

## 治疗2型糖尿病的新型长效胰高血糖素样肽-1受体激动剂——ecnoglutide

王越,冯东梅,刘洋,刘丹\*

沈阳药科大学 制药工程学院 基于靶点的药物设计与研究教育部重点实验室,沈阳 110016

**【摘要】**胰高血糖素样肽-1(GLP-1)是具有刺激胰岛素分泌和降低血糖作用的一种激素,ecnoglutide(研究代号:XW003)是一种新型的长效GLP-1受体激动剂。目前,其Ⅰ、Ⅱ期临床试验均已完成,结果表明,ecnoglutide治疗2型糖尿病和肥胖症具有良好的安全性和有效性,并且Ⅲ期临床试验已完成首位受试者的给药。本文主要对该药物的基本信息、作用机制、临床前研究及临床研究等方面进行概述。

**【关键词】**ecnoglutide;2型糖尿病;长效胰高血糖素样肽-1受体激动剂

**【中图分类号】**R977.1

**【文献标识码】**A

**【文章编号】**1672-3384(2024)02-0009-05

**Doi:**10.3969/j.issn.1672-3384.2024.02.003

### A novel long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonist for the treatment of diabetes mellitus type 2: ecnoglutide

WANG Yue, FENG Dong-mei, LIU Yang, LIU Dan\*

School of Pharmaceutical Engineering, Shenyang Pharmaceutical University, Key Laboratory of Target-based Drug Design and Research Discovery of Ministry of Education, Shenyang 110016, China

**【Abstract】** Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is a class of hormone that plays a role in stimulating insulin secretion and lowering blood glucose. Ecnoglutide (research code: XW003) is a novel long-acting GLP-1 receptor agonist. The phase I and II clinical trials have been completed, showing that ecnoglutide has a good safety and efficacy profile in treating type II diabetes and obesity. Furthermore, the administration of the first subject has been completed in phase III for the treatment of diabetes mellitus type 2. This article provides an overview of the ecnoglutide's basic information, mechanism of action, pre-clinical research, and clinical trials.

**【Key words】** ecnoglutide; diabetes mellitus type 2; long-acting glucagon-like peptide-1 agonist

全球肥胖和2型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)的流行率继续上升,特别是在美洲、中东以及太平洋岛屿地区,T2DM和肥胖的流行率非常高<sup>[1-2]</sup>。肥胖是导致T2DM的重要因素,超过三分之二的患者在诊断时超重或肥胖。肥胖和T2DM与许多疾病的高易感性相关,包括非酒精性脂肪肝、心血管和肾脏疾病<sup>[3]</sup>。降低体质量可以显著降低T2DM及其并发症的风险和进展<sup>[4]</sup>。胰岛素的降低血糖作用与体质量降低

有关,如果胰岛素的分泌可以通过消除多余的脂肪来缓解的话,大多数T2DM患者有足够的 $\beta$ 细胞储备使其接近正常的葡萄糖稳定状态。目前T2DM治疗集中在基于多肽受体的干预措施上,这些干预措施可以同时解决高血糖和过度肥胖问题。

胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)是胃肠L细胞释放的一种小肽激素。GLP-1与其受体结合,促进胰岛素分泌,包括胰腺 $\beta$ 细胞分

\*通信作者:刘丹,博士,教授,研究方向:靶向抗肿瘤药物研究。E-mail:sammyld@163.com

泌葡萄糖依赖性胰岛素,抑制胰腺 $\alpha$ 细胞释放胰高血糖素,延长胃排空,有助于降低血糖和改善餐后葡萄糖代谢。然而,由于GLP-1被普遍表达的二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP4)裂解,其 $t_{1/2}$ 仅有几分钟<sup>[5]</sup>。DPP4裂解2个N端氨基酸产生代谢产物GLP-1(9-36酰胺)和GLP-1(9-37酰胺),因此不能够激活GLP-1受体。目前可用于治疗T2DM患者的第2类基于肠促胰岛素的药物是GLP-1受体激动剂,其中第1类为DPP4抑制剂。最初,在蜥蜴的唾液中发现一种GLP-1类似物艾塞那肽(exenatide)。该肽与人GLP-1序列有53%的同源性,不被DPP4切割,属于GLP-1受体的完全激动剂。随后,在人GLP-1基础上开发了各种GLP-1受体激动剂。其中,ecnoglutide(研究代号:XW003)是一种新型的长效GLP-1受体激动剂,是用于治疗T2DM和肥胖症的新药,Ⅰ期和Ⅱ期临床试验中表现出良好的安全性和有效性,并且Ⅲ期临床试验已完成首位受试者给药。本文对其基本信息、作用机制、临床前研究及临床研究等方面进行综述。

## 1 基本信息

ecnoglutide的化学名为L-组氨酸-L-戊酰-L- $\alpha$ -谷氨酰甘氨酸-L-苏氨酸-L-苯基丙氨酸-L-苏氨酸-L-丝氨酸-L- $\alpha$ -天冬氨酸-L-戊酰-L-丝氨酸-L-丝氨酸-L-酪氨酸-L-亮酰基-L- $\alpha$ -谷氨酰-L- $\alpha$ -谷氨酰-L-谷氨酰-L-丙氨酸-L-丙氨酸-L-精氨酸-L- $\alpha$ -谷氨酰-L-苯基丙氨酸-L-异亮氨酸-N6-(N-(17-羧基-1-氧代十七烷基)-L- $\gamma$ -谷氨酰-2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙酰基-2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙酰基)-L-赖氨酸基-L-色叶-L-亮酰基-L-戊酰基-L-精氨酸甘氨酸基-L-精氨酸基-甘

氨酸,分子式为 $C_{194}H_{304}N_{48}O_{61}$ ,相对分子质量为4284,其化学结构式见图1。

## 2 作用机制

当人体葡萄糖浓度升高时,GLP-1受体激动剂可刺激胰岛素分泌;当葡萄糖浓度降低并趋于正常时,胰岛素分泌减少;此外,GLP-1受体激动剂通过缓慢胃排空、抑制中枢性食欲等多种机制发挥降血糖作用。ecnoglutide作为一种长效GLP-1受体激动剂,通过结构修饰可以延缓DPP4对其降解速度和肾脏对其的清除从而延长其 $t_{1/2}$ 。因此,长效GLP-1受体激动剂在保持GLP-1受体激动剂良好的降血糖和减轻体重质量作用的同时,还能够延长其给药周期,显著提高患者的依从性<sup>[6]</sup>。

## 3 临床前研究

一项研究通过饮食诱导肥胖DIO小鼠模型研究了ecnoglutide(3 nmol/kg)单独或与葡萄糖依赖性促胰岛素释放多肽(glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP)受体药物(XW017 3、10、30、100 nmol/kg)联合应用的活性,皮下注射,每日1次,连续21 d<sup>[7]</sup>。每个实验组5只,空白对照组4只,每日测量小鼠体质量。且在该小鼠模型上平行评价了双GLP-1/GIP受体激动剂替西帕肽(10 nmol/kg)的活性。结果显示,与单独使用ecnoglutide相比,ecnoglutide和XW017联合使用可提高小鼠体质量减轻的效果;维持ecnoglutide剂量为3 nmol/kg,增加XW017剂量时,体质量以剂量依赖方式减轻;第21天,每日10 nmol/kg替西帕肽剂量可使小鼠体质量减轻29.2%,10 nmol/kg ecnoglutide+100 nmol/kg XW017日剂量可使小鼠

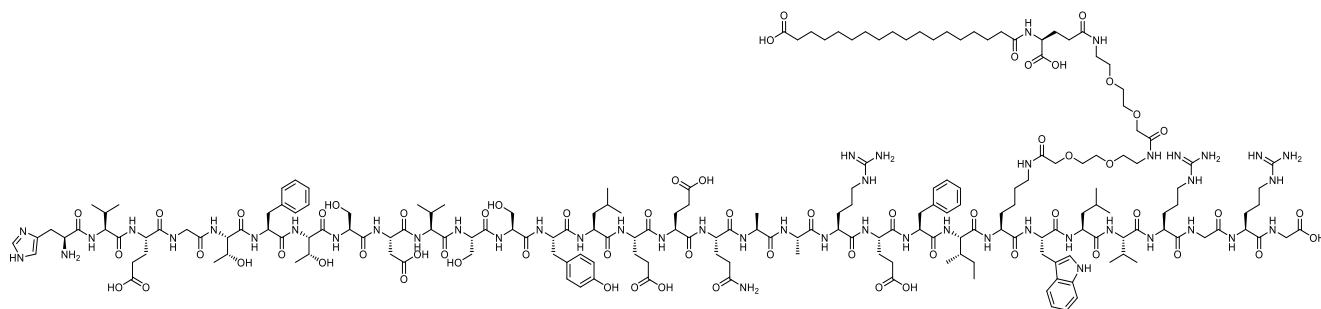


图1 ecnoglutide的化学结构式

体质量减轻37.8%，见图2和图3。综上所述，GLP-1与GIP受体激动剂联合治疗对肥胖模型小鼠的体质量减轻有协同作用。在未来的临床试验中可以将GLP-1和GIP受体激动剂活性分离成2个独立的肽，选择优化GLP-1:GIP的比例，以提高疗效和耐受性。

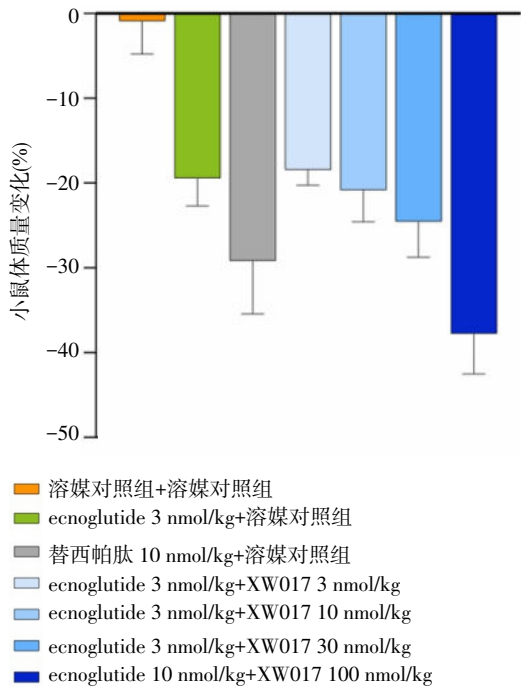


图2 第21天小鼠体质量变化

4 临床研究

关于ecnoglutide的临床试验目前有4项，其中Ⅰ期临床试验1项、Ⅱ期临床试验1项、Ⅲ期临床试验

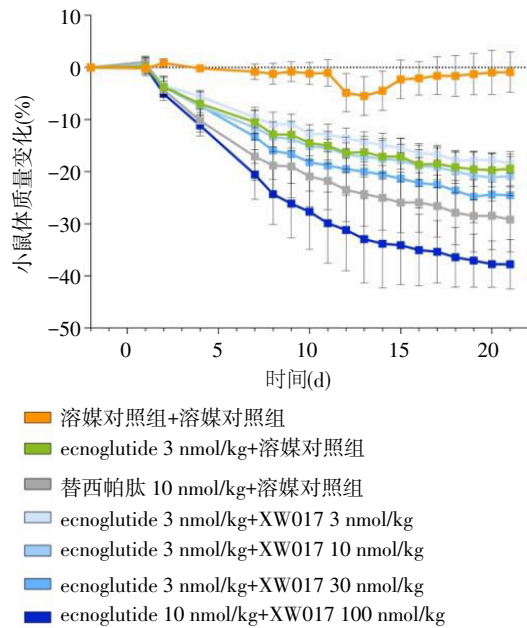


图3 21 d内小鼠体质量变化

2项，见表1。

4.1 Ⅰ期临床试验

在澳大利亚进行的多中心Ⅰ期临床试验(NCT 04389775)<sup>[8]</sup>是一项随机、双盲、安慰剂对照、单次( $n=36$ )和多次递增剂量( $n=28$ )试验。在该试验的单次剂量部分中，健康受试者通过皮下注射接受0.03~1.0 mg ecnoglutide或安慰剂，具体剂量取决于受试者的体质量。在多次递增剂量部分，受试者接受每周1次ecnoglutide或安慰剂，皮下注射，持续6周，剂量滴定至目标剂量0.2、0.4和0.6 mg。结果显示，ecnoglutide在健康受试者中安全且耐受性良好。在多次

表1 ecnoglutide临床试验相关信息

| 试验阶段 | 试验名称  | 试验结果及完成情况   | 开始时间/完成时间         |
|------|---|---|-------------------|
| Ⅰ期   | 随机、双盲、安慰剂对照、单次和多次递增剂量ecnoglutide研究                    | ecnoglutide在健康受试者中安全且耐受性良好                                    | 2020年3月/2021年9月   |
| Ⅱ期   | 评估ecnoglutide在经饮食运动控制或口服降糖药物治疗仍未有效控制疾病的2型糖尿病患者中疗效和安全性 | ecnoglutide总体安全且耐受性良好，各治疗组的不良事件发生率相似，未见与治疗相关的严重不良事件或严重低血糖事件发生 | 未给出具体时间           |
| Ⅲ期   | 评估ecnoglutide在首次接受药物治疗的2型糖尿病患者中的疗效和安全性                | 已完成受试者入组  | 2022年12月/2024年10月 |
| Ⅲ期   | 评估ecnoglutide与度拉糖肽在经二甲双胍治疗后未充分控制疾病的2型糖尿病患者中疗效和安全性     | 已完成受试者入组  | 2023年1月/2024年10月  |

递增剂量组中,最常见的治疗期出现的不良事件(treatment emergent adverse event, TEAE)是食欲下降、头痛、恶心、低血糖、便秘和注射部位疼痛。大部分TEAE的严重程度为轻度至中度,除最高单剂量组(1.0 mg)中的1例严重(3级)食欲下降病例外,未发生严重的由药物引起的治疗相关不良事件(treatment-related adverse event, TRAE),也未导致研究中止的TRAE,无死亡病例。

在稳定状态(第36天)多次递增剂量给药后,ecnoglutide的血浆暴露量按剂量比例增加。所有多次递增剂量组的全身吸收缓慢且总体一致,中位 $T_{max}$ 为12~72 h;稳态时的平均 $t_{1/2}$ 为124~138 h;0.2 mg组和0.4 mg组的AUC和 $C_{max}$ 累积比分别<2.00,0.6 mg组分别为2.23和2.11。这表明ecnoglutide在0.6 mg给药后第36天出现轻度蓄积,见表2。

4.2 II期临床试验

一项多中心、随机化、安慰剂对照II期临床试验<sup>[9]</sup>在中国二十多家具有糖尿病临床研究资质的医疗机构中完成。试验累计入组145例成年T2DM患者,评估至少3个月饮食运动控制或口服降糖药物治疗仍未有效控制病情的T2DM患者疗效和安全性。入组患者被分为4个研究队列,分别接受每周1次皮下注射剂量为0.4、0.8、1.2 mg的ecnoglutide以及安慰剂治疗20周。患者基线平均糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)为8.55%,经过20周的治疗后,接受0.4、0.8和1.2 mg ecnoglutide的患者HbA1c与基线相比分别降低1.8%、1.9%和2.4%,而接受安慰剂治疗的患者则降低0.5%( $P<0.0001$ )。20周治疗期结束时,1.2 mg ecnoglutide队列中88.0%的患者达到HbA1c≤7.0%,安慰剂队列为21.0%,72.0%的患者达到HbA1c≤6.5%。尽管本

研究中患者的基线体质量相对较低,但ecnoglutide各剂量组均可显著降低体质量,且呈剂量依赖性。同时,ecnoglutide还改善了多个代谢和心血管疾病相关参数,包括空腹血糖、餐后血糖、血压、转氨酶水平和腰围。ecnoglutide总体安全且耐受性良好,ecnoglutide各剂量组的不良事件发生率相似,未见与治疗相关的严重不良事件(serious adverse event, SAE)或严重低血糖事件的发生。TRAE为轻度至中度,最常见的是胃肠道不良事件,包括腹泻、恶心、便秘和食欲减退。在接受ecnoglutide治疗的患者中,因TRAE导致的停药率低于1%。

4.3 III期临床试验

一项III期临床试验(NCT05680155)<sup>[9]</sup>是多中心、双盲、随机、安慰剂对照试验,旨在评估ecnoglutide在首次接受药物治疗的T2DM患者中疗效和安全性,每周1次皮下注射给药。该试验在中国35家研究中心进行,约210例患者将接受52周的ecnoglutide治疗及5周的随访,预计2024年10月完成。

另一项III期临床试验(NCT05680129)<sup>[9]</sup>是多中心、开放、随机、阳性对照试验,旨在评估ecnoglutide与度拉糖肽在经二甲双胍治疗后未充分控制疾病的T2DM患者中疗效和安全性。该试验在中国约60家研究中心进行,600例受试者将接受52周的ecnoglutide或度拉糖肽治疗及5周的随访。除正在进行的T2DM临床试验外,该试验还计划近期启动ecnoglutide用于治疗肥胖症的注册性试验,预计2024年10月完成。

综上所述,ecnoglutide作为GLP-1受体激动剂,I期和II期临床试验结果表明其具有良好的疗效和安全性,III期临床试验已完成首位受试者给药,有望成为治疗T2DM和肥胖症的新药。

表2 稳定状态下ecnoglutide不同多次递增剂量组的血浆药动学参数

| 组别                     | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$ (h)* | $AUC_{0-inf}$ (h·ng/mL) | $t_{1/2}$ (h) | $CL/F$ (L/h) | $V_z/F$ (L) | AUC累积比    | $C_{max}$ 累积比 |
|------------------------|-------------------|----------------|-------------------------|---------------|--------------|-------------|-----------|---------------|
| ecnoglutide<br>0.2 mg组 | 25.33±3.49        | 72             | 66 612±1018             | 124±17        | 0.06±0.01    | 10.70±2.16  | 1.81±0.22 | 1.72±0.24     |
| ecnoglutide<br>0.4 mg组 | 46.69±7.08        | 39             | 11 658±2655             | 138±23        | 0.07±0.01    | 12.28±2.97  | 1.91±0.24 | 1.93±0.33     |
| ecnoglutide<br>0.6 mg组 | 84.73±10.92       | 12             | 21 605±4555             | 129±14        | 0.05±0.01    | 10.16±1.61  | 2.23±0.24 | 2.11±0.26     |

注:\*表示中位数;CL/F表示表观全身清除率;Vz/F表示基于末端消除相计算的分布容积



## 【参考文献】

- [1] Obesity World. World obesity atlas 2022 [EB/OL]. (2022-05-01) [2023-11-01]. [https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wof-files/World\\_Obesity\\_Atlas\\_2022.pdf](https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wof-files/World_Obesity_Atlas_2022.pdf) Accessed 7 November 2022.
  - [2] IDF Diabetes Atlas. International diabetes federation diabetes atlas 2021 [EB/OL]. (2021-11-07) [2023-11-01]. <https://diabetesatlas.org>.
  - [3] Iglay K, Hannachi H, Joseph Howie P, et al. Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Curr Med Res Opin*, 2016, 32(7): 1243-1252.
  - [4] Evert AB, Franz MJ. Why weight loss maintenance is difficult [J]. *Diabetes Spectr*, 2017, 30(3): 153-156.
  - [5] Nauck MA, Quast DR, Wefers J, et al. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes—state-of-the-art [J]. *Mol Metab*, 2021, 46: 101-102.
  - [6] 林旋, 王俊玲, 李泰明, 等. 长效胰高血糖素样肽-1受体激动剂的研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2015, 24(15): 1735-1741.
  - [7] Wu XL. Synergistic activity of GLP-1 peptide analog XW003 and the long-lasting GIP receptor agonist XW017 in a diet induced obese mouse model [J]. *J Hepatol*, 2022, 77: S726.
  - [8] Guo W, Xu Z, Zou H, et al. Discovery of ecnoglutide—a novel, long-acting, cAMP-biased glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analog [J]. *Mol Metab*, 2023, 75: 101762.
  - [9] 杭州先为达生物科技有限公司. 先为达在美国糖尿病协会(ADA)第83届年会上公布GLP-1受体激动剂ecnoglutide的积极临床数据并宣布中国Ⅲ期临床试验完成受试者入组 [EB/OL]. (2023-06-24) [2023-11-01]. <https://www.sciwind.com.cn/detail/36/id/104.html>.
  - [10] 收稿日期: 2023-12-15      本文编辑: 任洁
- 
- (上接第5页)
- study (BRIVAFIRST) [J]. *Seizure*, 2022, 97: 37-42.
  - [33] Maschio M, Maialetti A, Mocellini C, et al. Effect of brivaracetam on efficacy and tolerability in patients with brain tumor-related epilepsy: a retrospective multicenter study [J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 813.
  - [34] Brandt C, Klein P, Badalamenti V, et al. Safety and tolerability of adjunctive brivaracetam in epilepsy: in-depth pooled analysis [J]. *Epilepsy Behav*, 2020, 103(Pt A): 106864.
  - [35] Witt JA, Elger CE, Helmstaedter C. Short-term and longer-term effects of brivaracetam on cognition and behavior in a naturalistic clinical setting—preliminary data [J]. *Seizure*, 2018, 62: 49-54.
  - [36] Rosillon D, Astruc B, Hulhoven R, et al. Effect of brivaracetam on cardiac repolarisation—a thorough QT study [J]. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(8): 2327-2337.
  - [37] Klein P, Biton V, Dilley D, et al. Safety and tolerability of adjunctive brivaracetam as intravenous infusion or bolus in patients with epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2016, 57(7): 1130-1138.
  - [38] Patel AD, Badalamenti V, Gasalla T, et al. Safety and tolerability of adjunctive brivaracetam in children with focal seizures: Interim analysis of pooled data from two open-label trials [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2020, 25: 68-76.
  - [39] Landmark CJ, Rektorli L, Burns ML, et al. Pharmacokinetic data on brivaracetam, lacosamide and perampanel during pregnancy and lactation [J]. *Epileptic Disord*, 2021, 23(2): 426-431.
  - [40] Paolini SL, Pilato M, Rajasekaran V, et al. Outcomes in three cases after brivaracetam treatment during pregnancy [J]. *Acta Neurol Scand*, 2020, 141(5): 438-441.
  - [41] Moseley BD, Otoul C, Staelens L, et al. Pharmacokinetic interaction of brivaracetam on other antiepileptic drugs in adults with focal seizures: pooled analysis of data from randomized clinical trials [J]. *Epilepsy Res*, 2019, 158: 106218.
  - [42] Yang H, Yang L, Zhong X, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling of brivaracetam and its interactions with rifampin based on CYP2C19 phenotypes [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2022, 177: 106258.
  - [43] 收稿日期: 2023-06-15      本文编辑: 任洁