

新型长效胰高血糖素样肽-1受体激动药——杜拉鲁肽

徐斯盛^{1*}, 华小懿^{2#}, 肖 兰¹, 王天翼¹, 郭抗萧¹(1.长沙卫生职业学院,长沙 410100;2.江苏省无锡药品检验所,江苏 无锡 214028)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)32-4593-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.32.48

摘要 目的:了解新型长效胰高血糖素样肽-1受体(GLP-1R)激动药杜拉鲁肽的药物信息。方法:查阅近年来国内外相关文献,对杜拉鲁肽的作用机制、药动学、临床研究、安全性及耐受性等进行归纳和总结。结果与结论:杜拉鲁肽主要用于结合饮食与运动改善和控制2型糖尿病患者的血糖水平,是目前唯一用于糖尿病治疗的非胰岛素注射笔给药药物,单药治疗或与二甲双胍、磺酰脲类药物联合治疗,能降低糖化血红蛋白、空腹血糖水平,减少体质量及餐后血糖波动,长期稳定性和安全性较好,不良反应与已上市的GLP-1R激动药相似,主要为恶心、呕吐和腹泻,低血糖发生率极低。

关键词 杜拉鲁肽;胰高血糖素样肽-1受体激动药;2型糖尿病

糖尿病是一种慢性代谢性疾病,主要表现为高血糖,持续的高血糖是导致糖尿病并发症的主要因素,如视网膜、肾脏、神经系统及微血管并发症等。全球约有3.82亿糖尿病患者,预计2035年患者将达到6亿^[1]。糖尿病可分为胰岛素依赖型(1型糖尿病)和非胰岛素依赖型(2型糖尿病)。2型糖尿病患者约占总数的90%,治疗药物主要有胰岛素分泌促进剂、胰岛素增敏剂、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、二甲双胍等,均有致低血糖、体质量增加、心血管疾病等不良反应。开发作用于新靶点、避免传统糖尿病药品不良反应、对胰岛B细胞具有保护作用的新型药品成为这一领域的研究热点。患者体内细胞膜受体胰高血糖素样肽-1(Glucagon-like peptide-1, GLP-1)的水平太低致胰岛B细胞受损,是2型糖尿病的重要致病因素。

GLP-1是一种肠促胰岛素,主要由分布于空肠、回肠和盲肠的L细胞分泌,并由胰高血糖素原基因转录、翻译及加工而成。GLP-1由30或31个氨基酸残基组成,有GLP-1(7-36)和GLP-1(7-37)两种亚型,前者体内稳定性好,促胰岛素分泌作用强^[2]。GLP-1受体(GLP-1R)属于G蛋白偶联受体,与内源性激动药GLP-1特异性结合后,通过环磷酸腺苷(cAMP)介导的信号通路发挥调控血糖的作用。GLP-1具有血糖依赖性的肠促胰岛素分泌作用,避免传统糖尿病药物治疗中的低血糖症;保护胰岛B细胞,刺激其增殖和分化;但在体内易被二肽基肽酶-4(DPP-4)降解,失去活性,对天然GLP-1结构改造后可获得长效的GLP-1R激动药。近年来,美国FDA已批准艾塞纳肽^[3]、利拉鲁肽^[4]、阿必鲁肽^[5]、杜拉鲁肽(Dulaglutide)等GLP-1R激动药上市。

杜拉鲁肽(商品名:Trulicity[®])是由美国Lily公司研发的新型长效GLP-1R激动药,由两个具有DPP-4抑制作用的GLP-1类似物和人免疫球蛋白重链IgG4-Fc片段融合得到^[6],其活性

与内源性GLP-1相似,半衰期为5 d,能有效延缓肾脏的清除作用。杜拉鲁肽的分子式为C₂₆₄₆H₄₀₄₄N₇₀₄O₈₃₆S₁₈,相对分子质量为59 669,CAS号为923950-08-7^[7]。FDA于2014年9月批准杜拉鲁肽皮下注射液上市,主要适用于在饮食和体育锻炼基础上改善成人2型糖尿病患者的血糖控制水平^[8]。欧盟委员会于2014年12月批准杜拉鲁肽皮下注射液在欧洲上市^[9]。

1 临床药理研究

1.1 作用机制

杜拉鲁肽属于融合蛋白,将两个具有二肽基肽酶抑制作用的GLP-1(7-37)C端与人免疫球蛋白IgG4-Fc可结晶蛋白片段N端通过小肽分子链连接,并进行特定的氨基酸位点修饰,包括将GLP-1(7-37)的第36位精氨酸(Arg36)以及IgG4-Fc片段重链的第234位苯丙氨酸(Phe234)、第235位亮氨酸(Leu235)、第228位丝氨酸(Ser228)分别替换成甘氨酸(Gly)、丙氨酸(Ala)、Ala、脯氨酸(Pro),并去掉IgG4-Fc碳端的赖氨酸(Lys)^[10]。氨基酸位点的修饰降低了IgG4-Fc与其受体的结合作用,减少了细胞毒性,提高了药物安全性。

杜拉鲁肽通过与细胞膜表面的GLP-1R结合激活胞内相关信号转导通路,以葡萄糖依赖方式促进胰岛素合成及分泌,并减少胰高血糖素分泌,从而降低血糖。Wolfgang G等^[10]的研究显示,在离体大鼠胰岛处于细胞外高糖(16.78 mmol/L)环境时,随着杜拉鲁肽的加入(浓度为3~30 nmol/L),离体大鼠胰岛分泌增强2.5~3倍。杜拉鲁肽浓度为300 nmol/L时离体大鼠胰岛分泌达到最大值,与人体内源性GLP-1作用强度相似;而离体大鼠胰岛处于低糖环境(2.78 mmol/L)环境时,杜拉鲁肽的加入对胰岛素分泌无明显影响。杜拉鲁肽还能减缓胃排空、增加饱食感、减少摄食,降低餐前和餐后血糖水平。给予定量葡萄糖输液的大鼠皮下注射单剂量的杜拉鲁肽(0.3、1、3、

进展[J]. 药物评价研究,2014,37(6):561.

[21] Westphal M, Hilt DC, Bortey E, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BC-

* 助教, 硕士。研究方向:药物化学、药事管理。电话:0731-84015938。E-mail:stevexss@126.com

通信作者:主管药师,博士。研究方向:药物分析与药动学。电话:0510-66116727。E-mail:xiaoyihua1129@163.com

NU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma[J]. *Neuro Oncol*, 2003, 5(5): 79.

[22] Gallego J, Barcia J, Barcia-Marino C. Fatal outcome related to carmustine implants in glioblastoma multiforme[J]. *Acta Neurochir*, 2007, 149(3): 261.

(收稿日期:2015-03-20 修回日期:2015-06-08)

(编辑:陶婷婷)

30 nmol/kg)24 h后,胰岛素分泌呈剂量依赖性增加,只在剂量为3、30 nmol/kg时与对照组差异有统计学意义($P<0.05$)。

1.2 药动学

皮下注射杜拉鲁肽在健康成人和2型糖尿病患者体内有相似药动学特征。皮下注射24~72 h后杜拉鲁肽血药浓度达到峰值(c_{max})。受试者1次/周注射杜拉鲁肽0.75 mg和1.5 mg,2~4周后达到稳态血药浓度(c_{ss}),平均绝对生物利用度(F)分别为65% vs. 47%,表观分布容积分别为19.2 L vs. 17.4 L,消除半衰期($t_{1/2}$)均为5 d^[8]。

Amblee A^[11]的研究认为,杜拉鲁肽经普通蛋白质分解代谢方式分解为氨基酸。患者年龄、性别、体质量、人种差异对其 c_{max} 和浓度-时间曲线下面积(AUC)无明显影响;轻/中/重度肝

肾损伤患者体内杜拉鲁肽的 c_{max} 和AUC无明显差别;注射部位(下腹、上臂、大腿)对杜拉鲁肽的药动学特征无显著影响。

杜拉鲁肽能延缓胃排空,可能降低口服治疗药物的吸收率,联合治疗指数较窄的口服糖尿病药物时,需要给予足够密切的监测。杜拉鲁肽与口服西他列汀联用,并不影响西他列汀的相关药动学参数(c_{max} 、AUC)^[8]。

2 临床研究

为更好地评价2型糖尿病患者皮下注射杜拉鲁肽的有效性和耐受性,Assessment of Weekly Administration of Dulaglutide (AWARD)项目进行了6个随机对照试验(AWARD1—6),项目基本情况见表1。

2.1 单药治疗

表1 AWARD项目基本情况($\bar{x}\pm s$)

项目	设计方案	受试者	基础药物	各组治疗药物	糖化血红蛋白(HbA _{1c})变化, %	体质量变化, kg
AWARD-1 ^[12]	开放试验,优效性(与安慰剂比),非劣效性(与治疗药物比);26周, $n=976$	平均年龄:56岁;	二甲双胍 1 500~3 000 mg+吡格列酮30~45 mg	杜拉鲁肽1.5 mg;	-1.51±0.06	-1.30±0.29
		平均年龄:9年;		杜拉鲁肽0.75 mg;	-1.30±0.06	0.20±0.29
		HbA _{1c} :8.1%;		艾塞纳肽10 μg,bid;	-0.99±0.06	-1.07±0.29
		体质量指数(BMI):33 kg/m ²		安慰剂	-0.46±0.08	1.24±0.37
AWARD-2 ^[13]	开放试验,非劣效性(与治疗药物比);78周, $n=807$	平均年龄:57岁;	二甲双胍≤1 500 mg+格列美脲≥4 mg	杜拉鲁肽1.5 mg;	-0.90±0.07	-1.96±0.26
		平均年龄:未知;		杜拉鲁肽0.75 mg;	-0.62±0.07	-1.54±0.26
		HbA _{1c} :8.1%;		甘精胰岛素	-0.59±0.07	1.28±0.26
AWARD-3 ^[14]	双盲试验,非劣效性(与治疗药物比);52周, $n=807$	平均年龄:56岁;		杜拉鲁肽1.5 mg;	-0.78±0.06	-2.29±0.24
		平均年龄:3年;		杜拉鲁肽0.75 mg;	-0.71±0.06	-1.36±0.24
		HbA _{1c} :7.6%;		二甲双胍1 500~2 000 mg	-0.56±0.06	-2.22±0.24
AWARD-4 ^[15]	开放试验,非劣效性(与治疗药物比);52周, $n=884$	平均年龄:59.4岁;	赖脯胰岛素+二甲双胍 ≥1 500 mg	杜拉鲁肽1.5 mg;	-1.48±0.08	-0.35±0.34
		平均年龄:13年;		杜拉鲁肽0.75 mg;	-1.42±0.08	0.86±0.33
		HbA _{1c} :8.5%;		甘精胰岛素	-1.23±0.08	2.89±0.33
AWARD-5 ^[16]	双盲试验,非劣效性(与治疗药物比);52周, $n=1 098$	平均年龄:54岁;	二甲双胍≥1 500 mg	杜拉鲁肽1.5 mg;	-1.10±0.08	-3.03±0.22
		平均年龄:7年;		杜拉鲁肽0.75 mg;	-0.87±0.08	-2.60±0.22
		HbA _{1c} :8.1%;		西他列汀100 mg	-0.39±0.08	-1.53±0.22
AWARD-6 ^[17]	开放试验,非劣效性(与治疗药物比);26周, $n=599$	平均年龄:56.7岁;	二甲双胍≥1 500 mg	杜拉鲁肽1.5 mg;	-1.42±0.05	-2.90±0.22
		平均年龄:7.2年;		利拉鲁肽1.8 mg	-1.36±0.05	-3.61±0.22
		HbA _{1c} :8.1%;				
		BMI:33.6 kg/m ²				

AWARD-3^[14]纳入糖尿病史≤3年的受试者(6.5%≤HbA_{1c}≤9.5%)807名,随机分成3组,分别注射杜拉鲁肽0.75 mg/周、1.5 mg/周和口服二甲双胍1 500~2 000 mg/d。第26周,0.75 mg/周组和1.5 mg/周组的HbA_{1c}与最小二乘法平均值(LSM)相比较分别降低了0.71% vs. 0.78%,二甲双胍组降低了0.56%,杜拉鲁肽两剂量组与二甲双胍组的差异均有统计学意义($P<0.025$);63%的0.75 mg/周组、62%的1.5 mg/周组和54%的二甲双胍组受试者HbA_{1c}<7%[美国糖尿病学会(ADA)建议HbA_{1c}控制目标],杜拉鲁肽两剂量组与二甲双胍组的差异均有统计学意义($P<0.05$);0.75 mg/周组体质量减少值与二甲双胍组相比差异有统计学意义(1.36 kg vs. 2.22 kg, $P=0.003$)。

2.2 联合用药

2.2.1 联用二甲双胍 AWARD-5^[16]纳入7%≤HbA_{1c}≤9.5%糖尿病受试者1 098名,随机分成3组,均口服二甲双胍1 500 mg/d,分别注射杜拉鲁肽0.75 mg/周、1.5 mg/周和口服西他列汀100 mg/d。第52周,0.75 mg/周组和1.5 mg/周组的HbA_{1c}与LSM相比较分别降低了0.87% vs. 1.10%,西他列汀组降低了

0.39%,杜拉鲁肽两剂量组与西他列汀组的差异均有统计学意义($P<0.001$);49%的0.75 mg/周组、58%的1.5 mg/周组和33%的西他列汀组受试者HbA_{1c}<7%,杜拉鲁肽两剂量组与西他列汀组的差异均有统计学意义($P<0.001$)。

2.2.2 联用二甲双胍和吡格列酮 AWARD-1^[12]纳入7%≤HbA_{1c}≤11%糖尿病受试者976名,随机分成4组,均每日口服最大耐受剂量的二甲双胍+吡格列酮,再分别注射杜拉鲁肽0.75 mg/周、1.5 mg/周、注射艾塞纳肽10 μg,bid和每日口服安慰剂。0.75 mg/周组和1.5 mg/周组的HbA_{1c}与LSM相比较分别降低了1.3% vs. 1.51%,艾塞纳肽组和安慰剂组分别降低了0.99% vs. 0.46%,杜拉鲁肽两剂量组与艾塞纳肽组和安慰剂组的差异均有统计学意义($P<0.001$)。第26周,66%的0.75 mg/周组、78%的1.5 mg/周组、52%的艾塞纳肽组和43%的安慰剂组受试者HbA_{1c}<7%。

2.3 用法与用量

杜拉鲁肽为单剂量注射笔给药,无需混合、校准剂量和安装注射针头,1次/周,不受进食影响^[8],给药部位为腹部、大腿和上臂,剂量范围为0.75~1.5 mg^[11]。

2.4 安全性与耐受性

AWARD项目的研究显示,杜拉鲁肽具有良好的安全性和耐受性,其主要不良反应为恶心、呕吐和腹泻,与较多GLP-1R激动药类似^[12-17],多轻微且易恢复。低血糖发生率极低。

部分GLP-1R激动药会降低收缩压和加快心率。Robinson LE等^[9]为期16周的随机、双盲、多中心、安慰剂对照试验中,与安慰剂组相比,注射杜拉鲁肽1.5 mg/周组能显著降低收缩压[LSM=-2.8 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa), $P\leq 0.001$],且能显著增加心率(LSM=2.8 bpm, $P\leq 0.05$),差异均有统计学意义。但在AWARD项目中,杜拉鲁肽对血压和心率的影响与利拉鲁肽、二甲双胍没有明显差异。

杜拉鲁肽尚未在有胰腺炎病史的患者中进行评估;不可用于1型糖尿病或糖尿病酮症酸中毒患者;也并非胰岛素替代物,尚未对其与基础胰岛素的联合治疗进行评估;尚未在伴有重度胃肠道疾病(包括重度胃轻瘫)的患者中进行研究^[11]。

FDA要求在杜拉鲁肽产品标签中须包含关于在动物实验中其增加甲状腺C细胞肿瘤风险的黑框警示。杜拉鲁肽会引起大鼠治疗剂量和时间依赖性的甲状腺C细胞肿瘤发生率升高,尚未明确是否会引起人甲状腺髓样癌(MTC)在内的甲状腺C细胞肿瘤的发生。杜拉鲁肽禁用于有MTC病史或家族史的患者,禁用于多发性内分泌肿瘤综合征(MEN)2的患者。对于接受杜拉鲁肽治疗的患者,常规血清降钙素检测或甲状腺超声监测的价值尚未明确。应告知患者有关风险因素和甲状腺肿瘤症状方面的信息。

3 结语

杜拉鲁肽应用于治疗2型糖尿病具有较好的疗效及安全性,与艾塞纳肽和利拉鲁肽相比较,分子结构对DPP-4酶更稳定,具有较长的半衰期,可每周使用1次,使用方便,是目前唯一用于糖尿病治疗的非胰岛素注射笔给药药物,为糖尿病患者的治疗带来了新希望。

参考文献

- [1] International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas. 5th ed* [EB/OL]. [2015-03-28]. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
- [2] Orskov C, Rabenohj L, Wettergren A, et al. Tissue and plasma concentrations of amidated and glycine-extended glucagon like peptide I in humans[J]. *Diabetes*, 1994, 43(4): 535.
- [3] Song GM, Huan Y, Sun SJ, et al. Biological activity of EXf, a peptide analogue of exendin-4[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 628(1/3): 261.
- [4] Drucker DJ, Dritselis A, Kirkpatrick P. Liraglutide[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(4): 267.
- [5] Rosenstock J, Reusch J, Bush M, et al. Potential of albiglutide, along-acting GLP-1 receptor agonist, in type 2 diabetes: a randomized controlled trial exploring weekly, bi-weekly, and monthly dosing[J]. *Diab Care*, 2009, 32(10): 1 880.
- [6] Barrington P, Chien JY, Showalter HD, et al. A 5-week study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of LY2189265, a novel, long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13: 426.
- [7] Jimenez-Solem E, Rasmussen MH, 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]. *Curr Opin Mol Ther*, 2010, 12(6): 790.

- [8] Eli Lilly and Company. *Trulicity: US prescribing information*: 2014[EB/OL]. (2015-03-01) [2015-03-28]. <http://pi.lilly.com/us/trulicity-uspi.pdf>.
- [9] European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. *Trulicity (dulaglutide): summary of opinion (initial authorisation)*: 2014[EB/OL]. [2015-03-28]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002825/WC500173650.pdf.
- [10] Wolfgang G, Andrew MV, Rohn M, 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.
- [11] Amblee A. Dulaglutide for the treatment of type 2 diabetes [J]. *Drugs Today*, 2014, 50(4): 277.
- [12] Wysham C, Blevins T, Arakaki R, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1)[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37: 2 159.
- [13] Giorgino F, Benroubi M, Sun J, et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide vs. insulin glargine in combination with metformin and glimepiriden in type 2 diabetes patients (AWARD-2) [J]. *Diabetologia*, 2014, 57 (Suppl 1): A38.
- [14] Umpierrez G, Tofe PS, Perez MF, 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: 2 168.
- [15] Jendle J, Blonde L, Rosenstock J, et al. Better glycemic control and less weight gain with once-weekly dulaglutide vs. once-daily insulin glargine, both combined with pre-meal insulin lispro, in type 2 diabetes patients (AWARD-4)[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(Suppl 1): A42.
- [16] Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, et al. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5)[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37: 2 149.
- [17] Dungan KM, Povedano ST, 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: 1 349.
- [18] Lilly. *Trulicity (dulaglutide) instructions for use*[EB/OL]. [2015-03-28]. <http://pi.lilly.com/us/trulicity-lowdose-ai-ifu.pdf>.
- [19] Robinson LE, Holt TA, Rees K, et al. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2013, 3(1): 24.

(收稿日期:2015-04-02 修回日期:2015-10-10)

(编辑:陶婷婷)