

中图分类号: R977.1⁺5 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)12-0050-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.12.013



葡萄糖激酶激活剂研究进展可视化分析*

李 杰, 钱 丽, 施晓卉, 倪 磊, 柳春娣, 蒋志涛[△]

(江苏省张家港市中医医院, 江苏 张家港 215600)

摘要:目的 为葡萄糖激酶激活剂(GKA)的进一步研究与开发提供参考。方法 以 Web of Science 核心合集为数据来源, 检索 GKA 相关文献, 检索时限为自建库起至 2022 年 4 月 30 日。应用 CiteSpace 6.1.R2 软件对纳入文献的作者、国家(或地区)、研究机构进行合作网络分析, 对文献和期刊进行共被引分析, 对关键词进行共现分析和突现词探测, 绘制可视化科学知识图谱。结果 共纳入文献 533 篇, 全球年发文量自 2004 年起总体呈增长趋势, 于 2013 年达到峰值(50 篇)后呈下降趋势并趋于稳定。发文量最多的国家为美国(226 篇), 且与英格兰、德国等国家(或地区)合作密切, 中国(54 篇)与其他国家(或地区)合作较少; 发文量最多的研究机构为罗氏公司(37 篇), 其次为阿斯利康公司(34 篇), 再次为辉瑞公司(33 篇), 且基本形成了以三者为中心的合作关系网, 国内中国科学院发文量最多(10 篇), 但仅与少数国内研究机构有交流合作; 发文量最多的作者团队为罗氏公司的 GRIMSBY 团队(24 篇), 且与同公司的 SARABU 团队及宾夕法尼亚大学的 MATSCHINSKY 团队合作较多。共被引频次最高的期刊为 *Diabetes*, MATSCHINSKY 团队于 2009 年发表的 1 篇综述共被引频次最高(114 次)。结论 GKA 的研究方向逐步从构效关系研究转向临床试验研究。

关键词: 葡萄糖激酶激活剂; CiteSpace; 文献计量学; 可视化分析; 研究进展

Visual Analysis of Research Progress on Glucokinase Activators

LI Jie, QIAN Li, SHI Xiaohui, NI Lei, LIU Chundi, JIANG Zhitao

(Zhangjiagang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhangjiagang, Jiangsu, China 215600)

Abstract: **Objective** To provide a reference for the further research and development of glucokinase activators (GKAs). **Methods** GKA-related studies in the Web of Science Core Collection from the inception of the database to April 30, 2022 were searched. The CiteSpace 6.1.R2 software was used to conduct network analysis on the cooperation of authors, countries (or regions) and research institutions of included studies, co-citation analysis on the studies and journals, co-occurrence analysis and burst-detection on the keywords, and a visual scientific knowledge graph was drawn. **Results** A total of 533 studies were included. The annual quantity of publications showed an increasing trend overall since 2004, then it decreased and tended to stabilize after reaching a peak (50 studies) in 2013. The country with the largest quantity of publications was the United States of America (226 studies), which had close cooperation with countries (or regions) such as England and Germany, while China (54 studies) had little cooperation with other countries (or regions). The research institution with the largest quantity of publications was the Roche corporation (37 studies), followed by AstraZeneca corporation (34 studies), Pfizer corporation (33 studies), and a cooperation network had basically formed with the above three corporations as the center. The research institution with the largest quantity of publications in China was the Chinese Academy of Sciences (10 studies), but only had exchanges and cooperation with a few domestic research institutions. The author team with the largest quantity of publications was the GRIMSBY team in Roche

*基金项目: 江苏省药学会—天晴医院药学科科研项目[Q202056]。

第一作者: 李杰, 男, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱) yztalijie@163.com。

[△]通信作者: 蒋志涛, 男, 博士研究生, 副主任药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱) jzt880521@126.com。

- 备工艺响应面法优化及质量评价研究[J]. 中草药, 2022, 53(2): 362-371.
- [10] 李得堂, 张丽娟, 唐洪梅, 等. 应用电导率-含水量曲线法研究广东王不留行提取物为模型药物的 O/W 型微乳[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(1): 20-24.
- [11] 向大位, 唐甜甜, 彭金飞, 等. 电导率-含水量曲线法与目测法确定 O/W 型微乳成型临界值的比较[J]. 药学报, 2010, 45(8): 1052-1056.
- [12] 袁惠卿, 蒋曙光. 星点设计效应面法优化非洛地平自微乳给药系统[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(6): 710-714.
- [13] 李 莉, 张 赛, 何 强, 等. 响应面法在试验设计与优化中的应用[J]. 实验室研究与探索, 2015, 34(8): 41-45.
- [14] 梁 珍, 张 振, 李景果, 等. 伪三元相图联合星点设计效应面法优化益康唑固体脂质纳米粒的处方[J]. 中国药学杂志, 2020, 55(16): 1358-1362.
- [15] 唐 旋, 唐玉裔, 何伟峰, 等. 响应面法优化黑木耳多糖的制备工艺研究[J]. 广东农业科学, 2014, 41(3): 103-107.
- [16] 许锦涛, 郑家勤, 王晗毓, 等. 陈皮油微乳处方的优化[J]. 中成药, 2022, 44(7): 2262-2266.

(收稿日期: 2022-10-20; 修回日期: 2022-12-28)

corporation (24 studies), who had much cooperation with the SARABU team in Roche corporation and the MATSCHINSKY team in the University of Pennsylvania. The journal with the highest co-citation frequency was the *Diabetes*, and a review published by the MATSCHINSKY team in 2009 had the highest co-citation frequency (114 times). **Conclusion** The research direction of GKAs is gradually turning from structure-activity relationship research to clinical trial research.

Key words: glucokinase activators; CiteSpace; bibliometrics; visual analysis; research progress

《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》推荐,2型糖尿病(T2DM)患者血糖控制欠佳时可单用或联用多种不同机制降糖药。但当前可选降糖药均无法长久控制血糖,故仍需具有全新作用机制的降糖药作为补充治疗。葡萄糖激酶(GK)为葡萄糖代谢限速酶,在维持血糖平衡方面有重要作用,主要分布在肝脏和胰腺,在肝脏决定葡萄糖的利用和糖原合成速率,在胰岛 β 细胞调控胰岛素的分泌速率^[1]。2022年10月8日,全球首款葡萄糖激酶激活剂(GKA)多格列艾汀正式获国家药品监督管理局批准上市,在此,利用CiteSpace对GKA相关文献进行文献计量学和可视化分析,以了解该领域的研究现状及发展趋势。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 检索策略

以Web of Science(WOS)核心合集为数据来源,检索式(TS) = (“glucokinase activators” OR “GKA”),文献类型限定为“Article”OR“Review”,语种不限,检索时限为各数据库自建库起至2022年4月30日。共检索到与主题相关的文献534篇,剔除重复文献后得到533篇。

1.2 研究方法

从WOS数据库下载完整记录和引用参考文献的.txt及.ciw格式数据。将后者导入EndNote X9软件中进行文献阅读,查找重复文献及文献丢失信息(如作者、发表年份等),并于.txt格式数据中进行修正;将修正后的.txt数据导入CiteSpace 6.1.R2软件,进行可视化分析,并绘制科学知识图谱。参数设置,时间分区(time slicing)为1991年至2022年,时间切片为1年,其他参数采用默认设置。为保证知识图谱的完整性,不对其进行修剪。对年发文量进行分析,并建立国家或地区合作网络、研究机构合作网络、作者合作网络等图谱。

2 结果

2.1 年发文量统计

1991年,DETHEUX等^[2]对作用于肝脏葡萄糖激酶的调节蛋白进行的动力学研究,为WOS收录的首篇GKA相关文献。1991年至2004年,年发文量整体偏少,且均未超过10篇;自2004年起,年发文量整体呈增长趋势,2013年达峰值(50篇);此后,年发文量开始回落,并基本保持稳定。截至2021年,年均发文量约为17篇(因2022年数据仅统计至当年4月,故不纳入分析),相

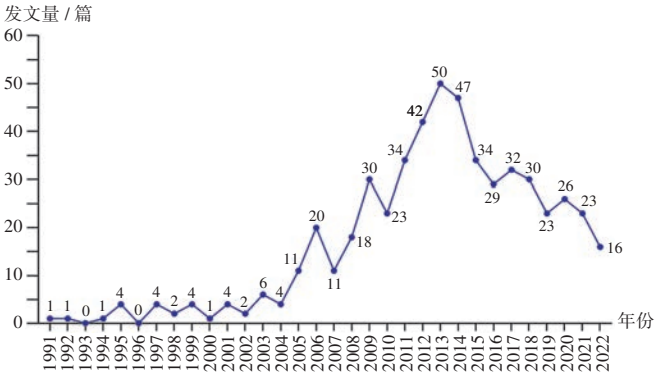


图1 葡萄糖激酶激活剂研究年发文量趋势

Fig. 1 Annual quantity of publications of GKA research

较于其他研究热点,年发文量并无明显特点。详见图1。

2.2 国家(或地区)合作网络

发文量排名前5的国家(或地区)分别为美国(226篇)、英格兰(76篇)、日本(58篇)、中国(54篇)、印度(42篇),中介中心性排名前5的国家(或地区)分别为美国(0.70)、英格兰(0.44)、比利时(0.34)、沙特阿拉伯(0.23)、德国(0.21)。在该领域成果较多的国家,均有很强的药物创新研发或仿制能力。由国家(或地区)合作网络图谱(图2,圆圈半径和字体越大表示发文量越多,节点间的连线越粗表示合作越紧密,节点最外层的紫色程度越深代表该节点中心性越大)可见,美国的发文量和中心性均较其他国家领先,并与英格兰、德国等国家合作密切,说明美国对GKA的开发有促进作用。我国关于GKA的首篇文献出现在2006年,文献总量也较多,但与其他国家合作较少。

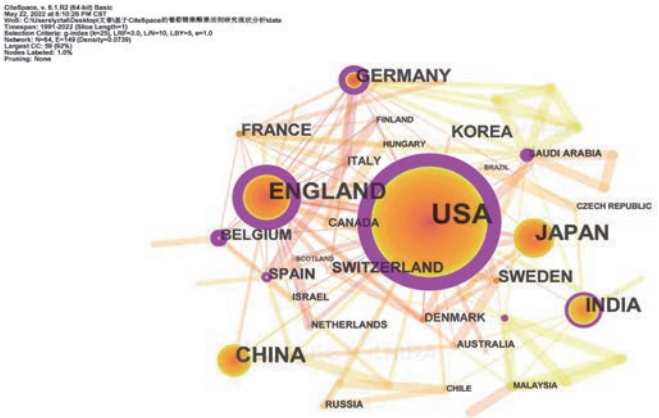


图2 国家(或地区)合作网络可视化分析图谱

Fig. 2 Visual analysis of country-(or region-) cooperation network

2.3 机构合作网络

发文量排名前5的研究机构分别为罗氏公司(37篇)、阿斯利康公司(34篇)、辉瑞公司(33篇)、宾夕法尼亚大学(24篇)、安进公司(16篇);中心性排名前5的研究机构分别为罗氏公司(0.09)、宾夕法尼亚大学(0.07)、辉瑞公司(0.06)、礼来公司(0.06)、牛津大学(0.06)。罗氏公司、宾夕法尼亚大学和辉瑞公司在GKA研究领域占据核心地位。由机构合作网络图(图3)可见,在创新药研究领域,基本形成了以罗氏公司、阿斯利康公司、辉瑞公司等为中心的合作关系网,但各公司之间合作较少。国内,中国科学院发文量最多(10篇),但仅与少数国内研究机构(如中国医学科学院、复旦大学)有合作交流。

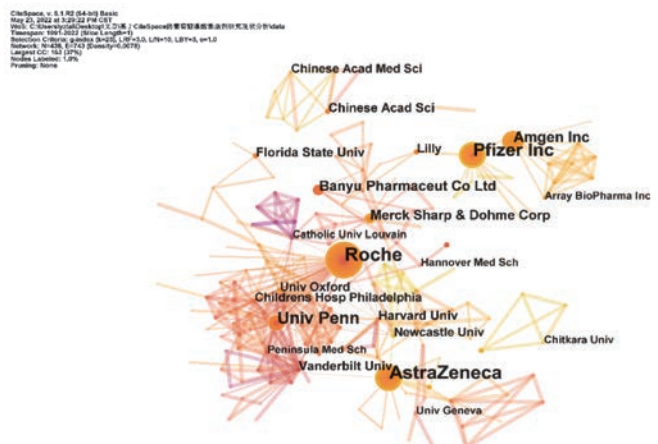


图3 机构合作网络可视化分析图谱
Fig. 3 Visual analysis of institution - cooperation network

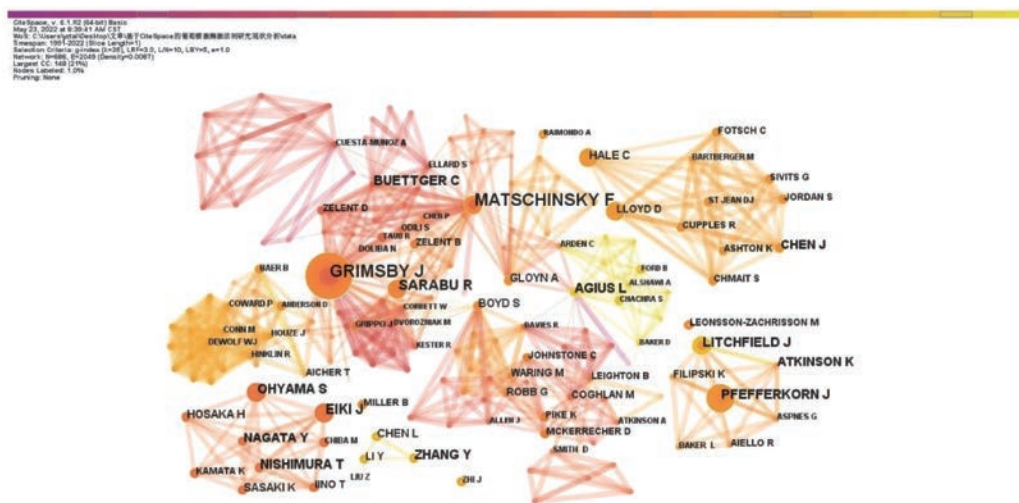


图4 作者合作网络可视化分析图谱
Fig. 4 Visual analysis of author - cooperation network

2.4 作者合作网络

发文量较多(≥ 10 篇)的作者团队分别为罗氏公司的GRIMSBY(24篇),宾夕法尼亚大学的MATSCHINSKY(23篇),万有制药的EIKI、罗氏公司的SARABU(均为13篇),京都大学的NISHIMURA、辉瑞公司的PFEFFERKORN、纽卡斯尔大学的AGIUS(均为11篇),万有制药的OHYAMA、宾夕法尼亚大学的BUETTGER、辉瑞公司的ZHANG、辉瑞公司的LITCHFIELD(均为10篇);所有作者团队的中心性均不高,最高的AGIUS团队仅为0.05。由作者合作网络图谱(图4)可见,合作网络分为多个独立的中心,罗氏公司的GRIMSBY、SARABU与宾夕法尼亚大学的MATSCHINSKY团队合作较密切;日本万有制药的EIKI与京都大学的NISHIMURA团队联络较多,但不同中心之间合作并不密切。

2.5 期刊共被引分析

共被引频次排名前10的期刊见表1,共被引网络关系见图5[影响因子(IF)为近5年的平均值]。可见,GKA

的基础研究多来源于顶级期刊,说明GKA作为研究热点已获学术界重视。

2.6 文献共被引分析

文献共被引分析结果见表2。被引频次最高的文献为MATSCHINSKY团队在*Nature Reviews Drug Discovery*发表的综述^[3],其系统评估了GKA在糖尿病治疗中的潜力,并对其未来研究方向给出了建议;同时,该团队也是发文量较多的团队之一。

2.7 关键词分析

2.7.1 关键词共现

关键词共现网络见图6。出现频次排名前10的关键词分别为GKA(168次)、葡萄糖(75次)、发现(64次)、肝(52次)、调控蛋白(47次)、糖尿病治疗(45次)、T2DM(44次)、激活剂(43次)、胰岛素抵抗(37次)、胰岛素分泌(37次)。可见,目前关于GKA的临床疗效研究主要集中于T2DM,而针对1型糖尿病(T1DM)的临床研究尚未大规模开展;肝脏在GKA的研究中占有重要地位。中介

表 1 共被引频次排名前 10 的期刊
Tab. 1 Top 10 journals with higher co - citation frequency

排名	期刊	IF	被引频次	JCR 分区
1	Diabetes	9.093	405	Q1
2	Journal of Biological Chemistry	5.041	345	Q2
3	Science	51.434	311	Q1
4	Diabetologia	9.097	276	Q1
5	Biochemical Journal	4.868	228	Q3
6	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	12.291	225	Q1
7	Diabetes Care	17.067	215	Q1
8	Nature	54.637	212	Q1
9	Nature Reviews Drug Discovery	80.553	210	Q1
10	Journal of Clinical Investigation	16.792	204	Q1

中心性 > 0.1 的关键词有 6 个,分别为 GKA(0.33)、葡萄糖(0.18)、调控蛋白(0.14)、糖尿病治疗(0.13)、肝(0.12)及胰岛素抵抗(0.11),提示以这 6 个关键词为中心展开的研究较多。

2.7.2 关键词突现

由关键词突现分析图谱(图 7)可见,大量关于 GKA 的研究起步于 2003 年。2003 年至 2010 年,突现词分别为葡萄糖稳态、异构调节、糖代谢、胰岛素分泌,可见这一阶段主要内容为构效关系研究,探寻可激活葡萄糖激酶调控蛋白的药效团结构,从而在葡萄糖稳态中发挥作用。2012 年至 2020 年,突现词分别为治疗、临床候选、糖尿病、抑制剂、衍生物、发现,这一阶段的研究热点是发现新的且具有治疗价值的 GKA,并于临床中验证。

CiteSpace, v. 5.1.R2 (64-bit) Basic
May 25, 2022 at 8:32:06 AM CST
WoS: C:\Users\jia\Desktop\X. 刘磊 / CiteSpace 的葡萄糖激酶激活剂研究现状分析\data
Timespan: 1991/2022 (Slice Length=1)
Selection Criteria: Top 10.0% per slice, up to 100, LRF=3.0, L/N=10, LBY=5, q=1.0
Network: N=203, E=1066 (Density=0.052)
Largest CC: 168 (97%)
Nodes Labeled: 1.0%
Pruning: Pathfinder

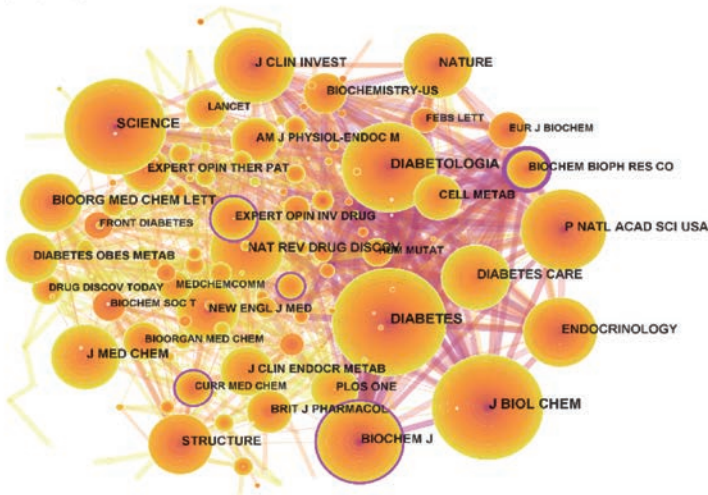


图 5 期刊共被引网络可视化分析图谱
Fig. 5 Visual analysis of journal co - citation network

表 2 共被引频次排名前 10 的文献
Tab. 2 Top 10 studies with higher co - citation frequency

排名	作者	文献标题	年份	频次
1	MATSCHINSKY 等	Assessing the potential of glucokinase activators in diabetes therapy	2009	114
2	MEININGER 等	Effects of MK - 0941, a Novel Glucokinase Activator, on Glycemic Control in Insulin - Treated Patients With Type 2 Diabetes	2011	66
3	KAMATA 等	Structural Basis for Allosteric Regulation of the Monomeric Allosteric Enzyme Human Glucokinase	2004	60
4	COGHLAN 等	Glucokinase activators in diabetes management	2008	54
5	BROCKLEHURST 等	Stimulation of Hepatocyte Glucose Metabolism by Novel Small Molecule Glucokinase Activators	2004	47
6	GRIMSBY 等	Allosteric Activators of Glucokinase: Potential Role in Diabetes Therapy	2003	46
7	BONADONNA 等	Piragliatin (RO4389620), a Novel Glucokinase Activator, Lowers Plasma Glucose Both in the Postabsorptive State and after a Glucose Challenge in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Mechanistic Study	2010	43
8	EFANOV 等	A Novel Glucokinase Activator Modulates Pancreatic Islet and Hepatocyte Function	2005	42
9	PFEFFERKORN 等	Discovery of (S) - 6 - (3 - Cyclopentyl - 2 - (4 - (trifluoromethyl) - 1H - imidazol - 1 - yl)propanamido)nicotinic Acid as a Hepatoselective Glucokinase Activator Clinical Candidate for Treating Type 2 Diabetes Mellitus	2012	41
10	MATSCHINSKY 等	GKAs for diabetes therapy: why no clinically useful drug after two decades of trying?	2013	37

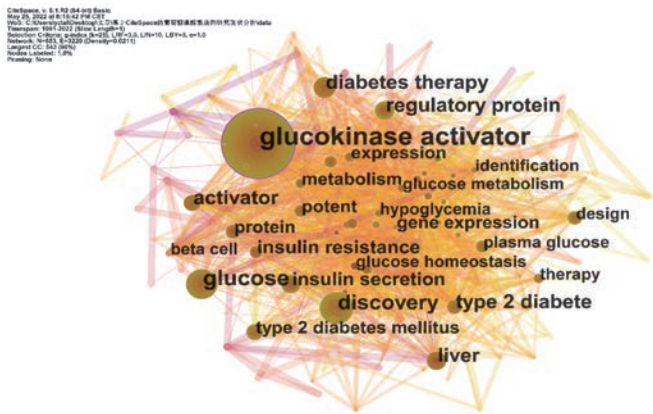


图 6 关键词共现网络可视化分析图谱
Fig. 6 Visual analysis of keyword co - occurrence network



图 7 关键词突现分析图谱
Fig. 7 Keyword burst analysis

问题,致使很多GKA被终止研究。之后,GKA的研究渐趋于理性,仅少数经结构优化的GKA仍在进行临床试验。由发文量变化可知,对于GKA的研究已进入稳定期。

3.2 研究现状

虽然与GKA相关的化合物专利申请已超过70个^[5],但目前仅数个进入到Ⅱ期及更远的临床试验阶段^[6]。Piragliatin是由罗氏公司研发的首个进入临床试验的GKA,研究结果显示,其能降低空腹血糖(FBG)和餐后2 h血糖,但会加重肝脏代谢而引发安全问题,已终止于Ⅱ期临床试验^[7]。MK-0941由默克公司研发,Ⅲ期临床试验结果显示其能显著降低餐后2 h血糖和糖化血红蛋白(HbA_{1c}),对FBG水平影响微弱,但其存在低血糖发生率升高、三酰甘油水平升高及降糖效果不持续的问题,最终被放弃^[8]。AZD1656是阿斯利康公司研发的GKA,Ⅱ期临床试验结果显示,其降糖效果及低血糖发生率均较理想,但在延长试验中,AZD1656降糖效力减弱,最终也被放弃^[9]。PF-04937319是由辉瑞公司研发的GKA,Ⅱ期临床试验结果显示,与西格列汀比较,PF-04937319联用二甲双胍在降低FBG和HbA_{1c}方面

其中,糖尿病这一突现词从2016年持续到2022年,可见今后的热点仍是GKA治疗糖尿病的临床疗效观察。

3 讨论

3.1 发文量

2003年,GRIMSBY等^[4]合成得到了世界首个GKA(RO-28-1675)并在*Science*发表,该抑制剂能促进肝脏对葡萄糖的摄取,降低模型鼠的血糖水平,并预测GKA将成为一类全新的降糖药。GKA此后迅速成为研究热点,致使2004年相关文献发文量激增。但随着研究的深入,科研人员发现很多GKA的疗效及安全性存在问题。2013年,MATSCHINSKY等^[3]总结了GKA存在疗效随时间的推移而逐渐消失及低血糖发生率较高的重大

有优势,但低血糖发生率也相对较高^[10]。目前,PF-04937319的研发和商业开发权利已转让给中国的派格生物医药公司(药品代号改为PB-201),据其官网介绍,PB-201在中国已获批开展针对T2DM的Ⅲ期临床试验。TTP399是由VELLA等设计的GKA,Ⅱ期临床试验结果显示,其在降低HbA_{1c}的同时,并不升高低血糖发生率和血脂水平^[11]。目前唯一获批上市的GKA是由南京鼓楼医院朱大龙教授团队牵头研究的肝脏胰腺双重激活剂多格列艾汀,该药历经10年,完成了治疗糖尿病的Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ期临床试验^[12]。有2项Ⅲ期临床试验结果显示^[13-14],多格列艾汀单药治疗及联合二甲双胍治疗T2DM均显示出了长期稳定的疗效和良好的安全性与耐受性。

3.3 研究趋势

关键词突现分析显示,GKA的研究热点经历了2个阶段,第一阶段是药效团结构优化研究,第二阶段是在构效关系研究的基础上进行临床试验验证,寻找兼顾临床疗效和安全性的新GKA。根据药效团结构中心的不同可将GKA分为四大类:碳中心类、芳香环类、氨基

酸类和其他类^[15]。药代动力学研究显示,当GKA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)为0.8 ~ 1.8时,低血糖发生率较低^[16]。按作用脏器的不同,GKA可分为胰腺肝脏双重激活剂和肝脏选择性激活剂^[15]。前者的特点是降糖效果明显,但低血糖风险高;后者的特点是低血糖风险低,但长期使用会加重肝脏的负担。多项探索试验发现,GKA的化学结构与胰岛细胞功能和肝脏脂代谢有潜在相关性^[17-18],可通过结构优化在疗效和安全性方面找到平衡点。多格列艾汀就是基于此理念设计开发的,并凭借2项Ⅲ期临床试验的优异结果成功获批上市。肝选择性激活剂TTP399的Ⅱ期临床试验数据显示其具有很大潜力,但目前还缺少Ⅲ期临床试验数据。最新研究发现作为胰岛素辅助治疗时,TTP399还可改善T1DM患者的血糖,而不升高低血糖发生率^[19],这也为GKA的研究提供了新方向。

3.4 小结

本研究中通过文献计量学方法,对近30年GKA相关文献进行了综合分析,全面挖掘了GKA的研究现状及热点。多格列艾汀的成功上市也证明,该领域未来的研究趋势将转向候选GKA的临床疗效验证。

参考文献

- [1] MATSCHINSKY FM. Glucokinase, glucose homeostasis, and diabetes mellitus[J]. *Curr Diab Rep*, 2005, 5(3): 171 - 176.
- [2] DETHEUX M, VANDERCAMMEN A, VAN SCHAFTINGEN E. Effectors of the regulatory protein acting on liver glucokinase: a kinetic investigation[J]. *Eur J Biochem*, 1991, 200(2): 553 - 561.
- [3] MATSCHINSKY FM. GKAs for diabetes therapy: why no clinically useful drug after two decades of trying? [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2013, 34(2): 90 - 99.
- [4] GRIMSBY J, SARABU R, CORBETT WL, et al. Allosteric activators of glucokinase: potential role in diabetes therapy[J]. *Science*, 2003, 301(5631): 370 - 373.
- [5] FILIPSKI KJ, PFEFFERKORN JA. 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.
- [6] TOULIS KA, NIRANTHARAKUMAR K, POURZITAKI C, et al. Glucokinase Activators for Type 2 Diabetes: Challenges and Future Developments[J]. *Drugs*, 2020, 80(5): 467 - 475.
- [7] BONADONNA RC, HEISE T, ARBET - ENGELS C, et al. Piragliatin (RO4389620), a novel glucokinase activator, lowers plasma glucose both in the postabsorptive state and after a glucose challenge in patients with type 2 diabetes mellitus: a mechanistic study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(11): 5028 - 5036.
- [8] MEININGER GE, 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.
- [9] WILDING JP, 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.
- [10] DENNEY WS, DENHAM DS, AMIN NB, et al. Glycemic Effect and Safety of a Systemic, Partial Glucokinase Activator, PF - 04937319, in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin - A Randomized, Crossover, Active - Controlled Study[J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2016, 5(6): 517 - 527.
- [11] VELLA A, FREEMAN JLR, DUNN I, et al. Targeting hepatic glucokinase to treat diabetes with TTP399, a hepatoselective glucokinase activator [J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(475): eaau3441.
- [12] 胡玉玺, 陈永收, 任一鑫, 等. 治疗2型糖尿病的在研新药——葡萄糖激酶激动剂 HMS5552[J]. *临床药物治疗杂志*, 2020, 18(6): 1 - 5.
- [13] 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.
- [14] YANG W, ZHU D, GAN S, et al. Dorzagliatin add - on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double - blind, placebo - controlled phase 3 trial [J]. *Nat Med*, 2022, 28(5): 974 - 981.
- [15] 余刚. 葡萄糖激酶激活剂研究进展[J]. *药学进展*, 2016, 40(3): 168 - 177.
- [16] BORZILLERI KA, PFEFFERKORN JA, 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.
- [17] DE CEUNINCK F, KARGAR C, ILIC C, et al. Small molecule glucokinase activators disturb lipid homeostasis and induce fatty liver in rodents: a warning for therapeutic applications in humans[J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 168(2): 339 - 353.
- [18] FUTAMURA M, YAO J, LI X, et al. Chronic treatment with a glucokinase activator delays the onset of hyperglycaemia and preserves beta cell mass in the Zucker diabetic fatty rat [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(4): 1071 - 1080.
- [19] KLEIN KR, BOEDER SC, FREEMAN JLR, et al. Impact of the hepatoselective glucokinase activator TTP399 on ketoacidosis during insulin withdrawal in people with type 1 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2022, 24(8): 1439 - 1447.

(收稿日期: 2022 - 07 - 22; 修回日期: 2022 - 11 - 09)