

· 综述 ·

胰高血糖素受体相关化合物研究进展

陈婧文, 柳星峰, 崔冰, 李平平*

(中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 天然药物活性物质与功能国家重点实验室, 北京 100050)

摘要: 2型糖尿病是一种复杂的代谢性疾病, 伴有胰岛素抵抗和血糖升高。随着疾病发展, 会出现高胰高血糖素血症 (hyperglucagonemia)。胰高血糖素 (glucagon) 促进能量代谢和葡萄糖产生。近年来, 胰高血糖素受体 (glucagon receptor, GCGR) 拮抗类药物被开发, 但许多临床研究发现, 当拮抗 GCGR 时, 血糖浓度会降低, 同时伴有血脂和肝转氨酶增加等不良反应。为解决上述问题, 人们发明了胰高血糖素样肽-1 受体 (glucagon like peptide 1 receptor, GLP-1R)/GCGR 共激动剂, 其不仅可降低血糖, 而且可减轻体重并促进脂肪分解。本文将重点综述 GCGR 的生物学效应以及 GCGR 拮抗类药物和 GLP-1R/GCGR 共激动剂类药物的治疗作用。

关键词: 胰高血糖素受体; 糖代谢; 胰高血糖素受体拮抗剂; 糖尿病; 胰高血糖素

中图分类号: R966 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2021)09-2447-09

Research progress of glucagon receptor related compounds

CHEN Jing-wen, LIU Xing-feng, CUI Bing, LI Ping-ping*

(State Key Laboratory of Bioactive Substance and Function of Natural Medicines, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Abstract: Type 2 diabetes is a complex metabolic disease, accompanied by insulin resistance and elevated blood glucose. As the disease progresses, hyperglucagonemia will occur. Glucagon has a significant effect on glucose increase and energy expenditure. In recent years, several glucagon receptor (GCGR) antagonists were developed. They lowered blood glucose in clinical studies, along with side effects, such as increased blood lipids and elevated liver transaminase. In order to solve these problems, glucagon like peptide 1 receptor (GLP-1R)/GCGR co-agonists were developed, which not only lower blood glucose, but also reduce weight and promote lipolysis. In this review, we will focus on the biological effects of glucagon, the treatments of GCGR antagonists, and GLP-1R/GCGR co-agonists on type 2 diabetes.

Key words: glucagon receptor; glucose metabolism; glucagon receptor antagonist; diabetes; glucagon

1 胰高血糖素的生理学功能及在 2 型糖尿病发展过程中的作用

胰高血糖素 (glucagon) 是由胰腺的胰岛 α 细胞分泌的激素, 在正常生理条件下, 与胰岛素一起发挥维持血糖稳态的作用。胰高血糖素通过作用于其受体

(glucagon receptor, GCGR) 发挥作用, GCGR 属于 II 型 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体^[1], 主要表达在肝脏、肾脏、心脏、脂肪组织、脾脏和胰岛细胞等组织中, 其中肝脏和肾脏是 GCGR 含量最高的组织^[2]。

胰高血糖素作用于不同组织可引起不同生理效应: 作用于肝脏时, 可促进肝脏糖原分解、糖异生、脂质代谢和氨基酸代谢; 作用于胰腺时, 可刺激胰岛 β 细胞的胰岛素分泌; 作用于大脑, 可抑制食欲; 作用于心脏, 可使心率升高、加大心肌收缩^[3]; 作用于棕色脂肪, 可促进静息能量消耗, 但也有研究报道胰高血糖素对棕色脂

收稿日期: 2021-03-22; 修回日期: 2021-05-06.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81622010, 81770800); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (2016-I2M-4-001); 中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费 (2017PT3 1046).

*通讯作者 Tel / Fax: 86-10-83161187, E-mail: lipp@imm.ac.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2021-0403

肪的作用不是必需的^[4]。胰高血糖素作用于 GCGR 后, 主要通过激活下游环化一磷酸腺苷 (cyclic-adenosine monophosphate, cAMP)-蛋白激酶 A (protein kinase A) 信号通路, 进而促进一系列与糖异生、糖原分解和脂肪酸代谢相关基因的表达^[5,6]。另一方面, GCGR 的活化还可激活下游磷脂酶 C (phospholipase C, PLC)-三磷酸肌醇 (inositol triphosphate, IP3) 信号通路, 促进糖异生相关基因的表达^[7] (图 1)。在 2 型糖尿病的发展进程中, 前期由于胰岛素分泌不足和胰岛素抵抗等因素, 胰岛素和胰高血糖素之间的平衡被打破, 此时胰高血糖素的分泌无法被抑制, 进而导致高胰高血糖素血症 (hyperglucagonemia), 这也进一步加强了肝脏的葡萄糖产生^[8]。因此, 胰高血糖素及其受体作为治疗 2 型糖尿病的靶点也越来越受到人们关注。

2 胰高血糖素受体敲除动物的表型

为了进一步了解 GCGR 在 2 型糖尿病发展进程中的作用, 人们利用转基因技术设计出了胰高血糖素受体敲除小鼠 ($GCGR^{-/-}$)。大量研究表明, 与对照组相比, $GCGR^{-/-}$ 小鼠在不出现低血糖症状的前提下, 都能保持较低的餐前和餐后血糖。而且, 这类小鼠还有糖耐量改善、胰岛素水平正常和脂肪组织含量较少等优势^[9-12]。更有趣的是, $GCGR^{-/-}$ 小鼠还具有较高的 GLP-1 循环水平, 而 GLP-1 具有促进胰岛素分泌的功能, 这也进一步降低了 $GCGR^{-/-}$ 小鼠的糖尿病风险。针对 GLP-1 水平升高现象的一个解释是, 在 $GCGR^{-/-}$ 小鼠体内, 由于胰高血糖素无法正常发挥作用, 因此此时机体倾向于代偿性地促进胰高血糖素原表达, 而 GLP-1 和胰高血糖素都是由胰高血糖素原衍生而来的^[9,13]。

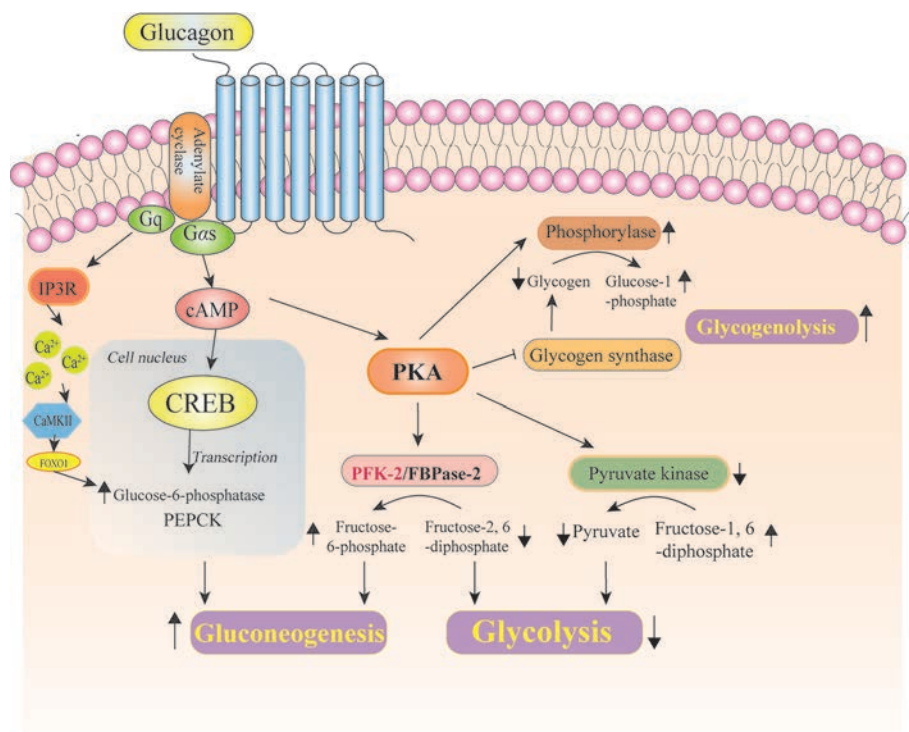


Figure 1 Biological function of glucagon. Glucagon binds to glucagon receptor (GCGR) and leads to conformational changes that activate Gq and Gαs coupled proteins. Gq activates phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP2)-phospholipase C (PLC) signaling, which then phosphorylates inositol trisphosphate (IP3) and promotes endoplasmic reticulum Ca²⁺ release. Intracellular generated Ca²⁺ therefore activates calcium-dependent protein kinase II (CaMKII) and then phosphatase forkhead box protein O1 (FOXO1) and promotes its nuclear translocation and gluconeogenesis. Gαs increases cyclic-adenosine monophosphate (cAMP) levels, which activates cAMP response element binding (CREB) and protein kinase A (PKA). CREB is then translocated to the nucleus to induce the transcription of glucose-6-phosphatase and phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) and gluconeogenesis. Activated PKA leads to a series of pathways related to glucose metabolism. Firstly, it phosphorylates the phosphofructokinase 2 (PFK-2)/fructose 2,6-bisphosphatase (FBPase2) and promotes FBPase2 activity, leading to an increase of fructose-6-phosphate levels, which will promote gluconeogenesis. At the same time, reduced level of fructose-2,6-diphosphate will cause glycolysis decrease. Secondly, PKA phosphorylates pyruvate kinase and reduces its activity, leading to reduction of pyruvate and glycolysis. Lastly, PKA activates phosphorylase kinase and inhibits glycogen synthase, which in turn induces a series of glycogenolysis reactions and glycogen synthesis reduction respectively

但另一方面, *GCGR* 的敲除意味着胰高血糖素无法正常发挥生理功能, 这也会引起一系列代谢问题。首先, 胰岛 α 细胞分泌的胰高血糖素无法正常发挥作用, 其在血液中的积累就导致了高胰高血糖素血症。其次, 肝脏作为胰高血糖素主要的靶点, 在 *GCGR* 敲除时无法正常进行胰高血糖素介导的脂质代谢进而出现脂质堆积^[14,15]。同时, 肝脏利用氨基酸进行的糖异生也因为胰高血糖素信号的缺失而无法进行。最终, 多余的、没有进行代谢的氨基酸就会聚集在胰岛 α 细胞附近参与 α 细胞代偿性增生^[9-11,16,17]。因此, 在针对 *GCGR* 开发拮抗性药物时要对以上现象进行重点监测。

3 GCGR 拮抗剂在 2 型糖尿病中的作用

针对 2 型糖尿病或肥胖, 人们针对不同靶点开发了一系列药物^[18]。随着 *GCGR* 结构的阐明, 近年来人们研发出了一系列针对 *GCGR* 的药物, 包括 *GCGR* 拮抗剂、*GCGR* 抗体和 *GCGR* 反义寡核苷酸等(表 1)。相关的临床试验表明, 虽然这些药物可有效降低 2 型糖尿病患者餐前和餐后的血糖和糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c) 水平^[19], 但不良反应也很明显, 比如血清低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 和肝脏转氨酶含量的升高, 以及胰岛 α 细胞增生和高胰高血糖素血症等^[20]。

为减弱这些不良反应, *GLP-1R/GCGR* 共激动剂被开发(表 2)。一方面, 它可激活 *GLP-1R* 来发挥促进

Table 1 GCGR antagonists (data from ClinicalTrials.gov)

Compound	Structure	Number of clinical trial (NCT) number	Study phase	Condition	Company
GCGR antagonist					
PF-06291874		NCT02554877; NCT02175121	Phase II	Type 2 diabetes mellitus	Pfizer
MK-0893		NCT02004886; NCT00631488	Phase II	Type 2 diabetes mellitus	Merck Sharp & Dohme Corp.
MK-3577		NCT00868790	Terminated	Type 2 diabetes mellitus	Merck Sharp & Dohme Corp.
LY2409021		NCT01241448	Phase IIb	Chronic renal failure, chronic renal insufficiency, and type 2 diabetes mellitus	Eli Lilly
LGD-6972		NCT02851849	Phase II	Type 2 diabetes mellitus	Ligand Pharmaceuticals
GCGR antibody					
REGN1193	-	NCT01933763	Phase I	Type 2 diabetes mellitus	Regeneron Pharmaceuticals
RN909 (PF-06293620)	-	NCT02211261	Phase I	Type 2 diabetes mellitus	Pfizer
REMD 477	-	NCT02455011	Phase II	Hyperglycemia and type 2 diabetes mellitus	REMD Biotherapeutics, Inc.
GCGR antisense oligonucleotide					
IONIS-GCGRRx (ISIS 449884)	-	NCT02824003	Phase IIa	Type 2 diabetes mellitus	Ionis Pharmaceuticals
ISIS 325568	-	NCT00519727	Phase I	Type 2 diabetes mellitus	Ionis Pharmaceuticals

Table 2 GLP-1R/GCGR co-agonists (data from ClinicalTrials.gov)

Agonist	NCT number	Study phase	Condition	Company
MEDI0382	NCT03596177, NCT03550378, NCT03745937, NCT03444584, and NCT03645421	Phase IIa	Type 2 diabetes mellitus, chronic renal insufficiency, and obesity	Med Immune LLC
SAR425899	NCT02973321	Phase II	Type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic steatohepatitis	Sanofi

胰岛素分泌的作用, 进而降低血糖; 另一方面, 它可激活 GCGR, 促进脂质代谢, 降低体重等^[21,22]。而这类药物的不良反应是胃肠道紊乱、食欲不振和剂量依赖的心率升高等。

4 GCGR 相关药物的临床试验

为缓解 2 型糖尿病患者的高血糖, 在近 20 年中开发出了一系列针对 GCGR 的药物。尽管 GCGR 拮抗剂类药物在动物模型中效果很好, 但只有少量进入了 I 和 II 期临床试验, 且没有一个进入临床 III 期试验。在 GCGR 相关药物的研发上仍有很多困难需克服。

4.1 针对 GCGR 的小分子拮抗剂 随着 GCGR 晶体结构的发现, 人们对 GCGR 的理解得到了进一步加深, 陆续开发出了一系列针对 GCGR 的小分子拮抗剂, 这类药物稳定性较好, 可直接口服, 因此, 此领域也是针对 GCGR 的临床前研究比较活跃的领域。

Bay 27-9955 (Bayer 公司) 是首个开发的对人体有效的 GCGR 竞争性拮抗剂。在 2001 年的一项对 14 位健康男性志愿者进行的双盲试验中, 志愿者口服 Bay 27-9955 后可减轻由于服用外源胰高血糖素引起的肝葡萄糖产生和血糖水平的升高^[23], 但关于该分子在糖尿病模型或者糖尿病患者中的药代动力学和长期作用数据却未公开。Bay 27-9955 作为首个用于临床的小分子 GCGR 竞争性拮抗剂, 无疑揭示了 GCGR 在 2 型糖尿病发展进程中的重要作用, 也更激励了人们去开发更多更有效的 GCGR 拮抗剂。

MK-0893 是由 Merck 公司开发出来的 GCGR 拮抗剂, 已进入针对 2 型糖尿病患者的 II 期临床试验。在 2013 年的一项对 18 位健康男性志愿者进行的双盲试验中, 志愿者口服 MK-0893 后可剂量依赖性地减轻由于服用外源胰高血糖素引起的血糖升高^[24]。在一项针对有饮食控制的 2 型糖尿病患者的双盲试验中, 患者每天口服 1 次 MK-0893 (20~80 mg), 维持 12 周可以剂量依赖的方式明显改善空腹和餐后血糖和 HbA1c 水平^[25]。另外, 还有研究考察了 MK-0893 与二甲双胍或西他列汀联合使用的疗效和安全性。与传统的二甲双胍-西他列汀组合相比, 在二甲双胍或西他列汀中添加 MK-0893 的降血糖效果更好^[26]。但是, 在一些研究中, 受试者的血清 LDL 和肝转氨酶水平升高, 同时体重和

血压也出现了升高, 这些不良反应最终导致 MK-0893 研究的终止^[25,26]。

MK-3577 是 Merck 公司开发的另一种 GCGR 拮抗剂, 与 MK-0893 相比, 半衰期更短。在研究期间, 研究者开发了一种模型, 利用该模型可得到胰高血糖素、葡萄糖以及激发前和激发后的胰岛素水平的观察曲线。该模型适用于 2 型糖尿病患者人群, 并可提供可靠的预测以协助剂量调整, 进而用于 IIa 期研究的分析^[27]。一项 II 期临床研究在 118 名已进行饮食控制的 2 型糖尿病受试者中比较了在早上和夜间口服 MK-3577 对血糖和血脂的影响, 结果显示参与者的空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG) 出现了显著降低。但由于一些不必要的脂质不良反应, Merck 终止了该化合物的研发^[28]。

LY2409021 是由 Eli Lilly 公司开发的 GCGR 拮抗剂, 半衰期约为 60 h。在 23 名健康男性受试者服用 LY2409021 28 天后, 空腹和餐后血糖都有明显下降, 而转氨酶水平只出现了轻微的、剂量依赖性的可逆性上调^[29]。在一项 IIa 期临床研究中, 针对控制饮食和运动或服用稳定剂量的二甲双胍治疗的 2 型糖尿病患者, 服用不同浓度 LY2409021 后, 观察 12 或 24 周。与前期研究一样, LY2409021 显著降低了血糖和 HbA1c 水平, 总体耐受性良好, 且低血糖风险较低。同时, 观察到转氨酶出现了适度、可逆的增加^[30]。但是一项针对 2 型糖尿病患者的双盲试验结果显示, 与安慰剂组和西格列汀组相比, 口服 LY2409021 6 个月会增加肝脏脂质堆积和转氨酶水平, 同时血清中的 LDL 水平也有升高^[31]。

PF-06291874 是由 Pfizer 公司开发的针对 GCGR 的选择性拮抗剂, 半衰期约为 19.7~22.7 h。在一项针对 2 型糖尿病的临床试验中, 将患者分为口服 PF-06291874 或安慰剂组, 受试者的背景为试验前至少 6 周每天服用二甲双胍 ≥ 1000 mg 或保持稳定的二甲双胍和磺酰脲类药物的摄入, 试验时口服 PF-06291874 或安慰剂, 持续观察 14~28 天。在 14 天时, 口服 PF-06291874 组的餐后和空腹血糖都有明显下调。在混合膳食耐受测试后, 观察到口服 PF-06291874 组的胰高血糖素和总 GLP-1 水平呈现剂量依赖性增加。同时, LDL 水平有较小剂量的剂量依赖性增加, 转氨酶

水平也出现了可逆性增加。在第2和14天时,可观察到循环糖原生氨基酸水平的升高^[32]。在一项针对长期稳定服用二甲双胍的2型糖尿病患者的双盲试验中,给予患者不同浓度的PF-06291874维持12周,可观察到FBG和HbA1c的显著降低,但同时伴有较低幅度的非剂量依赖性的LDL水平增加、血压升高和转氨酶水平升高等不良反应^[33]。

LGD-6972是由Ligand Pharmaceuticals公司开发的针对GCGR的小分子拮抗剂。在一项针对健康者和2型糖尿病患者的安全性、药代动力学和药效学的临床试验中,向受试者每天给予不同剂量的LGD-6972,持续14天。14天时可在两组中观察到剂量依赖的餐前和餐后血糖降低。空腹胰高血糖素呈现剂量依赖性增加,但在2型糖尿病患者口服葡萄糖后,胰高血糖素水平降低且胰岛素水平增加。LGD-6972在所有测试的剂量下具有良好的耐受性且不引起低血糖^[34]。一项针对稳定服用二甲双胍的2型糖尿病患者的双盲试验中,将患者分为安慰剂组和不同剂量的LGD-6972组,每天服用1次药物并维持12周。治疗期间可观察到HbA1c的水平显著降低。在口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)期间,所有剂量的LGD-6972均显著降低空腹血糖。同时,LGD-6972治疗还使空腹胰高血糖素、总GLP-1和活性GLP-1水平有较低程度的增加,并可观察到转氨酶水平轻度的可逆性升高^[35]。

研究发现^[36],LGD-6972在结构上与其他小分子GCGR拮抗剂不同,后者包含磺酸尾巴(sulfonic acid tail, SAT)而不是羧酸尾巴(carboxylic acid tail, CAT)。对与GCGR结合的LGD-6972进行建模并将其与GCGR结合的MK-0893的X射线晶体学数据进行比较,结果显示,LGD-6972的SAT在GCGR跨膜结构域中的6和7号螺旋之间创建了一个较大的口袋,并改变了8号螺旋的方向。另外,通过在胰高血糖素刺激的cAMP积累、 β -arrestin募集和受体内化的细胞模型中检查LGD-6972、MK-0893和其他SAT和CAT类GCGR拮抗剂的活性,结果显示,所有经测试的GCGR拮抗剂都是cAMP蓄积的完全(>95%)拮抗剂。CAT类GCGR拮抗剂是 β -arrestin($\geq 96\%$)和受体内化($\geq 94\%$)的完全拮抗剂。相反,SAT类GCGR拮抗剂降低了对 β -arrestin(58%~87%)和受体内化(6%~52%)的拮抗作用。而这些不同点恰恰说明相较于之前的小分子GCGR拮抗剂,LGD-6972在完全抑制cAMP功能的同时,并没有完全拮抗 β -arrestin介导的受体内化过程,即受体偏向的信号传导,因此其所带来的不良反应也随之减弱^[36]。

4.2 针对GCGR的单克隆抗体 随着GCGR小分子拮抗剂临床试验的终止以及对GCGR蛋白结构的进一步掌握,人们开发出了针对GCGR的抗体。单克隆抗体药物具有理化性质均一性强、与抗原结合特异性好、靶向性强、不良反应小、疗效显著、来源相对容易且质量易控制等优点,是药物开发的热点领域。

LY2786890是一种人源化IgG单克隆GCGR抗体,对人GCGR具有拮抗活性。一项双盲试验考察了单剂量LY2786890在健康受试者和2型糖尿病患者中的安全性和有效性。LY2786890的药代动力学和药效学特征支持每周皮下给药1次,皮下注射后的绝对生物利用度约为50%,半衰期为4~26天,且其药效是时间-浓度依赖性的。在2型糖尿病患者中,LY2786890可显著降低FBG,并在第2天将胰高血糖素水平升高3倍左右。LY2786890有较好耐受性,偶尔出现轻度低血糖发作,而在2型糖尿病患者中观察到了转氨酶水平剂量依赖性的升高^[37]。

PF-06293620是一种人源化IgG2 δ a抗体,可与GCGR结合并阻断胰高血糖素信号传导。在一项针对二甲双胍治疗的2型糖尿病患者的I期临床试验中,对患者注射不同剂量的PF-06293620,以评估其安全性、耐受性、药代动力学和药效学。患者接受一次性PF-06293620或安慰剂注射,随访12周后,可观察到FBG和HbA1c的剂量依赖性降低^[38]。

REMD-477是由REMD Biotherapeutics公司开发的针对GCGR的抗体,半衰期约为7~10天。首先在1型糖尿病动物模型中研究了REMD-477的GCGR拮抗作用。在胰岛素缺乏小鼠中,即使没有胰岛素,用该抗体阻断胰高血糖素的作用也能使血糖水平维持在100 mg·dL⁻¹以下,HbA1c水平维持在4%以下^[39]。在动物实验的基础上,进一步在1型糖尿病患者中进行临床试验。一项随机、双盲、安慰剂对照的研究招募了21例1型糖尿病患者。他们接受了为期5天的住院观察,在此期间通过饮食调控并连续静脉输注胰岛素来维持其葡萄糖水平。在住院的第2天,有10名患者接受了70 mg的REMD-477单次皮下注射,而11名患者接受了安慰剂的皮下注射。与安慰剂组相比,住院期间单剂量REMD-477注射可使每日胰岛素使用量减少多达26%(12个单位)($P=0.02$)。此外,与住院患者相比,REMD-477组患者在出院的前3周血糖降低了20~31 mg·dL⁻¹($P<0.05$),并且没有引起低血糖。因此,这项研究结果显示,单剂量REMD-477注射可显著减少1型糖尿病患者的胰岛素需求量,并在不引起低血糖的情况下提高血糖利用水平^[40]。此项研究没有报道该药物明显的不良反应。

REGN1193 是一种由 Regeneron Pharmaceuticals 公司合成的完全人单克隆抗体,可在体外结合并抑制 GCGR 信号传导。首先在动物实验中,REGN1193 使糖尿病小鼠和猴的血糖正常化,且在正常血糖的猴中不产生低血糖^[41]。一项针对 12 个健康受试者的随机双盲试验结果显示,REGN1193 具有良好的安全性和耐受性,但同时也观察到了转氨酶的瞬时升高,以及总 GLP-1、GLP-2 和胰高血糖素剂量依赖性的增加^[42]。

4.3 针对 GCGR 的反义寡核苷酸 目前另一种针对 GCGR 的拮抗类药物是 GCGR 反义寡核苷酸,这类药物主要通过降低 GCGR mRNA 的表达来抑制胰高血糖素的作用。

一项针对健康受试者的随机、双盲、安慰剂对照的试验结果显示,与安慰剂组相比,多剂量 ISIS-GCGRx (ISIS 449884, Ionis Pharmaceuticals 公司) 治疗具有良好的耐受性,并且没有引起生命体征、脂质分布、血压、肝或肾功能的临床显著变化。另外,在治疗期间未观察到低血糖。从给药后第 15 天开始,所有给药组的总 GLP-1 水平显著增加,直至治疗后两周^[43]。在一项针对接受稳定的二甲双胍治疗的 2 型糖尿病患者的双盲试验中,将受试者随机分配至 100 或 200 mg ISIS-GCGRx 以及安慰剂组。结果显示,在注射 ISIS-GCGRx 11 周时,2 型糖尿病患者的 FBG 和 HbA1c 水平与安慰剂组相比有明显的改善,同时,总 GLP-1 和血 C 肽也出现了显著的增加^[44]。另一项双盲、安慰剂对照的 II 期临床试验招募了 79 名每天服用稳定的二甲双胍剂量 ≥ 1500 mg 的 2 型糖尿病患者,每周 1 次 50 和 75 mg IONIS-GCGRx 给药 14 和 27 周均可将 HbA1c 水平明显降低。同时观察到 IONIS-GCGRx 使转氨酶水平出现剂量依赖性的增加,但没有引起低血糖以及血压、LDL 或其他生命体征的变化^[45]。GCGR 拮抗剂之间存在机制特异性。例如,在与 GCGR 结合的小分子和抗体中,由于对 GCGR 以及其他 G 蛋白偶联受体(尤其是与 GCGR 高度同源的 GLP 受体)的特异性结合,可能会产生不同的影响。IONIS-GCGRx 是一种结构特殊的 GCGR 拮抗剂,不太可能影响结构相似的功能蛋白,因此也没有产生明显的不良反应。由于 IONIS-GCGRx 仅部分抑制 GCGR (主要是肝),因此可能不足以引起在 GCGR^{-/-} 小鼠所观察到的交感神经活动的代偿性增加,因此不会升高血压^[45]。

ISIS 325568 (ISIS 449884, Ionis Pharmaceuticals 公司) 是一种降低肝脏 GCGR mRNA 表达的 2'-O-(2-甲氧基乙基)反义寡核苷酸,一项针对健康受试者的为期 6 周的试验评估了单剂量和多剂量 (50~400 mg) ISIS 325568 的安全性、耐受性、药代动力学和药效学。

在第 1 周对受试者进行皮下注射 ISIS 325568,并在随后的 5 周观察到其可减弱胰高血糖素刺激的肝葡萄糖生成和血糖波动,进一步支持了针对 2 型糖尿病患者进行 GCGR 反义寡核苷酸的治疗^[46]。

4.4 GLP-1R/GCGR 的共激动剂 由于 GCGR 的激活可促进脂质分解,因此人们发现了胰高血糖素对减肥的作用。然而,为了解决其引起的高血糖问题,考虑到 GLP-1 可促进胰岛素分泌并降低血糖,人们发明了 GLP-1R/GCGR 共激动剂。GLP-1R/GCGR 共激动剂不仅可加速能量消耗并减少脂质合成,还可改善葡萄糖耐量。

MEDI0382 (MedImmune LLC 公司) 是一种针对 GLP-1R 和 GCGR 的共激动剂。在一项针对健康受试者的 I 期研究中,通过对受试者皮下注射不同剂量的 MEDI0382 考察其安全性和耐药性。与安慰剂组相比, MEDI0382 组较易发生呕吐、恶心和头晕等症状,同时 MEDI0382 治疗似乎使受试者心率呈剂量依赖性增加^[47]。随后,一项针对 2 型糖尿病患者的随机、安慰剂对照、双盲的 IIa 期试验发现,与安慰剂组相比, MEDI0382 组患者的血糖和体重有明显的下降,但同时, MEDI0382 组患者出现更多的胃肠道疾病和食欲下降的状况^[48]。在一项双盲、安慰剂对照的 IIa 期研究中,将 21 名肥胖的 2 型糖尿病患者随机分为 MEDI0382 ($n = 12$) 或安慰剂 ($n = 9$) 组,持续 28 天每日 1 次皮下注射 MEDI0382。与安慰剂组相比, MEDI0382 组餐后肝糖原含量显著降低,肝脂肪相对减少了 33.2%,空腹丙氨酸、谷氨酸、甘氨酸、赖氨酸和苏氨酸水平也显著降低^[49]。

SAR425899 是对 GCGR 和 GLP-1R 具有共同激动作用的新型多肽,为了评估其安全性、药代动力学和药效学,一项针对肥胖健康人群和肥胖 2 型糖尿病患者的随机、安慰剂对照的双盲临床试验结果显示, SAR425899 具有良好的耐受性,并在 2 型糖尿病患者中产生了良好的降低血糖和 HbA1c 水平的效果,同时在健康受试者和 2 型糖尿病患者中均减轻了体重。SAR425899 最明显的不良反应是胃肠道反应,但 2 型糖尿病患者的胃肠道反应要弱于健康肥胖人群^[50]。另一项临床试验针对肥胖 2 型糖尿病患者皮下给药 28 天,并在治疗前 1 天以及治疗第 1 和 28 天进行了混合餐耐受性测试。结果发现 SAR425899 通过显著增强 β 细胞功能并减慢葡萄糖吸收速率,改善了餐后血糖控制^[51]。

5 总结与展望

自发现以来,人们对胰高血糖素已进行了深入的研究,并且对胰高血糖素的分泌、胰高血糖素与其受体

GCGR 相互作用并调节 GCGR 下游的各种细胞因子和酶功能进行了大量的研究。针对胰高血糖素的拮抗作用目前仍是糖尿病的一种创新疗法。在 2 型糖尿病患者中, 人们开发了一系列通过调节 GCGR 来控制高血糖的药物, 例如针对 GCGR 的拮抗剂、抗体和反义寡核苷酸等。这些化合物都具有明显缓解高血糖的作用, 不良反应主要为血压和转氨酶升高。然而针对 GCGR, 不同化合物或多肽在血压和转氨酶方面的不良反应不尽相同, 因此存在开发一种效果显著而不良反应低的 GCGR 相关药物的可能性, 这很可能带来 2 型糖尿病治疗的重大进展。

作者贡献: 陈婧文负责文章撰写; 柳星峰、崔冰和李平平负责文章的指导及审阅。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

References

- [1] Habegger KM, Heppner KM, Geary N, et al. The metabolic actions of glucagon revisited [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2010, 6: 689.
- [2] Svoboda M, Tastenoy M, Vertongen P, et al. Relative quantitative analysis of glucagon receptor mRNA in rat tissues [J]. *Mol Cell Endocrinology*, 1994, 105: 131-137.
- [3] Kleinert M, Sachs S, Habegger KM, et al. Glucagon regulation of energy expenditure [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 5407.
- [4] Beaudry JL, Kaur KD, Varin EM, et al. The brown adipose tissue glucagon receptor is functional but not essential for control of energy homeostasis in mice [J]. *Mol Metab*, 2019, 22: 37-48.
- [5] Li JH, Jain S, McMillin SM, et al. A novel experimental strategy to assess the metabolic effects of selective activation of a Gq-coupled receptor in hepatocytes *in vivo* [J]. *Endocrinology*, 2013, 154: 3539-3551.
- [6] Lee TP, Kuo JF, Greengard P. Regulation of myocardial cyclic AMP by isoproterenol, glucagon and acetylcholine [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1971, 45: 991-997.
- [7] Xu Y, Xie X. Glucagon receptor mediates calcium signaling by coupling to *Gαq/11* and *Gai/o* in HEK293 cells [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2009, 29: 318-325.
- [8] Lan JQ, Zhu CJ. Recent advances in pharmacological intervention for prediabetes [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2015, 50: 1565-1572.
- [9] Gelling R, Du X, Dichmann D, et al. Lower blood glucose, hyperglucagonemia, and pancreatic α cell hyperplasia in glucagon receptor knockout mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100: 1438-1443.
- [10] Longuet C, Robledo AM, Dean ED, et al. Liver-specific disruption of the murine glucagon receptor produces α -cell hyperplasia: evidence for a circulating α -cell growth factor [J]. *Diabetes*, 2013, 62: 1196-1205.
- [11] Wei R, Gu L, Yang J, et al. Antagonistic glucagon receptor antibody promotes α -cell proliferation and increases β -cell mass in diabetic mice [J]. *iScience*, 2019, 16: 326-339.
- [12] Lam CJ, Rankin MM, King KB, et al. Glucagon receptor antagonist-stimulated α -cell proliferation is severely restricted with advanced age [J]. *Diabetes*, 2019, 68: 963-974.
- [13] Ali S, Lamont BJ, Charron MJ, et al. Dual elimination of the glucagon and GLP-1 receptors in mice reveals plasticity in the incretin axis [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121: 1917-1929.
- [14] Longuet C, Sinclair EM, Maida A, et al. The glucagon receptor is required for the adaptive metabolic response to fasting [J]. *Cell Metab*, 2008, 8: 359-371.
- [15] Berglund ED, Lustig DG, Baheza RA, et al. Hepatic glucagon action is essential for exercise-induced reversal of mouse fatty liver [J]. *Diabetes*, 2011, 60: 2720-2729.
- [16] Solloway MJ, Madjidi A, Gu C, et al. Glucagon couples hepatic amino acid catabolism to mTOR-dependent regulation of α -cell mass [J]. *Cell Rep*, 2015, 12: 495-510.
- [17] Dean ED, Li M, Prasad N, et al. Interrupted glucagon signaling reveals hepatic α cell axis and role for *L*-glutamine in α cell proliferation [J]. *Cell Metab*, 2017, 25: 1362-1373.e5.
- [18] Liu J, Wang Y, Lin L. Small molecules for fat combustion: targeting obesity [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9: 220-236.
- [19] Bagger JI, Knop F, Holst JJ, et al. Glucagon antagonism as a potential therapeutic target in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13: 965-971.
- [20] Guan HP, Yang X, Lu K, et al. Glucagon receptor antagonism induces increased cholesterol absorption [J]. *J Lipid Res*, 2015, 56: 2183-2195.
- [21] Sánchez-Garrido MA, Brandt SJ, Clemmensen C, et al. GLP-1/glucagon receptor co-agonism for treatment of obesity [J]. *Diabetologia*, 2017, 60: 1851-1861.
- [22] Patel VJ, Joharapurkar AA, Kshirsagar SG, et al. Therapeutic potential of coagonists of glucagon and GLP-1 [J]. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2014, 12: 126-133.
- [23] Petersen K, Sullivan J. Effects of a novel glucagon receptor antagonist (Bay 27-9955) on glucagon-stimulated glucose production in humans [J]. *Diabetologia*, 2001, 44: 2018-2024.
- [24] Engel SS, Xu L, Andryuk PJ, et al. Efficacy and tolerability of MK-0893, a glucagon receptor antagonist (GRA) in patients with type 2 diabetes (T2DM) [C]. *Diabetes*, 2011, 60: A85.
- [25] Troyer MD, Hompesch M, Pramanik B, et al. Recovery from hypoglycemia in healthy subjects is preserved despite glucagon receptor blockade by MK-0893 [EB/OL]. San Diego, California: American Diabetes Association 71st Scientific Sessions, 2011 [2021-06-08]. <https://professional.diabetes.org/abstract/recovery-hypoglycemia-healthy-subjects-preserved-despite-glucagon-receptor-blockade-mk-0893>.
- [26] Engel SS, Teng R, Edwards RJ, et al. Efficacy and safety of the

- glucagon receptor antagonist, MK-0893, in combination with metformin or sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus [C]. *Diabetologia*, 2011, 54: S86-S87.
- [27] Peng JZ, Denney WS, Musser BJ, et al. A semi-mechanistic model for the effects of a novel glucagon receptor antagonist on glucagon and the interaction between glucose, glucagon, and insulin applied to adaptive phase II design [J]. *AAPS J*, 2014, 16: 1259-1270.
- [28] Nunez DJ, D'Alessio D. Glucagon receptor as a drug target: a witches' brew of eye of newt (peptides) and toe of frog (receptors) [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20: 233-237.
- [29] Kelly R, Garhyan P, Raddad E, et al. Short-term administration of the glucagon receptor antagonist LY2409021 lowers blood glucose in healthy people and in those with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17: 414-422.
- [30] Kazda CM, Ding Y, Kelly RP, et al. Evaluation of efficacy and safety of the glucagon receptor antagonist LY2409021 in patients with type 2 diabetes: 12- and 24-week phase 2 studies [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39: 1241-1249.
- [31] Guzman CB, Zhang XM, Liu R, et al. Treatment with LY 2409021, a glucagon receptor antagonist, increases liver fat in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19: 1521-1528.
- [32] Kazierad D, Bergman A, Tan B, et al. Effects of multiple ascending doses of the glucagon receptor antagonist PF-06291874 in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18: 795-802.
- [33] Kazierad DJ, Chidsey K, Somayaji VR, et al. Efficacy and safety of the glucagon receptor antagonist PF-06291874: a 12-week, randomized, dose-response study in patients with type 2 diabetes mellitus on background metformin therapy [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20: 2608-2616.
- [34] Vajda EG, Logan D, Lasseter K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of single and multiple doses of the glucagon receptor antagonist LGD-6972 in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19: 24-32.
- [35] Pettus J, Vajda EG, Pipkin J, et al. Glucagon receptor antagonist LGD-6972 significantly lowers HbA1c and is well tolerated after 12-week treatment in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) on metformin [EB/OL]. San Diego, California: American Diabetes Association 71st Scientific Sessions, 2011 [2021-06-08]. https://diabetes.diabetesjournals.org/content/67/Supplement_1/73-OR.abstract.
- [36] Vajda EG, Zhi L, Marschke K. An allosteric glucagon receptor antagonist, LGD-6972, displays biased receptor signaling [EB/OL]. San Diego, California: American Diabetes Association, 2018 [2021-06-08]. https://diabetes.diabetesjournals.org/content/67/Supplement_1/1117-P.abstract.
- [37] Kelly RP, Garhyan P, Reynolds VL, et al. 18. Glucagon receptor antibody LY2786890 reduced glucose levels in type 2 diabetes mellitus patients (106-LB) [J]. *Ned Tijdschr Diabetologie*, 2015, 13: 73-74.
- [38] Gumbiner B, Esteves B, Dell V, et al. Single and multiple ascending-dose study of glucagon-receptor antagonist RN909 in type 2 diabetes: a phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Endocrine*, 2018, 62: 371-380.
- [39] Wang MY, Yan H, Shi Z, et al. Glucagon receptor antibody completely suppresses type 1 diabetes phenotype without insulin by disrupting a novel diabetogenic pathway [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112: 2503-2508.
- [40] Pettus J, Reeds D, Cavaioia TS, et al. Effect of a glucagon receptor antibody (REMD-477) in type 1 diabetes: a randomized controlled trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20: 1302-1305.
- [41] Okamoto H, Kim J, Aglione J, et al. Glucagon receptor blockade with a human antibody normalizes blood glucose in diabetic mice and monkeys [J]. *Endocrinology*, 2015, 156: 2781-2794.
- [42] Kostic A, King TA, Yang F, et al. A first-in-human pharmacodynamic and pharmacokinetic study of a fully human anti-glucagon receptor monoclonal antibody in normal healthy volunteers [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20: 283-291.
- [43] Scheen AJ, Paquot N, Lefèbvre PJ. Investigational glucagon receptor antagonists in Phase I and II clinical trials for diabetes [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2017, 26: 1373-1389.
- [44] Morgan E, Smith A, Watts L, et al. ISIS-GCGRRX, an antisense glucagon receptor antagonist, caused rapid, robust, and sustained improvements in glycemic control without changes in BW, BP, lipids, or hypoglycemia in T2DM patients on stable metformin therapy [J]. *Diabetes*, 2014, 63: LB28.
- [45] Morgan ES, Tai LJ, Pham NC, et al. Antisense inhibition of glucagon receptor by IONIS-GCGRRx improves type 2 diabetes without increase in hepatic glycogen content in patients with type 2 diabetes on stable metformin therapy [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42: 585-593.
- [46] van Dongen MG, Geerts BF, Morgan ES, et al. First proof of pharmacology in humans of a novel glucagon receptor antisense drug [J]. *J Clin Pharmacol*, 2015, 55: 298-306.
- [47] Ambery PD, Klammt S, Posch MG, et al. MEDI0382, a GLP-1/glucagon receptor dual agonist, meets safety and tolerability endpoints in a single-dose, healthy-subject, randomized, Phase 1 study [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84: 2325-2335.
- [48] Ambery P, Parker VE, Stumvoll M, et al. MEDI0382, a GLP-1 and glucagon receptor dual agonist, in obese or overweight patients with type 2 diabetes: a randomised, controlled, double-blind, ascending dose and phase 2a study [J]. *Lancet*, 2018, 391: 2607-2618.
- [49] Robertson D, Hanson L, Ambery P, et al. 354-OR: cotadutide (medi0382), a dual receptor agonist with glucagon-like peptide-1 and glucagon activity, modulates hepatic glycogen and fat content [EB/OL]. San Diego, California: American Diabetes Association,

- 2020 [2021-06-08]. https://diabetes.diabetesjournals.org/content/69/Supplement_1/354-OR.
- [50] Tillner J, Posch MG, Wagner F, et al. A novel dual glucagon-like peptide and glucagon receptor agonist SAR425899: results of randomized, placebo-controlled first-in-human and first-in-patient trials [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21: 120-128.
- [51] Visentin R, Schiavon M, Göbel B, et al. Dual glucagon-like peptide-1 receptor/glucagon receptor agonist SAR425899 improves beta-cell function in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22: 640-647.