

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.07.018

胰高血糖素样肽 1 类似物治疗糖尿病国内研究现状

周黎¹, 方煜¹, 胡明¹, 龙恩武², 杨男^{1△}

(1. 四川大学华西药学院, 四川 成都 610041; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院药学部, 四川 成都 610072)

摘要:目的 系统评价肠促胰岛素类药物胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 受体激动剂治疗糖尿病在国内的研究现状, 了解其未来发展趋势。方法 计算机检索中国知网 (CNKI)、维普网 (VIP)、万方数据库, 搜集相关研究, 检索时间为自建库至 2018 年 12 月 31 日。根据纳入和排除标准对检索到的文献进行筛选, 对纳入研究采用文献计量分析法对其发表时间、发表期刊、研究类型及研究药物品种进行分析, 并对我国 GLP-1 类似物治疗糖尿病研究热点内容进行定性分析。结果 共纳入文献 2 137 篇, 1995 年至 2015 年的发文数量一直呈增长趋势, 2015 年至 2018 年趋于稳定, 维持在 320 篇左右; 研究类型发文量由高到低依次为临床研究, 综述, 动物试验和药理研究, 药物合成、制备及分析研究。药物专利及市场研究, 药物利用和药物经济学研究, 药代动力学研究。结论 目前, 国内 GLP-1 类似物治疗糖尿病的研究重点为临床疗效研究, 虽然 GLP-1 类似物治疗糖尿病有显著优势, 但其价格比传统降糖药 (MET, SU, TZD, AGI 等) 高, 关于 GLP-1 类似物的经济性探索将成为另一个研究重点, 这将在一定程度上决定 GLP-1 类似物能否在临床广泛使用。

关键词:糖尿病; 高血糖素样肽类似物; 研究现状; 文献计量学

中图分类号: R95; R977.1+5

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)07-0064-04

Domestic Research Status on GLP-1 Analogues in the Treatment of Diabetes

ZHOU Li¹, FANG Yu¹, HU Ming¹, LONG Enwu², YANG Nan¹

(1. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041; 2. Department of Pharmacy, Sichuan Academy of Medical Sciences, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China 610072)

Abstract: Objective To evaluate the current situation of the research on the treatment of diabetes with Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) analogues in China systematically, to understand its future development trend. **Methods** CNKI, WanFang Data and VIP databases were searched from inception to December 31, 2018 for the researches on the treatment of diabetes with GLP-1 analogues. The retrieved literature was screened according to the inclusion and exclusion criteria formulated in this study. The included studies were analyzed by bibliometric analysis on their publication time, publication period, research type, and research drug variety. Qualitative analysis of research hotspots in the treatment of diabetes was conducted. **Results** A total of 2 137 researches were included. The number of researches had been increasing from 1995 to 2015, and the number remained stable at around 320 researches from 2015 to 2018. The number of research categories from top to bottom were clinical study, review, animal experiments and pharmacological, drug synthesis and analytical, drug patents and market, drug use and pharmacoeconomic, and pharmacokinetic. **Conclusion** At present, the research on the treatment of diabetes with GLP-1 analogues in China has been focused on clinical study. Although GLP-1 analogues had significant advantages in efficacy, it was more expensive than traditional hypoglycemic agents (MET, SU, TZD, AGI, etc.). The economic exploration of GLP-1 analogues will become another research focus, which will determine to a certain extent whether GLP-1 analogues can be widely used in clinical practice.

Key words: diabetes; GLP-1 analogues; research status; bibliometrics

糖尿病为临床常见代谢紊乱性疾病, 且常引起多种并发症, 安全、有效的治疗药物一直是临床研究的重点。研究发现, 由肠黏膜内分泌细胞 L 细胞分泌的肠源性激素胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 除了能促进胰岛素分泌、调节血糖水平外, 还与减弱胃肠道蠕动、延缓胃排空、减轻体质量、中枢神经系统神经元的保护和再生、骨代谢等多种生理功能相关^[1]。GLP-1 类似物基于体内 GLP-1 生理活性而发挥降糖作用, 能替代 GLP-1 作用其受体, 外源性地补充 GLP-1。本研究中就 GLP-1 类似物在国内的研究文献进行系统评价, 以了解其研究现状及未来发展趋势, 为临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

纳入全部有关 GLP-1 类似物治疗糖尿病的综述、临床研究、动物实验和药理试验研究、药代动力学研究、药物利用及药物经济学研究, 以及有关 GLP-1 类似物的药物合成、制备及分析研究, 药品专利及市场研究的文献, 未限制纳入研究的设计类型。排除内容不相关及全文无法获得的文献。

1.2 检索策略

计算机检索中国知网 (CNKI)、维普网 (VIP)、万方 (WanFang) 数据库, 检索时间为自建库至 2018 年 12 月

*基金项目: 国家卫生计生委药政司委托研究课题 [药政 2015[13]号; 药政[2016]19 号]。

第一作者: 周黎, 女, 在读硕士研究生, 研究方向为药物政策与药物经济学, (电子信箱) 1032128324@qq.com。

△通信作者: 杨男, 女, 博士研究生, 讲师, 研究方向为药事法规与药物政策, (电子信箱) yangnan@scu.edu.cn。

31日。检索词包括“GLP-1”“胰高血糖素样肽”“利拉鲁肽”“Liraglutide”“艾塞那肽”“Exenatide”“贝那鲁肽”“Benaglutide”“利司那肽”“Lixisenatide”“糖尿病”。数据库检索策略见表1。

表1 CNKI、VIP、WanFang 数据库检索策略

检索序号	CNKI	VIP	WanFang
1	GLP-1 [ab/ti]	GLP-1 [ab/ti]	GLP-1 [ab/ti]
2	胰高血糖素样肽 [ab/ti]	胰高血糖素样肽 [ab/ti]	胰高血糖素样肽 [ab/ti]
3	利拉鲁肽 [ab/ti]	利拉鲁肽 [ab/ti]	利拉鲁肽 [ab/ti]
4	Liraglutide [ab/ti]	Liraglutide [ab/ti]	Liraglutide [ab/ti]
5	艾塞那肽 [ab/ti]	艾塞那肽 [ab/ti]	艾塞那肽 [ab/ti]
6	Exenatide [ab/ti]	Exenatide [ab/ti]	Exenatide [ab/ti]
7	贝那鲁肽 [ab/ti]	贝那鲁肽 [ab/ti]	贝那鲁肽 [ab/ti]
8	Benaglutide [ab/ti]	Benaglutide [ab/ti]	Benaglutide [ab/ti]
9	利司那肽 [ab/ti]	利司那肽 [ab/ti]	利司那肽 [ab/ti]
10	Lixisenatide [ab/ti]	Lixisenatide [ab/ti]	Lixisenatide [ab/ti]
11	糖尿病 [ab/ti]	糖尿病 [ab/ti]	糖尿病 [ab/ti]
12	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8
13	12 AND 11	12 AND 11	12 AND 11

1.3 文献筛选及分析

利用 Noteexpress 软件结合人工筛查进行剔重。采用文献计量分析法对筛选文献的发表时间、发表期刊、研究类型及研究药物品种进行分析,并对我国 GLP-1 类似物治疗糖尿病的研究热点内容进行定性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索到 8 049 篇文献,其中 CNKI 3 287 篇,VIP 2 281 篇,万方 2 481 篇。剔除重复文献 3 965 篇后,按纳入与排除标准进行筛选,最终其纳入 2 137 篇文献。

2.2 文献发表时间分布

国内第 1 篇 GLP-1 抗高血糖研究发表于 1995 年,但 1995 年至 2005 年仅有 19 篇 GLP-1 类似物治疗糖尿病的研究发表;2005 年后,研究数量逐渐上升,至 2015 年趋于平稳(316 篇);直至 2018 年,发文量均保持在 320 余篇水平。详见图 1。

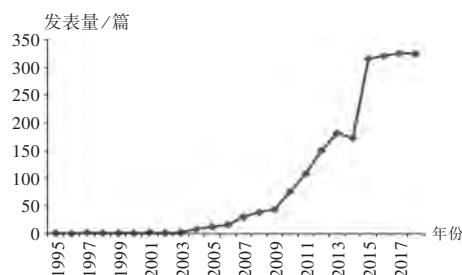


图1 GLP-1 类似物治疗糖尿病研究文献国内期刊发表时间分布

2.3 发文量前 10 名期刊

结果见表 2。

表2 GLP-1 类似物治疗糖尿病研究文献发文量前 10 名期刊
(n=2 137)

排名	期刊名	载文量(篇)	百分比(%)	影响因子*
1	《中国糖尿病杂志》(曾用名《中华糖尿病杂志》)	110	5.15	1.388
2	《药品评价》	58	2.71	0.479
3	《中华内分泌代谢杂志》	53	2.48	1.038
4	《糖尿病新世界》	45	2.11	
5	《实用糖尿病杂志》	44	2.06	0.140
6	《医学综述》	27	1.26	0.857
	《国际内分泌代谢杂志》	27	1.26	0.613
7	《糖尿病天地》	26	1.22	
8	《中国医药指南》	24	1.12	0.175
9	《中国药房》	23	1.08	1.006
	《山东医药》	23	1.08	0.904
10	《中国医院药学杂志》	20	0.94	1.264

注: *数据来源于 CNKI 数据库学术期刊复合影响因子。

表3 GLP-1 类似物治疗糖尿病研究发文量居前 5 位作者及其研究机构

排名	作者	发文量(篇)	研究机构
1	洪天配	22	北京大学第三医院
2	杨刚毅	20	重庆医科大学附属第二医院
3	母义明	12	中国人民解放军总医院内分泌科
4	李 伶	11	重庆医科大学附属第二医院
5	杨文英	9	中日友好医院

表4 GLP-1 类似物治疗糖尿病研究类型分布(n=2 137)

研究类型	研究数量(篇)	构成比(%)
临床研究	1 073	50.21
综述	619	28.97
动物试验及药理研究	356	16.66
药物的合成、制备与分析研究	46	2.15
药品专利及市场研究	25	1.17
药物利用及药物经济学研究	13	0.61
药代动力学研究	5	0.23

2.4 发文量前 5 位作者及研究机构

结果见表 3。

2.5 文献类型分析

GLP-1 类似物治疗糖尿病研究文献中,发文量由多到少排序结果见表 4。

2.6 文献中药物种类分析

GLP-1 类似物治疗糖尿病研究文献中,药物种类以 GLP-1 类似物整体进行分析的有 511 篇,以单独某一(几)种品种进行分析的药物种类中,利拉鲁肽 1 032 篇,艾塞那肽 561 篇,利司那肽 18 篇,贝那鲁肽 1 篇,其他 51 篇,包括阿必鲁肽、索马鲁肽、他司鲁肽、度拉糖肽等。研究品种存在交叉现象,各研究累计百分比大于 1。

2.7 GLP-1 类似物治疗糖尿病研究进展

2.7.1 指南刊载情况

2017年版《中国2型糖尿病防治指南》(简称《指南》)^[2]中推荐一线治疗药物为 α -二甲双胍(MET)/ α -糖苷酶抑制剂(AGI)/胰岛素促泌剂;二线治疗药物为MET联合AGI/胰岛素促泌剂/二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂/噻唑烷二酮药物(TZDs)/钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT2)抑制剂/胰岛素/GLP-1受体激动剂;三线治疗药物为上述不同机制的3种降糖药物联用。其中GLP-1受体激动剂在2013年版《指南》中被推荐为三线药物^[3],可能是考虑到当时GLP-1在国内的临床应用还有一定局限,包括其经济性、安全性及耐受性,后来大量临床试验验证了GLP-1受体激动剂的有效性和安全性,故2017年版《指南》将其调整为二线药物。美国临床内分泌学会(AACE)指南及美国糖尿病协会(ADA)专家共识推荐GLP-1受体激动剂在患者有二甲双胍禁忌证或二甲双胍不耐受时选用,在二甲双胍单用治疗不能使血糖达标时加用^[4]。可见,GLP-1受体激动剂在国外指南中的地位相对更高。在实际选择用药时应综合考虑患者个体化情况,包括糖化血红蛋白(HbA_{1c})值高低、是否有体质量减轻需求、对注射给药方式的依从性及自身经济条件等因素。

2.7.2 临床效果

2009年,国内开始开展关于GLP-1类似物有效性及安全性的临床研究,至2018年研究数量呈逐年上升趋势。共1073篇文献报道了关于GLP-1类似物的临床研究,其中由多到少依次为利拉鲁肽、艾塞那肽、利司那肽、贝那鲁肽。从不同的药物种类对比来看,林琴等^[5]选择二甲双胍与GLP-1类似物(艾塞那肽)进行对比,结果显示,GLP-1类似物对HbA_{1c}、空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖(2h PBG)的降低效果强于二甲双胍。邱兴德^[6]选择格列美脲与GLP-1类似物(利拉鲁肽)进行对比,结果显示,两者对HbA_{1c}、FBG、2h PBG的降低作用无显著差异,GLP-1类似物具有降低体质量的作用,而格列美脲会导致体质量增加。朱宇红等^[7]研究结果显示,利拉鲁肽降低HbA_{1c}、FBG、2h PBG的效果强于格列美脲。张建飞^[8]选择吡格列酮与艾塞那肽进行比较,结果显示,两者均对HbA_{1c}、FBG、2h PBG有降低效果,且GLP-1类似物降低效果更强。杨放等^[9]选择治疗后达到降糖目标的百分比作为结局指标,结果显示,艾塞那肽显著高于吡格列酮。张文静等^[10]选择胰岛素与艾塞那肽进行比较,结果显示,艾塞那肽的胃肠道不良反应发生率显著高于胰岛素,两者对HbA_{1c}的降低程度无显著差异,但艾塞那肽对FBG及体质量的影响显著性优于胰岛素。李芝等^[11]的研究结果显示,利拉鲁肽与胰岛素对HbA_{1c}、FBG、2h PBG的降低效果均无显著差异,

但利拉鲁肽能显著降低体质量,胰岛素则对体质量无明显影响。由于贝那鲁肽和利司那肽在国内上市时间较短,国内还未开展关于这2种药的临床研究。国外临床研究表明,利司那肽无论单用还是与OADs或基础胰岛素联用均能显著降低HbA_{1c}、FBG、2h PBG,从而取得良好的降糖效果^[12]。上述临床试验结果提示,GLP-1类似物对HbA_{1c}、FBG、2h PBG、体质量均有显著性的降低效果,与传统口服降糖药或胰岛素相比,效果具有非劣性,且在低血糖发生率及体质量的影响方面具有一定优势,但同时胃肠道不良反应不可忽视。

3 讨论

3.1 作用机理

GLP-1类似物具有降血糖的作用,能促进胰岛素的分泌,并增加胰岛素的生物合成,抑制胰高血糖素的分泌,同时促进胰岛 β 细胞的修复及再生,并减少 β 细胞的凋亡。GLP-1类似物降低血糖的作用具有血糖依赖性,血糖水平越高,GLP-1促进胰岛素分泌的作用越强,进而降低血糖的作用越强,其血糖依赖性能降低低血糖风险。此外,其还具有降低体质量、保护心血管、保护神经、抗炎和调节免疫、影响骨代谢等作用^[13]。

3.2 研究概况

GLP-1类似物治疗糖尿病的研究数量整体呈逐年上升趋势。临床试验、综述、动物试验及药理研究是主要的3种研究类型,3种数量变化具有一定规律:综述年发表量自2005年(10篇/年)起逐年增加,增至2015年(80篇/年)后趋于平稳;动物试验及药理研究年发表量自2007年(10篇/年)起逐年增加,增至2011年(32篇/年)后趋于平稳;临床试验研究年发表量自2010年(2篇/年)起逐年增加,增至2015年(185篇/年)后趋于平稳。出现以上规律的原因可能是,我国首个上市的GLP-1类似物艾塞那肽于2009年上市,其2005年已在美国上市,故在国内上市前药物介绍性综述及药理作用探索性的动物实验研究数量首先开始增加,而在国内上市后临床研究成为研究重点,呈逐年上升趋势。此外,GLP-1类似物合成、制备、药物分析、研发、市场、专利、药代动力学、药物经济学等的研究年发文章量均较少,且无一定规律。

3.3 安全性及耐受性

胃肠道不良反应是GLP-1类似物的主要不良反应。GLP-1类似物通过中枢神经介导发挥降低食欲、产生饱腹感、延缓胃排空的同时,也可能导致腹泻、恶心、呕吐、便秘等不良反应。胃肠道不良反应多为中、轻度,持续时间较短,一般不超过4周,有可能导致停药^[14]。此外,GLP-1类似物会产生其他的少数不良反应。

低血糖事件:由于GLP-1类似物为血糖依赖性降糖药,低血糖发生率较低,但与其他降糖药联用时仍有

诱发低血糖发生的可能性。

产生抗体:作为蛋白质源性药物, GLP-1 类似物在使用过程中也会产生抗体。利拉鲁肽、艾塞那肽和利司那肽与天然人 GLP-1 序列同源性相比, 分别达 97%, 53%, 50%, 同源性差异也导致利拉鲁肽抗体产生的可能性要低于艾塞那肽和利司那肽。

心率加快: GLP-1 类似物在治疗过程中有可能导致心率略快, 发生机制暂时不明。

胰腺炎和胰腺癌: 2008 年, 基于 30 例急性胰腺炎不良反应报告, 美国食品药品监督管理局(FDA)对艾塞那肽发出警告; 2012 年, 美国消费者要求撤回利拉鲁肽, 原因基于 FDA 的 1 篇综述报告“临床试验中显示患者服用利拉鲁肽发生胰腺炎的可能性比其他降糖药高 3.7 倍”。对于 GLP-1 类似物是否会增加胰腺炎和胰腺癌的发生仍有争议, 需进一步研究证实。

炎症性疾病(鼻咽炎、上呼吸道感染)。GLP-1 类似物在使用过程中有导致 2 型糖尿病(T2DM)患者发生鼻咽炎和上呼吸道感染的风险, 主要由血液循环中炎症反应标志物的升高而引发的炎症反应引起^[15]。

头痛、眩晕: GLP-1 类似物在使用过程中导致 T2DM 患者发生头痛和眩晕的风险较高, 其中他司鲁肽增加头痛发生的风险最高, 利拉鲁肽增加眩晕发生的风险最高。糖尿病患者血糖控制不佳时发生的糖尿病酮症酸中毒, 会导致中枢神经受抑制、低血糖发生, 进而导致脑血管过度收缩和损害脑神经、血压降低, 引起脑供血不足等都可能是造成头痛、眩晕的原因^[16]。

甲状腺 C 细胞癌: 动物试验发现, GLP-1 类似物能促进甲状腺 C 细胞环磷酸腺苷的形成, 血清降钙素的合成及释放, 有发生甲状腺 C 细胞癌的可能性^[17]。

3.4 研究展望

目前, 国内 GLP-1 类似物治疗糖尿病的研究重点为临床疗效研究, 其在降血糖、改善体质量、保护心血管、降低低血糖发生率等方面相比传统降糖药有一定优势。但由于 GLP-1 类似物上市时间不长, 且大多数临床试验研究时间较短(短于 52 周), 对于 GLP-1 类似物是否会引起胰腺炎、胰腺癌、甲状腺 C 细胞癌等重大疾病尚不能定论。虽有研究已表明 GLP-1 类似物对于血压、血脂等非血糖类临床指标具有一定影响, 但 GLP-1 类似物是否能减少心血管事件(如中风、心肌梗死等)的发生率及死亡率还需进行长期随机对照试验来证实。其次, 现有 GLP-1 类似物只能注射给药, 给药途径单一, 且其药物半衰期较短, 患者的依从性较差。未来针对 GLP-1 类似物安全性的长期对照试验研究及大型观察性研究, 以及通过修饰改造 GLP-1 类似物研发增加药物半衰期和患者顺应性的新制剂, 将成为研究重

点。最后, 虽然 GLP-1 类似物治疗糖尿病有显著优势, 但相比传统降糖药[MET、磺脲类(SU)、TZD 及 AGI 等]价格较高, 关于 GLP-1 类似物的经济性探索将成为另一个研究重点, 这些将从一定程度上决定 GLP-1 类似物能否在临床广泛使用。

参考文献:

- [1] 张露, 高凌, 毕会民. 肠促胰素研究的新视野[J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(28): 4473-4481.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 6(8): 2-42.
- [4] Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes - 2018 [J]. Diabetes Care, 2018, 41(1): S1.
- [5] 林琴, 符鸿俊, 王婉茹. 不同药物对新诊断 2 型糖尿病患者控制血糖的疗效观察[J]. 中国卫生检验杂志, 2012, 22(8): 1833-1835.
- [6] 邱兴德. 格列美脲与利拉鲁肽治疗初诊 2 型糖尿病疗效对比研究[J]. 医药论坛杂志, 2014, 35(9): 56-57.
- [7] 朱宇红, 刘荣. 利拉鲁肽与格列美脲治疗 2 型糖尿病疗效对比研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(17): 1374-1375.
- [8] 张建飞. 艾塞那肽联合二甲双胍治疗糖尿病的临床观察[J]. 中国农村卫生事业管理, 2013, 33(8): 957-958.
- [9] 杨放, 万青松. 艾塞那肽对 2 型糖尿病患者控制血糖的疗效[J]. 中国生化药物杂志, 2011, 32(3): 232-235.
- [10] 张文静, 付阿丹, 赵湜. 艾塞那肽治疗 2 型糖尿病患者的疗效及安全性评价[J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(9): 723-725.
- [11] 李芝, 叶静, 贺洁宇. 利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病疗效分析[J]. 中国处方药, 2014, 12(5): 30-31.
- [12] 母义明. 利司那肽: 一种独特的短效胰高糖素样肽-1 受体激动剂[J]. 药品评价, 2017, 14(15): 8-13.
- [13] 覃婷婷, 白海娇, 黄哲魁. 胰高血糖素样肽-1 及其相关药物研究进展[J]. 药学进展, 2017, 41(12): 926-933.
- [14] 余学锋. GLP-1 受体激动剂的常见不良反应及对策[J]. 药品评价, 2014, 11(15): 64-68.
- [15] 李志霞, 武珊珊, 杨智荣, 等. 胰高血糖素样肽 1 受体激动剂类降糖药致 2 型糖尿病患者鼻咽炎和上呼吸道感染的网状 meta 分析[J]. 北京大学学报(医学版), 2016, 48(3): 454-459.
- [16] 高乐, 李志霞, 杨俊, 等. 胰高血糖素样肽 1 受体激动剂类降糖药致 2 型糖尿病患者头痛和眩晕的网状 Meta 分析[J]. 药物流行病学杂志, 2018, 27(1): 3-9.
- [17] BJERRE KL, MADSEN LW, ANDERSEN S, et al. Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation[J]. Endocrinology, 2010, 151(4): 1473-1486.

(收稿日期: 2019-08-28)