

## 治疗2型糖尿病的在研新药——葡萄糖激酶激动剂 HMS5552

胡玉玺<sup>1</sup>, 陈永收<sup>2</sup>, 任一鑫<sup>2</sup>, 曹爽<sup>2\*</sup>

1. 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022; 2. 武汉工程大学 化工与制药学院, 武汉 430072

**【摘要】** 葡萄糖激酶(GK)可感知葡萄糖的浓度, 并促进胰岛 $\beta$ 细胞释放胰岛素, 从而达到降糖效果。HMS5552是一种GK激动剂, 主要用于2型糖尿病(T2DM)的治疗。HMS5552通过激活肝脏和胰脏中的GK达到降糖控糖的目的。目前, HMS5552处于Ⅲ期临床阶段, 有望成为全球首创的新型糖尿病治疗药物。本文以HMS5552为关键词进行文献检索, 并对其药理作用、药代动力学、临床研究、安全性和药物联用等方面的研究进展进行综述。

**【关键词】** 2型糖尿病; 胰岛素; HMS5552; 葡萄糖激酶激动剂

**【中图分类号】** R977.15

**【文献标识码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2020)06-0001-05

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.06.001

### Novel drug for type 2 diabetes—glucokinase agonist HMS5552

HU Yu-xi<sup>1</sup>, CHEN Yong-shou<sup>2</sup>, REN Yi-xin<sup>2</sup>, CAO Shuang<sup>2\*</sup>

1. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China; 2. School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430072, China

糖尿病是一种常见的内分泌代谢性疾病, 患者因胰岛素分泌不足和胰岛素抵抗引发多种并发症, 该疾病严重威胁人类的健康<sup>[1]</sup>。2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是最常见的糖尿病类型, 在糖尿病患者中占比超过90%<sup>[2]</sup>, 其主要表现是患者体内胰岛素缺乏, 从而导致患者糖代谢异常及相关代谢紊乱<sup>[3]</sup>。目前, 已上市的T2DM治疗药物种类较多, 包括磺脲类<sup>[4]</sup>、双胍类<sup>[5]</sup>、胰高糖素样肽-1 (glucagon like peptide-1, GLP-1)受体激动剂<sup>[6]</sup>、二肽基肽酶-4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)抑制剂<sup>[7]</sup>、钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 (sodium-dependent glucose transporters 2, SGLT-2)抑制剂<sup>[8]</sup>等, 这些药物在降糖控糖方面各有优劣, 在临床中获得广泛应用。

如今, 葡萄糖激酶(glucokinase, GK)作为一种新机制的糖尿病治疗靶点逐渐被人们重视。GK处于葡萄糖代谢的第一步反应中, 是糖代谢中第一个限速酶, 可以催化己糖磷酸化形成6-磷酸己糖<sup>[9]</sup>。GK激

动剂是一种全新的糖尿病治疗药物, 通过对胰腺与肝脏的共同作用, 提高机体对葡萄糖的敏感度, 有望成为治疗T2DM的新方法。截至2020年4月, 全球共有25个GK激动剂进入临床研究, 其中, HMS5552是唯一一个处于Ⅲ期临床研究阶段的GK激动剂。该药具有较好的降糖控糖效果, 本文就HMS5552在治疗T2DM方面的研究进展进行综述。

### 1 HMS5552的基本信息

HMS5552是第四代GK激动剂, 其属于混合型激动剂, 可同时激活肝脏和胰脏GK, 从而达到降低血糖的目的。2017年, HMS5552进入临床研究, 目前处于Ⅲ期临床研究阶段。其化学结构式如图1所示。

### 2 HMS5552的药理作用

人体正常血糖水平应处于4~6.5 mmol/L的稳态区间内; 当血糖浓度高于5.5 mmol/L时, GK指挥

\*通信作者: 曹爽, E-mail: caoshuangknight@163.com

胰岛 $\beta$ 细胞分泌胰岛素降糖;当血糖浓度低于4.0 mmol/L时,胰岛 $\alpha$ 细胞分泌胰高血糖素升糖。当餐后血糖升高时,葡萄糖被转化为肝糖原储存在肝脏、肌肉和脂肪组织中;在空腹或饥饿条件下,肝糖原被分解成葡萄糖。这种调控机制既保证了人体内正常生理活动,又使人体血糖处于稳定状态,而一旦GK表达水平严重降低,人体即可能丧失对葡萄糖的敏感性,无法及时感知并调控血糖。研究<sup>[10]</sup>发现,大部分T2DM患者的GK表达量仅为正常人的20%~40%,而且反应迟缓,分泌时间严重滞后于正常值,所以会出现餐后高血糖、饥饿时低血糖的现象。因此,使用HMS5552激活患者的GK功能,可达到降血糖的目的。此外,被激活的肠道GK还可上调GLP-1,促进胰岛素分泌,进而降低血糖。

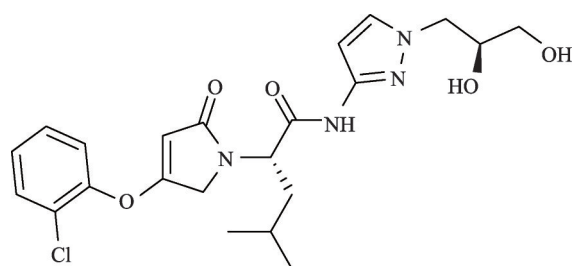


图1 HMS5552的化学结构式

### 3 HMS5552的临床前研究

#### 3.1 活性研究

专利CN102007118A<sup>[11]</sup>报道了HMS5552的体外活性,0.118  $\mu$ mol/L的HMS5552可使体外GK活性增加50%。研究人员在小鼠体内进行了体内GK激活活性研究,结果显示以30 mg/kg剂量给药4 h后,小鼠体内血糖浓度降低了55.4%。

#### 3.2 药物联用

现已有多项HMS5552与其他药物联用专利被公布,这些药物联用研究显示:HMS5552(10 mg/kg)与瑞格列奈、罗格列酮、西格列汀、恩格列净、阿卡波糖(剂量分别为1、20、30、10、5 mg/kg)联合给药,降糖效果明显优于瑞格列奈等药物单独使用。目前已发布的HMS5552与其他药物联用专利信息见表1。

表1 目前已发布HMS5552与其他药物联用的专利信息

专利编号	药物名称	药理类型
CN110548026A <sup>[12]</sup>	瑞格列奈	K-ATP阻断剂
CN110548027A <sup>[13]</sup>	罗格列酮	PPAR受体激活剂
CN110548147A <sup>[14]</sup>	西格列汀	DPP-4抑制剂
CN110548148A <sup>[15]</sup>	恩格列净	SGLT-2抑制剂
CN110548149A <sup>[16]</sup>	阿卡波糖	$\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂

注:K-ATP表示三磷酸腺苷敏感性钾离子通道;PPAR表示增殖物激活受体;DPP表示二肽基肽酶;SGLT表示钠-葡萄糖协同转运蛋白

### 4 HMS5552的临床研究

#### 4.1 临床疗效

目前,可在美国国家医学图书馆(National Library of Medicine, NLM)查询到关于HMS5552的临床试验共14项<sup>[17]</sup>,详细情况见表2。

**4.1.1 I期临床试验** HMS5552共进行了3次I期临床试验(NCT01952535、NCT02077452、NCT02386982)。NCT01952535试验<sup>[18]</sup>招募了60名健康志愿者,分为6个剂量组进行给药(5、10、15、25、35、50 mg),该试验评估了HMS5552的安全性、耐受性、药代动力学以及药效学性质<sup>[18]</sup>。研究结果显示:HMS5552的血药浓度-时间曲线下面积(AUC<sub>0-t</sub>)和最大血药浓度(C<sub>max</sub>)呈剂量依赖性增加,斜率分别为0.932以及0.933。药物达峰时间(T<sub>max</sub>)为1.25~2.50 h。所有剂量组的消除半衰期(t<sub>1/2</sub>)在4.48~7.51 h之间,表观清除率约为11.5~13.1 L/h。有9名受试者报告了15例不良事件(10例使用HMS5552,5例使用安慰剂)。该试验说明药物AUC和C<sub>max</sub>的增加呈现剂量依赖性关系,给药5~50 mg范围内对健康受试者产生剂量相关的降糖作用,并且证明50 mg的HMS5552对于健康受试者仍具有较好的安全性和耐受性。

NCT01952535试验<sup>[19]</sup>纳入了53名T2DM患者,分为5个剂量组分别接受25、50、100、150和200 mg剂量口服给药,每剂量组由9~12名患者随机组成(2例使用安慰剂,7~10例使用HMS5552),进行为期8 d的多次口服给药研究。研究机构仅公布了该试验的初步结果<sup>[19]</sup>:在安全性方面,HMS5552在所有受试组中均具有良好的耐受性。在药代动力学方面,

表2 在FDA登记的HMS5552治疗T2DM临床研究信息

临床阶段	临床试验编号	研究内容
临床Ⅰ期	NCT01952535	HMS5552的安全性、耐受性、药代动力学以及药效学性质研究
	NCT03790787	HMS5552与empagliflozin的相互作用研究
	NCT03790839	HMS5552与sitagliptin的相互作用研究
	NCT04091854	HMS5552治疗后的糖尿病进展研究
	NCT04080596	研究伊曲康唑对HMS5552药代动力学性质的影响
	NCT04080609	HMS5552单独或与利福平联合应用于健康受试者的药代动力学和安全性研究
	NCT03158506	HMS5552应用于健康受试者的人体代谢性质研究
	NCT02077452	HMS5552在T2DM患者中的安全性、耐受性、药动学和药效学研究
	NCT02597400	HMS5552联合二甲双胍治疗T2DM患者的药物-药物相互作用研究
	NCT02386982	HMS5552治疗T2DM患者的药效学研究
	NCT04324424	HMS5552在肾脏受损的受试者和健康志愿者中的药代动力学研究
临床Ⅱ期	NCT02561338	为期12周的多中心HMS5552疗效研究
临床Ⅲ期	NCT03141073	HMS5552联合二甲双胍治疗T2DM患者的长期疗效和安全性研究
	NCT03173391	HMS5552治疗T2DM患者的长期疗效和安全性研究

HMS5552的药物剂量和血浆药物暴露量之间具有良好的线性关系。在药效学方面,给药后受试者的空腹血糖、餐后血糖及全天候血糖水平均呈剂量依赖性下降。同时观察到,给药后餐后胰岛素和C肽的峰浓度呈明显的剂量依赖性增加,而餐前胰岛素和C肽均无明显变化,这证明HMS5552的作用机制为改善GK的血糖感应能力。

NCT02386982试验<sup>[20]</sup>共纳入24名T2DM患者,随机(1:1)接受HMS5552(bid组:每次75 mg,每日2次;qd组:每次75 mg,每日1次)。经过为期28 d的治疗,bid组和qd组患者的糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c,HbA1c)平均变化分别为-0.79%和-1.22%,空腹血糖相比于基线分别下降为1.20和1.51 mmol/L,2 h餐后血糖分别比基线下降了2.48和5.03 mmol/L,AUC<sub>0-24</sub>分别比基线下降了18.59%和20.98%,急性不良反应发生率分别为25%和42%。bid组的低血糖发生率略低于qd组(分别为17%和25%)。该试验说明HMS5552具有较显著的降糖效果、良好的安全性和耐受性且低血糖风险较低。

**4.1.2 Ⅱ期临床试验** Ⅱ期临床试验(NCT02-

561338)研究了不同剂量的HMS5552治疗T2DM患者的安全性和有效性<sup>[21]</sup>。试验对象为先前未接受过降糖药物治疗,或仅接受过二甲双胍单一治疗的患者,患者随机接受口服安慰剂或HMS5552(A组:每次75 mg,每日1次;B组:每次100 mg,每日1次;C组:每次50 mg,每日2次;D组:每次75 mg,每日2次)治疗。试验共纳入258名患者,患者的HbA1c入选标准为7.5%~10.5%,平均值为8.37%。试验时间共16周,前4周为安慰剂治疗期,后12周为HMS5552治疗期。统计结果显示:在治疗期结束时,A、B、C、D组及安慰剂组的HbA1c平均变化为-0.39%、-0.65%、-0.79%、-1.12%和-0.35%。与安慰剂组相比,C组患者和D组患者的HbA1c变化更为显著。A、B、C、D组及安慰剂组的低血糖发生率分别为6%、4%、6%、6%及0%,这显示服用该药的低血糖发生率与其他低风险糖尿病治疗药物(如DPP-4抑制剂)类似(2%~6%)。该项试验说明HMS5552具有良好的安全性和耐受性。

**4.1.3 Ⅲ期临床试验** Ⅲ期临床试验(NCT03-173391)评估了使用HMS5552治疗T2DM患者(未使用过降糖药)的有效性和安全性<sup>[17]</sup>。该试验共纳入

450名志愿者,试验时间共56周,前4周为安慰剂导入期,后52周分为2个阶段。第一阶段为期24周,450名志愿者随机分为2组,接受HMS5552(每次75 mg,每日2次)和安慰剂的双盲治疗(人数2:1),以评估HMS5552的安全性和有效性<sup>[22]</sup>。初步试验结果显示:HMS5552组患者的HbA1c比基线(8.35%)降低了1.07%,安慰剂组患者的HbA1c比基线降低了0.50%。按照美国糖尿病协会的治疗达标标准(治疗后HbA1c低于7%),HMS5552组的达标率为45.5%,安慰剂组的达标率为21.5%。第二阶段试验为期28周,旨在评估HMS5552的安全性,其结果尚未见报道。

## 4.2 药代动力学

HMS5552主要通过肝脏排泄,其肾脏清除率较低(<11%)。HMS5552的代谢途径包括氧化、还原、水解和葡萄糖醛酸化等<sup>[18]</sup>。在T2DM患者中,口服HMS5552 75 mg每日1次和75 mg每日2次的 $C_{max}$ 分别为 $(1090 \pm 253)$ 和 $(926 \pm 241)$  ng/mL; $T_{max}$ 分别为 $(1.310 \pm 0.318)$ 和 $(1.420 \pm 0.900)$  h; $t_{1/2}$ 分别为 $(15.20 \pm 9.69)$ 和 $(13.10 \pm 6.41)$  h; $AUC_{0-24h}$ 分别为 $(5570 \pm 1300)$ 和 $(5740 \pm 2220)$  ng·mL<sup>-1</sup>·h; $AUC_{inf}$ 分别为 $(8540 \pm 2100)$ 和 $(6560 \pm 2560)$  ng·mL<sup>-1</sup>·h<sup>[20]</sup>。

## 4.3 药物联用

由于在临床前研究中HMS5552与多种药物联用均取得了较好的抗糖尿病效果,于是开发机构启动了HMS5552与二甲双胍、西格列汀、恩格列净联合用药的临床研究。HMS5552与二甲双胍联合用药的I期临床研究(NCT02597400)纳入了13名T2DM患者,这些患者在入组时二甲双胍用药剂量已稳定在1000 mg/d。临床试验结果公布在专利CN1105481-46A<sup>[23]</sup>中,结果显示:二甲双胍单药治疗、HMS5552单药治疗以及二甲双胍与HMS5552联合治疗的血清葡萄糖浓度减少量经时曲线下4小时内的面积(area under effect curve from 0 to 24 hours,  $AUEC_{0-4h}$ )分别为110.20、72.96和46.67 ng·dL<sup>-1</sup>·h。该研究表明二甲双胍联合HMS5552治疗的降糖效果显著优于二甲双胍单药治疗。

HMS5552与西格列汀联合用药的I期临床研究(NCT03790839)共纳入了15名T2DM患者。研究结果<sup>[24]</sup>显示:HMS5552与西格列汀联合用药

后药代动力学参数与各药单独使用相比无明显变化。口服葡萄糖耐量试验结果显示:联合用药的降糖效果( $AUEC=253$  ng·dL<sup>-1</sup>·h)明显优于单独用药(西格列汀  $AUEC=378$  ng·dL<sup>-1</sup>·h;HMS5552  $AUEC=339$  ng·dL<sup>-1</sup>·h)。本次研究还显示,HMS5552与西格列汀联合用药时患者的C肽分泌增加效果更为明显,这表明联合用药有助于改善患者的胰岛β细胞功能。

综上,HMS5552是一种拥有全新作用机制的T2DM治疗药物,能够激活人体GK的功能,提高人体对葡萄糖的敏感性,改善胰岛素分泌;同时,可提高肝糖原合成的效率,使得肝脏、肌肉和脂肪对葡萄糖的摄取及储存能力显著提高。除了以上功能外,该药还可改善肠道内胰岛L细胞刺激分泌GLP-1的过程,进而促进胰岛素的分泌,达到控糖的效果。现已公布的临床试验结果显示:HMS5552无论是单独使用还是与其他药物联合治疗T2DM,均具有较明确的效果。HMS5552的相关临床研究尚未结束,该药有望成为新一代的T2DM治疗药物。

## 【参考文献】

- [1] 范伟,刘强,田红旗.糖尿病药物研发的新进展[J].中国新药杂志,2013,22(21):2503-2509.
- [2] Stoleran E S, Florez J C. Genomics of type 2 diabetes mellitus: implications for the clinician [J]. Nat Rev Endocrinol, 2009, 5(8): 429-436.
- [3] Unger J, Hinnen D, Schreiner B, et al. Putting medications where they belong: practical advice for managing type 2 diabetes in clinical practice [J]. J Am Assoc Nurse Pract, 2013, 25(2): 65-76.
- [4] Qian D, Zhang T, Tan X, et al. Comparison of antidiabetic drugs added to sulfonylurea monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a network Meta-analysis [J]. PLoS One, 2018, 13(8): e0202563.
- [5] Kadowaki T, Sarai N, Hirakawa T, et al. Persistence of oral antidiabetic treatment for type 2 diabetes characterized by drug class, patient characteristics and severity of renal impairment: a Japanese database analysis [J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20(12): 2830-2839.
- [6] Aldrich S, Ashjian E. Use of GLP-1 receptor agonists in patients with T2DM and chronic kidney disease [J]. Nurse Pract, 2019, 44(3): 20-28.
- [7] Xue J, Wang C, Pan C, et al. Effect of DPP-4 inhibitor on elderly patients with T2DM combined with MCI [J]. Exp Ther Med, 2020, 19(2): 1356-1362.
- [8] Patoulis D. SGLT-2 inhibitors: are they a promising treat-

- ment option in T2DM patients with NAFLD [J]. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 2017, 60(4): 167-170.
- [9] Lenzen S. A fresh view of glycolysis and glucokinase regulation: history and current status [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(18): 12189-12194.
- [10] Spasov A A, Kosolapov V A, Babkov D A, et al. Effect of GRP119 receptor agonist, compound MBX-2982, on activity of human glucokinase [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2017, 163(5): 695-698.
- [11] 史蒂文·约瑟夫·贝特尔. 吡咯烷酮葡萄糖激酶激活剂: CN10-2007118A[P]. 2009-04-06.
- [12] 陈力. 含有葡萄糖激酶激活剂和K-ATP通道阻断剂的药物组合及其制备方法和用途: CN110548026A[P]. 2009-05-28.
- [13] 陈力. 含有葡萄糖激酶激活剂和PPAR通道阻断剂的药物组合及其制备方法和用途: CN110548027A[P]. 2009-05-28.
- [14] 陈力. 含有葡萄糖激酶激活剂和DPP-IV抑制剂的药物组合及其制备方法和用途: CN110548147A[P]. 2009-05-28.
- [15] 陈力. 含有葡萄糖激酶激活剂和SGLT-2抑制剂的药物组合及其制备方法和用途: CN110548148A[P]. 2009-05-28.
- [16] 陈力. 含有葡萄糖激酶激活剂和 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂的药物组合及其制备方法和用途: CN110548149A[P]. 2009-05-28.
- [17] ClinicalTrials. Gov. Long-term efficacy and safety of HMS5552 in T2DM subjects [EB/OL]. [2020-04-10]. <https://clinicaltrials.gov>.
- [18] Xu H, Sheng L, Chen W, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of novel glucokinase activator HMS5552: results from a first-in-human single ascending dose study [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10: 1619-1626.
- [19] Hua Medicine. Hua medicine announces positive phase 1b results in diabetes with 4th-generation glucokinase activator, robustshows 24-hour glucose control [EB/OL]. (2015-02-09) [2020-04-10]. [https://www.huamedicine.com/show\\_news.asp?s\\_id=8](https://www.huamedicine.com/show_news.asp?s_id=8).
- [20] Zhu X X, Zhu D L, Li X Y, et al. Dorzagliatin (HMS5552), a novel dual-acting glucokinase activator, improves glycaemic control and pancreatic beta-cell function in patients with type 2 diabetes: a 28-day treatment study using biomarker-guided patient selection [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(9): 2113-2120.
- [21] Zhu D, Gan S, Liu Y, et al. Dorzagliatin monotherapy in Chinese patients with type 2 diabetes: a dose-ranging, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(8): 627-636.
- [22] Hua Medicine. Hua medicine's pivotal phase III monotherapy trial of dorzagliatin, dual-acting glucokinase modulator, achieves primary efficacy endpoint in patients with type 2 diabetes [EB/OL]. (2019-11-12) [2020-04-12]. [https://www.huamedicine.com/show\\_news.asp?s\\_id=58](https://www.huamedicine.com/show_news.asp?s_id=58).
- [23] 陈力. 含有葡萄糖激酶激活剂和双胍类降糖药物的药物组合、组合物和复方制剂及其制备方法和用途: CN110548146A[P]. 2009-05-28.
- [24] Hua Medicine. Hua medicine announces positive results of HMM0110 and HMM0111 [EB/OL]. (2020-01-06) [2020-04-12]. [https://www.huamedicine.com/show\\_news.asp?s\\_id=61](https://www.huamedicine.com/show_news.asp?s_id=61).

收稿日期: 2020-04-20      本文编辑: 郭美晨