

已上市胰高血糖素样肽-1受体激动剂的研究进展

都宵晓^{1,2}, 靳京¹, 商倩¹, 孔晓华¹, 汤立达^{1*}, 刘巍^{1*}

1. 天津药物研究院天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300450

2. 天津医科大学, 天津 300070

摘要: 胰高血糖素样肽-1受体激动剂 (GLP-1RAs) 治疗2型糖尿病受到广泛关注, 其不仅具有优异的降糖优势, 还有控制体质量, 调节血脂, 改善胰岛β细胞功能等特点, 同时低血糖或体质量增加的不良反应发生率较低。自2005年至今, 已经有7个GLP-1RAs经美国食品药品监督管理局批准上市, 即艾塞那肽、利拉鲁肽、艾塞那肽长效制剂、阿必鲁肽、度拉糖肽、利西拉来和索马鲁肽; 在中国上市的有贝那鲁肽和洛塞那肽。对已经上市的9个GLP-1RAs治疗2型糖尿病的临床研究进展进行综述。

关键词: 胰高血糖素样肽-1受体激动剂; 2型糖尿病; 艾塞那肽; 利拉鲁肽; 索马鲁肽; 贝那鲁肽; 洛塞那肽

中图分类号: R944.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 03-0559-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.03.037

Research progress on glucagon-like peptide-1 receptor agonists on market

DU Xiaoxiao^{1,2}, JIN Jing¹, SHANG Qian¹, KONG Xiaohua¹, TANG Lida^{1*}, LIU Wei^{1*}

1. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300450, China

2. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Abstract: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) are widely used in the treatment of type 2 diabetes mellitus. GLP-1RAs not only has the advantages of reducing blood glucose, but also has the characteristics of controlling body mass, regulating blood lipid, improving the function of islet beta cells. At the same time, the incidence of adverse reactions caused by hypoglycemia or increased body mass is relatively low. Since 2005, seven GLP-1RAs have been approved by the U. S. Food and Drug Administration for listing, i. e. exenatide, liraglutide, exenatide long-acting preparation, albiglutide, dulaglutide, lixisenatide and semaglutide; beinaglutide and loxanatide are listed in China. The clinical research progress of nine GLP-1RAs in the treatment of type 2 diabetes was reviewed.

Key words: GLP-1 receptor agonists (GLP-1RAs); type 2 diabetes mellitus; exenatide; liraglutide; semaglutide; beinaglutide; loxanatide

糖尿病是现代社会严重威胁全球人类生命健康的重要疾病之一。国际糖尿病联盟于2019年更新的数据显示:全球约有4.63亿成人患有糖尿病, 预计2045年世界糖尿病患者将达到7.002亿; 2019年, 中国糖尿病患者约1.164亿, 成为全球糖尿病患者最多的国家^[1]。糖尿病是一组以慢性高血糖为特征的内分泌代谢综合征, 2型糖尿病 (T2DM) 是其发

病的主要类型, 占发病总人群的95%以上, 而且呈年轻化趋势^[2]。

T2DM是由胰岛β细胞分泌胰岛素功能缺陷和(或)胰岛素抵抗引起^[3]。传统的降糖药物在治疗过程中往往带来一些副作用, 比如双胍类药物的乳酸中毒反应, 磺酰脲类药物的低血糖反应和体质量增加, 噻唑烷二酮类药物的水肿现象和体质量增

收稿日期: 2019-11-29

基金项目: 天津市科技计划项目 (19YFZCSY00630, 19YFZCSY00630)

第一作者: 都宵晓 (1996—), 女, 硕士, 研究方向为糖尿病的机制研究。E-mail: dxx021396@163.com

*通信作者: 汤立达, 研究员。E-mail: tangld@tjipr.com

刘巍, 副研究员。E-mail: liuw@tjipr.com

加等。然而,近年来胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂(GLP-1RAs)治疗T2DM成为研究热点^[4]。GLP-1是一种内源性肠促胰岛素,主要由位于结肠、直肠和回肠的肠道L细胞分泌。GLP-1能够抑制 β 细胞凋亡基因的表达,促进 β 细胞的增殖和分化,经葡萄糖依赖的方式促进胰岛素的合成和分泌^[5]。GLP-1作用于胰岛 α 细胞抑制胰高血糖素的分泌,而且胰岛 α 细胞可以增加GLP-1的产生和分泌能力^[6]。除此之外,GLP-1还能减缓胃排空,降低患者食欲从而减轻体质量,控制血压,调节血脂和保护心血管功能等,而且低血糖风险较低^[7]。但是,天然GLP-1在体内易被二肽基肽酶(DPP-4)降解而失去活性。为了充分发挥GLP-1的作用,使其广泛应用于临床,许多GLP-1RAs应运而生,其氨基酸序列与内源性GLP-1相似,不仅发挥GLP-1的生物学效应,还可以避免被DPP-4降解,延长作用时间^[8]。本文就国内外已经上市的9种GLP-1RAs的临床疗效作一综述,希望为医患进一步了解不同GLP-1RAs的有效性提供依据。

1 艾塞那肽

艾塞那肽(Exenatide)商品名为百泌达(Byetta),是美国Amylin公司和Lilly公司共同研发的。艾塞那肽的结构基础是从希拉毒蜥唾液中分离得到的Exendin-4,全长39个氨基酸。艾塞那肽与GLP-1的同源性达到53%,与GLP-1受体的结合能力强且不易被DPP-4降解,血浆半衰期比GLP-1长,达到100~120 min,每日2次经皮下注射给药^[9]。2005年经美国食品药品监督管理局(FDA)批准为T2DM患者的2线药物,2009年在中国上市,临床主要用于磺酰脲类、二甲双胍及两者合用难以控制血糖的T2DM患者。

与天然的GLP-1相比,艾塞那肽能更好的降低患者血糖,改善胰岛 β 细胞的功能,降低体质量,且低血糖的现象较少。1项为期30周的双盲、随机、安慰剂对照临床研究结果表明733位T2DM患者加用艾塞那肽能显著改善服用二甲双胍和(或)磺酰脲类药物血糖控制不佳的情况。数据显示,10 μ g和5 μ g艾塞那肽组糖化血红蛋白(HbA1c)值分别降低0.8% \pm 0.1%和0.6% \pm 0.1%,而安慰剂组增加了0.2% \pm 0.1%($P < 0.000 1$)。同时,艾塞那肽对降低体质量有较好的效果[艾塞那肽(1.6 \pm 0.2)kg、安慰剂(0.9 \pm 0.2)kg, $P \leq 0.01$]^[10]。在217位T2DM患者加用艾塞那肽10 μ g和5 μ g的3.5年开放研究中,患者三酰甘油水平降低12%($P = 0.000 3$),总胆固醇水平降低

5%($P = 0.000 7$),低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)水平降低6%($P < 0.000 1$)以及高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)水平升高24%($P < 0.000 1$)^[11]。

2 利拉鲁肽

利拉鲁肽(Liraglutide)商品名为诺和力(Victoza),是诺和诺德公司研发的。利拉鲁肽的氨基酸序列与GLP-1同源性高达97%,并且26位赖氨酸连接了1个16碳脂肪酸,不仅增强利拉鲁肽抵抗DPP-4的降解作用,还能发挥缓释作用,使半衰期延长到10~14 h,每日1次经皮下注射给药^[12]。利拉鲁肽2010年经FDA批准在美国上市,2011年正式在中国上市。

LEAD-3是1项为期52周的随机、双盲的3期临床试验,746位早期T2DM患者随机分为利拉鲁肽组与格列美脲组,结果表明1.8 mg和1.2 mg利拉鲁肽组的HbA1c值分别降低1.14%和0.84%,而8 mg格列美脲组降低0.51%($P < 0.000 1$, $P = 0.001 4$)^[13]。同时,1.8 mg和1.2 mg利拉鲁肽组体质量分别减轻了2.26 kg和1.85 kg,显著优于格列美脲组增加的1.22 kg($P < 0.000 1$)。

LEAD-6是1项开放、平行、多中心临床试验,比较T2DM患者使用二甲双胍和(或)磺酰脲类药物基础上加用利拉鲁肽或艾塞那肽(2次/d)的疗效^[14]。结果显示233例患者的利拉鲁肽1.8 mg组和231例患者的艾塞那肽10 μ g组HbA1c达标率($\leq 7\%$)分别为54%和43%($P = 0.001 5$),空腹血糖分别降低1.61 mmol/L和0.60 mmol/L($P < 0.000 1$),减轻体质量方面效果相似。在血脂方面,利拉鲁肽降低三酰甘油水平(-0.41 \pm 0.1 vs -0.23 \pm 0.1, $P = 0.048 5$)和游离脂肪酸水平(-0.17 \pm 0.02 vs -0.10 \pm 0.02, $P = 0.001 4$)的效果优于艾塞那肽。同时,利拉鲁肽显著提高空腹胰岛素水平以及增强 β 细胞功能,与艾塞那肽组的胰岛 β 细胞功能指数(HOMA-B)分别为32.12%和2.74%($P < 0.000 1$)。

3 艾塞那肽长效制剂

艾塞那肽长效制剂(Exenatide LAR)商品名为Bydureon,是Amylin公司和Lilly公司共同研发。为了提高糖尿病患者的用药依从性,利用聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)将艾塞那肽药物包裹,具有缓释作用,半衰期长达5~6 d,每周1次经皮下注射给药,可以减少患者用药量和用药次数^[15]。艾塞那肽长效制剂2012年在美国上市,2018年经中国食品药品监督管理局(CFDA)批准正式上市。

DURATION-1是1项开放、随机、不受控的长期

试验。受试者是136位使用二甲双胍和磺酰脲类药物的T2DM患者加用艾塞那肽长效制剂2 mg,治疗6年^[16]。结果显示患者HbA1c水平降低了1.1% ($P < 0.05$),并且46.3%患者的HbA1c $< 7%$,33.1%患者HbA1c $\leq 6.5%$,空腹血糖降低28 mg/dL ($P < 0.05$),体质量减轻4.2 kg ($P < 0.05$)。HOMA- β 和胰岛素敏感性指数(HOMA-S)评分分别提高了21%和28%。另外一项8个月的前瞻性研究结果显示,60位受试者使用艾塞那肽长效制剂后,患者的总胆固醇(TC)水平 ($P = 0.001 2$)和LDL-C水平 ($P < 0.000 1$)显著降低,同时HDL-C水平 ($P = 0.018 8$)提高^[17]。Blevins等^[18]研究了252位患者使用艾塞那肽长效制剂和艾塞那肽的有效性安全性。结果表明,艾塞那肽长效制剂的降糖效果更好,两组的HbA1c值分别降低(1.6 \pm 0.1)%和(0.9 \pm 0.1)% ($P < 0.000 1$),空腹血糖分别降低(35 \pm 5)mg/dL和(12 \pm 5)mg/dL ($P = 0.000 8$);两组体质量降低幅度相似,分别为(-2.3 \pm 0.4) kg和(-1.4 \pm 0.4) kg。

4 阿必鲁肽

阿必鲁肽(albiglutide)商品名Tanzeum,由葛兰素史克(GSK)公司研发。阿必鲁肽是2014年FDA批准上市的第2个长效GLP-1受体激动剂,与天然GLP-1具有97%同源性,修饰后的多肽可以与人白蛋白结合从而增强对DPP-4的抵抗,使半衰期延长,达到5~6 d,每周1次经皮下注射给药^[19]。

HARMONY-3是一项随机、双盲、安慰剂和阳性对照的临床试验,比较T2DM患者使用二甲双胍的基础上分别联用阿必鲁肽(302例)、西他列汀(302例)和格列美脲(307例)的疗效^[20]。研究表明,在HbA1c水平方面,阿必鲁肽降低了0.9% ($P < 0.000 1$),西他列汀降低了0.4% ($P = 0.000 1$),格列美脲降低了0.3% ($P = 0.003 3$)。在减重方面,3种药物的变化分别是-1.21、-0.86、1.17 kg。

HARMONY-7是阿必鲁肽和利拉鲁肽头对头比较研究,纳入841位成人T2DM患者^[21]。结果显示,阿必鲁肽和利拉鲁肽的HbA1c值分别降低了0.78%和0.99% ($P = 0.084 6$),空腹血糖分别降低1.22 mmol/L和1.68 mmol/L ($P = 0.004 8$),体质量分别降低了0.64 kg和2.19 kg ($P < 0.000 1$),表明阿必鲁肽的疗效劣于利拉鲁肽。

5 度拉糖肽

2014年FDA批准礼来公司研制的长效GLP-1RAs度拉糖肽(dulaglutide)上市,商品名为Trulicity。2019年2月在中国批准上市。度拉糖肽

与人免疫球蛋白IgG 4重链分子共价连接,降低免疫原性,增强水溶性,避免被DPP-4降解,半衰期为5 d,每周1次经皮下注射给药^[22]。

AWARD-3是1项为期52周的随机、双盲试验。807位T2DM受试者随机分为度拉糖肽0.75 mg组、1.5 mg组和二甲双胍1 500~2 000 mg组^[23]。第26周,0.75 mg和1.5 mg度拉糖肽组的HbA1c值分别降低了0.71% ($P = 0.002$)和0.78% ($P = 0.02$),二甲双胍组降低了0.56%;体质量方面,1.5 mg度拉糖肽组与二甲双胍组减重效果相似,而0.75 mg组减轻体质量幅度低于二甲双胍组 ($P = 0.003$),度拉糖肽组的胰岛 β 细胞功能指数(HOMA2-B,稳态模型评估胰岛 β 细胞功能)都明显得到改善 ($P < 0.001$)。AWARD-6是1项随机、开放、非劣性的3期临床试验,299例度拉糖肽组和300例利拉鲁肽组进行头对头比较^[24]。结果显示,度拉糖肽与利拉鲁肽的HbA1c值分别降低了1.31%和1.42%,差异没有统计学意义;体质量分别降低2.90 kg和3.61 kg ($P = 0.011$);两组HOMA2%-B的改善效果相似。

6 利西拉来

利西拉来(lixisenatide)是由法国赛诺菲-安万特公司研发,2016年以商品名Adlyxin经FDA批准,2018年1月在中国上市。在GLP-1类似物中,利西拉来具有独特的药动学,它半衰期相对短,延迟胃排空的能力却很强,而且对GLP-1受体的亲和力是天然GLP-1的4倍,是一种每日1次的皮下注射剂^[25]。

一项为期24周的随机、双盲、安慰剂对照的临床试验研究484位T2DM患者在使用罗格列酮和(或)二甲双胍药物的基础上加用利西拉来的有效性。结果显示,利西拉来显著改善患者的HbA1c水平(-0.56%, $P < 0.000 1$),而且两组HbA1c $< 7%$ 的人数分别占52.3%和26.4% ($P < 0.000 1$),患者空腹血糖得到明显改善(-0.84 mmol/L, $P < 0.000 1$),但是两组在体质量和HOMA-B方面的差异没有统计学意义^[26]。在1项随机、开放试验中研究了20 μ g利西拉来与1.2 mg和1.8 mg利拉鲁肽的有效性和安全性。第8周时,3组的HbA1c值分别为6.2% \pm 0.4%、6.1% \pm 0.3%和6.1% \pm 0.3%,差异没有统计学意义,说明两种药物的降糖效果相似^[27]。1项甘精胰岛素与利西拉来的研究显示,第一、二期的胰岛素分泌不会随着甘精胰岛素的增加而增加,但随着利西拉来的加入而增加 ($P < 0.001$),而且单独使用利西拉来也会增加第一、二期的胰岛素分泌 ($P <$

0.01),表明利西拉来在一定程度上可以促进胰岛素分泌^[28]。

7 贝那鲁肽

贝那鲁肽(HYBR-014)是上海仁会生物制药公司自主研发的全球首个人源氨基酸序列的GLP-1药物。于2016年12月在中国上市,商品名为谊生泰。该药物半衰期短,需要每天3次经皮下注射给药。

一项为期3个月的开放性试验研究了贝那鲁肽对T2DM患者的减肥和控制血糖作用^[29]。结果显示314名受试者的平均体质量减轻了10.05 kg($P<0.0001$),平均HbA1c水平降低了2.87%($P<0.0001$),平均空腹血糖水平降低了3.04 mmol/L($P<0.0001$),研究表明贝那鲁肽可以有效的治疗T2DM,特别是伴有超重或者肥胖的患者。

8 索马鲁肽

2017年,诺和诺德公司研发的索马鲁肽(semaglutide,商品名Ozempic)上市,成为美国FDA批准的第7个GLP-1RAs。索马鲁肽与天然GLP-1有94%同源性,其氨基酸骨架连接脂肪酸侧链,延长半衰期达到165 h,每周1次经皮下注射给药^[30]。2019年9月20日,FDA批准每日1次的口服型索马鲁肽(Rybelsus)上市,该制剂采用2-羟基本甲酰胺基作为促吸收剂,提高了生物利用度,同时摆脱注射带来的不便和心理折磨^[31]。

SUSTAIN-1是1项双盲、随机、平行、安慰剂对照的多中心研究。0.5 mg和1.0 mg的索马鲁肽与安慰剂的平均HbA1c水平分别降低了1.45%($P<0.0001$)、1.55%($P<0.0001$)和0.02%;平均体质量分别减轻3.73 kg($P<0.0001$)、4.53 kg($P<0.0001$)和0.98 kg;两组索马鲁肽的C-肽水平和HOMA-B显著升高,1.0 mg索马鲁肽组的HOMA-IR明显降低;1.0 mg索马鲁肽组的总胆固醇、LDL-C和游离脂肪酸水平降低,而TG、HDL-C和VLDL-C水平没有明显变化^[32]。SUSTAIN-10研究577位T2DM患者在使用1~3种口服降糖药的基础上分别联用索马鲁肽和利拉鲁肽的有效性和安全性。结果显示,1.0 mg索马鲁肽与1.2 mg利拉鲁肽的HbA1c值分别降低1.7%和1.0%($P<0.0001$),体质量分别降低5.8 kg和1.9 kg($P<0.0001$),表明索马鲁肽的降糖效果和减重效果显著优于利拉鲁肽^[33]。

PIONEER-1是1项双盲、随机、平行、安慰剂对照的3期临床试验,研究703位T2DM患者单用口服型索马鲁肽的有效性和安全性^[34]。结果显示,在

HbA1c水平方面,3、7、14 mg索马鲁肽分别比安慰剂多降低了0.7%、1.2%和1.4%(均 $P<0.001$);在体质量方面,索马鲁肽分别多减少了0.2 kg($P=0.71$)、1.0 kg($P=0.01$)和2.6 kg($P<0.001$)。PIONEER-4研究比较了711位患者使用索马鲁肽口服剂与利拉鲁肽注射剂的疗效^[35]。第26周时,14 mg索马鲁肽降低HbA1c水平的效果不劣于1.8 mg利拉鲁肽($P=0.0056$);而且在降低体质量方面,索马鲁肽优于利拉鲁肽($P<0.0001$)。

9 聚乙二醇洛塞那肽

聚乙二醇洛塞那肽(PEX-168)是江苏豪森药业股份有限公司自主研发的原创药物,商品名为孚来美。2019年5月7日,PEX-168经中国CFDA批准上市。PEX-168是在艾塞那肽的化学结构式基础上改造氨基酸,并且经过聚乙二醇的修饰形成的新型降糖药物,患者仅需要每周注射1次^[36]。

在1项随机、双盲、安慰剂、平行对照试验中研究了120位T2DM患者联用PEX-168和二甲双胍的有效性与安全性^[36]。结果显示,100 μg和200 μg PEX-168组的HbA1c水平分别降低1.02%($P<0.05$)和1.36%($P<0.05$),而安慰剂组增加0.30%;3组的HOMA-B值分别增加了67.72%±24.98%、111.60%±56.12%和33.94%±3.67%($P<0.05$);200 μg PEX-168组的甘油三酯(TG)与LDL水平分别降低了(0.77±0.26) mmol/L($P<0.05$)和(0.51±0.33) mmol/L($P<0.05$);100 μg PEX-168组的TC水平降低了(1.00±0.44) mmol/L($P<0.05$);体质量的变化没有统计学意义。

10 结语

临床试验中,GLP-1RAs易出现胃肠道不良反应^[4],比如恶心、呕吐和腹泻等。与长效制剂相比,短效制剂的恶心程度更严重,持续时间更长^[18],这些激动剂的胃肠道不良反应会随着用药时间的延长而减少。有研究报道GLP-1RAs还会产生注射部位反应,常见于阿必鲁肽和艾塞那肽缓释剂^[18,21]。

GLP-1RAs是一类很重要的药物,在T2DM患者中具有有良好的疗效性和安全性,不仅有效的控制血糖、减轻体质量、调节血脂,而且降低心血管事件风险和低血糖事件发生率。之前临床上使用的GLP-1RAs均是注射剂型,对于长期用药的T2DM患者来说其依从性不高,所以要致力研制更加方便的剂型。诺和诺德公司的口服型索马鲁肽于2019年9月20日批准上市,成为糖尿病领域口服多肽疗法的重要里程碑,其他GLP-1RAs的口服剂型或者

其他剂型的研究前景可期。另外, GLP-1RAs在治疗糖尿病过程中也会带来胃肠道反应, 部分药物还能引发机体的免疫反应, 因此, 如何在延长GLP-1半衰期、发挥GLP-1RAs优势的同时降低药物的不良反应也是未来研发GLP-1RAs需要考虑的问题。

参考文献

- [1] International Diabetes Federation. The 9th edition of the diabetes atlas [EB/OL]. (2019-11-15)[2019-11-20]. <http://www.diabetesatlas.org>.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.
- [3] 王彤. GLP-1在2型糖尿病治疗中的应用研究进展[J]. 中国处方药, 2019, 17(5): 28-29.
- [4] 林旋, 王俊玲, 李泰明, 等. 长效胰高血糖素样肽-1受体激动剂的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(15): 1735-1741.
- [5] Klinger S, Poussin C M, Dolci W, et al. Increasing GLP-1-induced beta-cell proliferation by silencing the negative regulators of signaling cAMP response element modulator-alpha and DUSP14 [J]. Diabetes, 2008, 57(3): 584-593.
- [6] Piro S, Mascali L G, Urbano F, et al. Chronic exposure to GLP-1 increases GLP-1 synthesis and release in a pancreatic alpha cell line (α -TC1): evidence of a direct effect of GLP-1 on pancreatic alpha cells [J]. Plos One, 2014, 9(2): e90093.
- [7] Holz Iv G G, Kiihtreiber W M, Habener J F. Pancreatic beta-cells are rendered glucose-competent by the insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1(7-37) [J]. Nature, 1993, 361(6410): 362-365.
- [8] 朱延华, 翁建平. 胰高血糖素样肽-1受体激动剂类药物的临床应用[J]. 中国实用内科杂志, 2014(10): 942-946.
- [9] Murage E N, Gao G, Bisello A, et al. Development of potent glucagon-like peptide-1 agonists with high enzyme stability via introduction of multiple lactam bridges [J]. J Med Chem, 2010, 53(17): 6412-6420.
- [10] Kendall D M, Riddle M C, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea [J]. Diabetes Care, 2005, 28(5): 1083-1091.
- [11] Klonoff D C, Buse J B, Nielsen L L, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years [J]. Curr Med Res Opin, 2008, 24(1): 275-286.
- [12] Knudsen L B, Nielsen P F, Huusfeldt P O, et al. Potent derivatives of glucagon-like peptide-1 with pharmacokinetic properties suitable for once daily administration [J]. J Med Chem, 2000, 43(9): 1664-1669.
- [13] Garber A, Henry R R. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial [J]. Lancet, 2009, 373(9662): 473-481.
- [14] Buse J B, Rosenstock J, Sesti G, 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(9683): 39-47.
- [15] 杨华, 王倩, 林霞, 等. 单分散型艾塞那肽缓释微球的制备及体外评价[J]. 中国药剂学杂志: 网络版, 2016(6): 15-25.
- [16] Henry R R, Klein E J, Han J, et al. Efficacy and tolerability of exenatide once weekly over 6 years in patients with type 2 diabetes: an uncontrolled open-label extension of the DURATION-1 study [J]. Diabetes Technol Therap, 2016, 18(11): 677-686.
- [17] Maria Patti A, Nikolic D, Magan-Fernandez A, et al. Exenatide once-weekly improves metabolic parameters, endothelial dysfunction and carotid intima-media thickness in patients with type-2 diabetes: an 8-month prospective study [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2019, 149: 163-169.
- [18] Blevins T, Pullman J, Malloy J, et al. DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(5): 1301-1310.
- [19] Young M A, Wald J A, Matthews J E, et al. Clinical pharmacology of albiglutide, a GLP-1 receptor agonist [J]. Postgrad Med, 2014, 126(7): 84-97.
- [20] Bo A, Johnson S L, Stewart M, et al. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin [J]. Diabetes Care, 2014, 37(8): 2141-2148.
- [21] 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): 289-297.
- [22] 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.

- [23] Umpierrez G, Tofé P S, Pérez M F, et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3) [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(8): 2168-2176.
- [24] Dungan K M, Povedano S T, Forst T, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2014, 384(9951): 1349-1357.
- [25] Thorkildsen C, Neve S, Larsen B D, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist ZP10A increases insulin mRNA expression and prevents diabetic progression in db/db mice [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 307(2): 490-496.
- [26] Pinget M, Goldenberg R, Niemoeller E, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus placebo in type 2 diabetes insufficiently controlled on pioglitazone (GetGoal-P) [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(11): 1000-1007.
- [27] Meier J J, Rosenstock J, Hincelin-Méry A, et al. Contrasting effects of lixisenatide and liraglutide on postprandial glycaemic control, gastric emptying, and safety parameters in patients with type 2 diabetes on optimized insulin glargine with or without metformin: a randomized, open-label trial [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(7): 1263-1273.
- [28] Meier J J, Schenker N, Kahle M, et al. Impact of insulin glargine and lixisenatide on beta cell function in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized open-label study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(11): 1625-1629.
- [29] Zhang Y L, Zhou C, Li X F, et al. Beinaglutide showed significant weight-loss benefit and effective glycaemic control for the treatment of type 2 diabetes in a real-world setting: a 3-month, multicentre, observational, retrospective, open-label study [J]. *Obes Sci Pract*, 2019, 5(4): 366-375.
- [30] 阮江雄, 谢丽萍, 胡又佳. 人胰高血糖素样肽-1受体激动剂索马鲁肽的研究进展 [J]. *世界临床药物*, 2018, 39(12): 856-863.
- [31] Buckley S T, Bækdal T A, Vegge A, et al. Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist [J]. *Sci Translat Med*, 2018, 10(467): 7047.
- [32] Sorli C, Harashima S I, Tsoukas G M, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(4): 251-260.
- [33] Capehorn M S, Catarig A M, Furberg J K, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10) [J]. *Diabetes Metab*, 2019, S1262-3636(19): 30132-30136.
- [34] Aroda V R, Rosenstock J, Terauchi Y, et al. PIONEER 1: Randomized clinical trial of the efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy in comparison with placebo in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(9): 1724-1732.
- [35] Pratley R, Amod A, Hoff S T, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial [J]. *Lancet*, 2019, 394(10192): 39-50.
- [36] Chen X, Lü X, Yang G, et al. Polyethylene glycol loxenate injections added to metformin effectively improve glycaemic control and exhibit favorable safety in type 2 diabetic patients [J]. *J Diabetes*, 2017, 9(2): 158-167.