

胰高血糖素样肽-1 及相关制剂的降糖机制与应用进展

杨璐, 曹悦鞍

[摘要] 胰高血糖素样肽-1 是肠道 L 细胞分泌的一种十分重要的肠促胰岛素, 具有促进胰岛素的分泌、抑制胰高血糖素释放、延缓胃排空、改善 β 细胞功能并阻止其凋亡等多重作用而发挥独特的降糖作用。胰高血糖素样肽-1 的两大类药物, 即二肽基肽酶-IV 抑制剂和胰高血糖素样肽-1 类似物作为新型的降糖药物在糖尿病治疗中发挥越来越重要的作用, 是近年来糖尿病治疗药物研究的热点之一。

[关键词] 糖尿病; 胰高血糖素样肽-1; 胰高血糖素样肽-1 类似物; 二肽基肽酶-IV 抑制剂

[中图分类号] R587.1; Q578

[文献标志码] A

[文章编号] 1009-3427(2011)04-0218-03

胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 是一种肠促胰岛素, 具有刺激葡萄糖依赖的胰岛素分泌及增加胰岛素的合成, 抑制胰高血糖素的分泌, 减缓胃排空和抑制食物摄入等生理功能, 在降低血糖的同时减轻体质量, 在促进胰岛细胞增殖和改善胰岛素敏感性方面也具有重要作用。

GLP-1 是由远端回肠、直肠和结肠的 L 细胞分泌的肠肽激素。肠腔内的葡萄糖、脂肪等营养物质能够直接刺激 GLP-1 的释放。其特异性受体广泛表达于各种类型细胞上, 包括胰岛、胃、小肠黏膜、心、肺及大脑。GLP-1 除促进胰岛素分泌和改善胰岛功能外, 对其他器官和组织也有影响。GLP-1 能够通过调节胰岛素及胰高血糖素的分泌和食物摄入量, 进而控制血糖。但天然 GLP-1 在人血循环中可以被二肽基肽酶-IV (dipeptidyl peptidase-4, DPP-IV) 迅速降解, 导致 GLP-1 的半衰期仅 2 min 左右, 限制了其正常生理作用的发挥, 其临床应用亦受到很大限制。经重组或修饰的 GLP-1 及其类似物和 DPP-IV 抑制剂在保持 GLP-1 平衡血糖的同时, 很好地解决了这一问题, 大大提高了其临床应用前景。

1 GLP-1 的降糖机制

1.1 刺激葡萄糖依赖的胰岛素分泌和合成 GLP-1 有葡萄糖依赖的促使胰岛素分泌的作用。因这种肠促胰岛素的作用具有葡萄糖浓度依赖性, 既可明显降低餐后高血糖, 又可避免引起严重的低血糖^[1]。GLP-1 与胰岛 β 细胞上特异性的受体结合后, 通过葡萄糖信号转导途径^[2], 主要通过激活环磷酸腺苷 (cAMP) 途径^[3], 在胰岛素生物合成、基因转录的各个阶段中起到促进作用^[4], 从而刺激胰岛素分泌, 提高 β 细胞对葡萄糖的敏感性, 刺激 β 细胞中胰岛素基因的转录和翻译等作用。

1.2 增加 β 细胞数量 GLP-1 的胰岛 β 细胞保护及再生作用, 对于 2 型糖尿病的预后具有重要意义。

GLP-1 能够作为 β 细胞有丝分裂因子直接刺激 β 细胞增殖; 作为一个转录因子刺激胰岛 β 细胞特异性基因的激活而诱导 β 细胞再生; 抑制 β 细胞凋亡, 从而使 β 细胞数量增加, 增加胰岛素分泌^[5]。

1.3 抑制餐后胰高血糖素分泌 GLP-1 能够抑制餐后的胰高血糖素分泌, 从而减少肝糖元的释放, 使餐后血糖维持正常^[6]。与其他降糖药物相比, GLP-1 在一定程度上弥补了 2 型糖尿病患者餐后胰岛素分泌的不足或延迟, 纠正餐后高水平的胰高血糖素, 从而使血糖控制更符合生理特点。

1.4 延缓胃排空及抑制食欲 GLP-1 具有抑制胃排空和胃酸分泌的作用^[7-8], 是胃肠蠕动和胃分泌素的调节因子。2 型糖尿病患者注射固定剂量的 GLP-1 后, 在不增加患者体内胰岛素水平的情况下, 也能明显减少进食相关的血脂运输过程^[9]。López de Maturana 等^[10] 研究发现, GLP-1 通过促进生长抑素和抑制胃泌素的释放等机制抑制胃酸分泌, 迷走神经可能也参与调节作用。研究还证实 GLP-1 作用于中枢神经系统下丘脑的饱食中枢^[11], 抑制食欲和食物摄入、增加饱腹感, 进而减轻体质量, 且这种作用与剂量相关^[12]。

2 二肽基肽酶-IV 抑制剂

DPP-IV 抑制剂是一类丝氨酸蛋白酶^[13], 通过选择性抑制 DPP-IV 活性以提高体内 GLP-1 的水平, 并延长其活性, 促进葡萄糖刺激的胰岛素分泌, 抑制胰高血糖素分泌, 改善 β 细胞的功能^[14]。常用的 DPP-IV 抑制剂有西他列汀 (sitagliptin)、维格列汀 (vildagliptin) 及沙格列汀 (saxagliptin) 等。

2.1 西他列汀 西他列汀是一种有明显降血糖作用的 DPP-IV 抑制剂, 降血糖作用具有剂量依赖性, 且不良发生率较低。西他列汀和二甲双胍、吡格列酮等药物合用, 具有协同作用。Seck 等^[15] 研究比较了二甲双胍联合西格列汀或格列吡嗪治疗 2 型糖尿病的疗效, 观察 2 年后二甲双胍联合西格列汀组患者的糖化血红蛋白 (HbA_{1c}) 降低了 0.54%, 联合格

[作者单位] 100048 北京, 海军总医院特需医疗部 (杨璐, 曹悦鞍)

列吡嗪组降低了 0.51%。联合西格列汀组患者的体质量减轻,而联合格列吡嗪组体质量增加。

2.2 维格列汀 Scherbaum 等^[16]进行一项维格列汀治疗轻度血糖增高的 2 型糖尿病患者 52 周的研究,维格列汀组能显著降低血糖水平及 HbA1c,改善胰岛功能,无体质量增加及低血糖等不良反应。

2.3 沙格列汀 沙格列汀在美国及欧洲已进行 III 期临床研究。Rosenstock 等^[17]研究观察沙格列汀(口服 10 mg,1/d)治疗 2 型糖尿病患者 24 周的治疗效果,发现沙格列汀与安慰剂相比,HbA1c、空腹血糖、餐后葡萄糖曲线下面积均明显下降,不良事件发生率与安慰剂组相似,观察无低血糖事件发生,同时沙格列汀治疗未引起体质量增加。

3 GLP-1 类似物

天然 GLP-1 由于极短的半衰期限制了其临床应用。而 GLP-1 类似物除具有 GLP-1 的生理作用外,通过对其结构进行改造,使其可抵抗 DPP-IV 的降解,从而显著延长了 GLP-1 的半衰期,达到了良好的治疗目的。目前,已经用于临床或临床试验中的主要有艾塞那肽(exenatide)、利拉鲁肽(liraglutide)和 Exendin-4 的超长效类似物。

3.1 艾塞那肽 Exendin-4 是 GLP-1 类似物,最初是从一种美洲毒蜥唾液中提取的 39 个氨基酸组成的短肽,与 GLP-1 具有 53% 的同源性,有极强的 GLP-1 受体激动作用,因其缺乏 DPP-IV 酶降解的位点,DPP-IV 对 Exendin-4 不起作用,故半衰期较长。艾塞那肽为人工合成的 Exendin-4,是首个新型的肠促胰岛素激动剂,美国食品和药品管理局已经批准于 2005 年 4 月 29 日正式上市。Fineman 等^[18]研究证实,艾塞那肽与二甲双胍和(或)磺脲类药物联用,可使 HbA1c 明显下降,并且能够增加胰岛 β 细胞功能。在安全性方面,艾塞那肽耐受性较好,主要不良反应为胃肠道反应(恶心、呕吐、腹泻),一般程度较轻,通常于治疗早期出现,随着用药时间的延长及逐渐加大药物剂量能改善其耐受性。

3.2 利拉鲁肽 它是一种经酯酰化修饰的长效 GLP-1 类似物,在血浆中可非共价结合白蛋白,释放缓慢,不易被 DPP-IV 降解,其半衰期为 12 h^[19],仅需每日 1 次注射给药即能起到良好降糖作用。Degen 等^[20]研究发现,2 型糖尿病患者应用利拉鲁肽治疗后,空腹和餐后 2 h 血糖显著下降,胰岛素释放增加,12 周后 HbA1c 水平出现明显下降(约 0.8%)。

3.3 Exendin-4 的超长效类似物 Exenatide LAR 是经过分子结构修饰后给药更为便利的一种超长效

GLP-1 类似物,每周 1 次给药即可达到治疗目的。其胃肠道不良反应也相应减少,目前已经完成了 II 期临床试验。Kim 等^[21]针对 Exendin-4 长效注射剂的 II 期临床研究结果显示,每周皮下注射 1 次 Exenatide LAR,15 周后 HbA1c 水平及空腹血糖明显下降,但体质量无明显变化。

综上所述,GLP-1 及其类似物可有效地改善胰岛 β 细胞功能,并通过多重机制作用于 2 型糖尿病的多个病理生理靶点而发挥治疗糖尿病的作用,在降低血糖的同时,减轻体质量并较少发生低血糖反应。因此,GLP-1 及其类似物的临床应用对于延缓糖尿病的发生、发展具有重要的意义。另外,由于其存在的恶心、呕吐以及可能导致急性胰腺炎等不良反应,需要在临床应用过程中给予足够的重视。

【参考文献】

- [1] Dong M, Li Z, Zang M, et al. Spatial approximation between two residues in the mid-region of secretin and the amino terminus of its receptor. Incorporation of seven sets of such constraints into a three-dimensional model of the agonist-bound secretin receptor[J]. J Biol Chem, 2003, 278(48):48300-48312.
- [2] Irwin N, McClean PL, Harriott P, et al. Beneficial effects of sub-chronic activation of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors on deterioration of glucose homeostasis and insulin secretion in aging mice[J]. Exp Gerontol, 2007, 42(4):296-300.
- [3] Suzuki Y, Zhang H, Saito N, et al. Glucagon-like peptide 1 activates protein kinase C through Ca^{2+} -dependent activation of phospholipase C in insulin-secreting cells[J]. J Biol Chem, 2006, 281(39):28499-28507.
- [4] Miura Y, Matsui H. Triphenyltin impairs a protein kinase A (PKA)-dependent increase of cytosolic Na^{+} and Ca^{2+} and PKA-independent increase of cytosolic Ca^{2+} associated with insulin secretion in hamster pancreatic beta-cells[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2006, 216(3):363-372.
- [5] Wittelsberger A, Corich M, Thomas BE, et al. The mid-region of parathyroid hormone (1-34) serves as a functional docking domain in receptor activation[J]. Biochemistry, 2006, 45(7):2027-2034.
- [6] Kim W, Egan JM. The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment[J]. Pharmacol Rev, 2008, 60(4):470-512.
- [7] Schirra J, Goke B. The physiological role of GLP-1 in human: incretin, ileal brake or more[J]? Regul Pept, 2005, 128(2):109-115.

- [8] Arulmozhi DK, Portha B. GLP-1 based therapy for type 2 diabetes[J]. Eur J Pharm Sci, 2006, 28(1/2): 96-108.
- [9] Meier JJ, Gallwitz B, Salmen S, et al. Normalization of glucose concentrations and deceleration of gastric emptying after solid meals during intravenous glucagon-like peptide 1 in patients with type 2 diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(6): 2719-2725.
- [10] López de Maturana R, Donnelly D. The glucagon-like peptide-1 receptor binding site for the N-terminus of GLP-1 requires polarity at Asp198 rather than negative charge[J]. FEBS Letters, 2002, 530(1/3): 244-248.
- [11] Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes[J]. Lancet, 2006, 368(9548): 1696-1705.
- [12] Bazarsuren A, Grauschopf U, Wozny M, et al. In vitro folding, functional characterization, and disulfide pattern of the extracellular domain of human GLP-1 receptor[J]. Biophys Chem, 2002, 96(2/3): 305-318.
- [13] Deacon CF. Potential of liraglutide in the treatment of patients with type 2 diabetes[J]. Vasc Health Risk Manag, 2009, 5(1): 199-211.
- [14] 蒋筠, 彭永德. 人 GLP-1 类似物治疗 2 型糖尿病的研究进展[J]. 世界临床药物, 2010, 31(2): 74-77, 97.
- [15] Seck T, Nauck M, Sheng D, et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study[J]. Int J Clin Pract, 2010, 64(5): 562-576.
- [16] Scherbaum WA, Schweizer A, Mari A, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin in drug-naive patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia[J]. Diabetes Obes Metab, 2008, 10(8): 675-682.
- [17] Rosenstock J, Aguilar-Salinas C, Klein E, et al. Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naive patients with type 2 diabetes[J]. Curr Med Res Opin, 2009, 25(10): 2401-2411.
- [18] Fineman MS, Bicsak TA, Shen LZ, et al. Effect on glycemic control of exenatide (synthetic exendin-4) additive to existing metformin and/or sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2003, 26(8): 2370-2377.
- [19] Agerso H, Jensen LB, Elbrond B, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of NN2211, a new long-acting GLP-1 derivative, in healthy men [J]. Diabetologia, 2002, 45(2): 195-202.
- [20] Degen KB, Juhl CB, Sturis J, et al. One week's treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 derivative liraglutide (NN2211) markedly improves 24-h glycemia and alpha- and beta-cell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2004, 53(5): 1187-1194.
- [21] Kim D, MacConell L, Zhuang D, et al. Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2007, 30(6): 1487-1493.

(收稿日期: 2011-04-16)

糖尿病及相关药物与肿瘤的关系

康 怡, 曹悦鞍

[摘要] 糖尿病患者各种消化道肿瘤及女性乳腺癌等的发病风险增高, 男性的前列腺癌发病率相对降低。体外试验证实甘精胰岛素促进肿瘤细胞有丝分裂, 其体内作用仍需进一步试验证实。二甲双胍具有潜在的抗肿瘤作用, 其机制可能与改善胰岛素抵抗、激活蛋白激酶、抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白途径有关。肿瘤风险不应作为选择糖尿病治疗方式的主要参考因素, 但对合并肿瘤高危因素人群则须更谨慎的综合评估。

[关键词] 糖尿病; 肿瘤; 胰岛素; 甘精胰岛素; 二甲双胍

[中图分类号] R587.1; R73; R977.1⁺5 [文献标志码] A [文章编号] 1009-3427(2011)04-0220-03

国际糖尿病联合会和世界卫生组织估计, 现在全世界糖尿病病例数为 1.9 亿, 预测到 2015 年将增加到 3 亿, 到 2030 年增加到 3.7 亿^[1]。目前世界各国的糖尿病患病率均大幅增加, 从 1995 年到 2001 年增加了 80% 多, 其中 90% 以上都是 2 型糖尿病,

而且大部分集中在亚洲和西太平洋地区, 代表国家是印度和中国。迄今我国最新的糖尿病流行病学调查结果显示, 糖尿病和糖尿病前期患病率分别为 9.7% 和 15.5%^[2], 换言之我国总人口中有超过四分之一的人存在糖代谢的紊乱。

2005 年我国流行病学调查资料^[3]表明, 中国人口死亡原因前 3 位分别是心血管疾病、恶性肿瘤和

[作者单位] 100048 北京, 海军总医院干部保健科(康 怡), 特需医疗部(曹悦鞍)