

中图分类号: R977.15 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)08-0128-09
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.08.031



胰高血糖素样肽-1 类似物研发进展*

冉雨叶, 郑 珩[△]

(中国药科大学生命科学与技术学院, 江苏 南京 211198)

摘要:目的 总结胰高血糖素样肽-1(GLP-1)类似物的研发进展。方法 检索 PubMed 和 Web of Science 数据库自建库起至 2024 年 2 月 20 日的 GLP-1 类似物相关文献,从研发概况、单分子多靶点 GLP-1 受体激动剂(GLP-1RA)、除治疗糖尿病外的其他适应证及其药物研发新趋势方面,总结 GLP-1 类似物的研发进展。结果与结论 GLP-1 类似物的研发经历了从短效到长效,从注射剂到口服剂,并扩展到多靶点治疗的过程。目前,多靶点 GLP-1RA 包括 GLP-1R/葡萄糖依赖性促胰岛素释放多肽受体、GLP-1R/胰高血糖素受体(GCGR)、GLP-1R/GLP-2R、GLP-1R/胰淀粉 3 受体(AMY3R)、GLP-1R/成纤维细胞生长因子 21 受体(FGF-21R)等双靶点激动剂,以及 GLPR/GLP-1R/GCGR、GLP-1R/GCGR/FGF-21R 等三靶点激动剂。GLP-1 类似物展现了在 2 型糖尿病、超重、肥胖症、心血管疾病、多囊卵巢综合征、非酒精性脂肪性肝炎、慢性肾脏病等疾病治疗的巨大潜力,疗效优于单靶点的双靶点和三靶点 GLP-1RA 是近年来研发的重点。GLP-1 类似物的重组腺相关病毒载体基因治疗为研发新趋势,其现阶段存在的安全性、依从性等问题和可供参考的解决方法也一并被提出。

关键词:胰高血糖素样肽-1 类似物;葡萄糖依赖性促胰岛素释放多肽受体;胰高血糖素受体;2 型糖尿病

Progress in Research and Development of Glucagon - Like Peptide - 1 Analogues

RAN Yuye, ZHENG Heng

(School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing, Jiangsu, China 211198)

Abstract: Objective To summarize the progress of research and development (R & D) for glucagon - like peptide - 1 (GLP - 1) analogues. Methods The literature related to GLP - 1 analogues in the PubMed and Web of Science from the inception of these

*基金项目:国家自然科学基金[82073767]。

第一作者:冉雨叶,女,在读硕士研究生,研究方向为微生物药物的研发及计算机辅助药物设计,(电子信箱)ranyuye@outlook.com。

[△]通信作者:郑珩,男,博士研究生,副教授,研究方向为微生物药物的研发及计算机辅助药物设计,(电子信箱)zhengh18@hotmail.com。

- [19] 朱 涛,赵前进,许礼发,等. 河蚌多糖抗 HBV 活性及连分式插值法检测[J]. 解放军医学杂志,2017,42(3):186-189.
- [20] 孙 冉. 河蚌多糖抗乙型肝炎病毒实验研究[J]. 实用预防医学,2012,19(2):258.
- [21] 刘仁平,杨 旭,张维娅,等. 蚌肉多糖对四氯化碳诱导急性肝损伤小鼠的保护作用[J]. 南昌大学学报:理科版,2015,39(6):602-605.
- [22] 王常麟,王升光,刘晓美,等. 蚌肉肽-锌螯合物制备工艺及其保肝作用研究[J]. 食品与机械,2019,35(10):103-107.
- [23] 王顺春,施松善,曹月龙,等. 河蚌葡聚糖及其制备方法和应用:CN200610028598.0[P]. 2009-11-18.
- [24] 林双喜. 河蚌多糖生物学活性研究[D]. 福州:福建农林大学,2007.
- [25] 乔德亮. 三角帆蚌多糖提、纯化、生物活性及其结构[D]. 南京:南京农林大学,2009.
- [26] 胡长锋. 几种生物活性多糖的分离与结构研究[D]. 杭州:浙江大学,2011.
- [27] 洪 哲,杜春霖,于 艳. 丹东河蚌游离型多糖的提取[J]. 辽宁化工,2008,37(7):457-459.
- [28] 乔德亮,孙传伯,何晓梅,等. 三角帆蚌多糖的微波辅助提取及脱蛋白工艺[J]. 天然产物研究与开发,2014,26(6):902-908.
- [29] 陆方明,吴 恒. 一种河蚌多糖及其制备方法和应用:CN200910055551.7[P]. 2012-05-30.
- [30] 沈 鸿,彭蕴茹,窦昌贵. 河蚌多糖提取优化工艺的研究[J]. 中成药,2006,28(5):746-748.
- [31] 杜春霖,洪 哲,荣 龙. 丹东河蚌抗癌成分结合型多糖的提取[J]. 辽东学院学报(自然科学版),2007,14(2):120-121.
- [32] 刘淑萍,张新渐,王洪云,等. 乌头属中药多糖研究进展[J]. 中国药业,2019,28(3):1-6.
- [33] 李计萍. 中药多糖有效部位研究中相对分子质量及分布研究相关问题探讨[J]. 药物分析杂志,2009,29(10):1768-1771.
- [34] 万晓莹,刘振丽,宋志前,等. 黄精炮制前后多糖的相对分子质量分布和免疫活性比较[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(15):84-90.
- [35] 郝晓娟,付 娟,胡军华,等. 六味地黄苷糖片多糖部位相对分子质量与组成分析[J]. 中成药,2022,44(1):206-210.
- [36] 余 蒙,杨美森,杨通广,等. 大叶黄精多糖相对分子质量分布及其单糖组成的研究[J]. 中国中药杂志,2022,47(13):3439-3446.
- [37] 沙小梅,张丽君,蒋文丽,等. 高效液相色谱-高分辨率质谱联用技术鉴定阿胶块中不同胶类的特征性多肽[J]. 食品工业科技,2022,43(4):97-104.
- [38] 杨 芝. 质谱数据分析与 N-糖链结构鉴定算法研究[D]. 西安:西安电子科技大学,2022.

(收稿日期:2023-05-12;修回日期:2023-11-29)

databases to February 20, 2024 were searched to summarize the R & D progress of GLP - 1 analogues from the R & D overview, mono - molecule multi - target GLP - 1 receptor agonists (GLP - 1RAs), other indications except diabetes mellitus and new trends in R & D. **Results and Conclusion** GLP - 1 analogues has evolved from short - acting to long - acting formulations, from injection to oral medication, and developed to the drugs through multi - target treatment. At present, multi - target GLP - 1RAs include dual - target agonists [GLP - 1R / glucose - dependent insulintropic polypeptide receptor, GLP - 1R / glucagon receptor (GCGR), GLP - 1R / GLP - 2R, GLP - 1R / amylin 3 receptor (AMY3R), GLP - 1R / fibroblast growth factor 21 receptor (FGF - 21R)] and triple - target agonists (GLPR / GLP - 1R / GCGR, GLP - 1R / GCGR / FGF - 21R). GLP - 1 analogues show great potential in the treatment of diabetes mellitus type 2, overweight, obesity, cardiovascular disease, polycystic ovary syndrome, non - alcoholic steatohepatitis and chronic kidney disease. The dual - target and triple - target GLP - 1RAs, which are more effective than single - target GLP - 1RAs, have been the focus of R & D in recent years. The recombinant adeno - associated virus vector gene therapy of GLP - 1 analogues is a new trend of R & D, its current safety, patients' adherence and solutions are proposed in this study.

Key words: glucagon - like peptide - 1 analogue; glucose - dependent insulintropic polypeptide receptor; glucagon receptor; diabetes mellitus type 2

糖尿病为影响全球约5亿人的复杂代谢疾病,每年需支出9 000多亿美元并呈逐年增加趋势^[1]。在治疗糖尿病的众多药物中,胰高血糖素样肽-1(GLP-1)类似物由于其对血糖控制、体质量管理和心血管预后的有利影响,已成为一类重要的选择^[2]。GLP-1是由肠上皮L细胞分泌的一种肠源性肽,可增加胰岛 β 细胞对葡萄糖刺激的胰岛素分泌,还可刺激胰岛 β 细胞新生并抑制其凋亡,从而起到降血糖作用^[3]。但天然的GLP-1被二肽基肽酶-4(DPP-4)迅速降解和灭活,半衰期仅2 min^[4]。通过延长半衰期开发出的GLP-1受体激动剂(GLP-1RA)能模仿GLP-1的作用,抑制胰高血糖素(GCG)的释放,增强机体饱腹感,减少食物摄入。多项大型随机对照试验结果显示,接受GLP-1RA治疗的成人2型糖尿病(T2DM)患者的心血管事件显著减少^[5]。故临床已考虑将其用于心血管疾病高风险或糖尿病患者^[6]。由于单靶点GLP-1RA领域竞争激烈,对于双靶点或多靶点激动剂的研究日益受到关注。与单靶点GLP-1RA相比,双靶点激动剂具有更好的疗效,有望成为T2DM新的替代疗法。本研究中通过检索PubMed和Web of Science数据库自建库起至2024年2月20日的GLP-1类似物相关文献,介绍了全球处于不同临床阶段的多靶点GLP-1RA,以及GLP-1RA的新适应症,并对相关基因的治疗手段进行了展望。现报道如下。

1 GLP-1RA 研发概述

1991年,Eng博士从吉拉毒蜥的毒液中提取了一种名为Exendin-4的由39个氨基酸组成的多肽^[7]。2005年,以Exendin-4为有效成分的艾塞那肽研发成功,成为第一款被美国食品和药物管理局(FDA)批准用于临床治疗T2DM的GLP-1RA。但由于艾塞那肽的氨基酸序列和人GLP-1差异较大^[8],可能导致机体产生特异性

抗体,故并未占据太多市场份额。后续将艾塞那肽包含在聚D,L-乳酸-羟基乙酸中,与其他赋形剂一起通过在注射部位形成微球,改变其药物代谢速率^[9],从而成功改造为每周给药1次的长效制剂(该药最初以BY-DUREON为商品名于2012年在美国上市)。

2009年,利拉鲁肽被欧盟批准用于治疗T2DM,其与天然的GLP-1有97%的氨基酸同源性,但半衰期远长于GLP-1。这是因为利拉鲁肽在第26位赖氨酸上与十六烷酰谷氨酰基侧链结合,形成了1个脂肪酰化的分子,使它能高度非共价地结合于血浆蛋白(主要是白蛋白),从而减慢其皮下注射部位的释放速率和在血液中的扩散速率。利拉鲁肽由于脂肪酰化而对DPP-4和中性内肽酶(NEP)2种降解GLP-1的酶具有较强的抵抗性,从而减慢了其代谢速率。脂肪酰化后还具有较高的分子量和亲油性,使其不易通过肾小球滤过,从而降低了肾排泄速率。此外,利拉鲁肽的脂肪酰化结构使它能在注射部位形成六聚体或更高级的多聚体,这些多聚体具有较低的溶解度和扩散性,从而减缓了从注射部位弥散的速率^[10]。相比于每日2次给药的艾塞那肽的普通剂型,副作用更小和仅需每日1次给药的利拉鲁肽无疑更受到市场青睐。

阿比鲁肽是一种由重组蛋白工程技术制造的融合蛋白,于2014年在美国上市。它由2个相同的GLP-1类似物与重组人白蛋白的N-端相连而成,形成稳定的复合物,从而延缓阿比鲁肽的肝脏和肾脏的清除速率,并延长其半衰期^[11]。同年在美国上市的度拉糖肽是另一种融合蛋白,由2个GLP-1类似物和人免疫球蛋白G4(IgG4)的Fc片段相连而成。GLP-1类似物位于Fc片段的N-端,通过1个连接肽与Fc片段相连。Fc结构域可通过与Fc受体FcRn的相互作用延长代谢时间。同时,增加的分子量也延缓了度拉糖肽的肝脏和肾脏清

除速率,从而延长其半衰期^[12]。

2017年12月,以OZEMPIC为商品名的司美格鲁肽由FDA批准上市,相比于利拉鲁肽,司美格鲁肽N-端第8位DPP-4敏感的丙氨酸换成了氨基异丁酸,此外,第26位赖氨酸上结合的十六烷酰谷氨酰胺侧链也变成了十八烷酰谷氨酰胺侧链^[13]。上述化学修饰使司美格鲁肽的半衰期延长为165~200 h,可每周仅皮下给药1次^[14],在头对头试验中也打败了利拉鲁肽和度拉糖肽^[15],成了疗效最好的单靶点GLP-1RA。

除了改短效制剂为长效制剂,GLP-1RA的口服剂型也处于积极研发阶段。口服给药的肽类药物需克服生物利用度障碍,如胃肠道的稳定性和跨上皮转运^[16]。2019年,口服司美格鲁肽成为首个获批的口服GLP-1RA^[17]。它是由司美格鲁肽与渗透增强剂N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钠(SNAC)共同配制而成,SNAC能升高胃黏膜的pH,抑制酶的降解,并通过跨细胞途径促进司美格鲁肽的跨皮吸收^[18]。

总之,GLP-1类似物的研发经历了从短效到长效,从注射剂到口服剂,并扩展到多靶点治疗的过程。目标均为提高药物的生物利用度,降低药物的毒性和副作用,增加药物的稳定性和延长持续时间,从而提高药物的疗效和用药的便利性。部分常见GLP-1RA中GLP-1类似物的序列信息^[10,19-22]见图1[和人类GLP-1氨基酸序列不同的地方用淡黄色表示,Aib为 α -氨基

异丁酸,ADO为8-氨基-3,6-二氧辛酸,AEEA为2-(2-氨基乙氧基)乙氧基乙酸]。

2 单分子多靶点 GLP-1RA

2.1 综述

HORDB为开放获取和手动整理的数据库,包含激素肽的各种注释及目前已上市的多肽药物和其制剂的信息^[23]。表1中整理了除已上市多肽药物外,部分已上市或正在研发(截至2024年1月)的单分子多靶点GLP-1类似物(表中,GIPR为葡萄糖依赖性促胰岛素释放多肽受体;T1DM为1型糖尿病;NASH为非酒精性脂肪性肝炎;OSAHS为阻塞性睡眠呼吸暂停综合征),可见,单分子多靶点的GLP-1类似物研发集中在双靶点激动剂GLP-1R/GIPR和GLP-1R/GCGR上。此外,GLP-1R/GLP-2R双靶点激动剂、GIPR拮抗剂/GLP-1R、GLP-1R/AMY3R双靶点激动剂、GLP-1R/FGF-21R双靶点激动剂也各有一款药物进入了II期临床试验,三靶点方面则以葡萄糖依赖性促胰岛素释放多肽(GIP)RA/GLP-1RA/GCGR为主。

2.2 GIP-1R/GIPR双靶点激动剂

GIP和GLP-1均为参与血糖控制的激素,虽然GIP作为健康个体的生理性肠促胰岛素之一发挥着重要作用,但它在T2DM的治疗中无诱导作用。尽管有研究表明GLP-1RA和GIPRA联用的效果优于单用GLP-1RA,但确切机制尚未明晰^[24]。替尔泊肽属GLP-1R/

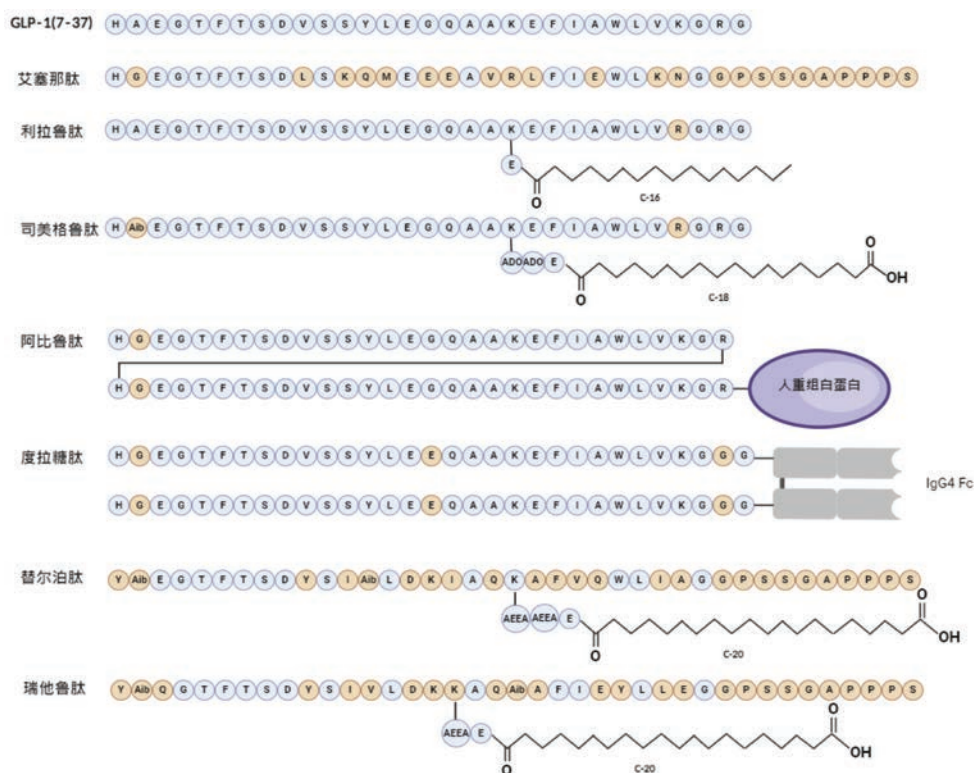


图1 部分常见GLP-1RA中GLP-1类似物的序列结构图

Fig. 1 Sequence structure of GLP-1 analogues in some common GLP-1RAs

表 1 部分已上市或正在研发的单分子多靶点 GLP-1 类似物

Tab. 1 Some mono - molecule multi - target GLP - 1 analogues on the market or under development

药物或化合物名称	CAS 号	适应证	研发公司(简称)	研发阶段(全球)	类别
替尔泊肽	2023788 - 19 - 2	超重, 肥胖症, T2DM	礼来	上市	GLP - 1R / GIPR 双靶点激动剂
CT - 388	14464 - 68 - 7	超重, T2DM, 肥胖症	Carmot Therapeutics Inc.	Ⅱ期临床试验	GLP - 1R / GIPR 双靶点激动剂
CT - 868		超重, T2DM, 肥胖症, T1DM	Carmot Therapeutics Inc.	Ⅱ期临床试验	GLP - 1R / GIPR 双靶点激动剂
HS - 20094		T2DM, 超重, 肥胖症	江苏豪森	Ⅱ期临床试验	GLP - 1R / GIPR 双靶点激动剂
HRS - 9531		T2DM, 超重, 肥胖症	福建盛迪医药	Ⅱ期临床试验	GLP - 1R / GIPR 双靶点激动剂
BGM - 0504		超重, T2DM, 肥胖症	博瑞生物	Ⅱ期临床试验	GLP - 1R / GIPR 双靶点激动剂
VK - 2735		肥胖症, NASH	Viking Therapeutics Inc.	Ⅱ期临床试验	GLP - 1R / GIPR 双靶点激动剂
Dapiglutide		肥胖症, 炎症疾病	Zealand Pharma A / S	Ⅱ期临床试验	GLP - 1R / GLP - 2R 双靶点激动剂
Maridebart cafraglutide		超重, T2DM, 肥胖症	安进	Ⅱ期临床试验	GIPR 拮抗剂 / GLP - 1RA
Amycretin		超重, 肥胖症	诺和诺德	Ⅱ期临床试验	GLP - 1R / AMY3R 双靶点激动剂
HEC - 88473		T2DM, 肥胖症, 肝炎	东莞东阳光	Ⅱ期临床试验	GLP - 1R / FGF - 21R 双靶点激动剂
Survodutide		T2DM, 超重, 肥胖症, NASH	勃林格殷格翰	Ⅲ期临床试验	GLP - 1R / GCGR 双靶点激动剂
玛仕度肽	2259884 - 03 - 0	T2DM, 超重, 肥胖症, NASH	礼来; 信达生物	Ⅲ期临床试验	GLP - 1R / GCGR 双靶点激动剂
Cotadutide	1686108 - 82 - 6	NASH, 肝硬化, T2DM	阿斯利康	Ⅱ期临床试验	GLP - 1R / GCGR 双靶点激动剂
Efinopeglutide	2055640 - 93 - 0	NASH, 肥胖症	韩美药品	Ⅱ期临床试验	GLP - 1R / GCGR 双靶点激动剂
Pemvidutide		NASH, 超重, 肥胖症	Altimmune Inc.	Ⅱ期临床试验	GLP - 1R / GCGR 双靶点激动剂
AZD9550		NASH	阿斯利康	Ⅱ期临床试验	GLP - 1R / GCGR 双靶点激动剂
PB - 718		肥胖症	派格生物	Ⅱ期临床试验	GLP - 1R / GCGR 双靶点激动剂
Pegapamodutide	1492924 - 65 - 8	T2DM	礼来	Ⅱ期临床试验	GLP - 1R / GCGR 双靶点激动剂
瑞他鲁肽		超重, T2DM, 肥胖症, OSAHS	礼来	Ⅲ期临床试验	GIPR / GLP - 1R / GCGR 三靶点激动剂
Elfocipegtrutide		NASH	韩美药品	Ⅱ期临床试验	GIPR / GLP - 1R / GCGR 三靶点激动剂
DR - 10624		T2DM, 肥胖, 代谢综合征	浙江道尔生物	I 期临床试验	GLP - 1R / GCGR / FGF - 21R 三靶点激动剂

GIPR 双靶点肠促胰岛素受体激动剂,已于2022年5月获FDA批准用于成人T2DM的血糖管理。在Ⅲ期临床试验中与多个治疗糖尿病的药物进行头对头比较,在所有组别中均获得更高的糖化血红蛋白(HbA_{1c})及体重减轻效果^[25]。

与GLP-1相比,替尔泊肽能更有效地降低血糖。这是因为该药能模仿内源性GIP的作用。同时,替尔泊肽机制体现为环磷酸腺苷(cAMP)在GLP-1R上合成过度抑制蛋白的募集。由于GIPR的选择性和GLP-1R独特的信号特征,这种偏向的激动作用可能会促进胰岛素的分泌。替尔泊肽也被证明可增强一种与脂质和葡萄糖代谢调节有关的脂肪因子——脂联素的水平^[26]。

CT-388和CT-868是Carmot Therapeutics公司的两款GLP-1R/GLPR双靶点激动剂。CT-388仅需每周皮下注射1次,用于肥胖或T2DM的治疗,可改善超重/肥胖成人的胰岛素敏感性。CT-868是每日1次皮下注射的双靶点激动剂GLPR/GLP-1R,用于超重或肥胖的T1DM的治疗^[27]。临床试验登记号为NCT06062069的研究将评估超重和肥胖的成年T1DM患者在接受CT-868治疗16周后的血糖控制水平。国内江苏豪森的HS-20094、福建盛迪的HRS-9531还有博瑞生物

的BGM-0504都已进入Ⅱ期临床试验阶段。

Viking Therapeutics公司的VK-2735是另一款GLP-1R/GIPR双靶点肠促胰岛素受体激动剂。其除具有良好的降糖效果外,还对各种脂肪肝具有潜在的治疗作用。I期临床试验的受试者报告肝脏脂肪量经安慰剂调整后较基线减少47%($P < 0.01$)。在患有非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的受试者中,安慰剂调整后的肝脏脂肪减少约59%($P < 0.01$)^[28]。

2.3 GLP-1R/GCGR双靶点激动剂

GCG是一种由胰岛α细胞在低水平血糖时分泌的含29个氨基酸的肽,可通过刺激糖原分解和糖异生来提高血糖浓度,从而改善低血糖状态。GLP-1R/GCGR双靶点激动作用的疗效已经内源性胰高血糖素原衍生物催产素调节素(OXM)得到证实^[29]。

Survodutide属新型皮下注射GLP-1R/GCGR双靶点激动剂,用于治疗T2DM、肥胖症和NASH。通过在酰化肽中加入C18脂肪酸延长半衰期,根据剂量的不同达到每周或每半个月给药1次的频率。Ⅱ期临床试验结果显示,每周1次Survodutide≥1.8mg给药比司美格鲁肽减轻体重质量效果更好,而降糖效果和司美格鲁肽相似^[30]。

玛仕度肽是国内信达生物和礼来一起研发的一款GLP-1R/GCGR双靶点激动剂。玛仕度肽的Ⅱ期临床试验结果显示,经过48周治疗,玛仕度肽9 mg较安慰剂体质量降幅达18.6%,在基线肝脏脂肪含量超过5%的受试者中,24周后肝脏脂肪含量较基线平均下降73.3%,表现出良好的肝脏受益^[31]。

GCGR的凝血作用被认为可抵消GLP-1R的激动作用,从而对GLP-1R和GCGR双靶点激动剂的发展构成挑战。Cotadutide和Bamadutide是由阿斯利康和赛诺菲于2015年开始研发的2种开创性的每日1次GLP-1R/GCGR双靶点激动剂,但其降糖作用与1.8 mg利拉鲁肽相当^[32-33],之后2家公司调整管线,均宣布退出这两款药物的继续研发。更有甚者,可能是由于过度刺激GCGR,在血糖参数甚至葡萄糖耐受不良方面未显示出任何益处^[34],但企业已将其适应证转向其他领域,如NASH^[35]或减重,如接受2.4 mg剂量Pemvidutide的患者中,超过50%的体质量至少减轻了15%,超过30%的体质量至少减轻了20%,但其空腹血糖或HbA_{1c}无显著变化^[36]。

2.4 GLP-1R/GLP-2R双靶点激动剂

GLP-2主要刺激绒毛生长,并增强跨上皮吸收。单分子GLP-1R和GLP-2R联合刺激的概念已被证明在糖尿病模型中延长了半衰期,有利于GLP-1介导的效应^[37]。Dapiglutide是一种长效GLP-1R/GLP-2R双靶点激动剂,血浆半衰期约为120 h。一项临床试验登记号为NCT05788601的Ⅱ期临床试验将评估其每周皮下给药1次的减重能力。

2.5 GIPR拮抗剂/GLP-1RA

尽管GIPR/GLP-1R双靶点激动剂协同作用能增加能量消耗,并降低血糖,但大量数据表明GIPR双敲除小鼠对饮食诱导的肥胖具有抵抗作用^[38]。GIPR拮抗剂/GLP-1RA显著降低肥胖小鼠和猴子的体质量和脂肪组织质量^[39]。对全基因组关联研究(GWAS)的分析已确定在人类GIPR位点活性降低的变异,这些变异可导致体质量下降^[40]。一种人源化的GIPR拮抗剂/GLP-1RA抗体多肽偶联药物Maridebart cafraglutide就是基于此设计的,其Ⅰ期临床试验的多次递增剂量(MAD)队列研究结果显示,与基线相比,经过85 d的治疗后,接受低剂量和高剂量(140 mg和420 mg,均每4周皮下注射给药1次)的两组受试者,体质量平均下降了7.2%和14.5%^[41]。

2.6 GLP-1R/胰淀素3受体(AMY3R)双靶点激动剂

胰淀素(AMY)与胰岛β细胞共表达胰岛素,对胃排空和食物摄取有重要影响。胰淀素类似物也能促进饱腹感,并致使超重患者体质量显著下降,当与其他促

进体质量减轻的药物,如GLP-1RA合用时,在高脂饮食喂养的大鼠模型中引起明显的体质量减轻^[42]。AMY是由诺和诺德研发的一种重组激素,是一种AMY3RA和GLP-1RA,目前已进入Ⅱ期临床试验,用于治疗肥胖症和超重的研究。

2.7 GLP-1R/成纤维细胞生长因子21受体(FGF-21R)双靶点激动剂

有研究指出,GLP-1RA可激活恒定自然杀伤T(iNKT)细胞,进而激活诱导FGF21的产生和白色脂肪的产热褐变,有助于减肥^[43]。通过慢病毒颗粒转导的过表达FGF21和GLP-1的间充质干细胞,可改善脂质代谢,同时降低T2DM模型小鼠的血糖水平^[44]。基于此研发的HEC-88473是一种GLP-1/FGF-21R双靶点融合蛋白,已进入Ⅱ期临床试验。

2.8 GIPR/GLP-1R/GCGR三靶点激动剂

瑞他鲁肽针对GLP-1R,GIPR,GCGR 3个靶点,2023年6月,礼来公司宣布了针对肥胖适应证的瑞他鲁肽Ⅱ期临床试验数据。在24周时,瑞他鲁肽达到了肥胖或超重(无糖尿病)参与者疗效评估的主要终点,受试者体质量下降了17.5%。瑞他鲁肽12 mg每周1次皮下注射治疗36周后,HbA_{1c}下降了2.16%,瑞他鲁肽4 mg的降糖疗效与度拉鲁肽1.5 mg相当^[45]。对比T2DM的治疗,瑞他鲁肽在减重适应证方面的表现更好,可能原因是GCGR的凝血作用抵消了GLP-1R的部分激动作用。

2.9 GLP-1R/GCGR/FGF-21R三靶点激动剂

临床试验登记号为NCT05378893的MAD研究评估了GLP-1R/GCGR/FGF-21R三靶点激动剂DR-10624在患有中度高甘油三酯血症的成年肥胖受试者中的安全性、耐受性、药物代谢动力学和药物效应动力学。

3 除糖尿病外的其他适应证

除糖尿病的治疗外,GLP-1RA还有其他适应证,如之前提到的超重和肥胖症、NASH等。有很多适应证已进入了Ⅳ期临床试验,一些上市的GLP-1RA得到了注册申请,如2021年6月,商品名为Wegovy的司美格鲁肽注射剂被FDA批准用于超重和肥胖症的治疗。

搜索美国临床试验官网(<https://clinicaltrials.gov/>)中已上市的几款GLP-1靶点药物的Ⅳ期临床试验数据,收集到139条已完成、结果评价非消极的临床试验。上市药物有8种,分别是利拉鲁肽、艾塞那肽、司美格鲁肽、度拉糖肽、利司那肽、阿比鲁肽、贝那鲁肽、聚乙二醇洛塞那肽。其适应证以治疗糖尿病和减重的为主。其余较多的还有心血管疾病、多囊卵巢综合征(PCOS)、NASH、慢性肾脏病(CKD)等。详见图2(COPD为慢性阻

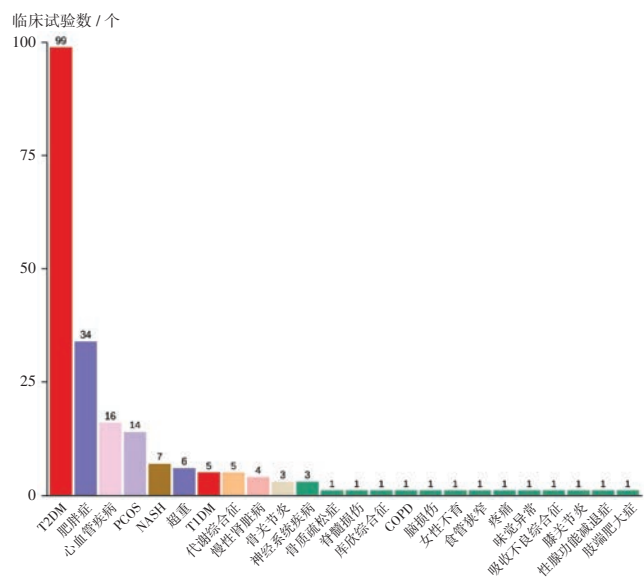


图2 上市的GLP-1药物Ⅳ期临床试验分类(按适应证)
Fig. 2 Phase IV clinical trials of GLP-1 drugs on the market (by indications)

塞性肺疾病)。

除T2DM外,超重和肥胖症适应证的临床试验和申报也非常多。如前所述,许多GLP-1药物的降糖作用一般但减重作用良好,开发超重适应证将有利于老药新用。有报道详述了GLP-1与肥胖症的生理学机制,也讨论了2种用于治疗肥胖的GLP-1RA的临床数据^[46]。

GLP-1RA对心血管疾病的影响已有报道,包括总结GLP-1RA的机制及其在T2DM患者中的心血管结局试验(CVOT)数据,以及GLP-1RA对心脏和血管的保护作用^[47]。最新发表的SELECT试验研究了司美格鲁肽对超重或肥胖者心血管结局的影响,在17 604例体质指数(BMI) $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ 且既往患有心血管疾病但无糖尿病的患者中,每周1次皮下注射2.4 mg司美格鲁肽,平均持续治疗33个月,可将心血管原因、非致死性心肌梗死或非致死性卒中导致的复合死亡风险降低20%^[48]。

PCOS是女性常见的内分泌疾病,通常与代谢紊乱疾病有关。其定义基于排除其他病理(如先天性肾上腺皮质增生症、甲状腺异常和高催乳素血症)后符合3个标准中的2个,产生机制不明,但是一些GLP-1药物可以减轻其标志性特征,如替尔泊肽^[49]。

对于NASH,GLP-1RA可间接减轻对肝脏炎症和纤维化程度,如通过减少能量供应和/或改善肝细胞代谢^[50]。一项研究对随机对照试验(RCT)进行了系统评价和荟萃分析,测试了利拉鲁肽、艾塞那肽、度拉糖肽和司美格鲁肽特异性治疗NASH的有效性和安全性,得出了利拉鲁肽和司美格鲁肽更有利于NASH治疗的结

论^[51]。GLP-1R/GCGR双靶点激动剂治疗NASH的疗效可能更优于单靶点GLP-1RA,如临床试验登记号为NCT04944992的结果显示,Efinopegdutide 20 mg/mL多数指标均优于司美格鲁肽1.34 mg/mL。其24周后的肝脏脂肪含量较基线平均降低72.7%,这一结果和之前提到的GLP-1R/GCGR双靶点激动剂玛仕度肽相当,均优于司美格鲁肽的42.3%。

CKD常由糖尿病引起。糖尿病伴慢性肾病(糖尿病肾病,DKD)是一种进行性疾病,可能导致肾衰竭,并升高死亡率。DKD/CKD与心血管死亡率和发病率间关系密切,CVOT的累积证据证实了T2DM和CKD患者的肾脏保护意义,1篇综述回顾了部分GLP-1RA已完成的和正在进行的临床试验的肾脏结果及真实世界证据^[52]。而对CKD参与者进行专门、有适当把握度的肾脏结局试验证实了GLP-1RA对T2DM和高心血管风险患者具有潜在的肾脏保护作用,诺和诺德于2023年10月宣布,在其代号为FLOW的临床试验中,司美格鲁肽用于治疗CKD和合并肾功能不全的T2DM,由于疗效优异而提前终止^[53]。

GLP-1RA通过协同改善与阿尔茨海默病(AD)相关的各种病理表现,在其治疗中发挥治疗作用。1篇系统评价和荟萃分析发现,GLP-1RA可显著提高AD模型动物的学习和记忆能力,减少A β 的沉积和tau蛋白在大脑中的过度磷酸化^[54]。临床试验登记号为NCT04777396,简称为EVOKE的Ⅲ期临床试验正在进行,以研究司美格鲁肽是否对早期AD有积极作用。

帕金森病(PD)是另一种常见的神经退行性疾病,GLP-1RA治疗PD的潜在机制类似于外周胰岛素抵抗的过程,可能会引发或加重PD的神经退行性病变,而GLP-1RA可有效降低胰岛素抵抗^[55]。目前,临床试验登记号为NCT04232969的Ⅲ期临床试验正在进行,旨在确认艾塞那肽的神经保护作用,并观察这种作用是否能在包括更多参与者的多中心环境中复制。

4 研发新趋势

在停用每周1次皮下注射司美格鲁肽和生活方式干预1年后,受试者恢复了之前减轻的体质量的2/3^[56]。虽然研发长效和口服药物将有利于患者的依从性,但是,若能一劳永逸地享受到糖尿病治疗新技术带来的便利,在保证疗效和安全性的情况下,相信很多患者会选择该类治疗方式。而重组腺相关病毒载体(AAV)就可达到一次注射终身无需再次服用相关药物的效果。临床已有多款基于AAV的药物被批准^[57],将可以持续产生GLP-1激素的基因携带到胰腺细胞将是GLP-1药物研发的新趋势。

最新研究显示,在T2DM小鼠模型中,实验组进行

单次基因治疗输注,每周向对照组注射司美格鲁肽。实验组小鼠10周后空腹血糖降低了70%,略高于对照组的64%^[58]。该公司计划于2024年进行首次临床试验,这将是GLP-1治疗的新方向。

5 展望

安全性问题:包括胰腺炎在内的胃肠道反应是GLP-1RA的常见不良反应,为了更好地减小胃肠道反应^[59],应设计多个临床递增给药剂量、减少给药频率,还应针对不同人群开发合理的给药剂量和剂型方案,针对细分患者群个体化推荐GLP-1类似药。如在司美格鲁肽的开发中,设计了多组的临床试验,在司美格鲁肽代号为PIONEER的系列临床研究中,基于之前PIONEER 1至PIONEER8并无单独研究亚洲人群的原因,PIONEER 9研究了日本患者口服不同剂量司美格鲁肽(3 mg、7 mg或14 mg)与安慰剂和皮下注射0.9 mg GLP-1RA利拉鲁肽的疗效和安全性^[60]。同样,PIONEER 10研究评估口服不同剂量司美格鲁肽(3 mg、7 mg或14 mg)和皮下注射0.75 mg度拉糖肽在日本T2DM患者中的安全性和有效性^[61]。2023年9月,诺和诺德分别完成了中国多地区临床试验登记号为NCT04109547的PIONEER 11和登记号为NCT04017832的PIONEER 12。

依从性问题:结合多种延长半衰期的方式,GLP-1RA已在该领域取得了显著进展。如像Survodutide这样需每2周皮下给药1次的药物,以及Maridebart caraglutide这种每月给药的抗体多肽偶联药物,由于它们显著延长了给药时间,从而极大地提升了患者的依从性。此外,口服制剂的开发代表了在改善患者依从性方面的重大进展,并减少了潜在的不良反应。现阶段GLP-1RA仍面临患者依从性低、生产能力有限、成本高等挑战。因此,小分子GLP-1RA的研发成为该领域未来的研究方向。目前有2款GLP-1RA小分子药物在临床研究中,分别为礼来的Orforglipron和辉瑞的Danuglipron。

经济性问题:目前大多数GLP-1药物为合成多肽或重组多肽,技术壁垒和培养条件限制了其商业化进程,即使定价高昂,部分GLP-1药物如司美格鲁肽尚处于供不应求状态。而停药反弹现象则变相加剧了这一经济支出,使得研究转向另外的“赛道”,如利用AAV一劳永逸地产生GLP-1,从而发挥治疗作用。随着越来越多的疗效优于单靶点的双靶点和多靶点GLP-1RA的研发,药物多适应证的申报也将有助于减少企业研发新药的成本,达到老药新用的效果。

参考文献

[1] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF diabetes atlas: Global, regional and country - level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. Diabetes Res

Clin Pract, 2022, 183: 109119.

- [2] ELSAYED NA, ALEPPO G, ARODA VR, et al. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of care in diabetes - 2023 [J]. Diabetes Care, 2023, 46(Supplement_1): S140 - S157.
- [3] FARILLA L, HUI HX, BERTOLOTTO C, et al. Glucagon - like peptide - 1 promotes islet cell growth and inhibits apoptosis in Zucker diabetic rats [J]. Endocrinology, 2002, 143 (11): 4397 - 4408.
- [4] DEACON C, NAUCK M, TOFTNIELSEN M, et al. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon - like peptide - I are rapidly degraded from the NH2 - terminus in type - II diabetic patients and in healthy subjects [J]. Diabetes, 1995, 44(9): 1126 - 1131.
- [5] ELSAYED NA, ALEPPO G, ARODA VR, et al. Cardiovascular disease and risk management: Standards of care in diabetes [J]. Diabetes Care, 2023, 46(Supplement_1): S158 - S190.
- [6] BROWN E, HEERSPINK HJL, CUTHBERTSON DJ, et al. SGLT2 inhibitors and GLP - 1 Receptor agonists: established and emerging indications [J]. Lancet, 2021, 398(10296): 262 - 276.
- [7] ENG J, KLEINMAN WA, SINGH L, et al. Isolation and characterization of exendin - 4, an exendin - 3 analogue, from Heloderma suspectum venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas [J]. J Biol Chem, 1992, 267(11): 7402 - 7405.
- [8] NEIDIGH JW, FESINMEYER RM, PRICKETT KS, et al. Exendin - 4 and glucagon - like - peptide - 1: NMR structural comparisons in the solution and micelle - associated states [J]. Biochemistry, 2001, 40(44): 13188 - 13200.
- [9] ARODA VR, DEYOUNG MB. Clinical implications of exenatide as a twice - daily or once - weekly therapy for type 2 diabetes [J]. Postgrad Med, 2011, 123(5): 228 - 238.
- [10] JACOBSEN LV, FLINT A, OLSEN AK, et al. Liraglutide in type 2 diabetes mellitus: Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics [J]. Clin Pharmacokinet, 2016, 55 (6): 657 - 672.
- [11] BUSH MA, MATTHEWS JE, DE BOEVER EH, et al. Safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of albiglutide, a long-acting glucagon-like peptide-1 mimetic, in healthy subjects [J]. Diabetes Obes Metab, 2009, 11 (5): 498 - 505.
- [12] GLAESNER W, MARK VICK A, MILLICAN R, et al. Engineering and characterization of the long - acting glucagon - like peptide - 1 analogue LY2189265, an Fc fusion protein [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2010, 26(4): 287 - 296.
- [13] 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.
- [14] NAUCK MA, GALLWITZ B, SEUFERT J. Semaglutide - pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics of a new long - acting glp - 1 - receptor agonist [J]. Diabetol

- Stoffwechs, 2017, 12(2): 135 – 140.
- [15] TRUJILLO JM, NUFFER W, SMITH BA. GLP – 1 Receptor agonists: an updated review of head – to – head clinical studies [J]. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 2021, 12: 20420188 21997320.
- [16] LEWIS AL, MCENTEE N, HOLLAND J, et al. Development and approval of rybelsus (oral semaglutide): ushering in a new era in peptide delivery [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2022, 12(1): 1 – 6.
- [17] BRAYDEN DJ, HILL TA, FAIRLIE DP, et al. Systemic delivery of peptides by the oral route: Formulation and medicinal chemistry approaches [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 157: 2 – 36.
- [18] BUCKLEY ST, BAEKDAL TA, VEGGE A, et al. Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon – like peptide – 1 receptor agonist [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(467): eaar7047.
- [19] WANG L. Designing a dual GLP – 1R / GIPR agonist from tirzepatide: Comparing residues between tirzepatide, GLP – 1 and GIP [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 1547 – 1559.
- [20] RENDELL MS. Albiglutide: a unique GLP – 1 Receptor agonist [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2016, 16(12): 1557 – 1569.
- [21] YU M, BENJAMIN MM, SRINIVASAN S, et al. Battle of GLP – 1 delivery technologies [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 130: 113 – 130.
- [22] BAILEY CJ, FLATT PR, CONLON JM. An update on peptide – based therapies for type 2 diabetes and obesity [J]. *Peptides*, 2023, 161: 170939.
- [23] ZHU N, DONG F, SHI G, et al. HORDB a comprehensive database of peptide hormones [J]. *Sci Data*, 2022, 9(1): 187.
- [24] TAMÁS TV, ANIKÓ P, NOEMI P, et al. Perspectives on weight control in diabetes – Tirzepatide [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2023, 202: 110770.
- [25] BOYE KS, THIEU VT, SAPIN H, et al. Patient – reported outcomes in people with type 2 diabetes receiving tirzepatide in the SURPASS clinical trial programme [J]. *Diabetes Ther*, 2023, 14(11): 1833 – 1852.
- [26] THOMAS MK, NIKOOIENEJAD A, BRAY R, et al. Tirzepatide, a dual GIP and GLP – 1 Receptor agonist, improves markers of beta – cell function and insulin sensitivity in type 2 diabetes patients [J]. *Diabetes*, 2019, 68(Supplement_1): 980.
- [27] BRODY M. Carmot therapeutics highlights clinical data from its pipeline of treatments for obesity and diabetes at obesityweek® [EB / OL]. (2023 – 10 – 15) [2024 – 01 – 06]. <https://carmot.us/clinical-data-pipeline-obesity-diabetes-obesityweek/>.
- [28] Viking therapeutics announces completion of enrollment in phase 2 venture trial of dual GLP – 1 / GIP receptor agonist VK2735 in patients with obesity [EB / OL]. (2023 – 08 – 23) [2024 – 01 – 06]. <https://www.prnewswire.com/news-releases/viking-therapeutics-announces-completion-of-enrollment-in-phase-2-venture-trial-of-dual-glp-1-gip-receptor-agonist-vk2735-in-patients-with-obesity-301963954.html>.
- [29] HOLST JJ, ALBRECHTSEN NJW, GABE MBN, et al. Oxyntomodulin: Actions and role in diabetes [J]. *Peptides*, 2018, 100: 48 – 53.
- [30] BLÜHER M, ROSENSTOCK J, HOEFLER J, et al. Dose – response effects on HbA_{1c} and bodyweight reduction of survodutide, a dual glucagon / GLP – 1 Receptor agonist, compared with placebo and open – label semaglutide in people with type 2 diabetes: a randomised clinical trial [J]. *Diabetologia*, 2024, 67(3): 470 – 482.
- [31] Rockville, Innovent Biologics, Inc. Innovent announces robust weight loss efficacy, multiple metabolic benefits and favorable safety profile of higher dose 9 mg mazdutide (IBI362) after 48 – week treatment in phase 2 study for obesity [EB / OL]. (2023 – 10 – 30) [2024 – 01 – 07]. <https://www.innoventbio.com/InvestorsAndMedia/PressReleaseDetail?key=407>.
- [32] 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.
- [33] SCHIAVON M, VISENTIN R, GÖBEL B, et al. Improved postprandial glucose metabolism in type 2 diabetes by the dual glucagon – like peptide – 1 / glucagon receptor agonist SAR425899 in comparison with liraglutide [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(8): 1795 – 1805.
- [34] DI PROSPERO NA, YEE J, FRUSTACI ME, et al. Efficacy and safety of glucagon – like peptide – 1 / glucagon receptor co – agonist JNJ – 64565111 in individuals with type 2 diabetes mellitus and obesity: A randomized dose – ranging study [J]. *Clin Obes*, 2021, 11(2): e12433.
- [35] ROMERO – GÓMEZ M, LAWITZ E, SHANKAR RR, et al. A phase II a active – comparator – controlled study to evaluate the efficacy and safety of efinopegdutide in patients with non – alcoholic fatty liver disease [J]. *J Hepatol*, 2023, 79(4): 888 – 897.
- [36] Altimmune, Inc. Altimmune announces positive topline results from momentum 48 – week phase 2 obesity trial of pemvidutide [EB / OL]. (2023 – 11 – 30) [2024 – 01 – 07]. <https://ir.altimmune.com/news-releases/news-release-details/altimmune-announces-positive-topline-results-momentum-48-week>.
- [37] WISMANN P, PEDERSEN SL, HANSEN G, et al. Novel GLP – 1 / GLP – 2 co – agonists display marked effects on gut volume and improves glycemic control in mice [J]. *Physiol Behav*, 2018, 192: 72 – 81.
- [38] MIYAWAKI K, YAMADA Y, YANO H, et al. Glucose intolerance caused by a defect in the entero – insular axis: a

- study in gastric inhibitory polypeptide receptor knockout mice[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999, 96(26): 14843 – 14847.
- [39] LU SC, CHEN M, ATANGAN L, et al. GIPR antagonist antibodies conjugated to GLP – 1 peptide are bispecific molecules that decrease weight in obese mice and monkeys[J]. Cell Rep Med, 2021, 2(5): 100263.
- [40] KILLION EA, LU SC, FORT M, et al. Glucose – dependent insulinotropic polypeptide receptor therapies for the treatment of obesity, do agonists = antagonists?[J]. Endocr Rev, 2020, 41(1):bnz002.
- [41] STRANDE JL, KURRA V, JESWANI R, et al. A phase 1, randomized, double – blind, placebo – controlled single and multiple ascending dose study of AMG 133 in subjects with obesity[J]. Metabolism, 2023, 142: 155433.
- [42] GYDESEN S, ANDREASSEN KV, HJULER ST, et al. Optimization of tolerability and efficacy of the novel dual amylin and calcitonin receptor agonist KBP – 089 through dose escalation and combination with a GLP – 1 analog[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2017, 313(5): E598 – E607.
- [43] LYNCH L, HOGAN AE, DUQUETTE D, et al. iNKT cells induce FGF21 for thermogenesis and are required for maximal weight loss in GLP1 therapy [J]. Cell Metab, 2016, 24(3): 510 – 519.
- [44] XUE B, XIAO X, YU T, et al. Mesenchymal stem cells modified by FGF21 and GLP1 ameliorate lipid metabolism while reducing blood glucose in type 2 diabetic mice[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 133.
- [45] ROSENSTOCK J, FRIAS J, JASTREBOFF AM, et al. Retatrutide, a GIP, GLP – 1 and glucagon receptor agonist, for people with type 2 diabetes: a randomised, double – blind, placebo and active – controlled, parallel – group, phase 2 trial conducted in the USA [J]. Lancet, 2023, 402(10401): 529 – 544.
- [46] DRUCKER DJ. GLP – 1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity[J]. Mol Metab, 2022, 57: 101351.
- [47] USSHER JR, DRUCKER DJ. Glucagon – like peptide 1 receptor agonists: cardiovascular benefits and mechanisms of action[J]. Nat Rev Cardiol, 2023, 20(7): 463 – 474.
- [48] LINCOFF AM, BROWN – FRANDSEN K, COLHOUN HM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes [J]. N Engl J Med, 2023, 389(24): 2221 – 2232.
- [49] ANALA AD, SAIFUDEEN ISH, IBRAHIM M, et al. The potential utility of tirzepatide for the management of polycystic ovary syndrome[J]. J Clin Med, 2023, 12(14): 4575.
- [50] TACKE F, PUENGEL T, LOOMBA R, et al. An integrated view of anti – inflammatory and antifibrotic targets for the treatment of NASH[J]. J Hepatol, 2023, 79(2): 552 – 566.
- [51] MANTOVANI A, PETRACCA G, BEATRICE G, et al. Glucagon – like peptide – 1 receptor agonists for treatment of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: An updated meta – analysis of randomized controlled trials[J]. Metabolites, 2021, 11(2): 73.
- [52] VON SCHOLTEN BJ, KREINER FF, RASMUSSEN S, et al. The potential of GLP – 1 Receptor agonists in type 2 diabetes and chronic kidney disease: from randomised trials to clinical practice [J]. Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism, 2022, 13: 2042018 8221112490.
- [53] ROSSING P, BAERES FMM, BAKRIS G, et al. The rationale, design and baseline data of FLOW, a kidney outcomes trial with once – weekly semaglutide in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease [J]. Nephrol Dial Transplant, 2023, 38(9): 2041 – 2051.
- [54] KONG F, WU T, DAI J, et al. Glucagon – like peptide 1 (GLP – 1) receptor agonists in experimental Alzheimer’s disease models: a systematic review and meta – analysis of preclinical studies[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1205207.
- [55] ATHAUDA D, FOLTYNIE T. The glucagon – like peptide 1 (GLP) receptor as a therapeutic target in Parkinson’s disease: mechanisms of action [J]. Drug Discov Today, 2016, 21(5): 802 – 818.
- [56] WILDING JPH, BATTERHAM RL, DAVIES M, et al. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension [J]. Diabetes Obes Metab, 2022, 24(8): 1553 – 1564.
- [57] PUPO A, FERNÁNDEZ A, LOW SH, et al. AAV vectors: The Rubik’s cube of human gene therapy [J]. Mol Ther, 2022, 30(12): 3515 – 3541.
- [58] FITZPATRICK AL, COZZI E, WAINER J, et al. Pancreatic gene therapy durably improves glycemia and delays disease progression in a murine model of type 2 diabetes [J]. Diabetes, 2023, 72(Supplement_1): 181.
- [59] SODHI M, REZAEIANZADEH R, KEZOUH A, et al. Risk of gastrointestinal adverse events associated with glucagon – like peptide – 1 receptor agonists for weight loss [J]. JAMA, 2023, 330(18): 1795 – 1797.
- [60] YAMADA Y, KATAGIRI H, HAMAMOTO Y, et al. Dose – response, efficacy, and safety of oral semaglutide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 9): a 52 – week, phase 2 / 3a, randomised, controlled trial [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2020, 8(5): 377 – 391.
- [61] YABE D, NAKAMURA J, KANETO H, et al. Safety and efficacy of oral semaglutide versus dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 10): an open – label, randomised, active – controlled, phase 3a trial [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2020, 8(5): 392 – 406.

(收稿日期: 2024 – 02 – 21; 修回日期: 2024 – 03 – 28)