

临床研究

· 综述 ·

肠道激素多受体激动剂治疗代谢性疾病的研究进展

叶赛 鲁一兵

南京医科大学第二附属医院内分泌科 210011

通信作者:鲁一兵, Email: luyibing2004@126.com

【摘要】 肠道内产生多种肠道激素,其中胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂具有降糖、减重、心血管保护等作用。以 GLP-1 为主、融合其他肠道激素的多受体激动剂在促进胰岛素分泌、增加机体产热和肝脏脂肪分解、抑制食欲等作用下相互加强,提高了降低血糖、减轻体重、改善脂肪代谢等方面的临床疗效。除了治疗 2 型糖尿病 (T2DM) 以外,肠道激素多受体激动剂还有望用于治疗肥胖症、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 等代谢性疾病。

【关键词】 肠道激素;胰高血糖素样肽-1 受体激动剂;2 型糖尿病;多受体激动剂;代谢性疾病
DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20211009-10013

Progress of intestinal hormone multi-receptor agonists in the treatment of metabolic diseases Ye Sai, Lu Yibing. Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China

Corresponding author: Lu Yibing, Email: luyibing2004@126.com

【Abstract】 A variety of gut hormones are produced in the intestine, among which glucagon-like peptide-1 receptor agonists have glucose-lowering, weight-loss, and cardiovascular protective effects. Glucagon-like polypeptide-1-based multiple agonists fused with other intestinal hormones reinforce each other in promoting insulin secretion, increasing body thermogenesis and hepatic lipolysis, and suppressing appetite, improving clinical efficacy in lowering blood glucose, reducing body weight, and improving fat metabolism. In addition to the treatment of type 2 diabetes mellitus, intestinal hormone multiple agonists are expected to be used for the treatment of metabolic diseases such as obesity and nonalcoholic steatohepatitis.

【Keywords】 Intestinal hormone; Glucagon-like polypeptide-1 receptor agonist; Type 2 diabetes mellitus; Multi receptor agonists; Metabolic diseases
DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20211009-10013

人体内含有多种肠道内分泌细胞,产生多种肽类激素,这些肽类激素分别对机体产生各种生理效应。胰高血糖素样肽 (GLP)-1 是含有 30 个氨基酸的多肽,是由小肠 L 细胞分泌的内源性肠促胰岛素类激素,与特定的 GLP-1 受体 (GLP-1R) 结合发挥作用^[1]。胃肠道各种肽类激素均能不同程度的调节食物摄入、胃排空速率、胰岛素和胰高血糖素 (GCG) 分泌。目前以 GLP-1 为主,融合其他肠道激素的多受体激动剂进入临床试验中。其中包括与葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP)、GCG、胆囊收缩素 (CCK) 组成的双受体激动剂,与 GIP 和 GCG 组成的三受体激动剂等,动物试验和临床试验均提示这类肠道激素多受体激动剂具有更好的降糖和减重疗

效。本文就肠道激素多受体激动剂在治疗代谢性疾病中的研究进展作一综述。

1 基于 GLP-1 的肠道激素多受体激动剂

1.1 GLP-1/GIP 双受体激动剂 GIP 是由十二指肠和空肠上皮 K 细胞分泌的含有 42 个氨基酸的多肽。GIP 在胰腺内与胰岛 β 细胞表面的 GIP 受体 (GIPR) 结合,增加胰岛素释放,促进胰岛素的合成及分泌^[2]。GIP 也可以增加分离的 α 细胞的环磷酸腺苷 (cAMP) 浓度,激活 cAMP/蛋白激酶 A (PKA) 敏感通路,增加钙浓度,增加去极化诱导的 GCG 分泌。换言之,GIP 由 GIPR 介导生理作用,主要是非葡萄糖依赖的促胰岛素分泌、增加 GCG 分泌,有着双重功能^[3],在正常或低血糖状态下升高血糖,虽

然降糖作用在高血糖状态下会减弱,但在血糖水平恢复正常后,GIP 减弱的促胰岛素分泌作用能够得到恢复。

替西帕肽(tirzepatide)是 GLP-1/GIP 双受体激动剂,根据天然 GIP 序列合成的含有 39 个氨基酸的线性多肽,其结构为 GIP 部分肽序的类似物和艾塞那肽的部分肽序的拼合,并缀合类似索马鲁肽边链的脂肪酸达到长效化的作用,将半衰期延长到 5 d^[4]。Tirzepatide 的 1 期临床试验治疗过后糖化血红蛋白 A1c(HbA1c)、空腹血糖、空腹胰岛素都显著降低,体重减轻。日本一项类似的试验也得出了相似的结果。2 期临床试验涉及 316 例 2 型糖尿病(T2DM)患者,6 个月后患者的 HbA1c 水平较基线降低了 2.4%,平均体重降低了 11.3 kg, tirzepatide 组的降糖作用呈剂量依赖性,且均优于度拉糖肽组,减重作用除了 1 mg 组也是优于度拉糖肽组。一项 3 期临床试验 SURPASS-3 的结果也展现了类似的结果^[5],治疗 52 周后, tirzepatide 治疗组患者 HbA1c 和体重较基线都显著下降。最常见的不良反应依旧是与胃肠道相关,通常发生在剂量增加期,并随着剂量的增加而减少。有试验关于该药在肾功能受损患者和肾功能正常的患者中进行药代动力学和单剂量耐受性的评估,结果显示 tirzepatide 药代动力学对肾损伤无临床相关影响,肾损伤患者可能不需要调整剂量^[6]。

1.2 GLP-1/GCG 双受体激动剂 GCG 是由胰腺的胰岛 α 细胞分泌的激素,与胰岛素起到维持血糖稳态的作用^[7]。低血糖诱导 GCG 分泌的途径之一是三磷酸腺苷/二磷酸腺苷比值降低,反常地略微增加了 ATP 敏感钾通道的活性,导致电压依赖性的 P/Q 型钙离子通道活性增加和随后的钙离子内流。GCG 作用于 GCG 受体(GCGR)后,主要通过激活下游 cAMP/PKA 信号通路,进而促进与糖异生、糖原分解和脂肪酸代谢相关基因的表达。同时,GCG 能够影响机体代谢和产热过程,外源性给予 GCG 能够促进脂质分解,对肥胖患者有益。那么 GLP-1/GCG 的双受体激动剂双通道的激活,能够达到显著减重和控制血糖的作用。

1.2.1 胃泌酸调节素(OXM) OXM 由小肠 L 细胞分泌,是内源性的单分子 GLP-1/GCG 双受体激动剂。OXM 对于 GLP-1R 和 GCGR 都有微弱的亲和力, Kosinski 等^[8]的数据表明,与等效的 GLP-1R 相比,OXM 具有更好的减肥效果和类似的降糖活性。合适比例的激活可以发挥协同促进血糖控制及减轻体重的作用。

1.2.2 MEDI0382 MEDI0382 由 30 个基于 OXM 的氨基酸组成的 GLP-1/GCG 双受体激动剂, γ -谷氨酸和棕榈酸在赖氨酸残基处耦联,增强肽酶降解的稳定性和棕榈酰化,促进与血浆白蛋白的可逆结合从而延长半衰期^[9]。MEDI0382 目前已经处于 II a 期临床试验阶段,试验结果显示空腹血糖、餐后血糖和 HbA1c 较基线都显著降低,体重也显著减轻,相较于安慰组的 1.71 kg, MEDI0382 组体重降低 3.84 kg。

1.2.3 Cotadutide 另一种 GLP-1/GCG 双受体激动剂, cotadutide 临床申请已获得药品审评中心受理^[10]。一项 II b 期的临床试验涉及 834 例超重或肥胖的 T2DM 患者,在 54 周后 cotadutide 显著降低了 HbA1c 和体重。另外脂质谱、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、III 型胶原蛋白的前肽、纤维化-4 指数和非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)纤维化评分在 300 μ g 组得到明显改善。

1.2.4 SAR425899 GLP-1/GCG 双受体激动剂 SAR425899,在一项 4 周的临床试验中,对超重 T2DM 患者有降低体重、空腹血糖以及 HbA1c 的作用^[11]。持续 26 周的 II b 期临床试验结果显示,与基线相比,SAR42899 显著增加了胰岛素的分泌量,增强了基础 β 细胞反应性。此外,SAR425899 干预还显著延迟葡萄糖吸收。

1.3 GLP-1/CCK 双受体激动剂 CCK 是由小肠黏膜 I 细胞释放的一种内源性胃肠激素,由 33 个氨基酸组成^[12]。CCK 可调节中枢系统摄食、饱腹感,刺激分泌胰岛素并促进胰腺生长。CCK 对于消化系统也存在着调节作用,主要是放松近端胃,抑制胃窦动力,并延迟胃排空。临床前研究提示 CCK 主要通过作用于 CCK A 受体(CCK1R),发挥抑制进食和减轻体重的作用。但较低的剂量对肥胖人群的体重没有显著影响。C2816 是一种 CCK1RA 与 GLP-1RA 艾塞那肽类似物组成的双激动剂,可在体外完全结合 GLP-1R 和 CCK1R^[13]。饮食诱导的肥胖小鼠应用 C2816 治疗 10 d 后,体重可减轻约 28%。但目前对于 CCK 和 GLP-1 协同代谢作用的机制尚无明确的解释,也只局限于啮齿类哺乳动物的实验。

1.4 GLP-1/GIP/GCG 三受体激动剂 GLP-1 的食欲抑制作用、GIP 的脂肪分解作用及 GCG 的热量消耗作用结合起来可以提供协同的减轻体重作用。Gault 等^[14]在研究中评估了一系列新型 GLP-1/GIP/GCG 杂合肽的生物学作用及治疗适用性,所有的新肽对二肽基肽酶-4 的酶促分解完全稳定,并且

表现出了显著增强的促胰岛素作用。其中一种新肽能刺激 3 种受体的细胞产生 cAMP, 对高脂喂养的小鼠具有持久的降糖和促胰岛素作用。另有 Cui 等^[15]设计筛选了一种 GLP-1/GIP/GCG 三受体激动剂, 同时促进体外 3 种受体活化, 具有一定的稳定性, 其结合体对患有糖尿病和肥胖症的啮齿动物起到显著的减轻体重、减少食物摄入量、改善高血糖、降低 HbA1c、改善脂质代谢和糖尿病肾病相关疾病的有效作用。

2 基于 GLP-1 的多受体激动剂治疗作用

2.1 代谢性疾病

2.1.1 T2DM 不同受体被激活意味着降糖的不同机制被触发, tirzepatide 对于 GIPR 的结合程度明显高于 GLP-1R, 展现了一种不平衡的机制^[16]。Tirzepatide 在人体中模拟天然 GIP 的作用, 非葡萄糖依赖的促胰岛素分泌、增强 GCG 分泌, 但在 GLP-1R 上偏向于 cAMP 的生成。MEDI0382 对 GLP-1R 和 GCGR 激活的选择性明显高于相关的 B 类 G 蛋白耦联受体, 对两种受体都体现了高效的激活作用, 可刺激胰腺 β 细胞分泌, 肝细胞 cAMP 积聚呈浓度依赖性增加^[17]。在葡萄糖刺激下, MEDI0382 可增强胰腺 β 细胞的分泌, 并增加肝细胞的葡萄糖产量。

2.1.2 肥胖症 探究多受体激动剂的减重作用时, 都会讨论到延缓胃排空、抑制食欲、脂肪组织代谢的机制。Tirzepatide 通过整合大脑中两个受体途径的激活信号而产生强大的厌食效应, 且 GIP 驱动的白色脂肪组织功能得到改善^[16]。为了利用两条不同治疗代谢障碍途径, Hornigold 等^[13]研制的 GLP-1 和 CCK 的融合肽 C2816 在人 CCKR1 和 GLP-1R 均保留了完整的激动剂活性, 但效力略有降低。C2816 明显抑制了进食的能力, 这是双方的协同作用所起到的效应, C2816 的减重作用可能是中枢调节的, 与恶心/不适无关。

2.1.3 非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) NASH (伴有炎症和肝细胞损伤, 伴或不伴纤维化的 NAFLD) 可进展为肝硬化、肝功能衰竭、肝细胞癌和心血管风险增加, 而 T2DM 和肥胖都是 NASH 的危险因素。GLP-1RA 有减肥的作用, 并可能在 NASH 中有效, tirzepatide 较 GLP-1RA 有更为显著的减重作用, 可能对 NASH 患者有更大的疗效^[18]。除了对血糖控制和体重有显著影响外, GLP-1/GCG 双受体激动剂还被证明能改善肥胖小鼠的脂质代谢和肝脏脂肪变性。Kannt 等^[19]的研究中, 最大剂量给药可以明显减轻体重, 但次最大剂量给药后 NAFLD 的活动评

分得到更显著的改善, 所以可能还有额外的、非剂量依赖的效应, 例如通过激活肝脏 GCGR, 抑制肝脏脂肪新生和刺激肝脏脂肪利用。有研究表明, 慢性 GCGR 激活刺激了肝脏瘦素受体 (LEPR) 的表达, 尽管肝脏 LEPR 信号对于降低肝脏甘油三酯的作用尚不清楚。Gupta 等^[20]在原代肝细胞中发现了 GLP-1R RNA 和蛋白, 并通过磷酸肌醇依赖性激酶-1/蛋白激酶 B 通路将肝脏 GLP-1R 信号联系起来, 导致脂肪酸合成减少。

2.2 神经系统疾病 Hölscher^[21]开发的 GLP-1/GIP 双受体激动剂能够增强血脑屏障的穿透, 改善帕金森小鼠运动状态, 增加突触数量, 增加了黑质中的多巴胺能神经元, 并减轻了慢性炎症, 增加了脑源性神经营养因子的表达, 显著增强神经保护生长因子胶质源性神经营养因子表达水平和增强了磷酸化蛋白激酶 B/环磷酸腺苷效应元件结合蛋白 (CREB) 信号通路。焦娟娟等^[22]证实 GLP-1/GIP/GCG 三受体激动剂 (triagonist) 能够改善阿尔兹海默症三转基因 (3xTg-AD) 小鼠的学习认知行为功能。实验结果显示, triagonist 上调了 cAMP、PKA 和 p-CREB 水平, 通过 cAMP/PKA/CREB 信号通路介导神经保护作用。

2.3 心血管系统疾病 T2DM 和肥胖都是心血管疾病的危险因素, 因此多受体激动剂的降糖、减重作用对于心血管系统可能存在有益作用。一项 2 期试验中, 26 周后 tirzepatide 呈剂量依赖性降低了超敏 C 反应蛋白、几丁质酶样蛋白-40 和细胞间黏附分子 1 (与心血管不良事件的风险增加相关) 以及瘦素水平^[23]。在 4 周后, 瘦素水平降低较其他指标更为缓慢, 部分解释了 tirzepatide 在抑制炎症和改善内皮功能方面有更早的直接作用, 不依赖于体重减轻。许多心血管疾病的终末阶段是心力衰竭, 肥胖是心力衰竭的危险因素, 尤其是射血分数保留性心力衰竭 (HFpEF)。目前观点认为 HFpEF 的发病和系统的炎症有关^[24]。肥胖导致心力衰竭发生的机制主要是利钠肽的保护作用减弱、脂肪相关激素水平的改变及炎症反应。那么双受体激动剂的显著减重效果必然会对心力衰竭患者产生有益作用。

3 总结

基于 GLP-1 的多受体激动剂能够起到协同作用, 比单个的 GLP-1RA 起到更加强大的降糖、减重作用, 同时对 NASH 也有显著的治疗作用, 对中枢神经系统和心血管系统也有保护作用, GLP-1RA 的临床应用范围越来越广, 基于 GLP-1 多受体激动剂的临床应用也将得到进一步的开发。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Müller TD, Finan B, Bloom SR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) [J]. *Mol Metab*, 2019, 30: 72-130. DOI: 10. 1016/j. molmet. 2019. 09. 010.
- [2] El K, Campbell JE. The role of GIP in α -cells and glucagon secretion [J]. *Peptides*, 2020, 125: 170213. DOI: 10. 1016/j. peptides. 2019. 170213.
- [3] Bailey CJ. GIP analogues and the treatment of obesity-diabetes [J]. *Peptides*, 2020, 125: 170202. DOI: 10. 1016/j. peptides. 2019. 170202.
- [4] Min T, Bain SC. The Role of Tirzepatide, Dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in the management of type 2 diabetes: the SURPASS clinical trials [J]. *Diabetes Ther*, 2021, 12 (1): 143-157. DOI: 10. 1007/s13300-020-00981-0.
- [5] Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2021, 398 (10300): 583-598. DOI: 10. 1016/S0140-6736(21)01443-4.
- [6] 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.
- [7] Janah L, Kjeldsen S, Galsgaard KD, et al. Glucagon receptor signaling and glucagon resistance [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (13): 3314. DOI: 10. 3390/ijms20133314.
- [8] Kosinski JR, Hubert J, Carrington PE, et al. The glucagon receptor is involved in mediating the body weight-lowering effects of oxyntomodulin [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2012, 20 (8): 1566-1571. DOI: 10. 1038/oby. 2012. 67.
- [9] Ambery P, Parker VE, Stumvoll M, et al. MEDI0382, a GLP-1 and glucagon receptor dual agonist, in obese or overweight patients with type 2 diabetes: a randomised, controlled, double-blind, ascending dose and phase 2a study [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10140): 2607-2618. DOI: 10. 1016/S0140-6736(18)30726-8.
- [10] Nagra 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. DOI: 10. 2337/dc20-2151.
- [11] 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. DOI: 10. 1111/dom. 14394.
- [12] Pathak V, Flatt PR, Irwin N. Cholecystokinin (CCK) and related adjunct peptide therapies for the treatment of obesity and type 2 diabetes [J]. *Peptides*, 2018, 100: 229-235. DOI: 10. 1016/j. peptides. 2017. 09. 007.
- [13] Hornigold DC, Roth E, Howard V, et al. A GLP-1; CCK fusion peptide harnesses the synergistic effects on metabolism of CCK-1 and GLP-1 receptor agonism in mice [J]. *Appetite*, 2018, 127: 334-340. DOI: 10. 1016/j. appet. 2018. 05. 131.
- [14] Gault VA, Bhat VK, Irwin N, et al. A novel glucagon-like peptide-1 (GLP-1)/glucagon hybrid peptide with triple-acting agonist activity at glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GLP-1, and glucagon receptors and therapeutic potential in high fat-fed mice [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288 (49): 35581-35591. DOI: 10. 1074/jbc. M113. 512046.
- [15] Cui J, Shang A, Wang W, et al. Rational design of a GLP-1/GIP/Gcg receptor triagonist to correct hyperglycemia, obesity and diabetic nephropathy in rodent animals [J]. *Life Sci*, 2020, 260: 118339. DOI: 10. 1016/j. lfs. 2020. 118339.
- [16] Willard FS, Douros JD, Gabe MB, et al. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist [J]. *JCI Insight*, 2020, 5 (17): e140532. DOI: 10. 1172/jci. insight. 140532.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Kannt A, Madsen AN, Kammermeier C, et al. Incretin combination therapy for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22 (8): 1328-1338. DOI: 10. 1111/dom. 14035.
- [20] Gupta NA, Mells J, Dunham RM, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is present on human hepatocytes and has a direct role in decreasing hepatic steatosis in vitro by modulating elements of the insulin signaling pathway [J]. *Hepatology*, 2010, 51 (5): 1584-1592. DOI: 10. 1002/hep. 23569.
- [21] 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.
- [22] 焦娟娟, Christian Hölscher, 李甜, 等. GLP-1/GIP/Gcg 三受体激动剂改善阿尔茨海默病三转基因小鼠的认知行为 [J]. *生理学报*, 2017, 69 (2): 135-145. DOI: 10. 13294/j. aps. 2017. 0005.
- [23] Wilson JM, Nikoienjad A, Robins DA, et al. The dual glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist, tirzepatide, improves lipoprotein biomarkers associated with insulin resistance and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22 (12): 2451-2459. DOI: 10. 1111/dom. 14174.
- [24] Harada T, Obokata M. Obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and potential therapies [J]. *Heart Fail Clin*, 2020, 16 (3): 357-368. DOI: 10. 1016/j. hfc. 2020. 02. 004.

(收稿日期: 2021-10-09)