

中图分类号: R977.1⁺2 文献标志码: A
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.21.0031

文章编号: 1006-4931(2024)21-0129-04



司美格鲁肽口服制剂治疗2型糖尿病临床研究进展

张奎传¹, 李妍^{2△}

(1. 山东省东营市河口区河口社区卫生服务中心, 山东 东营 257200; 2. 山东第一医科大学第一附属医院·山东省千佛山医院, 山东 济南 250014)

摘要:目的 为司美格鲁肽口服制剂治疗2型糖尿病(T2DM)的临床应用提供参考。方法 采用计算机检索PubMed、Medline、EMBase、The Cochrane Library、中国生物医学文献、中国知网、万方、维普等数据库中司美格鲁肽口服制剂治疗T2DM的相关文献,检索时限为自建库起至2023年4月,总结司美格鲁肽口服制剂的药代动力学特点及其治疗T2DM的有效性与安全性。结果与结论 司美格鲁肽口服制剂单用或联用其他降血糖药物治疗T2DM,均能良好地控制血糖、减轻体质量,且耐受性良好,安全性与胰高血糖素样肽-1受体激动剂注射剂一致。

关键词:司美格鲁肽;口服制剂;2型糖尿病;胰高血糖素样肽-1受体激动剂;进展

Clinical Research Progress of Semaglutide Oral Preparation in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus

ZHANG Kuichuan¹, LI Yan²

(1. Hekou Community Health Service Center of Hekou District in Dongying City, Dongying, Shandong, China 257200; 2. The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University · Qianfoshan Hospital, Jinan, Shandong, China 250014)

Abstract: Objective To provide a reference for the clinical application of semaglutide oral preparation in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** The literature related semaglutide oral preparations in the treatment of T2DM in the PubMed Medline, EMBase, The Cochrane Library, CBMdisc, CNKI, WanFang, and VIP databases were searched from the inception of the database to April 2023. The pharmacokinetic characteristics of semaglutide oral preparations and their effectiveness and safety in the treatment of T2DM were summarized. **Results and Conclusion** The semaglutide oral preparations, when used alone or in combination with other hypoglycemic drugs, can effectively control blood sugar and reduce body weight in the treatment of T2DM, with good tolerability and safety consistent with glucagon like peptide - 1 receptor agonist (GLP - 1RA) injection.

Key words: semaglutide; oral preparations; type 2 diabetes; glucagon like peptide - 1 receptor agonist; progress

糖尿病(DM)属慢性非传染性疾病,发病率呈上升趋势^[1],其中2型糖尿病(T2DM)占有糖尿病患者的90%以上^[2]。胰高血糖素样肽-1受体激动剂(GLP-1RA)是近年上市的治疗T2DM的新型药物^[3],《中国2型糖尿病防治指南》及美国糖尿病协会(ADA)发布的糖尿病诊疗标准均推荐其为有动脉粥样硬化型心血管疾病(ASCVD)的T2DM患者的一线治疗方案,可降低此类患者心血管不良事件的发生风险^[4]。目前,已上市的GLP-1RA有艾塞那肽、利司那肽、阿必鲁肽、利拉鲁肽、度拉糖肽、司美格鲁肽等^[5]。其中,司美格鲁肽由37个氨基酸残基组成,相对分子质量为4 182.8^[6],主要通过胰岛素受体和淀粉样蛋白受体结合而在人体内发挥作用,起到促进胰岛素分泌、抑制胃排空和减少食欲的作用,从而控制血糖^[5]。但司美格鲁肽口服易被胃内的蛋白酶降解,既往只能通过注射方式给药。2019年9月,美国食品和药物管理局(FDA)批准司美格鲁肽口服制

剂上市,用于改善T2DM患者的血糖,成为全球首个口服GLP-1RA药物,进一步提升了该制剂应用的便利性及患者的用药依从性。本研究中采用计算机检索PubMed、Medline、EMBase、The Cochrane Library、中国生物医学文献、中国知网、万方、维普等数据库中自建库起至2023年4月的相关文献,按各数据库特点采取相应检索策略,通过主题词结合自由词的方式检索,总结司美格鲁肽口服制剂的药代动力学特点及其治疗T2DM的有效性与安全性,为司美格鲁肽口服制剂的临床应用提供参考。现报道如下。

1 司美格鲁肽口服制剂的剂型与药代动力学特点

司美格鲁肽是由多个氨基酸通过肽键连接而形成的多肽类化合物,司美格鲁肽口服剂型添加了N-[8-(2-羟基苯甲酰基)-氨基]-辛酸钠(SNAC)修饰,发挥吸收增强剂的作用,促进司美格鲁肽的吸收,减少胃蛋白酶的降解^[7-8],以提高司美格鲁肽的生物利用

第一作者:张奎传,男,硕士研究生在读,主管药师,研究方向为药理学,(电子信箱)jeffguanghu@163.com。

△通信作者:李妍,女,博士,主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)li_ryan@126.com。

度^[9]。其作用机制包括促进司美格鲁肽单体化,增强渗透性;SNAC具有亲脂性,可有效插入胃上皮细胞膜中,改变胆固醇磷脂和蛋白质的完整性,影响细胞膜的流动性;SNAC可有效升高司美格鲁肽分子周围局部的pH值,阻止胃蛋白酶降解多肽,在细胞膜表面借助浓度梯度使司美格鲁肽穿透胃黏膜后吸收入血^[10-11]。药物剂量梯度试验表明,口服司美格鲁肽放射性核素在体内的滞留时间与皮下注射制剂类似(近1周)^[12]。故尽管每日服用后的吸收略有差异,但血药浓度基本保持稳定,且对T2DM患者的血糖控制效果与皮下注射制剂基本一致,其中7, 14 mg的1日口服剂量分别相当于0.25, 0.50 mg的每周皮下注射剂量^[13]。

2 司美格鲁肽口服制剂治疗 T2DM 的有效性

2.1 单药治疗

PIONEER 1 试验^[14]是一项全球性的探索司美格鲁肽片单药治疗 T2DM 有效性的Ⅲ期临床试验,共纳入9个国家的703例新诊断为超重/肥胖且肾功能正常T2DM患者,按1:1:1:1的比例随机分为口服司美格鲁肽片低、中、高剂量单药治疗组(3, 7, 14 mg/d)及安慰剂组。结果显示,不同年龄、不同病程的T2DM患者各剂量组司美格鲁肽片单药治疗均有效;治疗26周后,司美格鲁肽片低、中、高剂量单药治疗组患者的糖化血红蛋白(HbA_{1c})分别较安慰剂组降低了0.7%, 1.2%, 1.4%($P < 0.001$);体质量分别减轻了0.2, 1.0, 2.1 kg($P < 0.01$)。

PIONEER 9 试验^[2]以日本人群为主,共纳入243例20岁以上未接受治疗的T2DM患者,并将其均分为口服司美格鲁肽片低、中、高剂量单药治疗组(3, 7, 14 mg/d)、安慰剂组、皮下注射利拉鲁肽组(0.9 mg/d)。结果显示,治疗52周后,5组患者的HbA_{1c}较基线分别降低了1.1%, 1.5%, 1.7%, 0.1%, 1.4%。表明在日本人群中,司美格鲁肽片单药治疗T2DM的血糖控制效果有明显的剂量依赖性。

PIONEER 11 试验^[15]以中国人群为主,共纳入521例18岁以上未接受过药物治疗的T2DM患者,将其分为口服司美格鲁肽片低、中、高剂量单药治疗组(3, 7, 14 mg/d)和安慰剂组。结果显示,390例中国患者治疗26周后,口服司美格鲁肽片低、中、高剂量单药治疗组患者的HbA_{1c}较基线分别降低了1.1%, 1.6%, 1.6%,而安慰剂组较基线未下降;口服司美格鲁肽片低、中、高剂量单药治疗组及安慰剂组的体质量较基线分别减轻了0.7%, 1.9%, 2.6%, 0.7%,中、高剂量组与安慰剂组的差异显著($P < 0.05$)。

与 PIONEER 1 试验结果相比,在 PIONEER 9 试验和 PIONEER 11 试验的亚洲人群中,司美格鲁肽片降低患者 HbA_{1c} 的效果更明显。因此,口服司美格鲁肽片单

药治疗在降低血糖、减轻体质量方面效果良好,尤其对亚洲人群 HbA_{1c} 的降低效果更显著。

2.2 联合用药

2.2.1 联用二甲双胍

PIONEER 2 试验^[16]评估了二甲双胍控制不佳的T2DM患者联合口服司美格鲁肽的有效性,将822例已接受二甲双胍治疗的T2DM患者随机分为司美格鲁肽片组(14 mg/d)和恩格列净组(25 mg/d)。结果显示,治疗52周后,司美格鲁肽组和恩格列净组患者的HbA_{1c}分别较基线降低了1.3%, 0.8%,组间差异显著($P < 0.0001$);体质量分别减轻了4.7, 3.8 kg,组间差异显著($P = 0.0114$)。

PIONEER 12 试验^[15]选取以中国人群为主的二甲双胍血糖控制不佳的成年T2DM患者,将144例患者分为联用司美格鲁肽片低、中、高剂量组和西格列汀组(100 mg/d)。结果显示,治疗26周后,司美格鲁肽片低、中、高剂量组患者的HbA_{1c}降幅和体质量减轻效果均显著优于西格列汀组($P < 0.05$)。

可见,司美格鲁肽联用二甲双胍治疗T2DM患者的效果优于二甲双胍联用恩格列净或西格列汀。

2.2.2 联用其他药物

PIONEER 3 试验^[17]选取服用稳定剂量的二甲双胍、联用或不联用磺脲类药物的T2DM患者1864例,将其分为联用司美格鲁肽片低、中、高剂量组(3, 7, 14 mg/d)和西格列汀组(100 mg/d)。结果显示,治疗后,联用司美格鲁肽片中、高剂量组(7, 14 mg/d)患者的HbA_{1c}较联用西格列汀组分别降低了0.3%, 0.5%,体质量分别减轻了1.6, 2.5 kg。

PIONEER 4 试验^[18]评估服用稳定剂量二甲双胍、联合或不联合钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂(SGLT2i)的T2DM患者联用司美格鲁肽片(剂量逐渐升至14 mg/d)与利拉鲁肽(1.8 mg/d)或安慰剂的有效性。结果显示,治疗26周后,联用司美格鲁肽片、利拉鲁肽、安慰剂患者的HbA_{1c}分别较基线降低了1.2%, 1.1%, 0.2%,体质量分别减轻了4.4, 3.1, 0.5 kg。

PIONEER 5 试验^[19]将324例二甲双胍/磺脲类降血糖药加或未加胰岛素的合并肾功能损伤患者随机分为治疗组[联用司美格鲁肽片(剂量逐渐加至14 mg/d)]和对照组(联用安慰剂)。结果显示,治疗26周后,治疗组和对照组患者的HbA_{1c}分别较基线降低了1.1%, 0.2%,体质量分别减轻了3.4, 0.9 kg。

PIONEER 6 试验^[20]将3183例合并心血管疾病或中度慢性肾脏病的T2DM患者分为治疗组[联用司美格鲁肽片(剂量逐渐加至14 mg/d)]和安慰剂组,以患者首次发生心血管死亡、非致命性心肌梗死、非致命性卒中的时间评估口服司美格鲁肽是否会引起过高的心血

管风险。结果显示,治疗组与安慰剂组的复合终点相当。

PIONEER 7 试验^[21]纳入了81个地区的504例每天口服1~2种口服降血糖药但血糖控制效果不佳的T2DM患者,评估其口服司美格鲁肽片(3,7,14 mg/d)或西格列汀(100 mg/d)治疗的有效性。结果显示,治疗52周后,口服司美格鲁肽片达到HbA_{1c}<7%的患者比例显著高于西格列汀($P<0.0001$)。

PIONEER 8 试验^[22]纳入了731例使用胰岛素联合或不联合二甲双胍治疗后血糖控制不佳的患者,将患者分为司美格鲁肽片组(3,7,14 mg/d)和安慰剂。结果显示,治疗52周后,司美格鲁肽片组患者的HbA_{1c}和体质量均呈剂量依赖性降低。

PIONEER 10 试验^[23]纳入了458例已服用1种口服降血糖药但血糖控制不佳的日本T2DM患者,将患者随机分为口服司美格鲁肽片低、中、高剂量组(3,7,14 mg/d)和皮下注射度拉糖肽组(每周0.75 mg)。结果显示,治疗52周后,司美格鲁肽片低、中、高剂量组及度拉糖肽组的HbA_{1c}分别较基线降低了0.9%,1.4%,1.7%,1.4%;体质量分别减轻了0.0,0.9,1.6,-1.0 kg,司美格鲁肽片中、高剂量组(7,14 mg/d)在体质量减轻方面的效果显著优于度拉糖肽组($P<0.01$)。表明T2DM患者联用其他口服降血糖药的效果不佳时,联用司美格鲁肽能显著改善血糖控制效果。

3 司美格鲁肽口服制剂治疗 T2DM 的安全性

3.1 心血管风险

PIONEER 6 试验^[20]在21个国家验证了司美格鲁肽口服制剂的心血管安全性,该研究评估了口服司美格鲁肽在合并心血管的高危因素(≥ 50 岁合并心血管疾病或慢性肾功能不全或 ≥ 60 岁合并心血管的危险因素)患者中的心血管结局,主要结局为主要心血管不良事件(MACE),包括心血管死亡、非致死性心肌梗死(简称心梗)或非致死性卒中。将3183例患者随机分配至目标剂量14 mg司美格鲁肽或安慰剂,在15.9个月的治疗期间,司美格鲁肽片的心血管安全性与安慰剂相当。在扩展结局(包括心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中、因不稳定型心绞痛住院或因心力衰竭住院)方面,口服司美格鲁肽及安慰剂组事件的发生率分别为5.2%,6.3%,其中心血管死亡的发生率分别为0.9%,1.9%,非致死性心肌梗死的发生率分别为2.3%,1.9%,非致死性卒中的发生率分别为0.8%,1.0%,表明口服司美格鲁肽的心血管和卒中风险具有安全性。

SUSTAIN 6 试验^[24]研究了司美格鲁肽注射剂的安全性,结果显示,司美格鲁肽注射剂的首次MACE风险略低于安慰剂[$HR=0.74$,95% $CI(0.58,0.95)$ 比 $HR=$

0.79 ,95% $CI(0.57,1.11)$]。但该试验较PIONEER 6试验增加了对药物暴露时间的要求,即药物暴露时间至少2年。由于试验周期更长,故SUSTAIN 6试验最终收集的终点事件数高于预期,达成了优效性结果。

SOUL 试验^[25]是关于口服司美格鲁肽片心血管风险的研究,主要纳入T2DM和已证实的动脉粥样硬化性心血管病和/或慢性肾脏病患者,已于2021年3月14日完成受试者招募,比较14 mg/d司美格鲁肽片或安慰剂对患者第1次心脏病死亡、非致命性心肌炎或MACE和慢性肾脏病综合结果的影响,但目前尚无相关结果公布。

可见,GLP-1RA类药物在长期有效性及心血管安全方面可能更有优势,需通过新的SOUL试验及其他长期试验来确认口服司美格鲁肽片剂较安慰剂的心血管风险。

3.2 其他安全风险

患者口服司美格鲁肽片的耐受性通常良好,PIONEER系列临床试验中,其不良事件发生率基本与安慰剂相当,部分试验(如PIONEER 8和PIONEER 9)中虽然司美格鲁肽片组不良事件发生率高于安慰剂组,但基本为轻度至中度药品不良反应(ADR),无因不良事件停药患者。

PIONEER 1 试验^[14]显示,恶心、腹泻或便秘是口服司美格鲁肽片的常见ADR,胃肠道反应多发生于用药早期及剂量增加期间,通常为轻度至中度,呈剂量依赖性。

PIONEER 3^[17]试验显示,与西格列汀组相比,口服司美格鲁肽片组患者胃肠道反应的发生率与给药途径无关,主要与个体差异及暴露剂量相关。

PIONEER 4 试验^[18]显示,口服司美格鲁肽片的低血糖发生率与利拉鲁肽和安慰剂相当,患者发生急性胰腺炎、恶性肿瘤及糖尿病视网膜病、心血管疾病(CVD)的风险均与安慰剂组相当。但口服司美格鲁肽片的Ⅲ期临床试验对象并未纳入有胰腺炎病史、糖尿病增殖性视网膜病史、黄斑病变或过去5年有恶性肿瘤病史的患者,尚待进一步研究明确。

4 结语

口服司美格鲁肽片作为GLP-1RA新剂型,能有效降低T2DM患者的血糖,减轻体质量,并能减轻合并心血管因素及中度慢性肾脏病的T2DM患者的心血管原因死亡风险。其有效性及安全性与已上市的GLP-1RA注射剂(如利拉鲁肽、度拉糖肽)相当,甚至在高剂量时较常规剂量GLP-1RA注射剂有更好的降血糖及减轻体质量效果。联合治疗方面,口服司美格鲁肽片与二甲双胍、磺脲类药物、SGLT2i、胰岛素等药物双联或三联治疗,均能显著改善T2DM患者的血糖控制效果,但仍需更多的临床试验进一步明确在不同患者中的应用

价值。

参考文献

- [1] 侯清涛,李 芸,李舍予,等. 全球糖尿病疾病负担现状[J]. 中国糖尿病杂志,2016,24(1):92-96.
- [2] 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(11):377-391.
- [3] ARD J, FITCH A, FRUH S, et al. Weight loss and maintenance related to the mechanism of action of glucagon - like peptide 1 receptor agonists[J]. *Adv Ther*, 2021, 38(6):2821-2839.
- [4] 刘 坤, 闫建军. GLP-1 对 2 型糖尿病患者心血管保护机制研究进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2019, 40(22):2865-2868.
- [5] NAUCK MA, QUAIST DR, WEFERS J, et al. GLP - 1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state - of - the - art[J]. *Mol Metab*, 2021, 46:101102.
- [6] TANG - CHRISTENSEN M, LARSEN PJ, GÖKE R, et al. Central administration of GLP - 1 - (7 - 36) amide inhibits food and water intake in rats[J]. *Am J Physiol*, 1996, 271(4 Pt 2):R848-R856.
- [7] DAHL K, BROOKS A, ALMAZEDI F, et al. Oral semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays gastric emptying, in subjects with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(7):1594-1603.
- [8] 吴 玥, 陈 力, 何绪成. 基于 FAERS 数据库的司美格鲁肽不良事件信号挖掘研究[J]. 中南药学, 2022, 20(9):2160-2164.
- [9] 郭艳琼, 彭 晶, 李庆德, 等. 基于 OpenFDA 数据挖掘和分析司美格鲁肽的不良事件报告信号[J]. 中国药师, 2022, 25(3):475-478.
- [10] COSENTINO F, GRANT PJ, ABOYANS V, et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre - diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(2):255-323.
- [11] 安 康, 李舍予. BMJ 快速推荐《SGLT-2 抑制剂和 GLP-1 受体激动剂治疗成人 2 型糖尿病的临床实践指南》解读[J]. 中国全科医学, 2021, 24(26):3269-3275.
- [12] HUNT B, HANSEN BB, ERICSSON Å, et al. Evaluation of the cost per patient achieving treatment targets with oral semaglutide: a short - term cost - effectiveness analysis in the United States[J]. *Adv Ther*, 2019, 36(12):3483-3493.
- [13] KNUDSEN LB, 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.
- [14] ARODA VR, ROSENSTOCK J, TERAUCHI Y, et al. PIONEER 1 Investigators. PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison with Placebo in Patients with Type 2 Diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(9):1724-1732.
- [15] 2022 国际糖尿病联盟首发: 司美格鲁肽片 PIONEER 11 & 12 中国之声[EB / OL]. (2022 - 12 - 13)[2024 - 01 - 26]. https://www.sohu.com/a/616758381_121124549, 2022 - 12 - 13 / 2024 - 01 - 26.
- [16] RODBARD HW, ROSENSTOCK J, CANANI LH, et al. PIONEER 2 Investigators. Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(12):2272-2281.
- [17] ROSENSTOCK J, ALLISON D, BIRKENFELD AL, et al. Effect of Additional Oral Semaglutide *vs* Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults with Type 2 Diabetes Uncontrolled with Metformin Alone or with Sulfonyleurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2019, 321(15):1466-1480.
- [18] PRATLEY R, AMOD A, HOFFS T, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double - blind, phase 3a trial[J]. *Lancet*, 2019, 39(4):39-50.
- [19] MOSENZON O, BLICHER TM, ROSENLUND S, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5) : a placebo - controlled, randomised, phase 3a trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(10):515-527.
- [20] BAIN, SC, MOSENZON O, ARECHAVALETA R, et al. , Cardiovascular safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: Rationale, design and patient baseline characteristics for the PIONEER 6 trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(3):499-508.
- [21] PIEBER TR, BODE B, MERTENS A, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7) : a multicentre, open - label, randomised, phase 3a trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(10):528-539.
- [22] ZINMAN B, ARODA VR, BUSE JB, et al. Efficacy, safety, and tolerability of oral semaglutide versus placebo added to insulin with or without metformin in patients with type 2 diabetes: the pioneer 8 trial[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42:2262-2271.
- [23] 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.
- [24] NAUCK MA, QUAIST DR. Cardiovascular Safety and Benefits of Semaglutide in Patients with Type 2 Diabetes: Findings from SUSTAIN 6 and PIONEER 6[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12:645566.
- [25] MCGUIRE DK, BUSUI RP, DEANFIELD J, et al. Effects of oral semaglutide on cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes and established atherosclerotic cardiovascular disease and / or chronic kidney disease: Design and baseline characteristics of SOUL, a randomized trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2023, 25(7):1932-1941.

(收稿日期:2024-01-17;修回日期:2024-03-29)