葡萄糖激酶激活剂治疗2型糖尿病有效性和安全性的Meta分析Δ

李　杰*，陈晓菲，徐子寒，刘晓燕，张月婵，韩　怡，张　卫#，蒋志涛（张家港市中医医院药学部，江苏 张家港 215600）

中图分类号　R977.6　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）01-0102-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.01.20

摘　要　目的　系统评价葡萄糖激酶激活剂治疗2型糖尿病的有效性和安全性。**方法**　检索PubMed、Cochrane Library、Web of Science、Embase、中国知网等数据库，时间为建库至2022年3月。纳入葡萄糖激酶激活剂与安慰剂（或其他口服降糖药）对照治疗2型糖尿病的随机对照试验，提取资料并用RevMan 5.4软件进行Meta分析。**结果**　纳入9项研究，2 150名患者。降糖效果方面，与对照组相比，葡萄糖激酶激活剂能显著降低糖尿病患者糖化血红蛋白[MD＝－0.40，95%CI（－0.53，－0.26），P＜0.000 01]、空腹血糖[MD＝－0.53，95%CI（－0.85，－0.20），P＝0.001]和餐后2 h血糖[MD＝－2.28，95%CI（－2.68，－1.88），P＜0.000 01]。安全性方面，总体上葡萄糖激酶激活剂的低血糖发生率要高于对照组[RR＝1.55，95%CI（1.20，2.01），P＝0.000 8]；根据葡萄糖激酶激活剂激活的脏器进行亚组分析，胰腺肝脏双激活剂组[RR＝1.44，95%CI（1.11，1.89），P＝0.007]和肝脏选择性激活剂组[RR＝2.26，95%CI（1.02，5.03），P＝0.05]的低血糖发生率均要高于对照组，差异有统计学意义。**结论**　葡萄糖激酶激活剂能有效降低2型糖尿病患者的糖化血红蛋白、空腹血糖及餐后2 h血糖，但其低血糖风险仍有待解决。

关键词　葡萄糖激酶激活剂；2型糖尿病；Meta分析；有效性；安全性

Efficacy and safety of glucokinase activators for type 2 diabetes mellitus therapy: a meta-analysis

LI Jie, CHEN Xiaofei, XU Zihan, LIU Xiaoyan, ZHANG Yuechan, HAN Yi, ZHANG Wei, JIANG Zhitao (Dept. of Pharmacy, Zhangjiagang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Zhangjiagang 215600, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To systematically evaluate the efficacy and safety of glucokinase activators in the treatment of type 2 diabetes mellitus. **METHODS** PubMed, Cochrane Library, Web of Science, Embase and CNKI databases were searched from the inception to March 2022. Randomized controlled trials about glucokinase activators versus placebo (or other oral hypoglycemic agents) in the treatment of type 2 diabetes were included, data were extracted and meta-analysis was analyzed using RevMan 5.4 software. **RESULTS** A total of 9 studies with 215 0 patients were included. In terms of hypoglycemic effect, compared with control group, glucokinase activators significantly reduced glycosylated hemoglobin (HbA_1c) [MD＝－0.40, 95%CI (－0.53, －0.26), P＜0.000 01], fasting blood glucose[MD＝－0.53, 95%CI (－0.85, －0.20), P＝0.001] and 2 h postprandial blood glucose [MD＝－2.28, 95%CI (－2.68, －1.88), P＜0.000 01] in diabetic patients. In terms of safety, the incidence of hypoglycemia caused by glucokinase activators was higher than control group on the whole [RR＝1.55, 95%CI(1.20, 2.01), P＝0.000 8]. According to the subgroup analysis of organs activated by glucokinase activator, the incidence of hypoglycemia in the pancreas-liver dual activator group [RR＝1.44, 95%CI (1.11, 1.89), P＝0.007] and liver-selective activator group [RR＝2.26, 95%CI (1.02, 5.03), P＝0.05] was higher than that in the control group, the difference was statistically significant. **CONCLUSIONS** Glucokinase activators can effectively reduce HbA_1c, fasting blood glucose and 2 h postprandial blood glucose in patients with type 2 diabetes, but the risk of hypoglycemia remains to be addressed.

KEYWORDS　glucokinase activators; type 2 diabetes mellitus; meta-analysis; efficacy; safety

2型糖尿病（diabetes mellitus type 2，T2DM）是一种因胰岛素相对缺乏或胰岛素抵抗，以血糖升高为特征的慢性代谢疾病。为了控制血糖、延缓并发症的发生，T2DM患者往往需要在生活方式干预的基础上终身服用降糖药物。多国指南均建议将二甲双胍作为治疗T2DM的一线药物[1－3]，若血糖控制仍不佳，可以在此基础上联合应用包括二肽基肽酶4抑制剂（dipeptidyl peptidases-4 inhibitor，DPP-4i）、钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂（sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor，SGLT2i）等在内的其他作用机制的降糖药物。尽管有多种降糖机制的药物已被纳入T2DM的标准治疗路径，但只有52.5%的患者血糖控制是达标的[4]。因此，为了避免现有降糖药物治疗效果随时间推移而减弱或消失，仍然需要全新作用机制的降糖药物作为治疗补充。

葡萄糖激酶（glucokinase，GK）是人体内存在的一种葡萄糖代谢限速酶，主要分布在肝脏和胰腺，在肝脏调

Δ **基金项目**　江苏省药学会-天晴医院药学科研项目（No. Q202056）

＊**第一作者**　主管药师，硕士。研究方向：临床药学。电话：0512-56380627。E-mail：yztalijie@163.com

\# **通信作者**　副主任药师。研究方向：临床药学。电话：0512-56380627。E-mail：910220874@qq.com

节葡萄糖的利用和糖原的合成，在胰岛B细胞调控胰岛素的分泌速率[5]。研究发现T2DM患者存在GK功能和表达受损的情况[6]，而模拟激活GK可使肝脏葡萄糖代谢紊乱的状态得到改善[7]。葡萄糖激酶激活剂（glucokinase activators，GKAs）借鉴了这种思路，通过增强GK活性，刺激胰岛素分泌及促进肝脏对葡萄糖的利用而发挥降糖作用。然而随着对GKAs的深入了解，部分GKAs存在的疗效及安全性问题逐渐暴露出来，多款进入到临床试验阶段的GKAs最终被放弃。总体而言，GKAs是一类极具前景的降糖新药，考虑到至今仍未有具体品种上市，故通过分析上市前的临床试验来评价GKAs的疗效和安全性尤为重要。基于此，本文检索相关随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）进行Meta分析，为GKAs的研发与临床应用提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索PubMed、Cochrane Library、Web of Science、Embase、中国知网，检索时限均为建库至2022年3月。采取主题词和自由词结合的方式，中文检索词为“葡萄糖激酶激活剂”“2型糖尿病”；英文检索词为“glucokinase activators”“GKAs”“diabetes type 2”“diabetes mellitus type 2”“type 2 diabetes”。

1.2 纳入与排除标准

本研究的纳入标准如下：（1）研究对象为≥18岁的T2DM患者；（2）研究设计为RCT；（3）试验组患者口服GKAs，对照组患者口服安慰剂或其他降糖药；（4）公开发表的英文和中文研究。本研究的排除标准如下：（1）合并妊娠、心血管疾病、严重肝肾功能损伤等其他并发症的T2DM患者；（2）未报告结局指标的研究；（3）无法获取全文的研究；（4）试验方案存在缺陷、质量较低的研究。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名独立研究者检索文献并进行筛选，排除不相关文献，剩余文献阅读全文并进一步排除不符合纳入标准的文献。筛选完成后由2名研究者独立提取资料，提取资料包括：（1）纳入研究的基本信息——包括第一作者、发表时间、纳入样本量、纳入患者的基线特征等；（2）试验组和对照组的干预措施；（3）疗效结局指标——糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin，HbA_1c）降低幅度、空腹血糖（fasting blood glucose，FBG）降低幅度、餐后2 h血糖（2 h-PFG）降低幅度；（4）安全性结局指标——低血糖发生率。2名研究者交叉核对结果，如出现意见不统一，与第3位研究者商议后裁定。

1.4 质量评价

采用Cochrane手册推荐的RCT偏倚风险评价工具进行质量评价。评价内容包括：是否随机分配、是否分配隐藏、是否采用盲法、结果数据是否完整、有无选择性报告研究结果、其他偏倚。对每项内容作出“低风险”“高风险”“不确定”的判断。

1.5 统计学方法

采用RevMan 5.4软件进行Meta分析。采用I^2检验进行异质性分析，对异质性小的研究（$P>0.1$，$I^2\leqslant 50\%$）采用固定效应模型进行Meta分析；异质性较大的研究（$P\leqslant 0.1$，$I^2>50\%$）先通过亚组分析探究异质性来源，若异质性对结果无实质性影响，则采用随机效应模型进行Meta分析。连续型变量采用均数差（mean difference，MD），二分类变量采用比值比（risk ratio，RR）表示合并效应量；区间估计采用95%置信区间（confidence interval，CI）。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 文献筛选结果

根据检索策略共获得文献205篇，包括12篇中文文献、193篇英文文献；剔除重复文献后剩余121篇；阅读题名和摘要后剩余29篇；阅读全文排除不符合上述纳入标准的文献20篇，最终纳入文献9篇[8−16]，合计2 150例患者。

2.2 纳入研究的基本特征

纳入的9项研究均为RCT，3项在中国进行[10,15−16]，1项在日本进行[9]，其余在美国和欧洲进行[8,11−14]。样本量最高为587人，最低为24人，疗程1～24周不等。共纳入7种GKAs，对照组均设有安慰剂，其他文献特征见表1。

2.3 纳入研究的质量评价结果

偏倚风险质量评估结果如图1、图2所示。9项研究的随机化方法及分配隐藏描述较为清楚，2项研究为单盲[12,15]，其他均为双盲，数据资料均较为完整，无选择性报告结果，其他偏倚来源未知。

表1 纳入文献的基本特征

第一作者及发表年份	例数		平均年龄/岁	平均病程/年	平均HbA_1c/%	GKAs给药情况		疗程/周	临床阶段	结局指标
	对照组	试验组				名称	剂量及给药频次			
Amin 2015[8]	118	345	55.5	6.9	7.9	PF-04937319	10、50、100 mg，qd	12	2	①②④
Kiyosue 2013[9]	55	169	56.0	6.1	8.6	AZD1656	10～80、20～140、40～200 mg，qd	16	2	①②④
Liu 2021[10]	15	46	50.5	2.0	未报道	PB-201	50、100 mg，bid或早100 mg+晚50 mg	1	1	②③④
Meininger 2011[11]	115	472	56	12	9	MK-0941	10、20、30、40 mg，tid	14	未报道	①②③④
Morrow 2012[12]	8	24	53.7	未报道	7.2	AZD1656	7、20、40、80 mg，bid	1	1	④
Vella 2019[13]	48	92	55.1	7.9	8.0	TTP399	400、800 mg，qd	24	2b	④
Wilding 2013[14]	88	276	56.7	6.1	8.3	AZD1656	20、40、10～140、20～200 mg，qd	16	2	①②④
Zheng 2020[15]	6	18	51.5	1.4	8.5	globalagliatin	20～120、80～320 mg，qd	4	1b	①②④
Zhu 2018[16]	53	202	55.8	3.2	8.4	dorzagliatin	75、100 mg，qd或50、75 mg，bid	16	2	①②③④

①：HbA_1c降低幅度；②：FBG降低幅度；③：2 h-PFG降低幅度；④低血糖发生率

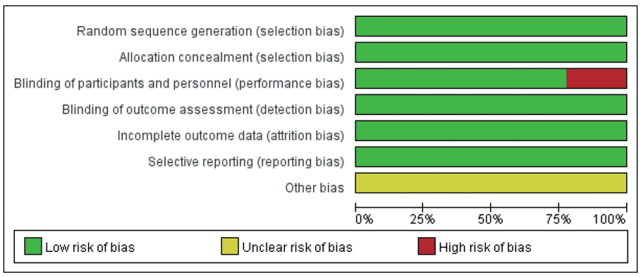


图1　偏倚风险条图

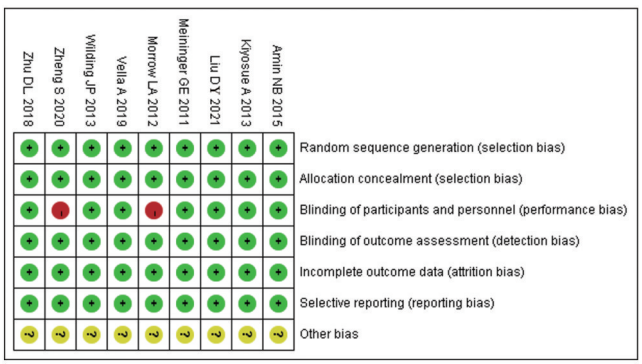


图2　偏倚风险总图

2.4　Meta分析结果

2.4.1　HbA_1c降低幅度　6项RCT报道了HbA_1c结局指标[8−9,11,14−16]，各研究间异质性显著（I^2=63%，P=0.000 2）。根据原研究中GKAs设计的剂量，分为低、中、高3个剂量组（只有2个剂量组的分为低、高剂量组；4个剂量组的舍弃中间剂量中的较低一组，余下3组分为低、中、高剂量组进行亚组分析），采用随机效应模型的Meta分析结果见图3。结果显示，与对照组相比，总体上试验组患者HbA_1c水平降低更显著，差异有统计学意义[MD=−0.40，95%CI（−0.53，−0.26），P<0.000 01]。亚组分析中，低剂量组HbA_1c的降低幅度与对照组相近，差异无统计学意义[MD=−0.18，95%CI=（−0.37，0.02），P=0.08]；中剂量及高剂量组HbA_1c的降低幅度均大于对照组，差异均有统计学意义[MD=−0.37，95%CI=（−0.50，−0.24），P<0.000 01；MD=−0.62，95%CI（−0.79，−0.44），P<0.000 01]。对此Meta分析进行敏感性分析，将纳入的6项RCT逐一剔除后，虽然MD值及95%CI有细微变化，但结果没有产生翻转，对结论影响不大，提示本Meta分析结果较为可靠。

2.4.2　FBG降低幅度　7项RCT报道了FBG数据[8−11,14−16]，各研究间异质性较显著（I^2=71%，P<0.000 01），采用随机效应模型进行Meta分析的结果见图4。结果显示，与对照组相比，试验组药物FBG的降低幅度更大，差异有统计学意义[MD=−0.53，95%CI（−0.85，−0.20），P=0.001]。亚组分析中，低、中剂量组FBG的降低幅度与对照组相近，差异无统计学意义[MD=−0.27，95%CI（−0.72，0.17），P=0.23；MD=−0.20，95%CI（−0.80，0.39），P=0.50]；高剂量组FBG的降低幅度大于对照组，差异有统计学意义[MD=−1.02，95%CI（−1.55，−0.48），P=0.000 2]。

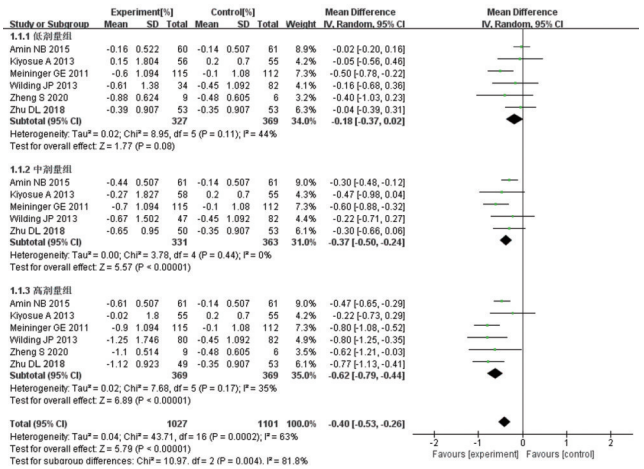


图3　两组患者HbA_1c降低幅度比较的Meta分析森林图

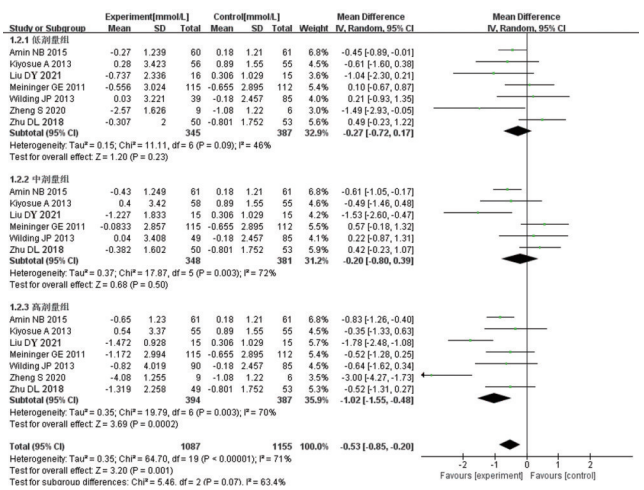


图4　两组患者FBG降低幅度比较的Meta分析森林图

2.4.3　2 h-PFG降低幅度　3项RCT报道了2 h-PFG数据[10−11,16]，各研究间无明显异质性（I^2=0，P=0.68），采用固定效应模型进行Meta分析的结果见图5。结果显示，与对照组相比，试验组2 h-PFG的降低幅度更大，差异有统计学意义[MD=−2.28，95%CI（−2.68，−1.88），P<0.000 01]。亚组分析中，低、中、高3个剂量组2 h-PFG的降低幅度均大于对照组，差异均有统计学意义[MD=−2.02，95%CI（−2.72，−1.31），P<0.000 01；MD=−2.38，95%CI（−3.00，−1.76），P<0.000 01；MD=−2.43，95%CI（−3.20，−1.67），P<0.000 01]。

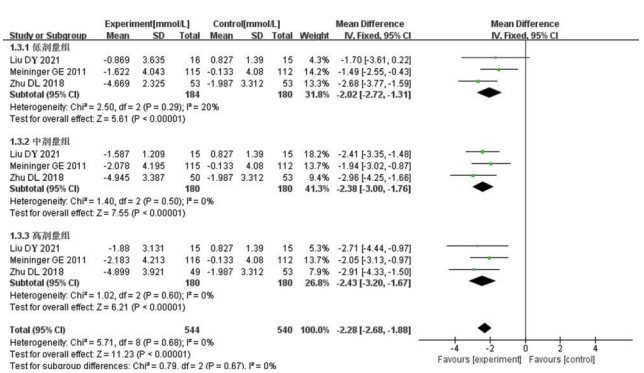


图5　两组患者2 h-PFG降低幅度比较的Meta分析森林图

2.4.4　低血糖发生率　9项RCT报道了低血糖发生率[8－16]，各研究间无明显异质性（I^2=0，P=0.71）。按照GKAs激活的脏器不同，分为胰腺肝脏双激活剂和肝脏选择性激活剂2组进行亚组分析，采用固定效应模型的Meta分析结果见图6。总体而言，试验组的低血糖发生率高于对照组，差异有统计学意义[RR=1.55，95%CI（1.20，2.01），P=0.000 8]。亚组分析中，胰腺肝脏双激活剂组[RR=1.44，95%CI（1.11，1.89），P=0.007]和肝脏选择性激活剂组[RR=2.26，95%CI（1.02，5.03），P=0.05]的低血糖发生率也要高于对照组，差异有统计学意义。

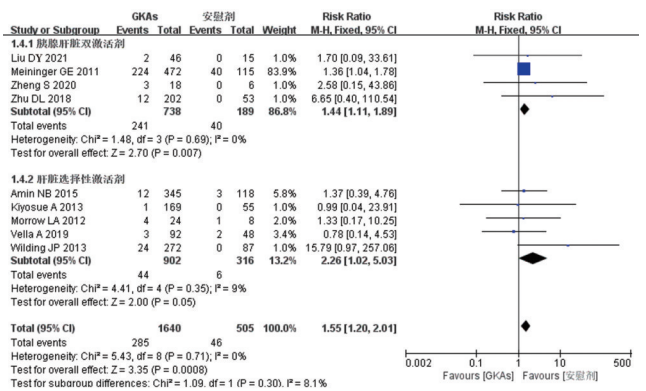


图6　两组低血糖发生率比较的Meta分析森林图

2.5　发表偏倚分析

以低血糖发生率为指标绘制倒漏斗图进行发表偏倚分析，结果各研究散落分布、对称性较好，表明纳入文献的发表偏倚风险较低，结果见图7。由于其他指标纳入的研究少于9篇，所以没有对其他指标的发表偏倚进行评价。

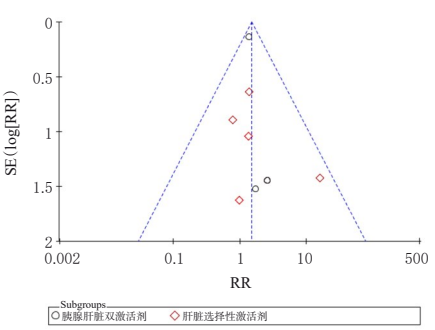


图7　低血糖发生率的发表偏倚分析漏斗图

3　讨论

GKAs是近些年降糖药研究领域的一大热点，作为全新作用机制的药物，其有潜力成为继SGLT2i和胰高糖素样肽1受体激动剂（glucagon-like peptide-1 receptor agonists，GLP-1RA）之后用于T2DM治疗的一类新药。目前我国在此领域的研发进度位于领先地位，国内公司研发的多格列艾汀（dorzagliatin）正处于国家药品监督管理局审核阶段，有望成为在中国首先上市的全球首创糖尿病新药[17]。本次Meta分析结果表明，GKAs用于T2DM的治疗，能显著降低患者的HbA_1c、FBG和2 h-PFG水平，但其导致的低血糖不容忽视。

自2003年第1个GKAs（RO0281675）问世以来[5]，各药企申请的GKAs化合物专利已超过70个[18]，但实际进入临床试验阶段的却只有寥寥数个。主要原因在于老一代GKAs的疗效和安全性问题都较为突出，其中低血糖、脂肪肝、血脂异常和长期疗效下降的风险最为显著[19]。而通过对老一代GKAs进行化学结构修饰后，新一代GKAs在临床试验中表现出了优秀的降糖能力和良好的安全性。疗效方面，本次Meta分析的亚组分析结果显示，低剂量GKAs并未发现能显著降低患者HbA_1c和FBG水平，中剂量也未能大幅度降低患者的FBG值，说明GKAs改善血糖相关指标的能力与其剂量呈正相关。此外，GKAs低、中、高3个剂量均能显著降低2 h-PFG值，并未发现不同剂量组之间存在效果差异，从侧面反映GKAs降低2 h-PFG的能力更强。造成这一结果的原因可能是[5,20]：虽然GK分布于胰腺和肝脏，但其99%分布于肝脏，在肝脏的表达更强。肝脏GK作为催化肝糖原合成的关键酶，被激活后使肝糖原存量提高，加上胰腺GK激活后可抑制胰高血糖素分泌，从而通过多重作用机制抑制糖尿病所致的餐后血糖升高。

安全性方面，本研究纳入的7种GKAs总体低血糖发生率要比对照组高，亚组分析结果显示肝脏选择性GKAs和胰腺肝脏双激活GKAs的低血糖发生率均比对照组高。胰腺肝脏双激活GKAs可激活胰腺、肝脏等多脏器GK，而肝脏选择性GKAs通过在药物结构中引入羧基以避免药物进入胰腺，仅激活肝脏GK，不触发葡萄糖刺激的促胰岛素释放，避免因胰岛素水平上升而上调肝脏的GK表达，理论上能降低低血糖发生率[21]。但本次Meta分析结果并未发现肝脏选择性GKAs在低血糖发生率方面具有优势。GKAs相关动力学研究表明，当GKAs与底物亲和力α值（底物浓度的变化倍数）控制在0.04～0.1之间，稳定酶最大结合速率β值（最高酶催化速率的变化倍数）在0.8～1.8之间时，低血糖发生率较低[22]。最新的一项Ⅲ期临床试验显示，胰腺肝脏双激活dorzagliatin单药长期治疗并未增加低血糖发生率，展现出良好的安全性[23]。Meta分析与临床试验结果表明，GKAs的安全性是由多种因素决定的，如药物选择作用的靶器官、药物分子空间结构等。

本研究尚存在一定局限性：（1）本研究的搜索语言仅限于英语和中文，纳入的人种以欧美和亚洲人群为主，但不同民族的基础代谢能力有所不同，可能对结果产生影响。（2）有2项研究采用的是单盲，这可能造成实施偏倚。（3）每项研究的GKAs种类、剂量及治疗随访时间存在差异，合并结果对结论可靠性存在干扰。（4）纳入的8篇研究为Ⅰ期或Ⅱ期临床试验，所涉及的GKAs实际疗效和安全性有待Ⅲ期临床及上市后表现验证。（5）Meta分析合并的结果并不能完全代表单个GKAs，比如胰腺肝脏双激活dorzagliatin在Ⅲ期临床试验中的低血糖发生率就极低[23]。

综上所述，目前的临床证据表明GKAs拥有优秀的血糖调控能力，后期的临床开发需要改善其安全性问题。创新药的研发是一个对GKAs疗效及安全性持续认识和改进的过程，随着研究的不断深入，以dorzagliatin为代表的GKAs即将为T2DM的治疗带来新的选择。

参考文献

[1] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南：2020年版[J].中华糖尿病杂志，2021，13(4)：315-409.

[2] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes：2022[J]. Diabetes Care，2022，45(Suppl 1)：S1-S264.

[3] MANNUCCI E，CANDIDO R，MONACHE L D，et al. Italian guidelines for the treatment of type 2 diabetes[J]. Acta Diabetol，2022，59(5)：579-622.

[4] STARK CASAGRANDE S，FRADKIN J E，SAYDAH S H，et al. The prevalence of meeting A1C，blood pressure，and LDL goals among people with diabetes，1988-2010[J]. Diabetes Care，2013，36(8)：2271-2279.

[5] GRIMSBY J，SARABU R，CORBETT W L，et al. Allosteric activators of glucokinase：potential role in diabetes therapy[J]. Science，2003，301(5631)：370-373.

[6] HAEUSLER R A，CAMASTRA S，ASTIARRAGA B，et al. Decreased expression of hepatic glucokinase in type 2 diabetes[J]. Mol Metab，2015，4(3)：222-226.

[7] PERREAULT L，FAERCH K，KEREGE A A，et al. Hepatic glucose sensing is impaired，but can be normalized，in people with impaired fasting glucose[J]. J Clin Endocrinol Metab，2014，99(7)：E1154-E1162.

[8] AMIN N B，AGGARWAL N，PALL D，et al. Two dose-ranging studies with PF-04937319，a systemic partial activator of glucokinase，as add-on therapy to metformin in adults with type 2 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab，2015，17(8)：751-759.

[9] KIYOSUE A，HAYASHI N，KOMORI H，et al. Dose-ranging study with the glucokinase activator AZD1656 as monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Obes Metab，2013，15(10)：923-930.

[10] LIU D Y，DU Y，YAO X T，et al. Safety，tolerability，pharmacokinetics，and pharmacodynamics of the glucokinase activator PB-201 and its effects on the glucose excursion profile in drug-naïve Chinese patients with type 2 diabetes：a randomised controlled，crossover，single-centre phase 1 trial[J]. eClinicalMedicine，2021，42：101185.

[11] MEININGER G E，SCOTT R，ALBA M，et al. Effects of MK-0941，a novel glucokinase activator，on glycemic control in insulin-treated patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care，2011，34(12)：2560-2566.

[12] MORROW L A，LEONSSON-ZACHRISSON M，ERICSSON H，et al. Safety，pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple-ascending doses of the novel glucokinase activator AZD1656 in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Obes Metab，2012，14(12)：1114-1122.

[13] VELLA A，FREEMAN J L R，DUNN I，et al. Targeting hepatic glucokinase to treat diabetes with TTP399，a hepatoselective glucokinase activator[J]. Sci Transl Med，2019，11(475)：eaau3441.

[14] WILDING J P，LEONSSON-ZACHRISSON M，WESSMAN C，et al. Dose-ranging study with the glucokinase activator AZD1656 in patients with type 2 diabetes mellitus on metformin[J]. Diabetes Obes Metab，2013，15(8)：750-759.

[15] ZHENG S，SHAO F，DING Y，et al. Safety，pharmacokinetics，and pharmacodynamics of globalagliatin，a glucokinase activator，in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus：a randomized，phase Ⅰb，28-day ascending dose study[J]. Clin Drug Investig，2020，40(12)：1155-1166.

[16] ZHU D L，GAN S L，LIU Y，et al. Dorzagliatin monotherapy in Chinese patients with type 2 diabetes：a dose-ranging，randomised，double-blind，placebo-controlled，phase 2 study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol，2018，6(8)：627-636.

[17] 华领医药.华领医药糖尿病首创新药多格列艾汀NDA获NMPA受理！为全球首个葡萄糖激酶激活剂[EB/OL].（2021-04-23）[2022-04-25]. https://www.huamedicine.com/news-125.html.

[18] FILIPSKI K J，PFEFFERKORN J A. A patent review of glucokinase activators and disruptors of the glucokinase：glucokinase regulatory protein interaction：2011-2014[J]. Expert Opin Ther Pat，2014，24(8)：875-891.

[19] TOULIS K A，NIRANTHARAKUMAR K，POURZITAKI C，et al. Glucokinase activators for type 2 diabetes：challenges and future developments[J]. Drugs，2020，80(5)：467-475.

[20] ZHANG Q，RAMRACHEYA R，LAHMANN C，et al. Role of KATP channels in glucose-regulated glucagon secretion and impaired counterregulation in type 2 diabetes[J]. Cell Metab，2013，18(6)：871-882.

[21] LIU S P，AMMIRATI M J，SONG X，et al. Insights into mechanism of glucokinase activation：observation of multiple distinct protein conformations[J]. J Biol Chem，2012，287(17)：13598-13610.

[22] BORZILLERI K A，PFEFFERKORN J A，GUZMAN-PEREZ A，et al. Optimizing glucokinase activator binding kinetics to lower *in vivo* hypoglycemia risk[J]. Med Chem Commun，2014，5(6)：802-807.

[23] ZHU D，LI X，MA J，et al. Dorzagliatin in drug-naïve patients with type 2 diabetes：a randomized，double-blind，placebo-controlled phase 3 trial[J]. Nat Med，2022，28(5)：965-973.

（收稿日期：2022-06-28　修回日期：2022-10-12）

（编辑：刘明伟）