

胰升血糖素样肽-1 类似物治疗糖尿病的临床研究进展*

皮 艳 综述, 谭兴容 审校(重庆市第九人民医院内分泌科 400700)

【关键词】 胰升血糖素样肽-1; 糖尿病; 进展

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.06.052 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)06-0830-04

基于胰升血糖素样肽-1(GLP-1)而开发的多种药品,具有促进胰岛素释放、延缓胃排空和降低食欲等生理作用,在降低血糖的同时不会增加体重,且可在改善胰岛细胞功能和增加胰岛素敏感性方面发挥作用,为糖尿病治疗提供新途径。

1 GLP-1 分布

GLP-1 通过与细胞表面特异性受体结合而发挥作用。GLP-1 受体在胰腺中分布于 β 细胞、 α 细胞、 δ 细胞,此外,还广泛分布于心脏、中枢神经系统、肾、肺、胃、肠、垂体以及腹部迷走神经传入纤维的神经节,产生降糖以外的多种生理作用^[1]。

2 GLP-1 类似物

由于二肽基肽酶-IV(DPP-IV)可迅速降解 GLP-1,使天然 GLP-1 体内半衰期($t_{1/2}$)不足 2 min。因此,研究重点是开发长效 GLP-1 类似物或 DPP-IV 活性抑制剂。目前开发的 GLP-1 类似物分两大类,一类以 Exendin-4 为基础结构(如艾塞那肽、利西那肽),另一类以人 GLP-1 为基础结构(如利拉鲁肽、阿必鲁肽)。

2.1 艾塞那肽(Exenatide)及其长效剂型 Exendin-4 是从赫拉毒蜥唾液腺分离得到的天然 GLP-1,人工合成的 Exendin-4 命名为艾塞那肽,商品名百泌达(Byetta),为短效剂型,需 1 天 2 次皮下注射。药代动力学研究表明,艾塞那肽皮下注射后 2 h 达到血浆峰值浓度,血浆 $t_{1/2}$ 为 3~4 h,降血糖作用超过 8 h。

为期 3 年的延长研究发现,Byetta 降低糖化血红蛋白(HbA1c)的效果良好(46%患者 HbA1c 小于 7%),显著降低空腹血糖(FPG)(平均 23.5 mg/dL)及体重(平均 5.3 kg),改善血脂代谢,三酰甘油水平降低(TG)12%,高密度脂蛋白(HDL)水平升高 24%,改善肝功能(41%患者丙氨酸氨基转氨酶降至正常)。交叉对照试验表明,Byetta 在降低 HbA1c 方面与甘精胰岛素相当;但是 Byetta 减轻体重(平均 2.3 kg),甘精胰岛素则引起体重增加(平均 1.8 kg)。此外,多项研究表明,Byetta 显著改善胰岛 β 细胞功能,增加胰岛素分泌^[2]。

Byetta 最常见的不良反应为轻到中度的胃肠道反应,治疗初期常见,随着使用时间延长而显著降低。Byetta 是否诱发胰腺炎尚有争议。28 000 例患者的大样本分析显示,与二甲双胍或磺脲类相比,Byetta 治疗患者胰腺炎发病风险没有明显升高^[3]。一些回顾性分析也得出类似结论。尽管如此,美国食品和药物管理局仍要求 Byetta 制造企业在药物说明书增加相应警告信息^[4]。

Bydureon 是艾塞那肽的长效缓释剂型,仅需每周 1 次皮下注射。Ⅲ期临床研究为 DURATION 系列研究,DURATION-1 研究显示,与短效剂型 Byetta 相比,治疗 30 周后,Bydureon 更能显著降低 HbA1c(1.5% vs. 1.9%),FPG、总胆固醇和低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)水平降低更多,对胃排空、餐后血糖等影响较小,两者降低体重作用类似(3.7 kg

vs. 3.6 kg);延长治疗至 52 周,持续应用 Bydureon 或 30 周后转为应用 Bydureon 的患者,HbA1c、收缩压、LDL-C 及总胆固醇均得到进一步降低。DURATION-5 研究得出了类似结论^[5]。

DURATION-2 研究表明,在二甲双胍治疗的基础上加用 Bydureon,降低 HbA1c 的作用优于加用西他列汀、吡格列酮(分别为-1.7% vs. -0.98%和-1.42%)^[6]。DURATION-3 研究显示,在使用最大耐受量的口服降糖药治疗 3 个月后血糖未达标的患者,加用 Bydureon 比甘精胰岛素可更有效地降低 HbA1c(-1.5% vs. -1.3%),低血糖发生率更低,且伴有体质量下降(平均-2.6 kg)^[7]。同样治疗方案延长治疗至 84 周的结果显示,Bydureon 组 HbA1c 降低幅度更大(-1.2% vs. -1.0%),达到 HbA1c $\leq$ 6.5%的患者比例更高(31.3% vs. 20.2%),减重作用得到保持(-2.1 kg vs. +2.4 kg),低血糖发生率更低(24% vs. 54%)。

DURATION-4 研究^[8]将基础治疗(饮食调节和锻炼)后血糖控制不佳的 2 型糖尿病(T2DM)患者,随机分为 Bydureon(2 mg 皮下注射,1 周 1 次)+安慰剂组、二甲双胍(2 000 mg/d)+安慰剂组、吡格列酮(45 mg/d)+安慰剂组以及西格列汀(100 mg/d)+安慰剂组,治疗 26 周,结果表明 Bydureon 在降低 HbA1c 水平上劣于吡格列酮,与二甲双胍相当,优于西格列汀,但 Bydureon 能减轻患者体质量,且不增加低血糖风险。

长达 52 周的一项研究表明,Bydureon 能够持续控制血糖,48%患者达到 HbA1c 小于 7.0%,且能降低心血管并发症发生率,改善血压及脂代谢。Cui 等^[2]研究了 Bydureon 在中国 T2DM 患者体内的药物动力学、安全性、有效性,结果显示 Bydureon 在改善血糖控制、降低体质量方面的效果良好,得到了与其他种族人群类似的研究结果。

2.2 利拉鲁肽(Liraglutide) 利拉鲁肽是人 GLP-1 的酰化物。药物代谢动力学研究显示,皮下注射利拉鲁肽后 9~12 h 可达到血浆峰值浓度,血浆 $t_{1/2}$ 为 11~15 h^[9-10]。

Ⅲ期研究(LEAD 1-5)^[11-15]对比了利拉鲁肽单药治疗以及一种或两种口服降糖药(二甲双胍、磺脲类及噻唑烷二酮类)联合治疗的效果,主要终点指标均为 HbA1c 水平。结果表明,不管是单药治疗组还是联合治疗组,HbA1c 均显著下降约 1%;与安慰剂组相比,利拉鲁肽组患者的体质量均明显减轻;利拉鲁肽 1.2 mg 或 1.8 mg 治疗组患者的收缩压均有明显降低,利拉鲁肽 1.8 mg 组的胰岛 β 细胞功能(HOMA- β 指数)改善。

DURATION-6 研究比较了利拉鲁肽(1.8 mg,每日 2 次)和艾塞那肽(2 mg,1 周 1 次)对经过最大耐受剂量的二甲双胍和(或)磺脲类降糖药治疗后血糖仍控制不佳的 T2DM 患者治疗 26 周的疗效,结果显示两组患者 HbA1c 水平下降差异无统计学意义($P>0.05$),但利拉鲁肽组有更多患者的 HbA1c 水

* 基金项目:重庆市北碚区科委科技项目(2012-27)。

平小于 7.0%；两组均无严重低血糖，利拉鲁肽组消化道不良反应更常见(5.3% vs. 2.6%)；两组不良反应发生率都随着时间推移而降低^[16]。随后进行的 14 周扩展研究将艾塞那肽组转为利拉鲁肽治疗，并和持续利拉鲁肽治疗的效果进行了比较，结果表明艾塞那肽转为利拉鲁肽治疗后，患者血糖得到进一步改善，HbA1c 下降 0.32% ($P < 0.01$)，FPG 降低 0.9 mmol/L ($P < 0.01$)，HOMA- β 指数显著上升(14.5%)。冯凭^[17]的研究表明，利拉鲁肽治疗 3 个月，患者平均 HbA1c、FBG 及餐后血糖显著降低，全天血糖谱明显改善，平均体质量下降 8 kg，无严重低血糖事件，认为利拉鲁肽在中国人群中仍是非常有效和安全的。

利拉鲁肽最常见的不良反应是恶心，随着用药时间的延长，恶心的发生率减少^[16]。利拉鲁肽导致严重低血糖事件较为少见，仅见于联合应用格列苯脲的患者。

LEAD-1-5 研究数据的综合分析表明^[17]，8.6% 的患者检出了抗利拉鲁肽抗体，LEAD-6^[18] 研究结果表明利拉鲁肽治疗 26 周后抗体生成率和抗体滴度水平均低于艾塞那肽。但上述两项研究的结果均显示抗体水平的差异对血糖及 HbA1c 控制并无显著影响。

2.3 利西那肽(Lixisenatide) 利西那肽是通过 Exendin-4 的 C 端赖氨酸残基修饰而合成的 GLP-1 类似物，研究表明仅需每日 1 次皮下注射即可有效控制血糖^[19]。

GetGoal-Mono 研究将利西那肽用于未接受过降血糖治疗的 T2DM 患者，结果显示，与安慰剂组相比，两组利西那肽剂量调整组 HbA1c 水平均明显低于安慰剂组，达到小于 6.5% 或 7.0% 的患者比例也显著高于安慰剂组 ($P < 0.05$)；症状性低血糖发生率差异无统计学意义(在利西那肽和安慰剂组中分别为 1.7% 和 1.6%， $P > 0.05$)；严重不良事件数量显著低于安慰剂组(利西那肽治疗组仅发生 1 例，安慰剂组现 5 例， $P < 0.05$)^[20]。GetGoal-L-Asia 研究显示治疗 24 周后，利西那肽组 HbA1c 水平较安慰剂组降低 0.88%，达到小于 7.0% (35.6% vs. 5.2%) 或小于、等于 6.5% 的患者比例(17.8% vs. 1.3%) 均显著提高；餐后 2 h 血糖和血糖波动幅度、平均 7 点自测血糖及 FPG 水平均显著改善；患者对利西那肽的耐受性与安慰剂相当，严重不良事件发生风险无明显差异，但利西那肽组中因不良反应停药者的比例高于安慰剂组(9.1% vs. 3.2%)，以胃肠道不适为主；无严重低血糖的发生^[21]。

GetGoal-X 研究比较了利西那肽(20 μ g，皮下注射，1 日 1 次)和 Byetta(10 μ g，皮下注射，1 日 2 次)用于二甲双胍未能充分控制 T2DM 患者的疗效和安全性，结果表明，两者降低 HbA1c 的效果(-0.79% vs. -0.96%)、HbA1c 小于 7.0% 的比例以及改善 FPG 的效果相当，均可导致体质量下降，不良事件发生率相当(2.8% vs. 2.2%)，利西那肽症状性低血糖发生率显著低于 Byetta。GetGoal-M 研究分析了利西那肽(20 μ g，皮下注射，一日一次，早上或晚上注射)用于二甲双胍未能充分控制的 T2DM 患者的疗效和安全性，结果表明，与安慰剂相比，利西那肽 20 μ g 早上或者晚上注射一次能够显著降低 HbA1c，分别为(-0.9% vs. -0.4%，-0.8% vs. -0.4%， $P < 0.05$)，体质量的下降程度差异无统计学意义，不良事件发生率无统计学差异(69.4% vs. 60.0%， $P > 0.05$)，症状性低血糖发生率显著高于安慰剂组，但无严重低血糖事件的发生^[22]。

2.4 其他 GLP-1 类似物 已完成的 3 项阿必鲁肽(Albiglutide) III 期临床试验结果显示，阿必鲁肽降低 HbA1c 的疗效逊于利拉鲁肽，与吡格列酮相当，优于西格列汀以及格列苯脲，但胃肠道事件发生比例更高。此外，还有多种 GLP-1 类似物处于临床前期研究中，如艾塞那肽超长长效剂型 VRS-859(exenati-

de-XTEN)、NN-9535(semaglutide)及 LY2428757 等。

3 小 结

GLP-1 类似物治疗糖尿病的有效性已得到临床研究证实，目前，美国内分泌医师协会(AACE)将已上市的 DPP-IV 抑制剂、GLP-1 类似物列为一线备选药物。但是，其安全性，如诱发胰腺炎、肝肾损害、致癌性等，及在特殊群体中的应用，如肝肾损耗患者、高龄患者、孕妇，还需更大样本、持续时间更长的随机对照临床试验加以证实。

参考文献

- [1] Nauck MA. Unraveling the science of incretinbiology[J]. Eur J Intern Med, 2009, 122(6 Suppl): S3-S10.
- [2] Cui YM, Guo XH, Zhang DM, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of single- and multiple-dose exenatide once weekly in chinese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Diabetes, 2013, 5(2): 127-135.
- [3] Ayoub WA, Kumar AA, Naguib HS, et al. Exenatide-induced acute pancreatitis[J]. Endocr Pract, 2010, 16(1): 80-83.
- [4] Buse JB, Drucker DJ, Taylor KL, et al. DURATION-1: exenatide once weekly produces sustained glycemic control and weight loss over 52 weeks[J]. Diabetes Care, 2010, 33(6): 1255-1261.
- [5] Blevins T, Pullman J, Malloy J, et al. DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(5): 1301-1310.
- [6] Bergenstal RM, Wysham C, Macconell L, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial[J]. Lancet, 2010, 376(9739): 431-439.
- [7] Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial[J]. Lancet, 2010, 375(9733): 2234-2243.
- [8] Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes (DURATION-4): a 26-week double-blind study[J]. Diabetes Care, 2012, 35(2): 252-258.
- [9] Bergenstal RM, Li Y, Porter TK, et al. Exenatide once weekly improved glycaemic control, cardiometabolic risk factors and a composite index of an HbA1c < 7%, without weight gain or hypoglycaemia, over 52 weeks[J]. Diabetes Obes Metab, 2013, 15(3): 264-271.
- [10] Marre M, Shaw J, Brandle M, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU) [J]. Diabet Med, 2009, 26(3): 268-278.
- [11] Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Efficacy and

safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes; the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(1): 84-90.

[12] Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Long-term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes; 2-year results from the LEAD-2 study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(3): 204-212.

[13] Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial[J]. *Lancet*, 2009, 373(9662): 473-481.

[14] Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD)[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(7): 1224-1230.

[15] Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial[J]. *Diabetologia*, 2009, 52(10): 2046-2055.

[16] Buse JB, Nauck M, Forst T, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study[J]. *Lancet*, 2013, 381(9861): 117-124.

[17] 冯凭. 利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病的多中心临床研究[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2012, 32(4): 217-222.

[18] Buse JB, 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.

[19] Kapitza C, Forst T, Coester HV, et al. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(7): 642-649.

[20] Fonseca VA, Alvarado-Ruiz R, Raccach D, et al. Efficacy and safety of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes (GetGoal-Mono)[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(6): 1225-1231.

[21] Seino Y, Min KW, Niemoeller E, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia)[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14(10): 910-917.

[22] Schellenberger V, Wang CW, Geething NC, et al. A recombinant polypeptide extends the in vivo half-life of peptides and proteins in a tunable manner[J]. *Nat Biotechnol*, 2009, 27(12): 1186-1190.

(收稿日期: 2013-08-19 修回日期: 2013-11-04)

(上接第 829 页)

及氧化过程,而糖基化终末产物又推动了动脉粥样硬化的发展^[6]。另一方面冠心病又是导致糖尿病患者死亡的一个重要原因,所以控制血糖,监测血脂水平,对减少心血管事件的发生有重要意义。冠心病合并糖尿病患者冠状动脉病变严重^[7],脂质修饰(氧化和糖化)是冠心病合并糖尿病的危险因素^[8]。本研究结果显示,冠心病合并糖尿病组和单纯 2 型糖尿病组患者的 HDL-C、Apo A1 水平与健康对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。这是因为 Apo A1 是 HDL-C 的主要载脂蛋白成分, Apo A1 和 HDL-C 能够对动脉粥样硬化病灶的发展有抑制作用。Apo B 是 LDL-C 的主要载脂蛋白的成分,能够促进冠心病的形成,当血浆 LDL-C 在 1.9 mmol/L 以下时,动脉粥样硬化斑块的进展也会停止。检测 Apo A1 和 Apo B 对冠心病的预防以及高脂血症的早期诊断具有重要价值^[9]。

糖尿病患者应预防和控制高血糖,高血脂,高血压,这是有效控制冠心病发病率的方法^[10],而冠心病是导致糖尿病患者死亡的一个重要原因,血脂 6 项(TC、TG、HDL-C、Apo A1、LDL-C、Apo B)检测对冠心病合并糖尿病的病情有重要的参考价值。加大血脂 6 项的检测,配合其他的辅助检查,可及早发现冠心病合并糖尿病患者,对改善患者结局有重要意义。改变患者不良的生活方式,注意调节饮食和药物辅助治疗,定期配合医生检查,可有效预防冠心病的发生。

参考文献

[1] 赵晓娟. 2 型糖尿病的降脂治疗策略与评价[J]. *中国实用*

内科杂志, 2004, 24(3): 136-138.

[2] 毛林浩, 蓝光军. 2 型糖尿病住院患者死因分析[J]. *广东医学*, 2011(12): 1592-1594.

[3] 孙丽, 李志. 糖尿病合并血管病变患者血液流变学指标分析[J]. *实用医技杂志*, 2009, 16(3): 218.

[4] 杨立勇, 刘东晖. II 型糖尿病并发脑梗塞与高胰岛素血症的关系探讨[J]. *中国糖尿病杂志*, 1998, 6(3): 154-156.

[5] 钱荣立. 糖尿病与心肌梗塞[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 1993, 23(4): 52-53.

[6] 李亚霞. 冠心病合并糖尿病患者的血脂检验分析[J]. *中国社区医师: 医学专业*, 2012, 14(28): 238.

[7] 叶新华, 沈默宇, 杜云峰, 等. 冠心病合并 2 型糖尿病患者冠状动脉的 CT 特点[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(24): 5376-5378.

[8] 李贵星, 贺勇, 吕瑞雪, 等. 糖尿病患者血清糖化低密度脂蛋白水平研究[J]. *检验医学*, 2010, 25(8): 588-591.

[9] 傅慧平. 糖尿病血脂异常对冠心病的影响分析[J]. *赣南医学院学报*, 2009, 29(2): 252.

[10] 尤巧英, 朱麒麟, 斯徐伟, 等. 2 型糖尿病合并冠心病危险因素的分析[J]. *辽宁实用糖尿病杂志*, 2004, 12(3): 25-27.