

· 综述 ·

治疗糖尿病和肥胖症的胃肠道激素类多受体激动剂研究进展

王媛^{1,2}, 康明明^{1,2}, 王军军², 李晓稳², 文良柱²

(1 中国药科大学, 南京 211198; 2 江苏万邦医药科技有限公司, 徐州 221004)

[摘要] 胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 类似物已广泛用于糖尿病和肥胖症的治疗, 而将 GLP-1 类似物与其他肠道激素如葡萄糖依赖的促胰岛素肽、胰高血糖素结合的多受体激动剂正处于临床开发阶段。与 GLP-1 类似物相比, 多受体激动剂可发挥多重生理效应、控制血糖和降低体重的效果更好、不良反应更小, 有望成为糖尿病和肥胖症的新疗法。本文对在研的肠道激素类多受体激动剂进行综述, 总结其设计思路及临床表现, 为多受体激动剂类药物的开发提供参考。

[关键词] 糖尿病; 多受体激动剂; 胰高血糖素样肽-1; 肥胖症; 胃肠道激素

[中图分类号] R977 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)06-0589-09

Advances in multi-receptor agonists based on gastrointestinal hormones in the treatment of diabetes and obesity

WANG Yuan^{1,2}, KANG Ming-ming^{1,2}, WANG Jun-jun², LI Xiao-wen², WEN Liang-zhu²

(1 China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 2 Jiangsu Wanbang Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Xuzhou 221004, China)

[Abstract] Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues have been widely used in the treatment of diabetes and obesity, and multi-receptor agonists that combine GLP-1 analogues with other intestinal hormones such as glucose-dependent insulin-stimulating peptide (GIP) and glucagon (GCG) are in clinical development. Compared with GLP-1 analogues, multi-receptor agonists can exert multiple physiological effects and have better effects in controlling blood glucose and reducing body weight with fewer side effects, which are expected to be a new therapy for diabetes and obesity. In this paper, we reviewed the development of intestinal hormone multi-receptor agonists, summarized their design ideas and clinical manifestations, and provided reference for the development of multi-receptor agonists.

[Key words] diabetes; multi-receptor agonists; glucagon-like peptide-1; obesity; gastrointestinal hormones

随着人类饮食结构和生活方式的变化, 肥胖症 (obesity) 和 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2D) 的发病率正在快速增长, 这 2 种疾病与肾病、神经病变、动脉粥样硬化和高血压等并发症给全球公共卫生系统造成了沉重的负担。同时, 肥胖是导致 T2D 的危险因素之一, 控制成人 T2D 患者的体重

有利于减少胰岛素依赖, 降低并发症和合并症的发病风险。减重手术是治疗肥胖的有效手段, 可使严重肥胖患者的体重显著下降 13% ~ 27%^[1], 可进一步改善大多数与肥胖相关的合并症, 是治疗伴肥胖 T2D 的方法之一, 但减重手术具有高侵入性和不可逆性, 同时有餐后高胰岛素血症性低血糖和微量营养素缺乏的长期风险。有研究发现, 减重手术的效果不仅来自生理结构改变导致的食物摄入和吸收的减少, 与术后胃肠道激素分泌的改变也有关联, 如术后餐后循环胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like

[作者简介] 王媛, 女, 硕士研究生, 研究方向: 多肽与蛋白生物制剂。E-mail: wangyuancpu@163.com。

[通讯作者] 文良柱, 男, 博士, 高级工程师, 研究方向: 微生物与生化药理学。E-mail: wlz@wbpharma.com。

peptide-1, GLP-1) 显著升高^[2]。

GLP-1 是肠道 L 细胞分泌的一种促胰岛素激素,通过与 GLP-1 受体 (GLP-1R) 结合,激活细胞内信号通路,以葡萄糖依赖的形式促进胰岛素的合成与分泌^[3],抑制胰高血糖素 (glucagon, GCG) 释放^[4],减少 β 细胞凋亡^[5-6]。同时 GLP-1 可以增加饱腹感,延迟胃排空,降低体重,并对心血管和神经系统均有影响^[3]。通过对 GLP-1 进行定点修饰、脂肪酸修饰、聚乙二醇修饰、白蛋白修饰和单克隆片段修饰等,得到了可用于 T2D 临床治疗的 GLP-1 类似物,如利拉鲁肽、杜拉糖肽、司美格鲁肽等,其中利拉鲁肽和司美格鲁肽分别在 2014 和 2021 年被美国 FDA 批准用于肥胖症的治疗。

减肥手术对于患者的代谢改善不仅源于内源性 GLP-1 作用的增强^[7],在接受手术的肥胖和糖尿病患者中,肠源性激素如肽 YY (peptide YY, PYY)、葡萄糖依赖型促胰岛素多肽 (glucose-dependent insulinotropic peptide, GIP) 和胃泌酸调节素 (oxyntomodulin, OXM) 的促胰岛素分泌和控制血糖的作用也被加强。GLP-1 与其他肠道激素可能在减肥手术的代谢中发挥协同作用,这启发了 GLP-1 类似物与肠道激素联合疗法的研究^[8-9]。大多数联合疗法表现出了药物组合的累加性或协同效应,但由于各组分药动学和药效学特征的差异,以及药物间相互作用的风险,联合疗法的临床应用往往具有一定的挑战性。对此,将 GLP-1 类似物与其他肠道激素设计成单分子多功能肽成为一种可行的策略,单分子多功能肽只发挥一种药动学特性,但可以产生协同或互补的药理作用,候选的肠道激素包括 GCG, GIP 和胆囊收缩素 (cholecystokinin, CCK) 等。

1 用于多受体激动剂开发的胃肠道激素及其生理学作用

1.1 GIP

GIP 是一种肠促胰岛素激素,主要由十二指肠和空肠的 K 细胞合成,可通过特异性受体 (GIPR) 作用于胰腺 β 细胞、脂肪细胞、神经前体细胞和成骨细胞等^[10]。GIP 在低血糖时促进 GCG 分泌,在高血糖时促进胰岛素分泌^[11],但在 T2D 患者中 GIP 的促胰岛素分泌作用减弱,这曾经限制了 GIP 的药物开发,近年的研究表明 T2D 患者的血糖得到控制时,胰岛的 GIPR 下调被逆转,胰岛重新对 GIP 敏感, GIP 可恢复促胰岛素作用^[12-14]。GIP 还通过调节葡萄糖摄取和激活脂蛋白脂肪酶影响脂肪代谢和分

布^[15-17]。同时有研究表明 GIP 对成骨细胞有抗凋亡作用^[18],促进骨的形成^[19],显著抑制 T2D 患者的骨吸收^[20]。GIP 还可以直接促使小鼠心肌细胞环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 的产生并抑制血管紧张素 II 诱导的心肌肥厚,慢性给药 GIP 可以减少血管紧张素 II 诱导的心肌肥厚和纤维化^[21],这提示 GIP 可能对心脏有保护作用。天然人 GIP 半衰期只有 5 ~ 7 min^[22], ZP4165 是 Zealand Pharma 公司开发的 GIP 类似物^[23],其第 2 位用 α -氨基异丁酸 (Aib) 取代,可抵抗 DPP-IV 介导的体内酶降解,第 17 位用 C16 脂肪酸链修饰,以改善白蛋白结合,延长半衰期。在小鼠和大鼠体内的药动学研究证实, ZP4165 的循环时间明显长于天然 GIP (在小鼠体内的半衰期为 1.1 h,在大鼠体内为 3.6 h), ZP4165 增强了 GLP-1 类似物对肥胖小鼠的抗肥胖作用,改善了糖尿病小鼠的血糖控制。理论上,与 GLP-1 相比 GLP-1/GIP 双受体激动剂可以二次调节血糖、降低胆固醇、减少胃肠道不良反应、保护骨骼。

1.2 GCG

GCG 是一种胰腺 α 细胞分泌的肽激素,通过促进肝糖原分解和糖异生提高血糖^[24]。GCG 可以向中枢神经系统传递饱腹信号,减少食物摄入量^[25-26]。GCG 可以降低循环胆固醇水平,抑制脂肪生成和促进脂解,影响脂质代谢^[27-28]。有证据表明 GCG 可以通过激活棕色脂肪组织提高代谢速率,促进能量消耗和产热^[29-30]。但 GCG 的升血糖作用使其不可能单独应用于糖尿病和肥胖,将 GCG 与 GLP-1 融合成多受体激动剂, GLP-1 可以对抗 GCG 的升血糖作用, GCG 的产热和脂解作用与 GLP-1 的促胰岛素和厌食作用相结合导致体重快速下降。

1.3 CCK

CCK 广泛分布于胃肠道和中枢神经系统,由小肠黏膜 I 细胞受到蛋白质水解产物刺激后分泌,具有多种生理作用,如刺激胆囊收缩和胆汁分泌^[31]、抑制胃酸分泌^[32]、减缓胃排空^[33]。CCK 有多种分子形式,包括 CCK-8, CCK-22, CCK-33, CCK-39 和 CCK-58,它们的氨基酸总长度不同但羧基末端有相同的 7 个氨基酸^[34]。不同形式 CCK 的生理活性不同, CCK-8 可以减少进食量但会补偿性地缩短进食间隔,不能用于长期控制体重^[35],而 CCK-58 可以促进饱腹感并延长进食间隔^[36];长期外源性给予高于

生理水平的 CCK-58 不会引起胰腺炎^[37],而 CCK-8 与此相反。

1.4 胰淀素 (amylin,AYM)

AYM 又称胰淀粉样多肽 (islet amyloid-like polypeptide, IAPP),由胰岛 β 细胞在餐后与胰岛素共分泌,通过抑制 GCG 的分泌降低血糖,抑制胃排空效果强于 GLP-1、CCK-8、胃抑制肽和 GCG^[38],减少食物摄入的同时而不引起食物厌恶^[39]。普兰林肽 (pramlintide) 是人工合成的 AYM 类似物,已被开发为治疗 T1D 和 T2D 的辅助药物,可以减小病人餐后血糖波动而提高安全性,降低胰岛素用量并有减轻患者体重的益处。普兰林肽可与胰岛素联合使用,但因联合注射的操作繁琐,患者依从性不佳,临床使用有限。

1.5 胃泌素

胃泌素是主要由胃窦部和十二指肠 G 细胞分泌的肽类激素,胃泌素有多种生物活性体,主要形式为酰胺化胃泌素^[40]。酰胺化胃泌素经血液循环后可作用于肠嗜铬样细胞和胃壁细胞上的 CCK-B 受体,促进胃黏膜细胞生长和胃酸分泌^[41]。酰胺化胃泌素和胆囊收缩素 C 末端的 5 个氨基酸相同,且都通过 C 末端结合 CCK-B 受体。CCK-B 受体也在人胰腺的胰岛细胞和神经元上表达^[42],有报道表明胃泌素可以增加啮齿动物管状胰腺细胞的增殖^[43-44],胃泌素在生理浓度下可增强葡萄糖诱导的胰岛素分泌,但对基础胰岛素分泌没有影响^[45],因此作为肠促胰岛素的作用有限。Suarez-Pinzon 等^[46]报告了 GLP-1 与小剂量胃泌素的联合疗法可以恢复非肥胖糖尿病 (no obesity diabetes, NOD) 小鼠的正常血糖,调节胰岛 β 细胞的自身免疫反应,与单独的 GLP-1 治疗相比,联合疗法可以显著增加糖尿病小鼠的 β 细胞质量和胰岛素水平。值得注意的是,胰腺中 CCK 受体的表达具有物种特异性^[47],从小鼠等动物实验中获得 CCK 的肠促胰岛素结果并不一定适用于人体。

1.6 PYY

在减肥手术之后病人体内的 PYY 水平显著提高^[48],这可能在术后恢复胰岛素分泌中起着关键作用。PYY 因氨基末端和羧基末端均为酪氨酸 (缩写为 Y) 而得名,肠道黏膜的 L 型内分泌细胞共分泌 PYY 和 GLP-1, PYY 有 PYY(1-36) 和 PYY(3-36) 这

2 种形式,分别约占血液循环中 PYY 的 60% 和 40%^[49]。PYY 作用于 4 种 Y-受体亚型^[50]: Y1, Y2, Y4 和 Y5, PYY(1-36) 与 Y1, Y2, Y4 和 Y5 受体都有很高的亲和力, PYY(3-36) 是 Y2-受体的特异性激动剂。PYY 在食欲和体重控制中起着重要作用, PYY(1-36) 和 PYY(3-36) 与不同的 Y-受体作用而产生相反的效应: PYY(1-36) 可以穿过血脑屏障作用于中枢神经系统的 Y1 和 Y5 受体以刺激食欲并促进体重增加^[51], 而 PYY(3-36) 作用于 Y2 受体以抑制神经肽 Y 的释放和增加弓状核中 α -促黑素细胞激素的活性,从而抑制食欲和促进体重减轻^[52]。PYY 对术后代谢益处的影响不仅限于减少食物摄入和体重减轻,还可改善胰岛功能,增强胰岛素分泌^[53]。Pittner 等^[54]通过实验证明对大鼠慢性给药 PYY(3-36) 可显著降低糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平,并改善血糖参数。

2 基于 GLP-1 的多受体激动剂的设计

GLP-1 与肠道肽激素结合的多受体激动剂有 2 种不同的类型: ① 多价的融合分子。② 天然多肽大小相当的嵌合分子。融合型多受体激动剂需要考虑单个分子的药理学性质 (如半衰期和组织分布) 和药效学 (如有效剂量范围) 对整个分子的影响,嵌合型多受体激动剂的单体形式有助于减少受体介导的清除,是当前多受体激动剂的主要形式。GLP-1 与 GIP, GCG 的结构相似、大小相近,有利于嵌合型多受体激动剂的设计。嵌合分子的设计需要基于对单个受体激动剂的关键活性位点的认识,对 GLP-1 序列的各个位点进行替换以引入多靶向的活性位点,又可以进行单个氨基酸的突变以调整活性和提高结构的稳定性。同时可对多受体激动剂进行脂肪酸修饰和 Fc 片段偶联等,这些修饰不仅可以改变其药理学性质,延长半衰期,还可能改变激动剂与受体之间的作用效力 (见图 1, 颜色代表 GIP, GLP-1 和 GCG 之间的序列保守性)。多受体激动剂对各受体的亲和力可以相等或不等,后者优先激活某些亲和力较高的受体,如 GLP-1/GCG 双受体激动剂对 GLP-1 受体的亲和力更高,优先激活 GLP-1 受体,以抵消 GCG 的升血糖作用。根据激活受体数量的不同,多受体激动剂分为双受体激动剂 (如 GIP/GLP-1 RA, GLP-1/GCG RA) 和三受体激动剂 (GIP/GLP-1/GCG RA), 后者的效果更为复杂和丰富。

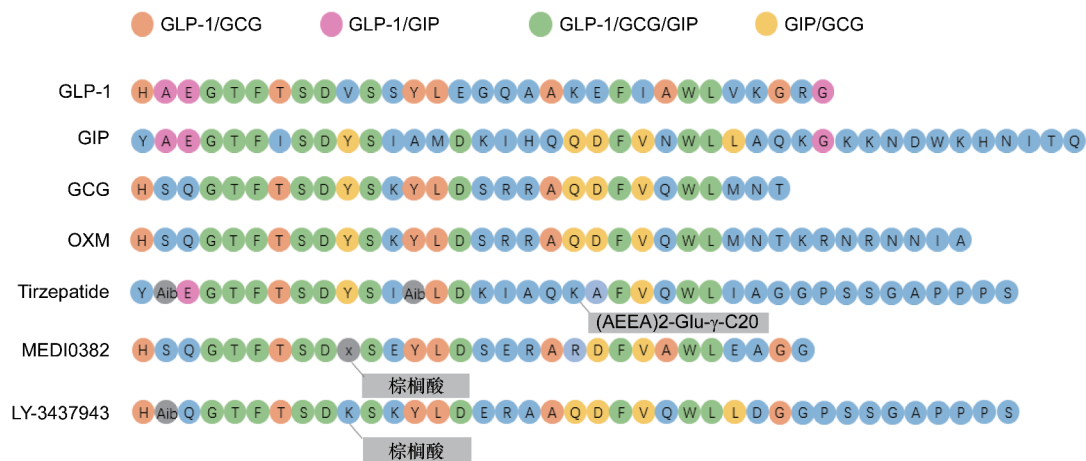


图 1 内源性激动剂与单分子多受体激动剂的结构示意图

3 基于 GLP-1 的多受体激动剂的研发进展

根据已披露的信息,礼来公司、默克公司和赛诺菲公司等医药公司已纷纷投入到基于 GLP-1 的多受体激动剂的开发中,适应证包括 T2D、肥胖症和非

酒精性脂肪性肝炎 (nonalcoholic fatty liver disease, NASH) 等,目前有十余种多受体激动剂进入了临床研究阶段,见表 1。

表 1 多受体激动剂的临床研究进展

靶点	名称	适应证	给药频率	研究阶段	研发公司
GLP-1R/GcgR	BI 456906	T2D, obesity, NASH	每周	II 期临床研究	Boehringer Ingelheim 公司
	HM12525A	NASH	每周	II 期临床研究	Hanmi Pharma 公司
	MEDI0382/cotadutide	T2D, obesity, NASH	每日	II 期临床研究	AstraZeneca 公司
	LY2944876/OPK88003	T2D, obesity	每周	II 期临床研究	OPKO 公司
	MOD-6031	T2D	每月	I 期临床研究	OPKP Biologics 公司
	ZP2929	T2D, obesity	每日	I 期临床研究	Zealand 公司
	SAR425899	T2D, obesity	每日	I 期临床研究	Sanofi 公司
	JNJ-54728518	T2D, obesity	—	I 期临床研究	Janssen 公司
	VPD-107/SP-1373	T2D, obesity, NASH	每周	临床前研究	Spitfire Pharma 公司
	PSA-Oxyntomodulin	T2D, obesity	—	终止	XBIO 公司
	MK-8521	T2D	每日	终止	Merck 公司
	GLP-1R/GIPR	tirzepatide/LY-3298176	T2D, obesity, NASH	每周	I 期临床研究
Cpd86		T2D	—	临床前研究	Eli Lilly 公司
ZP-DI-70		T2D	每周	临床前研究	Zealand 公司
MAR709/NN9709		T2D	每日	终止	Marcadia Biotech 公司
SAR438335		T2D	—	终止	Sanofi 公司
GLP-1R/GIPR/GcgR	HM15211	NASH	每周	II 期临床研究	Hanmi Pharma 公司
	GGG Tri-agonist	Diabetes, T2D	每周	II 期临床研究	Eli Lilly 公司
	IUB447	T2D	每日	临床前研究	MB-2 公司
	MAR423	obesity	每日	临床前研究	Marcadia 公司
	SAR441255	T2D, obesity	—	终止	Sanofi-Aventis 公司
	NN9423/NNC9204-1706	obesity	每日	终止	Novo Nordisk 公司
GLP-1R/CCK-BR	ZP3022	T2D, obesity	每日	临床前研究	Zealand 公司

3.1 GLP-1/GIP 双受体激动剂

3.1.1 tirzepatide tirzepatide (LY3298176) 是礼来公司开发的每周 1 次皮下给药的 GLP-1/GIP 双受体激动剂——艾塞那肽 (GLP-1 类似物) 和 GIP 嵌合的 39 个氨基酸线性肽, 20 位赖氨酸残基偶联了 C20 脂肪酸侧链, 第 2 位和第 13 位为氨基异丁酸以稳定螺旋结构, 防止 DPP4 降解。tirzepatide 对 GIPR 的亲和力较高, 对 GCG 受体的活性相对较低。一项 40 周的 head to head III 期 SURPASS-2 临床试验的结果显示^[55]: 在 T2D 成人患者中, 与 semaglutide (1 mg, 皮下注射, 每周 1 次) 相比, tirzepatide (5, 10, 15 mg, 皮下注射, 每周 1 次) 有更好的降低血糖 (HbA1c, 美国糖尿病协会推荐的糖尿病患者治疗目标) 和体重的效果。皮下注射 5, 10 和 15 mg 的 tirzepatide 时 HbA1c < 5.7% 的患者比例分别为 27%, 40%, 46%, 而皮下注射 1 mg 的 semaglutide 的比例为 19%; tirzepatide 分别减轻体重 7.6, 9.3 和 11.2 kg, semaglutide 减轻体重 5.7 kg。与基线水平相比, tirzepatide (15 mg) 使空腹血脂中的三酰甘油减少 24.8%, 极低密度脂蛋白胆固醇减少 23.7%, 高密度脂蛋白胆固醇增加 7.1%。tirzepatide 的总体安全性与 GLP-1 受体激动剂类相似, 最常报告的不良反应与胃肠系统相关, 大部分为轻度至中度, 包括恶心 [17.4% (5 mg), 19.2% (10 mg), 22.1% (15 mg), 17.9% (semaglutide)]、腹泻 [13.2% (5 mg), 16.4% (10 mg), 13.8% (15 mg), 11.5% (semaglutide)] 和呕吐 [5.7% (5 mg), 8.5% (10 mg), 9.8% (15 mg), 8.3% (semaglutide)]。

3.1.2 RG-7697 RG-7697 (NNCO090-2746) 由 Roche 公司和 Marcadia 公司开发, 目前处于 II 期临床试验阶段, 对 GLP-1R 与 GIPR 具有平衡且有效的活性, 设计为皮下给药 *qd*, 肽链的 2 位和 20 位为氨基异丁酸, 用 Lys 取代 C 端残基 (Cys40), 以连接 C16 碳酰基链。最新的一项为期 12 周的随机、安慰剂对照、双盲 II a 期试验中^[56], 对二甲双胍控制不佳的 T2D 病患者 *qd* 皮下注射 1.8 mg RG-7697 或安慰剂。与安慰剂相比, RG-7697 治疗组 HbA1c 较基线的变化具有统计学意义 (-0.96%, $P < 0.001$), 在随访第 8 周, RG-7697 治疗组体重变化显著, 但在第 12 周时体重无显著变化 (与安慰剂相比, 第 8 周为 -1.80%, 第 12 周为 -1.67%)。与安慰剂组相比, RG-7697 组的总胆固醇和瘦素分别降低了 8% 和 22%, 瘦素的减少与瘦素敏感性恢复的关联性需要

进一步研究, 观察到心率显著增加 ($5.6 \text{ 次} \cdot \text{min}^{-1}$), 但第 17 周的心率恢复到试验前水平。这项临床研究发现, 基线 HbA1c < 8.5% 的患者与 HbA1c $\geq 8.5\%$ 的患者相比, RG-7697 减轻体重的效果存在显著差异 (分别为 -3.38% 与 -2.29%), 表明基线血糖控制较好的患者接受 RG-7697 治疗可获得更大益处, 这可能与血糖降低时 GIP 受体恢复敏感性有关。此临床试验共报告了 135 起不良反应事件 (RG-7697 组: 安慰剂组 = 91:44), 主要为轻度 (63%) 或中度 (32%) 的胃肠系统反应 (恶心、呕吐和腹泻)。值得注意的是, RG-7697 诱导 HbA1c 显著降低, 这种作用独立于胰岛素分泌, 主要源于体重下降与胰岛素抵抗的减轻。

3.2 GLP-1/GCG 双受体激动剂

3.2.1 OPK88003 OPK88003 (LY2944876/TT401) 是一种每周注射 1 次的聚乙二醇 (PEG) 修饰的胃泌酸调节素类似物, OXM 是肠道 L 细胞分泌的由 37 个氨基酸构成的多肽, 同时激活 GLP-1R 和 GCGR, 但亲和力低且半衰期短 (约 10 ~ 12 min)^[57]。OPK88003 由 Transition Therapeutics 公司 (已被 OPKO 公司收购) 开发用于治疗 T2D 和肥胖症, 对 GLP-1R 活性高于 GCGR。2019 年 3 月 OPKO 公司公布的为期 30 周的 II b 临床研究数据显示 OPK88003 治疗组的 HbA1c 显著降低 1.30% ($P < 0.0001$), 安慰剂组为 -0.09% ($P < 0.60$), 体重较基线减轻 4.4 kg ($P < 0.0001$), 而安慰剂组下降 1.8 kg ($P < 0.05$)。MOD6031 是 OPKO 公司开发的另一个可逆性 PEG 化的长效 OXM 合成肽 (与内源性人 OXM 序列相同), 目前处于 I 期临床试验阶段 (NCT02692781), 其 PEG 接头保护 OXM 不被 DPP4 酶水解, 延长半衰期, 该接头可在生理条件下自发水解, 缓慢且可控地释放 OXM, 在 ob/ob 小鼠 (肥胖症模型小鼠) 中 OXM 半衰期延长了 9 ~ 11 h。

3.2.2 cotadutide cotadutide (MEDI0382) 是阿斯利康公司开发的一种 GLP-1R/GCGR 双重激动剂, *qd*, 对 GLP-1 受体和 GCG 受体具有平衡的激动作用。MEDI0382 在 10 位 Lys 侧链上棕榈酰化以促进与血清白蛋白的可逆结合^[58], 从而延长血浆半衰期。一项随机、双盲、II b 期临床研究 (NCT03745937) 评估了 cotadutide 在超重或肥胖 T2D 成人患者中的安全性、耐受性、药动学和疗效^[59], 与安慰剂相比, cotadutide 在第 14 周和第 54 周显著降低了 HbA1c 和体重 ($P < 0.001$), 血脂、谷草转氨酶 (AST)、谷丙

转氨酶(ALT)水平和非酒精性脂肪性肝病纤维化评分等均有改善。另一项临床试验数据^[60]显示MEDI0382也促进了肝脏脂肪的显著减少,每日皮下注射1.2 mg的利拉鲁肽治疗6个月后肝脂肪相对减少31%,而MEDI0382治疗6周后肝脂肪相对减少39%,这提示MEDI0382可能是非酒精性脂肪肝的潜在疗法。cotadutide的胃肠系统不良反应率较高,利拉鲁肽组和安慰剂组出现恶心、呕吐分别为16%和10%,而cotadutide(300 μg)组高达40%,可能是由于恶心和呕吐,cotadutide各剂量组中仅约3/4受试者完成了研究。延长给药间隔和优化给药方案可能会减少胃肠系统不良反应,未来需要更多的临床数据以评估cotadutide的获益与不良反应。

3.2.3 efinopegdutide efinopegdutide (JNJ-64565111/HM12525A/MK-6024)是每周给药1次的GLP-1/GCGR双重激动剂,由Hanmi公司和默克公司合作开发用于治疗NASH,efinopegdutide关于肥胖和T2D的临床试验已终止。efinopegdutide应用了Hanmi公司的LAPSOVERY技术,通过一个PEG连接物将OXM类似物偶联非糖基化的人Fc片段,Fc片段与Fc受体结合保护其免受溶酶体降解,同时增大分子体积,降低肾清除率,延长半衰期。Hanmi公司于2015年将HM12525A授权给强生公司,2项II期临床试验显示efinopegdutide达到了降低体重的主要终点,但是基于临床数据结果2019年强生公司退还了efinopegdutide的全球开发权益。然而默克公司将efinopegdutide视为NASH的潜在治疗方法,正在开展一项随机、阳性药物对照、开放标签的II期临床试验(NCT04944992)。无独有偶,赛诺菲开发的SAR425899(qd,皮下注射GLP-1R/GCGR双激动剂肽),在非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease,NAFLD)患者入组之前终止了其在T2D和肥胖的II期临床试验(NCT03437720),称该决定与安全性无关,随后又终止NAFLD的II期临床试验。

3.3 GLP-1/GIP/GCG 三受体激动剂

3.3.1 HM15211 HM15211是Hanmi公司开发的利用LAPSOVERY技术将GLP-1/GIP/GCG肽偶联非糖基化人Fc片段的三激动剂,每周给药1次。HM15211的GCG活性有利于肥胖治疗,激活GLP-1R和GIPR又可以中和GCG活性导致的高血糖风险,同时通过GIP受体发挥抗炎作用。与efinopegdutide相比,HM15211在啮齿动物模型中改善了肝

脏炎症和纤维化^[61],目前正在进行治疗NASH的II期临床试验。2021年1月Hanmi公司宣布在最近的一项II期临床试验(NCT04505436)中,与安慰剂相比,12周内脂肪肝降低效果高达80%,同时肝酶减少。基于现有的临床试验数据,HM15211已获得美国FDA的快速通道认定,以加快NASH的药物开发。另外,HM15211可以改变细胞因子表达和降低脂质过氧化以产生抗炎作用,这使它具有治疗神经退行性疾病的潜力。在MPTP/Probenecid诱导的慢性帕金森病模型中,HM15211抑制了突触核蛋白(帕金森病最显著的病理标志物)的沉积,逆转了老年db/db小鼠中Aβ(1-42)的积累^[62]。

3.3.2 GGG Tri-agonist GGG Tri-agonist(LY3437943)是礼来公司开发的靶向GIPR,GLP-1R和GCGR的三激动剂。LY3437943在cAMP检测中的药理学分析表明其效力向GIPR激动偏倚(与单激动剂相比,靶向GLP-1R和GCGR的效力分别低1.7和2.5倍,GIPR的效力高7倍);在大鼠静脉葡萄糖耐量实验中,LY3437943剂量依赖性地抑制了小鼠的胃排空并增强了胰岛素的分泌,减少了饮食诱导肥胖小鼠的食物摄入量和体重(体重减轻45%),效果优于其他GIPR和GLP-1R激动剂;LY3437943还改善胰岛素敏感性,长期给药后降低了血浆谷丙转氨酶和肝脏三酰甘油的含量^[63]。目前LY3437943在T2D患者中的安全性、耐受性、药动学和药效学的多剂量递增临床研究处于I期,每周注射、持续约18个月的针对肥胖或超重的临床研究处于II期。

3.4 GLP-1/其他胃肠道激素双受体激动剂

3.4.1 ZP3022 ZP3022是由Zealand Pharma公司开发的,在艾塞那肽类似物的C端用PEG连接胃泌素类似物得到的GLP-1/胃泌素双重激动剂,ZP3022在人GLP-1R上的效价与艾塞那肽一致,但在人CCK-B受体上的效价比游离胃泌素类似物减少了3倍。在一项临床前研究^[64]中分别用ZP3022、利拉鲁肽治疗雄性db/db小鼠2,4或8周,结果显示ZP3022和利拉鲁肽治疗可显著改善血糖控制,而与利拉鲁肽相比,ZP3022治疗组在整个治疗期间持续性地改善β细胞质量(利拉鲁肽的改善作用是短暂的)。在ZP3022治疗组中观察到β细胞数量的增加并伴随胰岛素水平的显著增加,这表明增加的β细胞具有功能活性。虽然ZP3022的临床前研究表明其有潜力开发为一种新型的抗糖尿病药物,但仍然缺少后续研究数据。此外,ZP3022的体内半衰期

较短,因此其减重效果有限。韩京等^[65]在 XenGLP-1(非洲爪蟾 GLP-1 类似物)的 C 端引入胃泌素 6 肽,得到的 2 个候选物 6a 和 6b 可葡萄糖依赖性诱导胰岛素分泌,半衰期更长(6a:4.4 h;6b:4.7 h; ZP3022:1.2 h),较 ZP3022 和利拉鲁肽有更好的血糖控制、胃排空抑制作用、厌食作用和减重效果,有望被开发用于治疗糖尿病及相关代谢紊乱。

3.4.2 C2816 C2816 是 Hornigold 等^[66]通过 PEG 连接物将 AC3174(GLP-1R 激动剂)连接到 AC170222(CCKR1 选择性激动剂)的 N 端得到的 GLP-1/CCK 双受体激动剂,保留了 CCK 的 C 端活性。与 AC3174 和 AC170222 相比,C2816 对 GLP-1R 和人 CCKR1 的亲和力降低。对饮食诱导的肥胖小鼠 *qd* 腹腔给药,连续 10 d,C2816 的减重效果(28.4%)优于 AC3174(7.4%)以及 AC3174/AC170222 共同给药(12.8%)。C2816 的减重效果可能是中枢神经介导的,不引起恶心呕吐。

4 展望

基于 GLP-1 的肠道激素类多受体激动剂通过对多个受体的协同激动作用,产生增强的活性和多重疗效,是 T2D 和肥胖症等代谢性疾病治疗的新突破^[67]。与单一的 GLP-1 受体激动剂疗法或共注射相比,多受体激动剂的高活性允许更低的给药剂量,降低了剂量依赖性不良反应。然而,多受体激动剂与细胞受体结合的方式不明确,可能结合单个细胞的多个受体或多个细胞位点,增加了免疫反应的风险。多受体激动剂在融合单受体激动剂以发挥多重活性的同时,也集合了单受体激动剂的致癌性等风险,理论上总体安全性降低,如需要考虑胃泌素对胰腺细胞增殖的影响,GIP 和 GCG 与甲状腺细胞功能的关联性,多受体激动剂的实际临床获益与风险还需要未来的 III 期临床试验结果说明。与靶向 GLP-1R,GIPR 和 GCGR 的多受体激动剂相比,靶向 CCKR,AMYR 和 PYYR 等其他肠道激素的多受体激动剂的临床研究较少,这可能是由于前者的序列相似性更高,更易于多受体激动剂的序列设计。目前多受体激动剂的临床研究主要面向 T2D、肥胖和 NASH,但其应用于其他疾病(如神经退行性疾病)的潜力同样不可忽视。对靶向性和多功能性的追求,必将推动肠道激素类多受体激动剂的研究和发展,给糖尿病和肥胖症等代谢性疾病提供新的治疗方法。

[参 考 文 献]

- [1] SJÖSTRÖM L, GUMMESSON A, SJÖSTRÖM CD, *et al.* Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(7): 653 - 662.
- [2] EVERS SS, SANDOVAL DA, SEELEY RJ. The physiology and molecular underpinnings of the effects of bariatric surgery on obesity and diabetes[J]. *Annu Rev Physiol*, 2017, 79(1): 313 - 334.
- [3] KREYMANN B, WILLIAMS G, GHATEI MA, *et al.* Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man[J]. *Lancet*, 1987, 2(8571): 1300 - 1304.
- [4] DUNNING BE, FOLEY JE, AHRÉN B. Alpha cell function in health and disease: influence of glucagon-like peptide-1[J]. *Diabetologia*, 2005, 48(9): 1700 - 1713.
- [5] BUTEAU J, EL-ASSAAD W, RHODES CJ, *et al.* Glucagon-like peptide-1 prevents beta cell glucolipototoxicity[J]. *Diabetologia*, 2004, 47(5): 806 - 815.
- [6] FARILLA L, BULOTTA A, HIRSHBERG B, *et al.* Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets [J]. *Endocrinology*, 2003, 144(12): 5149 - 5158.
- [7] WILSON-PÉREZ HE, CHAMBERS AP, RYAN KK, *et al.* Vertical sleeve gastrectomy is effective in two genetic mouse models of glucagon-like Peptide 1 receptor deficiency [J]. *Diabetes*, 2013, 62(7): 2380 - 2385.
- [8] NEARY NM, SMALL CJ, DRUCE MR, *et al.* Peptide YY₃₋₃₆ and glucagon-like peptide-17-36 inhibit food intake additively [J]. *Endocrinology*, 2005, 146(12): 5120 - 5127.
- [9] DE SILVA A, SALEM V, LONG CJ, *et al.* The gut hormones PYY 3-36 and GLP-1 7-36 amide reduce food intake and modulate brain activity in appetite centers in humans[J]. *Cell Metab*, 2011, 14(5): 700 - 706.
- [10] BAGGIO LL, DRUCKER DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP[J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(6): 2131 - 2157.
- [11] CHRISTENSEN M, VEDTOFTE L, HOLST JJ, *et al.* Glucose-dependent insulinotropic polypeptide: a bifunctional glucose-dependent regulator of glucagon and insulin secretion in humans [J]. *Diabetes*, 2011, 60(12): 3103 - 3109.
- [12] PITEAU S, OLVER A, KIM SJ, *et al.* Reversal of islet GIP receptor down-regulation and resistance to GIP by reducing hyperglycemia in the Zucker rat [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 362(4): 1007 - 1012.
- [13] HØJBERG PV, ZANDER M, VILSBØLL T, *et al.* Near normalisation of blood glucose improves the potentiating effect of GLP-1 on glucose-induced insulin secretion in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2008, 51(4): 632 - 640.
- [14] HØJBERG PV, VILSBØLL T, RABØL R, *et al.* Four weeks of near-normalisation of blood glucose improves the insulin response to glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2009, 52(2): 199 - 207.
- [15] SONG DH, WOLFE MM. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide and its role in obesity[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2007, 14(1): 46 - 51.
- [16] KIM SJ, NIAN CL, MCINTOSH CHS. Activation of lipoprotein lipase by glucose-dependent insulinotropic polypeptide in adipocytes. A role for a protein kinase B, LKB1, and AMP-activated protein kinase cascade [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(12): 8557 - 8567.
- [17] MIYAWAKI K, YAMADA Y, BAN N, *et al.* Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity [J]. *Nat Med*, 2002, 8(7): 738 - 742.
- [18] HENRIKSEN DB, ALEXANDERSEN P, BJARNASON NH, *et al.* Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption[J]. *J Bone Miner Res*, 2003, 18(12): 2180 -

- 2189.
- [19] TSUKIYAMA K, YAMADA Y, YAMADA C, *et al.* Gastric inhibitory polypeptide as an endogenous factor promoting new bone formation after food ingestion[J]. *Mol Endocrinol*, 2006, 20(7): 1644 – 1651.
- [20] NISSEN A, CHRISTENSEN M, KNOP FK, *et al.* Glucose-dependent insulinotropic polypeptide inhibits bone resorption in humans[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(11): E2325 – E2329.
- [21] HIROMURA M, MORI Y, KOHASHI K, *et al.* Suppressive effects of glucose-dependent insulinotropic polypeptide on cardiac hypertrophy and fibrosis in angiotensin II-infused mouse models[J]. *Circ J*, 2016, 80(9): 1988 – 1997.
- [22] DEACON CF, NAUCK MA, MEIER J, *et al.* Degradation of endogenous and exogenous gastric inhibitory polypeptide in healthy and in type 2 diabetic subjects as revealed using a new assay for the intact peptide[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(10): 3575 – 3581.
- [23] NØRREGAARD PK, DERYABINA MA, TOFTENG SHELTON P, *et al.* A novel GIP analogue, ZP4165, enhances glucagon-like peptide-1-induced body weight loss and improves glycaemic control in rodents[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(1): 60 – 68.
- [24] HABEGGER KM, HEPNER KM, GEARY N, *et al.* The metabolic actions of glucagon revisited[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2010, 6(12): 689 – 697.
- [25] STUNKARD AJ, VAN ITALLIE TB, REIS BB. The mechanism of satiety: effect of glucagon on gastric hunger contractions in man[J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1955, 89(2): 258 – 261.
- [26] PENICK SB, HINKLE LE Jr. Depression of food intake induced in healthy subjects by glucagon[J]. *N Engl J Med*, 1961, 264: 893 – 897.
- [27] HAGEN JH. Effect of glucagon on the metabolism of adipose tissue[J]. *J Biol Chem*, 1961, 236(14): 1023 – 1027.
- [28] RICHTER WO, ROBL H, SCHWANDT P. Human glucagon and vasoactive intestinal polypeptide (VIP) stimulate free fatty acid release from human adipose tissue *in vitro*[J]. *Peptides*, 1989, 10(2): 333 – 335.
- [29] DAVIDSON IW, SALTER JM, BEST CH. Calorigenic action of glucagon[J]. *Nature*, 1957, 180(4595): 1124.
- [30] KUROSHIMA A, YAHATA T. Thermogenic responses of brown adipocytes to noradrenaline and glucagon in heat-acclimated and cold-acclimated rats[J]. *Jpn J Physiol*, 1979, 29(6): 683 – 690.
- [31] LIDDLE RA, GOLDFINE ID, ROSEN MS, *et al.* Cholecystokinin bioactivity in human plasma. Molecular forms, responses to feeding, and relationship to gallbladder contraction[J]. *J Clin Invest*, 1985, 75(4): 1144 – 1152.
- [32] CHEN D, ZHAO CM, HÅKANSON R, *et al.* Altered control of gastric acid secretion in gastrin-cholecystokinin double mutant mice[J]. *Gastroenterology*, 2004, 126(2): 476 – 487.
- [33] LIDDLE RA, MORITA ET, CONRAD CK, *et al.* Regulation of gastric emptying in humans by cholecystokinin[J]. *J Clin Invest*, 1986, 77(3): 992 – 996.
- [34] KISSILEFF HR, PI-SUNYER FX, THORNTON J, *et al.* C-terminal octapeptide of cholecystokinin decreases food intake in man[J]. *Am J Clin Nutr*, 1981, 34(2): 154 – 160.
- [35] WEST DB, GREENWOOD MR, SULLIVAN AC, *et al.* Infusion of cholecystokinin between meals into free-feeding rats fails to prolong the intermeal interval[J]. *Physiol Behav*, 1987, 39(1): 111 – 115.
- [36] SAYEGH AI, WASHINGTON MC, RABOIN SJ, *et al.* CCK-58 prolongs the intermeal interval, whereas CCK-8 reduces this interval; not all forms of cholecystokinin have equal bioactivity[J]. *Peptides*, 2014, 55: 120 – 125.
- [37] YAMAMOTO M, REEVE JR Jr, GREEN GM. Supramaximal CCK-58 does not induce pancreatitis in the rat; role of pancreatic water secretion[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, 292(4): G964 – G974.
- [38] YOUNG AA, GEDULIN BR, RINK TJ. Dose-responses for the slowing of gastric emptying in a rodent model by glucagon-like peptide (7-36) NH₂, amylin, cholecystokinin, and other possible regulators of nutrient uptake[J]. *Metabolism*, 1996, 45(1): 1 – 3.
- [39] RUSHING PA, SEELEY RJ, AIR EL, *et al.* Acute 3rd-ventricular amylin infusion potently reduces food intake but does not produce aversive consequences[J]. *Peptides*, 2002, 23(5): 985 – 988.
- [40] CHUECA E, LANAS A, PIAZUELO E. Role of gastrin-peptides in barrett's and colorectal carcinogenesis[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(45): 6560 – 6570.
- [41] DOCKRAY GJ, VARRO A, DIMALINE R, *et al.* The gastrins: their production and biological activities[J]. *Annu Rev Physiol*, 2001, 63: 119 – 139.
- [42] SAILLAN-BARREAU C, DUFRESNE M, CLERC P, *et al.* Evidence for a functional role of the cholecystokinin-B/gastrin receptor in the human fetal and adult pancreas[J]. *Diabetes*, 1999, 48(10): 2015 – 2021.
- [43] ROOMAN I, LARDON J, FLAMEZ D, *et al.* Mitogenic effect of gastrin and expression of gastrin receptors in duct-like cells of rat pancreas[J]. *Gastroenterology*, 2001, 121(4): 940 – 949.
- [44] ROOMAN I, LARDON J, BOUWENS L. Gastrin stimulates beta-cell Neogenesis and increases islet mass from transdifferentiated but not from normal exocrine pancreas tissue[J]. *Diabetes*, 2002, 51(3): 686 – 690.
- [45] REHFELD JF, STADIL F. The effect of gastrin on basal- and glucose-stimulated insulin secretion in man[J]. *J Clin Invest*, 1973, 52(6): 1415 – 1426.
- [46] SUAREZ-PINZON WL, POWER RF, YAN YH, *et al.* Combination therapy with glucagon-like peptide-1 and gastrin restores normoglycemia in diabetic NOD mice[J]. *Diabetes*, 2008, 57(12): 3281 – 3288.
- [47] WANK SA, PISEGNA JR, DE WEERTH A. Cholecystokinin receptor family. Molecular cloning, structure, and functional expression in rat, Guinea pig, and human[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1994, 713: 49 – 66.
- [48] GUIDA C, STEPHEN S, GUITTON R, *et al.* The role of PYY in pancreatic islet physiology and surgical control of diabetes[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2017, 28(8): 626 – 636.
- [49] GRANDT D, SCHIMICZEK M, BEGLINGER C, *et al.* Two molecular forms of peptide YY (PYY) are abundant in human blood: characterization of a radioimmunoassay recognizing PYY 1-36 and PYY 3-36[J]. *Regul Pept*, 1994, 51(2): 151 – 159.
- [50] BALLANTYNE GH. Peptide YY (1-36) and peptide YY (3-36): part I. Distribution, release and actions[J]. *Obes Surg*, 2006, 16(5): 651 – 658.
- [51] HERNANDEZ EJ, WHITCOMB DC, VIGNA SR, *et al.* Saturable binding of circulating peptide YY in the dorsal vagal complex of rats[J]. *Am J Physiol*, 1994, 266(3 Pt 1): G511 – G516.
- [52] NEARY NM, SMALL CJ, BLOOM SR. Gut and mind[J]. *Gut*, 2003, 52(7): 918 – 921.
- [53] GUIDA C, MCCULLOCH LJ, GODAZGAR M, *et al.* Sitagliptin and Roux-en-Y gastric bypass modulate insulin secretion via regulation of intra-islet PYY[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(3): 571 – 581.
- [54] PITNER RA, MOORE CX, BHAVSAR SP, *et al.* Effects of PYY[3-36] in rodent models of diabetes and obesity[J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2004, 28(8): 963 – 971.
- [55] FRÍAS JP, DAVIES MJ, ROSENSTOCK J, *et al.* Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(6): 503 – 515.
- [56] FRIAS JP, BASTYR EJ 3rd, VIGNATI L, *et al.* The sustained effects of a dual GIP/GLP-1 receptor agonist, NNC0090-2746, in patients with type 2 diabetes[J]. *Cell Metab*, 2017, 26(2):

- 343 – 352. e2.
- [57] BALDISSERA FG, HOLST JJ, KNUHTSEN S, *et al.* Oxyntomodulin (glicentin-(33-69)): pharmacokinetics, binding to liver cell membranes, effects on isolated perfused pig pancreas, and secretion from isolated perfused lower small intestine of pigs[J]. *Regul Pept*, 1988, 21(1-2): 151 – 166.
- [58] HENDERSON SJ, KONKAR A, HORNIGOLD DC, *et al.* Robust anti-obesity and metabolic effects of a dual GLP-1/glucagon receptor peptide agonist in rodents and non-human Primates[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18(12): 1176 – 1190.
- [59] NAHRA R, WANG T, GADDE KM, *et al.* Effects of cotadutide on metabolic and hepatic parameters in adults with overweight or obesity and type 2 diabetes: a 54-week randomized phase 2b study[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(6): 1433 – 1442.
- [60] 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(10140): 2607 – 2618.
- [61] CHOI J, KIM JK, LEE SM, *et al.* 1830-P; therapeutic effect of a novel long-acting GLP-1/GIP/glucagon triple agonist (HM15211) in CDHFD-induced NASH and fibrosis mice[J]. *Diabetes*, 2020, 69(Suppl 1): S1830.
- [62] KIM JA, LEE S, LEE SH, *et al.* Neuroprotective effects of HM15211, a novel long-acting GLP-1/GIP/glucagon triple agonist in the neurodegenerative disease models [J]. *Diabetes*, 2018, 67(Suppl 1): S1107.
- [63] COSKUN T, MOYERS JS, ROELL WC, *et al.* 679-P; the novel GIP, GLP-1, and glucagon triple receptor agonist LY3437943 exhibits robust efficacy in preclinical models of obesity and diabetes [J]. *Diabetes*, 2021, 70(Suppl 1): S679.
- [64] DALBØGE LS, ALMHOLT DL, NEERUP TS, *et al.* The novel GLP-1-gastrin dual agonist ZP3022 improves glucose homeostasis and increases β -cell mass without affecting islet number in db/db mice[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2014, 350(2): 353 – 360.
- [65] CHEN XY, FU JJ, ZHOU F, *et al.* Stapled and Xenopus glucagon-like peptide 1 (GLP-1)-based dual GLP-1/gastrin receptor agonists with improved metabolic benefits in rodent models of obesity and diabetes[J]. *J Med Chem*, 2020, 63(21): 12595 – 12613.
- [66] HORNIGOLD DC, ROTH E, HOWARD V, *et al.* A GLP-1; CCK fusion peptide harnesses the synergistic effects on metabolism of CCK-1 and GLP-1 receptor agonism in mice[J]. *Appetite*, 2018, 127: 334 – 340.
- [67] 崔鑫, 卫晓彤, 颜文慧, 等. 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂心血管保护机制的研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2022, 31(14): 1367 – 1371.

编辑: 毕晓帆/接受日期: 2022-06-20