿病流行病学调查数据库中收录的人群，将定期进行筛选。已确诊的糖尿病患者，以及血糖水平处于临界状态、BMI 指数超标等状况的被调查者，将被收录到深圳市糖尿病人群数据库中。

其次，深圳市糖尿病人群数据库将提供一个针对全市医疗系统的接口，供医院随时把全市的糖尿病新发病例录入进该数据库中。

最后，在市糖尿病流行病学调查中，糖尿病人群数据库中记录的人群将被设定为优先定期回访，监控他们的病情发展、提供必要的帮助和组织基于社区的生活方式干预活动。

糖尿病发病和监测报告系统的建立，将有助于我们及时发现掌握本市的糖尿病患病情况，为之后的各项相关研究和知识普及、病患关怀工作提供基础。

(3) 糖尿病的卫生经济学研究

针对深圳市的糖尿病患者的情况，依照前文提及的多种方式，仔细评估深圳市的糖尿病卫生经济学现状。在制定治疗方案时，考虑患者及其家庭，甚至患者工作单位和社会的经济承受力，选择最适宜的个体化治疗方案。

(4) 糖尿病的筛检方案研究

结合深圳市各医疗科研单位糖尿病筛查经验，总结出科学有效、简便易行、费用比较合理、适于推广的优化筛检方案。

此外，鉴于能否尽早发现糖尿病对于患者的治疗和预后都相当重要，因此糖尿病风险预警和早期诊断技术的研究也应该加大力度。

(5) 糖尿病的并发症筛查和预后评价研究

通过持续的糖尿病流行病学调查，将定期回访全市的糖尿病患者，关注其并发症发生的可能性，并及时提供相应的医疗帮助。

2. 糖尿病预防干预研究

(1) 基于肠道微生物的糖尿病预防干预手段研究

使用第二代测序技术和大数据技术，通过高通量的深度测序及数据分析挖掘，研究基于中国华南人群的肠道微生物的结构、物种和功能特点。

在粪便样本之外，同时收集血液（或尿液）样本，从不同的样本中，获得多组学数据。

在人肠道宏基因组的基础上，结合代谢组学、蛋白组学等多组学研究手段，寻找2型糖尿病人群在人肠道微生物层面的显著特征，发现与这些显著特征相关联的生物标志物。这些生物标志物是后续研究疾病机理、进行疾病分子分型及个体化医疗的基础，可用于开发2型糖尿病风险预测及早期诊断的辅助工具。

通过实验动物模型，研究特定菌株、食材尤其是传统中药材对肠道微生物的影响，寻找具有改善肠道微生物功能

的食材或食材有效成分，或针对糖尿病具有控制干预效果的益生菌。

(2) 糖尿病多种预防干预手段效果评估研究（营养、益生菌、功能性药食材……）

通过持续的流行病学调查，和自愿接受的营养、益生菌或功能性药食材干预，在大样本量的情况下，研究糖尿病的多种预防干预手段的效果，对之进行评估。

在兼顾效果和卫生经济学考量的前提下，进行个体化医疗用于糖尿病的探索，同时寻找适合在深圳地区大规模推广的饮食干预方式。

(3) 糖尿病前期胰岛素抵抗和 β 细胞功能的动态观察

对糖尿病前期或糖尿病高危人群，动员其参与我们的胰岛素抵抗和 β 细胞功能的动态观察研究。

在大样本量跟踪监测胰岛素抵抗症状和 β 细胞功能的基础上，探索2型糖尿病相关的发生发展机制，进而寻找早期诊断或早期干预的靶点。

3. 糖尿病预防教育

(1) 糖尿病教育平台建设

糖尿病是一种终身性疾病，通过饮食控制、运动疗法、药物治疗、实施教育等综合防治措施，可预防、降低或延缓糖尿病慢性并发症的发生和发展，提高糖尿病患者的生活质量，达到延长寿命的目的。

预防的关键在于对人们进行糖尿病知识的宣传教育，使人们懂得必须保持健康的生活方式、合理的膳食结构、适当的体力活动，避免超重、肥胖和过度精神紧张，这样才能减少糖尿病的发生率。

糖尿病教育的平台建设包括以下几个方面：

公益广告平台

公益广告平台是指在报章杂志、车站灯箱以及视听媒体等多种渠道投放糖尿病预防治疗的知识，以及相关科普内容。这样多渠道的公益广告覆盖，使得市民无论在家中收听广播、观看电视，抑或出门等车坐地铁，甚至和朋友在餐厅咖啡馆小聚时，都能接收到与糖尿病防治相关的信息。尤其是在国际糖尿病日前后一周，可以通过多渠道统一的广告投放，来造成信息放大的效果，迅速提高全社会对糖尿病的关注度。

要完成这一平台建设，需要一个由糖尿病专家、公共媒体传播及广告设计的专业人士组成的团队，在内容设计和渠道建设上同时推进。

社区知识宣传平台

社区知识宣传平台将和下文将要提及的“深圳市糖尿病学院”结合，以社区组织为学院架构，把糖尿病教育的知识普及到基层。

社区知识宣传的优势是可以接触到糖尿病患者、患者家属，以及社区医疗系统中涉及到糖尿病防治工作的医护人员。

可以通过发行宣传单张、组织医护人员的培训、建立社区糖尿病患者和家属互助会、提供基于社区的运动、营养咨询服务等形式，更好的宣传糖尿病防治的知识，帮助糖尿病患者控制饮食、加强运动并改善病情。

网上科普平台

随着网上知识分享社区、网络公开课等方式的越来越普及，通过网上科普平台来宣传科学知识已经是越来越受到青年人喜爱的传播途径了，也是糖尿病教育的一个契机。

目前中文的糖尿病网上教育平台有中华医学会糖尿病学分会和礼来公司合作的糖尿病学院，但是这一平台只针对专业人士开放，并不提供针对普通公众的普及型知识，因此这一科普平台的建设所辐射的将不仅仅是深圳市的人群，对于全国希望获得糖尿病科普知识的公众，都将是一个重要的媒介。

(2) 糖尿病教育中心建设【深圳市糖尿病学院】

深圳市糖尿病学院将是一个开放式的糖尿病教育中心，依托深圳市的多家大学、科研单位和医院，同时借助社区组织结构，使专业知识不再局限在象牙塔中，而通过更亲民的方式普及到普通民众中。

如前文所述，根据欧美先进国家的经验，以社区为基础的生活方式干预可有效稳定甚至改善糖尿病患者的病情。因此，我们也将借助社区的组织结构，通过发行宣传单张、组

织医护人员的培训、建立社区糖尿病患者和糖尿病家属互助会、提供基于社区的运用、营养咨询服务等形式，将这些来自于专业人士的糖尿病防治知识有效的传递到基层，帮助广大的糖尿病患者和患者家庭。

(3) 糖尿病教育 e 平台建设【传统项目+IT/大型数据库建设】

糖尿病教育 e 平台是与深圳市糖尿病学院相结合的线上教育平台，作为一个传统教育项目与 IT/大型数据库相结合的平台，将包括糖尿病相关的新闻、护理常识、研究进展、学术会议内容、各年度指南和共识、医药器械知识等丰富的专题内容。

同时，还可以尝试以视频形式邀请深圳市的糖尿病学专家定期开设网络公开课，宣传普及糖尿病防治的知识，介绍世界范围内的糖尿病研究前沿进展，提供糖尿病相关的医学、营养学、运动学等各类知识。

该平台还将设置一个互动模块，通过论坛、日志、专家问答等方式，方便用户彼此联系互助，以及及时得到专家的帮助。

此外，该糖尿病教育 e 平台还将同时开发糖尿病的 APP 应用，对于糖尿病产业来说这是一个全新的领域，但考虑到中国糖尿病患者年轻化的趋势，这也将是一个具有相当潜力的领域。以我国目前糖尿病患者约 1 亿人来计算，有医学流

行病学资料提示：中青年(20-50岁)和老年人(50岁以上)，在整个糖尿病人数比例约 3:7，目前仍然有很多人没有智能手机或者使用习惯，尤其是农村的老年人。但按照目前的趋势，中青年患者的比重会进一步增加，同时老年患者中有使用智能手机习惯的也会越来越多，因此开始培育这一市场具有相当的意义。

四、 发展成果

建立可使用具有一定人群规模的深圳市糖尿病流行病学数据及数据库；获得 CFDA 认证的糖尿病早期诊断产品；建立深圳市糖尿病学院（包括糖尿病 E 教育平台）；以及相关专利申请及文章发表。

1. 糖尿病的流行病学研究

- (1) 深圳市糖尿病流行病学调查数据库。
- (2) 深圳市糖尿病人群数据库。
- (3) 糖尿病大规模筛查方案。
- (4) 糖尿病及其并发症的筛查和预后评价方案。

2. 糖尿病预防干预研究

- (1) 糖尿病风险预警和早期诊断技术产品。
- (2) 糖尿病早期干预产品。

3. 糖尿病预防教育

- (1) 深圳市糖尿病学院。
- (2) 糖尿病教育 e 平台。

- a) 糖尿病知识数据库。
- b) 糖尿病教育网站。
- c) 糖尿病教育 APP。

第二节 深圳市糖尿病诊断研究指引

一、 总体战略

通过自主创新，形成糖尿病检测技术创新源头和研发量产基地，研究开发并形成糖尿病诊断新方法新技术，提升糖尿病检测技术核心竞争力，实现糖尿病检测技术和系列产品的产业化和商业化，最终形成具有国际竞争力的糖尿病检测试剂战略性新兴产业。

二、 总体目标

以打造产业核心竞争力、为我市糖尿病诊断试剂产业可持续发展提供技术引导和支撑为目标，以提高自主创新能力、抢占创新应用制高点为关键，以攻克产业共性核心技术、提高糖尿病检测技术上游核心竞争力、开展糖尿病诊断技术集成研究和示范为重点，形成高水平的糖尿病诊断技术创新源头和研发量产基地，开发形成并推广应用糖尿病诊断试剂盒新型产品。

三、 主要方向

以糖尿病诊断产业发展为出发点，针对当前我市糖尿病诊断产业存在的技术瓶颈，进行核心技术攻关，实现技术突破，推动我市糖尿病诊断产业长足发展。

近 3-5 年要着力突破的核心技术攻关方向是**新型、无创、快速诊断与分型检测技术**。

四、 发展成果

近 3 年将要形成的产品是：经 CFDA 批准的糖尿病分型及诊断试剂；经 CFDA 批准的无创检测仪。

第三节 深圳市糖尿病治疗研究指引

一、 糖尿病基础研究指引

(一) 总体战略

突出重点：以代谢性核受体为主线，从核受体及其相关分子对话、器官对话及糖脂对话入手，系统阐明糖脂代谢稳态维持的机制，在糖尿病基础理论研究上实现突破。

突出实用：基于糖尿病模式动物平台和转化医学平台的建设，探索糖尿病糖脂稳态检测和风险评估的新方法，开发治疗糖尿病的新药物。

突出整体：注重多器官、多系统，从整体上研究糖脂代谢紊乱的机制，发现糖脂稳态平衡的关键点和代谢紊乱疾病发生的关键问题。

(二) 总体目标

建设糖尿病创新研究的开放性平台，包括糖尿病基础研究平台、研究代谢疾病的模式动物平台，以及小分子和大分子药物筛选平台。

实现糖脂代谢稳态调控研究的突破：以代谢性核受体为主线，阐明在糖脂代谢调节中核受体和糖脂调节的关键分子的分子网络对话中的作用；发现对糖脂代谢有双重调节作用的干预靶点。

实现糖脂代谢基础研究应用转化：从代谢水平、胰岛 β 细胞再生水平研发糖尿病治疗药物，筛选初步的靶向小分子药物、活性多肽药物和蛋白药物。

培养一支具备国际视野的糖脂代谢研究队伍。培养本科生、研究生、博士后、青年教师及医药研发人员。

（三） 主要方向

1. 建立我市糖尿病病人资料库以及基因序列库。利用生物信息学方法，高通量筛选糖尿病遗传易感基因，做到未病先治、预防为主。

2. 研究糖尿病发生发展的分子机制。如核受体 PPARs 等，为糖尿病治疗药物研发提供准确的靶点。

3. 研究代谢器官间交互对话的机制。研究人体器官、组织、细胞及分子之间精微而复杂的协调关系，深入探索糖脂稳态机制，找到糖脂代谢平衡实现的关键条件。

4. 研究糖尿病并发症发生的机制。

（四） 发展成果

发表文章；申请专利；培养人才。

二、 糖尿病临床诊疗方案探索及转化研究指引

（一） 总体战略

开展以临床问题为导向的，具有实际意义的临床研究：紧密结合临床，从临床来，到临床中去。包括理论研究、临床验证和病案研究。

与基础研究结合，探索临床上新的治疗理念与治疗模式，研究对改善糖尿病包括糖尿病肾脏疾病、缺血性心脏病、糖尿病足等相关病症以及危重病人的血糖管理等临床诊疗方案。

（二） 总体目标

通过一系列糖尿病临床诊断与治疗方案研究，找到糖尿病临床治疗“个体化”的、“简便-经济-安全-有效”的“新方案”。

（三） 主要方向

1. 糖尿病控制治疗策略与缓解治疗。

（1）糖尿病“个体化”控制诊疗方案。

胰岛素是人体内目前发现唯一的降糖激素。正常情况下，糖代谢受胰腺 β 细胞和胰岛素敏感组织构成的反馈环调节，组织对胰岛素的敏感性影响到胰腺 β 细胞的分泌。如果出现胰岛素抵抗， β 细胞分泌胰岛素增加，维持血糖水平正常。只有当 β 细胞不能释放足够的胰岛素来抵消胰岛素抵抗，血糖水平才开始升高。 β 细胞功能障碍受遗传和环境双重因素的影响。葡萄糖、氨基酸和脂肪酸可以导致胰岛素抵抗和

β 细胞功能障碍，肠道菌群变化也有影响。胰岛素分泌及作用不足的后果是糖、脂肪及蛋白质等物质代谢紊乱，例如肝糖原异生增加，脂肪组织的脂肪酸氧化分解增加，肝酮体形成增加及合成甘油三酯增加，肌肉蛋白质分解速率超过合成速率以致负氮平衡。这些代谢紊乱导致了糖尿病并发症的发生。

胰岛 β 细胞分泌缺陷和胰岛素抵抗是其发病机制的两个主要环节。现已明确，胰岛素第一时相分泌受损和胰岛素抵抗是 2 型糖尿病早期主要的病理特征。其中胰岛素抵抗是 2 型糖尿病发生的背景因素，胰岛素第一时相分泌受损是疾病发生的始动因素，胰岛素第一时相分泌受损的直接后果是导致餐后高血糖；而持续高血糖所致葡萄糖毒性作用又反过来加重胰岛素分泌不足和胰岛素抵抗。因此，以保存或/和恢复 β 细胞功能的目的、符合糖尿病病理生理特点的药物联合治疗，也是缓解 2 型糖尿病不可或缺的重要方面。

基于糖尿病及其并发症发病机制复杂，且通常伴随合并症，药物治疗糖尿病机理“单一”，联合治疗策略是其必然要求。早期、全面和良好的代谢控制，以期改变糖尿病自然病程，是目前治疗 2 型糖尿病的大趋势。良好的血糖控制，通过“友好”的“代谢记忆”，影响糖尿病自然进程，减少并发症发生，提高患者生存质量。尤其是早期、综合、强化治疗抑制由炎症、糖毒性、脂毒性所致的毒性效应，从而获

得持久益处。治疗策略包括血糖控制、代谢治疗、血管治疗、器官保护等，是多方位、多层次、多维度的。

(2) 糖尿病“个性化”缓解治疗策略

糖尿病是不断进展的疾病。在其自然病程中，胰岛 β 细胞处于核心地位。研究表明，正常人胰岛 β 细胞功能以每年1%~2%的速度下降；英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)显示，新诊断2型糖尿病(T2DM)胰岛 β 细胞功能不及正常人的50%，且每年以4%~5%的速度下降。面对糖尿病复杂的发病过程，人类至今尚未找到“根治”的方法，这就意味着患者需终身接受治疗，“控制治疗，刻不容缓”。但目前糖尿病控制状况不容乐观，在发展中国家尤其如此。如果不改弦易辙，糖尿病及其并发症给人类健康和社会发展所带来的“灾难”将日益严重。

目前，糖尿病尚无“根治”手段，但探索新的治疗理念与治疗模式势在必行。现有证据表明，针对2型糖尿病病理生理本质提出解决方案，即早期、积极强化管理使血糖迅速“达标”以及多重危险因素全面控制，可“逆转”2型糖尿病病程。因此采取“个体化”缓解治疗策略，以恢复或/和保存胰岛 β 细胞功能为目标，将病人逆转至糖尿病前期或完全缓解至正常状态，即“缓解治疗”2型糖尿病是可行的。

针对胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能状况，优化最佳“缓解治疗”方案与时机，以验证“缓解治疗”的可行性、有效

性与安全性，已达到“根治”2型糖尿病的目的，具有重大的理论创新意义和显著的临床应用价值。

2. 糖尿病常常发生急、慢性并发症，导致住院率增加、住院时间延长、致残甚至死亡。研究可从诊断部分和治疗部分展开，重在临床数据库建设。可与基础结合，最好开展多中心研究。

诊断部分：着重在临床诊断薄弱环节或临床诊断疑难的方案探索，包括某器官损伤诊断标志物、新技术诊断指标、综合诊断量表和某器官损伤诊断标准研究。尤其是糖尿病早期累及的重要器官损伤，如心、肾、骨、眼、肝、脑……，甚至多器官损伤评估。

治疗部分：着重临床治疗突出问题，进行综合治疗方案探索与综合临床效益评价：针对不同人群、不同临床时机、不同临床特性、不同临床需求。

(1) 深圳市 2 型糖尿病诊疗登记项目：临床诊断与治疗数据库

研究具有独特价值，需多中心参与，动态随访研究意义重大。比如糖尿病高血糖危象信息库（包括数据库和样本库）的建设，为深入研究糖尿病高血糖危象的病理生理、临床预判及优化其诊疗流程建立平台，为政府制定相关医疗策略、更新《指南》提供重要参考经验与循证证据。

(2) 深圳市高血糖危象现状、特点与诊疗策略研究

高血糖危象是指糖尿病酮症酸中毒(DKA)和高血糖高渗性昏迷(HHS),两者是糖尿病严重的急性并发症,即使在正规治疗中也可能发生。这些急症可发生在1型和2型糖尿病患者。糖尿病酮症酸中毒死亡率不到5%,而高渗性高血糖状态的死亡率则高达15%。老人和小孩或合并昏迷、低血压者预后更差。研究具有紧迫性,需多中心参与,可填补国内研究空白。尤其是可以规范深圳市糖尿病高血糖危象的诊疗流程,提高其抢救成功率、降低病死率、减少相关医疗支出,从而提高我市整体医疗水平,节约糖尿病个体医疗及政府公共卫生资源消耗,具有良好的医疗、社会与经济效益。

(3) 糖尿病重要脏器损害(如糖尿病心肌病)的早期临床诊断与防治策略研究

研究对改善疾病预后价值大,需与基础研究结合。比如糖尿病心肌病研究具有开创性意义。糖尿病肾脏疾病、缺血性心脏病、糖尿病足等相关病症以及危重病人的血糖管理等临床诊疗方案探索,也是不可缺少的。

(4) “个体化”综合治疗方案制定与综合评价指标探索

针对包括血糖、血脂、血压异常,制订个体化治疗方案,综合平滑包括安全、效果、持久、体重、经济学、其他获益等临床获益。优先多中心研究。

(5) 糖尿病代谢控制与血管治疗方案探索

糖尿病的慢性并发症可遍及全身各重要器官,与遗传易感性、高血糖、非酶糖化和多元醇代谢旁路、蛋白激酶 C 等多方面因素的相互影响有关。糖尿病人群中动脉粥样硬化的患病比率比非糖尿病人群高。其原因是胰岛素、性激素、生长激素、儿茶酚胺等激素水平异常,高血糖、血管内皮功能紊乱、血小板功能异常等也直接或间接参与动脉粥样硬化的发生及发展。大、中动脉粥样硬化主要侵犯主动脉、冠状动脉、脑动脉、肾动脉和肢体外周动脉,可引起冠心病、缺血性脑血管病、出血性脑血管病、肾动脉硬化、肢体动脉硬化等。肢体外周动脉粥样硬化常以下肢动脉病变为主,表现为下肢疼痛、感觉异常和间歇性跛行。微血管是指微小动脉和微小静脉之间管腔直径在 100 微米以下的毛细血管及微血管网。糖尿病微血管病变的典型改变是微循环障碍、微血管瘤形成和微血管基底膜增厚。微血管病变主要表现在视网膜、肾脏、神经、肌肉、心肌组织,其中以糖尿病肾病和视网膜病变最为重要。糖尿病微血管病变的发生和发展与山梨醇旁路代谢增强、生长激素过多、血液流变学改变、凝血机制失调、血小板功能异常、糖化血红蛋白含量增高、红细胞 2,3-二磷酸甘油酸 (2,3-DPG) 增多等导致组织缺氧有关。有效代谢控制与血管治疗,是延缓并发症发展至终末期的关键。

(6) 糖尿病重要器官保护与危重病人血糖管理治疗方案探索

危重病人血糖管理临床上非常棘手，其中多脏器损伤是其主要矛盾。包括 1) 糖尿病肾病：是糖尿病最严重的微血管并发症和主要死亡原因之一。早期肾病应用血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂可减轻微量白蛋白尿。2) 糖尿病性心脏病：是指糖尿病人所并发或伴发的心脏病，包括冠心病、糖尿病性心肌病、微血管病变和自主神经功能紊乱所致的心律失常及高血压性心脏病。研究表明，糖尿病性心脏病引起的死亡约占糖尿病患者死亡总数的 70%-80%。其中糖尿病心肌病是心脏微血管病变和心肌代谢紊乱所致心肌广泛灶性坏死等损害所引起，可诱发心律失常、心源性休克、心力衰竭，甚至猝死。3) 糖尿病性视网膜病变：是糖尿病微血管病变的重要表现，也是糖尿病患者失明的主要原因。4) 糖尿病伴发脑梗死的发病率是同年龄组其他人群的 2 倍以上。5) 糖尿病足：是指糖尿病患者因末梢神经病变，下肢运动供血不足以及细菌感染等多种因素引起的足部疼痛、皮肤深溃疡、肢端坏疽等病变。重要器官保护与危重病人血糖管理是提高患者生存质量的关键。

(7) 难治性糖尿病诊断与治疗方案临床研究

控制高血糖、避免低血糖、保持血糖水平相对平稳，是危重患者血糖管理应遵循的主要原则。2001 年比利时 van

den Berghe 等进行的 Leuven 研究发现, 严格控制外科 ICU 危重患者血糖在正常范围 ($4.4 \sim 6.1 \text{ mmol/L}$) 可降低死亡率, 该结果发表之后引起了广泛关注。但在 van den Berghe 等随后的一项研究内科 ICU 危重患者结果却显示, 强化治疗组的主要转归指标住院死亡率 (37.3%) 与常规治疗组 (40.0%) 相比无显著降低, 但强化治疗可降低并发症发生率、缩短机械通气时间及住院时间。许多国家的糖尿病诊治指南都纳入了上述研究结果。2007 版中国 2 型糖尿病防治指南也指出, 术后需要重症监护或机械通气的高血糖患者 ($>6.1 \text{ mmol/L}$), 通过持续静脉输注胰岛素而尽可能使血糖控制在 $4.5 \sim 6.0 \text{ mmol/L}$ 范围内可改善预后; 但也提到较为保守的血糖目标 ($6.0 \sim 10.0 \text{ mmol/L}$) 在某些情况下更为合适。2009 年美国糖尿病协会 (ADA) 的指南对于危重患者血糖控制要求尽量接近 6.1 mmol/L 。现有研究证实严格控制“血糖有风险”。一些类似研究 (如 GLUCONTROL 等) 发现危重患者进行强化降糖治疗并未获益, VISEP 研究甚至因强化控制血糖组中低血糖发生率过高而被迫提前中止。2008 年发表在《JAMA》的一项荟萃分析也得出了不同的结论, 即对于危重患者, 强化控制血糖与住院死亡率降低无关, 且可增加低血糖症的发生风险, 但能降低败血症的发生风险。2009 年 3 月《新英格兰医学杂志》发表了 NICE-SUGAR 试验结果, 对 Leuven 的研究发现提出质疑。这项试验共入选了 6104 名外科综合性危重患

者,随机分为强化降糖组($n=3054$)和常规降糖组($n=3050$)。强化降糖组血糖控制在 $4.5\sim 6.0\text{mmol/L}$,常规降糖组血糖控制在 $\leq 10.0\text{mmol/L}$ 。90天后显示,强化降糖组死亡率高于常规降糖组($P=0.02$),且严重低血糖症发生率(6.8%)较常规降糖组(0.5%)显著增高($P<0.001$)。此结果对ICU危重患者血糖控制策略具有重大影响,会否定危重患者严格控制血糖的临床策略。不同危重患者降糖目标与预后的关系,还需要进一步研究揭示。总之,目前危重患者血糖控制的目标尚无定论,但应防止两个极端,即不加控制的高血糖,或者过分严格地控制血糖。

NICE-SUGAR 研究结果发表后,相关专家对危重患者的血糖控制极为关注,基本一致的观点是不能将血糖控制得太严格。美国内分泌医师协会和美国糖尿病学会(AACE/ADA)联合发表了住院患者的血糖控制共识,表明了他们目前处理这些患者的意见。要点如下:ICU危重患者血糖持续 $>10\text{mmol/L}$ 时,应启动胰岛素治疗。如果进行胰岛素治疗,对大多数患者来说血糖应维持在 $7.8\sim 10.0\text{mmol/L}$ 。胰岛素静脉输注是控制和维持危重患者血糖的理想治疗方案。推荐采用行之有效和安全的胰岛素输注方案,以降低低血糖的发生率。必须密切监测血糖,以达到最佳的血糖控制效果并避免发生低血糖。尽管有共识,人需要中国人的研究证据。

(8) 其他选题:

血糖控制: 标准化治疗路径与个体化治疗路径 (包括缓解治疗)。

糖尿病个体化治疗方案: 重要器官功能(心、肾、……), 包括难治性糖尿病诊疗方案探索。

糖尿病个体化治疗方案: 患者教育路径。

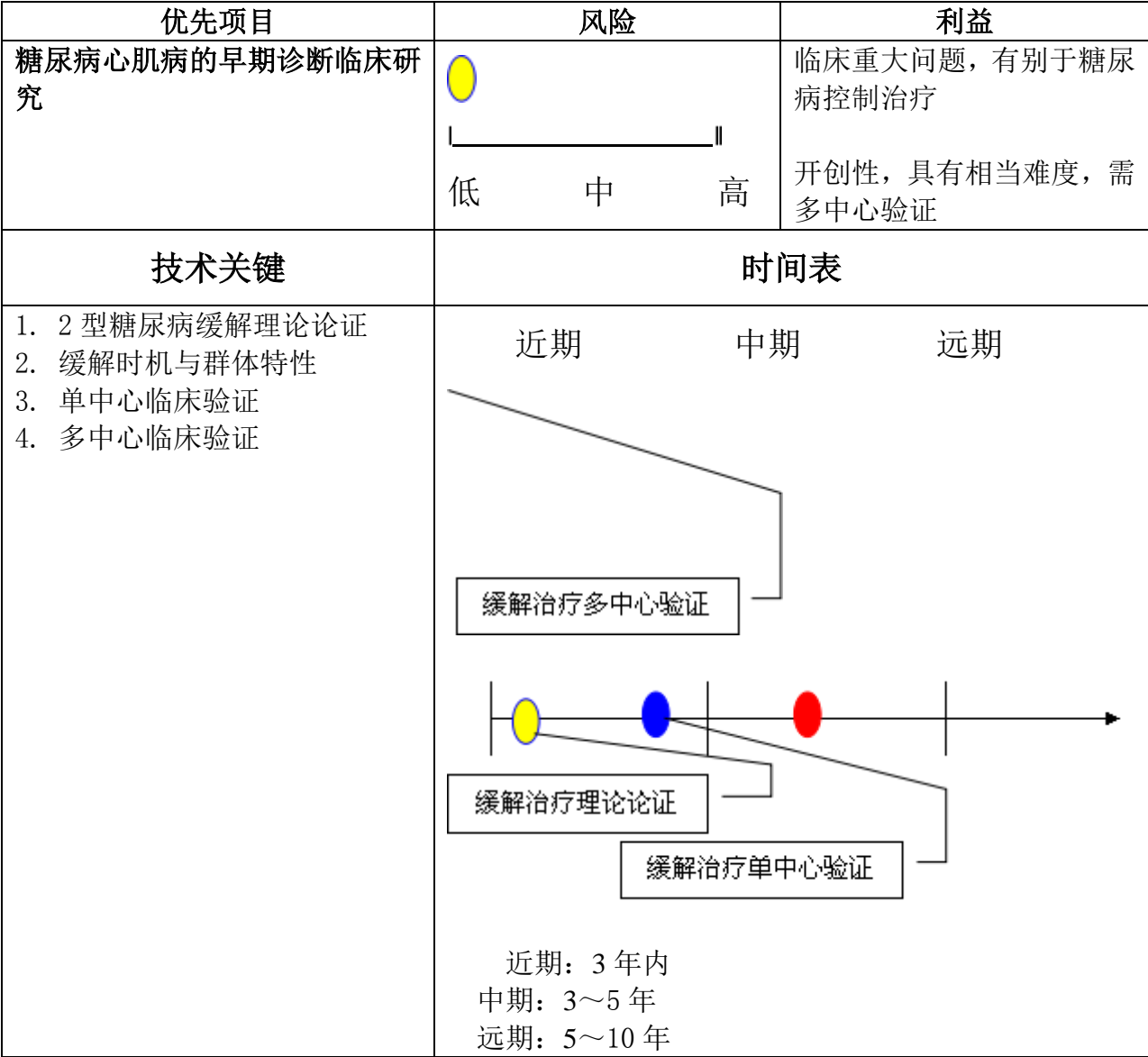
糖尿病治疗策略: 专科与社区实践。

危重住院病人血糖控制: 临床实践。

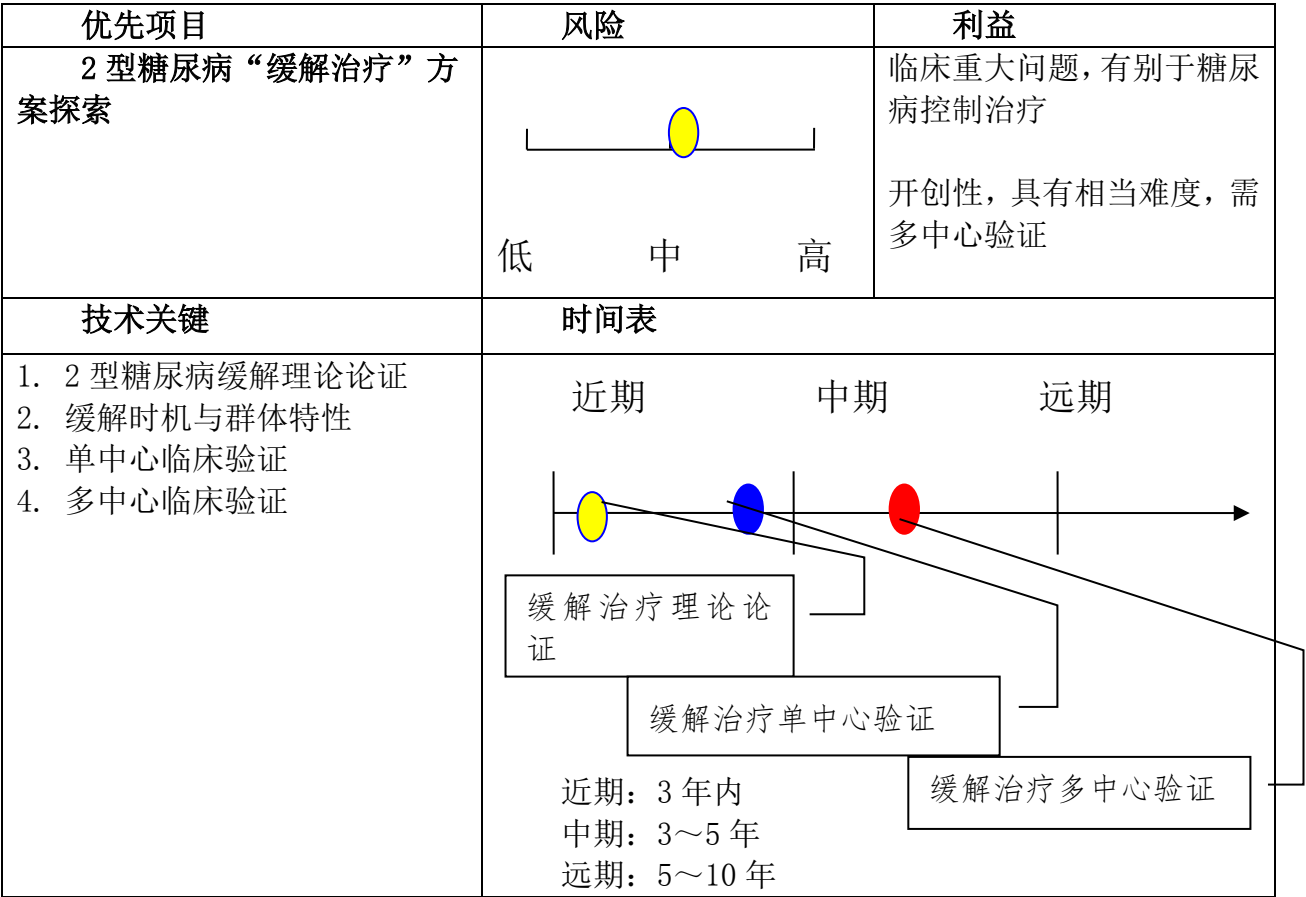
糖尿病重要器官损伤临床早期诊断 (包括标志物、特异指标与诊断标准或量表) 探索。

(五) 糖尿病临床诊疗未来发展成果

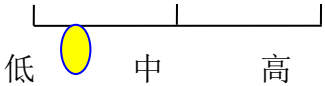
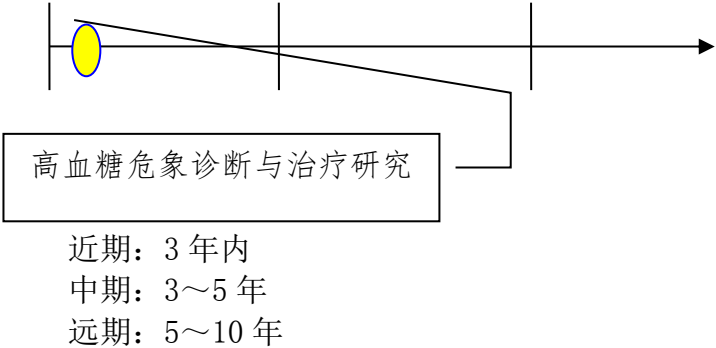
优先开发需求路线图举例：糖尿病心肌病诊断方案临床研究



优先开发需求路线图举例：2 型糖尿病“缓解治疗”方案探索



优先开发需求路线图举例：深圳市高血糖危象现状、临床特征、诊断与治疗方案研究

优先项目	风险	利益
深圳市高血糖危象现状、临床特征、诊断与治疗方案研究		临床重大问题，作为2型糖尿病登记项目试运行；开创性，具有相当难度，需多中心参与；建立相应数据库与样本库
技术关键	时间表	
1. 糖尿病高血糖危象诊疗指南 2. 深圳市糖尿病学会主导 3. 多中心临床参与	 <p>近期：3年内 中期：3~5年 远期：5~10年</p>	

三、 深圳市糖尿病创新药物研究指引

（一） 总体战略

整合深圳的产学研资源，进行创新药开发。

（二） 总体目标

开发目标明确、兼具可持续性和可实现性，并为深圳市的科技、医疗及经济发展带来实质性的效益，为广大糖尿病患者提供安全、有效、价格合理的优质好药、新药。

（三） 主要方向

研发新靶点、新分子、新剂型；建立新药筛选平台；进行新药的临床前及临床研究。

1. 胰岛功能测定体系

建立能够检测 α 细胞、 β 细胞、 γ 细胞、PP 细胞等多种细胞功能的胰岛功能测定体系，为研究糖尿病机制、开发糖尿病治疗新药提供基础平台。

2. 双靶点或多靶点新药

研发双靶点或多靶点新型化合物，如胰岛 β 细胞再生调控剂、胰岛素抵抗新型表观遗传调控剂、血糖调控与胰岛新生双靶点激动剂等。

3. 新化合物设计及筛选

针对糖尿病治疗新靶点，开发新的化合物，如 SGLT 抑制剂、胰岛新生多肽等。

4. 老药二次开发

对已有化合物进行修饰和二次开发，提高化合物的生物利用度或延长化合物的作用时间。

5. 天然产物提取物

开发天然产物提取物用于糖尿病治疗或血糖控制。

6. 糖尿病并发症药物

针对糖尿病并发症，如糖尿病神经病变、高血压、糖尿病肾病、冠心病，以及糖尿病并发感染等，开发治疗新药。

7. 临床前安全性评价

在动物体内外进行 GLP 毒理学研究，对化合物进行安全性评价，为后期的创新药物临床试验提供参考数据。

8. 早期临床安全性及有效性评价

对创新药物人体的药代动力学、初步药效进行研究，推动创新药物的早期临床安全性和有效性评价。

9. 中晚期临床验证

鼓励创新药物的中晚期临床验证，推动创新药物成为上市药品。

10. 上市再评价

开展对创新药物上市后的再评价，对创新药物进行二次开发或发现新的适应症。

(四) 发展成果

完成 2-3 个新药临床前评价；至少 1 个创新药物完成临床 II 期以及 1 个创新药物申请报批。

四、 深圳市糖尿病大品种仿制药研制指引

(一) 总体战略

整合深圳的产学研资源，开发大品种仿制药。

(二) 总体目标

总体目标是开发安全、有效、价格合理的大品种仿制药。

(三) 主要方向

一致性评价及生物等效性研究。

1. “仿什么”

糖尿病领域大品种仿制药:

	注册阶段 →	临床阶段 →	预计 5 年内上市
DPP-IV 抑制剂	西格列汀、沙格列汀、 利格列汀、替格列汀、 维格列汀		西格列汀, 沙格列汀、 利格列汀、维格列汀
GLP-1 类似物	艾塞那肽、利拉鲁肽、 艾塞那肽缓释微球、 重组艾塞那肽-人血清白蛋白融合蛋白 (酵母菌)(新药)、重组人胰高血糖素样肽-1 类似物融合蛋白	艾塞那肽	艾塞那肽
SGLT-2 抑制剂	卡格列净		
胰岛素及其他	地特胰岛素、甘精胰岛素、 德谷胰岛素(进口)	普兰林肽、甘精胰岛素	甘精胰岛素, 普兰林肽、 溴隐亭、二甲双胍

2. “如何仿”

(1) 一致性研究

表 4-2 一致性要求

化学物质一致性	产品功能一致性	生物等效性
API	稳定性	安全性
杂质	溶出度	有效性
颗粒	质量规格	
晶型	使用条件	

A. 物质基础的一致性

包括分子结构（骨架结构、空间构型）、聚集状态（晶型、结晶溶剂等）等；

B. 质量特征的等同性

需要重点求证杂质组成、粒度分布、制剂性能、释药特征等方面的等同性。

C. 杂质的一致性

有关物质的对比，不仅仅靠保留时间的比较确认其杂质的一致性，还要通过 LC-MS、LC-DAD 等手段，结合其色谱行为、分子量、分子碎片、UV 吸收特征。条件允许时，可通过杂质对照品的加和试验等手段，综合说明其物质的一致性。

D. 溶出度一致性

对于难溶性药物的固体口服制剂以及调释制剂，其溶出度（释放度）的研究应能说明体外释药特征的一致或等同，并推测其体内释药特征的等同，以减少人体生物等效性研究中的风险。尤其对于体内释药特征与上市产品不等同会导致安全性隐患的品种来讲，这些研究更有必要。还需要进行动物药代的对比研究，以进一步规避人体研究中的风险。

体外溶出度（释放度）研究中，仅仅按质量标准进行单一测定方法的溶出数据和溶出曲线的对比是不够的，一般对难溶性药物口服固体制剂还需要考察多种介质中的溶出情况，通常选择类似胃肠液介质（如 pH1.2 的盐酸溶液、pH4.5、

6.8 的缓冲液以及水。有些情况下亦可考虑 pH7.8 及以上的溶出介质, 或者不同 pH 介质的更换) 中的溶出数据和溶出曲线的对比, 并以统计学方法求证溶出参数、释药模型间的差异, 通过综合分析, 探求其释药行为的一致性。

E. 贮藏条件下, 整个有效期内质量等同性

对于制剂来讲, 处方组成与上市产品不完全相同, 即主药所处环境不同, 其降解动力学是否存在差异需要研究求证。经过稳定性的对比研究(影响因素试验、加速试验等), 主药化合物与辅料进行充分的接触和作用后, 通过杂质产生的种类、个数及含量等方面的对比, 分析其降解动力学的异同, 考证动态状况下的质量等同性, 可为“桥接”上市药品安全有效性、贮藏条件及有效期奠定坚实基础和科学依据。

(2) 质量控制

A. 全程控制

从“终端控制”到“全程控制”强调终端控制措施的同时, 更需要关注制备工艺的条件、参数等因素对产品质量的影响。确立由各种影响质量的关键因素和参数范围组合形成的“设计空间”, 并在生产中按 GMP 要求付诸实施, 从根本上把控质量。

B. 建立质量标准

仿品种首先要关注标准质量标准是标准化监管药品质量的重要手段。“质量源于设计, 过程决定质量, 检验揭示

品种”将是药品研发过程中科学的世界观和方法论。首先要了解国内外同品种或同类品种质量标准，跟踪国际前沿质量控制信息，并用于指导研发和评价，这是由“低水平重复”走向“高水平仿制”的有效途径之一。

C. 参比制剂选择

参比制剂作为仿制药研发的标杆和基础，其选择至关重要。如误选参比制剂，会严重桎梏仿制药水平的提高。一般来讲，参比品建议首选以进口原研产品，其次可考虑选用研究基础较好，临床应用较广泛的非原研产品。没有进口原研产品的，有必要对市售品进行质量对比考查，择优选用，以确保仿制基础的可靠性。建立各类型药物参比制剂选择资源平台。

D. 工艺研究和工艺验证

申报工艺与商业化生产直接对接，申报前即应完成在实际生产设备上的工艺放大与工艺验证，这对于保证质量研究和临床研究用样品与大生产样品质量的一致，确保大生产时能始终如一地按照申报工艺生产出质量合格的产品具有重要意义。包括：制备工艺的选择，工艺的优化及过程，工艺控制参数的确定，工艺数据的积累，工艺放大研究与工艺验证以及工艺参数与产品质量特征的关联性。通常以“质量风险分析”的方式对工艺进行优化和验证。包括关键工艺参数的评估以及可接受的操作范围；辅料、原料药、包材质量标

准的评价及其对产品质量的潜在影响；每个工艺步骤的评估、可能影响产品质量的工艺步骤的确定以及可接受操作范围的制定。

(3) 研发技术

蛋白重组技术研究与开发、多肽药物大规模合成技术、原料药大规模合成技术等：

利用区内院校科技资源建设药学研究共性技术服务平台；吸引纳入更多的蛋白重组技术人才，攻克重组蛋白表达与纯化技术；攻克多肽药物大规模合成与纯化技术；攻克治疗糖尿病药物小分子原料药大规模合成技术。

(4) 生物等效性研究

生物等效性：是指药学等效制剂或可替代药物在相同试验条件下，服用相同剂量，其活性成分吸收程度和速度的差异无统计学意义。目前推荐的生物等效性研究方法包括体内和体外的方法，按方法的优先考虑程度从高到低排列：药代动力学研究方法、药效动力学研究方法、临床比较试验方法、体外研究方法。

A. 生物样本分析方法的建立和确证

根据待测物的结构、生物介质和预期的浓度范围，建立拟开发糖尿病药物适宜的样本定量分析方法，并对方法进行确证。

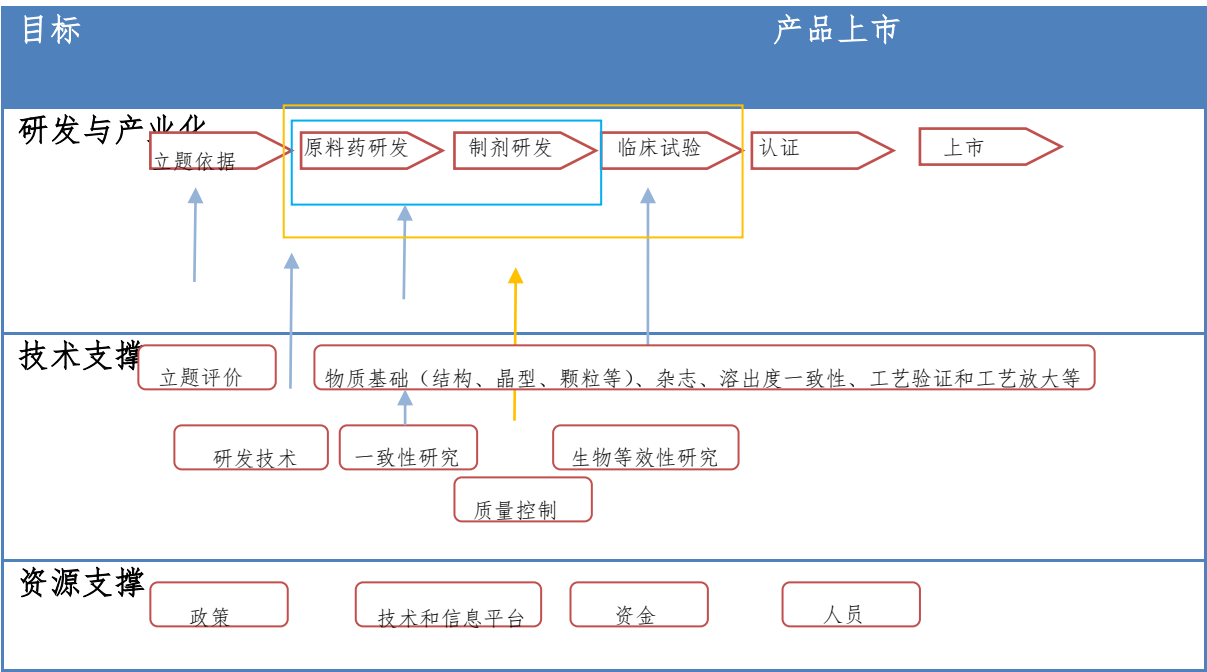
B. 参比制剂的选择

BE 研究的参比制剂应是同一厂家最好相同批次的产品，以全面说明其物质基础及体内过程的一致性和等效性，为“桥接”期安全性有效性奠定坚实的基础。建立各类型糖尿病药物参比制剂选择资源平台。

C. 生物等效性临床试验质量控制

严格按照国家药品审评中心发布的指导原则进行试验设计、实施、分析和总结。建立个性化的标准操作规程以及各类型糖尿病药物试验设计指导原则，成立专家委员会，把控临床试验质量。

根据仿制药研发过程及其开发中涉及到的资源支撑、技术支撑，建议路线图开发路径：



(四) 发展成果

大品种仿制药未来3年完成5-6个大品种仿制药申请报批。

五、 深圳市糖尿病干细胞与再生医学相关技术研究指引

(一) 总体战略

建立干细胞治疗、胰岛移植与再生的研发能力和技术储备。

(二) 总体目标

成体干细胞临床前评价，建立 iPS 细胞的高效、定向分化的技术。

建成干细胞治疗糖尿病和胰岛移植产业链。

干细胞治疗糖尿病：建立从成干细胞供应、高效定向分化、胰岛细胞生物学评价的一整套产业。

胰岛细胞移植治疗糖尿病：建立胰岛细胞供应、移植、糖尿病受体内存活和功能的维持整套产业。

(三) 主要方向

1. 成体干细胞治疗糖尿病及并发症的临床前研究。

2. iPS 高效定向分化为胰岛细胞，安全性，功能评价。

找出合适的基因、蛋白或别而小分子，以及外源因素调控促进干细胞高效定向分化为成熟的胰岛细胞。目前，由于干细胞分化成为有功能的胰岛 β 细胞技术上还不是完全成熟。

因此有必要进一步探索干细胞分化成 β 细胞过程中关键的促进分子或物质及其机制，并进行生物学特性评价。

3. 胰岛细胞移植部位和途径、免疫排斥的控制、移植的胰岛细胞与周围细胞间的通讯

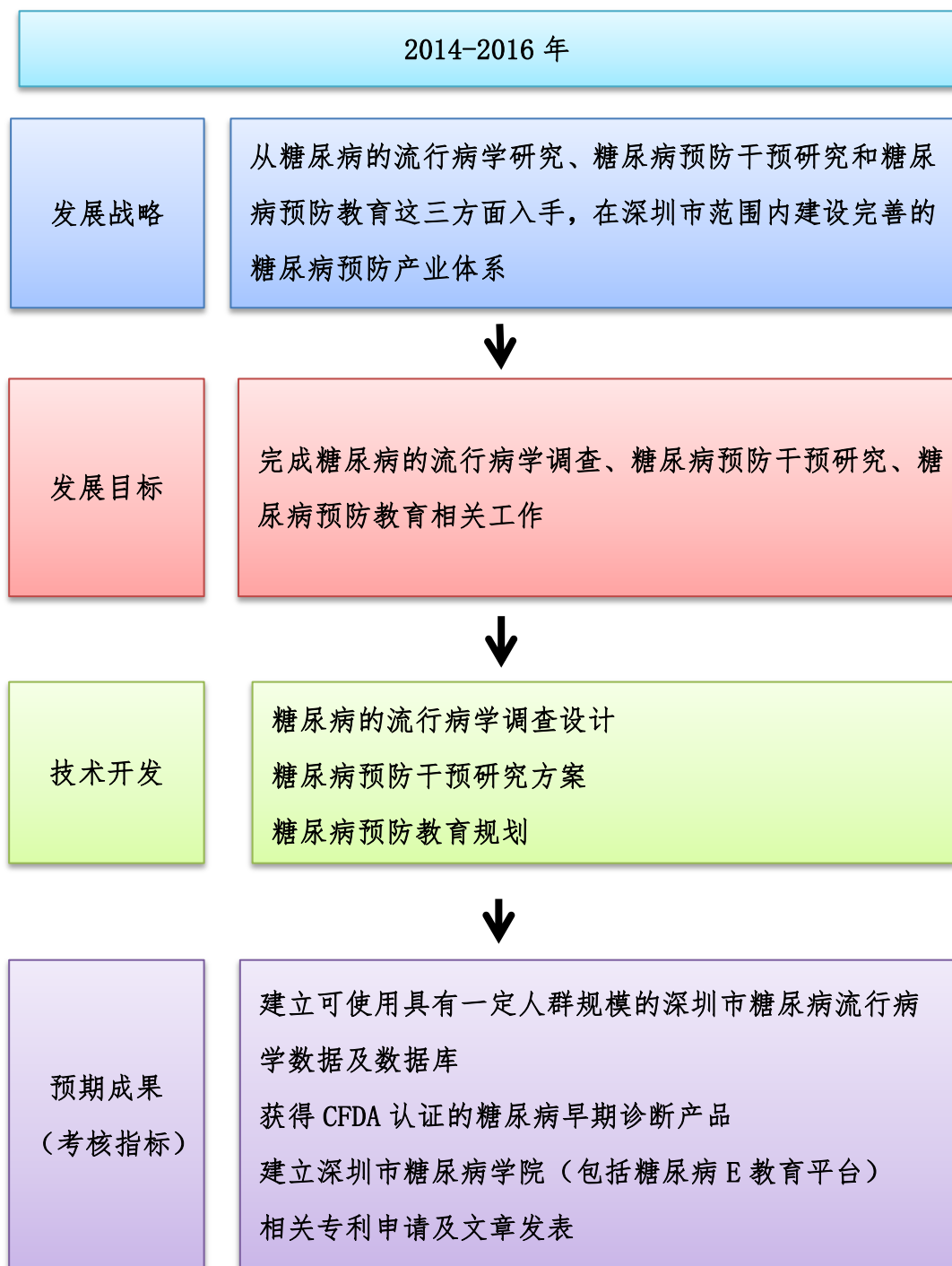
胰岛细胞移植部位和方法摸索、免疫排斥的控制和新移植的胰岛细胞与周围细胞间的通讯。胰岛细胞移植部位的不同，植入细胞的存活和功能就会不同，势必要找出最佳的植入位置和最适当的植入方法；免疫排斥是胰岛细胞移植所面临的最大问题，免疫排斥直接影响植入细胞的存活的功能；而研究植入胰岛细胞与周围组织细胞间的通讯则是在更深层次上寻找植入细胞为何存活和功能下降的原因。

（四） 发展成果

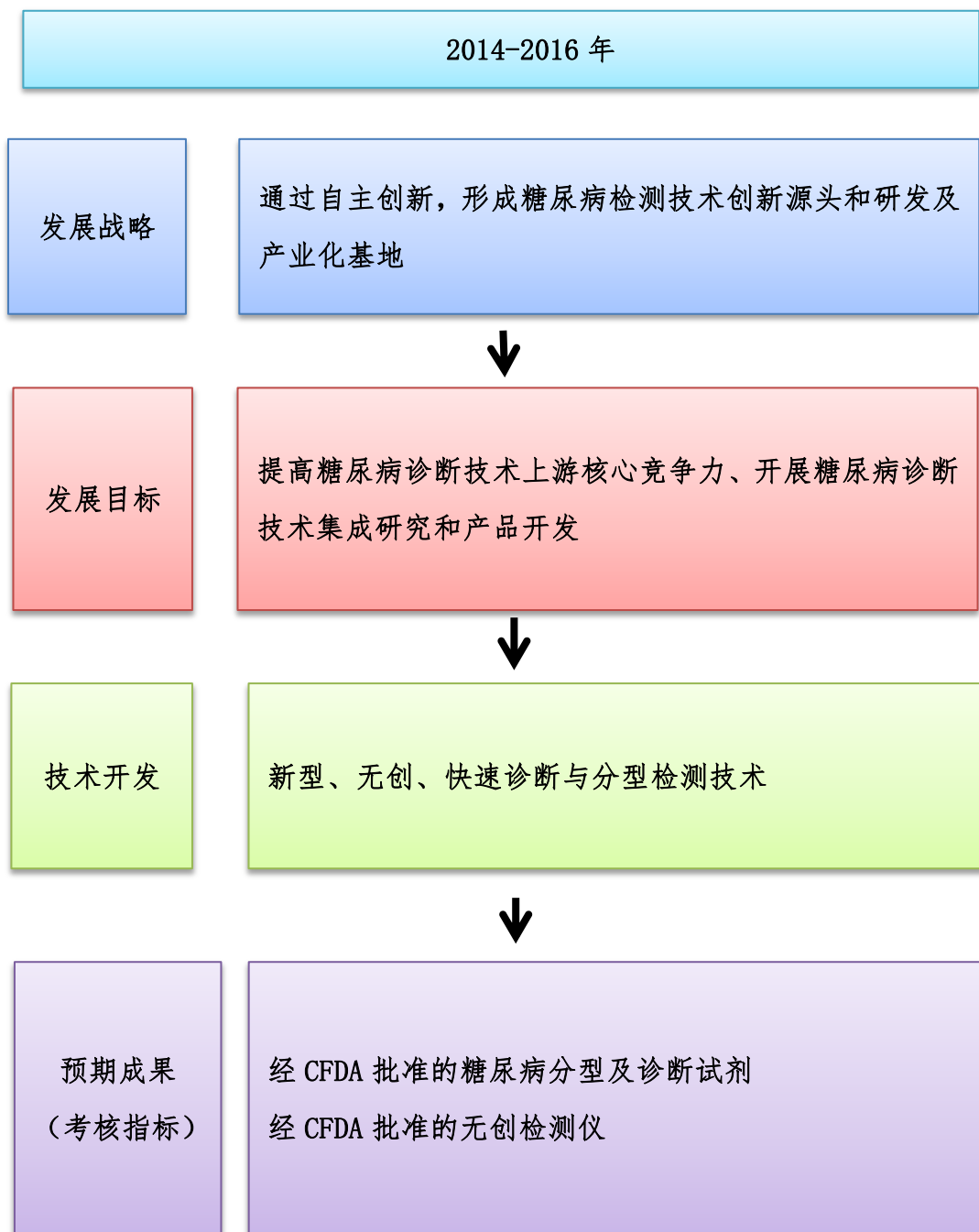
1. 申请成体干细胞制品的临床研究；
2. 获得 iPS 高效定向分化的成熟胰岛细胞及相关专利申请和文章发表。

第五章 深圳市糖尿病研究实施路径

一、 深圳市糖尿病预防领域实施路径

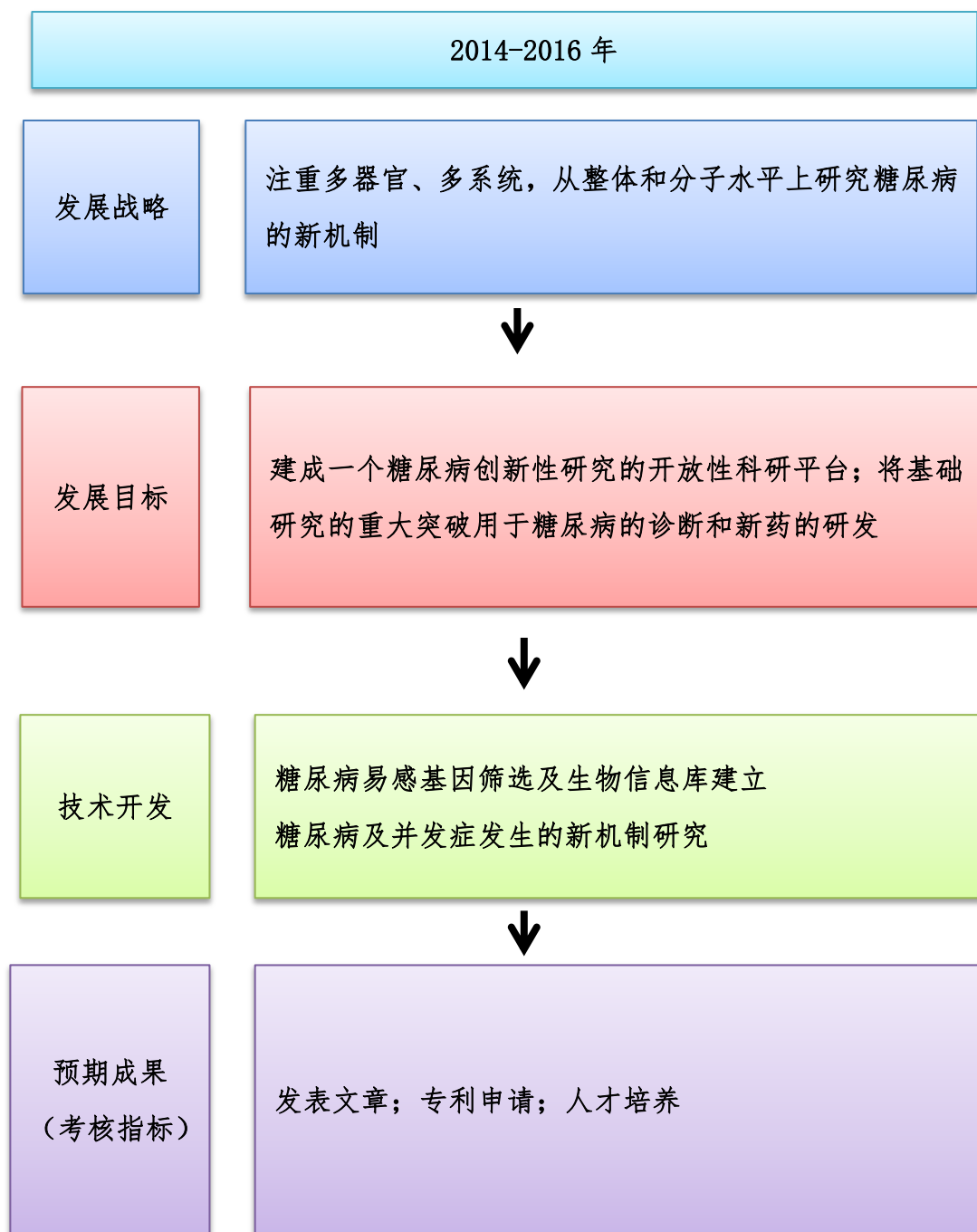


二、 深圳市糖尿病诊断领域实施路径

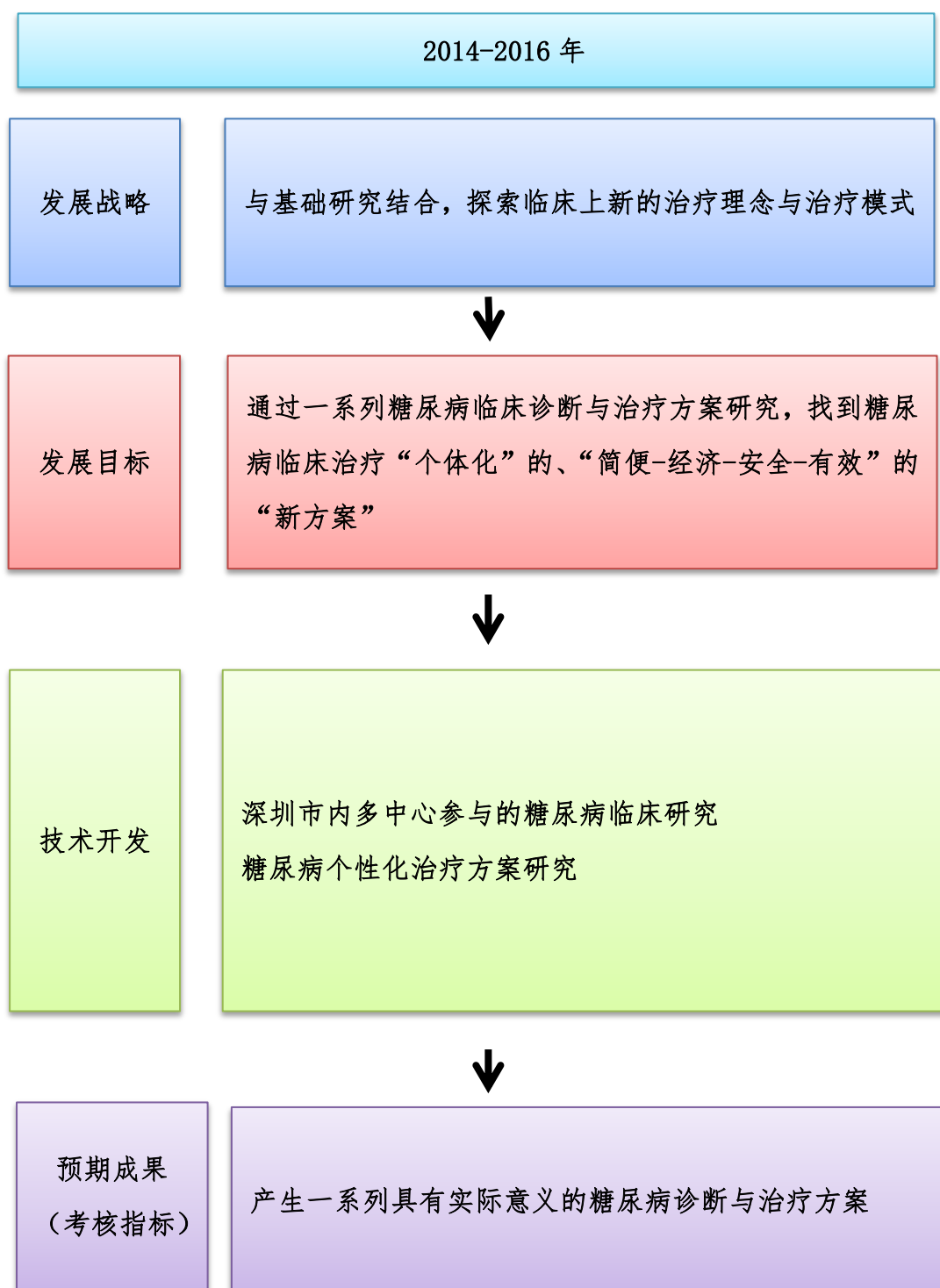


三、 深圳市糖尿病治疗领域实施路径

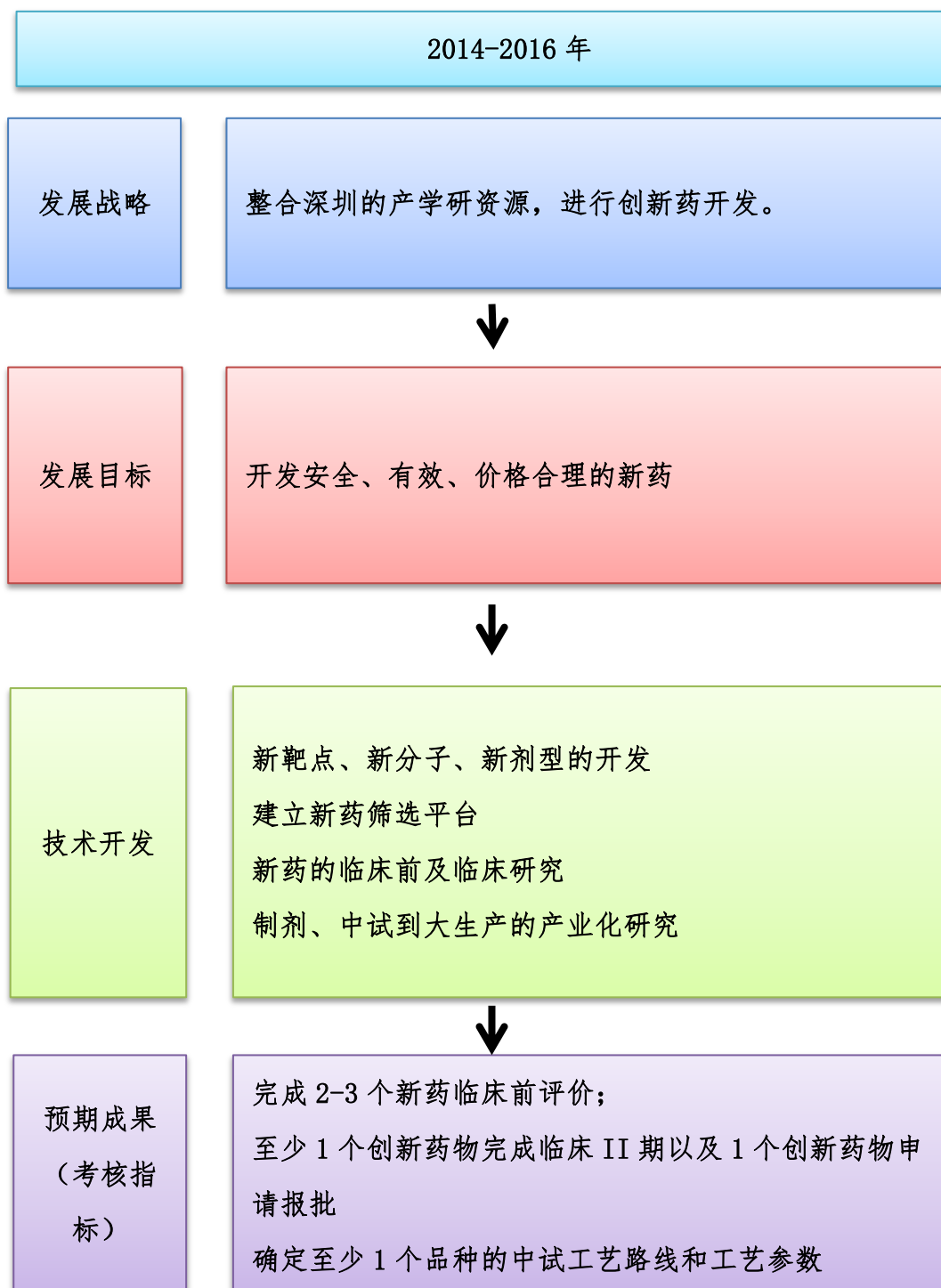
(一) 深圳市糖尿病基础及应用基础研究实施路径



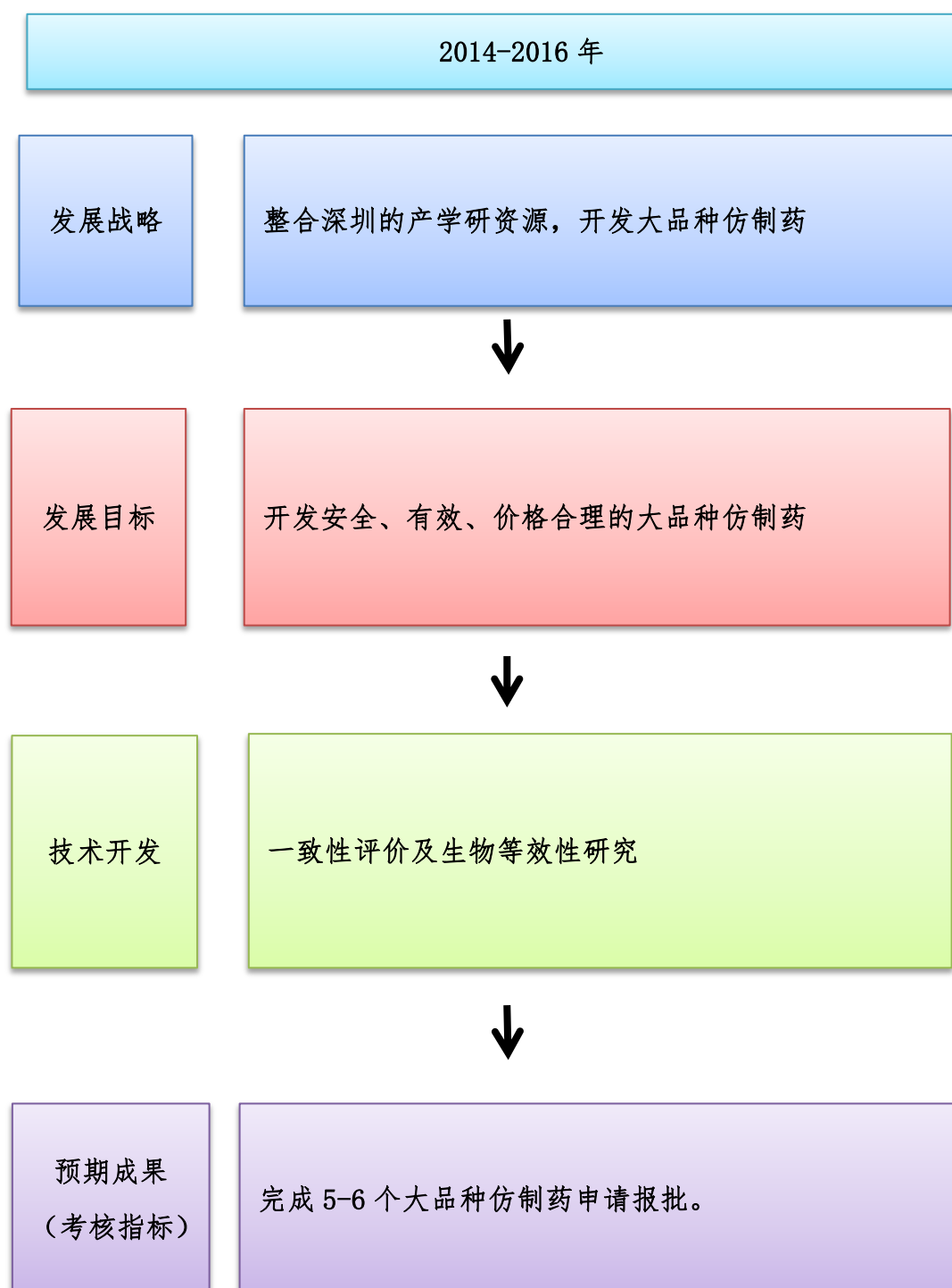
(二) 深圳市临床诊疗方案探索及转化研究实施路径



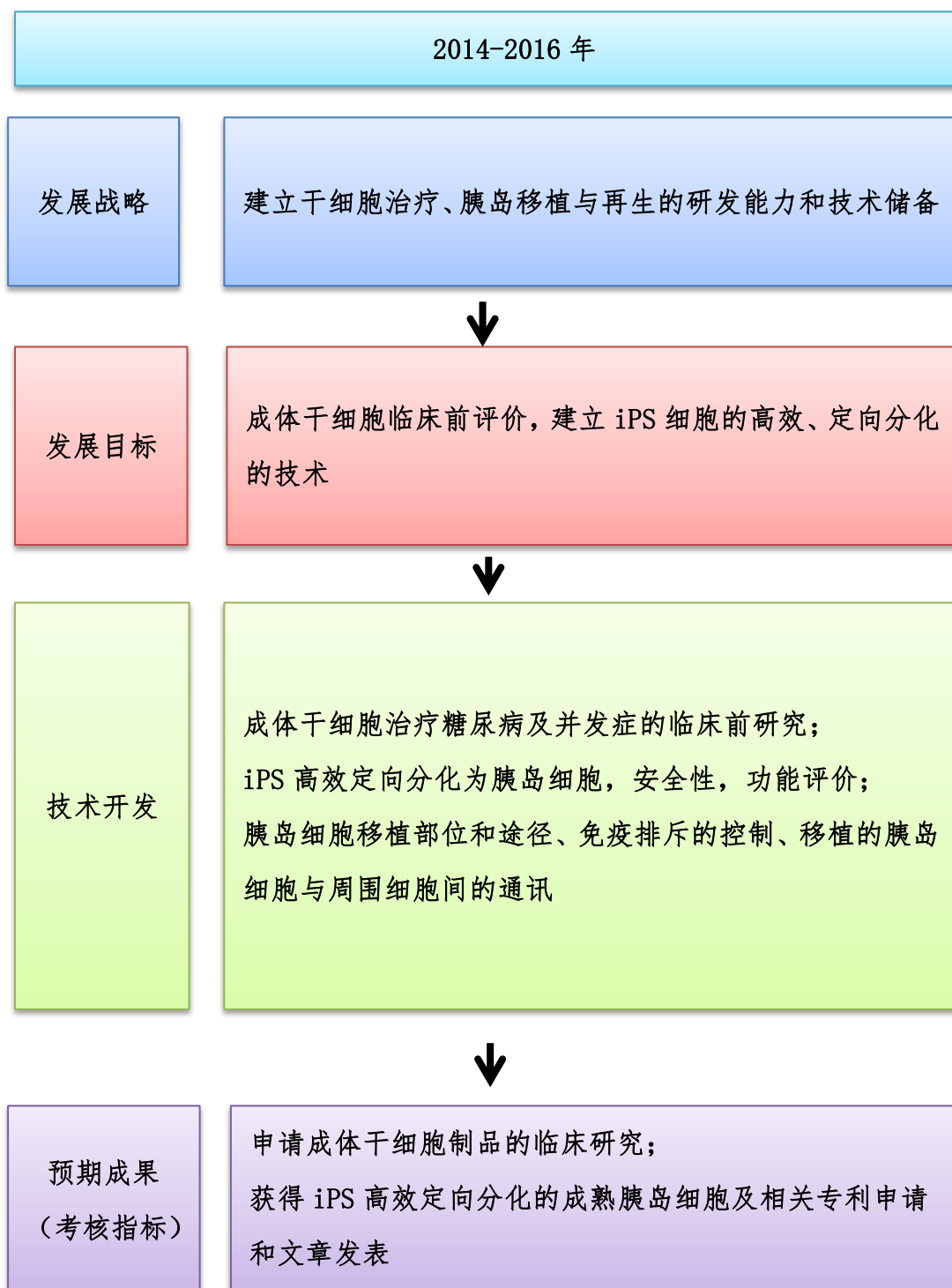
(三) 深圳市创新药物研究实施路径



(四) 深圳市大品种仿制药研制实施路径



(五) 深圳市干细胞与再生医学相关技术实施路径



附 深圳市糖尿病研究课题指南 (征集中)

备选项目征集表

项目名称					
建议单位			机构代码		
单位地址			所在区		
计划类别		项目类别		所属高新技术领域	
项目总预算		实施年限		所属高新技术子领域	
联系人		电子邮箱		移动电话	
本领域知名专家	序号	姓名	所在单位及职务	联系电话	
立项实施的目的与意义 (限400字 以内)					
国内外发展现状与趋势 (限400字 以内)					
研究内容与技术路线 (限600字 以内)					
项目实现的主要技术与经济指标 (限600字 以内)					