

基于胰高血糖素样肽-1 药物在 2 型糖尿病治疗中的地位

高洪伟 洪天配

北京大学第三医院内分泌科 (北京 100191)

【关键词】2 型糖尿病; 胰高血糖素样肽-1; 药物治疗

【中图分类号】R977.1R587.1

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2014.01.002

【文献标志码】A

2 型糖尿病 (T2DM) 是严重威胁人类健康的慢性疾病之一, 其患病率在全球呈现快速增长的态势。我国 T2DM 的诊治现状是, 大约 1/3 的 T2DM 患者得到诊断, 诊断患者中只有 1/3 进行治疗, 治疗的患者中仅有 1/3 能够达标。因此, 我国糖尿病的防治面临巨大的挑战。胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 研究是近年来糖尿病新药研发领域的热点方向之一, 基于 GLP-1 药物包括 GLP-1 受体激动剂和二肽基肽酶-4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 抑制剂两大类。由于降糖效果明确, 并且具有不额外增加低血糖风险、不影响甚至降低体重等方面的优势, 故这两类药物在 T2DM 药物治疗中的地位显得越来越重要。

1 基于 GLP-1 药物治疗 T2DM 的理论依据

1.1 GLP-1 活性减弱是 T2DM 的病理生理学缺陷

Elrick 等^[1]的研究显示, 口服葡萄糖刺激的胰岛素分泌反应显著大于静脉注射葡萄糖, 这种额外效应被称为“肠促胰素效应”, 其导致的胰岛素分泌占进食后胰岛素分泌总量的 50% 以上^[2]。肠促胰素包括 GLP-1 和葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽 (glucose dependent insulinotropic polypeptide, GIP), 两者分别由肠道 L 细胞和 K 细胞所分泌^[3]。GLP-1 和 GIP 均可直接作用于胰岛 B 细胞, 以葡萄糖浓度依赖性方式促进胰岛素分泌。T2DM 患者肠促胰素效应减弱主要表现为 GLP-1 分泌减少或作用减弱, 但 B 细胞对 GLP-1 的反应性仍然存在。因此, 增强 GLP-1 活性是解决 T2DM 患者肠促

胰素效应减弱的一种合理的治疗策略^[4]。

1.2 增强 GLP-1 活性的药品研发策略

天然 GLP-1 释放后可被 DPP-4 快速降解, 其在体内的半衰期仅为 1 ~ 2 min^[5]。因此, GLP-1 须持续输注才可发挥有效的降血糖作用。为了使 GLP-1 能够适用于临床应用, 必须解决 GLP-1 被 DPP-4 快速降解的问题。目前有两种可行的解决方案: 一是对 GLP-1 进行结构修饰, 在保留其与 GLP-1 受体结合并发挥生物学效应的同时使其不易被 DPP-4 快速降解; 二是抑制 DPP-4 活性, 延缓内源性 GLP-1 的灭活。

2 基于 GLP-1 药物的种类和特点

2.1 GLP-1 受体激动剂

GLP-1 受体激动剂通过结合并激活 GLP-1 受体而发挥降糖作用, 并且不易被 DPP-4 识别和快速降解, 半衰期延长, 从而使体内 GLP-1 活性增强。目前已上市的 GLP-1 受体激动剂包括艾塞那肽 (exenatide) 和利拉鲁肽 (liraglutide)。艾塞那肽是以 exendin-4 骨架进行人工合成的多肽类药物, 其与人 GLP-1 氨基酸序列的同源性为 53%。皮下注射 2 h 左右血药浓度达到峰值, 半衰期 2.4 h, 故需每日注射 2 次给药^[6]。利拉鲁肽是以人 GLP-1 骨架为基础的一种多肽类药物, 其结构修饰包括两个方面: 将 GLP-1 分子结构中第 34 位的赖氨酸替换为精氨酸, 在第 26 位增加 1 个 16 碳棕榈酰脂肪酸侧链, 其与人 GLP-1 具有 97% 的同源性。利拉鲁肽在皮下注射后 8 ~ 12 h 达到峰值血药浓度, 单次皮下注射后的平均清除率为

1.2 L/h, 半衰期长达 13 h, 每日注射 1 次即可有效控制血糖^[7]。

目前进入临床试验或即将上市的其他 GLP-1 受体激动剂可分为基于 exendin-4 骨架的药物和基于人 GLP-1 骨架的药物, 前者包括每日注射 1 次的利司那肽 (lixisenatide)、每周注射 1 次的艾塞那肽缓释剂型 (bydureon) 等, 后者包括可每周注射 1 次的杜拉唐肽 (dulaglutide)、阿必鲁肽 (albiglutide)、semaglutide 等。利司那肽由 exendin-4 的 C 末端上添加了 6 个赖氨酸残基而成, 其半衰期 1.5 ~ 4.5 h, 可每日注射 1 次。杜拉唐肽由两个 GLP-1 分子与 IgG4 分子的 Fc 片段共价结合而成, 不被 DPP-4 降解, 肾脏清除率较低, 其半衰期为 4 d, 可每周注射 1 次。阿必鲁肽由 2 分子的人 GLP-1 类似物 (第 8 位的丙氨酸替换为甘氨酸) 与人白蛋白结合而成, 其半衰期为 5 ~ 8 d, 可每周注射 1 次或每月注射 1 次^[8]。

2.2 DPP-4 抑制剂

DPP-4 为 2 型膜蛋白, 由 766 个氨基酸残基组成, 为脯氨酰寡肽酶家族成员, 属于氨基肽酶。血循环中两种主要的 GLP-1 分别为 GLP-1 (7-36) 酰胺和 GLP-1 (7-37), 均可被 DPP-4 迅速切除 N 端的 2 个氨基酸残基, 从而形成 GLP-1 (9-36) 酰胺和 GLP-1 (9-37)^[9]。在糖尿病状态下, 不仅 GLP-1 分泌减少, 而且 DPP-4 活性也异常升高^[10], 这是糖尿病患者肠促胰素效应减弱的重要原因之一, 抑制 DPP-4 活性可提高内源性 GLP-1 水平, 从而改善高血糖状态。

DPP-4 抑制剂分为拟肽类和非拟肽类, 前者包括西格列汀、维格列汀及沙格列汀, 后者有利格列汀和阿格列汀。通常血浆 DPP-4 活性须被抑制 80% 以上才能达到治疗作用, 已上市的 DPP-4 抑制剂对 DPP-4 的抑制作用都非常强, 口服 15 min 后即可使血浆 DPP-4 活性抑制 90% 以上^[11]。与 DPP-4 结构相似的酶类包括 DPP-2、DPP-8、DPP-9 等, 不同 DPP-4 抑制剂的选择性有所差别。西格列汀、利格列汀

及阿格列汀的选择性非常高, 属于高选择性的 DPP-4 抑制剂; 维格列汀和沙格列汀的选择性低于西格列汀、利格列汀及阿格列汀, 属于中度选择性的 DPP-4 抑制剂^[11]。即便是中度选择性的 DPP-4 抑制剂, 目前在临床试验中也未发现因抑制其他酶类而引起的不良反应。

2.3 两类药物之间的区别

GLP-1 受体激动剂可使 GLP-1 活性升高达到药理作用水平, 而 DPP-4 抑制剂则使内源性 GLP-1 水平升至生理浓度的高限。因此, 与 DPP-4 抑制剂相比, GLP-1 受体激动剂对于血糖控制的疗效更强, 并且抑制摄食和延缓胃排空的作用更强, 故减轻体重的效应更显著, 但胃肠道反应也更常见。

3 基于 GLP-1 药物的临床药理学

3.1 GLP-1 受体激动剂

目前在国内上市的 GLP-1 受体激动剂有艾塞那肽和利拉鲁肽。艾塞那肽在国内的适应证为二甲双胍、磺脲类单药治疗或联合治疗血糖控制不佳的成人 T2DM 患者。在国外, 艾塞那肽还可在噻唑烷二酮类、二甲双胍加噻唑烷二酮类、甘精胰岛素等治疗的基础上联合使用。利拉鲁肽在国内的适应证与艾塞那肽相似, 可与二甲双胍和 (或) 磺脲类联合应用。在国外, 利拉鲁肽还可单药治疗, 或者在噻唑烷二酮类、二甲双胍加噻唑烷二酮类治疗的基础上联合应用。

主要的不良反应为恶心、呕吐、腹泻、消化不良、食欲下降等。若不与磺脲类或胰岛素联合使用, 则不额外增加低血糖风险。少见的不良反应包括胰腺炎、皮疹等, 故有胰腺炎病史的患者不建议使用这类药物。此外, 有甲状腺髓样癌既往史或家族史的患者也不建议使用这类药物。

这类药物均需皮下注射。艾塞那肽起始剂量为 5 μg bid, 维持治疗剂量为 10 μg bid, 可使糖化血红蛋白 ($\text{HbA}_{1\text{C}}$) 降低 0.8% ~ 1.1%, 体重减轻 1.0 ~ 2.5 kg^[12]。利拉鲁肽起始剂量

为 0.6 mg qd, 维持治疗剂量为 1.2 mg qd 或 1.8 mg qd, 疗效与格列美脲相当, 可使 HbA_{1c} 降低最高达 1.5%, 体重减轻约 2.5 kg^[13-14]。

3.2 DPP-4 抑制剂

目前国内批准这类药物的适应证为: 西格列汀、沙格列汀及阿格列汀可单药治疗或与二甲双胍联合治疗, 维格列汀可与二甲双胍联合使用, 利格列汀可与二甲双胍和(或)磺脲类联合治疗。

不良反应包括上呼吸道感染、泌尿道感染、鼻咽炎、头痛等。DPP-4 单药治疗或与二甲双胍联合治疗不额外增加低血糖风险。同样, 有胰腺炎病史的患者也不建议使用这类药物。

这类药物为口服剂型, 常用剂量如下: 西格列汀 100 mg qd, 维格列汀 50 mg bid, 沙格列汀 5 mg qd, 利格列汀 5 mg qd, 阿格列汀 25 mg qd。研究证实, 在二甲双胍单药治疗基础上加用 DPP-4 抑制剂可使 HbA_{1c} 进一步降低 0.47% ~ 1.0%^[15]。此外, 一项在中国等亚洲国家进行的随机、双盲、安慰剂对照临床试验显示: 与安慰剂相比, 西格列汀单药治疗可使 HbA_{1c} 降低 1%, 空腹血糖下降 1.7 mmol/L, 餐后 2 h 血糖降低 3.1 mmol/L^[16]。

4 基于 GLP-1 药物的头对头比较研究

4.1 不同 GLP-1 受体激动剂之间的比较

LEAD-6 研究是一项随机、开放标签、平行对照组的国际多中心研究, 对每日 1 次利拉鲁肽和每日 2 次艾塞那肽治疗进行头对头比较。研究对象为使用最大耐受剂量二甲双胍和(或)磺脲类治疗血糖控制不佳的 T2DM 患者, 随机分为利拉鲁肽 1.8 mg 每日 1 次注射 ($n=233$) 或艾塞那肽 10 μ g 每日 2 次注射 ($n=231$)。结果显示: 治疗 26 周后, 利拉鲁肽组 HbA_{1c} 的降幅显著大于艾塞那肽组 (-1.12% 对 -0.79%, $P<0.0001$), 利拉鲁肽组血糖控制达标率显著高于艾塞那肽组, 以 HbA_{1c}<7% 为目标时, 达标率分别为 54% 对 43% ($P=0.0015$)。两组体重减轻幅度相似, 利拉鲁肽组为 -3.24 kg, 艾

塞那肽组为 -2.87 kg。两种药物均有良好的耐受性, 恶心是最常见的不良反应, 利拉鲁肽组恶心症状持续时间显著更短。第 6 周时, 利拉鲁肽组恶心发生率已降至 10%, 而艾塞那肽组在 22 周时才达到该水平。两组均可见血压降低、血脂谱改善^[17]。此外, 利拉鲁肽组抗体阳性率为 1.5%, 而艾塞那肽组抗体阳性率则为 61%, 这种差别可能归因于两者与人 GLP-1 的同源性存在差异^[18]。

4.2 GLP-1 受体激动剂与 DPP-4 抑制剂的比较

1860 LIRA-DPP-4i 研究是一项为期 26 周的随机、开放标签、平行对照组的国际多中心研究。来自美国、加拿大及欧洲的 665 例接受二甲双胍治疗血糖控制不佳的 T2DM 患者, 被随机分为接受每日 1 次利拉鲁肽 1.2 mg、1.8 mg 或西格列汀 100 mg。结果显示: 治疗 26 周后, HbA_{1c} 降幅在利拉鲁肽 1.8 mg 组、1.2 mg 组及西格列汀组中分别为 -1.50%、-1.24% 和 -0.90%, 利拉鲁肽两个剂量组的降幅显著大于西格列汀组 (均为 $P<0.0001$)。利拉鲁肽组 HbA_{1c} 达标率显著更高, 以 HbA_{1c}<7.0% 为目标时, 利拉鲁肽 1.8 mg 组和 1.2 mg 组达标率分别是西格列汀组的 4.50 倍和 2.75 倍。体重减轻幅度在利拉鲁肽 1.8 mg 组、利拉鲁肽 1.2 mg 组及西格列汀组中分别为 -3.38 kg、-2.86 kg 和 -0.96 kg, 利拉鲁肽两个组体重减轻幅度同样也显著大于西格列汀组。最常见的不良事件为胃肠道症状, 利拉鲁肽组发生率较高, 但均为一过性, 大多数患者一般可以耐受^[19]。

5 基于 GLP-1 药物比其他降糖药的优势

5.1 GLP-1 对胰岛的双重调控作用呈葡萄糖依赖性

GLP-1 呈葡萄糖浓度依赖性刺激胰岛 B 细胞分泌胰岛素, 抑制 A 细胞分泌胰高血糖素, 并且在临床前研究中还可抑制 B 细胞凋亡、促进 B 细胞增殖及诱导 B 细胞新生^[20]。因此, GLP-1 对胰岛素和胰高血糖素的双重调节作用在维持血糖稳态中具有重要的意义, 其在有效降血糖的同

时并不额外增加低血糖风险,这是基于 GLP-1 药物与其他降糖药相比的主要优势。

5.2 GLP-1 的胰腺外作用

GLP-1 受体广泛分布于全身多个器官或组织,包括胰腺、胃肠道、心脏、血管内皮、中枢神经系统等,故 GLP-1 具有多重的生物学效应^[21]。GLP-1 对肝脏、肌肉等外周胰岛素敏感性组织具有直接的作用,从而增强机体对葡萄糖的代谢效应。GLP-1 可抑制胃排空、胃酸分泌及胰腺消化液分泌。GLP-1 也可进入下丘脑弓状核和其他调节摄食的区域,并与 GLP-1 受体结合,从而发挥抑制食欲和增加饱腹感的效应。摄食减少最直接的益处体现在改善患者体重增加、血脂异常、高血压等心血管代谢危险因素。此外, GLP-1 还可直接作用于心血管系统,对心肌细胞和血管内皮细胞具有保护效应^[22-23]。另有研究显示, GLP-1 对中枢神经系统也具有一定的保护作用^[21]。

6 基于 GLP-1 药物在糖尿病药物治疗中的地位

在 2013 年版的美国临床内分泌医师协会(AACE)糖尿病综合管理指南中,对于基线 $HbA_{1c} < 7.5\%$ 的 T2DM 患者, GLP-1 受体激动剂可作为一线治疗选择,其地位仅次于二甲双胍;当二甲双胍单药治疗血糖控制不佳或基线 $HbA_{1c} \geq 7.5\%$ 时,基于 GLP-1 药物可作为与二甲双胍联合治疗的优先选择^[24]。

7 小结

基于 GLP-1 药物针对 T2DM 患者存在的多种病理生理缺陷,可有效降低患者的空腹血糖、餐后血糖及 HbA_{1c} ,并且具有不额外增加低血糖风险、不影响或降低体重等方面的益处。此外,还具有潜在的心血管保护效应。因此,基于 GLP-1 药物在糖尿病治疗中的地位将会越来越重要。

【参考文献】

[1] Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ, et al. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration[J]. J Clin Endocrinol

Metab, 1964, 24(10):1076-1082.

- [2] Thorens B. Glucagon-like peptide-1 and control of insulin secretion[J]. Diabete Metab, 1995, 21 (5):311-318.
- [3] Gromada J, Dissing S, Bokvist K, et al. Glucagon-like peptide I increases cytoplasmic calcium in insulin-secreting beta TC3-cells by enhancement of intracellular calcium mobilization[J]. Diabetes, 1995, 44(7):767-774.
- [4] Nauck MA. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications[J]. Am J Med, 2011, 124(1Suppl):S3-S18.
- [5] Thorens B, Waeber G. Glucagon-like peptide-I and the control of insulin secretion in the normal state and in NIDDM[J]. Diabetes, 1993, 42(9):1219-1225.
- [6] Norris SL, Lee N, Thakurta S, et al. Exenatide efficacy and safety: a systematic review[J]. Diabet Med, 2009, 26(9):837-846.
- [7] Wajsborg E, Amarah A. Liraglutide in the management of type 2 diabetes[J]. Drug Des Devel Ther, 2010, 4:279-290.
- [8] Fineman MS, Cirincione BB, Maggs D, et al. GLP-1 based therapies: differential effects on fasting and postprandial glucose[J]. Diabetes Obes Metab, 2012, 14(8):675-688.
- [9] Mentlein R. Mechanisms underlying the rapid degradation and elimination of the incretin hormones GLP-1 and GIP[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2009, 23(4):443-452.
- [10] Mannucci E, Pala L, Ciani S, et al. Hyperglycaemia increases dipeptidyl peptidase IV activity in diabetes mellitus[J]. Diabetologia, 2005, 48(6):1168-1172.
- [11] Gerich J. DPP-4 inhibitors: what may be the clinical differentiators[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2010, 90(2):131-140.
- [12] Gupta V. Glucagon-like peptide-1 analogues: An overview[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2013, 17(3):413-421.
- [13] McGill JB. Insights from the Liraglutide Clinical Development Program - the Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD) studies[J]. Postgrad Med, 2009, 121(3):16-25.
- [14] Davies MJ, Kela R, Khunti K. Liraglutide - overview of the preclinical and clinical data and its role in the treatment of type 2 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2011, 13(3):207-220.
- [15] Cornell S. Differentiating among incretin therapies: a multiple-target approach to type 2 diabetes[J]. J Clin Pharm Ther, 2012, 37(5):510-524.
- [16] Mohan V, Yang W, Son HY, et al. Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes in China, India, and Korea[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2009, 83(1):106-116.
- [17] Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6) [J]. Lancet, 2009, 374(9683):39-47.
- [18] Buse JB, Garber A, Rosenstock J, et al. Liraglutide treatment

(下转 17 页)

- effect of enteral nutrition and treatment with prednisolone[J]. Gut, 1997, 41(2):203–208.
- [21] Wilschanski M, Sherman P, Pencharz P, et al. Supplementary enteral nutrition maintains remission in paediatric Crohn's disease[J]. Gut, 1996, 38(4):543–548.
- [22] Ludvigsson JF, Krantz M, Bodin L, et al. Elemental versus polymeric enteral nutrition in paediatric Crohn's disease: a multicentre randomized controlled trial[J]. Acta Paediatr, 2004, 93(3):327–335.
- [23] Verma S, Kirkwood B, Brown S, et al. Oral nutritional supplementation is effective in the maintenance of remission in Crohn's disease[J]. Dig Liver Dis, 2000, 32(9):769–774.
- [24] Khoshoo V, Reifen R, Neuman MG, et al. Effect of low- and high-fat, peptide-based diets on body composition and disease activity in adolescents with active Crohn's disease[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1996, 20(6):401–405.
- [25] 黎介寿. 克罗恩病的营养支持[J]. 肠外与肠内营养, 2008, 15(3):129–130.
- [26] Campos FG, Waitzberg DL, Teixeira MG, et al. Inflammatory bowel diseases: principles of nutritional therapy[J]. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo, 2002, 4(57):187–198.
- [27] Suskind DL, Wahbeh G, Gregory N, et al. Nutritional Therapy in Pediatric Crohn's Disease: The Specific Carbohydrate Diet[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013. [Epub ahead of print].
- [28] Vagianos K, Bector S, McConnell J, et al. Nutrition assessment of patients with inflammatory bowel disease[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2007, 31(4):311–319.
- [29] Lecleire S, Hassan A, Marion R, et al. Combined glutamine and arginine decrease proinflammatory cytokine production by biopsies from Crohn's patients in association with changes in nuclear factor- κ B and p38 mitogen-activated protein kinase pathways[J]. J Nutr, 2008, 138(12):2481–2486.
- [30] Akobeng AK, Miller V, Stanton J, et al. Double-blind randomized controlled trial of glutamine-enriched polymeric diet in the treatment of active Crohn's disease[J]. J Pediatr Gastroenterol Nur, 2000, 30(1):78–84.
- [31] Kobori A, Bamba S, Imaeda H, et al. Butyrate stimulates IL-32 α expression in human intestinal epithelial cell lines[J]. World J Gastroenterol, 2010, 19(16):2355–2361.
- [32] Gassull MA. Fat composition may be a clue to explain the primary therapeutic effect of enteral nutrition in Crohn's disease: results of a double blind randomised multicentre European trial[J]. Gut, 2002, 51(2):164–168.
- [33] Akobeng AK. The evidence base for interventions used to maintain remission in Crohn's disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2008, 27(1):11–18.
- [34] Ritchie JK, Wadsworth J, Lennard-Jones JE. Controlled multicentre therapeutic trial of an unrefined carbohydrate, fibre rich diet in Crohn's disease[J]. Br Med J (Clin Res Ed), 1987, 295(6597):517–520.
- [35] 孙丽娟, 薛森海. 添加益生菌的低脂高蛋白肠内营养制剂在炎症性肠病中的疗效观察[J]. 肠外与肠内营养, 2012, 19(5):260–262.
- [36] Rahimi R, Nikfar S, Rahimi F, et al. A meta-analysis on the efficacy of probiotics for maintenance of remission and prevention of clinical and endoscopic relapse in Crohn's disease[J]. Dig Dis Sci, 2008, 53(9):2524–2531.

(上接 7 页)

- is associated with a low frequency and magnitude of antibody formation with no apparent impact on glycemic response or increased frequency of adverse events: results from the Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD) trials[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(6):1695–1702.
- [19] Pratley R, Nauck M, Bailey T, et al. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial[J]. Int J Clin Pract, 2011, 65(4):397–407.
- [20] Drucker DJ. Incretin action in the pancreas: potential promise, possible perils, and pathological pitfalls[J]. Diabetes, 2013, 62(10):3316–3323.
- [21] Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1[J]. Physiol Rev, 2007, 87(4):1409–1439.
- [22] Heo KS, Fujiwara K, Abe J. Glucagon-like peptide-1 and its cardiovascular effects[J]. Curr Atheroscler Rep, 2012, 14(5):422–428.
- [23] Zhao TC. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and protective effects in cardiovascular disease: a new therapeutic approach for myocardial protection[J]. Cardiovasc Diabetol, 2013, 12:90.
- [24] Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013[J]. Endocr Pract, 2013, 19(2):327–336.