

## · 综述 ·

**Tirzepatide: 一种新型 GLP-1/GIP 双受体激动剂**史雨清<sup>1,2</sup> 杨昱<sup>1,2</sup> 李宸<sup>1</sup> 王昆<sup>1,2</sup><sup>1</sup>南京医科大学研究生院 211166; <sup>2</sup>南京医科大学附属江宁医院内分泌与代谢病科 211100

通信作者:王昆, Email: doc\_kunwang@163.com

**【摘要】** 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂在 2 型糖尿病治疗中的作用得到广泛认可, 为了提高其疗效和安全性, 近年来出现了许多分子改造制剂, 希望通过几种胃肠激素之间的机制互补以达到更好的效果。Tirzepatide 作为一种新型 GLP-1/葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP) 双受体激动剂, 已被多项研究证实能够控制血糖、减轻体重, 并在慢性神经退行性疾病及非酒精性脂肪性肝炎的治疗上具有潜在应用价值。其疗效及安全性优于 GLP-1 受体激动剂, 有着广阔的应用前景。

**【关键词】** 胰高血糖素样肽-1; 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽; 2 型糖尿病; Tirzepatide

**基金项目:** 国家自然科学基金 (82000762)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20200924-09046

**Tirzepatide: a novel GLP-1/GIP dual receptor agonist** Shi Yuqing<sup>1,2</sup>, Yang Yu<sup>1,2</sup>, Li Chen<sup>1</sup>, Wang Kun<sup>1,2</sup>. <sup>1</sup>Nanjing Medical University Graduate School, Nanjing 211166, China; <sup>2</sup>Department of Endocrinology and Metabolism, the Affiliated Jiangning Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 211100, China  
Corresponding author: Wang Kun, Email: doc\_kunwang@163.com

**【Abstract】** The role of glucagon-like peptide (GLP-1) receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes mellitus has been widely recognized. In order to improve their efficacy and safety, a number of molecularly modified agents have emerged in recent years, hoping to achieve better results through the mechanism complementation between several gastrointestinal hormones. As a novel GLP-1/gastric inhibitory peptide (GIP) dual receptor agonist, Tirzepatide has been proved by many studies to be able to control blood glucose, reduce body weight, and has potential application value in the treatment of chronic neurodegenerative diseases and non-alcoholic steatohepatitis. Its efficacy and safety are superior to GLP-1 receptor agonists, and it has broad application prospects.

**【Keywords】** Glucagon-like peptide-1; Glucose-dependent insulinotropic polypeptide; Type 2 diabetes mellitus; Tirzepatide

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82000762)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20200924-09046

糖尿病是一类以血糖异常升高为特征的代谢疾病群, 其中 2 型糖尿病 (T2DM) 占绝大多数。据 2019 年九版世界糖尿病地图显示, 全球约有 4. 63 亿糖尿病患者, 中国为 1. 164 亿, 是糖尿病患病人数最多的国家<sup>[1]</sup>。由胃肠道分泌的肠促胰岛素在维持血糖稳态方面发挥了重要作用, 其中胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP) 是两种主要的肠促胰岛素类激素, 它们能够增加葡萄糖依赖的胰岛素分泌以发挥降糖作用。而在 T2DM 患者中上述作用受到抑制, 因此, 调节 T2DM

患者的肠促胰岛素水平成为了重要的药物研发靶点<sup>[2]</sup>。

虽然 GLP-1 受体激动剂因其在降糖、降脂、减重及保护心脑血管系统等方面的益处被广泛应用于 T2DM 的治疗中, 但其疗效和安全性仍有待进一步提高。近年来, 包括双受体激动剂在内的许多分子改造制剂, 希望通过几种胃肠激素之间的机制互补, 在安全性可靠的基础上实现更好的效果<sup>[3]</sup>。Tirzepatide 是一种含有 39 个氨基酸的多肽, 由具有生物活性的 N-末端 GIP 序列和艾塞那肽样 C-末端

序列拼合,并缀合类似索马鲁肽边链的脂肪酸链以促进其与白蛋白的结合,从而延长药物半衰期<sup>[4]</sup>。Tirzepatide已被多项研究证实能够控制血糖、减轻体重,并在慢性神经退行性疾病及非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的治疗上具有潜在应用价值。

## 1 Tirzepatide 的药代动力学和不良反应

Tirzepatide 在给药后的 1~2 d 可在体内达到最大血药浓度,平均半衰期约为 5 d,因此支持每周 1 次的给药方案。针对健康人群的多次剂量递增研究及针对 T2DM 患者的概念验证研究显示,采用每周 1 次的给药方案,约 4 周后 Tirzepatide 可在体内达到稳态血药浓度,这说明 T2DM 患者的药代动力学参数与健康志愿者大致相当。概念验证研究中第 4 次给药(第 22 天)后,10 mg 剂量组的峰值浓度为 214.6 nmol/L,达峰时间为 24 h;15 mg 剂量组的峰值浓度为 260 nmol/L,达峰时间为 24 h<sup>[5]</sup>。而在日本 T2DM 患者中开展的为期 8 周的多次剂量递增研究发现,除了 15 mg 剂量组的峰值浓度高于上述研究之外,其余药代动力学参数无显著差异<sup>[6]</sup>。此外,Urva 等<sup>[7]</sup>还评估了 Tirzepatide 在肾功能不全与肾功能正常受试者中的药代动力学及耐受性差异,结果表明,肾功能不全对 Tirzepatide 的药代动力学无明显影响,各组的安全性也无显著差别。

为期 26 周的 Tirzepatide II b 期临床研究中观察到的主要不良事件为轻至中度的胃肠道不良反应,其中 15 mg 剂量组的胃肠道不良反应较 5 mg 剂量组、10 mg 剂量组及杜拉鲁肽组更为显著,但通常发生于用药的早期阶段,且随着治疗的继续逐渐得到缓解<sup>[8]</sup>。为了评估不同剂量递增方案给药的有效性、安全性和耐受性,Frias 等<sup>[9]</sup>将 111 例受试者随机分为 3 种不同的剂量递增组。结果提示小剂量开始、缓慢递增的给药方案可在确保临床疗效的前提下,提高患者的药物耐受性并减少胃肠道不良反应。此外,低血糖、超敏反应、胰腺炎、胆囊炎及心血管不良事件的发生率均较低,且无显著组间差异,目前暂无甲状腺不良事件及视网膜病变的相关报道。

## 2 Tirzepatide 的药物作用机制与相关研究

**2.1 Tirzepatide 与 T2DM** Tirzepatide 作为一种 GLP-1/GIP 双受体激动剂,可通过激动 GLP-1 受体,促进葡萄糖依赖的胰岛素分泌,降低胰高血糖素水平并延缓胃排空,实现类似选择性 GLP-1 受体激动剂的降糖效果<sup>[10]</sup>,但激动 GIP 受体对于 Tirzepatide

药理作用所产生的影响尚不明确。既往研究发现,T2DM 患者 GIP 的分泌量基本正常或升高,但其促胰岛素分泌作用却受损严重,甚至还会发挥促胰高血糖素作用,这提示 T2DM 患者胰岛  $\beta$  细胞对 GIP 的反应存在缺陷<sup>[11]</sup>。然而,近年来有学者提出当血糖浓度降至接近正常范围时,胰岛  $\beta$  细胞对 GIP 的反应性会得到部分恢复,且 GIP 的促胰高血糖素作用可被 GLP-1 部分抑制。因此,Tirzepatide 可通过激动 GLP-1 受体来降低血糖以恢复胰岛  $\beta$  细胞对 GIP 的反应性,继而发挥 GIP 促进第一时相胰岛素分泌及改善胰岛素敏感性的作用,使得 T2DM 患者进一步获益<sup>[4,12]</sup>。Ohwaki 等<sup>[6]</sup>开展的以日本人群为研究对象的 I 期临床研究证实,Tirzepatide 可显著降低 T2DM 患者的空腹血糖、餐后血糖和糖化血红蛋白水平。另一项为期 26 周的 Tirzepatide II b 期临床研究发现,Tirzepatide 5、10 及 15 mg 组的空腹血糖、糖化血红蛋白及胰高血糖素浓度的下降幅度均显著大于杜拉鲁肽 1.5 mg 组,且呈剂量依赖性<sup>[8]</sup>。

Tirzepatide 还可通过不同的信号转导途径调节  $\beta$  细胞功能,激活腺苷酸环化酶,增加环磷酸腺苷(cAMP)的胞内浓度,从而活化蛋白激酶 A 和 cAMP 直接激活的交换蛋白(Epac)。现已证实 Epac 有两种亚型,其中 1 型可能对  $\beta$  细胞具有保护作用,而 2 型则可促进葡萄糖诱导的胰岛素分泌<sup>[13]</sup>,这可能是 Tirzepatide 相较于选择性 GLP-1 受体激动剂具有更好降糖效果的原因之一。26 周临床研究的子分析显示,Tirzepatide 相较于杜拉鲁肽可显著改善与  $\beta$  细胞功能及胰岛素敏感性相关的标志物,其可使 T2DM 患者的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)降低,胰岛  $\beta$  细胞功能指数(HOMA- $\beta$ )升高。经过多元线性回归分析进一步发现,Tirzepatide 不同于杜拉鲁肽,其胰岛素增敏作用(10 mg 组和 15 mg 组)仅部分归因于体重减轻(分别为 28% 和 22%),这提示 Tirzepatide 可发挥 GIP 受体激动剂提高胰岛素敏感性的独立作用<sup>[14]</sup>。

综上所述,Tirzepatide 并非选择性 GLP-1 和 GIP 受体激动剂两者的简单相加,而是通过两者机制的协同互补,实现了“1+1>2”的聚力效应,从而进一步提高了药物的疗效及安全性。

**2.2 Tirzepatide 与肥胖症** Tirzepatide 可激动 GLP-1 受体和 GIP 受体以改善脂质蓄积,从而起到减重的效果。研究表明,GLP-1 通过促进白色脂肪棕色化,

可减少内脏脂肪含量以降低体重<sup>[10]</sup>。而 GIP 是脂肪细胞中一种有效的胰岛素增敏剂,其凭借葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT 4) 的易位来增加葡萄糖摄取,并激活脂蛋白脂肪酶 (LPL) 以促进乳糜微粒水解甘油三酯,在缺乏胰岛素的情况下还可增加 3T3-L1 脂肪细胞中 LPL 的活性。此外, GIP 还可以增加白色脂肪组织 (WAT) 的血流量,从而减少脂质“溢出”及异位脂肪的蓄积<sup>[15]</sup>。因此,有理由认为 GIP 对脂肪组织的影响在 Tirzepatide 相关药效学中起重要作用。

Tirzepatide 不仅能够改善脂质蓄积,还可以降低肥胖症患者的食欲。GLP-1 已被证实是一种可作用于中枢神经系统的厌食信号肽<sup>[16]</sup>,而 GIP 则可直接激活中枢神经系统不同于 GLP-1 作用的神经元,并进一步增强 GLP-1 厌食信号肽的作用。Adriaenssens 等<sup>[17]</sup>研究发现, GIP 受体在下丘脑的非神经元细胞中也有表达,并可调节周围信号从而激动多种与食欲控制相关的神经肽受体。值得注意的是,下丘脑内的一部分细胞同时表达 GIP 受体和 GLP-1 受体,而另一部分细胞则单独表达某一种受体,因此 Tirzepatide 可能通过激活不同的细胞或同一细胞上不同的受体进而产生多重减重效应,其具体的信号传导方式尚待进一步研究<sup>[15]</sup>。Ohwaki 等<sup>[6]</sup>借助食欲感觉主观评分也证实了 Tirzepatide 可明显降低受试者食欲并增加饱腹感。

现已有多项 I 期临床研究证实 Tirzepatide 可显著降低 T2DM 患者的体重<sup>[5-6]</sup>,而一项 II b 期临床研究则发现 Tirzepatide 5、10 及 15 mg 组患者的体重及腰围均较治疗前明显下降,且降幅较杜拉鲁肽组更为显著<sup>[8]</sup>。上述研究表明 Tirzepatide 在减重方面的益处同样适用于 T2DM 患者,更有利于 T2DM 的综合管理。

**2.3 Tirzepatide 与神经退行性疾病** T2DM 患者胰岛素敏感性降低,而胰岛素作为一种生长因子被证明具有神经保护特性,故 T2DM 是多种慢性神经退行性疾病的危险因素<sup>[18]</sup>。GLP-1/GIP 双受体激动剂可增强胰岛素信号的敏感性,在帕金森病和阿尔茨海默病动物模型中也具有神经保护作用。

Hölscher 等<sup>[19]</sup>经研究发现, GLP-1/GIP 双受体激动剂可跨越血脑屏障,促进 MPTP 小鼠帕金森病模型中多巴胺的合成,提高神经胶质细胞源性神经营养因子的表达水平,进而抑制促炎因子释放并增强突触活性。而在 APP/PS1 双转基因小鼠阿尔茨海

默病模型中, GLP-1/GIP 双受体激动剂可减少海马区淀粉样斑块,降低磷酸化 tau 蛋白水平,有助于提高海马的长时程增强,从而促进海马区记忆形成并改善突触的可塑性,在与利拉鲁肽的对比试验中也表现出更好的神经保护作用。因此, Tirzepatide 具有延缓慢性神经退行性疾病进展的潜力,这有望成为新的药物靶点,但亟需大量临床研究加以验证。

**2.4 Tirzepatide 与 NASH** NASH 是一种获得性代谢疾病,与 T2DM、肥胖症及高脂血症等关系密切。研究发现, K-18 M30 片段是判断 NASH 的关键生物标志物,其灵敏度和特异性分别为 83% 和 71%<sup>[20]</sup>。NASH 患者中血清脂联素水平通常较低, Pro-C3 的升高反映了肝脏纤维化的加重,而谷丙转氨酶的升高则与炎症和脂肪变性有关<sup>[21]</sup>。Hartman 等<sup>[22]</sup>研究发现,大剂量的 Tirzepatide 较安慰剂可显著改善 T2DM 患者中 NASH 相关的生物标记,使得 K-18、谷丙转氨酶和 Pro-C3 水平降低,脂联素水平升高,但与杜拉鲁肽相比其差异不具有统计学意义。该研究作为一项事后分析,各治疗组 NASH 的基线生物标记值不完全匹配,且缺乏肝组织活检的“金标准”诊断依据,故存在一定的局限性。

### 3 Tirzepatide 研究尚存的不足及展望

Tirzepatide 的相关研究仍有以下不足:(1) 其药物机制尚未完全明确,试验样本量均较小,研究时间较短,受试人群较为单一,且与更高剂量的 GLP-1 受体激动剂及其他种类降糖药的比较结果犹未可知。(2) 12 周试验已证实小剂量开始、缓慢递增的给药方案有利于提高药物耐受性,但具体的剂量递增方案仍需更多的研究予以论证。(3) Tirzepatide 对 T2DM 患者心血管及肾脏结局方面的影响尚不明确,在慢性退行性神经疾病和 NASH 方面的疗效亦缺乏足够的临床研究证据。

未来礼来公司计划开展更多关于 Tirzepatide 的 III 期临床研究,如 SURPASS 1-5 研究将陆续进一步证明 Tirzepatide 对于 T2DM 患者的疗效及安全性;而 SURPASS-CVOT 研究将评估 Tirzepatide 对于合并动脉粥样硬化性心血管疾病的 T2DM 患者心血管结局的影响;此外,针对肥胖人群的 SURMOUNT 研究和 NASH 人群的 SYNERGY 研究结果也同样令人期待。

Tirzepatide 作为一种新型 GLP-1/GIP 双受体激动剂,被看作是“王子与灰姑娘”的相遇。多项研究证实其在 T2DM、肥胖症、慢性神经退行性疾病及

NASH等方面均具有较大的临床应用价值,且疗效和安全性优于选择性GLP-1受体激动剂,有着广阔的应用前景。虽然其药物机制尚未完全明确,但我们不可否认,治疗 T2DM 的“双受体时代”已然到来!

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 157: 107843. DOI:10.1016/j.diabres.2019.107843.
- [2] 陆菊明. 2 型糖尿病治疗的现状与挑战——肠促胰岛素治疗的前景[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2009, 29(3): 171-174. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2009.03.007.
- [3] Knerr PJ, Finan B, Gelfanov V, et al. Optimization of peptide-based polyagonists for treatment of diabetes and obesity [J]. *Bioorg Med Chem*, 2018, 26(10): 2873-2881. DOI:10.1016/j.bmc.2017.10.047.
- [4] Bailey CJ. GIP analogues and the treatment of obesity-diabetes [J]. *Peptides*, 2020, 125: 170202. DOI:10.1016/j.peptides.2019.170202.
- [5] Coskun T, Sloop KW, Lohin C, et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: from discovery to clinical proof of concept [J]. *Mol Metab*, 2018, 18: 3-14. DOI:10.1016/j.molmet.2018.09.009.
- [6] Ohwaki K, Furihata K, Mimura H, et al. Effect of Tirzepatide, a dual GIP and GLP-1 receptor agonist, on glycemic control and body weight in Japanese patients with T2DM [J]. *Diabetes*, 2019, 68(Supplement 1): 1024-P. DOI:10.2337/db19-1024-P.
- [7] Urva S, Quinlan T, Landry J, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics of the dual GIP and GLP-1 receptor agonist Tirzepatide [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2021, 60(8): 1049-1059. DOI:10.1007/s40262-021-01012-2.
- [8] Frias JP, Nauck MA, Van J, et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2018, 392(10160): 2180-2193. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32260-8.
- [9] Frias JP, Nauck MA, Van J, et al. Efficacy and tolerability of tirzepatide, a dual glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in patients with type 2 diabetes: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate different dose-escalation regimens [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(6): 938-946. DOI:10.1111/dom.13979.
- [10] Holst JJ. Incretin therapy for diabetes mellitus type 2 [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2020, 27(1): 2-10. DOI:10.1097/MED.0000000000000516.
- [11] El K, Campbell JE. The role of GIP in  $\alpha$ -cells and glucagon secretion [J]. *Peptides*, 2020, 125: 170213. DOI:10.1016/j.peptides.2019.170213.
- [12] 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. DOI:10.1007/s00125-008-1195-5.
- [13] Mathiesen DS, Bagger JI, Bergmann NC, et al. The effects of dual GLP-1/GIP receptor agonism on glucagon secretion—a review [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(17): 4092. DOI:10.3390/ijms20174092.
- [14] Thomas MK, Nikoienjad A, Bray R, et al. Dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide improves beta-cell function and insulin sensitivity in type 2 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(2): 388-396. DOI:10.1210/clinem/dgaa863.
- [15] Samms RJ, Coghlan MP, Sloop KW. How may GIP enhance the therapeutic efficacy of GLP-1 [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2020, 31(6): 410-421. DOI:10.1016/j.tem.2020.02.006.
- [16] 姚红, 郝光霞, 郭敏, 等. 胰高血糖素样肽-1 及其受体在中枢神经系统的分布和功能 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2014, 34(1): 36-39. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2014.01.010.
- [17] Adriaenssens AE, Biggs EK, Darwish T, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor-expressing cells in the hypothalamus regulate food intake [J]. *Cell Metab*, 2019, 30(5): 987-996. DOI:10.1016/j.cmet.2019.07.013.
- [18] Okereke OI, Selkoe DJ, Pollak MN, et al. A profile of impaired insulin degradation in relation to late-life cognitive decline: a preliminary investigation [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2009, 24(2): 177-182. DOI:10.1002/gps.2089.
- [19] Hölscher C. Novel dual GLP-1/GIP receptor agonists show neuroprotective effects in Alzheimer's and Parkinson's disease models [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 136(Pt B): 251-259. DOI:10.1016/j.neuropharm.2018.01.040.
- [20] Chen J, Zhu Y, Zheng Q, et al. Serum cytokeratin-18 in the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis: a meta-analysis [J]. *Hepatol Res*, 2014, 44(8): 854-862. DOI:10.1111/hepr.12197.
- [21] Luo Y, Oseini A, Gagnon R, et al. An evaluation of the collagen fragments related to fibrogenesis and fibrolysis in nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12414. DOI:10.1038/s41598-018-30457-y.
- [22] Hartman ML, Sanyal AJ, Loomba R, et al. Effects of novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide on biomarkers of non-alcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(6): 1352-1355. DOI:10.2337/dc19-1892.

(收稿日期:2020-09-24)