

· 述评 ·

GLP-1 受体激动剂索马鲁肽的药理与临床评价

朱翊, 封宇飞*

(北京医院 药学部 国家老年医学中心 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)

【摘要】 目前, 基于肠促胰岛素-胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 是 2 型糖尿病治疗新选择。GLP-1 受体激动剂 (GLP-1RA) 以葡萄糖依赖的方式, 刺激胰岛素分泌并降低胰高血糖素分泌, 从而降低血糖。此外, GLP-1RA 也通过延迟胃排空降低血糖。索马鲁肽为 GLP-1 受体激动剂 (GLP-1 类似物), 每周注射 1 次, 用于治疗 2 型糖尿病, 可降低糖化血红蛋白和体重。本文通过 Medline 对 Semaglutide 进行文献检索, 并对其药理作用、药效学、药动学、临床评价、安全性等进行了综述。

【关键词】 索马鲁肽; 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂; 2 型糖尿病; 药理; 临床评价

【中图分类号】 R977.15

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)03-0017-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.03.005

Pharmacology and clinical evaluation of semaglutide: a GLP-1 receptor agonist

ZHU Yi, FENG Yu-fei*

(Department of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application Key Laboratory, Beijing 100730, China)

【Abstract】 Therapies based on incretin hormone glucagon-like peptide 1 (GLP-1) are novel treatment options for type 2 diabetes. GLP-1 receptor agonists (RAs) decrease glycaemia by stimulating insulin secretion from the pancreatic beta cells in a glucose-dependent manner and inhibiting glucagon secretion from the pancreatic alpha cells, in addition, GLP-1RAs directly affect cerebral GLP-1 receptors and prolong gastric emptying. Semaglutide, a GLP-1 analogue developed for treatment of type 2 diabetes (T2D) given once-weekly, demonstrated superior reductions in HbA1c and body weight. A literature search was conducted using Medline with the key word 'semaglutide'. Its pharmacology, pharmacodynamics, pharmacokinetics, the clinical evaluation and safety were reviewed in this paper.

【Key words】 semaglutide; glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1RA); type 2 diabetes mellitus; pharmacology; clinical evaluation

根据国际糖尿病联盟 (IDF) 最新报告^[1], 2017 年全球约 4.25 亿成人患糖尿病, 预计到 2045 年, 糖尿病患者可能达到 6.29 亿。中国约有 1.144 亿成人糖尿病患者, 其中有 3 410 万患者年龄超过 65 岁, 每 11 名成年人中便有 1 名糖尿病患者^[1]。尽管糖尿病药物很多, 但常见的体重增加、低血糖及增加心血管死亡风险等不良反应, 且每日多次服用或注射, 患者依从性较差。

胰高血糖素样肽-1 受体激动剂 (GLP-1RA) 为新一代降血糖药物, 美国糖尿病协会 (ADA)

/ 欧洲糖尿病研究协会 (EASD) 糖尿病指南已将 GLP-1RA 用于二线治疗。《中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)》^[2] 将 GLP-1RA 纳入二联治疗的选择方案之一, 与二甲双胍联合治疗血糖控制不佳的 2 型糖尿病 (T2D) 患者。目前, 超长效 GLP-1RA 已成为研究热点, 每周 1 次的超长效 GLP-1RA 相比短效制剂, 更能改善患者顺应性和生活质量^[3]。通过头对头研究和 meta 分析, 超长效 GLP-1RA 长期治疗降低 HbA1c 疗效优于短效 GLP-1RA 及其他基础胰岛素^[4]。

[收稿日期] 2018-02-17

[作者简介] 朱翊, 男, 主管药师; 工作方向: 医院药学; Tel: (010) 85132253; E-mail: safezone@sina.com

[通讯作者] * 封宇飞, 男, 主任药师; 研究方向: 药物循证评价、药物经济学及医疗大数据利用研究; Tel: (010) 851323923; E-mail: fengyufei@126.com

2017年12月5日, FDA批准诺和诺德公司索马鲁肽(semaglutide, OZEMPIC)上市。这是首个口服及注射用GLP-1RA(GLP-1类似物), 用于辅助饮食控制和运动, 以改善成人T2D血糖控制。本品为全球第3个上市的每周注射1次的GLP-1RA。

1 作用机制

1.1 胰高血糖素样肽-1(GLP-1)的分泌和作用

正常人口服葡萄糖引起的胰岛素分泌反应远强于静脉注射葡萄糖, 这主要是由胃肠内分泌细胞产生的肽类物质的作用, 这些肽类物质称为肠促胰岛素, 包括GLP-1、抑胃肽(GIP)。此外, 神经肽、包括垂体腺苷酸环化酶激活多肽(PACAP)和胃泌素释放肽(GRP)也具有一定的降血糖作用。因此, 肠促胰岛素可用于T2D的治疗。二肽基肽酶IV(DPP-IV)是一种蛋白水解酶^[5], 凡是氨基末端倒数第二位具有脯氨酸或者丙氨酸残基的微量蛋白或者寡肽均可被DPP-IV从其氨基末端裂解下二肽, 并在体内将其转化为无活性代谢产物。

GLP-1是胰高血糖素因子的一个产物^[6], 在胰腺的 α 细胞和大部份位于小肠的下层和结肠内的内分泌细胞-L细胞表达。GLP-1具有以下作用:

①通过其G蛋白偶联受体^[7-8], 使细胞内的cAMP增加, 引起胞吐作用, 从而促进胰岛素分泌。也可通过正调节胰岛素的基因表达, 增加胰岛素的生物合成。②增强 β -细胞的增殖而增加了 β -细胞积聚, 也增加了新的 β -细胞从胰管上皮细胞的祖细胞的分化, 而且减少 β -细胞凋亡。③延缓胃排空, 并有剂量依赖性^[9], 机制可能是由迷走神经介导的。④通过调整胰岛素和胰高血糖素分泌影响葡萄糖的代谢^[6], 可能是肠内L细胞分泌的GLP-1直接进入了门脉循环, 直接调节了肝脏摄取葡萄糖的结果。⑤通过作用于下丘脑的GLP-1受体产生短暂的饱胀感觉, 减退食欲、降低热量摄入^[10]。

在健康人和T2D患者餐后的血浆中^[9], 只有1/3~1/2是有活性的GLP-1, 其余则为无活性的片段。因此, 如能明显提高GLP-1活性形式的比例, 即可产生明显的降糖作用。目前, 以GLP-1为主改善血糖控制的方法包括开发外源性GLP-1模拟物以及减少内源性GLP-1降解的药物, 可使GLP-1浓度达到药理水平, GLP-1RA便是基于此发挥降

糖作用。

1.2 索马鲁肽的药理作用

索马鲁肽为GLP-1类似物, 与人GLP-1有94%同源性。本品由酵母发酵产生肽链。索马鲁肽的长效机制是基于对结构的修饰, 索马鲁肽在第8位修改为 α -氨基异丁酸, 用来增加稳定作用, 避免被DPP-4酶降解。此外, 通过结构修饰, 把肽链第26位的赖氨酸位置连接上18碳脂肪二酸侧链, 相比C16的利拉鲁肽, 增长的碳链对白蛋白的亲和力增强5~6倍, 与白蛋白结合, 增大了本品的分子量, 避免快速被肾脏清除并防止代谢性降解, 延长体内半衰期。并把34位的赖氨酸替换成精氨酸, 以确保26位C₁₈侧链的稳定性。因此, 本品半衰期长达1周, 本品为预充式笔, 含量2 mg:1.5 mL^[11-12]。

索马鲁肽为GLP-1受体激动剂, 结合且激活GLP-1受体, 通过介导GLP-1受体, 以葡萄糖依赖的方式, 刺激胰岛素分泌, 并降低胰高血糖素分泌。此外, 血糖降低也与餐后初始阶段延迟胃排空有关。

2 药效学及药代动力学

2.1 药效学^[13]

索马鲁肽可降低空腹和餐后血糖并减轻体重。通过对索马鲁肽12周药效学评价, 对于T2D患者, 索马鲁肽1 mg可显著降低空腹血糖水平。本品可使空腹葡萄糖降低29 mg·dL⁻¹(较之安慰剂, 降低22%), 餐后2 h葡萄糖降低74 mg·dL⁻¹(降低36%), 平均24 h葡萄糖浓度降低30 mg·dL⁻¹(降低22%)。本品还可降低T2D患者空腹和餐后胰高血糖素水平: 较之安慰剂, 本品可使空腹胰高血糖素分泌降低8%, 餐后胰高血糖素应答反应降低14%~15%, 24 h胰高血糖素浓度平均降低12%。

2.2 药代动力学^[13-15]

T2D患者无论在皮下、腹部、大腿或上臂注射本品, 血药浓度均相似。本品生物利用度89%, 中位达峰时间24~36 h。患者皮下注射本品0.5或1 mg, 每周1次, 4~5周后, 达到稳态浓度, 平均稳态血药浓度大约分别为65.0和123.0 ng·mL⁻¹。本品平均表观分布容积约为12.5 L, 血浆白蛋白结合率>99%, 表观清除率约为0.05 L·h⁻¹, 半衰期约为1周, 在停药5周后, 血液中仍可检测到索马鲁肽。本品主要代谢途径为蛋白酶剪切肽链和脂肪酸

侧链的一系列的 β -氧化。本品主要通过尿液和粪便排泄, 其中, 约 3% 以药物原形从尿液中排泄。

3 临床研究

3.1 SUSTAIN1~5 研究

第 53 届欧洲糖尿病研究协会年会 (EASD2017) 上公布了一项对索马鲁肽 5 项研究 SUSTAIN (semaglutide unabated sustainability in treatment of type 2 diabetes) 1~5 研究的分析结果^[16]。研究方法如下: SUSTAIN 1 ($n=388$) 评价了本品 (0.5 mg 或 1.0 mg) 与安慰剂在新诊断 T2D 人群中的疗效与安全性, 治疗 30 周^[17]。SUSTAIN 2 ($n=1231$) 评价了本品与西格列汀治疗曾使用二甲双胍或噻唑烷二酮类药物、血糖控制不佳的 T2D 患者的疗效与安全性。共分 4 组: 分别注射索马鲁肽 0.5 mg, 且每天口服 1 次安慰剂; 注射索马鲁肽 1.0 mg, 且每日口服 1 次安慰剂; 每天口服 1 次 100 mg 西格列汀, 且每周注射 0.5 mg 安慰剂; 每日口服 1 次 100 mg 西格列汀, 且每周注射 1.0 mg 安慰剂, 共治疗 56 周^[18]。SUSTAIN 3 ($n=813$) 评价了本品 (1.0 mg) 与艾塞那肽 (2.0mg 缓释剂型) 治疗曾使用 1~2 种口服药控制不佳的 T2D 患者的疗效与安全性。每周 1 次, 治疗 56 周^[19]。SUSTAIN 4 ($n=1089$) 评价了本品与甘精胰岛素治疗未曾接受胰岛素治疗的 T2D 患者的疗效与安全性。其中, 索马鲁肽剂量为 0.5 mg 或 1.0 mg, 每周 1 次; 甘精胰岛素, 每日 1 次; 可根据需要, 服用二甲双胍或磺酰脲类药物, 治疗 30 周^[20]。

SUSTAIN 5 ($n=397$) 评价了本品作为附加疗法 (0.5 mg 或 1.0 mg, 每周 1 次), 联合基础胰岛素或 / 和二甲双胍, 治疗 T2D 患者的疗效和安全性。治疗 30 周^[21]。在这些 III 期临床研究中, 总共 3 918 例 T2D 患者每周一次随机皮下注射本品。

5 项研究的荟萃分析中^[15-20], 索马鲁肽相比对照组能显著降低 HbA1c、空腹血糖和餐后血糖。SUSTAIN 1~5 研究中, 索马鲁肽组有 58%~79% 的患者 HbA1c 达标 ($<7.0\%$), 而对照组和安慰剂组分别有 36%~40% 和 11%~25% 的患者达标 ($P<0.0001$)。0.5 mg 组患者 HbA1c 从基线值平均降低 0.7%~2.5%, 1.0 mg 组降低 0.9%~2.8%, 对照组从降低 1.8% 升高到 0.6%。在 HbA1c 基线水平最高的亚组 ($>9\%$) 中, 0.5 mg 组有

33%~47% 患者 HbA1c 达标 ($<7\%$), 1.0 mg 组 40%~61% 达标, 对照组为则有 3%~21% 达标。0.5 mg 组患者有 61%~79% 达到 $<8\%$ 的水平, 1.0 mg 组有 71%~94% 达到, 对照组有 7%~60% 的患者 HbA1c 达到 $<8\%$ 的水平。

各项研究中, 与对照组相比, 本品 1.0 mg 明显抑制空腹血糖和餐后血糖的升高。索马鲁肽 0.5 mg 组虽然也显示出较好的降糖效果, 但在 SUSTAIN 4 研究中降低餐前血糖不明显, 在 SUSTAIN 1 和 SUSTAIN 2 研究中降低餐后血糖不明显。

在减重方面, 索马鲁肽 0.5 mg 组平均体重降低 2.8~5.1 kg, 1.0 mg 组减重 2.5~9.2 kg, 对照组从减少 2.9 kg 到增加 2.6 kg。索马鲁肽 1.0 mg 减轻体重 2 倍于对照组。在索马鲁肽 0.5 组和 1.0 mg 组有 37%~66% 的患者达到明显减重标准 ($>5\%$, $P<0.0001$), 尤其在 SUSTAIN 5 研究中, 有 66% 的患者达到减重 $>5\%$ 的目标。体重减轻与基线 HbA1c 水平无关。

3.2 SUSTAIN-6 研究

SUSTAIN-6 为一项随机、双盲、安慰剂对照研究^[22], 评估索马鲁肽的心血管安全性。共纳入 20 个国家 3 297 例 T2DM 患者。患者平均年龄 64.6 岁, 60.7% 为男性, 平均体重为 92.1 kg, 平均 HbA1c 为 8.7%, 平均糖尿病病程为 13.9 年。2 735 例 (83%) 患者伴有心血管病史 (包括慢性肾脏疾病 ≥ 3 期)。1 940 例 (58.8%) 伴有心血管病史且无肾脏疾病, 353 例 (10.7%) 慢性肾脏疾病, 92.8% 患者有高血压, 3.6% 患者有心衰, 60.5% 患者有缺血性心脏病, 32.5% 患者有心肌梗死, 缺血性和出血性卒中患者分别占 11.6% 和 3.3%。

患者被随机平均分成 4 组 (索马鲁肽 1.0 mg; 索马鲁肽 0.5 mg; 安慰剂 1.0 mg; 安慰剂 0.5 mg; 均为皮下注射, 每周 1 次), 主要复合终点为首次发生因心血管因素导致的死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中任一终点事件。次要终点为首先出现扩展的复合心血管事件, 包括主要复合终点以及冠状动脉或外周血管的血运重建、因不稳定性心绞痛或心衰而住院。附加终点包括全因死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中。独立的复合终点包括视网膜并发症、新增肾病或肾病恶化。

结果显示: 索马鲁肽组和安慰剂组分别有 108 例 (6.6%) 和 146 例 (6.6%) 出现主要终点。

索马鲁肽组患者主要终点风险下降26% ($P=0.02$)。治疗组和安慰剂组分别有199例(12.1%)和264例(16%)出现次要终点, 扩展的复合心血管结局风险显著下降26% ($P=0.002$)。索马鲁肽组患者全因死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中的附加终点风险显著下降23% ($P=0.03$)。索马鲁肽组有2.9%出现非致命性心肌梗塞, 安慰剂组有3.9%出现 ($P=0.12$)。索马鲁肽组患者非致命性心肌梗塞风险下降26%。非致命性卒中分别出现1.6%和2.7% ($P=0.04$)。索马鲁肽组患者非致死性卒中风险显著下降39%。

此外, 治疗组和安慰剂组分别有1.3%和1.6%因不稳定心绞痛住院 ($P=0.49$)。3.6%和3.3%因心衰住院 ($P=0.57$)。两组心血管死亡危险相似, 治疗组44例(2.7%), 安慰剂组46例(2.8%, $P=0.92$)。

在第104周, 0.5 mg组HbA1c从基线8.7%降至7.6%, 1.0 mg组降至7.3%, 安慰剂组两组均降至8.3%。较之安慰剂组, 治疗组多降低了0.7%和1.0% ($P<0.001$)。研究中, 更多安慰剂组患者需要接受额外的降血糖药物治疗。索马鲁肽0.5和1.0 mg治疗组患者平均体重分别降低3.6 kg和4.9 kg, 安慰剂组分别降低0.7 kg和0.5 kg。

在微血管病方面, 本品新增肾病或肾病恶化62例(3.8%), 低于治疗组的100例(6.1%, $P=0.005$)。但糖尿病视网膜膜并发症(DRC)的发生率明显增加, 治疗组和安慰剂组分别为50例(3.0%)和29例(1.8%, $P=0.02$)。治疗组严重不良反应较少, 患者中断治疗的主要原因是胃肠道反应。

Viltsbøll等^[23]进一步研究发现: 在出现DRC的79例患者中, 66例(83.5%)患者为治疗前已存在糖尿病视网膜膜病变(DR), 治疗组有42/50例(84.0%), 安慰剂组有24/29例(82.8%)。其中, 23例为增殖型糖尿病视网膜膜病变, 14例为入组之前已经接收过激光治疗或玻璃体内药物治疗。入组前未患DR的患者治疗期间出现DRC分别为5例(10.0%)和4例(13.8%)。因此, 患者入组前已经患DR是DRC并发高危人群, 治疗组的DRC没有剂量依赖性。

此外, 对比全部治疗人群, 出现DRC的患者患糖尿病病程更长, HbA1c水平更高、且更多的患者使用胰岛素治疗。在第16周, 索马鲁肽两组

DRC患者分别有1.9%和2.5% HbA1c降低, 安慰剂分别为0.9%和1.3%, 显著高于整个研究。因此, 在治疗开始后16周内迅速降低HbA1c或强化胰岛素治疗, 也可能暂时恶化DR^[24]。

3.3 SUSTAIN 7

SUSTAIN7研究是一项关于评价索马鲁肽与度拉鲁肽(dulaglutide)疗效与安全性的头对头研究^[25]。共纳入1201例T2D患者; 索马鲁肽0.5 mg(301例)对比度拉鲁肽0.75 mg(299例)以及索马鲁肽1.0 mg(300例)对比度拉鲁肽1.5 mg(299例), 两药均每周1次, 同时口服二甲双胍, 治疗40周。主要终点为HbA1c较基线的改变。结果, 在HbA1c基线水平大于8.2%的患者中, 索马鲁肽0.5 mg组与度拉鲁肽0.75 mg组使血糖水平分别下降1.5%和1.1% ($P<0.0001$), 索马鲁肽1 mg组与度拉鲁肽1.5 mg组分别下降了1.8%和1.4% ($P<0.0001$)。根据美国临床内分泌医师协会(AACE)制定的HbA1c水平 $\leq 6.5\%$ 的血糖控制达标标准, 索马鲁肽0.5 mg组与度拉鲁肽0.75 mg组分别有51%和36%达标, 索马鲁肽1 mg组与度拉鲁肽1.5 mg组分别有68%和49%患者达标。

在基线体重95 kg和BMI $\geq 33.5 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 的T2D患者中, 索马鲁肽0.5 mg与度拉鲁肽0.75 mg分别减重4.6 kg和2.3 kg ($P<0.0001$), 索马鲁肽1 mg组与度拉鲁肽1.5 mg组分别减重6.5 kg和3.0 kg ($P<0.0001$)。索马鲁肽0.5 mg对比度拉鲁肽0.75 mg减重5%以上的患者比例分别为44%和23%, 索马鲁肽1 mg对比度拉鲁肽1.5 mg分别为63%和30%。索马鲁肽在降糖和减重方面优于度拉鲁肽。

4 安全性^[13,16-21]

索马鲁肽在一系列研究中显示出了较好的安全性和耐受性, 各个研究的数据结果一致。最常见的不良反应为胃肠道反应, 且可以随着时间消失。因不良反应退出研究最常见的原因也是胃肠道反应。索马鲁肽0.5 mg组、1 mg组与安慰剂组胃肠道反应分别为32.7%, 36.4%, 15.3%。此外, 还有消化不良(3.5%, 2.7%, 1.9%), 嗝气(2.7%, 1.1%, 0%), 肠胃气胀(0.4%, 1.5%, 0.8%), 胃食管返流疾病(1.9%, 1.5%, 0.0%), 胃炎(0.8%, 0.4%, 0.8%)。因为胃肠道不良反应中断治疗的患者分别为3.1%、3.8%及0.4%。

当本品单用时,0.5 mg组和1 mg组症状性低血糖发生率分别为1.6%与3.8%。而当联用磺酰脲类降糖药时,发生率分别升至17.3%及24.4%,严重低血糖发生率分别为0.8%和1.2%。此外,所有研究中,索马鲁肽组的淀粉酶水平增加13%,脂肪酶增加19%~30%。

5 用量与用法

本品起始剂量0.25 mg,皮下注射,每周1次,连续4周;此后,剂量增至每次0.5 mg;如果血糖控制不佳,0.5 mg剂量在维持4周后再增至极量每次1 mg,每周1次。每周可在任意时间给药,但两次给药间隔应超过2 d。如果漏服,应在5 d内补充注射;超过5 d,按照原计划进行下次给药。

6 结语

SUSTAIN 1~5研究中,索马鲁肽分别与西格列汀、甘精胰岛素以及缓释艾塞那肽比较,显著降低T2D患者的HbA1c水平,证明其降糖疗效显著。此外,本品还能够通过降低食欲和减少食物摄入量,降低患者体重。在SUSTAIN-6研究中,索马鲁肽可降低心血管死亡、非致死性心肌梗死或非致死性卒中发生率,成为具有心血管获益的降糖药物。在SUSTAIN 7研究中,索马鲁肽证明了其在GLP-1长效制剂中的领导地位。每周皮下注射1次,既能有效控制基础血糖,又能提高患者依从性。本品上市,为治疗2型糖尿病患者提供另一种新的治疗选择。

【参考文献】

- [1] 国际糖尿病联盟(IDF).全球糖尿病地图(第八版)[EB/OL]. (2017-12-1)[2018-02-17].<http://www.diabetesatlas.org/>.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2017版)[J].中华糖尿病杂志,2018,10(1):4-67.
- [3] Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity[J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(9):1242-1251.
- [4] Singh S, Wright E E Jr, Kwan A Y, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(2):228-238.
- [5] Strop P, Bankovich A J, Hansen K C, et al. Structure of a human a-type potassium channel interacting protein DPPX, a member of the dipeptidyl aminopeptidase family[J]. J Mol Biol, 2004, 343(4):1055-1065.
- [6] Salehi M, D'Alessio D A. New therapies for type 2 diabetes based on glucagon-like peptide 1[J]. Cleve Clin J Med, 2006, 73(4):382-389.
- [7] Nauck M A, Heimesaat M M, Behle K, et al. Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(3):1239-1246.
- [8] Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets[J]. Endocrinology, 2003, 144(12):5149-5158.
- [9] 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.
- [10] Verdich C, Flint A, Gutzwiller J P, et al. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide 1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(9):4382-4389.
- [11] Lau J, Bloch P, Schaffer L, et al. Discovery of the once-weekly glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide[J]. J Med Chem, 2015, 58(18):7370-7380.
- [12] Chudleigh R, Bain S C. Semaglutide. GLP-1 receptor agonist, treatment of type 2 diabetes[J]. Drugs of the Future, 2017, 42(8):479-487.
- [13] FDA. Semaglutide.[EB/OL]. (2017-12-5)[2018-02-17]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209637lbl.pdf.
- [14] Kapitza C, Nosek L, Jensen L, et al. Semaglutide, a once-weekly human GLP-1 analog, does not reduce the bioavailability of the combined oral contraceptive, ethinylestradiol/levonorgestrel[J]. J Clin Pharmacol, 2015, 55(5):497-504.
- [15] Jensen L, Helleberg H, Roffel A, et al. Absorption, metabolism and excretion of the GLP-1 analogue semaglutide in humans and nonclinical species[J]. Eur J Pharm Sci, 2017, 104:31-41.
- [16] Bain S, Araki E, Desouza C, et al. Semaglutide reduces HbA1c and body weight across baseline HbA1c subgroups in the SUSTAIN 1-5 clinical trials[C]. 2017, EASD 53rd Annual Meeting.
- [17] Sorli C, Harashima S I, Tsoukas G M, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3 trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(4):251-260.
- [18] Ahrén B, Masmiquel L, Kumar H, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(5):341-354.

(下转 27 页)

(上接 21 页)

- [19] Ahmann A J, Capehorn M, Charpentier G, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide vs. exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): a 56-Week, Open-Label, randomized clinical trial[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(2):258-266.
- [20] Aroda V R, Bain S C, Cariou B, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(5):355-366.
- [21] Rodbard H, Lingvay L, Reed J, et al. Efficacy and safety of semaglutide once-weekly vs placebo as add-on to basal insulin alone or in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 5) [J]. *Diabetologia*, 2016, 40 (5):364-365.
- [22] Marso S P, Bain S C, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19):1834-1844.
- [23] Vilsbøll T, Bain S C, Leiter L A, et al. Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy[J/OL]. (2017-11-27) [2018-02-17]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dom.13172>.
- [24] Nathan D M, Genuth S, Lachin J, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 1993, 329(14):977-986.
- [25] Pratley R E, Aroda V R, Lingvay I, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30024-X.