

DOI: 10.13376/j.cblls/20240171

文章编号: 1004-0374(2024)11-1420-08

糖尿病诊断及治疗策略探讨

陈子怡¹, 谭文芝¹, 郑金海², 吴昊¹, 文李^{1*}

(1 长沙理工大学食品与生物工程学院, 长沙410114; 2 湖南大学生命医学交叉研究院, 长沙410114)

摘要: 糖尿病作为一种常见的慢性代谢疾病, 已经成为全球公共卫生问题不可忽视的重要组成部分。深入了解糖尿病的诊断以及治疗方法尤为重要。现有的糖尿病治疗方法已经取得了一定的成果, 但仍面临着一系列挑战。新型的治疗方法包括但不限于新的血糖靶点利用、 β 细胞替代疗法及口服肽类药物等。本文综述了糖尿病的诊断和治疗方法, 并展望基因工程菌作为糖尿病药物载体的潜力, 为研究和开发糖尿病药物提供理论依据和启示。

关键词: 糖尿病; 诊断方法; 治疗策略

中图分类号: R587.1 **文献标志码:** A

Review on diabetes diagnosis and treatment strategies

CHEN Zi-Yi¹, TAN Wen-Zhi¹, ZHENG Jin-Hai², WU Hao¹, WEN Li^{1*}

(1 School of Food Science and Bioengineering, Changsha University of Science and Technology, Changsha 410114, China; 2 School of Biomedical Sciences, Hunan University, Changsha 410114, China)

Abstract: As a common chronic metabolic disorder, diabetes has become an important part of the global public health problem that cannot be ignored. It is important to have a better understanding of diabetes's diagnosis and treatment. Existing diabetes treatments have obtained some achievements, but there are still a number of challenges. Novel therapeutics include, but are not limited to, the utilization of new blood glucose targets, β cell replacement therapy, and oral peptides. This article summarizes the diagnosis and treatment of diabetes mellitus, and forecasts the use of genetically engineered bacteria as the potential carriers of diabetes drugs, which can provide theoretical basis and enlightenment for the development of diabetes treatments.

Key words: diabetes; diagnostic methods; treatment strategies

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是一种严重的慢性疾病。当胰腺无法产生足够的胰岛素 (一种调节血糖的蛋白质激素) 或者人体无法有效利用所产生的胰岛素时就会出现糖尿病。随着社会的进步、人类生活习惯的转变以及糖尿病患者数量的持续增加, 糖尿病已经成为全球公共卫生问题的重要组成部分, 对公众的身心健康以及社会经济都造成了沉重的压力。2021年, 全球已有 5.29 亿糖尿病患者, 年龄标化患病率为 6.1%; 到 2050 年, 预计将有超过 13.1 亿糖尿病患者^[1]。按照现行的分型方案, 糖尿病分为 1 型糖尿病 (T1DM)、2 型糖尿病 (T2DM)、妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 以及由其他原因引起的特定类型的糖尿病四种, 不

同类型的糖尿病其发病原理、临床症状和治疗手段各不相同。糖尿病的治疗难度不仅是因为高血糖难以控制, 还源于高血糖对人体各个器官、血管、神经和免疫系统损伤带来的一系列并发症。糖尿病的并发症分为长期并发症和急性并发症两大类。长期并发症主要包括冠心病和中风等心血管疾病、视网膜病变 (导致视力损失)、肾病、周围神经病变和自主神经病变、糖尿病足以及其他器官损害。急性并发症包括低血糖症、糖尿病酮症酸中毒以及因免

收稿日期: 2024-05-15; 修回日期: 2024-07-10

基金项目: 湖南省自然科学基金项目(2024JJ6077)

*通信作者: E-mail: wl@csust.edu.cn

疫功能下降而发生的各种感染。

尽管糖尿病传统治疗已经取得了一定的成果,但目前尚无治愈糖尿病的方法,因此新型的治疗方法,包括利用新的血糖靶点、免疫疗法以及口服肽类药物等成为当前研究的热点。本文综述了糖尿病的诊断以及治疗方法,旨在为糖尿病病理研究与相关药物研发提供新思路。

1 糖尿病的临床诊断

1.1 1型糖尿病诊断

T1DM 诊断主要依靠临床特征、胰岛自身抗体筛查、基因检测以及胰岛抗原特异性 T 细胞检测等^[2](表 1)。临床上一般发病年龄较为年轻,伴有口干、多饮、多尿和体重下降且有酮症者考虑 T1DM 的患病可能,应观察患者对胰岛素的依赖程度以及胰岛衰竭速度再具体分型。C 肽是糖尿病患者内源性胰岛素分泌的最佳指标,产生量与胰岛素相同且不受外源性胰岛素的干扰,当空腹后 C 肽含量 <600 pmol/L 时提示患者可能胰岛功能受损,需警惕 T1DM 或影响胰岛发育及分泌的单基因糖尿病^[3]。胰岛素自身抗体是胰岛 β 细胞遭受免疫破坏的标志物,常见的且临床应用价值得到证实的胰岛自身抗体有胰岛细胞抗体 (ICA)、胰岛素自身抗体 (IAA)、谷氨酸脱羧酶抗体 (GADA)、蛋白酪氨酸磷酸酶自身抗体 (IA-2A) 和锌转运体 8 自身抗体 (ZnT8A) 等^[4]。这些自身抗体的出现往往具有一定的时效性,GADA、IAA 倾向于最先出现,其次是 IA-2A 和 ZnT8A,联合 GADA、IAA、IA-2A 以及 ZnT8A 检测能将我国经典 T1DM 阳性诊断率提高至 82.9%^[5]。白细胞抗原 (HLA) 易感基因型可以反映患者自身免疫疾病的发病风险,具有辅助诊断价值。经典的 HLA 基因可分为 HLA-I 类 (A、B、C) 和 HLA-II 类 (DRB1、DQA1、DQB1、DPA1 和 DPB1) 基因,HLA-I、II 类基因具有高度的多态性以及地域和种族的分

布差异^[6]。胰岛抗原特异性 T 细胞检测可以确定患者体内是否存在针对胰岛抗原的特异性 T 细胞,从而帮助了解患者的免疫状态和疾病发展情况^[7-8]。

1.2 2型糖尿病诊断

T2DM 需依据口服葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT)、糖化血红蛋白 (haemoglobin A_{1c}, HbA_{1c}) 检测和影像学检查等进行诊断^[9],需同时使用空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG) 和服用葡萄糖负荷 2 h 内测定血糖水平 (2h PG) 提供更全面的血糖信息,HbA_{1c} 则用来作为糖尿病的补充诊断标准^[10]。诊断依据一般为 FPG ≥7.0 mmol/L (至少 8 h 的空腹状态)、随机血糖 ≥11.1 mmol/L、2h PG ≥11.1 mmol/L、HbA_{1c} ≥6.5% (48 mmol/mol)。HbA_{1c} 在指定临界点的敏感性较低,检测成本较高,并且与某些个体的平均血糖之间的相关性也不完全。诊断阈值为 ≥6.5% (48 mmol/mol) 的 HbA_{1c} 检测仅诊断出 30% 的依据 HbA_{1c}、FPG 和 2h PG 共同确定的糖尿病病例^[11-12]。因此,除非有明确的临床诊断,如处于高血糖危象或有高血糖典型症状,同时随机血浆葡萄糖 ≥200 mg/dL (11.1 mmol/L) 的患者,否则需要来自同一样本或两个单独检测样本的两项异常筛查试验结果^[13]。

2 糖尿病治疗

2.1 1型糖尿病治疗

T1DM 也称为胰岛素依赖型糖尿病,是指由于胰岛 β 细胞的损伤而引发胰岛素绝对缺乏并且具有酮症风险的糖尿病,常在儿童、青少年或年轻的成年人群中出现,患者需要终身依赖胰岛素维持生命^[14]。T1DM 患者应以维持血糖在目标范围内为主要治疗目的,包括胰岛素治疗、新的免疫疗法以及干细胞治疗等。

2.1.1 胰岛素治疗

基础胰岛素和餐时胰岛素替代治疗是目前

表1 T1DM的诊断依据

检查指标	
C肽	<600 pmol/L时胰岛功能受损,需警惕 T1DM 或影响胰岛发育及分泌的单基因糖尿病
IAA	倾向于出现在年幼个体, T1DM中阳性率为52.7%
GADA	分布受年龄影响不明显, T1DM中阳性率为70.2%
IA-2A	倾向于出现在年幼个体, T1DM中阳性率为42.9%
ZnT8A	分布受年龄影响不明显, T1DM中阳性率为30.7%
基因型	HLA-II类基因(HLA-DR、HLA-DQ)贡献T1DM遗传易感性的40%~50%
胰岛抗原特异性T细胞	部分抗体阴性T1DM患者呈谷氨酸脱羧酶65反应性T细胞阳性

T1DM 首选的治疗方案^[15-16]。中性精蛋白锌胰岛素、甘精胰岛素 U100 及地特胰岛素等基础胰岛素可以在进食前抑制糖异生和酮体生成。常规胰岛素和赖脯胰岛素等餐食胰岛素可减少碳水化合物和其他营养物质引起的血糖升高。多种胰岛素注射装置可以灵活调节注射深度和剂量, 这些装置包括注射器、注射笔和胰岛素泵, 对 T1DM 患者的血糖管理起到了重要的辅助作用(表 2)^[2, 17]。

常规的胰岛素治疗虽然在糖尿病管理中起到了重要作用, 但尚存一些缺点。首先, 由于胰岛素的作用时间和峰值不同, 患者的血糖水平可能会出现较大的波动, 难以保持稳定的血糖控制。其次, 目前大部分胰岛素药物需要每日多次注射给药, 增加患者心理压力, 且长期频繁注射可能导致注射部位皮肤增生或萎缩等问题。开发长效胰岛素或口服、吸入给药方式是未来的趋势。目前, 全球范围内多种胰岛素周制剂正在进入临床试验。如 Icodec 是一种新型基础胰岛素类似物, 每周一次给药的 Icodec 在降糖功效上与每日一次的甘精胰岛素相当, 且安全性良好^[18]。LY3209590 是一种新型、每周一次给药的长效基础胰岛素, 是单链胰岛素变体与人类 IgG2 Fc 结构域的融合蛋白, 在 T2DM 与 T1DM 治疗研究中都展现出了巨大的潜力^[19]。除此之外, 超速效门冬胰岛素 Fiasp 和超速效赖脯胰岛素等新型胰岛素制剂也在不断涌现, 与传统速效胰岛素类似物相比, 起效更快, 能更有效地控制餐后血糖峰值, 并降低餐后低血糖的发生风险^[20-21]。

2.1.2 免疫疗法

胰岛素可以在一定程度上维持 T1DM 患者的正常血糖水平, 但无法预防或逆转胰岛 β 细胞损伤。基于免疫抑制或调节的免疫疗法可减少 T 细胞介导

的 β 细胞损伤, 是当前 T1DM 治疗的研究热点^[22]。根据靶向免疫细胞类型, T1DM 免疫疗法可分为 B 细胞靶向、CD4⁺ 调节性 T 细胞 (Treg) 靶向及树突状细胞 (DC) 靶向。

糖尿病患者中近 70% 的 B 细胞和浆细胞通过产生自身抗体参与破坏胰岛 β 细胞, 因此可以通过靶向沉默 B 细胞治疗策略降低这些细胞的数量或功能, 抑制 T 细胞的激活和自身抗体的产生, 从而减轻或阻止自身免疫反应的发生^[23-24]。例如, 利妥昔单抗 (Rituximab) 是一种靶向 CD20 B 淋巴细胞的抗体, 在 T1DM 的早期临床试验中, 第一年改善了受试者的 C 肽水平和血糖, 但尚未研究 B 细胞耗竭对疾病相关 T 细胞反应的影响^[25]。Teplizumab 是一种人源化抗 CD3 单克隆抗体, 其 Fc 段经过改造不结合 FcR, 减少了抗体依赖性的细胞介导的细胞毒作用 (ADCC) 和补体依赖的细胞毒性 (CDC)。在 T1DM 临床试验中, Teplizumab 可保护新发病 T1DM 患者的 β 细胞功能并减少胰岛素需求^[26-27]。2022 年 11 月 17 日, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 正式批准 Teplizumab 为第一种用于 T1DM 预防的药物。Tregs 是 CD4⁺ T 细胞的一个关键亚群, 参与免疫自身耐受和体内平衡。T1DM 患者存在 Tregs 缺乏或功能障碍, 自身反应性 T 细胞无法从胸腺中清除^[28]。因此, Tregs 可作为 T1DM 免疫治疗策略的另一靶点。在 T1DM 患者中静脉输注体外选择和扩增的自体多克隆 Tregs, 可在 78 周时使患者 C 肽下降超过 50%, 缓解胰岛炎症^[29]。DC 是启动和调节适应性免疫系统功能的抗原呈递细胞 (antigen presenting cell, APC) 中最重要的亚群, 可以识别多种抗原, 包括死细胞、细胞外液和凋亡细胞释放的微生物^[30]。人体内大部分 DC 以未成熟状态存在,

表2 常见的胰岛素注射装置

装置	来源	优点	缺点
胰岛素专用注射器	国内外	便宜, 允许不同类型胰岛素制剂混合, 减少注射次数	需要每次抽取、不方便携带、注射困难、准确性低
胰岛素注射笔	国内外	针头细、疼痛感小、精确、易携带、具有记忆功能、高安全性	不允许不同类型胰岛素制剂混合
经典胰岛素泵	国内外	可模拟人体生理性胰岛素分泌模式	需要规律监测血糖, 有操作难度
传感器增强型胰岛素泵(SAP)	国内外	将胰岛素泵、连续血糖监测(CGM)和糖尿病信息管理软件整合为一体, 安全、高效管理血糖	无法根据CGM数值自动调整胰岛素输注的剂量, 仍需手动查看血糖和调节血糖
闭环胰岛素泵	国外	增加了血糖控制算法, 实现自动化	内置血糖控制算法计算所需胰岛素剂量, 蓝牙方式智能调节远程控制

这些未成熟的 DC (iDC) 即耐受 DC (TDC), iDC 缺乏可导致强烈 T 细胞反应, 例如主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 呈递增加、共刺激分子 CD80 和 CD86 的表达以及炎症细胞因子如 IL-12、IL-23 和 TNF- α 的产生。表达血红素加氧酶 (HO-1) 的 iDC 可在体外抑制 CD3/28 抗体刺激的 T 细胞增殖活性, 减少 NOD 糖尿病小鼠 CD3⁺ T 细胞的浸润, 降低 NOD 小鼠 T1DM 的发生率并改善胰岛炎症^[31]。

总体而言, 尽管免疫治疗可能是一种潜在的糖尿病治疗方法, 但其应用仍然面临着诸多挑战, 包括免疫抑制带来的副作用、长期治疗效果不确定性、需要个体化治疗以及治疗成本等问题。因此, 目前仍需要更多的研究来评估其长期安全性和有效性。

2.1.3 细胞治疗

T1DM 的主要问题在于胰岛 β 细胞受损, 无法分泌足够的胰岛素来调节血糖水平。由于外源性胰岛素注射难以精确复制 β 细胞的胰岛素分泌动力学, 因此一种更好的治疗方案是用新的细胞替代丢失的 β 细胞。细胞疗法作为一种新型治疗方法, 旨在通过移植新生胰岛 β 细胞来恢复胰岛素的正常分泌功能, 从而控制血糖水平。细胞疗法分为自体移植和异体移植。自体移植常利用患者的干细胞制造新的胰岛 β 细胞, 这些干细胞可以从患者的骨髓或脂肪组织中获取。人类多能永生干细胞能有效分化为功能性内分泌胰腺细胞簇, 并在体外重现天然胰岛功能^[32]。将骨髓间充质干细胞注射到糖尿病小鼠体内可增加胰岛素水平并下调高血糖, 源自人脐带干细胞 (human umbilical cord stem cells, hUCSCs) 的外泌体也可增强胰岛素敏感性^[33]。异体移植疗法利用供体的胰岛 β 细胞进行治疗, 但来自多个供体胰腺和多种遗传背景的细胞可能会加剧免疫排斥和移植失败。多能干细胞衍生的胰腺内胚层细胞群 PEC-01 植入啮齿动物模型后可成熟为产生胰岛素的内分泌细胞; 在 2017 年的临床试验中, 受试者移植后 6~9 个月内产生了葡萄糖反应性 C 肽^[34]。2023 年 6 月 29 日, FDA 批准了一种同种异体胰岛细胞疗法 Lantidra 上市, 成为全球首款用于治疗无法通过胰岛素控制血糖的成人 T1DM 的同种异体胰岛细胞疗法。

2.2 2型糖尿病治疗

T2DM 是指在胰岛素抵抗和代谢综合征背景下非自身免疫性因素引起的胰岛素利用或分泌不足导致的糖尿病, 与多种因素有关, 包括遗传^[35]、生活

方式^[36] 和环境因素^[37]。T2DM 的亚型分类尚未完全明确和固定, 通常根据研究方向和目的进行分类。T2DM 治疗途径包括生活方式管理、胰岛素治疗和药物治疗等。

2.2.1 口服降糖药物治疗

口服降糖药物根据其治疗机制可分为促进胰岛素分泌和其他降糖机制两类。促进胰岛素分泌的药物主要包括磺脲类、格列奈类和二肽基肽酶 IV 抑制剂。其他降糖机制的药物包括减少肝脏葡萄糖输出和改善外周胰岛素抵抗的双胍类药物, 通过增加靶细胞对胰岛素的敏感性来降低血糖的噻唑烷二酮类 (TAD) 药物, 抑制小肠上部碳水化合物吸收以降低餐后血糖的 α -糖苷酶抑制剂, 以及通过抑制肾脏重吸收葡萄糖以促进尿糖排出的钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT2i) (表 3)^[38-40]。

2.2.2 胰岛素治疗

胰岛素治疗是控制 T2DM 高血糖的重要手段。当口服降糖药物效果不佳或存在禁忌时, 仍需要通过胰岛素给药来控制血糖。可以选择 T1DM 患者使用的基础胰岛素和餐前胰岛素^[41]。由于 T2DM 患者在治疗前通常仍有一定程度的残余胰岛素分泌, 制定胰岛素治疗方案时需谨慎考虑患者的个人需求、生活质量和代谢状态, 以避免因胰岛素剂量过高或分配不当而引发的低血糖或体重显著增加问题^[38]。如前所述, 胰岛素注射给药存在患者依从性不高和半衰期短等问题。为解决这些问题, 口服胰岛素治疗 T2DM 成为当前研究的热点。一方面, 口服给药可以降低患者治疗过程中的心理压力; 另一方面, 它能够模拟自然胰岛素分泌的生理过程, 更有效地控制血糖水平, 减少血糖波动和低血糖的风险。通过改造胰岛素结构 (表 4)^[42-47] 和构建合适的胰岛素输送系统 (表 5)^[48-53], 可显著提高口服胰岛素的生物利用度^[54]。

2.2.3 胰高血糖素样肽-1受体激动剂治疗

胰高血糖素样肽 (GLP-1) 的发现和应 用改变了糖尿病治疗的理念和格局, 为无数糖尿病患者带来新的治疗选择。多效用性 GLP-1 药物的开发已经成为糖尿病领域的热点, 通过与 GLP-1 受体相结合, 刺激胰岛素的分泌, 并且抑制胰高血糖素的分泌。同时, GLP-1 药物还能起到延缓胃排空、抑制食欲、降压、心血管保护等多重效果。GLP-1 主要由末端空肠、回肠和结肠的细胞分泌, 以血糖依赖的形式降糖, 发生低血糖的风险极低^[55-57]。目前, 已有多 种 GLP-1 受体激动剂药物被 FDA 批准上市。替尔

表3 常见T2DM治疗口服降糖药物

类别	主要药物	作用原理	不良反应
磺尿类	格列苯脲、格列美脲、格列齐特、格列吡嗪、格列喹酮	刺激胰岛β细胞分泌胰岛素	使用不当有低血糖风险、体重增加
格列奈类	瑞格列奈、那格列奈、米格列奈	刺激胰岛β细胞分泌胰岛素	低血糖、体重增加
二肽基肽酶IV抑制	西格列汀、沙格列汀、维格列汀、利格列汀、阿格列汀	制剂二肽基肽酶IV，提高内源性GLP-1水平	使用不当有肾衰竭风险
双胍类	盐酸二甲双胍	通过减少肝脏葡萄糖的输出和改善外周胰岛素抵抗	胃肠道反应
TAD	罗格列酮、吡格列酮、二甲双胍复方剂	增加胰岛素靶细胞的敏感性	水肿、体重增加
α-糖苷酶抑制剂	阿卡波糖、伏格列波糖、米格列醇	抑制碳水化合物吸收	胃肠道反应
SGLT2i	达格列净、恩格列净、卡格列净、艾托格列净	抑制肾脏对葡萄糖的重吸收、促进尿糖排出	泌尿系统和生殖系统感染、糖尿病酮症酸中毒风险

表4 胰岛素结构改造策略

方法	原理	效果	参考文献
聚乙二醇与赖脯胰岛素结合	增大流体动力学尺寸，降低清除效率，延长半衰期	半衰期达2~3 d	[42]
羧甲基葡聚糖偶联	活化羧基的位点特异性连接，偶联胰岛素分子正确折叠	类似中效胰岛素，半衰期达114.1 min	[43]
胰岛素、低分子量鱼精蛋白(细胞穿透肽)与聚乙二醇共价连接	通过肠黏膜层的上皮细胞膜转移胰岛素，增强其口腔吸收	跨肠黏膜单层的转运增加了近5倍	[44]
添加赖氨酸、组氨酸、谷氨酸和天冬氨酸	与胰岛素形成离子对，增加其亲脂性并增强其渗透性	浓度为10 μg/mL时显示出无毒性和显著的胰岛素渗透性	[45]
利用细胞穿透肽(CPP)共价连接或物理混合物与胰岛素共同给药	与细胞表面分子和疏水氨基酸相互作用，以促进脂质膜运输	显著增强口腔或肠道吸收	[46]
添加蛋白酶抑制剂(甘氨酸钠、甲磺酸卡莫司他)	吸收促进剂和酶抑制剂	胰岛素生物利用度增加	[47]

表5 胰岛素输送系统构建方法

输送系统	类型	具体方法与原理	参考文献
颊黏膜胰岛素输送系统	喷雾	通过脸颊、舌头和喉咙的黏膜被颊部吸收，快速进入循环系统	[48]
	贴片	利用离子液体、胆碱作为运输促进剂，脱氧胆酸钠作为渗透增强剂，壳聚糖、水凝胶等作为黏膜粘附物	[49]
	薄膜	使用黏膜粘附性聚合物和增塑剂的混合物配制，增塑剂赋予柔韧性，背衬膜以控制药物释放方向等	[50]
纳米载体系统	纳米凝胶	乳液聚合法制备了甲基丙烯酸羟乙酯(HEMA)纳米凝胶，保护胰岛素免受GIT酶的降解，提高其稳定性和吸收	[51]
	纳米微乳液	将胰岛素加载到含有蜗牛黏蛋白作为黏膜粘附剂的微乳液中，增强胰岛素稳定性	[52]
	固体脂质纳米颗粒(SLN)	利用脂肪酸盐凝聚十二烷基硫酸钠-胰岛素疏水离子制备SLN，改善胰岛素吸收并保护胰岛素的降解	[53]

泊肽(Tirzepatide)是第一个获得FDA批准的GLP-1和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)受体双重激动

剂药物。在一项T2DM成人III期临床试验中，Tirzepatide治疗后HbA_{1c}水平显著降低，表现出良

好的降血糖和减重效果。此外, GLP-1 受体激动剂在调节 T2DM 脂代谢方面也表现出良好效果。在非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 的临床前模型中, GLP-1 受体激动剂能够减少肝脂肪变性, 减轻肝脏炎症和肝细胞损伤^[58-60]。

然而, GLP-1 受体激动剂或 GLP-1 类似物药物与大多数蛋白质制剂药物一样, 存在半衰期过短的问题。为提高其稳定性, 当前的研究思路包括改造蛋白质结构、使用合适的包裹材料或构建稳定的表达载体。索马鲁肽是首个获批的口服 GLP-1 受体激动剂药物。基于促吸收剂的大分子递送技术, 将索马鲁肽等大分子药物用多个促吸收剂 N-[8-(2-羟苯甲酰基)氨基]辛酸盐 (SNAC) 分子“包裹”, 形成脂质体结构^[61-62]。SNAC 在胃部的溶解能够局部升高胃的 pH 值, 进而提高索马鲁肽的溶解度并使二肽基肽酶-4 失活。杜拉鲁肽 (Dulaglutide) 则通过将两个 GLP-1 分子与 IgG4-Fc 结构域共价连接, 增加了 GLP-1 的水解稳定性, 减慢肾脏清除速度并延长半衰期, 实现了每周一次注射给药^[63-64]。

3 基因工程菌作为新的药物递送载体

基因工程菌 (genetically engineered microorganisms, GEMs) 是通过基因工程技术对微生物进行改造, 使其具备新功能或特性的一类微生物。这不仅能够实现持续、稳定的外源蛋白表达, 还可以通过调控菌体内基因的开关实现外源蛋白的定量释放, 极大地提高了治疗的精确性和有效性。在各种疾病的治疗中, 基因工程菌展现出广阔的应用前景。例如, 在苯丙酮尿症的研究中, 使用表达苯丙氨酸的大肠杆菌 Nissle 1917 显著降低了小鼠血液中苯丙氨酸的浓度^[65]。在酒精性肝病治疗中, 设计的产 IL-22 罗伊氏乳杆菌上调肠道中 REG3G 的表达, 减少了肝损伤和炎症^[66]。与注射细菌相比, 口服细菌可提高患者的依从性。在糖尿病口服肽类药物递送方面, 保护药物分子不被胃肠道降解, 顺利到达治疗靶点是关键, 而基因工程菌可作为原位“治疗工厂”生产所需的治疗药物。例如, 加氏乳杆菌 (*L. gasseri*) 被改造用于 GLP-1 递送。在给予高剂量 STZ 消融胰腺 β 细胞的大鼠中, 持续 90 天以口服给药方式摄入 10^{10} CFU/mL 表达 GLP-1 的乳杆菌, 可将大鼠肠道细胞重新编程以分泌胰岛素响应葡萄糖代谢, 显著降低高血糖, 并在肠上皮中发现重要的 β 细胞标志物 PDX-1、MafA 和 FoxA2^[67]。随着合成生物学和纳米技术的快速发展, 未来细菌和生

物成分的工程化将实现胃肠道的定向基因重编程和精确的时空控制。

4 未来展望

随着医学技术的快速发展, 新的糖尿病治疗方法不断涌现, 但仍面临不少挑战。在 T1DM 治疗方面, 胰岛移植和干细胞疗法被视为有前景的选择。干细胞诱导的胰岛类器官技术在动物实验中取得了重大突破, 但其长期有效性和安全性仍需解决。在免疫疗法方面, 仍需探索最佳时机和剂量, 以克服长治疗周期的难题, 并寻求新的血糖控制靶点, 开发更有效的胰岛素类似物、更智能便捷的传感器及新的胰高血糖素配方。在 T2DM 治疗方面, 研究人员积极探索新的口服药物和治疗策略, 以提高疗效并减轻患者负担。颊黏膜胰岛素输送系统、纳米载体胰岛素系统引起了广泛关注。此外, 利用微生物作为糖尿病药物载体的研究也在不断兴起, 特别是利用肠道微生物的优势生产所需的生物治疗药物, 如酶和蛋白质药物。通过基因工程手段, 可以优化微生物的药物生产效率及疾病部位的靶向精准性, 从而提高治疗效果并减少副作用。目前, 关于工程菌作为 T2DM 口服药物载体的研究仍处于初级阶段, 仍需进一步深入探索和验证。未来的研究重点可以关注工程菌的生物安全性、药物释放机制以及与宿主肠道微生物的相互作用, 以推动这一领域的发展和应

用。总之, 未来的糖尿病治疗将更加科学、精准和智能化, 为患者带来更好的治疗效果和生活品质。我们期待这一领域的不断发展和创新, 为糖尿病防治贡献更多的力量。

[参 考 文 献]

- [1] Collaborators GBDD. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*, 2023, 402: 203-34
- [2] 中华医学会糖尿病学分会, 中国医师协会内分泌代谢科医师分会, 中华医学会内分泌学分会, 等. 中国1型糖尿病诊治指南(2021版). *中华糖尿病杂志*, 2022, 14: 1143-250
- [3] Wakasaki H, Shono T, Nakao R, et al. Clinical utility of the meal tolerance test in the care of patients with type 2 diabetes mellitus. *Internal Med*, 2020, 59: 2229-35
- [4] 黄干, 周智广. 胰岛自身抗体在糖尿病精准诊断和预测中的价值及进展. *中国实用内科杂志*, 2020, 40: 40-4
- [5] 谢志国, 郭婷, 李霞, 等. 新诊断1型糖尿病患者器官特异性自身抗体研究. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11: 477-81
- [6] Luo SM, Lin J, Xie ZG, et al. HLA genetic discrepancy between latent autoimmune diabetes in adults and type 1

- diabetes: LADA China Study No. 6. *J Clin Endocr Metab*, 2016, 101: 1693-700
- [7] Tang W, Liang H, Cheng Y, et al. Diagnostic value of combined islet antigen-reactive T cells and autoantibodies assays for type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*, 2021, 12: 963-9
- [8] 张翼, 周智广, 杨琳, 等. 部分特发性1型糖尿病存在谷氨酸脱羧酶65反应性T细胞. *中华医学杂志*, 2007, 87: 1102-5
- [9] Ahmad E, Lim S, Lamptey R, et al. Type 2 diabetes. *Lancet*, 2022, 400: 1803-20
- [10] Gonzalez A, Deng Y, Lane AN, et al. Impact of mismatches in HbA_{1c} vs glucose values on the diagnostic classification of diabetes and prediabetes. *Diabetic Med*, 2020, 37: 689-96
- [11] Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes Care*, 2010, 33: 562-8
- [12] Meijnikman AS, De Block CEM, Dirinck E, et al. Not performing an OGTT results in significant underdiagnosis of (pre) diabetes in a high risk adult Caucasian population. *Int J Obes (Lond)*, 2017, 41: 1615-20
- [13] Selvin E, Wang D, Matsushita K, et al. Prognostic implications of single-sample confirmatory testing for undiagnosed diabetes a prospective cohort study. *Ann Intern Med*, 2018, 169: 156
- [14] ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*, 2023, 46: S19-40
- [15] Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 2021, 44: 2589-625
- [16] Shah AS, Zeitler PS, Wong J, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*, 2022, 23: 872-902
- [17] Dos Santos TJ, Campos JDD, Medin CAF, et al. New insulin delivery devices and glycemic outcomes in young patients with type 1 diabetes: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*, 2019, 8: 259
- [18] Rosenstock J, Bajaj HS, Janez A, et al. Once-weekly insulin for type 2 diabetes without previous insulin treatment. *N Engl J Med*, 2020, 383: 2107-16
- [19] Kazda CM, Bue-Valleskey JM, Chien J, et al. Novel once-weekly basal insulin Fc achieved similar glycemic control with a safety profile comparable to insulin degludec in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2023, 46: 1052-9
- [20] Dutta D, Mohindra R, Mahajan K, et al. Performance of fast-acting aspart insulin as compared to aspart insulin in insulin pump for managing type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Metab J*, 2023, 47: 72-81
- [21] Kazda C, Leohr J, Liu R, et al. Ultra rapid lispro (URLi) shows accelerated pharmacokinetics and greater reduction in postprandial glucose versus Humalog(R) in patients with type 1 diabetes mellitus in a randomized, double-blind meal test early-phase study. *Diabetes Obes Metab*, 2022, 24: 196-203
- [22] Huang MS, Chen WX, Wang M, et al. Advanced delivery strategies for immunotherapy in type 1 diabetes mellitus. *Biodrugs*, 2023, 37: 331-52
- [23] Hinman RM, Smith MJ, Cambier JC. B cells and type 1 diabetes ... in mice and men. *Immunol Lett*, 2014, 160: 128-32
- [24] Hamouda L, Miliiani M, Hadjidj Z, et al. Rituximab treatment modulates the release of hydrogen peroxide and the production of proinflammatory cytokines by monocyte at the onset of type 1 diabetes. *Endocr Metab Immune*, 2019, 19: 643-55
- [25] Zielinski M, Zalinska M, Iwazskiewicz-Grzes D, et al. Combined therapy with CD4⁺CD25^{high}CD127⁻ T regulatory cells and anti-CD20 antibody in recent-onset type 1 diabetes is superior to monotherapy: randomized phase I/II trial. *Diabetes Obes Metab*, 2022, 24: 1534-43
- [26] Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. An anti-CD3 antibody, Teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2019, 381: 603-13
- [27] Sherry N, Hagopian W, Ludvigsson J, et al. Teplizumab for treatment of type 1 diabetes (Protege study): 1-year results from a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2011, 378: 487-97
- [28] Li C, Zhang LJ, Qiao LY, et al. Combination therapy with anti-CD20 mAb and IL-10 gene to reverse type 1 diabetes by attenuating pancreatitis and inhibiting apoptosis in NOD mice. *Life Sci*, 2020, 256: 117985
- [29] Bluestone JA, Buckner JH, Fitch M, et al. Type 1 diabetes immunotherapy using polyclonal regulatory T cells. *Sci Transl Med*, 2015, 7: 315ra189
- [30] Morante-Palacios O, Fondelli F, Ballestar E, et al. Tolerogenic dendritic cells in autoimmunity and inflammatory diseases. *Trends Immunol*, 2021, 42: 59-75
- [31] Yang X, Ma Z, Tan X, et al. Adoptive transfer of immature dendritic cells with high HO-1 expression delays the onset of T1DM in NOD mice. *Life Sci*, 2023, 335: 122273
- [32] Högberg NJ, Ishahak M, Millman JR. Developments in stem cell-derived islet replacement therapy for treating type 1 diabetes. *Cell Stem Cell*, 2023, 30: 530-48
- [33] Chen MT, Zhao YT, Zhou LY, et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells enhance insulin sensitivity in insulin resistant human adipocytes. *Curr Med Sci*, 2021, 41: 87-93
- [34] Rezanian A, Bruin JE, Riedel MJ, et al. Maturation of human embryonic stem cell-derived pancreatic progenitors into functional islets capable of treating pre-existing diabetes in mice. *Diabetes*, 2012, 61: 2016-29
- [35] 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). *国际内分泌代谢杂志*, 2021, 41: 668-95
- [36] 梁栋, 杨成琳, 林晓茹, 等. 1990-2019年中国成年人归因于糖尿病的心血管疾病负担研究. *中国全科医学*, 2024, 27: 1380-6+94
- [37] 程秋婷, 廖日房, 庾永基, 等. 组蛋白去乙酰化酶基因多

- 态性和环境因素对2型糖尿病的影响. 中华疾病控制杂志, 2020, 24: 389-93
- [38] Pfeiffer AFH, Klein HH. The treatment of type 2 diabetes. *Dtsch Arztebl Int*, 2014, 111: 69
- [39] Wu P, Liu ZY, Jiang XH, et al. An overview of prospective drugs for type 1 and type 2 diabetes. *Curr Drug Targets*, 2020, 21: 445-57
- [40] Cariou B, Charbonnel B. Sotagliflozin as a potential treatment for type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Investig Drugs*, 2015, 24: 1647-56
- [41] Aschner P. Insulin therapy in type 2 diabetes. *Am J Ther*, 2020, 27: E79-90
- [42] Caparrotta TM, Evans M. PEGylated insulin Lispro, (LY2605541)--a new basal insulin analogue. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16: 388-95
- [43] Baudys M, Letourneur D, Liu F, et al. Extending insulin action *in vivo* by conjugation to carboxymethyl dextran. *Bioconjug Chem*, 1998, 9: 176-83
- [44] He HN, David AE, Zhang J, et al. Low molecular weight protamine/insulin formulation with potential to attenuate protamine-masqueraded insulin allergy. *Macromol Res*, 2011, 19: 1224-6
- [45] Iyire A, Alayedi M, Mohammed AR. Pre-formulation and systematic evaluation of amino acid assisted permeability of insulin across buccal cell layers. *Sci Rep*, 2016, 6: 32498
- [46] Xu Y, Zhang XJ, Wang NN, et al. Cell-penetrating peptide enhanced insulin buccal absorption. *Int J Pharmaceut*, 2020, 584: 119469
- [47] Wong CY, Martinez J, Carnagarin R, et al. Evaluation of enteric coated insulin tablets containing absorption enhancer and enzyme inhibitor. *J Pharm Pharmacol*, 2017, 69: 285-94
- [48] Modi P, Mihic M, Lewin A. The evolving role of oral insulin in the treatment of diabetes using a novel RapidMist System. *Diabetes Metab Res Rev*, 2002, 18: S38-42
- [49] Vaidya A, Mitragotri S. Ionic liquid-mediated delivery of insulin to buccal mucosa. *J Control Release*, 2020, 327: 26-34
- [50] Chou WH, Galaz A, Jara MO, et al. Drug-loaded lipid-core micelles in mucoadhesive films as a novel dosage form for buccal administration of poorly water-soluble and biological drugs. *Pharmaceutics*, 2020, 12: 1168
- [51] Wang XM, Cheng D, Liu LL, et al. Development of poly(hydroxyethyl methacrylate) nanogel for effective oral insulin delivery. *Pharm Dev Technol*, 2018, 23: 351-7
- [52] Momoh MA, Franklin KC, Agbo CP, et al. Microemulsion-based approach for oral delivery of insulin: formulation design and characterization. *Heliyon*, 2020, 6: e03650
- [53] Battaglia L, Gallarate M, Peira E, et al. Bevacizumab loaded solid lipid nanoparticles prepared by the coacervation technique: preliminary *in vitro* studies. *Nanotechnology*, 2015, 26: 255102
- [54] Elsayed A, Al-Remawi M, Jaber N, et al. Advances in buccal and oral delivery of insulin. *Int J Pharmaceut*, 2023, 633: 122623
- [55] Kreyman B, Williams G, Ghatei MA, et al. Glucagonlike peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. *Lancet*, 1987, 2: 1300-4
- [56] Maselli DB, Camilleri M. Effects of GLP-1 and its analogs on gastric physiology in diabetes mellitus and obesity. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1307: 171-92
- [57] Tan Q, Akindehin SE, Orsso CE, et al. Recent advances in incretin-based pharmacotherapies for the treatment of obesity and diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 838410
- [58] Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab*, 2013, 17: 819-37
- [59] Vakilpour A, Amini-Salehi E, Soltani Moghadam A, et al. The effects of gut microbiome manipulation on glycemic indices in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a comprehensive umbrella review. *Nutr Diabetes*, 2024, 14: 25
- [60] Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*, 2016, 387: 679-90
- [61] Davies M, Faerch L, Jeppesen OK, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2021, 397: 971-84
- [62] Frias JP, Deenadayalan S, Erichsen L, et al. Efficacy and safety of co-administered once-weekly cagrilintide 2.4 mg with once-weekly semaglutide 2.4 mg in type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet*, 2023, 402: 720-30
- [63] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2019, 394: 121-30
- [64] Arslanian SA, Hannon T, Zeitler P, et al. Once-weekly Dulaglutide for the treatment of youths with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2022, 387: 433-43
- [65] Isabella VM, Ha BN, Castillo MJ, et al. Development of a synthetic live bacterial therapeutic for the human metabolic disease phenylketonuria. *Nat Biotechnol*, 2018, 36: 857-64
- [66] Lu J, Zhu X, Zhang C, et al. Co-expression of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase in *Bacillus subtilis* for alcohol detoxification. *Food Chem Toxicol*, 2020, 135: 110890
- [67] Duan FF, Liu JH, March JC. Engineered commensal bacteria reprogram intestinal cells into glucose-responsive insulin-secreting cells for the treatment of diabetes. *Diabetes*, 2015, 64: 1794-803