



我国GLP-1受体激动剂治疗糖尿病的临床与基础研究

刘珺玲, 魏蕊, 洪天配*

北京大学第三医院内分泌科, 北京 100191

* 联系人, E-mail: tpho66@bjmu.edu.cn

收稿日期: 2018-02-06; 接受日期: 2018-03-30; 网络版发表日期: 2018-05-31

国家重点研发项目(批准号: 2016YFA0100501)和国家自然科学基金(批准号: 81570692, 81770768, 91749101)资助

摘要 胰高糖素样肽1 (GLP-1)受体激动剂是治疗糖尿病的一类新型药物, 不仅具有降低血糖、减轻体重、降低血压、改善血脂谱等有益代谢效应, 而且对心血管、肾脏、大脑等器官或组织也具有保护作用. 近年来, 我国学者在GLP-1受体激动剂治疗糖尿病的临床与基础研究成果颇丰, 本文将对我国在该领域中的相关研究进展进行介绍.

关键词 糖尿病, 胰高糖素样肽-1, 治疗学

糖尿病在全球范围内呈快速流行趋势. 2013年全国流行病学调查显示, 我国成人中糖尿病患病率为10.9%, 糖尿病前期患病率则高达35.7%^[1]. 胰高糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)是一种由肠道L细胞分泌的肠促胰岛素, 可葡萄糖依赖性促进胰岛 β 细胞的胰岛素分泌, 抑制胰岛 α 细胞的胰高糖素分泌, 抑制摄食, 延缓胃排空. 此外, GLP-1对心血管、肾脏、大脑等器官或组织具有保护作用^[2]. 天然GLP-1可被二肽基肽酶4 (dipeptidyl-peptidase 4, DPP-4)快速降解而灭活, 半衰期仅为1~2 min, 故其临床应用价值有限. GLP-1受体激动剂(GLP-1 receptor agonist, GLP-1RA)因改变部分氨基酸序列, 故可免受DPP-4的快速降解. 目前已在国内外上市的GLP-1RA包括艾塞那肽、利拉鲁肽、利司那肽、艾塞那肽周制剂、度拉唐肽、阿必鲁肽、索马

鲁肽等, 在国内获准上市者有艾塞那肽、利拉鲁肽、利司那肽、艾塞那肽周制剂、贝那鲁肽(重组人GLP-1注射液)等. DPP-4抑制剂可阻止GLP-1被快速降解, 从而升高内源性GLP-1水平. 目前已在我国上市DPP-4抑制剂包括西格列汀、维格列汀、沙格列汀、阿格列汀及利格列汀. 近年来, 我国学者在GLP-1RA治疗糖尿病领域取得了大量研究成果. 本文对我国GLP-1RA治疗糖尿病的临床与基础研究进展进行介绍.

1 GLP-1RA对糖尿病患者代谢控制的综合益处

1.1 对2型糖尿病患者代谢指标的影响

CONFIDENCE研究是一项在我国开展的多中

引用格式: 刘珺玲, 魏蕊, 洪天配. 我国GLP-1受体激动剂治疗糖尿病的临床与基础研究. 中国科学: 生命科学, 2018, 48: 917-925

Liu J L, Wei R, Hong T P. Clinical and basic studies of GLP-1 receptor agonists for the treatment of diabetes in China (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2018, 48: 917-925, doi: [10.1360/N052018-00030](https://doi.org/10.1360/N052018-00030)

心、随机、平行对照临床试验,旨在比较艾塞那肽、胰岛素或吡格列酮治疗新诊断2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的降糖疗效,该研究共入选416例新诊断T2DM患者,干预48周。结果显示,与胰岛素或吡格列酮组相比,艾塞那肽组糖化血红蛋白(HbA1c)自基线降幅更大,艾塞那肽、胰岛素及吡格列酮的平均降幅分别为1.8%、1.7%及1.5%,且体重、腰围、血压、血脂谱等指标的改善也更显著^[3]。

在一项多中心、随机、开放标签、平行对照的临床试验中,入选368例二甲双胍单药治疗血糖控制不佳的T2DM患者,按照1:1随机分为两组,分别添加利拉鲁肽或西格列汀治疗26周。结果显示,利拉鲁肽组和西格列汀组HbA1c自基线降幅分别为1.65%和0.98%,HbA1c<7%的达标率分别为76.5%和52.6%,均为利拉鲁肽组优于西格列汀组,并且利拉鲁肽组体重减轻更显著^[4]。

一项单中心临床研究将63例新诊断T2DM患者随机分为两组,分别给予利拉鲁肽或中性鱼精蛋白锌胰岛素治疗12周,比较两组患者的血糖波动。结果显示,两组HbA1c降幅相似,但利拉鲁肽组动态血糖监测可见血糖波动更小、低血糖发生率更低^[5]。另一项单中心临床研究将84例胰岛素治疗血糖控制不佳且伴有腹型肥胖的T2DM患者随机分为两组,分别给予利拉鲁肽(0.6 mg/天起始,1周后增至1.2 mg/天)联合胰岛素治疗或单用胰岛素治疗。结果显示,治疗12周后,两组HbA1c降幅未见显著差异,但联合治疗组体重和腰围显著降低,低血糖事件更少,胰岛素治疗剂量更小^[6]。

1.2 对2型糖尿病患者血浆脂肪因子水平的影响

研究显示,在T2DM患者中,利拉鲁肽治疗可升高血浆脂联素^[7]、网膜素-1^[8]、分泌型卷曲相关蛋白^[9]等代谢有益脂肪因子水平,降低血浆抵抗素等代谢有害脂肪因子水平^[7]。上述结果提示,GLP-1RA可能通过影响脂肪因子水平从而参与糖脂代谢的调控。

1.3 2型糖尿病患者中GLP-1RA治疗的药物经济学评价

我国学者对口服降糖药(oral antidiabetic drug, OAD)治疗血糖控制不佳的T2DM患者添加每日1次甘精胰岛素或每日2次艾塞那肽两种注射治疗方案进行了成本-效益分析。结果显示,与添加甘精胰岛素治疗

组相比,添加艾塞那肽治疗组可增加1.88质量调整生命年(quality-adjusted life years, QALYs),节省成本114593元(相当于节省成本61078元/QALY)^[10]。上述结果提示,在OAD治疗血糖控制不佳的中国T2DM患者中,与添加甘精胰岛素治疗相比,添加艾塞那肽治疗或许是一种成本-效益更好的方案。

1.4 对1型糖尿病患者代谢指标的影响

近期,一项单中心临床研究在1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)患者中探讨艾塞那肽联合胰岛素治疗对血糖波动的影响,该研究共入选30例T1DM患者,随机分为艾塞那肽(5 μg, 每日2次)+胰岛素联合治疗或单用胰岛素治疗两组,在治疗前和治疗4周后使用动态血糖监测评估血糖波动。结果显示,研究结束时,与单用胰岛素治疗组相比,联合治疗组平均血糖波动幅度和血糖变异系数均显著减少,且体重和胰岛素剂量也显著下降^[11]。

总之,对于T2DM患者而言,无论作为单药治疗或联合治疗,GLP-1RA均可显著改善代谢控制水平,不仅具有良好的降糖疗效,而且还具有减少血糖波动、低血糖风险小、减轻体重、降低血压、改善血脂谱等方面的代谢益处。对于T1DM患者而言,在应用胰岛素治疗的基础上,联合GLP-1RA治疗具有减少血糖波动、降低胰岛素用量等益处。不过,GLP-1RA尚未被批准用于治疗T1DM患者。

2 GLP-1RA对胰岛β细胞功能和存活的影响

一项横断面研究对531例受试者进行口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT),并根据糖耐量状态进行分组。结果显示,与单纯的空腹血糖受损(impaired fasting glucose, IFG)组或葡萄糖耐量受损(impaired glucose tolerance, IGT)组相比,IFG+IGT组及新诊断T2DM组的空腹和OGTT负荷后2 h血清GLP-1水平均显著下降,且GLP-1水平与稳态模型评估的胰岛β细胞功能指数(homeostasis model assessment-β, HOMA-β)呈正相关^[12]。上述结果提示,内源性GLP-1分泌受损与β细胞功能障碍之间密切相关。

CONFIDENCE研究的二级终点比较了艾塞那肽、胰岛素或吡格列酮单药治疗对新诊断T2DM患者

胰岛β细胞功能的影响. 结果显示, 与基线相比, 3组均可改善β细胞功能, 但艾塞那肽组β细胞功能改善最突出, 且在改善急性胰岛素分泌反应(acute insulin response, AIR)和处置指数(disposition index, DI)方面更显著^[3]. 在一项单中心临床研究中, 将39例新诊断T2DM患者随机分为持续皮下胰岛素输注(continuous subcutaneous insulin infusion, CSII)治疗和利拉鲁肽联合CSII治疗两组, 利拉鲁肽剂量为0.6 mg/天, 血糖达标(空腹血糖<6 mmol/L, 餐后血糖<8 mmol/L)后继续用CSII治疗14天, 停用CSII后, 利拉鲁肽剂量增至1.2 mg/天, 直到治疗12周结束. 结果显示, 与单纯CSII组相比, 利拉鲁肽联合CSII组血糖达标更快, 精准反映β细胞功能的AIR改善更明显, 提示利拉鲁肽联合短期CSII治疗在快速控制血糖的同时可进一步改善β细胞功能, 但在停止利拉鲁肽治疗后上述β细胞功能改善效应消失^[13]. 这与国外学者的研究结论相似, Bunck等人^[14]的研究发现, 在二甲双胍单药控制不佳的T2DM患者中, 与添加甘精胰岛素治疗相比, 添加艾塞那肽治疗在改善β细胞功能方面具有更好的效果; 干预1年结束时, 停药4周后β细胞功能改善作用消失^[14]. 然而, 经过延长期干预累计达3年时, 艾塞那肽治疗组在停药4周后仍可维持β细胞功能改善, 而甘精胰岛素治疗组则未见相似的效应^[15]. 因此, GLP-1RA对人体β细胞功能的保护效应似乎需要较长时间的治疗才能显现.

配对盒因子6 (paired-box gene 6, Pax6)是一个重要的转录因子, 其在眼睛、胰腺、大脑等器官的发育中具有重要作用. 在Pax6基因杂合突变的无虹膜患者和小眼睛表型小鼠(*Mus musculus*)中, 普遍存在着糖代谢异常, 还可见血中胰岛素原/胰岛素比值升高、活性GLP-1水平降低. 研究显示, 突变的Pax6无法激活激素原转化酶(prohormone convertase, PC) 1/3编码基因的转录, 从而使胰岛素原剪切为成熟胰岛素、胰高糖素原剪切为GLP-1的过程发生障碍. 因此, 胰岛素原剪切障碍和活性GLP-1水平降低是Pax6基因突变个体发生糖代谢异常的重要机制^[16-18]. 在高脂喂养的Pax6基因杂合突变小鼠和db/db小鼠这两种T2DM模型中给予利拉鲁肽治疗2周, 结果显示, 与对照组相比, 利拉鲁肽治疗可显著降低血糖水平、改善早时相胰岛素分泌, 并且上调胰岛中PC1/3和PC2的表达水平, 促进胰岛素原剪切, 降低血浆胰岛素原/胰岛素比值; 在小鼠胰岛β细胞系Min6细胞和原代小鼠胰岛中, 利拉鲁肽通过激

活β细胞上的GLP-1受体及其下游的cAMP/PKA信号通路, 从而上调PC1/3和PC2的表达, 降低胰岛素原/胰岛素比值^[19]. 该研究首次阐明了GLP-1RA促进胰岛素原向胰岛素转化的作用及其分子机制, 证实GLP-1信号在维持成熟β细胞功能中具有重要作用, 为GLP-1药物在T2DM治疗中可直接改善β细胞功能提供了新的证据.

另一方面, 在原代大鼠(*Rattus norvegicus*)胰岛的离体实验中, GLP-1可通过激活PKC信号通路, 抑制β细胞凋亡, 促进β细胞存活^[20]. 在胆固醇诱导小鼠β细胞系βTC-6细胞的脂毒性损伤模型中, 利拉鲁肽可通过恢复mTOR信号通路活性, 从而抑制β细胞凋亡^[21]. 因此, GLP-1不仅可改善β细胞功能, 还可促进β细胞存活.

3 GLP-1RA对胰腺癌细胞生物学行为的影响

2011年, 一项基于美国食品与药品监督管理局不良事件报告系统数据库的观察性研究显示, 在西格列汀和艾塞那肽治疗人群中, 胰腺炎风险分别是其他降糖药物治疗人群的6.7和10.7倍, 胰腺癌风险分别为2.7和2.9倍^[22]. 因此, GLP-1药物治疗的胰腺安全性引起了广泛讨论. 然而, 有关GLP-1药物对人类胰腺癌细胞的直接作用, 迄今报道相对较少.

胰腺癌患者随访队列的临床病理学研究显示, GLP-1受体在胰腺癌组织中的表达水平低于癌旁胰腺组织, 并且GLP-1受体表达下调与患者不良临床结局相关, 表现为肿瘤平均直径更大、肿瘤分期更晚、淋巴结转移机会更多、生存时间更短, 提示GLP-1受体信号似乎是一种保护性因素^[23]. 在人胰腺癌细胞系中进行的离体实验显示, 利拉鲁肽通过激活人胰腺癌细胞GLP-1受体, 抑制癌细胞的增殖、侵袭和迁移, 促进其凋亡, 且该效应是PI3K/Akt和MEK/Erk1/2信号通路介导的. 此外, 在人胰腺癌细胞系的裸鼠种植瘤模型的体内实验中, 利拉鲁肽也具有上述抑制癌细胞生长的作用^[23,24]. 最近, 一项meta分析入选33个治疗和随访>52周、比较GLP-1药物(GLP-1RA或DPP-4抑制剂)与对照组(安慰剂或其他降糖药物)的随机对照试验(包括6个大型的心血管结局研究). 结果显示, 在T2DM患者中, 与对照组相比, GLP-1药物组的胰腺癌风险未见

显著增加; 相反, 在治疗和随访 ≥ 104 周的亚组中, GLP-1药物治疗与胰腺癌风险降低存在相关性^[25]。因此, GLP-1药物对于胰腺癌进展并无促进作用, 甚至还可能具有抑制作用。

4 GLP-1RA对肝脏、脂肪及骨代谢的影响

4.1 对肝脏的影响

在高脂喂养诱发的非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)小鼠模型和游离脂肪酸诱导的人肝细胞系L-O2细胞脂肪变性的体外模型中, 利拉鲁肽干预可通过AMPK/mTOR信号通路介导肝细胞自噬, 减少肝细胞的脂质沉积, 从而改善NAFLD^[26]。在大鼠体内实验中, 十二指肠内输注GLP-1RA可激活PKC- δ 依赖性的神经环路, 通过肠道-大脑-肝脏轴进行调节, 从而减少肝糖输出^[27]。在高脂喂养诱导的 db/db 小鼠T2DM模型和C57BL/6J小鼠肥胖模型中, 利拉鲁肽治疗12周可上调肝脏腺苷酸环化酶3表达水平, 减轻体重, 改善胰岛素抵抗^[28]。在高脂喂养诱导的胰岛素抵抗大鼠中, 利拉鲁肽可下调肝脏趋化素(chemerin)表达, 抑制肝脏内质网应激, 改善胰岛素抵抗^[29]。此外, 在人肝细胞系HepG2细胞中, GLP-1通过下调miR-23a水平以诱导线粒体保护基因PGC-1 α 表达, 并且通过上调解偶联蛋白2的表达, 进而抑制肝细胞凋亡^[30]。总之, GLP-1RA可减少肝脏脂质沉积, 抑制肝糖输出, 抑制肝脏内质网应激, 改善肝脏胰岛素抵抗, 抑制肝细胞凋亡。

4.2 对脂肪组织的影响

在 db/db 小鼠和 ob/ob 小鼠中, 利拉鲁肽治疗均可抑制内脏脂肪中脂肪生成基因的表达, 进而降低体重^[31,32]。在高脂喂养的肥胖小鼠中, 艾塞那肽可呈SIRT1依赖性方式促进白色脂肪棕色化, 促进脂肪的分解和氧化, 从而降低体重^[33]。此外, 在离体实验中, 利拉鲁肽可促进3T3-L1前体脂肪细胞的分化^[32-34]。因此, GLP-1RA改善体脂分布和减轻体重可能涉及多个不同的机制。

4.3 对骨代谢的影响

在自发糖尿病模型GK (Goto-Kakizaki)大鼠中, 与对照组相比, 利拉鲁肽皮下注射4周后, 可增加股骨和

腰椎的骨密度, 改善微结构异常, 这可能与促进骨形成有关^[35]。同样, 在卵巢切除的非糖尿病大鼠中, 利拉鲁肽治疗2个月后, 也具有促进骨形成的效应^[36]。在小鼠前成骨细胞系MC3T3-E1细胞的体外实验中, 利拉鲁肽可直接作用于成骨细胞上的GLP-1受体, 激活下游信号通路, 促进成骨细胞的增殖和分化, 上调各阶段成骨细胞的骨形成标志物表达, 促进成骨细胞的矿化^[37]。然而, 另有研究显示, 在MC3T3-E1细胞中, 利拉鲁肽可通过AMPK/mTOR信号通路, 削弱成骨细胞的分化^[38]。因此, GLP-1RA对骨代谢的影响尚不十分清楚, 有待进一步深入研究。

5 GLP-1RA对心血管的保护作用

利拉鲁肽在糖尿病患者中的心血管结局评价(LEADER)研究是一项大型心血管结局研究, 该研究共入选9340例伴有心血管病史或危险因素T2DM患者, 一级终点为心血管死亡、非致死性心肌梗死或非致死性卒中的复合终点。结果显示, 与安慰剂组相比, 利拉鲁肽组一级终点的风险显著降低13%, 心血管死亡的风险显著降低22%^[39]。上述结果提示, 该GLP-1RA对心血管具有保护作用。

5.1 对血管的保护作用

血管内皮功能障碍是动脉粥样硬化的起始和关键环节。一项临床研究入选31例新诊断T2DM患者, 随机分为两组, 对照组仅给予生活方式干预, 艾塞那肽组在生活方式干预的基础上给予艾塞那肽治疗, 干预12周后, 采用彩色多普勒超声波检查评估患者的冠状动脉血流储备, 并检测可溶性细胞间黏附分子1(soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)、可溶性血管细胞黏附分子1(soluble vascular cell adhesion molecule-1, sVCAM-1)等内皮功能障碍相关炎症因子。结果显示, 艾塞那肽可显著增加冠状动脉血流储备, 降低血清sICAM-1和sVCAM-1水平, 提示艾塞那肽可改善T2DM患者的冠状动脉内皮功能^[40]。

在同型半胱氨酸诱导人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)损伤的体外模型中, 艾塞那肽可改善内皮细胞的功能障碍和炎症反应, 且该效应是GLP-1受体依赖性的^[40]。在波动性高糖诱导HUVEC损伤的体外模型中, 利拉鲁肽可减轻内皮

细胞的氧化应激和细胞凋亡^[41]. 在棕榈酸诱导HUVEC脂毒性损伤的体外模型中, 低浓度的二甲双胍和利拉鲁肽联合干预对于改善内皮细胞功能障碍具有协同作用, 且该协同保护作用是通过二甲双胍上调内皮细胞GLP-1受体表达水平和PKA磷酸化来实现的. 动物实验证实, 在高脂喂养的*ApoE*^{-/-}小鼠中, 小剂量的二甲双胍和利拉鲁肽联合治疗对主动脉内皮依赖性舒张功能受损同样也具有协同保护效应^[42]. 因此, 二甲双胍和利拉鲁肽联合治疗不仅可改善T2DM患者的代谢控制, 还可降低患者的心血管疾病风险.

在棕榈酸诱导HUVEC脂毒性损伤的体外模型中, 棕榈酸可削弱内皮细胞的血管生成能力, 而利拉鲁肽则可使内皮细胞的血管生成能力恢复正常, 从而促进血运重建, 且该效应是PI3K/Akt-FoxO1信号通路所介导的^[43].

总之, GLP-1RA (利拉鲁肽和艾塞那肽)在T2DM患者和动物模型中可改善血管内皮功能, 并且在HUVEC的多种体外损伤模型中可抑制内皮细胞的氧化应激、炎症反应、细胞凋亡等, 从而发挥血管保护作用.

5.2 对心脏的保护作用

既往国外研究显示, 在急性ST段抬高性心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者中, 艾塞那肽治疗可改善心功能, 防止缺血-再灌注损伤的发生^[44,45]. 有鉴于此, 解放军总医院心内科开展了一项单中心临床试验, 探索利拉鲁肽在接受经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗的STEMI患者中的干预效果. 该研究入选96例STEMI患者, 随机分为安慰剂和利拉鲁肽两组, 急诊PCI术前30 min分别给予安慰剂或利拉鲁肽(1.8 mg)单次皮下注射, 术后继续给予安慰剂或利拉鲁肽(0.6 mg×2天, 1.2 mg×2天, 1.8 mg×3天)治疗7天. 结果显示, 与安慰剂组相比, 利拉鲁肽组心肌挽救指数显著增加, 梗死面积显著缩小^[46]. 此外, 利拉鲁肽组左心室射血分数也可见增高^[47]. 随后, 该团队在非ST段抬高性心肌梗死患者中开展了另一项研究, 入选90例患者, 按照1:1随机分为两组, 分别给予安慰剂或利拉鲁肽(0.6 mg×2天, 1.2 mg×2天, 1.8 mg×3天)治疗7天, 急诊PCI后3个月评估左心室功能. 结果显示, 与安慰剂组相比, 利拉鲁肽组左心室射血分数显著增高^[48]. 上述研究

表明, 在急性心肌梗死患者中, 利拉鲁肽可挽救濒死心肌, 改善左心室功能.

国外一项在心肌梗死小鼠模型中进行的研究支持上述临床研究结论. 在冠状动脉左前降支结扎的心肌梗死小鼠模型中, 造模前给予利拉鲁肽预处理7天可显著缩小心肌梗死面积, 减少心脏破裂的发生率, 增加心输出量, 提高模型动物的生存率^[49]. 同样, 体外研究也显示, 在晚期氧化蛋白产物和棕榈酸诱导的心肌细胞损伤模型中, GLP-1均可抑制心肌细胞凋亡, 改善心肌细胞存活^[50,51].

总之, 在急性心肌梗死患者中, GLP-1RA可减轻缺血-再灌注损伤、挽救濒死心肌、缩小梗死面积、改善左心室功能, 这可能与其对心肌细胞的直接保护作用有关.

6 GLP-1RA对其他器官的保护作用

6.1 对肾脏的保护作用

糖尿病肾脏病(diabetic kidney disease, DKD)是最重要的糖尿病慢性并发症之一. 肾小管上皮细胞凋亡与再生之间的平衡对于DKD发生和发展至关重要. 人肾小管上皮细胞系HK-2细胞在高糖(40 mmol/L葡萄糖)培养基中孵育72 h后, 细胞活力降低、凋亡细胞增多、自噬溶酶体体积聚、GLP-1受体表达水平下调; 在该细胞损伤模型中, 利拉鲁肽可使细胞活力增高、凋亡细胞减少、细胞自噬标志物的表达水平下调、GLP-1受体表达水平上调^[52]. 上述结果提示, 利拉鲁肽可能延缓DKD的发生和发展.

6.2 对大脑的保护作用

在β淀粉样蛋白诱导的阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)小鼠模型中, 利拉鲁肽皮下注射8周可通过下调tau蛋白磷酸化, 从而改善认知功能受损^[53]. 在β淀粉样蛋白诱导的AD大鼠模型中, 预先给予艾塞那肽治疗可防止空间学习能力和记忆力的受损^[54]. 在人神经母细胞瘤细胞系SH-SY5Y细胞的体外实验中, 利拉鲁肽可通过激活PI3K/Akt信号通路, 缓解β淀粉样蛋白诱导的神经毒性^[55]. 在*db/db*小鼠中, 与胰岛素治疗相比, 利拉鲁肽治疗8周可抑制增龄所致的tau蛋白磷酸化, 从而发挥神经保护效应^[56]. 在1-甲基-4-苯基-

1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)诱导的帕金森病小鼠模型中, 利司那肽或利拉鲁肽治疗14天均具有神经保护效应^[57]。此外, 在急性脑缺血-再灌注损伤的糖尿病模型大鼠中, 预先给予人重组GLP-1治疗14天, 可降低血糖水平, 改善神经功能评分, 缩小脑梗死体积, 降低血中脑损伤标志物的水平^[58]。上述研究表明, 在AD、帕金森症、急性脑缺血-再灌注损伤等脑损伤模型动物中, GLP-1RA具有神经保护效应。

6.3 对肺脏的保护作用

研究显示, 利拉鲁肽可减轻脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤^[59]。此外, 在哮喘模型小鼠中, 利拉鲁肽可通过激活PKA信号通路, 使NF- κ B失活, 从而缓解气道的炎症反应和黏液分泌增多^[60]。

7 新型GLP-1RA的研发

现有的GLP-1RA虽然具有良好的代谢益处和器官保护作用, 但频繁注射给药对于患者的长期治疗存在诸多不便。若能延长给药间隔或改进给药方式, 将显著提高用药的方便性和患者的依从性。通过对GLP-1肽链不同位点进行修饰, 可开发新型GLP-1RA。采用基因重组技术在GLP-1的C末端连接一个半胱氨酸可制备一种新型GLP-1RA, 其能够与白蛋白结合, 从而避免被DPP-4快速降解。与天然GLP-1相比, 其在葡萄糖耐量试验的小鼠中升高胰岛素水平和降低血糖水平

的作用更强。该新型GLP-1RA注射后的降糖作用可维持6~7 h, 而天然GLP-1则仅维持0.5~1 h^[61]。GLP-1-IgG2 σ -Fc是另一种新型GLP-1RA, 其在猕猴(*Macaca mulatta*)体内的半衰期平均可达57.1 h; 在KKA_y糖尿病模型小鼠中, 单次腹腔注射该GLP-1RA (1 mg/kg)可维持降糖效果达5天^[62]。另有研究显示, 与未修饰的艾塞那肽相比, 聚乙二醇化的艾塞那肽在心肌梗死小鼠模型中具有更强的心脏保护效应^[63]。此外, 5 α olGLP-HV融合肽是一种有效的口服GLP-1RA, 其不仅在小剂量链脲佐菌素联合高脂喂养的T2DM模型小鼠中可改善血糖等代谢指标, 而且在血栓形成模型小鼠中可缩短血栓的长度^[64]。总之, 上述新型GLP-1RA在稳定性、方便性、有效性、作用时间、器官保护等方面似乎各自具有一定的优势, 期待这些新型GLP-1RA最终能够从基础研究走向临床应用。

8 小结与展望

综上所述, 我国学者在GLP-1RA临床与基础研究中已取得了丰硕的成果。研究显示, GLP-1RA除具有改善代谢的益处外, 对胰腺、肝脏、脂肪等多个代谢相关器官或组织也具有重要的调节作用, 并且对心血管、大脑、肾脏等器官或组织具有保护作用。值得关注的是, 我国学者2017年取得了原创性研究成果, 首次阐明了GLP-1受体的三维结构^[65], 这为采用小分子化合物筛选策略研发口服(非肽类)的新型GLP-1RA奠定了坚实基础。

参考文献

- 1 Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013. *JAMA*, 2017, 317: 2515
- 2 Campbell J E, Drucker D J. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab*, 2013, 17: 819–837
- 3 Xu W, Bi Y, Sun Z, et al. Comparison of the effects on glycaemic control and β -cell function in newly diagnosed type 2 diabetes patients of treatment with exenatide, insulin or pioglitazone: a multicentre randomized parallel-group trial (the CONFIDENCE study). *J Intern Med*, 2015, 277: 137–150
- 4 Zang L, Liu Y, Geng J, et al. Efficacy and safety of liraglutide versus sitagliptin, both in combination with metformin, in Chinese patients with type 2 diabetes: a 26-week, open-label, randomized, active comparator clinical trial. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18: 803–811
- 5 Ma Z, Chen R, Liu Y, et al. Effect of liraglutide vs. NPH in combination with metformin on blood glucose fluctuations assessed using continuous glucose monitoring in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2015, 53: 933–939
- 6 Li C, Li J, Zhang Q, et al. Efficacy and safety comparison between liraglutide as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase in Chinese subjects with poorly controlled type 2 diabetes and abdominal obesity. *Cardiovasc Diabetol*, 2012, 11: 142
- 7 Li D, Xu X, Zhang Y, et al. Liraglutide treatment causes upregulation of adiponectin and downregulation of resistin in Chinese type 2 diabetes.

- Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 110: 224–228
- 8 Yan P, Li L, Yang M, et al. Effects of the long-acting human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide on plasma omentin-1 levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 92: 368–374
 - 9 Hu W, Li L, Yang M, et al. Circulating Sfrp5 is a signature of obesity-related metabolic disorders and is regulated by glucose and liraglutide in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98: 290–298
 - 10 Deng J, Gu S, Shao H, et al. Cost-effectiveness analysis of exenatide twice daily (BID) vs insulin glargine once daily (QD) as add-on therapy in Chinese patients with Type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by oral therapies. *J Med Economics*, 2015, 18: 974–989
 - 11 Jiang L L, Wang S Q, Ding B, et al. The effects of add-on exenatide to insulin on glycemic variability and hypoglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest*, 2018, 41: 539–547
 - 12 Zhang F, Tang X, Cao H, et al. Impaired secretion of total glucagon-like peptide-1 in people with impaired fasting glucose combined impaired glucose tolerance. *Int J Med Sci*, 2012, 9: 574–581
 - 13 Ke W, Liu L, Liu J, et al. Effects of liraglutide combined with short-term continuous subcutaneous insulin infusion on glycemic control and beta cell function in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a pilot study. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 1–7
 - 14 Bunck M C, Diamant M, Corn  r A, et al. One-year treatment with exenatide improves beta-cell function, compared with insulin glargine, in metformin-treated type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care*, 2009, 32: 762–768
 - 15 Bunck M C, Corn  r A, Eliasson B, et al. Effects of exenatide on measures of β -cell function after 3 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2011, 34: 2041–2047
 - 16 Wen J H, Chen Y Y, Song S J, et al. Paired box 6 (PAX6) regulates glucose metabolism via proinsulin processing mediated by prohormone convertase 1/3 (PC1/3). *Diabetologia*, 2009, 52: 504–513
 - 17 Ding J, Gao Y, Zhao J, et al. *Pax6* haploinsufficiency causes abnormal metabolic homeostasis by down-regulating glucagon-like peptide 1 in mice. *Endocrinology*, 2009, 150: 2136–2144
 - 18 Chen Y, Feng R, Wang H, et al. High-fat diet induces early-onset diabetes in heterozygous *Pax6* mutant mice. *Diabetes Metab Res Rev*, 2014, 30: 467–475
 - 19 Wang L, Liu Y, Yang J, et al. GLP-1 analog liraglutide enhances proinsulin processing in pancreatic β -cells via a PKA-dependent pathway. *Endocrinology*, 2014, 155: 3817–3828
 - 20 Zhang L, Wang Y, Wang J, et al. Protein kinase C pathway mediates the protective effects of glucagon-like peptide-1 on the apoptosis of islet β -cells. *Mol Med Rep*, 2015, 12: 7589–7594
 - 21 Zhou J, Wu J, Zheng F, et al. Glucagon-like peptide-1 analog-mediated protection against cholesterol-induced apoptosis via mammalian target of rapamycin activation in pancreatic β TC-6 cells. *J Diabetes*, 2015, 7: 231–239
 - 22 Elashoff M, Matveyenko A V, Gier B, et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology*, 2011, 141: 150–156
 - 23 Zhao H, Wang L, Wei R, et al. Activation of glucagon-like peptide-1 receptor inhibits tumorigenicity and metastasis of human pancreatic cancer cells via PI3K/Akt pathway. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16: 850–860
 - 24 Zhao H, Wei R, Wang L, et al. Activation of glucagon-like peptide-1 receptor inhibits growth and promotes apoptosis of human pancreatic cancer cells in a cAMP-dependent manner. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 306: E1431–E1441
 - 25 Wang H, Liu Y, Tian Q, et al. Incretin-based therapies and risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20: 910–920
 - 26 He Q, Sha S, Sun L, et al. GLP-1 analogue improves hepatic lipid accumulation by inducing autophagy via AMPK/mTOR pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 476: 196–203
 - 27 Yang M, Wang J, Wu S, et al. Duodenal GLP-1 signaling regulates hepatic glucose production through a PKC- δ -dependent neurocircuitry. *Cell Death Dis*, 2017, 8: e2609
 - 28 Liang Y, Li Z, Liang S, et al. Hepatic adenylate cyclase 3 is upregulated by liraglutide and subsequently plays a protective role in insulin resistance and obesity. *Nutr Diabetes*, 2016, 6: e191
 - 29 Yang J, Ao N, Du J, et al. Protective effect of liraglutide against ER stress in the liver of high-fat diet-induced insulin-resistant rats. *Endocrine*, 2015, 49: 106–118
 - 30 Wang C, Li Q, Wang W, et al. GLP-1 contributes to increases in PGC-1 α expression by downregulating miR-23a to reduce apoptosis. *Biochem*

- Biophys Res Commun, 2015, 466: 33–39
- 31 Shao Y, Yuan G, Zhang J, et al. Liraglutide reduces lipogenic signals in visceral adipose of *db/db* mice with AMPK activation and Akt suppression. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 1177–1184
- 32 Chen J, Zhao H, Ma X, et al. GLP-1/GLP-1R signaling in regulation of adipocyte differentiation and lipogenesis. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42: 1165–1176
- 33 Xu F, Lin B, Zheng X, et al. GLP-1 receptor agonist promotes brown remodelling in mouse white adipose tissue through SIRT1. *Diabetologia*, 2016, 59: 1059–1069
- 34 Liu R, Li N, Lin Y, et al. Glucagon like peptide-1 promotes adipocyte differentiation via the Wnt4 mediated sequestering of beta-catenin. *PLoS ONE*, 2016, 11: e0160212
- 35 Sun H, Lu N, Luo X, et al. Liraglutide, the glucagon-like peptide-1 receptor agonist, has anabolic bone effects in diabetic Goto-Kakizaki rats. *J Diabetes*, 2015, 7: 584–588
- 36 Lu N, Sun H, Yu J J, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide has anabolic bone effects in ovariectomized rats without diabetes. *PLoS ONE*, 2015, 10: e0132744
- 37 Wu X, Li S, Xue P, et al. Liraglutide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, facilitates osteogenic proliferation and differentiation in MC3T3-E1 cells through phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT), extracellular signal-related kinase (ERK)1/2, and cAMP/protein kinase A (PKA) signaling pathways involving β -catenin. *Exp Cell Res*, 2017, 360: 281–291
- 38 Hu X K, Yin X H, Zhang H Q, et al. Liraglutide attenuates the osteoblastic differentiation of MC3T3-E1 cells by modulating AMPK/mTOR signaling. *Mol Med Rep*, 2016, 14: 3662–3668
- 39 Marso S P, Daniels G H, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2016, 375: 311–322
- 40 Wei R, Ma S, Wang C, et al. Exenatide exerts direct protective effects on endothelial cells through the AMPK/Akt/eNOS pathway in a GLP-1 receptor-dependent manner. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2016, 310: E947–E957
- 41 李菊芬, 柯静, 杨进, 等. 利拉鲁肽改善波动性高糖诱导的内皮细胞氧化损伤的研究. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22: 455–458
- 42 Ke J, Liu Y, Yang J, et al. Synergistic effects of metformin with liraglutide against endothelial dysfunction through GLP-1 receptor and PKA signalling pathway. *Sci Rep*, 2017, 7: 41085
- 43 Ke J, Wei R, Yu F, et al. Liraglutide restores angiogenesis in palmitate-impaired human endothelial cells through PI3K/Akt-Foxo1-GTPCH1 pathway. *Peptides*, 2016, 86: 95–101
- 44 Lønborg J, Vejlsstrup N, Kelbæk H, et al. Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2012, 33: 1491–1499
- 45 Woo J S, Kim W, Ha S J, et al. Cardioprotective effects of exenatide in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: results of exenatide myocardial protection in revascularization study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33: 2252–2260
- 46 Chen W R, Hu S Y, Chen Y D, et al. Effects of liraglutide on left ventricular function in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*, 2015, 170: 845–854
- 47 Chen W R, Chen Y D, Tian F, et al. Effects of liraglutide on reperfusion injury in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2016, 9: e005146
- 48 Chen W R, Shen X Q, Zhang Y, et al. Effects of liraglutide on left ventricular function in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Endocrine*, 2016, 52: 516–526
- 49 Noyan-Ashraf M H, Momen M A, Ban K, et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes*, 2009, 58: 975–983
- 50 Zhang H, Xiong Z, Wang J, et al. Glucagon-like peptide-1 protects cardiomyocytes from advanced oxidation protein product-induced apoptosis via the PI3K/Akt/Bad signaling pathway. *Mol Med Rep*, 2016, 13: 1593–1601
- 51 Ying Y, Zhu H, Liang Z, et al. GLP1 protects cardiomyocytes from palmitate-induced apoptosis via Akt/GSK3 β / β -catenin pathway. *J Mol Endocrinol*, 2015, 55: 245–262
- 52 Zhao X, Liu G, Shen H, et al. Liraglutide inhibits autophagy and apoptosis induced by high glucose through GLP-1R in renal tubular epithelial cells. *Int J Mol Med*, 2015, 35: 684–692

- 53 Qi L, Ke L, Liu X, et al. Subcutaneous administration of liraglutide ameliorates learning and memory impairment by modulating tau hyperphosphorylation via the glycogen synthase kinase-3 β pathway in an amyloid β protein induced alzheimer disease mouse model. *Eur J Pharmacol*, 2016, 783: 23–32
- 54 Jia X T, Ye-Tian X T, Yuan-Li X T, et al. Exendin-4, a glucagon-like peptide 1 receptor agonist, protects against amyloid- β peptide-induced impairment of spatial learning and memory in rats. *Physiol Behav*, 2016, 159: 72–79
- 55 Liu X Y, Wang L X, Chen Z, et al. Liraglutide prevents beta-amyloid-induced neurotoxicity in SH-SY5Y cells via a PI3K-dependent signaling pathway. *Neurol Res*, 2016, 38: 313–319
- 56 Ma D L, Chen F Q, Xu W J, et al. Early intervention with glucagon-like peptide 1 analog liraglutide prevents tau hyperphosphorylation in diabetic *db/db* mice. *J Neurochem*, 2015, 135: 301–308
- 57 Liu W, Jalewa J, Sharma M, et al. Neuroprotective effects of lixisenatide and liraglutide in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease. *Neuroscience*, 2015, 303: 42–50
- 58 Jiang D, Wang Y, Zang Y, et al. Neuroprotective effects of rhGLP-1 in diabetic rats with cerebral ischemia/reperfusion injury. *Drug Dev Res*, 2016, 77: 124–133
- 59 Zhou F, Zhang Y, Chen J, et al. Liraglutide attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *Eur J Pharmacol*, 2016, 791: 735–740
- 60 Zhu T, Wu X L, Zhang W, et al. Glucagon like peptide-1 (GLP-1) modulates OVA-induced airway inflammation and mucus secretion involving a protein kinase A (PKA)-dependent nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway in mice. *Int J Mol Sci*, 2015, 16: 20195–20211
- 61 Wu Y L, Huang J, Xu J, et al. Addition of a cysteine to glucagon-like peptide-1 (GLP-1) conjugates GLP-1 to albumin in serum and prolongs GLP-1 action *in vivo*. *Regul Pept*, 2010, 164: 83–89
- 62 Yang Y, Chen F, Wan D, et al. Expression and characterization of a potent long-acting GLP-1 receptor agonist, GLP-1-IgG2 σ -Fc. *PLoS ONE*, 2016, 11: e0156449
- 63 Sun Z, Tong G, Kim T H, et al. PEGylated exendin-4, a modified GLP-1 analog exhibits more potent cardioprotection than its unmodified parent molecule on a dose to dose basis in a murine model of myocardial infarction. *Theranostics*, 2015, 5: 240–250
- 64 Ni Z, Zhang Y, Wang H, et al. Construction of a fusion peptide 5roGLP-HV and analysis of its therapeutic effect on type 2 diabetes mellitus and thrombosis in mice. *Appl Biochem Biotechnol*, 2016, 179: 59–74
- 65 Song G, Yang D, Wang Y, et al. Human GLP-1 receptor transmembrane domain structure in complex with allosteric modulators. *Nature*, 2017, 546: 312–315

Clinical and basic studies of GLP-1 receptor agonists for the treatment of diabetes in China

LIU JunLing, WEI Rui & HONG TianPei

Department of Endocrinology & Metabolism, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists are new anti-diabetic agents. They show the beneficial metabolic effects such as lowering blood glucose, reducing body weight, lowering blood pressure and improving lipid profiles. Moreover, they also have the protective effects on several organs or tissues including cardiovascular system, kidney and brain. Recently, Chinese researchers have gained abundant data in clinical and basic studies on GLP-1 receptor agonists for treating diabetes. Here we summarize the progress about this study field in China.

diabetes mellitus, glucagon-like peptide-1, therapeutics

doi: [10.1360/N052018-00030](https://doi.org/10.1360/N052018-00030)