

## 利拉鲁肽和阿必鲁泰治疗 2 型糖尿病临床研究进展

牛立强<sup>1</sup>, 牛文斐<sup>2</sup>

1. 山东省定陶县人民医院, 山东 菏泽 274100

2. 山东中医药大学, 山东 济南 250355

**摘要:** 利拉鲁肽和阿必鲁泰是治疗 2 型糖尿病的新靶点药物, 较已有的口服降糖药降糖效果好、副作用较小, 而且可以减轻体重, 因此有广阔的应用前景。作为新一代降糖新药, 利拉鲁肽是一种短效胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物, 阿必鲁泰是一种长效 GLP-1 类似物, 两者既有共同之处, 又有区别。总结这二种抗糖尿病新药的临床应用和不良反应研究进展, 为临床合理用药以及新药研发提供思路。

**关键词:** 2 型糖尿病; 胰高血糖素样肽-1; 利拉鲁肽; 阿必鲁泰

**中图分类号:** R977.15      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674-6376(2016)05-0895-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.05.039

## Liraglutide and Albiglutide progress in clinical research on treatment of type 2 diabetes mellitus

NIU Li-qiang<sup>1</sup>, NIU Wen-fei<sup>2</sup>

1. People's Hospital of Dingtao County Shandong Province, Heze 274100, China

2. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355, China

**Abstract:** Liraglutide and Albiglutide is a new target for the treatment of type 2 diabetes, than the hypoglycemic effect of oral hypoglycemic drugs, less side effects, but also can reduce weight, so it has broad application prospects. As a new generation of drugs, Liraglutide is a short acting glucagon like peptide-1 (GLP-1) analogs, Albiglutide a will is a long-acting GLP-1 analogues, both similarities and differences. The research progress of clinical application and adverse reaction of summarizing these two kinds of anti diabetic drugs, provide ideas for clinical rational use of drugs and drug development.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus; glucagon-like peptide-1; Liraglutide; Albiglutide

糖尿病是一种由于胰岛素分泌缺乏或胰岛素作用缺陷而导致的代谢紊乱慢性疾病, 且 2 型糖尿病患者占 90% 以上<sup>[1]</sup>。胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 是一种肽类激素, 由人胰高血糖素基因编码, 并由肠黏膜 L 细胞分泌<sup>[2]</sup>。在糖尿病治疗领域 GLP-1 的应用前景非常广阔。但是, 由于人体天然的 GLP-1 存在形式很不稳定, 在体内易被二肽基肽酶-4 (DPP-4) 降解, 半衰期只有 1~2 min。因此研究者已经研发设计出人 GLP-1 的类似物, 它不仅保留生理活性, 而且可以延长作用时间, 在医药界备受关注。其中 GLP-1 类似物是治疗 2 型糖尿病的新型药物之一, 利拉鲁肽 (Liraglutide) 和阿必鲁泰 (Albiglutide) 就属于这

一类药物。

利拉鲁肽是一种短效 GLP-1 类似物降糖新药, 由诺和诺德公司研发, 2010 年被美国 FDA 批准上市<sup>[3]</sup>。利拉鲁肽是一种酰胺化的 GLP-1 类似物, 在 GLP-1 分子结构原有的基础上将 34 位的赖氨酸被精氨酸替换, 并在 26 位的赖氨酸上加上一个 16 碳脂肪酸侧链<sup>[4]</sup>。利拉鲁肽与人体 GLP-1 的同源性达到 97%, 是第一个被投入临床应用的 GLP-1 类似物<sup>[5]</sup>。利拉鲁肽在激活 GLP-1 受体生物活性的同时, 可根据体内自身葡萄糖水平的高低, 抑制胰高血糖素的分泌, 从而调整胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素, 改善葡萄糖的应答性, 使空腹血糖和餐后的血糖得到控制, 发挥降血糖作用<sup>[6]</sup>, 并且由于其结构的改变, 避免

收稿日期: 2016-05-21

作者简介: 牛立强 (1964—), 男, 副主任医师, 研究方向为糖尿病诊断与治疗。Tel: 13953012239 E-mail: zarlq@163.com

了被 DPP-4 降解, 半衰期延长至 12~14 h。

阿必鲁泰是一种长效 GLP-1 类似物降糖新药, 由葛兰素史克公司研发, 2014 年 4 月被 FDA 批准上市。与利拉鲁肽不同的是阿必鲁泰是在 GLP-1 原有结构基础上, 将 8 位丙氨酸被甘氨酸替换, 机体对 DPP-4 的拮抗性增加了, 再将修饰的两条肽链与人白蛋白以二聚体的形式融合, 成为融合肽, 与人源 GLP-1 的同源性极高, 从而半衰期延长至 6~7 d<sup>[7]</sup>。阿必鲁泰能有效激动 GLP-1 受体, 产生 GLP-1 效应, 包括增加胰岛素分泌、减少胰高血糖素分泌<sup>[8]</sup>, 抑制胃排空, 并通过中枢及神经末梢处发挥厌食作用从而控制食欲<sup>[9]</sup>。

利拉鲁肽与阿必鲁泰既有共同之处, 又有区别, 对这二种药品的临床应用以及不良反应研究进展进行总结, 为开发新一代治疗 2 型糖尿病的新药提供思路。

### 1 利拉鲁肽的临床应用

在单独治疗时, 利拉鲁肽具有降糖、保护  $\beta$  细胞、控制体质量、保护心血管、调节血压、血脂等多种疗效。在 LEAD-3 双盲随机对照试验研究中, 746 例早期 2 型糖尿病患者被随机分组进行为期 52 周的治疗, 利拉鲁肽 1.2、1.8 mg/d 分别皮下给药, 格列美脲 8 mg/d 口服给药, 结果显示, 两个剂量的利拉鲁肽糖化血红蛋白 (HbA1c) 分别降低 0.84% 和 1.14%, 格列美脲组 HbA1c 降低 0.51%; 利拉鲁肽组的体质量减轻了 2~3 kg, 格列美脲组体质量增加了 1~2 kg; 利拉鲁肽 1.2、1.8 mg/d 组收缩压分别降低 2.1、3.6 mmHg (1 mmHg=133 Pa), 格列美脲组收缩压降低 0.7 mmHg<sup>[10]</sup>。可见, 降糖效果利拉鲁肽组优于格列美脲组, 并且利拉鲁肽低血糖发生率显著低于格列美脲组<sup>[11]</sup>。

Seino 等<sup>[12]</sup>研究发现, 对未接受任何口服降糖药物治疗且通过饮食控制的糖尿病患者, 随机给予利拉鲁肽 0.1、0.3、0.6、0.9 mg/d 或安慰剂治疗, 随着剂量增加, HbA1c 降低幅度逐渐增大。随后 Seino 等<sup>[13]</sup>又比较了日本 2 型糖尿病患者 0.9 mg/d 利拉鲁肽皮下给药和 2.5 mg/d 格列美脲口服给药的疗效, 发现利拉鲁肽组的血糖浓度明显低于格列美脲组。美国临床内分泌协会建议 2 型糖尿病患者 HbA1c 在 6.5%~7.5% 时使用利拉鲁肽单一疗法<sup>[14]</sup>。

利拉鲁肽还可与其他药物联合治疗。LEAD-2 研究比较了利拉鲁肽 1.2 mg/d+二甲双胍 2 g/d、利拉鲁肽 1.8 mg/d+二甲双胍 2 g/d、安慰剂+二甲双

胍 2 g/d、格列美脲 8 mg/d+二甲双胍 2 g/d, 在治疗 26 周后发现利拉鲁肽+二甲双胍组的作用效果略高于格列美脲+二甲双胍组, 明显高于安慰剂+二甲双胍组的作用效果。又有对比研究了利拉鲁肽+二甲双胍和西他列汀+二甲双胍, 结果显示利拉鲁肽组的 HbA1c 显著高于西他列汀组<sup>[15]</sup>。美国临床内分泌协会建议当 2 型糖尿病患者 HbA1c 降低幅度在 7.5%~9.0% 时使用利拉鲁肽联合二甲双胍疗法<sup>[14]</sup>。

LEAD-4 研究比较了利拉鲁肽 1.2 mg/d+二甲双胍 2 g/d+罗格列酮 8 mg/d 和安慰剂+二甲双胍+罗格列酮, 治疗 26 周结果显示利拉鲁肽组疗效优于安慰剂组<sup>[16]</sup>。LEAD-5 研究比较了利拉鲁肽 1.8 mg/d+二甲双胍 2 g/d+格列美脲 2~4 mg/d 与甘精胰岛素 (开始 10 U, 依据效果调整剂量)+二甲双胍+格列美脲的疗效, 发现利拉鲁肽组疗效优于甘精胰岛素组<sup>[17]</sup>。LEAD-6 研究比较了利拉鲁肽 1.8 mg/d+二甲双胍+磺胺脲与艾塞那肽 10  $\mu$ g/d+二甲双胍+磺胺脲, 26 周后结果显示, 利拉鲁肽组疗效优于艾塞那肽组<sup>[18]</sup>。

### 2 阿必鲁泰的临床应用

在一项单盲研究中, 54 名 2 型糖尿病患者通过阿必鲁泰剂量递增来评价单药疗效, 受试者在第 1 和 8 天随机的给予安慰剂或阿必鲁泰 9、16、32 mg/d 治疗, 结果显示阿必鲁泰可有效改善 2 型糖尿病患者空腹和餐后的血糖水平, 且安全性高<sup>[19]</sup>。

另外一项双盲多中心试验中<sup>[19]</sup>, 以安慰剂作对照, 评价了药物的有效性及安全性。把 296 例 2 型糖尿病患者随机分为 3 组, 分别给予阿必鲁泰 30 mg/周、50 mg/周 (1~11 周为 30 mg/周)、安慰剂。在经过 52 周的治疗后, 阿必鲁泰两个剂量组的 HbA1c 分别降低 0.8% 和 1.0%, 优于安慰剂组。

Rosenstock 等<sup>[20]</sup>研究报道, 把 356 名 2 型糖尿病患者随机分为 10 组 (阿必鲁泰剂量 10、20、30mg、40、50、60、70、80、90、100 mg), 经 11 周的洗脱期和 16 周的治疗后, 结果发现阿必鲁泰各组的 HbA1c、空腹血糖和体质量降幅都明显优于安慰剂对照组; 而阿必鲁泰在不同剂量的皮下注射组中, 在 30 mg/周、50 mg/2 周和 100 mg/月的 HbA1c 降幅分别为 0.87%、0.79% 和 0.87%, 艾塞那肽组和安慰剂组分别下降 0.54% 和 0.17%, 可见阿必鲁泰组的疗效显著高于艾塞那肽组和安慰剂组。

Johnson 等<sup>[21]</sup>比较了阿必鲁泰 30 mg 与西格列

汀 100 mg、格列美脲 2 mg、安慰剂的疗效和安全性及耐受性。结果表明,阿必鲁泰组在 HbA1c 降低水平优于西格列汀组、格列美脲组、安慰剂组;而在体质量的减轻方面,除格列美脲组没有变化外,其他治疗组体质量均有减轻,阿必鲁泰组效果最优;在不良反应方面,阿必鲁泰的胃肠道反应较高,格列美脲的低血糖反应最为严重。

有研究表明,在 2 型糖尿病患者服用吡格列酮无效时用阿必鲁泰治疗,其 HbA1c 和空腹血糖水平与安慰剂对照组比较均降低<sup>[22]</sup>。另有研究发现,在 2 型糖尿病患者服用二甲双胍和格列美脲无效时,用阿必鲁泰和吡格列酮治疗,其 HbA1c 和空腹血糖水平与安慰剂对照组比较降幅明显<sup>[23]</sup>。

### 3 不良反应

利拉鲁肽常见的不良反应有恶心、呕吐、便秘、腹泻、上呼吸道感染、头疼和消化不良等。胃肠道反应常见治疗第 1 周,发生率为 70%~40%,反应程度与服用利拉鲁肽的剂量有关,4 周后发生率会逐渐降低,反应程度也会有所下降<sup>[4]</sup>。利拉鲁肽作为蛋白质源性药物,平均免疫原性反应发生率为 8.6%<sup>[24]</sup>,在临床使用过程中患者体内出现了利拉鲁肽抗体、局部注射部位或全身过敏反应等问题。已见报道的一些利拉鲁肽可能与免疫原性有关的不良反应包括荨麻疹、红斑、注射部位皮疹以及血管水肿<sup>[24]</sup>。但这些不良反应发生率极低,可能是因为利拉鲁肽与人 GLP-1 同源性高所致,不会导致药物的停用。利拉鲁肽在临床研究中有发生胰腺炎的报道,如在 III 期临床中发现了 6 例胰腺炎病患者,其中 4 例是患有急性胰腺炎<sup>[25]</sup>。所以利拉鲁肽与急性胰腺炎的关系仍有待研究,有胰腺炎和胆结石病史的患者应慎用,同时在使用 GLP-1 类似物时应避免饮酒。利拉鲁肽在治疗糖尿病时,发生低血糖事件的概率极低<sup>[26]</sup>。

阿必鲁泰在临床研究中的不良反应与利拉鲁肽相似,主要包括胃肠道反应、免疫原性反应、低血糖反应、注射部位反应、上呼吸道感染、胰腺炎和甲状腺 C 细胞肿瘤等<sup>[27-28]</sup>。阿必鲁泰慎用于有胰腺炎病史和甲状腺癌及家族史的患者,可用于成年人 2 型糖尿病各期的辅助控制血糖,在联合用药时应注意低血糖反应。

### 4 两者对比研究

美国伯纳姆医学研究所 Pratlley 等<sup>[29]</sup>就利拉鲁肽和阿必鲁泰在 2 型糖尿病患者中治疗结果进行了

比较,利拉鲁肽治疗组注射 0.6 mg/d,1 周后剂量增加到 1.2 mg/d,2 周后增加到 1.8 mg/d;阿必鲁泰治疗组注射 30 mg/周,6 周后剂量增加为 50 mg/周。相比基线水平,32 周时利拉鲁肽组 HbA1c 下降了 0.99%,平均体质量减轻 2.19 kg,而阿必鲁泰组 HbA1c 则下降了 0.78%,平均体质量减轻 0.64 kg。注射部位局部反应方面,利拉鲁肽组的低于阿必鲁泰组,分别为 5.4%和 12.9%。但是,利拉鲁肽组的胃肠道不良反应率高于阿必鲁泰组,分别为 49.0%和 35.9%。与 1 周 1 次阿必鲁泰治疗相比,接受 1 天 1 次利拉鲁肽治疗后 HbA1c 下降得更为明显。其中,阿必鲁泰组注射部位不良反应事件发生更多,但是胃肠道反应明显减少。

### 5 结语

近年来,在抗糖尿病药物研发领域进行了大量研究,目前口服降血糖药主要有磺脲类、双胍类、噻唑烷二酮类胰岛素增敏剂、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂等,但是这些药或多或少都存在着一些不良反应。随着糖尿病治疗新靶点被发现,治疗 2 型糖尿病的新靶点药物逐渐兴起,在治疗靶标中 GLP-1 作为关注的热点。GLP-1 类似物是治疗 2 型糖尿病的新型药物之一,其降糖疗效安全性得到了大量研究证实后,在以后的临床应用上也会更加广泛,利拉鲁肽和阿必鲁泰在今后的临床应用也会逐渐增多。随着个体化用药理念的出现,其上市后的再评价也需要适时开展。

### 参考文献

- [1] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(Suppl 1): S67-S74.
- [2] Hansen K B, Knop F K, Holst J J, et al. Treatment of type 2 diabetes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists [J]. *Int J Clin Pract*, 2009, 63(8): 1154-1160.
- [3] Mullard A. 2010 FDA drug approvals [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(2): 82-85.
- [4] 吴世斌,赵梅,温传彬,等. 2 型糖尿病治疗新药-利拉鲁肽 [J]. *中国生化药物杂志*, 2012, 33(2): 210-212.
- [5] Dharmalingam M. Efficacy and tolerability of GLP-1 agonists in patients with type 2 diabetes mellitus: an Indian perspective [J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2014, 5(6): 159-165.
- [6] 沈洁,万亨. 肠促胰岛素对  $\beta$  细胞功能与数量的影响研究 [J]. *药品评价*, 2013, 10(11): 9-16, 32.
- [7] Yong M A, Wald J A, Matthews J E, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, efficacy, and safety of

- albiglutide [J]. *Postgrad Med*, 2014, 126(3): 35-46.
- [8] Pratley R, Stewart M, Cirkel D, *et al.* HARMONY4: 52-week efficacy of albiglutide vs insulin glargine in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetologia*, 2013, 56(S): S360-S361.
- [9] Stenlof K, Cefalu W T, Kim K A, *et al.* Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(4): 378-382.
- [10] Okada K, Kotani K, Yagyu H. Effects of treatment with liraglutide on oxidative stress and cardiac natriuretic peptide levels in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Endocrine*, 2014, 47(3): 962-964.
- [11] Yang W, Chen L, Ji Q, *et al.* Liraglutide provides similar glycaemic control as glimepiride (both in combination with metformin) and reduces body weight and systolic blood pressure in Asian population with type 2 diabetes from China, South Korea and India: a 16-week, randomized, double-blind, active control trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13: 81.
- [12] Seino Y, Rasmussen M F, Zdravkovic M, *et al.* Dose-dependent improvement in glycemia with once-daily liraglutide without hypoglycemia or weight gain: a double-blind randomized, controlled trial in Japanese patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 81(2): 161-168.
- [13] Seino Y, Rasmussen M F, Nishida T, *et al.* Efficacy and safety of the once-daily human GLP-1 analogue, Liraglutide, vs glibenclamide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes [J]. *Curr Med Res Opin*, 2010, 26: 1013-1022.
- [14] Ryan G J, Foster K T, Jobe L J. Review of the therapeutic use of liraglutide [J]. *Clin Ther*, 2011, 33(7): 793-811.
- [15] Fakhoury W K, Lereun C, Wright D. A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials assessing the efficacy and safety of incretin-based medications in patients with 2 diabetes [J]. *Pharmacology*, 2010, 86: 44-57.
- [16] Zinman B, Gerich J, Buse J B, *et al.* Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in Patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD) [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(7): 1224-1230.
- [17] Russell J, Vaag A, Schitzo, *et al.* Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 Met+SU): a randomized controlled trial [J]. *Diabetologia*, 2001, 52(10): 2046-2055.
- [18] Buse J B, Rosenstock J, Sestig J, *et al.* Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes a 26-week randomised parallel-group multinational, open label trial (LEAD-6) [J]. *Lancet*, 2009, 374(4): 39-47.
- [19] Reinhardt R, Nauck M A, Stewart M, *et al.* HARMONY 2 results at week 52 primary endpoint: once-weekly albiglutide monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise [J]. *Diabetologia*, 2013, 56(S): S360.
- [20] Rosenstock J, Reusch J, Bush M, *et al.* Potential of albiglutide, a longacting GLP-1 receptor agonist, in type 2 diabetes: a randomized controlled trial exploring weekly, biweekly, and monthly dosing [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(10): 1880-1886.
- [21] Johnson S, Ahren B, Stewart M, *et al.* HARMONY 3: 104 week efficacy of albiglutide compared to sitagliptin and glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus on metformin [J]. *Diabetologia*, 2013, 56(S): S8-S9.
- [22] Turner R C, Cull C A, Frighi V, *et al.* Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS49) [J]. *JAMA*, 1999, 281(21): 2005-2012.
- [23] Stewart M, Home P, Yang F, *et al.* 52-week efficacy of albiglutide vs placebo and vs pioglitazone in triple therapy (background metformin and glimepiride) in patients with type 2 diabetes: Harmony 5 study [J]. *Diabetologia*, 2013, 56(S): S361.
- [24] Buse J B, Garber A, Rosenstock J, *et al.* Liraglutide treatment is associated with a low frequency and magnitude of antibody formation with no apparent impact on glycemic response or increased frequency of adverse events: results from the liraglutide effect and action in diabetes (LEAD) trials [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96: 1695.
- [25] Knezevich E, Crnic T, Kershaw S, *et al.* Liraglutide-associated acute pancreatitis [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2012, 69: 386.
- [26] Scott L J. Liraglutide: a review of its use in adult patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Drugs*, 2014, 74(18): 2161-2174.
- [27] Leiter L, Carr M C, Stewart M, *et al.* Once-weekly GLP-1 agonist albiglutide vs. sitagliptin in T2D pts with renal impairment: week 26 results [J]. *Diabetes*, 2013, 62(S): A17.
- [28] Semple G, Lehmann J, Wong A, *et al.* Discovery of a second generation agonist of the orphan G-protein coupled receptor GPR 119 with an improved profile [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(4): 1750-1755.
- [29] Pratley R E, Nauck M A, Barnett A H, *et al.* Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (Harmony 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(4): 289.