·综 述·

胰高血糖素样肽 -1 受体激动剂对 2 型糖尿病患者的心血管结局

沈舒云
（齐鲁制药有限公司，山东济南 250101）

摘要：胰高血糖素样肽-1受体激动剂（glucagon-like peptide-1 receptor agonist，GLP-1 RA）是一类新型降糖药物，由于降糖、减重效果突出且引发低血糖的风险较低，因此在 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）的治疗中越来越重要。在过去的几年中，开发公司针对利拉鲁肽、艾塞那肽一周 1 次长效制剂、利司那肽、阿必鲁肽、度拉鲁肽、司美格鲁肽皮下注射剂和司美格鲁肽口服制剂，完成了 7 项心血管结局试验（cardiovascular outcome trial，CVOT），并发现所有 GLP-1 RAs 的心血管结果都非劣效于安慰剂，部分 GLP-1 RAs 具有优效性。这些试验结果改变了各国关于 T2DM 的药物治疗指南。该文综述了 GLP-1 RAs 的 7 项 CVOTs，以期为临床用药提供更多的支持。

关键词：胰高血糖素样肽-1 受体激动剂；2 型糖尿病；脑血管疾病；心血管结局试验
中图分类号：R587.1　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2022）09-1199-08
DOI：10.13683/j.wph.2022.09.020

Progress on cardiovascular outcomes of glucagon-like peptide-1 receptor agonist in patients with type 2 diabetes mellitus

SHEN Shuyun
(*Qilu Pharmaceutical Co., Ltd., Jinan 250101, Shandong Province, China*)

Abstract: Glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1 RA) is a new class of hypoglycemic drugs, which is increasingly important in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) due to its outstanding effects of hypoglycemia, weight loss and low risk of hypoglycemia. Over the past several years, the developer has completed seven cardiovascular outcome trial (CVOT) involving liraglutide, once-weekly long-acting exenatide, lixisenatide, abirlutide, duraglutide, semaglutide as a subcutaneous injection, and semaglutide as an oral formulation. The cardiovascular outcomes of all GLP-1 RAs were found to be noninferior to placebo, and some GLP-1 RAs were found to be superior. The results of these trials have changed national guidelines for medical treatment of T2DM. This article reviewed 7 CVOTs of GLP-1 RAs, in order to provide more support for clinical medication.

Key words: glucagon-like peptide-1 receptor agonist; type 2 diabetes mellitus; cardiovascular disease; cardiovascular outcome trial

我国 18 岁及以上人群糖尿病（diabetes mellitus，DM）患病率为 11.2%，患病人数近 1.3 亿，呈逐年上升趋势；其中 2 型 DM（type 2 diabetes mellitus，T2DM）占 90% 以上[1]。T2DM 与心血管疾病（cardiovascular disease，CVD）的发生风险增加有关，而 CVD 是 T2DM 患者的首要死亡原因[2]，因此临床需要更好的降糖药物来控制 CVD 发生风险。

自 2005 年首个胰高血糖素样肽 -1 受体激动剂（glucagon-like peptide-1 receptor agonist，GLP-1 RA）—— 艾塞那肽（exenatide）获批以来，该类药物已在临床试验和真实世界研究中积累了大量数据，证明可以有效控制 T2DM 患者的血糖水平，同时减

收稿日期：2022-03-14
作者简介：沈舒云，工程师，研究方向：仿制药选题。

轻体质量，并且引发低血糖风险较低。此外，其中部分药物还可提供额外获益，即降低伴有已知CVD或存在多种心血管危险因素的T2DM患者发生主要不良心血管事件（major adverse cardiovascular event，MACE）的风险。截至目前，美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）已批准艾塞那肽一日2次制剂（*bid*）[3]、艾塞那肽一周1次长效制剂（*qw*）[4]、利拉鲁肽（liraglutide）[5]、利司那肽（lixisenatide）[6]、度拉糖肽（dulaglutide）[7]、司美格鲁肽（semaglutide）皮下注射剂[8]，以及司美格鲁肽片[9]等8个单方药物，和利拉鲁肽/德谷胰岛素（liraglutide/insulin degludec）[10]、利司那肽/甘精胰岛素（lixisenatide/insulin glargine）[11]共2个复方药物上市，详见表1。其中司美格鲁肽片是第一个可以口服给药的GLP-1 RA；艾塞那肽一周1次注射用混悬剂于2021年7月在美国撤市，一周1次单剂量自动注射笔于2017年获批；GSK公司出于对产品线策略的调整，于2018年7月在全球撤市阿必鲁肽（albiglutide）项目[12-13]。

1 GLP-1 RAs的心血管试验（cardiovascular outcome trial，CVOT）及结果

2008年，美国FDA要求对所有新的T2DM治疗药物进行心血管安全性评估[14]，因此除艾塞那肽*bid*外（该项目此前已获批上市），所有获批GLP-1 RAs均进行了CVOTs。目前已完成的7项CVOTs[15-23]普遍表明，这7个GLP-1 RAs都不会增加MACE的发生风险，其中利拉鲁肽、度拉糖肽和司美格鲁肽皮下注射剂较安慰剂能显著降低MACE发生率[15,20,22]。因此，美国FDA批准利拉鲁肽、度拉糖肽和司美鲁肽皮下注射剂可用于降低伴CVD或存在多种心血管危险因素（仅限度拉糖肽）的T2DM患者的心血管风险[5,7-8]，详见表2。其中CV（cardiovascular）为心血管；HbA1c（glycosylated hemoglobin）为糖化血红蛋白；BMI（body mass index）为体质量指数；DPP4（dipeptidyl peptidase 4）为二肽基肽酶4；SGLT（sodium-glucose linked transporter）为钠-葡萄糖耦联转运体；NA表示未报道；HR（hazard ratio）为风险比，95%CI为95%置信

表1 截至2021年12月获批上市的主要GLP-1 RAs

Table 1 Main GLP-1 RAs approved for listing by December 2021

药物名称	获批国家（年份）	相对分子质量	参考的氨基酸序列	消除半衰期	给药频率	开发公司
皮下注射						
艾塞那肽	美国（2005年） 欧洲（2006年）	4 186.6	exendin-4	3.3～4.0 h	一日2次	AstraZeneca
利司那肽*bid*	欧洲（2013年） 美国（2016年）	4 858.5	exendin-4	2.6 h	一日1次	Sanofi
利拉鲁肽	欧洲（2009年） 美国（2010年）	3 751.2	人GLP-1	12.6～14.3 h	一日1次	Novo Nordisk
艾塞那肽*qw*	2012年	4 186.6	exendin-4	–	一周1次	AstraZeneca
度拉糖肽	美国（2014年）	59 670.6	人GLP-1	4.7～5.5 d	一周1次	Eli Lilly
阿必鲁肽	2014年	72 971.3	人GLP-1	5.7～6.8 d	一周1次	GlaxoSmithKline
司美格鲁肽	美国（2017年） 欧洲（2019年）	4 113.6	人GLP-1	5.7～6.7 d	一周1次	Novo Nordisk
口服给药						
司美格鲁肽	2020年	4 113.6	人GLP-1	5.7～6.7 d	一日1次	Novo Nordisk
复方						
利拉鲁肽/德谷胰岛素	欧洲（2014年） 美国（2016年）	–	–	–	一日1次	Novo Nordisk
利司那肽/甘精胰岛素	美国（2016年） 欧洲（2017年）	–	–	–	一日1次	Sanofi

表 2 GLP-1 RAs 已完成的 CVOTs 的基线特征及主要复合心血管试验结果

Table 2 Baseline characteristics of completed CVOTs of GLP-1 RAs and results of major composite cardiovascular trials

项目		LEADER[15]（利拉鲁肽注射液）	EXSCEL[16-17]（艾塞那肽长效注射剂）	ELIXA[18-19]（利司那肽注射液）	REWIND[20]（度拉糖肽注射液）	HARMONY[21]（注射用阿必鲁肽）	SUSTAIN-6[22]（司美格鲁肽注射液）	PIONEER 6[23]（司美格鲁肽片）
病例数		9 340	14 752	6 068	9 901	9 463	3 297	3 183
DM病史/年		12.8	13.1	9.2	10.6	14.2	13.9	14.9
中位跟踪期/年		3.8	3.2	2.1	5.4	1.6	2.1	1.3
CV 疾病 /%		81.3	73.1	100.0	31.5	100.0	60.0	84.7
基线年龄		64.3	62.0	60.3	66.2	64.1	64.6	66.0
基线 HbA1c/%		8.70	8.00	7.70	7.20	8.70	8.70	8.20
基线 BMI		32.5	31.8	30.1	32.3	32.3	32.8	32.3
降糖药/%								
胰岛素		45	46	38	24	59	58	61
双胍类		76	77	63	81	74	73	77
磺脲类		51	37	31	46	29	43	32
噻唑烷酮类		6	4	1	2	2	2	4
DPP4 抑制剂		＜1	15	NA	6	15	＜1	＜1
SGLT2 抑制剂		NA	1	NA	NA	6	＜1	10
主要复合 CV 结果 / HR（95%CI）		0.87（0.78～0.97）	0.91（0.83～1.00）	1.02（0.89～1.17）	0.88（0.79～0.99）	0.78（0.68～0.90）	0.74（0.58～0.95）	0.79（0.57 ～1.11）
*P*值	非劣效性	＜0.01	＜0.01	＜0.01	—	＜0.01	＜0.01	＜0.01
	优效性	0.01	0.06	0.81	0.03	＜0.01	0.02	0.17

区间（confidence interval）。

1.1 利拉鲁肽注射液：LEADER[15]

LEADER 研究是一项随机、双盲、安慰剂对照研究，目的为评估作为标准疗法的添加药物，利拉鲁肽和安慰剂相比，对伴有 MACE 高危风险的 T2DM 患者有长期疗效。主要终点为复合心血管事件的首次发生率，包括心血管原因的死亡、非致死性心肌梗死（myocardial infarction，MI）或非致死性脑卒中（stroke）。

共 9 340 例伴有心血管高危风险的 T2DM 患者入募，其中 7 598 例（81.3%）伴有 CVD；患者的基线 HbA1c 为 8.70%，中位跟踪期为 3.8 年。利拉鲁肽组主要复合终点的发生率为 13%，明显低于安慰剂的 14.9%（HR 0.87，95%CI：0.78 ～ 0.97，非劣效性 $P < 0.01$，优效性 $P = 0.01$）；次要终点包括心血管原因引起的死亡（4.7% *vs* 6.0%，HR 0.78，95%CI：0.66 ～ 0.93，$P < 0.01$）和其他原因引起的死亡（8.2% *vs* 9.6%，HR 0.85，95%CI：0.74 ～ 0.97，$P = 0.02$），利拉鲁肽较安慰剂差异有统计学意义。由于不良反应导致治疗停止的患者比例，利拉鲁肽组较安慰剂组明显更高（9.5% *vs* 7.3%，$P < 0.01$），主要由胃肠不适引起，包括恶心、呕吐、腹泻。两组的严重不良反应、严重低血糖、胰腺炎（pancreatitis）、胰腺癌（pancreatic cancer）或甲状腺髓样癌（medullary thyroid carcinoma）的发生率差异无统计学意义。

1.2 艾塞那肽长效注射剂（*qw*）：EXSCEL[16-17]

EXSCEL 是一项双盲、安慰剂对照研究，目的为评估艾塞那肽 *qw* 长效注射剂作为常规疗法的添加治疗药物，对伴或不伴有 CVD 的 T2DM 患者的心血管作用。主要终点为复合心血管事件的首次发生率，包括心血管原因的死亡、非致死性 MI 或非致死性脑卒中。

将共 14 752 例伴（10 782 例，占比 73.1%）或不伴 CVD 的患者随机分组，接受艾塞那肽 *qw* 2 mg 或安慰剂治疗，中位跟踪持续时间为 3.2 年。主要终点的发生率，艾塞那肽 *qw* 组为 11.4%（839/7 356），

安慰剂组为12.2%(905/7 396)(HR 0.91，95%CI：0.83～1.00，非劣效性 $P<0.01$，优效性 $P=0.06$)。艾塞那肽 *qw* 非劣效于安慰剂，但未达到优效性统计学意义。两组之间严重不良反应、严重低血糖、胰腺炎、胰腺癌或甲状腺髓样癌的发生率，差异无统计学意义。

1.3 利司那肽注射液：ELIXA[18-19]

ELIXA为一项随机、双盲、平行研究，将伴有MI或者过去180 d内曾因不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris，UAP)而住院的T2DM患者随机分组，在常规传统治疗的基础上加用利司那肽或安慰剂，以评估利司那肽是否非劣效或优于安慰剂，主要复合终点为心血管死亡、MI、脑卒中或因UAP而住院的发生率。

共6 068例基线HbA1c平均为7.7%的患者入募，中位跟踪期为25个月。利司那肽组主要终点的发生率为13.4%(406例)，安慰剂组为13.2%(399例)，利司那肽非劣效于安慰剂($P<0.01$)，但未显示出优效性差异($P=0.81$)。在心力衰竭(heart failure，HF)引起的住院率(HR 0.96)或者死亡率(HR 0.94)方面，两组之间无显著差异。试验过程中由于不良反应而导致彻底停药的发生率，利司那肽组为11.4%(347例)，高于安慰剂的7.2%(217例)，差异有统计学意义($P<0.01$)；最常见的不良反应是胃肠道反应(4.9% *vs* 1.2%，$P<0.01$)。两组间严重不良反应、严重低血糖、胰腺炎或胰腺癌的发生率差异无统计学意义。

1.4 度拉糖肽注射液：REWIND[20]

REWIND是一项多中心、随机、双盲对照试验，目的为评估度拉糖肽 *qw* 和安慰剂作为标准治疗的添加药物，对T2DM患者的心血管事件的益处。主要终点是MACE(心血管死亡、非致死性MI、非致死性脑卒中)的首次发生率。

该试验为优效性设计。共9 901例患者入募，平均基线HbA1c为7.2%，中位跟踪期为5.4年；所有患者均存在心血管风险，其中31.5%的患者伴有CVD。度拉糖肽组的MACE发生率为12.0%(594/4 949)，而安慰剂组为13.4%(663/4 952)，差异有统计学意义(HR 0.88，95%CI：0.79～0.99，$P=0.026$)(表2)。在次要终点中，与安慰剂相比，度拉糖肽组的非致死性脑卒中的发生率显著降低(2.7% *vs* 3.5%，$P=0.02$)、肾脏事件显著减少(17.1% *vs* 19.6%，$P<0.01$)，眼部事件(1.9% *vs* 1.5%，$P=0.16$)和全因死亡率(10.8% *vs* 12.0%，HR 0.90，95%CI：0.80～1.01，$P=0.07$)差异无统计学意义。严重不良事件、严重低血糖、胰腺炎、胰腺癌或甲状腺髓样癌的发生率差异无统计学意义。跟踪期内度拉糖肽组2 347(47.4%)例患者发生胃肠道不良反应，而安慰剂组为1 687(34.1%)例，差异有统计学意义($P<0.01$)。

1.5 注射用阿必鲁肽：HARMONY试验[21]

HARMONY试验是一项随机、双盲、安慰剂对照研究，旨在评估阿必鲁肽对伴有CVD的T2DM患者的心血管安全性和有效性，患者在标准治疗的基础上，添加阿必鲁肽 *qw* 皮下注射或安慰剂治疗，主要终点是首次发生心血管死亡、MI或脑卒中时阿必鲁肽非劣效于安慰剂。

共9 463例患者参加，中位基线HbA1c为8.7%，研究的中位持续时间是1.6年。在所有参与者中，71%的患者有冠状动脉疾病史，25%有外周动脉疾病，25%有脑血管疾病，20%有HF病史。阿必鲁肽组的主要复合心血管终点发生率为7.1%(338/4 731)，而安慰剂组为9.0%(428/4 732)(HR 0.78，95%CI：0.68～0.90，非劣效性 $P<0.01$，优效性 $P<0.01$)(表2)，阿必鲁肽显著优于安慰剂。另外阿必鲁肽组的致死性或非致死性MI发生率也显著降低(HR 0.75，95%CI：0.61～0.90，$P<0.01$)。两组间严重不良事件、严重低血糖、胰腺炎、胰腺癌或甲状腺髓样癌的发生率差异无统计学意义。

1.6 司美格鲁肽注射液：SUSTAIN-6[22]

SUSTAIN-6是一项随机、双盲、安慰剂对照研究，3 297例正在接受标准方案治疗的T2DM患者被随机分组，按1∶1∶1∶1的比例随机接受0.5或1.0 mg司美格鲁肽注射液或安慰剂作为添加药物治

疗 104 周。3 297 例患者中 83.0% 伴有 CVD、慢性肾病（chronic nephrosis）或二者兼有，其中 3 232 例患者完成试验，平均时间为 2.1 年，主要终点是心血管死亡、非致死性 MI、非致死性脑卒中的首次发生率。

主要心血管事件的发生率，司美格鲁肽皮下注射组为 6.6%（108/1 648），安慰剂组为 8.9%（146/1 649），差异有统计学意义（HR 0.74，95%CI：0.58 ～ 0.95，非劣效性 $P < 0.01$，优效性 $P = 0.02$）。尽管与安慰剂组相比，司美格鲁肽组的非致死性脑卒中显著减少（1.6% *vs* 2.7%，HR 0.61，95%CI：0.38 ～ 0.99，$P = 0.04$），但非致死性 MI（2.9% *vs* 3.9%，HR 0.74，95%CI：0.51 ～ 1.08，$P = 0.12$）和心血管死亡（2.7% *vs* 2.8%，HR 0.98，95%CI：0.65 ～ 1.48，$P = 0.92$）的发生风险差异没有统计学意义著。所有组的停药率相似（20%）。导致治疗停止的不良反应（大多数为胃肠道不良反应）的发生率，0.5 mg 司美格鲁肽组为 11.5%，1.0 mg 组为 14.5%；而在接受 0.5 和 1.0 mg 的安慰剂组分别为 5.7% 和 7.6%。各组间严重不良反应、严重低血糖、胰腺炎、胰腺癌或甲状腺髓样癌的发生率差异无统计学意义。

1.7 司美格鲁肽片：PIONEER 6[23]

PIONEER 6 是一项事件驱动型随机、双盲对照试验，目的是评估口服司美格鲁肽和安慰剂作为伴有高危心血管风险的 T2DM 患者标准治疗方案添加药物的心血管安全性。主要终点是 MACE（包括心血管原因的死亡、非致死性 MI 或非致死性脑卒中）的首次发生。

共 3 183 例患者入募，试验的中位时间为 15.9 个月。患者中有 84.7% 伴有已知的 CVD 或慢性肾病，平均基线 HbA1c 为 8.2%。共有 84.7% 的患者完成试验。主要终点的发生率，司美格鲁肽片组为 3.8%（61/1 591），安慰剂组为 4.8%（76/1 592）（HR 0.79，95%CI：0.57 ～ 1.11，非劣效性 $P < 0.01$，优效性 $P = 0.17$），司美格鲁肽片非劣效于安慰剂，但不具有明显的优效性。两组的全因死亡率，司美格鲁肽片组为 1.4%（23/1 591），安慰剂组为 2.8%（45/1 592）（HR 0.51，95%CI：0.31 ～ 0.84）。两组间严重不良事件、严重低血糖、胰腺炎、胰腺癌或甲状腺髓样癌的发生率差异无统计学意义。

PIONEER 6 试验未显示出司美格鲁肽片心血管获益的显著优效性优势，但由于其 HR 与司美格鲁肽注射液非常相似（HR 0.79 *vs* 0.74），而后者确实发现了显著的心血管益处，鉴于此，Novo Nordisk 公司正在对司美格鲁肽片进行更大规模的Ⅲ期 CVOT 研究——SOUL 试验（NCT03914326），该试验预计入组 9 642 例患者，预期于 2024 年 7 月完成。

2 对当前指南的影响

如上所述，迄今已经完成 7 项 GLP-1 RAs 的 CVOTs。研究中的所有药物在降低 T2DM 患者的 MACE 方面均显示出非劣效于安慰剂，其中利拉鲁肽、阿必鲁肽、度拉糖肽和司美格鲁肽皮下注射剂显示出优效性结果。基于此 7 项 CVOTs 结果，美国 DM 协会（American Diabetes Association，ADA）2021 版[24]推荐，在伴有已知的动脉粥样硬化性 CVD（atherosclerotic cardiovascular disease，ASCVD）的 T2DM 患者中，具有心血管获益的 SGLT2 抑制剂（SGLT-2i）或 GLP-1 RAs 用作综合心血管风险降低和（或）降糖方案的一部分；对于伴有 ASCVD 或存在多种 ASCVD 危险[25]因素的 T2DM 患者，推荐使用具有心血管益处的 GLP-1 RA，以降低 MACE 的风险。最新 2019 版的欧洲心脏病学会（European Society of Cardiology，ESC）建议，将 GLP-1 RAs 或者 SGLT-2i 作为 T2DM 伴有 CVD 或高危患者的一线治疗药物，甚至可在二甲双胍之前使用。中国 2021 版《糖尿病患者合并 CVD 诊治专家共识》[26]也建议，当二甲双胍存在禁忌证或不耐受时，建议具有心血管保护证据的 GLP-1 RAs 或 SGLT-2i 作为一线降糖药物；T2DM 合并 ASCVD 患者可使用证实有心血管获益证据的 GLP-1 RAs；T2DM 合并 HF 患者可优先使用 SGLT-2i；若 SGLT-2i 存在禁忌证，可考虑联合 GLP-1 RAs。

3 GLP-1 RAs 的临床使用及市场销售情况

市场销售数据是临床使用情况的反映。由于多数 GLP-1 RAs 首次在美国获批上市，且美国医药

市场相对更为成熟，因此本文以美国市场为例，对GLP-1 RAs的临床使用和市场销售情况进行分析。根据IQVIA公司的数据，2021年美国DM市场达836亿美金，较2020年增长16%；其中GLP-1 RAs贡献264亿，占DM总体市场的32%，仅次于人胰岛素类药物，较2020年的增幅为38%，远高于DM整个领域的市场增幅。

自GLP-1 RAs获批上市及CVOTs试验数据相继披露以来，该类药物的临床用量增速明显，市场销售额增长迅速（表3、表4）。2021年，度拉糖肽在美国的临床用量达6 100万支、销售额达119亿美元，目前在市场上独占鳌头，这一方面可能与该药较其主要竞争对手——司美格鲁肽的市场早发优势及开发公司的运营能力等有关，更重要的是源于其稳健的临床疗效及地位。司美格鲁肽紧随其后，2021年市场销售额高达99亿美元，较2020年增幅80%，远超过度拉糖肽的41%，其中皮下注射剂的临床用量达1 200万支、片剂达5 800万片，较2020年分别增长25%和162%。片剂增幅极大，究其原因，除了药物本身的优势外，可能跟近两年新型冠状病毒肺炎（corona virus disease 2019，COVID-19）疫情环境下，司美格鲁肽片作为唯一可口服的GLP-1 RA，可有效改善T2DM患者用药顺应性和便利性有关；同时也反应了临床上对GLP-1 RA口服剂型未满足需求。不难发现，在美国GLP-1 RA主导小分子降糖药市场，度拉糖肽、司美格鲁肽等基于人GLP-1的GLP-1 RA主导市场；而无论是基于exendin-4还是基于人GLP-1的GLP-1 RA，临床使用情况和市场表现与其临床疗效及在指南中的地位密切相关。

4 对GLP-1 RA类药物CVOTs影响的思考

GLP-1 RA根据参考的氨基酸序列分为两类：①基于人GLP-1结构的人源化GLP-1 RAs，如利拉鲁肽、度拉糖肽、司美格鲁肽等；②基于蜥蜴exendin-4结构的非人源GLP-1 RAs，包括艾塞那肽和利司那肽（表1）。值得注意的是，上述7项CVOTs研究中，多数人源化GLP-1 RAs显示出对MACE复合终点的优效性获益，如利拉鲁肽（HR 0.87，95%CI：0.78～0.97，优效性$P=0.01$）[15]、度拉糖肽（HR 0.88，95%CI 0.79～0.99，优效性$P=0.026$）[20]、阿必鲁肽（HR 0.78，95%CI 0.68～0.90，优效性$P<0.01$）[21]、司美格鲁肽皮下注射剂（HR 0.74，95%CI：0.58～0.95，优效性$P=0.02$）[22]；而非人源GLP-1 RAs则未显示出对心血管获益的统计学优效性意义，包括艾塞那肽长效注射剂（HR 0.91，95%CI：0.83～1.00，优效性$P=0.06$）[16-17]，利司那肽（HR 1.02，95%CI：0.89～1.17，优效性$P=0.81$）[18-19]。

以上证据是否预示着与非人源GLP-1 RAs相

表3 美国GLP-1 RAs的市场销量（单位：万支或万片）

Table 3 Market sales of GLP-1 RAs in the United States of America (unit: 1×10^4 pieces or 1×10^4 tablets)

药品名称	2017年	2018年	2019年	2020年	2021年	2021年较2020年增幅/%
阿必鲁肽	180.55	47.16	0.13	–	–	–
度拉糖肽	1 680.45	2 624.79	3 679.38	4 698.82	6 116.95	30.18
艾塞那肽	670.38	782.94	740.14	698.45	508.35	−27.22
长效自动注射笔	520.91	449.46	321.27	355.43	433.27	21.90
利拉鲁肽	1 615.99	1 859.93	1 554.65	1 407.44	1 245.84	−11.48
利司那肽	0.13	0.34	0.57	0.44	0.50	14.07
司美格鲁肽		77.97	546.41	3 187.55	7 002.43	119.68
口服	–	–	79.45	2 211.37	5 784.35	161.57
皮下注射	–	77.97	466.96	976.18	1 218.08	24.78
总计	4 147.51	5 315.15	6 521.28	9 992.70	14 874.07	48.85

表 4 美国 GLP-1 RAs 的市场销售额（单位：亿美元）

Table 4 Market sales of GLP-1 RAs in the United States of America (unit: 100 million U.S. dollars)

药品名称	2017 年	2018 年	2019 年	2020 年	2021 年	2021 年较 2020 年增幅 /%
阿必鲁肽	1.96	0.51	0.00	–	–	–
度拉糖肽	25.93	43.73	62.58	85.02	119.46	40.50
艾塞那肽	10.88	12.43	11.77	11.35	8.92	−21.37
长效自动注射笔	7.01	6.28	4.84	5.56	7.15	28.54
利拉鲁肽	38.25	46.67	42.23	39.23	36.22	−7.67
利司那肽	0.00	0.01	0.02	0.01	0.02	20.58
司美格鲁肽		3.80	23.43	55.10	99.07	79.82
口服	–	–	0.19	5.48	15.29	178.86
皮下注射	–	3.80	23.24	49.61	83.78	68.87
总计	77.01	103.35	140.02	190.72	263.69	38.27

比，人源化 GLP-1 RAs 对 T2DM 患者的心血管获益会更显著呢？Longato 等[27] 在对意大利 6 620 例 T2DM 患者的真实世界用药数据进行回顾性分析后发现，与接受非人源 GLP-1 RAs 治疗的患者相比，使用人源化 GLP-1 RAs 进行治疗患者的 MACE（HR 0.61，95%CI：0.39 ～ 0.95）、MI（HR 0.51，95%CI：0.28 ～ 0.94）和因心血管原因住院（HR 0.66，95%CI：0.47 ～ 0.92）的发生率更低，因此在某种程度上，建议以此作为中等证据来指导 T2DM 患者的临床用药决策。而 Caruso 等[28] 在分析了不同 CVOT 研究的人群特征、试验设计、对照组中的药物及降低血糖等心血管风险因素的控制对心血管疾病的获益后指出，虽然非人源 GLP-1 RAs 和人源化 GLP-1 RAs 在信号传导和生物效应方面可能存在差异，但是临床前和临床研究都一致认为二者对心脏代谢、内皮功能以及全身炎症具有相同的有益作用，因此更倾向于认为该类药物的心血管获益是 GLP-1 RAs 的“类效应”。但是到目前为止，尚无临床研究对非人源 GLP-1 RAs 和人源化 GLP-1 RAs 的心血管效应进行头对头比较，因此现有分析均存在一定的局限性，未来的研究需要更进一步地揭露不同分子对心血管获益的潜在差异。

5 结语

GLP-1 RAs 已成为治疗 T2DM 患者时需要考虑的一类重要药物。利拉鲁肽、阿必鲁肽、度拉糖肽和司美格鲁肽皮下注射剂均显示显著降低对伴有 CVD 或存在高危 CVD 发生风险的 T2DM 患者复合心血管事件的发生率，而艾塞那肽长效制剂、利司那肽和司美格鲁肽口服制剂虽显示出非劣效性，但未能显示出优效性。这些发现已经改变了当前各国的 T2DM 药物治疗指南以及降糖药物的临床使用格局。然而是否人源化 GLP-1 RAs 较非人源 GLP-1 RAs 对 T2DM 患者具有更显著的心血管获益，基于现有数据的分析仍存在局限性，后续需要更多的研究来证实。相信随着更多 GLP-1 RAs 的获批上市，以及更多 CVOTs 数据的公布，GLP-1 RAs 的临床地位会越来越重要，未来会成为更多 T2DM 患者的治疗选择。

参考文献：

[1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南（2020年版）[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(4): 311-398.

[2] Matheus AS, Tannus LR, Cobas RA, *et al*. Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update[J]. Int J Hypertens, 2013, 2013: 653789.

[3] FDA. BYETTA®(exenatide) prescribing information[DB/OL]. (2021-11-04)[2021-11-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/021773s044lbl.pdf.

[4] FDA. BYDUREON®(exenatide extended-release) prescribing information[DB/OL]. (2021-07-22)[2021-11-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/022200s031lbl.pdf.

[5] FDA. VICTOZA®(liraglutide) prescribing information[DB/OL]. (2020-11-20)[2021-11-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/022341s036lbl.pdf.
[6] FDA. ADLYXIN(lixisenatide) prescribing information[DB/OL]. (2021-07-30)[2021-11-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/208471s004lbl.pdf.
[7] FDA. TRULICITY(dulaglutide) prescribing information[DB/OL]. (2021-09-30)[2021-11-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125469s044lbl.pdf.
[8] FDA. OZEMPIC(semaglutide) prescribing information[DB/OL]. (2021-04-12)[2021-11-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/209637s008lbl.pdf.
[9] FDA. RYBELSUS(semaglutide) prescribing information[DB/OL]. (2021-04-30)[2021-11-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/213051s006lbl.pdf.
[10] FDA. XULTOPHY® 100/3.6(insulin degludec and liraglutide) prescribing information[DB/OL]. (2019-11-15)[2021-11-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/208583s014s015lbl.pdf.
[11] FDA. SOLIQUA® 100/33(insulin glargine and lixisenatide) prescribing information[DB/OL]. (2021-07-28)[2021-11-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/208673s011lbl.pdf.
[12] FDA. TANZEUM(albiglutide) prescribing information[DB/OL]. (2017-12-20)[2021-11-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125431s020lbl.pdf.
[13] FDA. Tanzeum®(albiglutide)–Drug discontinuation On July 26, 2017[DB/OL]. [2021-12-01]. https://professionals.optumrx.com/content/dam/optum3/professional-optumrx/news/rxnews/drug-recalls-shortages/drugwithdrawal_tanzeum_2017-0801.pdf.
[14] FDA. Guidance document: diabetes mellitus–evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes, 2008[EB/OL]. [2021-12-01]. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda guidance-documents/diabetes-mellitus-evaluating-cardiovascularrisk-new-antidiabetic-therapies-treat-type-2-diabetes.
[15] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, *et al*. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2016, 375(4): 311-322.
[16] Mentz RJ, Bethel MA, Gustavson S, *et al*. Baseline characteristics of patients enrolled in the Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering(EXSCEL)[J]. Am Heart J, 2017, 187: 1-9.
[17] Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, *et al*. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2017, 377(13): 1228-1239.
[18] Bentley-Lewis R, Aguilar D, Riddle MC, *et al*. Rationale, design, and baseline characteristics in evaluation of lixisenatide in acute coronary syndrome, a long-term cardiovascular end point trial of lixisenatide versus placebo[J]. Am Heart J, 2015, 169(5): 631-638.
[19] Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, *et al*. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome[J]. N Engl J Med, 2015, 373(23): 2247-2257.
[20] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, *et al*. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes(REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2019, 394(10193): 121-130.
[21] Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, *et al*. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease(Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2018, 392(10157): 1519-1529.
[22] Marso SP, Bain SC, Consoli A, *et al*. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2016, 375(19): 1834-1844.
[23] Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, *et al*. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2019, 381(9): 841-851.
[24] American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2021[J]. Diabetes Care, 2021, 44(Suppl 1): S125-S150.
[25] Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, *et al*. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD[J]. Eur Heart J, 2020, 41(2): 255-323.
[26] 国家卫生健康委员会能力建设和继续教育中心, 孙艺红, 陈康, 等. 糖尿病患者合并心血管疾病诊治专家共识[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(5): 421-437.
[27] Longato E, Di Camillo B, Sparacino G, *et al*. Cardiovascular effectiveness of human-based *vs*. exendin-based glucagon like peptide-1 receptor agonists: a retrospective study in patients with type 2 diabetes[J]. Eur J Prev Cardiol, 2021, 28(1): 22-29.
[28] Caruso I, Cignarelli A, Giorgino F. Heterogeneity and similarities in GLP-1 receptor agonist cardiovascular outcomes trials[J]. Trends Endocrinol Metab, 2019, 30(9): 578-589.

（编辑：刘玲玲）