【上市新药】 ·综 述·

人胰高血糖素样肽 -1 受体激动剂索马鲁肽的研究进展

阮江雄，谢丽萍，胡又佳*
（中国医药工业研究总院张江分院，上海 201203）

摘要：索马鲁肽是一种长效的人胰高血糖素样肽 -1（GLP-1）受体激动剂，用于辅助饮食控制和运动以改善 2 型糖尿病患者的血糖。该药有皮下注射和口服两种剂型，皮下注射剂型目前已获美国食品药品管理局批准，口服剂型尚处于临床Ⅲ期开发阶段。本文通过文献检索，综述索马鲁肽作用机制、药理学、药动学和临床研究进展。

关键词：索马鲁肽；人胰高血糖素样肽 -1 受体激动剂；临床研究；2 型糖尿病

中图分类号：R587.1；R977.9 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2018）12-0856-08

DOI：10.13683/j.wph.2018.12.013

Research progress of human glucagon-like peptide-1 receptor agonist semaglutide

RUAN Jiang-xiong, XIE Li-ping, HU You-jia*
(*Zhangjiang Institute, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203, China*)

Abstract: Semaglutide is a long-acting human glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist, which can be used to assist in diet control and exercise to improve blood glucose in type 2 diabetes mellitus patients. This drug is available to be formulated as both subcutaneous and oral dosage form. Subcutaneous dosage forms are currently approved by FDA, and the oral dosage forms is still in the clinical phase Ⅲ stage. This article describes the mechanism, pharmacology, pharmacokinetics and clinical research progress of semaglutide.

Key words: semaglutide; human glucagon-like peptide-1 receptor agonist; clinical research; type 2 diabetes mellitus

随着人口老龄化、城市化以及生活方式的改变，过去三十年全球糖尿病患者的数量增加了一倍以上[1-2]。根据国际糖尿病联盟调查发现，在 2017 年，全世界将近 4.51 亿人受到 2 型糖尿病（T2DM）的影响，预计到 2045 年受 T2DM 影响的人数将达到 6.93 亿[3]。由于人胰高血糖素样肽 -1 受体激动剂（GLP-1 RA）是现有降糖药物中惟一涉及减轻体质量的一类药物[4]，同时相对于其他降糖药物表现出更高的疗效和安全性，且具有依赖于人血糖浓度的高低进行血糖水平调节和保护与修复胰岛 β 细胞等优点，在近十几年受到了广泛关注。

收稿日期：2018-08-08；**修回日期：**2018-09-10
作者简介：阮江雄，硕士研究生，研究方向：生物制药。
通信作者：胡又佳，研究员，研究方向：生物制药。

GLP-1 RA 是一类作用于胰腺 β 细胞上的 GLP-1 受体的降糖药，具有增加胰岛素分泌、降低胰高血糖素分泌和减轻体质量的作用[5]。GLP-1 RA 目前已成为治疗 T2DM 的有效方法[6]。目前上市的 GLP-1 RA 主要有 7 种，见表 1[7-12]。尽管，阿必鲁肽和度拉鲁肽在延长半衰期上已经实现了突破，但是两者使用剂量较高，分别为一周 30 mg 和 0.75 mg，患者的依从性较差。因此，设计一种在低剂量下有效，同时仍可逆地与白蛋白结合和有足够的亲和力延长系统清除的 GLP-1 RA 成为药物研发的重点。

2017 年 12 月，诺和诺德有限公司研发的索马鲁肽（Ozempic）0.5 及 1 mg 注射剂上市，成为全球第 7 个上市的 GLP-1 RA，也是第 3 款每周注射 1 次的长效 GLP-1 RA。相对于其他几种激动剂，索马鲁

肽在降糖、减重、心血管系统获益以及安全性等方面表现出更大的优势。索马鲁肽与天然人 GLP-1 有 94% 的结构同源性 [13-14]，其能够选择性地结合并激活 GLP-1 受体。索马鲁肽由 31 个氨基酸的肽骨架与脂肪酸侧链相连 [15]。其分子式为 $C_{187}H_{291}N_{45}O_{59}$，分子量为 4 113.58 g/mol，结构式见图 1 [16]。目前，口服剂型的索马鲁肽尚处于临床Ⅲ期研发阶段，计划将在 2018 年内全部完成。本文综述索马鲁肽的作用机制、药理学、药物代谢动力学（药动学）以及临床研究进展。

表 1　GLP-1 RA 分类

Table 1　Classification of GLP-1 RA

类别	给药途径
短效	
艾塞那肽（Byetta）	注射（一日 2 次）
贝那鲁肽（诺生泰）	注射（一日 3 次）
利西那肽（Adlyxin、Lyxumia）	注射（一日 1 次）
长效	
艾塞那肽微球（Bydureon）	注射（一周 1 次）
利拉鲁肽（Victoza）	注射（一日 1 次）
阿必鲁肽（Tanzeum，Eperzan）	注射（一周 1 次）
度拉鲁肽（Trulicity）	注射（一周 1 次）
索马鲁肽（Ozempic）	注射（一周 1 次），口服（一日 1 次）

1　药理作用

索马鲁肽是一种单酰基化肽，与 GLP-1 受体结合，增加 β 细胞内环磷酸腺苷水平和促进胰岛素分泌，且这种促进作用呈剂量依赖性 [17]。索马鲁肽在利拉鲁肽的基础上做出 3 个微小但重要的氨基酸修饰，使得其半衰期（$t_{1/2}$）延长并且在减重方面具有很好的效果，从而使索马鲁肽更加符合临床需求。索马鲁肽第 8 位的氨基酸由丙氨酸换成 α- 氨基异丁酸（一种合成氨基酸）；第 34 位的氨基酸由精氨酸取代赖氨酸；第 26 位赖氨酸连接一个由 2 个 8- 氨基 -3, 6 乙酸（ADO）、一个谷氨酸结构和一个 C18 脂肪二酸三部分组成的侧链 [10, 18-19]。第 8 位氨基酸被取代使其不易被二肽基肽酶 -4（DPP-4）降解；第 26 位的酰化及修饰（即由脂肪二酸组成的侧链）可介导和促进索马鲁肽与白蛋白的强结合，降低肾清除率；第 34 位氨基酸替代限制了酰化的选择，以保证只附着一种脂肪二酸 [10]。通过 3 个位置的氨基酸取代和修饰，索马鲁肽的 $t_{1/2}$ 延长（图 2），达到 165 h（大约 1 周）[10, 19]。与阿必鲁肽、度拉鲁肽等长效 GLP-1 RA 相似，索马鲁肽主要也是通过结合和激活 GLP-1 受体，引起细胞信号发生变化，刺激胰岛素分泌和降低胰高血糖素分泌的机制降低血糖（还包括延迟餐后胃排空的时间），从而发挥降血糖及减重的作用。

在糖尿病动物模型中，索马鲁肽能够有效降低血糖水平以及调节饱腹感从而减少食物摄入达到减重的效果。此外，这些作用的持续时间和效果优于一日 1 次应用的利拉鲁肽制剂。动物模型显示，索马鲁肽与其他 GLP-1 RA 具有相似的药理学性质，表现出胰岛素分泌增加、血浆葡萄糖及体质量降低。针对所有物种的研究显示，索马鲁肽与血浆白蛋白结合都非常高（＞ 99%），并且几乎没有观察到抗索

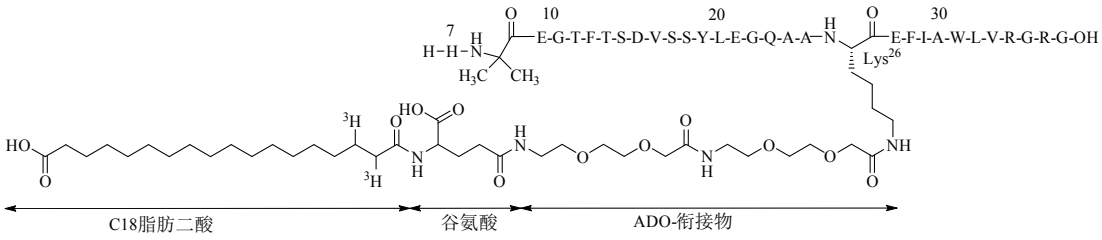


图 1　索马鲁肽的化学结构式

Figure 1　Chemical structure of semaglutide

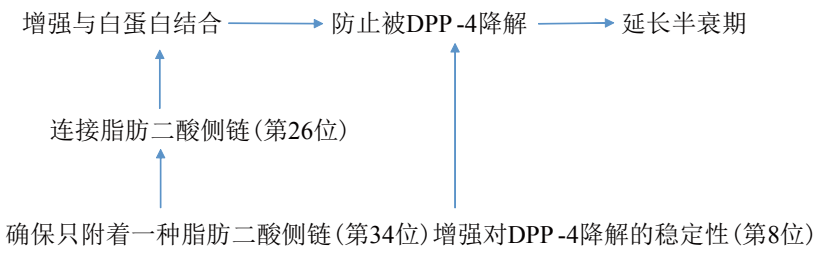


图 2 索马鲁肽作用机制
Figure 2 Mechanism of semaglutide

马鲁肽抗体的产生[20]。

临床研究显示，每周 1 次高剂量（≥ 0.8 mg）索马鲁肽可降低糖化血红蛋白（HbA1c）水平[21]。皮下注射索马鲁肽与利拉鲁肽相比，索马鲁肽的疗效更加出色。有报道，1 例受试者使用最高剂量（1.6 mg）的索马鲁肽，产生了低滴度的抗索马鲁肽非中和抗体，该抗体对天然 GLP-1 RA 没有任何影响，同时在研究中未见严重的过敏反应[22]。

索马鲁肽通过皮下注射进入血液后能够很好地吸收并进入全身循环系统中，广泛地与血清白蛋白结合（＞ 99%）[23]。索马鲁肽单药治疗可显著改善血糖水平、减轻体质量以及降低 T2DM 患者发生低血糖的风险[19, 24-25]。与安慰剂对照，索马鲁肽组胰岛素分泌增加，相对应胰高血糖素分泌减少。同时，索马鲁肽引起餐后早期胃排空延迟，降低餐后葡萄糖在血液中出现的速率，从而有利于控制空腹及餐后血糖水平。T2DM 患者接受索马鲁肽治疗，胰岛素分泌率逐渐恢复正常。更重要的是，索马鲁肽在降低血糖过程中，不改变胰高血糖素的反调节作用，也不影响 T2DM 患者 C 肽的降低。

2 药动学

Kapitza 等[26] 纳入 56 例健康受试者，用药 19 d 之后药动学测定评估结果显示，索马鲁肽在血浆中的平均消除半衰期为 155 ～ 173 h（10、15 及 20 μg/kg 剂量）。皮下注射后，索马鲁肽吸收缓慢，达峰时间为 24 ～ 36 h，皮下注射单次剂量的索马鲁肽后大约 7 d 时间，全身浓度可维持在相同水平。本品的绝对生物利用度为 89%，最高浓度持续 1 ～ 3 d，其在腹部、大腿或上臂皮下注射用药可获得相似的效果。在 T2DM 患者中，每周 1 次剂量为 0.5 及 1 mg 时，索马鲁肽暴露量呈剂量比例增加。每周 1 次给药持续 4 ～ 5 周，暴露量达到稳定状态，稳定状态浓度分别为 65 及 123 ng/ml。

基于群体药动学基础进行分析，索马鲁肽在年龄、性别及种族方面并未表现出差异。已有多项研究评估了肾功能损伤（RI）对 GLP-1 RA 药动学的影响[27-33]。据报道，与肾功能正常的患者相比，使用利拉鲁肽和阿必鲁肽两者药物的 RI 患者的药动学几乎没有变化，耐受性好且低血糖的发生风险也较低[34-35]。而对于索马鲁肽来说，轻、中、重度 RI 患者及终末期肾脏疾病患者的索马鲁肽暴露量也与肾功能正常患者相似[36]。在不同程度的 RI 组中，肌酐清除率（CL_{CR}）与索马鲁肽暴露量及最大血浆药物浓度（C_{max}）之间没有关系。根据性别、年龄及体质量的差异进行调整比较时，RI 患者的索马鲁肽暴露量与肾功能正常患者相似，0.5 mg 的剂量对于患者来说耐受性良好[36]。在临床研究中，体质量在 40 ～ 198 kg 时，0.5 及 1 mg 的剂量能够提供足够的全身暴露量，但索马鲁肽的暴露量随体质量的增加而减少。同样，索马鲁肽暴露量也与肝功能无关，肝损伤患者没有必要调整剂量[37]。

T2DM 患者皮下注射索马鲁肽的平均表观分布容积大约为 12.5 L，健康受试者为 8 L。索马鲁肽表观清除率约为 0.05 L/h，消除半衰期约为 1 周，最后

一次用药后，索马鲁肽在血液循环中仍可存在 5 周左右 [11]。索马鲁肽通过肽链的蛋白水解和脂肪酸侧链的连续 β 氧化，缓慢而大范围地在各组织中代谢。索马鲁肽降解产物的主要排泄途径是通过尿液及粪便，其中大约 3% 以完整的索马鲁肽从尿液中排出。

3　临床研究

3.1　注射用索马鲁肽的临床研究

临床研究发现，索马鲁肽的治疗效果及安全性与利拉鲁肽基本相似 [38]。索马鲁肽 III 期临床研究的应用剂量为 0.5 及 1 mg[24]。美国食品药品管理局根据 7 项 III 期临床研究（SUSTAIN 1 ～ 7 研究）的数据，对索马鲁肽进行评估后批准其上市 [25]。

SUSTAIN-1 为一项双盲、随机、平行、安慰剂对照的多中心研究 [39]。该研究共纳入 388 例糖尿病患者，随机分组后分别给予 0.5、1 mg 索马鲁肽或等量安慰剂皮下注射。30 周后，与安慰剂组相比，0.5 及 1.0 mg 治疗组平均 HbA1c 水平分别降低了 1.43% 和 1.55%，而安慰剂组仅降低了 0.1%。另外，0.5 及 1.0 mg 索马鲁肽治疗组平均体质量分别减轻 3.73 和 4.53 kg，而安慰剂组仅减轻了 0.98 kg。SUSTAIN-2 为一项随机、双盲研究，1 231 例糖尿病患者随机分组后分别给予索马鲁肽（0.5 及 1 mg，皮下注射）、西他列汀（100 mg，口服）[40]。52 周后，0.5 及 1 mg 索马鲁肽治疗组平均 HbA1c 水平分别降低了 1.3% 和 1.6%，而西他列汀组仅降低 0.5%。患者平均体质量基线水平为 89.5 kg，56 周后，0.5 及 1 mg 索马鲁肽治疗组体质量分别减轻 4.3 和 6.1 kg，而西他列汀组仅减轻 1.9 kg。

SUSTAIN-3 为一项平行、随机对照研究，该研究评估了索马鲁肽的有效性及安全性 [41]。SUSTAIN-3 共纳入 813 例正接受口服降糖药物治疗的糖尿病患者，患者平均 HbA1c 基线水平为 8.3%。观察 56 周后发现，索马鲁肽组及艾塞那肽缓释剂组的平均 HbA1c 水平分别降低 1.5% 和 0.9%，体质量则分别减轻 5.6 及 1.9 kg。SUSTAIN-4 对照比较了索马鲁肽与甘精胰岛素之间的疗效 [42]。该研究结果发现，索马鲁肽 0.5 mg 组及 1.0 mg 组的平均 HbA1c 水平分别降低 1.2% 和 1.6%，而甘精胰岛素组仅降低 0.8%。此外，三组体质量分别减轻 3.5、5.2 及 1.2 kg。SUSTAIN-5 为一项双盲研究，该研究通过与使用基础胰岛素联合二甲双胍治疗的患者对比，评估索马鲁肽的有效性及安全性 [43]。研究结果显示，经过 30 周的干预后，索马鲁肽 0.5 mg 组及 1.0 mg 组的平均 HbA1c 水平分别降低 1.4% 和 1.8%，体质量减轻 3.7 kg 和 6.4 kg，而对照组平均 HbA1c 水平仅降低 0.1%，体质量减轻 1.4 kg。

SUSTAIN-6 为一项随机、双盲、安慰剂对照研究，评估了索马鲁肽对 T2DM 患者心血管功能的影响 [44]。该研究共纳入 3 297 例具有心血管高危风险的糖尿病患者，持续时间为 2 年。结果显示，与安慰剂组相比，索马鲁肽组心血管事件发生率更低，可使主要复合终点（包括首次发生心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性脑卒中）的发生风险降低 26%。现有数据显示，索马鲁肽可显著提高心率，这一效果与其他长效 GLP-1 RA 相似 [45]。

SUSTAIN-7 共纳入来自 16 个国家的 1 201 例 T2DM 患者，并将所有入选患者分为 0.5 mg 索马鲁肽组、1 mg 索马鲁肽组、0.75 mg 度拉鲁肽组及 1.5 mg 度拉鲁肽组四组 [46]。24 周后，四组患者的平均 HbA1c 水平分别降低 1.5%、1.8%、1.1% 及 1.4%。此外，在体质量方面，0.5 mg 索马鲁肽组及 1 mg 索马鲁肽组分别减轻 4.6 和 6.5 kg，而 0.75 mg 度拉鲁肽组及 1.5 mg 度拉鲁肽组则分别减轻 2.3 和 3 kg。不管是低剂量还是高剂量的索马鲁肽，相对于度拉鲁肽来说，在改善 HbA1c 水平及减轻体质量方面都更具优势。

3.2　口服索马鲁肽的临床研究

Davies 等 [47] 对 632 例患者进行了为期 26 周的临床研究，结果发现，随着口服索马鲁肽剂量的增加，HbA1c 的平均降幅也随之逐渐增加。在降低 HbA1c 水平方面，口服索马鲁肽 40 mg 和注射索马鲁肽 1 mg 的效果基本一致。此外，当口服索马鲁肽的剂

表 2 口服索马鲁肽 PIONEER 项目临床研究进展

Table 2 Clinical research progress of oral semaglutide PIONEER project

项目		对象	周期	人数	HbA1c 基线值	ΔHbA1c	治疗后HbA1c＜7.0%比例	Δ体质量/kg
PIONEER1	3 mg/d	T2DM 患者	26	703	8.00%	−0.80%	59%	−1.7
	7 mg/d					−1.30%	72%	−2.5
	14 mg/d					−1.50%	80%	−4.1
	安慰剂组					−0.10%	34%	−1.5
PIONEER2	14 mg/d	二甲双胍控制血糖不达标的 T2DM 患者	26、52	816	NA	−1.4%、−1.3%	72%	−4.2、−4.7
	恩格列净组(25 mg/d)					−0.9%、−0.8%	47%	−3.8、−3.8
PIONEER3	3 mg/d	二甲双胍控制血糖不达标且不论有无使用磺脲类药物的 T2DM 患者	26、78	1 864	NA	−0.5%、−0.3%	NA	−1.2、−1.9
	7 mg/d					−1.1%、−0.7%		−2.2、−2.7
	14 mg/d					−1.4%、−1.1%		−3.3、−3.5
	西他列汀组(100 mg/d)					−0.8%、−0.4%		−0.7、−1.1
PIONEER4	14 mg/d	二甲双胍控制血糖不达标且不论有无使用钠 - 葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂的 T2DM 患者	26、52	711	NA	−1.3%、−1.2%	69%	−4.7、−5.0
	利拉鲁肽组(1.8 mg/d)					−1.1%、−0.9%	63%	−3.2、−3.1
	安慰组					−0.1%、＋0.2%	18%	−0.7、−1.2
PIONEER7	3、7、14 mg/d	使用二甲双胍和 1 ～ 2 种口服糖尿病药物控制血糖不达标的 T2DM 患者	52	504	8.30%	−1.40%	63%	−2.9
	西他列汀组(100 mg/d)					−0.70%	28%	−0.8

量达到或超过 10 mg 时，则具有更好的减重效果。口服索马鲁肽的临床研究（PIONEER）将开展 10 项临床研究，计划在 2018 年内完成。目前 PIONEER 项目进展情况如表 2 所示[48-50]。

4 不良反应

索马鲁肽的不良反应与其他 GLP-1 RA 相似，以胃肠道不良反应最为常见，症状包括恶心、呕吐、腹泻、腹痛及便秘等。统计发现，注射 0.5 mg 索马鲁肽组及 1 mg 索马鲁肽组胃肠道不良反应的发生率大约是安慰剂组的 2 倍[51]。在临床研究中，口服及注射索马鲁肽后患者可出现轻、中度胃肠道不良反应，但随着治疗的持续和用药时间的延长，其胃肠道不良反应也将不断减少。同时，当患者以较低的剂量作为起始剂量逐渐递增到所需剂量时可减少胃肠道不良反应的发生[25, 39-40, 42]。此外，消化不良、胃胀及胃炎等不良反应也与注射索马鲁肽有关[52]。

研究发现，索马鲁肽本身并不会导致低血糖的发生，但如果与基础胰岛素或磺脲类药物联合应用，则会导致低血糖[51]。同时，在 SUSTAIN-6 研究中发现注射索马鲁肽的患者发生糖尿病视网膜病变的发生率显著高于安慰剂组（3% 对 1.8%）[25]。而 HbA1c 水平的大幅度快速改善则可能与糖尿病视网膜病变的短暂恶化有关[53]。此外，对于患有甲状腺髓样癌（MTC）个人、具有 MTC 家族史的患者以及患有多发性内分泌肿瘤综合征 2 型的患者不推荐使用该药物。

5 小结

索马鲁肽作为一种新上市的长效 GLP-1 RA，不仅在治疗糖尿病方面优于其他 GLP-1 RA 及胰岛素，且在减重方面更具优势。索马鲁肽也是继恩格列净、利拉鲁肽之后，第 3 个对心血管系统具有保护作用的降糖药。此外，口服多肽药物一直是个技术障碍，而索马鲁肽使用一种名为 N-[8-(2- 羟苯基）氨基］辛酸钠的辅料提高局部 pH 值以避免降解，增加了索马鲁肽的生物利用度，从而使口服 GLP-1 RA 成为了现实。索马鲁肽具有较好的疗效及安全性，将为 T2DM 患者提供新的治疗选择方案。

参考文献：

[1] Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic[J]. Nature, 2001, 414(6865): 782-787.

[2] Danaei G, Finucane MM, Lu Y, *et al*. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence

since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants[J]. Lancet, 2011, 378(9785): 31-40.

[3] Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, *et al*. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018, 138: 271-271.

[4] Kumar N, Mishra SS, Sharma CS, *et al*. Potential of semaglutide in the treatment of type 2 diabetes mellitus: an overview[J]. Int J Pharm Technol Bio, 2015, 2(4): 23-35.

[5] Levin PA, Nguyen H, Wittbrodt ET, *et al*. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic review of comparative effectiveness research[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2017, 10: 123-139.

[6] Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. Nat Rev Endocrinol, 2012, 8(12): 728-742.

[7] Kolterman OG, Kim DD, Shen L, *et al*. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Am J Health syst Pharm, 2005, 62(2): 173-181.

[8] Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, *et al*. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6)[J]. Lancet, 2009, 374(9683): 39-47.

[9] Agerso H, Jensen LB, Elbrond B, *et al*. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of NN2211, a new long-acting GLP-1 derivative, in healthy men[J]. Diabetologia, 2002, 45(2): 195-202.

[10] Lau J, Bloch P, Schäffer 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.

[11] Kalra S. Choosing appropriate glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a patient-centered approach[J]. Diabetes Ther, 2014, 5(1): 333-340.

[12] Marre M, Penfornis A. GLP-1 receptor agonists today[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 93(3): 317-327.

[13] Nauck MA, Petrie JR, Sesti G, *et al*. The once-weekly human GLP-1 analogue semaglutide provides significant reductions in HbAlc and body weight in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetologia, 2012, 55(Suppl 1): S7-S7.

[14] Gotfredsen CF, Molck AM, Thorup I, *et al*. The human GLP-1 analogs liraglutide and semaglutide: absence of histopathological effects on the pancreas in nonhuman primates[J]. Diabetes, 2014, 63(7): 2486-2497.

[15] Kaspar AA, Reichert JM. Future directions for peptide therapeutics development[J]. Drug Discov Today, 2013, 18(17-18): 807-817.

[16] 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.

[17] Saraiva FK, Sposito AC. Cardiovascular effects of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists[J]. Cardiovasc Diabetol, 2014, 13(1): 142-142.

[18] Fujiwara S, Amisaki T. Fatty acid binding to serum albumin: molecular simulation approaches[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1830(12): 5427-5434.

[19] 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.

[20] Novo nordisk. Ozempic assessment report[EB/OL]. [2018-07-10]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004174/WC500244165.pdf.

[21] Lund A, Knop FK, Vilsboll T. Glucagon like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: differences and similarities[J]. Eur J Intern Med, 2014, 25(5): 407-414.

[22] Tibble CA, Cavaiola TS, Henry RR. Longer acting GLP-1 receptor agonists and the potential for improved cardiovascular outcomes: a review of current literature[J]. Exp Rev Endocrinol Metab, 2014, 8(3): 247-259.

[23] Lorenz M, Evers A, Wagner M. Recent progress and future options in the development of GLP-1 receptor agonists for the treatment of diabesity[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2013, 23(14): 4011-4018.

[24] Nauck MA, Petrie JR, Sesti G, *et al*. A phase 2, randomized, dose-finding study of the novel once-weekly human GLP-1 analog, semaglutide, compared with placebo and open-label liraglutide in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2016, 39(2): 231-241.

[25] Marso SP, Bain SC, Consoli A, *et al*. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. N Eng J Med, 2016, 375(19): 1834-1844.

[26] Kapitza C, Lynge J, Düring M, *et al*. Safety, tolerability,

pharmacokinetics (PK)/pharmacodynamics (PD) of single escalating doses of semaglutide, a unique once weekly GLP-1 analogue, in healthy male subjects[J]. Diabetologia, 2012, 55(Suppl 1): S341-S341.

[27] Dejager S, Schweizer A. Incretin therapies in the management of patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment[J]. Hosp Pract, 2012, 40(2): 7-21.

[28] Giorda CB, Nada E, Tartaglino B. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of DPP-4 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and renal or hepatic impairment. A systematic review of the literature[J]. Endocrine, 2014, 46(3): 406-419.

[29] Young MA, Wald JA, Matthews JE, *et al*. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, efficacy, and safety of albiglutide[J]. Postgrad Med, 2014, 126(3): 35-46.

[30] Jacobsen LV, Hindsberger C, Robson R, *et al*. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the GLP-1 analogue liraglutide[J]. Br J Clin Pharmacol, 2009, 68(6): 898-905.

[31] Hermansen K, Kolotkin RL, Hammer M, *et al*. Patient reported outcomes in patients with type 2 diabetes treated with liraglutide or glimepiride, both as add-on to metformin[J]. Prim Care Diabetes, 2010, 4(2): 113-117.

[32] Mikhail NE. Is liraglutide a useful addition to diabetes therapy?[J]. Endocr Pract, 2010, 16(6): 1028-1037.

[33] Linnebjerg H, Kothare PA, Park S, *et al*. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of exenatide[J]. Br J Clin Pharmacol, 2007, 64(3): 317-327.

[34] Davies MJ, Bain SC, Atkin SL, *et al*. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo as add-on to glucose-lowering therapy in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (LIRA-RENAL): a randomized clinical trial[J]. Diabetes Care, 2016, 39(2): 222-230.

[35] Melanie D, Sudesna C, Kamlesh K. The treatment of type 2 diabetes in the presence of renal impairment: what we should know about newer therapies[J]. Clin Pharmacol, 2016, 8: 61-81.

[36] Marbury TC, Flint A, Jacobsen JB, *et al*. Pharmacokinetics and tolerability of a single dose of semaglutide, a human glucagon-like peptide-1 analog, in subjects with and without renal impairment[J]. Clin Pharmacokinet, 2017, 56(11): 1381-1390.

[37] Jensen L, Kupcova V, Arold G, *et al*. Pharmacokinetics and tolerability of semaglutide in people with hepatic impairment[J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20(4): 998-1005.

[38] Owens DR, Monnier L, Bolli GB. Differential effects of GLP-1 receptor agonists on components of dysglycaemia in individuals with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Metab, 2013, 39(6): 485-496.

[39] Sorli C, Harashima SI, Tsoukas GM, *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, multicenter phase 3a trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(4): 251-260.

[40] Ahren B, Masmiquel L, Kumar H, *et al*. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an addonto metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(5): 341-354.

[41] Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, *et al*. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus 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.

[42] Liutkus J, Aroda VR, Bain SC, *et al*. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide vs. once-daily insulin glargine in insulin-naive subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 4)[J]. Can J Diabetes, 2016, 40(5): S41-S41.

[43] Conway R, Rodbard H, Lingvay I, *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]. Can J Diabetes, 2016, 40(5): S41-S42.

[44] Leiter L, Jodar E, Damgaard L, *et al*. SUSTAIN 6: a post-hoc analysis of the effect of semaglutide on cardiovascular outcomes over time in subjects with type 2 diabetes[J]. Can J Cardiology, 2017, 33(10): S28-S29.

[45] Marso SP, Bain SC, Consoli A, *et al*. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. N Eng J Med, 2016, 375(19): 1834-1844.

[46] Pratley RE, Aroda VR, 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, 6(4): 275-286.

[47] Davies M, Pieber TR, Hartoftnielsen ML, *et al*. Effect of

oral semaglutide compared with placebo and subcutaneous semaglutide on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial[J]. J Am Med Assoc, 2017, 318(15): 1460-1470.

[48] Novo Nordisk. Oral semaglutide demonstrated significant reduction in blood sugar vs placebo in PIONEER 1 trial[EB/OL]. [2018-07-10]. https://www.novonordisk.com/media/news-details.2200856.html.

[49] Novo Nordisk. Oral semaglutide shows superior improvement in HbA1c vs empagliflozin in the PIONEER 2 trial[EB/OL]. [2018-07-10]. https://www.novonordisk.com/content/Denmark/HQ/www-novonordisk-com/en_gb/home/media/news-details.2195846.html.

[50] Novo Nordisk. Oral semaglutide shows statistically significantly greater reductions in HbA1c and weight compared to Victoza and sitagliptin in the PIONEER 4 and 7 trials[EB/OL]. [2018-07-10]. https://www.novonordisk.com/content/Denmark/HQ/www-novonordisk-com/en_gb/home/media/news-details.2200408.html.

[51] Dhillon S. Semaglutide: first global approval[J]. Drugs, 2018, 78(2): 275-284.

[52] Novo Nordisk. OZEMPIC (semaglutide) injection, for subcutaneoususe: US prescribinginformation[EB/OL]. [2018-07-10]. http://www.novopi.com/ozempic.pdf.www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209637lbl.pdf.

[53] Vilsbøll T, Bain SC, Leiter LA, *et al*. Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy[J]. Diabetes Obesity Metabolism, 2018, 20(4): 889-897.

（责任编辑：王　佳）

欢迎投稿，欢迎订阅，欢迎刊登广告，样刊备索

编辑部邮箱：wcd@pharmadl.com

在线投稿：www.jwph.com.cn

（上接第849页）

[38] Cai B, Engqvist H, Bredenberg S. Evaluation of the resistance of a geopolymer-based drug delivery system to tampering[J]. Int J Pharm, 2014, 465(1-2): 169-174.

[39] Cai B, Engqvist H, Bredenberg S. Development and evaluation of a tampering resistant transdermal fentanyl patch[J]. Int J Pharm, 2015, 488(1-2): 102-107.

[40] Mellado C, Figueroa T, Báez R, *et al*. Development of graphene oxide composite aerogel with proanthocyanidins with hemostatic properties as a delivery system[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2018, 10(9): 7717-7729.

[41] Zhu W, Wang Y, Yan F, *et al*. Physical and chemical properties, percutaneous absorption-promoting effects of exopolysaccharide produced by *Bacillus atrophaeus* WYZ strain [J]. Carbohydr Polym, 2018, 192: 52-60.

[42] Yin F, Guo S, Gan Y, *et al*. Preparation of redispersible liposomal dry powder using an ultrasonic spray freeze-drying technique for transdermal delivery of human epithelial growth factor[J]. Int J Nanomedicine, 2014, 9: 1665-1676.

[43] Li Y, Zeng X, Wang S, *et al*. Inhibition of autophagy protects against PAMAM dendrimers-induced hepatotoxicity[J]. Nanotoxicology, 2015, 9(3): 344-355.

[44] Wang S, Li Y, Fan J, *et al*. The role of autophagy in the neurotoxicity of cationic PAMAM dendrimers[J]. Biomaterials, 2014, 35(26): 7588-7597.

（责任编辑：赵绪韬）