

· 述评 ·

2 型糖尿病治疗药物杜拉鲁肽的研究进展

房舒舒^{1,2}, 赵华平¹, 陈茜², 曹国颖^{1*}

(1. 北京医院 国家老年医学中心 药学部 药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室, 北京 100730; 2. 北京大学药学院 药事管理与临床药理学系, 北京 100191)

【摘要】 杜拉鲁肽是一种长效胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂, 能促进胰岛素分泌, 保护胰岛 β 细胞, 抑制胰高血糖素分泌, 抑制胃排空, 降低食欲; 临床用于 2 型糖尿病 (T2DM) 和肥胖症的治疗; 本品不适用于 1 型糖尿病, 也不能替代胰岛素治疗。本文综述了近年来杜拉鲁肽的研究文献, 从作用机制、药效学和药动学、临床研究、不良反应等方面介绍 GLP-1 受体激动剂杜拉鲁肽的研究进展, 旨在为临床合理用药提供参考。

【关键词】 杜拉鲁肽; 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂; 2 型糖尿病; 研究进展

【中图分类号】 R587.1; R977.15

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)02-0022-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.02.006

Research progress on type 2 diabetes drug dulaglutide

FANG Shu-shu^{1,2}, ZHAO Hua-ping¹, CHEN Qian², CAO Guo-ying^{1*}

(1. Department of Pharmacy, Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application Key Laboratory, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing 100730, China; 2. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China)

【Abstract】 Dulaglutide is a long-acting glucagon like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist which can promote insulin secretion, protect islet beta cells, inhibit glucagon secretion, inhibit gastric emptying and reduce appetite. It has been used for the treatment of type 2 diabetes and obesity, but it does not apply to type 1 diabetes to be used as an alternative to insulin. By reviewing and analyzing recent literature research of pharmacological mechanism, pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical study and adverse reactions of dulaglutide, this paper introduces dulaglutide and promote its rational use in the treatment of type 2 diabetes.

【Key words】 dulaglutide; glucagon like peptide-1 receptor agonist; type 2 diabetes mellitus; research progress

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是一种由于血糖控制不佳引起血糖升高的内分泌紊乱性疾病^[1]。缺乏及时适当的医疗干预时, 糖尿病可导致多种并发症, 包括心血管疾病、中风、肾功能衰竭、四肢麻木、刺痛以及潜在神经系统疾病。另外, 不适当的过度治疗会导致低血糖, 从而引起严重的衰弱症状或死亡。近年来, 多肽合成相关的技术、设备和工艺等方面发展迅速, 肠促胰岛素相关治疗药物, 如二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制剂和胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂发展较快。

当摄入食物时, 肠道 L 细胞释放天然 GLP-1, 并通过刺激葡萄糖依赖性胰岛素分泌, 抑制胰高血糖素分泌和减慢胃排空调节葡萄糖代谢^[2]。GLP-1 受体激动剂直接刺激 GLP-1 受体, 具有增加治疗效果, 减少低血糖以及其他不良事件发生的特点。GLP-1 类似物包括艾塞那肽 (exenatide)、艾塞那肽长效制剂 (exenatide)、利西拉肽 (lixisenatide)、利拉鲁肽 (liraglutide) 和阿必鲁肽 (albiglutide), 长效 GLP-1 类似物可给予患者更大的方便。2014 年, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准礼来公

[收稿日期] 2017-12-03

[作者简介] 房舒舒, 女, 研究生在读; 研究方向: 临床药学; Tel: 18811333100; E-mail: shushufang@126.com

[通讯作者] * 曹国颖, 女, 主任药师, 硕士生导师; 研究方向: 医院药学; Tel: (010) 85133631; E-mail: caogy_10@126.com

司研制的杜拉鲁肽用于 T2DM 的治疗^[3]。

1 作用机制

胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 是一种由消化系统释放、通过改善胰岛素分泌和抑制胰高血糖素分泌、来调节血糖的肠源性激素。GLP-1 以葡萄糖浓度依赖性方式促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素,并减少胰岛 α 细胞分泌胰高血糖素从而降低血糖。T2DM 患者“肠促胰岛素效应”异常,进餐后 GLP-1 浓度升高的幅度减小,但 GLP-1 促进胰岛素分泌以及降血糖的作用并未受损,因此 GLP-1 及其类似物可以作为 T2DM 治疗的一个重要靶点。

杜拉鲁肽作用于胰岛 β 细胞,通过激活细胞膜内环腺苷酸 (cAMP),激活腺苷酸环化酶作用,增加细胞中的环腺苷酸含量,促进胰岛素基因的转录、胰岛素的合成和分泌,同时刺激胰岛 β 细胞的增殖和分化,抑制其凋亡,增加数量,起到保护 β 细胞的作用。杜拉鲁肽也作用于胰岛 α 细胞,抑制胰高血糖素的释放。另外,杜拉鲁肽通过作用于胰岛 δ 细胞,促进生长抑素的分泌,生长抑素也可抑制胰高血糖素的分泌。GLP-1 还能延长胃排空时间,从而使营养物质的吸收速度放缓,降低餐后血糖^[4]。

2 药效学和药动学

杜拉鲁肽与人免疫球蛋白 G (IgG) Fc 片段共价连接,水溶性增加,免疫原性降低,药效持续时间延长,减少 DPP-4 灭活。使用哺乳动物细胞培养、并且用二硫键连接两个相同的肽链,每条肽链 N-末端的 GLP-1 类似物肽链共价连接到人免疫球蛋白 G4 Fc 的重链 (IgG4 Fc)^[5]。GLP-1 类似物通过融合到大的载体减慢其从身体中清除。GLP-1 类似物与内源性 GLP-1 同源性高达 90%,与 DPP-4 结合的区域进行结构修饰,在潜在的 T 细胞的表位和绑定 Fc 受体形成半抗体的 IgG4 Fc 组件区域也进行了修饰,这些改变旨在降低蛋白质的免疫原性,从而降低免疫排斥的风险。

DPP-4 快速灭活 GLP-1,导致 GLP-1 半衰期很短,仅有 2~3 min。杜拉鲁肽是一种长效 GLP-1 类似物,在健康成年人 and T2DM 患者中,其药代动力学特征相似。杜拉鲁肽进入全身血液循环缓慢但吸收完全,每周注射 1 次,2~4 周后

达稳态,皮下注射达峰时间平均 48 h,血浆峰浓度平均 114 ng·mL⁻¹^[6]。杜拉鲁肽注射部位(腹部,上臂,大腿)对系统暴露量无显著统计学差异。皮下注射杜拉鲁肽 0.75 或 1.5 mg,平均绝对生物利用度值分别为 65% 和 47%,分布容积分别为 19.2 和 17.4 L。杜拉鲁肽通过蛋白质分解代谢途径分解成其组成的氨基酸。杜拉鲁肽的肾清除率低,药效活性的时间长,给予杜拉鲁肽 0.75 或 1.5 mg 后,两种剂量下杜拉鲁肽消除半衰期均为 5 d^[7]。年龄、性别、种族或体重的对杜拉鲁肽的 C_{\max} 和 AUC 影响不大,此外,对于肝肾功能损伤的患者,临床上杜拉鲁肽的 C_{\max} 和 AUC 也无显著变化,无需调整剂量。

3 临床研究

早期研究显示杜拉鲁肽的疗效呈剂量依赖性。一项双盲、安慰剂对照交叉研究中,给予剂量 0.1、0.3、1、3、6 和 12 mg 或安慰剂。结果,1 mg 或更大剂量时,降血糖效果显著优于安慰剂^[8]。另一项双盲安慰剂对照平行研究中,每周 1 次皮下注射杜拉鲁肽 0.05、0.3、1、3、5 或 8 mg。结果,0.05、1、3、5 和 8 mg 剂量组中可见空腹血糖显著降低,1 mg 或更高剂量 2 h 餐后血糖水平显著降低,说明杜拉鲁肽的疗效与给药剂量有关^[9]。

在一项 167 例 T2DM 患者 (HbA1c 7.2% ± 0.6%, 糖尿病患病时间 3.9 年) 参与的 12 周双盲、安慰剂对照试验中,这些患者曾经使用过二甲双胍治疗或初次治疗。分别随机分组,给予安慰剂或杜拉鲁肽 (0.1、0.5、1 或 1.5 mg)。主要治疗终点为糖化血红蛋白 (HbA1c) 的变化,次要治疗终点为疗效和安全性。结果显示,HbA1c 的下降呈现剂量依赖性,除 0.1 mg 组,其他剂量 HbA1c 的下降更明显 ($P < 0.001$),患者血糖和空腹血糖的降低也呈剂量依赖性,最终杜拉鲁肽组中 HbA1c ≤ 6.5% ($P < 0.001$) 的患者人数高于安慰剂组^[10]。这项研究证明杜拉鲁肽 0.5、1 或 1.5 mg (每周 1 次) 是有效剂量。

另一项为期 52 周的双盲试验,比较了杜拉鲁肽与二甲双胍的疗效。807 例 T2DM 患者 (HbA1c 7.6%, 患病时间 3 年),暂停以前的药物,随机分组,给予杜拉鲁肽 (1.5 或 0.75 mg,每周 1 次) 或二甲双胍 (1 500~2 000 mg·d⁻¹),首个非劣效性结果为

26周HbA1c变化。治疗26周时,3个治疗组患者HbA1c至少降低1%,杜拉鲁肽1.5 mg或0.75 mg剂量组中HbA1c \leq 6%的患者人数多于二甲双胍组($P=0.02$),杜拉鲁肽1.5 mg或0.75 mg剂量组与二甲双胍组相比,HbA1c \leq 6.5%的患者人数也更多($P<0.001$, $P=0.011$)。52周时,杜拉鲁肽1.5 mg组与二甲双胍组相比,达到HbA1c \leq 6%和HbA1c \leq 6.5%的患者的人数均更多(均为 $P<0.01$)^[11]。试验表明,杜拉鲁肽1.5 mg组比二甲双胍降低HbA1c效果更好。

每周给药度拉鲁肽评估项目(assessment of weekly administration of dulaglutide, AWARD)评价了杜拉鲁肽的有效性和耐受性。AWARD-1比较杜拉鲁肽(0.75 mg和1.5 mg,每周1次)、艾塞那肽(10那肽,每日2次)和安慰剂;AWARD-2研究杜拉鲁肽(0.75 mg和1.5 mg,每周1次)和甘精胰岛素;AWARD-5研究杜拉鲁肽(0.75 mg和1.5 mg,每周1次)、西他列汀(100 mg,每日1次)和安慰剂相比;AWARD-6是杜拉鲁肽(1.5 mg,每周1次)与利拉鲁肽(1.8 mg,每日1次)对比,随访时间从26周到104周不等。所有纳入试验的主要终点是HbA1c的变化。26周后,杜拉鲁肽组HbA1c降低程度高于艾塞那肽组,其中,AWARD-1研究的杜拉鲁肽1.5 mg组、0.75 mg组HbA1c分别降低1.5%和1.3%;艾塞那肽组降低0.99%。AWARD-5研究中,杜拉鲁肽1.5 mg组、0.75 mg组HbA1c分别降低1.22%和1.01%,西他列汀组下降0.6%;AWARD-2研究中,杜拉鲁肽1.5 mg组HbA1c比甘精胰岛素下降更明显,分别下降1.08%和0.63%,但杜拉鲁肽0.75 mg组HbA1c与甘精胰岛素组相比,没有显著下降(0.76%);AWARD-5研究中,杜拉鲁肽1.5 mg不劣于利拉鲁肽1.8 mg,平均治疗差异为-0.06%(95%CI: -0.19%~0.07%; $P<0.001$)^[12-15]。

4 利拉鲁肽抗药抗体(anti-drug antibodies, ADA)

皮下注射GLP-1受体激动剂可能引发免疫应答反应,导致局部或全身过敏和药物中和反应。如果药物与天然GLP-1交叉反应,可能造成体内天然激素被中和失效,引起潜在的安全问题。4项2期临床研究和5项3期临床研究(不包括AWARD-6)中,共64例(1.6%)患者出现利拉鲁肽抗药抗

体(ADAs),其中34例(约0.9%)抗体为杜拉鲁肽中和抗体,36例(约0.9%)的抗体为天然GLP-1抗体。这些患者中没有出现超敏反应^[16]。在AWARD-6,3例患者出现杜拉鲁肽ADAs(1%),其中2例为杜拉鲁肽中和抗体,无患者出现抗天然GLP-1抗体^[17]。因为杜拉鲁肽ADAs发生率低,以及血糖反应变异性,目前尚未研究出科学的评估潜在相互作用的方法。

5 不良反应

5.1 胃肠道不良反应

类似于其他GLP-1受体激动剂,胃肠道不良反应最常见,包括恶心、呕吐和腹泻。给予本品1.50或0.75 mg,8%~29%患者出现恶心,4%~17%出现呕吐,8%~17%出现腹泻^[18]。严重程度为轻微至中度,给药2周后达到高峰,4周内迅速下降。T2DM患者大多数的胃肠道不良反应发生在首次药物后的2~3 d,随后逐渐下降^[15]。在AWARD-1研究中,与安慰剂组相比,杜拉鲁肽1.50、0.75 mg的胃肠道不良反应事件发生率更高(47%、30% vs 18%; $P<0.001$, $P<0.05$)^[18]。AWARD-5研究中,治疗26周后,与安慰剂组相比,杜拉鲁肽1.5 mg和0.75 mg的胃肠道不良反应发生率更高(32%、23% vs 38%; $P<0.001$, $P<0.05$),相同剂量也高于西格列汀组(41%、37% vs 23%; 均 $P<0.001$)^[13]。

5.2 胰腺炎

根据AWARD-2研究^[14],杜拉鲁肽组用药1 d后和302 d后发生2例急性胰腺炎,用药107 d后发生1例慢性胰腺炎,3例患者中,2例患者使用杜拉鲁肽1.5 mg,1例患者使用杜拉鲁肽0.75 mg。因此,应监测胰腺炎的体征和症状,发生胰腺炎,停止用药^[19]。作为警告,FDA将胰腺炎列入的风险评估和防御战略(REMS)计划。

5.3 低血糖

低血糖的发生率与其他GLP-1受体激动剂相似,未见显著相关的低血糖发生以及严重的低血糖发生的报告^[15]。与艾塞那肽相比,杜拉鲁肽的低血糖发生更少(10.4%、15.9%, $P=0.007$)。杜拉鲁肽1.50和0.75 mg,低血糖发生率较甘精胰岛素更少(55.3%、54.4%、69.1%; $P=0.001$, $P<0.001$)^[14],与二甲双胍低血糖的发生率没有显著差异(12.3%、11.1%、12.7%; $P>0.05$)^[11]。

5.4 其他

注射部位反应偶有发生,报道频率较低。杜拉鲁肽抗药性的产生可能会导致疗效降低,产生安全性的变化。在临床试验中,出现杜拉鲁肽抗药性风险^[13]。在所有报告病例中,只有1例超敏反应发生,患者在杜拉鲁肽治疗中出现皮疹和皮肤脱落^[20]。

6 GLP-1 受体激动剂同类药物比较

临床上使用的 GLP-1 受体激动剂有艾赛那肽、利拉鲁肽和阿必鲁肽等。与艾赛那肽相比,利拉鲁肽抗体反应更低。这是由于利拉鲁肽与原生 GLP-1 的同源性较高,抗体生成率较艾塞那肽低^[21],且疗效无明显降低。试验证明,利拉鲁肽抑制 β 细胞的凋亡的作用比 GLP-1 更明显,因此可以增加人 β 细胞的功能和胰岛素的生物合成^[22]。此外其还可以控制患者收缩压,调节心血管功能。此外,与艾塞那肽比较,利拉鲁肽的分子结构对 DPP-4 酶稳定性更高,因此半衰期较长,可以每周使用1次,使用方便且能提高患者的顺应性。杜拉鲁肽是目前惟一的非胰岛素注射笔给药糖尿病治疗药物,单剂量注射笔给药,无需混合、校准剂量和安装注射针头,每周1次,不受进食影响。

7 结语

综上,杜拉鲁肽属于 GLP-1 受体激动剂,临床推荐剂量每周 0.75 或 1.5 mg, HbA_{1c} 可降低 0.7%~1.5%,空腹血糖 (GLU) 降低 13~43 mg·dL⁻¹,单用或联用其他降糖药物均可。杜拉鲁肽的安全性和有效性不劣效于其他 GLP-1 受体激动剂,安全性类似于此类降糖药中的其他药物。最常见的不良反应是短暂的胃肠道不良反应,单独用药低血糖发生率,与胰岛素合用时低血糖发生率增加。杜拉鲁肽还可以降低患者体重 1.3~3 kg,并持续至少 26 周。目前,长期的疗效和安全性试验正在进行中。

【参考文献】

- [1] Anderson J E, Thieu V T, Boye K S, et al. Dulaglutide in the treatment of adult type 2 diabetes: a perspective for primary care providers[J]. Postgrad Med, 2016, 128(8):810-821.
- [2] Heppner K M, Perez-Tilve D. GLP-1 based therapeutics: simultaneously combating T2DM and obesity[J]. Front Neurosci, 2015(9):92.
- [3] Ostergaard L, Frandsen C S, Madsbad S. Treatment potential of the GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus: a review[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2016, 9(2):241-265.
- [4] Meier J J, Gallwitz B, Salmen S, et al. Normalization of glucose concentrations and deceleration of gastric emptying after solid meals during intravenous glucagon-like peptide 1 in patients with type 2 diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(6):2719-2725.
- [5] Glaesner W, Vick AM, Millican R, et al. Engineering and characterization of the long-acting glucagon-like peptide-1 analogue LY2189265, an Fc fusion protein[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2010, 26(4):287-296.
- [6] Barrington P, Chien J Y, Showalter H D, et al. A 5-week study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of LY2189265, a novel, long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2011, 13(5):426-433.
- [7] Thompson A M, Trujillo J M. Advances in the treatment of type 2 diabetes: impact of dulaglutide[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2016(9):125-136.
- [8] Barrington P, Chien J Y, Tibaldi F, et al. LY2189265, a long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, showed a dose-dependent effect on insulin secretion in healthy subjects[J]. Diabetes Obes Metab, 2011, 13(5):434-438.
- [9] Barrington P, Chien J Y, Showalter H D, et al. A 5-week study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of LY2189265, a novel, long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2011, 13(5):426-433.
- [10] Grunberger G, Chang A, Garcia Soria G, et al. Monotherapy with the once-weekly GLP-1 analogue dulaglutide for 12 weeks in patients with type 2 diabetes: dose-dependent effects on glycaemic control in a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Diabet Med, 2012, 29(10):1260-1267.
- [11] Umpierrez G, Tofé Povedano S, Pérez Manghi F, et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3) [J]. Diabetes Care, 2014, 37(8): p2168-2176.
- [12] Wysham C, Blevins T, Arakaki R, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1) [J]. Diabetes Care, 2014, 37(8):2159-2167.
- [13] Nauck M, Weinstock R S, Umpierrez G E, et al. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5) [J]. Diabetes Care, 2014, 37(8):2149-2158.
- [14] Giorgino F, Benroubi M, Sun J H, et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes on metformin and glimepiride (AWARD-2) [J]. Diabetes Care, 2015, 38(12):2241-2249.
- [15] Dungan K M, Povedano S T, Forst T, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial[J]. Lancet, 2014, 384(9951):1349-1257.

- [16] Milicevic Z, Anglin G, Harper K, et al. Low incidence of anti-drug antibodies in patients with type 2 diabetes treated with once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18(5):533-536.
- [17] Weinstock R S, Guerci B, Umpierrez G, et al. Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): a randomized, phase III study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(9):849-858.
- [18] Wysham C, Blevins T, Arakaki R, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled Trial (AWARD-1)[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(8):1393-1394.
- [19] Emoto M, Oura T, Matsui A, et al. Pancreatic safety in Japanese patients with type 2 diabetes treated with once weekly dulaglutide 0.75 mg up to 52 weeks in phase 3 clinical trials[J]. *Endocr J*, 2017, 64(2):191-206.
- [20] Grunberger G, Chang A, Garcia Soria G, et al. Monotherapy with the once-weekly GLP-1 analogue dulaglutide for 12 weeks in patients with Type 2 diabetes: dose-dependent effects on glycaemic control in a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Diabet Med*, 2012, 29(10): 1260-1267.
- [21] Buse J B, Garber A, Rosenstock J, et al. Liraglutide treatment 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.
- [22] Buse J B, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomized, parallel-group, multinational, open-label trial(LEAD-6) [J]. *lancet*, 2009, 374(9683):39-47.