

## 度拉糖肽治疗2型糖尿病的临床研究进展

郑晓辉<sup>1</sup>, 宋轶萱<sup>2</sup>, 史桂玲<sup>1</sup>, 赵振营<sup>1</sup>, 周存霞<sup>1</sup>, 张继红<sup>1</sup>, 孙秀颖<sup>1\*</sup>

1. 天津市人民医院 药学部, 天津 300121

2. 天津市人民医院 内分泌科, 天津 300121

**摘要:** 目前, 我国老年糖尿病患者的发病人数越来越多。GLP-1 受体激动剂是一类新型作用靶点的降糖药物。新型长效 GLP-1 受体激动剂度拉糖肽具有改善血糖水平、降低患者体质量、每周注射 1 次的临床应用特点, 同时该药物也具有胃肠道不适等相关的不良反应。对度拉糖肽在临床研究中的应用现状进行综述, 供临床医生参考。

**关键词:** 度拉糖肽; GLP-1 受体激动剂; 2 型糖尿病; 临床应用

**中图分类号:** R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2020)01 - 0184 - 05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.01.038

## Research progress on clinical research of dulaglutide in treatment of type 2 diabetes

ZHENG Xiao-hui<sup>1</sup>, SONG Yi-xuan<sup>2</sup>, SHI Gui-ling<sup>1</sup>, ZHAO Zhen-ying<sup>1</sup>, ZHOU Cun-xia<sup>1</sup>, ZHANG Ji-hong<sup>1</sup>, SUN Xiu-ying<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, Tianjin Union Medical Center, Tianjin 300121, China

2. Department of Endocrinology, Tianjin Union Medical Center, Tianjin 300121, China

**Abstract:** At present, the number of older patients with diabetes is increasing in China. GLP-1 receptor agonist is a new kind of antihyperglycemic medication. The new long-acting GLP-1 receptor agonist, dulaglutide, has been shown to control the blood glucose level, reduce the bodyweight of patients, and has been injected once a week in clinical practice. Meanwhile, the drug has also been associated with gastrointestinal discomfort and other adverse reactions. The current situation of the application of dulaglutide in clinic is reviewed in this paper, and provide reference for clinicians.

**Key words:** dulaglutide; GLP-1 receptor agonist; type 2 diabetes; clinical application

糖尿病是我国主要的慢性疾病之一, 且患病率呈逐年上升的趋势<sup>[1]</sup>。据统计, 我国的糖尿病患病率从 1980 年的 0.9% 大幅增加到 2010 年的 11.6%<sup>[2]</sup>, 2016 年, 我国的糖尿病患病总数已经达到了 1 亿人, 并且还在稳步增长<sup>[3]</sup>。中国是目前世界上糖尿病患病人数最多的国家, 且糖尿病患者的管理不善也导致了我国患者的高死亡率<sup>[4]</sup>。临床中常用的降糖药物有噻唑烷二酮类、磺脲类、胰岛素促泌剂、双胍类、胰岛素类、 $\alpha$ -糖苷酶抑制剂、二肽基肽酶-4 抑制剂以及胰高血糖素样肽 (GLP)-1 受体激动剂。其中, 胰岛素以及胰岛素促泌剂最主要的不良反应是低血糖以及体质量增加<sup>[5-11]</sup>。研究发现人体内的

GLP-1、GLP-2 是一种肠促胰岛素, 在进餐后分泌增加, 一方面可以增加胰岛 B 细胞分泌胰岛素, 另一方面抑制胰高血糖素的分泌, 进而降低餐后血糖, 使血糖平稳<sup>[12-14]</sup>。另外, GLP-1 还可降低肝糖原异生, 延缓胃排空, 抑制大脑的食欲中枢, 从而有助于降低血糖水平<sup>[15-18]</sup>。肠促胰岛素在人体的基础浓度是 5~10 pmol/L, 但是在进餐之后其浓度可以高达 15~50 pmol/L。其有两种存在形式, 即 GLP-1 (7~36) 酰胺和 GLP-1 (7~37), 生物半衰期只有约 2 min<sup>[19-20]</sup>, 最终只有 10%~15% 的 GLP-1 进入到血液循环中去<sup>[21]</sup>。由于内源性的 GLP-1 半衰期短, 研发了一类药物即 GLP-1 受体激动剂 (利拉鲁

收稿日期: 2019-10-08

基金项目: 天津市“131”创新型人才培养工程项目

作者简介: 郑晓辉 (1987—), 女, 硕士, 主管药师, 主要从事临床药学研究。E-mail: zheng\_xiaohui\_ok@126.com

\*通信作者 孙秀颖 (1973—), 女, 硕士, 副主任药师。E-mail: rmyyyjk2096@126.com

肽、艾塞那肽、度拉糖肽等)<sup>[20, 22-25]</sup>。其中度拉糖肽是 2019 年我国新上市的一种 GLP-1 受体激动剂, 该药物是周制剂, 每周使用 1 次。而糖尿病患者需要长期用药, 患者的依从性与血糖达标密切相关, 周制剂从而有利于提高患者的依从性, 有助于较好的控制血糖水平。另外, 由于该药物是澄清透明的液体, 在皮下注射时可以避免硬结的出现, 因此受到临床医生高度关注。本文对度拉糖肽治疗 2 型糖尿病的作用机制、临床中的有效性以及应用过程中发生的不良反应进行综述。

### 1 度拉糖肽的结构特点及作用机制

度拉糖肽适用于成人 2 型糖尿病患者的血糖控制, 与人类具有 90% 的同源性, 属于基因融合蛋白。该药物是由具有二肽基肽酶抑制作用 GLP-1 类似物的羧基端 (C 端) 与经过修饰的 IgG4-Fc 的氨基端 (N 端) 通过小肽分子连接而成。GLP-1 类似物是该药物的核心部分, 可以激活 GLP-1 受体, 从而促进胰岛素的分泌。并将 GLP-1 第 36 位上的精氨酸, 替换为甘氨酸, 使其可以抵抗二肽基肽酶-4 的降解。将 IgG4 片段的第 234 位苯丙氨酸、235 位亮氨酸进行取代, 是为了减少与高亲和力的 Fc 受体的相互作用, 将 228 位丝氨酸进行取代, 是为了消除半抗体的形成, 在结构的改造修饰中, 还将 IgG4-Fc 的 C 端的赖氨酸去除<sup>[5, 26-27]</sup>。该结构可以降低肾脏的清除以及延长药物的作用时间, 并且 IgG4 的细胞介导免疫原性低, 从而降低过敏反应的发生。与胰岛素一样, 度拉糖肽通过皮下注射方式给药。通过分子的结构改造, 延缓了度拉糖肽的吸收, 减慢了其清除速率。由于其是融合蛋白, 相对分子质量比较大, 延缓了在肾脏的清除, 半衰期高达 4.7 d, 药物的血浆峰值浓度 48 h, 因此使得该药物可以每周注射用一次, 在给药 2~4 周以后达到稳态血药浓度。在肝功能不全或轻中度肾损伤的患者中不需要调整剂量<sup>[28]</sup>。度拉糖肽的结构示意图见图 1。

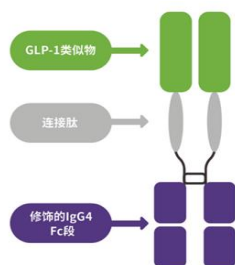


图 1 度拉糖肽的结构示意图

Fig. 1 Structural diagram of dulaglutide

## 2 临床有效性研究

### 2.1 对于糖化血红蛋白的影响

Gentilella 等<sup>[29]</sup>分析了与其他的降糖药物相比, 度拉糖肽对于糖化血红蛋白 (HbA1c) 的影响。该作者对 AWARD-1、AWARD-5、AWARD-6 3 个研究进行了对比分析。结果发现在所有的治疗组中, 患者 HbA1c 的水平均有所改善, 而其基线值较高的患者 HbA1c 降低的幅度更大。使用度拉糖肽 1.5 mg 的患者与使用利拉鲁肽 1.8 mg 患者的 HbA1c 的平均下降幅度相似。而使用度拉糖肽 1.5 mg 的患者比使用艾塞那肽或西格列汀患者的 HbA1c 值下降幅度更大。与西格列汀相比, 随着 HbA1c 基线水平的升高, 使用度拉糖肽患者的 HbA1c 值下降幅度逐渐增大。这些研究结果表明度拉糖肽可以广泛用于各种 HbA1c 范围的 2 型糖尿病患者, 包括血糖水平控制较差的患者。

Umpierrez 等<sup>[30]</sup>研究度拉糖肽对于 2 型糖尿病患者的糖化血红蛋白的影响。该研究结果显示患者在使用度拉糖肽 6 个月后 (每周使用剂量是 1.5 mg), HbA1c 值平均下降 1.3%, 分析数据显示主要是通过降低空腹血糖以及餐后血糖的水平使患者的 HbA1c 值整体水平下降。

### 2.2 对于 2 型糖尿病患者的肾脏保护

在 AWARD-7 研究<sup>[31]</sup>中, 纳入了 577 名中 - 重度肾损伤的 2 型糖尿病患者, 以甘精胰岛素作为对照组。研究发现在治疗到 26 周以及 52 周时, 度拉糖肽除了可以减轻糖尿病患者的体质量和低血糖事件发生率比较低以外, 更重要的是, 其还可以显著降低患者的肾小球滤过率 (eGFR), 也可以降低尿蛋白水平, 并且这些实验结果在尿蛋白水平较高的糖尿病患者身上较为显著, 提示该药物可对这一类患者提供有效的治疗方法。

Gerstein 等<sup>[32]</sup>针对度拉糖肽对于 2 型糖尿病患者的肾脏影响做了一项随机对照试验。经过两年的临床研究发现, 在随访期间, 度拉糖肽组患者的尿白蛋白肌酐比安慰剂组数值较低。与安慰剂组 [2 型糖尿病中年患者的平均 eGFR 是 77 mL/(min 1.73 m<sup>2</sup>), 尿蛋白的患者数占 35%] 相比, 对于患 2 型糖尿病平均 5.4 年的患者来说, 每周使用 1.5 mg 的度拉糖肽可以明显降低肾损害的发生。

### 2.3 对于体质量的影响

Shi 等<sup>[33]</sup>对度拉糖肽对于中国 2 型糖尿病患者的影响做了随机双盲对照试验。使用格列美脲作为

对照组,在为期 26 周的临床试验中发现,与治疗之初相比,0.75、1.5 mg 度拉糖肽组患者的体质量水平均有所下降,而格列美脲组患者的体质量有所上升。具体的数据分别为度拉糖肽 1.5 mg 组患者的体质量下降了 1.5 kg,0.75 mg 组患者的体质量下降了 1.0 kg,格列美脲组患者体质量增长了 0.9 kg,3 组数据的标准方差为 0.2。

在一项为期 52 周的 III 期临床试验中,Wang 等<sup>[34]</sup>共纳入 774 名 2 型糖尿病的患者,随机分为 3 个组,即度拉糖肽 0.75、1.5 mg 组以及甘精胰岛素组。研究发现,在 26 周的时候,与治疗之初相比,1.5 mg 度拉糖肽组患者的体质量下降了 1.47 kg,0.75 mg 度拉糖肽组患者的体质量下降了 0.88 kg,而甘精胰岛素组患者的体质量增加了 0.97 kg,3 组数据的标准方差为 0.197,甘精胰岛素组与度拉糖肽组的数据具有统计学差异 ( $P < 0.001$ )。而在 52 周的时候,出现了类似的实验结果。

### 3 相关不良反应

#### 3.1 肝脏毒性

Patel 等<sup>[35]</sup>曾经报道了 1 例由于度拉糖肽引起的肝毒性。1 名患有丙型肝炎及 2 型糖尿病的患者,由于深色尿以及瘙痒症状入院。入院查 AST 141 U/L,ALT 为 191 U/L,总胆红素 8.3 mg/dL,直接胆红素 7.2 mg/dL,丙型肝炎 RNA 病毒载量 1 410 000 国际单位/mL。无黄疸酗酒史。患者在发病前 2 个月使用度拉糖肽治疗糖尿病,无其他明显肝酶升高的原因,肝脏病理显示中度门脉炎性浸润,轻度胆管损伤,肝区胆汁淤积,可观察到药物或毒性肝损伤,但无活动性病毒性肝炎的证据。主治医生考虑到其临床表现以及用药时间,判断是由于度拉糖肽引起的药物性肝损伤,于是,患者停止使用度拉糖肽,换用新的降糖药物进行治疗。在接下来的 3 个月里,其肝酶指标逐渐下降,并恢复正常,同时瘙痒症状也得到了缓解。最后,使用 Roussel Uclaf 因果关系评估方法进行评估,结果显示可能是使用度拉糖肽导致肝脏损伤。

#### 3.2 导致脑部静脉血栓

Rajput 等<sup>[36]</sup>报道 1 例由于使用度拉糖肽引起的脑部静脉血栓的不良反应。1 名 52 岁的糖尿病患者由于视力模糊及头痛 3 d 就诊。询问病史知,其服用二甲双胍 1 000 mg/d,每周注射度拉糖肽 1.5 mg。度拉糖肽使用剂量初始是每周 0.75 mg,3 周前增加至 1.5 mg (使用度拉糖肽 2 周以后),在使用该药

物以后,有轻微的恶心呕吐。该患者无高血压、癫痫、中风等慢性病史,也无家族史。入院后,患者已脱水,脉搏 106 次/min,血压为 94/58 mmHg (1 mmHg = 133 Pa)。糖尿病患者本身容易出现脱水、高渗等不良反应,并同时伴有血小板、白细胞功能改变和血脂异常,易导致血管内皮的损伤。在血糖控制不佳的情况下,这些因素均容易导致血栓的形成。医生分析诱发静脉血栓的原因有很多,其中之一是患者出现恶心呕吐之前,出现过血糖控制不佳,甚至糖尿病酮症。临床医生对于血栓形成原因进行了筛查,并通过实验室检查,进一步排除病因。最后推断,诱发脑静脉血栓形成的因素是由于使用度拉糖肽以后出现恶心和呕吐而引起的脱水。

#### 3.3 胃肠道方面的不良反应

恶心呕吐等胃肠道反应是 GLP-1 受体激动剂的常见不良反应,度拉糖肽同样也存在。Yoo 等<sup>[37]</sup>对 234 名使用度拉糖肽的患者进行了回顾性的分析研究。经过分析发现,在使用度拉糖肽的第 1 个月里,最常见的不良反应是胃肠道反应,包括恶心 (26.4%) 和腹泻 (5.8%)。然而,随着使用时间的延长,不良反应的发生率逐渐降低,在使用 6 个月以后,最常见的不良反应是恶心 (2.9%)、腹泻 (1.7%),发生频率降低幅度较大。

在一项 18 周的随机双盲对照试验中发现<sup>[38]</sup>,患者在使用度拉糖肽以后出现恶心情况的发生率与度拉糖肽的使用剂量呈现正相关,安慰剂组为 4.9%,度拉糖肽 1.5、3.0、4.5 mg 组的分别为 22.2%、24.1%、30.3%,但是很少有患者因为胃肠道的不良反应而出现停药的情况。而在使用度拉糖肽的最初 6 周里,0.75 mg 剂量组患者的胃肠道不良反应发生率最低。

### 4 结语

目前,2 型糖尿病具体的患病机制尚未明确。近年,开发研究长效的 GLP-1 类似物成为降糖领域的研究热点<sup>[5]</sup>。通过研究分析发现度拉糖肽是一种相对安全且有效的治疗 2 型糖尿病的药物。该药物每周一次的使用方法使患者具有较好的依从性,并且可以提高患者的生活质量,有利于延缓糖尿病患者的病情进展。

#### 参考文献

- [1] Lei J, Sockolow P, Guan P, *et al.* A comparison of electronic health records at two major Peking University Hospitals in China to United States meaningful use

- objectives [J]. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2013, 13: 96.
- [2] Xu Y, Wang L, He J, *et al.* Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. *JAMA*, 2013, 310(9): 948-959.
- [3] Reversing the rising tide of diabetes in China [J]. *Lancet*, 2016, 388(10060): 2566.
- [4] Fan H, Bhurke S, Jia G, *et al.* Differences and similarities in diabetes research between China and the USA [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(16): E2989.
- [5] 陈培幸, 肖拥军, 曹春来, 等. 2型糖尿病治疗新药—度拉糖肽研究进展 [J]. *现代医药卫生*, 2014, 30(21): 3247-3249.
- [6] 吴桂堂, 秦伟, 王海久. 胰高血糖素样肽1研究进展 [J]. *医学综述*, 2011, 17(21): 3236-3240.
- [7] Gregg E W, Li Y, Wang J, *et al.* Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010 [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(16): 1514-1523.
- [8] Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Kaptoge S, *et al.* Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality [J]. *JAMA*, 2015, 314(1): 52-60.
- [9] Shah A D, Langenberg C, Rapsomaniki E, *et al.* Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(2): 105-113.
- [10] Cefalu W T, Kaul S, Gerstein H C, *et al.* Cardiovascular outcomes trials in type 2 diabetes: where do we go from here? Reflections from a *Diabetes Care* Editors' Expert Forum [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(1): 14-31.
- [11] Marso S P, Daniels G H, Brown Frandsen K, *et al.* Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375: 311-322.
- [12] Meloni A R, DeYoung M B, Lowe C, *et al.* GLP-1 receptor activated insulin secretion from pancreatic  $\beta$ -cells: mechanism and glucose dependence [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(1): 15-27.
- [13] Baggio L L, Drucker D J. Biology of incretins: GLP-1 and GIP [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(6): 2131-2157.
- [14] Hui H, Wright C, Perfetti R. Glucagon-like peptide 1 induces differentiation of islet duodenal homeobox-1-positive pancreatic ductal cells into insulin-secreting cell [J]. *Diabetes*, 2001, 50(4): 785-796.
- [15] Garber A J. Incretin-based therapies in the management of type 2 diabetes: rationale and reality in a managed care setting [J]. *Am J Manag Care*, 2010, 16(suppl): S187-S194.
- [16] Hinnen D. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists for type 2 diabetes [J]. *Diabetes Spectr*, 2017, 30(3): 202-210.
- [17] Sadhu A R, Schwartz S S, Herman M E. The rationale for the use of incretins in the management of new-onset diabetes after transplantation (NODAT) [J]. *Endocr Pract*, 2015, 21(7): 814-822.
- [18] Cariou B, Bernard C, Cantarovich D. Liraglutide in whole-pancreas transplant patients with impaired glucose homeostasis: a case series [J]. *Diabetes Metab*, 2015, 41(3): 252-257.
- [19] Vilsbøll T, Agersø H, Krarup T, *et al.* Similar elimination rates of glucagon-like peptide-1 in obese type 2 diabetic patients and healthy subjects [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(1): 220-224.
- [20] Sharma D, Verma S, Vaidya S, *et al.* Recent updates on GLP-1 agonists: current advancements & challenges [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108: 952-962.
- [21] Deacon C F, Johnsen A H, Holst J J. Degradation of glucagon-like peptide-1 by human plasma *in vitro* yields an N-terminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite *in vivo* [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80(3): 952-957.
- [22] Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Cheng A Y. Canadian diabetes association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada [J]. *Can J Diabetes*, 2013, 37(Suppl 1): S291-S360.
- [23] Inzucchi S E, Bergenstal R M, Buse J B, *et al.* Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the study of diabetes [J]. *Diabetologia*, 2015, 58(3): 429-442.
- [24] Schwartz S, DeFronzo R A. The use of non-insulin antidiabetic agents to improve glycemia without hypoglycemia in the hospital setting: focus on incretins [J]. *Curr Diab Rep*, 2014, 14(3): 466.
- [25] Tran S, Retnakaran R, Zinman B, *et al.* Efficacy of glucagonlike peptide-1 receptor agonists compared to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the management of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(Suppl 1): 68-76.
- [26] Glaesner W, Vick A M, Millican R, *et al.* Engineering and characterization of the long-acting glucagon-like peptide-1 analogue LY2189265, an Fc fusion protein [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2010, 26(4): 287-296.
- [27] Jimenez-Solem E, Rasmussen M H, Christensen M, *et al.* Dulaglutide, a long-acting GLP-1 analog fused with an Fc antibody fragment for the potential treatment of type 2 diabetes [J]. *Cur Opin Mol Ther*, 2010, 12(6): 790-797.
- [28] Dulaglutide [J]. *Aust Prescr*, 2018, 41(5): 166-168.

- [29] Gentilella R, Romera I, Nicolay C, *et al.* Change in HbA1c across the baseline HbA1c range in type 2 diabetes patients receiving once-weekly dulaglutide versus other incretin agents [J]. *Diabetes Ther*, 2019, 10(3): 1113-1125.
- [30] Umpierrez G, Pantalone K M, Atisso C M, *et al.* Relative contribution of basal and postprandial hyperglycaemia stratified by HbA1c categories before and after treatment intensification with dulaglutide [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(6): 1365-1372.
- [31] Sorensen C M, Holst J J. Renoprotective effects of dulaglutide in patients with T2DM and CKD [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(11): 659-660.
- [32] Gerstein H C, Colhoun H M, Dagenais G R, *et al.* Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2019, 394(10193): 131-138.
- [33] Shi L X, Liu X M, Shi Y Q, *et al.* Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy compared with glimepiride in Chinese patients with type 2 diabetes: post-hoc analyses of a randomized, double-blind, phase III study [J]. *J Diabetes Investig*, 2019, doi: 10.1111/jdi.13075.
- [34] Wang W, Nevárez L, Filippova E, *et al.* Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in mainly Asian patients with type 2 diabetes mellitus on metformin and/or a sulphonylurea: A 52-week open-label, randomized phase III trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(2): 234-243.
- [35] Patel A V, Jotwani P M, Lee T P. Drug-induced liver injury due to dulaglutide use [J]. *Am J Ther*, 2019, 26(5): 620-622.
- [36] Rajput R, Pathak V, Yadav P K, *et al.* Dulaglutide-induced cerebral venous thrombosis in a patient with type 2 diabetes mellitus [J]. *BMJ Case Rep*, 2018, 2018: bcr-2018-226346.
- [37] Yoo J H, Cho Y K, Lee J, *et al.* Clinical efficacy and parameters affecting the response to dulaglutide treatment in patients with type 2 diabetes: a retrospective, real-world data study [J]. *Diabetes Ther*, 2019, 10(4): 1453-1463.
- [38] Frias J P, Wynne A G, Matyjaszek-Matuszek B, *et al.* Efficacy and safety of an expanded dulaglutide dose range: a phase 2, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes using metformin [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(9): 2048-2057.