

胰高血糖素专题

· 综述 ·

基于胰高血糖素的糖尿病治疗药物研究进展

李柯 吴霞 邵加庆

【摘要】 基于胰高血糖素的糖尿病治疗药物中,内源性胰高血糖素能快速升高血糖,作为严重低血糖的急救药物应用于临床;胰高血糖素受体拮抗剂的研发起源于糖尿病患者胰高血糖素的过度分泌,拮抗胰高血糖素的作用能降低患者血糖;而胰高血糖素受体激动剂的研发则基于胰高血糖素升糖作用外的降脂及促进能量消耗作用,其与肠促胰素的双重受体激动剂能使肥胖的糖尿病患者进一步获益。虽然这些药物大多数尚处于临床前期的研究中,但在糖尿病治疗上,它们有望成为有效的降糖药物,将给糖尿病患者带来曙光。

【关键词】 胰高血糖素;胰高血糖素受体拮抗剂;胰高血糖素受体激动剂

基金项目:国家自然科学基金(81471018)

Research progress in the diabetic drugs based on glucagon Li Ke*, Wu Xia, Shao Jiaqing.

* Department of Endocrinology, Nanjing Clinical Institute of Southern Medical University, Nanjing 210002, China

Corresponding author: Shao Jiaqing, Email: shaojiaq@hotmail.com

【Abstract】 Among these diabetic drugs based on glucagon, endogenous glucagon can rapidly increase blood glucose and is used as a first aid for severe hypoglycemia in clinic; the development of glucagon receptor antagonists is due to the hyperglucagon secretion in diabetic patients, anti-glucagon can lower blood glucose in diabetic patients; moreover, in addition to hyperglycemic effect, glucagon can also reduce blood lipid and promote energy consumption, which provides a theoretical basis for the research and development of glucagon receptor agonists, its dual receptor agonists with incretin can further benefit obese diabetic patients. Although most of these drugs are still in preclinical studies, they are expected to be effective drugs controlling blood glucose in the treatment of diabetes mellitus and bring hopes to patients with diabetes mellitus.

【Key words】 Glucagon; Glucagon receptor antagonists; Glucagon receptor agonists

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81471018)

自糖尿病的“双激素学说”被提出后,针对胰岛素的研究得到了很大进步,围绕胰岛素而研发的一系列药物在临床上得到广泛应用。然而,作为胰岛素的拮抗激素,胰高血糖素却常被忽略,由于各种原因使其研究远落后胰岛素的研究。近年来,随着科技的进步,胰高血糖素再次成为研究者关注的焦点。关于胰高血糖素分泌的调节及其作用机制得到很大提高;其不仅对糖代谢有影响,且对氨基酸代谢及脂代谢也发挥重要作用^[1-3]。另外,其对能量消耗及

食欲也有影响^[4]。最近我国学者成功阐明了全长胰高血糖素受体(GCGR)在不同功能状态下的三维构象,发现GCGR连接胞外结构域和跨膜结构域的肽段通过其构象变化在受体活化调控中扮演关键角色^[5]。这些都为胰高血糖素的药物研究提供了理论基础。目前,基于胰高血糖素的药物主要有3种,分别是内源性胰高血糖素、GCGR拮抗剂及GCGR激动剂,有望成为有效的降糖药物,本文主要对各类药物的机制及研究进展作一综述。

1 内源性胰高血糖素的药物研究

对于接受胰岛素治疗或联合口服药物治疗的糖尿病患者,低血糖是常见的并发症,严重低血糖将导致致命性的不良后果。胰高血糖素能刺激储存糖的释放,成为治疗严重低血糖的一种选择。目前为止,

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2018.01.004

作者单位:210002 南京,南方医科大学南京临床学院(解放军南京总医院)内分泌科(李柯、邵加庆);210002 南京医科大学金陵临床学院(解放军南京总医院)内分泌科(吴霞)

通信作者:邵加庆, Email: shaojiaq@hotmail.com

批准用于临床的仅局限在严重低血糖的紧急处理,即一次性给予 1 mg 胰高血糖素皮下注射。然而一项关于低剂量胰高血糖素治疗轻度低血糖的随机、交叉临床试验(6 周)表明,与口服碳水化合物相比,应用低剂量胰高血糖素处理时,低血糖的达标率及动态血糖测量参数上无明显差异;但口服碳水化合物后血糖升高的更高、更快,且在一定程度上增加了额外的能量摄入,因此低剂量胰高血糖素能成功地治疗轻、中度低血糖,这将有望替代口服碳水化合物,成为一种治疗方法,并能避免不必要的能量摄入^[6]。

然而,对于注射型胰高血糖素,因其操作不便,限制了广泛应用。目前,新型鼻腔内胰高血糖素给药已进入Ⅲ期临床研究,试验表明,干粉型胰高血糖素进入鼻腔能直接被吸收,且鼻充血也不影响其吸收及药代动力学。虽然相比注射型胰高血糖素,鼻入式胰高血糖素在成人中会出现头面部及鼻部短暂的不适,但在儿童中未引起明显不适。一项 75 例成人 1 型糖尿病的随机、临床研究发现,低血糖时鼻内给药和肌肉内给药将血糖提高至 3.9 mmol/L 以上分别平均用时 16 min 及 13 min;而且,一项荟萃分析发现,不同剂型的胰高血糖素处理低血糖的失败率都很低,且两者没有差异^[7]。最新关于双激素(胰岛素和胰高血糖素)动态闭环回路控制的人工胰腺的临床试验表明,持续间断的给予小剂量胰高血糖素,可进一步降低低血糖风险及改善整体血糖的控制。在短期研究中,没有明显的不良反应,但长期应用的影响尚有待进一步研究^[8]。

2 GCGR 拮抗剂的药物研究

糖尿病的“双激素假设”和“胰高血糖素为中心的假设”表明,胰高血糖素在糖尿病的发生、发展中发挥了不可或缺的地位,且在 1 型糖尿病中,胰高血糖素是高血糖及酮症酸中毒形成所必须的,表明胰高血糖素不适当的释放是各种类型糖尿病形成的基础。在流行病学研究中,糖耐量受损初期与胰岛素抑制胰高血糖素释放作用减弱有关;对 2 型糖尿病高风险人群(糖耐量减低或空腹血糖受损)的前瞻性研究表明,胰高血糖素高释放的出现远早于葡萄糖不耐受的形成^[9-11]。如阻断 GCGR 信号(通过敲除 GCGR 基因或通过抗体阻断 GCGR)可使 1 型糖尿病动物模型的血糖恢复正常,也可改善 2 型糖尿病模型的血糖调节^[12-14]。此外,通过胰高血糖素类似物阻断 GCGR 信号后,在体重、摄食及血糖无明

显影响的情况下,循环血浆胰岛素水平却明显降低,明显改善胰岛素敏感性^[15]。这些为 GCGR 拮抗剂的开发提供了理论依据。

已通过 I、II 期临床试验的小分子 GCGR 拮抗剂 LY2409021,能降低人空腹及餐后血糖,出现谷丙转氨酶水平呈剂量依赖性升高但可逆^[16-17]。最新一项关于 LY2409021 治疗 2 型糖尿病的临床研究表明,其在降低 HbA1c 和血糖水平的同时,增加了患者血压及血脂水平,且差异有统计学意义^[18]。另一项随机、双盲、安慰剂及活性药物对照的、多中心且维持 6 个月的 LY2409021 临床试验表明,与西格列汀组或安慰剂组相比,LY2409021 组肝脏脂肪分数较基线时明显增加,同时伴随着谷丙转氨酶明显升高;虽然,LY2409021 组较安慰剂组明显地降低了 HbA1c 及空腹血糖水平,但收缩压、体重、血浆胰高血糖素及总胆固醇水平增加;尽管所有不良反应在随访 4 个月后恢复至基线水平,但限制了它的临床适用性^[19]。

关于另一种 GCGR 拮抗剂 PF-06291874 的随机、双盲、安慰剂对照的、多中心 II 期临床试验表明,在 4 周的药物洗脱期后,单药治疗 172 例 2 型糖尿病患者 4 周,利用混合餐耐受试验评价胰岛功能发现,胰岛素水平轻度升高,且无剂量相关性,但 C 肽水平、胰高血糖素水平却明显地呈剂量依赖性增加;且剂量小于或等于 75 mg 时,低密度脂蛋白-胆固醇相对于安慰剂组无明显改变,肝酶呈剂量依赖性的小幅升高,并且药物耐受性好,低血糖发生率低^[20]。而新型口服的 GCGR 拮抗剂 LGD-6972 在健康及 2 型糖尿病患者中进行的 I 期临床试验结果表明,其能降低空腹及餐后血糖;口服葡萄糖耐量试验表现为胰岛素水平升高且胰高血糖素水平降低,且试验中未发现明显的安全性及耐受性问题^[21]。此外,有研究表明,阻断 GCGR 活性使血浆 ghrelin 水平升高,是防止低血糖发生的重要原因^[22]。GCGR 阻断剂 REGN1193 能够阻止药物诱导的严重胰岛素抵抗小鼠高血糖的发生,表明在严重胰岛素抵抗综合征患者中,其可能是一种有效的降糖方法^[23]。

在饮食诱导的肥胖糖尿病小鼠中,GCGR 拮抗剂和肠抑胃肽受体激动剂联合应用时,降糖作用较各药物单独使用无明显优势,但在降糖疗效相同的情况下,联合应用时胰岛素水平更低,表明其增强了胰岛素敏感性;且联合应用时胰高血糖素水平和空白对照组相同,并对摄食和体重无明显影响,该研究

表明, GCGR 拮抗剂和抑胃肽受体激动剂联合应用可能为 2 型糖尿病的治疗选择^[24]。然而, 在胰岛素基因敲除小鼠中, GCGR 基因敲除不能使血浆瘦素、甘油三酯、游离脂肪酸水平及肝脏胆固醇累积恢复正常, 仅表现出轻度的降糖作用, 并不能阻止糖尿病的发生, 且不能延长小鼠的生存期; 表明在胰岛素完全缺乏的情况下, GCGR 基因的失活不能改善代谢表现, 这在一定程度上限制了 GCGR 拮抗剂在 1 型糖尿病患者中的使用^[25]。

3 GCGR 激动剂的药物研究

胰高血糖素不仅能升高血糖, 其还能刺激能量消耗、降脂及增强饱腹感。前期研究表明, 胰高血糖素刺激能量消耗的时间是相对短暂的; 然而, 最近一项前瞻性、随机、单盲、交叉的研究发现, 在健康非肥胖男性中, 在抑制胰岛素分泌的情况下, 高胰高血糖素血症维持长达 13 h 时, 其仍能刺激能量消耗及肝糖产生^[26]。最新研究表明, 胰高血糖素的降脂机制主要通过细胞外 cAMP 激活了脂肪酸氧化, 从而刺激了脂酰辅酶 A 氧化酶及肉毒碱棕榈酰转移酶 1 α 表达; 胰高血糖素增加细胞外 cAMP 水平, 通过 AMP 活化蛋白激酶调节过氧化物酶体增殖物活化受体 α 的活性, 从而调节肝脏脂代谢^[27]。另外, 在动物和人体研究中发现, 无论血糖和胰岛素水平怎样变化, 胰高血糖素都能抑制食欲肽 A 的释放, 从而影响能量代谢、体重及食物摄入^[4]。而胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 能刺激胰岛素的生物合成、促进胰岛素分泌、 β 细胞增殖及保护细胞免于凋亡, 并抑制 α 细胞分泌胰高血糖素, 且还有胰腺外作用, 如抑制胃排空及食欲, 从而减轻体重; 研究表明, GLP-1 的亲 β 细胞作用远远强于胰高血糖素的升糖作用。这些为 GLP-1/GCGR 双重激动剂奠定了基础, 胰高血糖素能增加能量消耗和促进体重减轻, 而其升糖作用可以被 GLP-1 受体激动剂抵消。

实验表明, GLP-1 及 GCGR 双重激动剂 ME-DI0382 能有效地激活啮齿类、猕猴及人类 GLP-1 及 GCGR。在肥胖小鼠中, 相比于利拉鲁肽, 其具有相似的降糖作用, 且有明显的减重效果。此外, 在猕猴中也表现出明显的减重效果, 并减少肝脏脂肪含量、空腹胰岛素及葡萄糖水平。故双重激动剂对于超重或肥胖的 2 型糖尿病患者, 将会是一个很好的选择, 可实现体重及血糖的控制^[28]。关于另一种 GLP-1 及 GCGR 双重激动剂 G49 的研究表明, 在非酒精性脂肪性肝炎的小鼠模型中, G49 能降低肝细胞损伤

及促进术后肝细胞再生, 改善肝脏部分切除小鼠的生存率; 其机制主要是通过调节非酒精性脂肪性肝病发病相关的炎症反应、内质网氧化应激、线粒体功能紊乱及糖代谢的改变^[29]。

另外, 将分泌胰岛素的 MIN6 细胞和分泌 GLP-1 的 GLUTag 细胞一起培养, β 细胞胰岛素含量、 β 细胞增生明显增加, 即使在细胞毒性的环境下, 后者还能起到保护胰岛细胞的作用; 而将 MIN6 细胞和分泌胰高血糖素的 aTC1.9 细胞一起培养, β 细胞增生明显但胰岛素分泌变化不明显; 然而, 将 3 种细胞一起培养时, 明显增加了胰岛素的分泌反应及 β 细胞的保护作用; 这些现象表明连续暴露于 GLP-1 及胰高血糖素下, 对于 β 细胞功能有非常重要的作用, 从而提示了双重激动剂对 β 细胞的有利作用^[30]。另一种肠促胰素抑胃肽, 能减弱胰高血糖素的升糖效应, 故为 GLP-1、抑胃肽及胰高血糖素单分子三受体激动剂提供理论依据, 且实验表明单分子三受体激动剂在许多啮齿类动物模型中 (包括饮食诱导或基因遗传的肥胖及糖尿病模型), 能明显的减轻体重、改善血糖控制及逆转肝脏脂肪变性^[31]。

综上所述, 尽管目前用于治疗糖尿病的药物众多, 但尚未有一种药物能完全治愈糖尿病, 故针对糖尿病的药物研究任重道远。目前用于临床的降糖药物中, 大部分是围绕胰岛素而发挥作用, 尚无直接基于胰高血糖素的药物。基于该激素的药物将为糖尿病的治疗提供新的选择, 使糖尿病患者的血糖更快、更好的达标。

参 考 文 献

- [1] Holst JJ, Wewer Albrechtsen NJ, Pedersen J, et al. Glucagon and amino acids are linked in a mutual feedback cycle: the liver- α -cell axis [J]. Diabetes, 2017, 66 (2): 235-240. DOI: 10. 2337/ db16-0994.
- [2] Kraft G, Coate KC, Winnick JJ, et al. Glucagon's effect on liver protein metabolism *in vivo* [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2017, 313 (3): E263-E272. DOI: 10. 1152/ajpendo. 00045. 2017.
- [3] Patel V, Joharapurkar A, Kshirsagar S, et al. Central and peripheral glucagon reduces hyperlipidemia in rats and hamsters [J]. Drug Res (Stuttg), 2017, 67 (6): 318-326. DOI: 10. 1055/s-0043-102405.
- [4] Arafat AM, Kaczmarek P, Skrzypski M, et al. Glucagon regulates orexin A secretion in humans and rodents [J]. Diabetologia, 2014, 57 (10): 2108-2116. DOI: 10. 1007/s00125-014-3335-4.
- [5] Zhang H, Qiao A, Yang D, et al. Structure of the full-length glucagon class B G-protein-coupled receptor [J]. Nature, 2017, 546 (7657): 259-264. DOI: 10. 1038/nature22363.

- [6] Haymond MW, DuBose SN, Rickels MR, et al. Efficacy and safety of mini-dose glucagon for treatment of nonsevere hypoglycemia in adults with type 1 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(8):2994-3001. DOI:10.1210/jc.2017-00591.
- [7] Grant JS, Graven LJ. Intranasal glucagon for severe hypoglycemia [J]. *Home Healthc Now*, 2017, 35(2):114-115. DOI:10.1097/HHH.0000000000000495.
- [8] Haidar A, Smaoui MR, Legault L, et al. The role of glucagon in the artificial pancreas [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(6):476-479. DOI:10.1016/S2213-8587(16)30006-7.
- [9] Åhrén B, Larsson H. Impaired glucose tolerance (IGT) is associated with reduced insulin-induced suppression of glucagon concentrations [J]. *Diabetologia*, 2001, 44(11):1998-2003. DOI:10.1007/s001250100003.
- [10] Song WJ, Mondal P, Wolfe A, et al. Glucagon regulates hepatic kisspeptin to impair insulin secretion [J]. *Cell Metab*, 2014, 19(4):667-681. DOI:10.1016/j.cmet.2014.03.005.
- [11] Knop FK, Aabo K, Vilshøj T, et al. Impaired incretin effect and fasting hyperglucagonemia characterizing type 2 diabetic subjects are early signs of dysmetabolism in obesity [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14(6):500-510. DOI:10.1111/j.1463-1326.2011.01549.x.
- [12] 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(8):2503-2508. DOI:10.1073/pnas.1424934112.
- [13] 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(8):2781-2794. DOI:10.1210/en.2015-1011.
- [14] Lee Y, Wang MY, Du XQ, et al. Glucagon receptor knockout prevents insulin-deficient type 1 diabetes in mice [J]. *Diabetes*, 2011, 60(2):391-397. DOI:10.2337/db10-0426.
- [15] McShane LM, Franklin ZJ, O'Harte FP, et al. Ablation of glucagon receptor signaling by peptide-based glucagon antagonists improves glucose tolerance in high fat fed mice [J]. *Peptides*, 2014, 60:95-101. DOI:10.1016/j.peptides.2014.08.002.
- [16] 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(7):1241-1249. DOI:10.2337/dc15-1643.
- [17] Kelly RP, 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(4):414-422. DOI:10.1111/dom.12446.
- [18] Kazda CM, Frias J, Foga I, et al. Treatment with the glucagon receptor antagonist LY2409021 increases ambulatory blood pressure in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(8):1071-1077. DOI:10.1111/dom.12904.
- [19] Guzman CB, Zhang XM, Liu R, et al. Treatment with LY2409021, a glucagon receptor antagonist, increases liver fat in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(11):1521-1528. DOI:10.1111/dom.12958.
- [20] Bergman A, Tan B, Somayaji VR, et al. A 4-week study assessing the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of the glucagon receptor antagonist PF-06291874 administered as monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 126:95-104. DOI:10.1016/j.diabres.2017.01.019.
- [21] 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(1):24-32. DOI:10.1111/dom.12752.
- [22] Mani BK, Uchida A, Lee Y, et al. Hypoglycemic effect of combined ghrelin and glucagon receptor blockade [J]. *Diabetes*, 2017, 66(7):1847-1857. DOI:10.2337/db16-1303.
- [23] Okamoto H, Cavino K, Na E, et al. Glucagon receptor inhibition normalizes blood glucose in severe insulin-resistant mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(10):2753-2758. DOI:10.1073/pnas.1621069114.
- [24] McShane LM, Irwin N, O'Flynn D, et al. Glucagon receptor antagonist and GIP agonist combination for diet-induced obese mice [J]. *J Endocrinol*, 2016, 229(3):319-330. DOI:10.1530/JOE-15-0463.
- [25] Neumann UH, Ho JS, Mojibian M, et al. Glucagon receptor gene deletion in insulin knockout mice modestly reduces blood glucose and ketones but does not promote survival [J]. *Mol Metab*, 2016, 5(8):731-736. DOI:10.1016/j.molmet.2016.05.014.
- [26] Chakravarthy M, Parsons S, Lassman ME, et al. Effects of 13-hour hyperglucagonemia on energy expenditure and hepatic glucose production in humans [J]. *Diabetes*, 2017, 66(1):36-44. DOI:10.2337/db16-0746.
- [27] Lv S, Qiu X, Li J, et al. Glucagon-induced extracellular cAMP regulates hepatic lipid metabolism [J]. *J Endocrinol*, 2017, 234(2):73-87. DOI:10.1530/JOE-16-0649.
- [28] 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. DOI:10.1111/dom.12735.
- [29] Valdecantos MP, Pardo V, Ruiz L, et al. A novel glucagon-like peptide 1/glucagon receptor dual agonist improves steatohepatitis and liver regeneration in mice [J]. *Hepatology*, 2017, 65(3):950-968. DOI:10.1002/hep.28962.
- [30] Green AD, Vasu S, Moffett RC, et al. Co-culture of clonal beta cells with GLP-1 and glucagon-secreting cell line impacts on beta cell insulin secretion, proliferation and susceptibility to cytotoxins [J]. *Biochimie*, 2016, 125:119-125. DOI:10.1016/j.biochi.2016.03.007.
- [31] Scheen AJ, Paquot N. Obesity. A new paradigm for treating obesity and diabetes mellitus [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(4):196-198. DOI:10.1038/nrendo.2015.3.

(收稿日期:2017-07-06)