

## · 指南与共识 ·

## GLP-1 受体激动剂临床应用专家指导意见



扫一扫下载指南原文

纪立农 邹大进 洪天配 陈璐璐 姬秋和 郭立新 李延兵 郭晓蕙 李红 石勇铨 李强 杜建玲  
杨刚毅 肖新华

doi:10.3969/j.issn.1006-6187.2018.05.001

胰升血糖素样肽 1 (GLP-1) 受体激动剂属于肠促胰岛素类药物,近年来在 T2DM 治疗领域得到了越来越广泛的应用。2005 年,国际上第一个 GLP-1 受体激动剂成功上市,其后 10 余年来,随着研发的不断深入和循证医学证据的逐渐积累,该类物质在 T2DM 治疗中的地位不断得到提升。美国、欧洲等多个糖尿病指南<sup>[1-2]</sup>均将 GLP-1 受体激动剂列为二线治疗选择,美国临床内分泌医师协会 (AACE) 联合美国内分泌学会 (ACE)<sup>[3]</sup> 共识声明中将 GLP-1 受体激动剂列为一线治疗选择之一。《中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)》<sup>[4]</sup> 也将其列入三联降糖治疗选择之一。目前,我国已上市的 GLP-1 受体激动剂包括艾塞那肽、利拉鲁肽、贝那鲁肽、司可那肽和艾塞那肽周制剂。为使我国临床医生及时、全面了解该类药物的最新临床证据,并在临床实践中更好地发挥该类药物的作用,我国部分临床专家在系统回顾 GLP-1 受体激动剂的临床证据和相关指南的基础上达成该类物质临床应用的共识并制定《GLP-1 受体激动剂临床应用专家指导意见》,对 GLP-1 受体激动剂的临床应用及相关证据进行全面介绍。

### 一、GLP-1 受体激动剂发展史及分类

肠促胰岛素 (Incretin) 是从肠道分泌的可刺激胰岛素分泌的物质的统称。1964 年,Elrick 等<sup>[5]</sup> 发现“肠促胰岛素效应”,即在相同的血糖变化水平下,与静脉注射葡萄糖相比,口服葡萄糖可引起更多的胰岛

素分泌。现已发现的人体内肠促胰岛素主要有葡萄糖依赖性胰岛素释放肽 (GIP) 和 GLP-1。GIP 在 T2DM 患者中水平正常或升高,对胰岛  $\beta$  细胞的促胰岛素分泌作用弱,其临床应用价值有限<sup>[6]</sup>。目前,临床上肠促胰岛素类药物均基于 GLP-1。1986 年,Drucker 等<sup>[7]</sup> 和 Orskov 等<sup>[8]</sup> 分别在对哺乳动物胰升血糖素原基因的克隆和序列测定过程中发现了 GLP-1。GLP-1 主要由回肠和结肠中的 L 细胞分泌,以葡萄糖浓度依赖性方式促进胰岛素分泌,参与机体血糖稳态调节<sup>[7]</sup>。1993 年,Nauck 等<sup>[9]</sup> 发现,予 T2DM 患者持续静脉输注外源性 GLP-1 可降低血糖。但天然 GLP-1 半衰期很短,仅为 1~2 min,被分泌到血液循环中后被二肽基肽酶 4 (DPP-4) 快速分解而失去促胰岛素分泌活性。为使 GLP-1 更好地应用于临床,药物研发人员对其结构进行修饰,在保留其与 GLP-1 受体结合并发挥生物学效应的同时使其不易被 DPP-4 快速降解,从而延长半衰期,增加活性 GLP-1 水平以达到药理浓度。此外,研究人员发现来自美洲毒蜥唾液中的多肽 Exendin-4 不但可以激动 GLP-1 受体,还对 DPP-4 的降解有抵抗作用。Exendin-4 也被开发为降糖药物,这类物质因仍可保持激活 GLP-1 受体的活性而被统称为 GLP-1 受体激动剂。为叙述方便,药用 GLP-1 在本文中属于 GLP-1 受体激动剂。

根据分子结构特点,GLP-1 受体激动剂可分为两大类:第一类是基于 exendin-4 结构,由人工合成

作者单位:100044 北京大学人民医院内分泌科(纪立农);第二军医大学附属长海医院内分泌科(邹大进);北京大学第三医院内分泌科(洪天配);华中科技大学同济医学院附属协和医院内分泌科(陈璐璐);第四军医大学附属西京医院内分泌科(姬秋和);卫生部北京医院内分泌科(郭立新);中山大学附属第一医院内分泌科(李延兵);北京大学第一医院内分泌科(郭晓蕙);浙江大学附属邵逸夫医院内分泌科(李红);上海长征医院内分泌科(石勇铨);哈尔滨医科大学附属第二医院内分泌科(李强);大连医科大学附属第一医院内分泌科(杜建玲);重庆医科大学附属第二医院内分泌科(杨刚毅);北京协和医院内分泌科(肖新华)

的艾塞那肽和利司那肽,其氨基酸序列与人 GLP-1 同源性较低;第二类基于天然人 GLP-1 结构,通过对人 GLP-1 分子结构局部修饰加工而成,与人 GLP-1 氨基酸序列同源性较高,如利拉鲁肽。目前,国内上市的贝那鲁肽为重组人 GLP-1 分子,与人 GLP-1 氨基酸序列完全相同。不同 GLP-1 受体激动剂的药代动力学和分子结构特点存在差异(附录

1)<sup>[10]</sup>。根据作用时间长短, GLP-1 受体激动剂分为短效和长效制剂两大类,短效制剂包括艾塞那肽、利司那肽、贝那鲁肽,长效制剂包括利拉鲁肽和艾塞那肽周制剂。

## 二、GLP-1 受体激动剂的临床应用方法

GLP-1 受体激动剂临床应用主要推荐意见总结见表 1。

表 1 各种 GLP-1 受体激动剂的临床应用要点和主要推荐意见

项目	艾塞那肽	利拉鲁肽	贝那鲁肽	利司那肽	艾塞那肽周制剂
降糖治疗应用时机	联合治疗				
用法用量	联合治疗				
用量	起始 5 $\mu$ g, 常规 10 $\mu$ g	起始 0.6 mg, 常规 1.2~1.8 mg	起始 0.1 mg, 常规 0.2 mg	起始 10 $\mu$ g, 常规 20 $\mu$ g	常规 2 mg
用法	2 次/d, 早餐和晚餐前 60 min 内皮下注射	1 次/d, 任意时间皮下注射	3 次/d, 餐前 5 min 皮下注射	每日任一餐前 60 min 内皮下注射	每周 1 次, 任意时间皮下注射
不良反应					
胃肠道反应	常见	常见	常见	常见	常见
低血糖	单独使用不增加低血糖风险				
特殊人群应用					
心血管高危人群	安全性尚未得到评价	保护作用在心血管疾病患者中优先使用	安全性尚未得到评价	安全	安全
超重/肥胖	有明显改善体重作用				
肾功能受损	肌酐清除率 < 30 ml/min 禁用	终末期肾病禁用	未知	肌酐清除率 < 30 ml/min 禁用	肌酐清除率 < 30 ml/min 禁用, 30~50 ml/min 慎用
肝功能受损	未知	重度肝功能受损者禁用	未知	肝功能受损者无需调整剂量	未知
胰腺炎病史	慎用				
严重胃肠道疾病	慎用				
甲状腺髓样癌病史或家族史	不推荐				

■ 推荐使用; ■ 谨慎使用; ■ 不推荐使用; ■ 中性作用, 安全; ■ 作用尚未评价

1. 适应证与使用时机: GLP-1 受体激动剂适用于成人 T2DM 患者, 该类药物在我国得到药监部门批准的适应证如下。

(1) 艾塞那肽: 适用于服用二甲双胍、磺脲类、TZDs、二甲双胍和磺脲类联用、二甲双胍和 TZDs 联用不能有效控制血糖的 T2DM 患者的辅助治疗

以改善血糖控制。

(2) 利拉鲁肽: 适用于成人 T2DM 患者控制血糖, 适用于单用二甲双胍或磺脲类药物最大可耐受剂量治疗后血糖仍控制不佳的 T2DM 患者, 与二甲双胍或磺脲类药物联合应用。

(3) 贝那鲁肽: 用于成人 T2DM 患者控制血糖,

适用于单用二甲双胍血糖控制不佳的患者。

(4) 利司那肽:适用于饮食控制和运动基础上接受二甲双胍单药或联合磺脲类药物治疗血糖控制不佳的成年 T2DM 患者。

(5) 艾塞那肽周制剂:用于改善 T2DM 患者的血糖控制,适用于单用二甲双胍、磺脲类及二甲双胍合用磺脲类血糖仍控制不佳的患者。

美国食品药品监督管理局(FDA)和欧洲药品管理局(EMA)均将 GLP-1 受体激动剂列为在口服降糖药物或基础胰岛素治疗效果不佳时联合治疗的选择(附录 2)。《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》将 GLP-1 受体激动剂列为可用于二线治疗的药物<sup>[4]</sup>。

综上所述,本专家指导建议,GLP-1 受体激动剂可作为单药或多种口服降糖药物及基础胰岛素治疗控制血糖效果不佳时的联合治疗药物。

2. 禁忌证:GLP-1 受体激动剂禁用于(1)对该类产品活性成分或任何其他辅料过敏者;(2)有甲状腺髓样癌(MTC)病史或家族史患者;(3) 2 型多发性内分泌肿瘤综合征(MEN2)患者。

3. 用法用量:GLP-1 受体激动剂皮下注射部位可选择大腿、腹部或上臂。

艾塞那肽起始剂量为 5  $\mu\text{g}$  每日 2 次,根据患者临床反应,在治疗 1 个月后剂量可增至 10  $\mu\text{g}$  每日 2 次;注射时间在早餐和晚餐前 60 min 内(或每天的 2 顿主餐前;给药间隔大约 6 h 或更长)。

利拉鲁肽起始剂量为 0.6 mg 每日 1 次;至少 1 周后,剂量应增至 1.2 mg;根据临床应答情况,为进一步改善降糖效果,可在至少 1 周后将剂量增至 1.8 mg。利拉鲁肽每日注射 1 次,可在任意时间注射,无需根据进餐时间给药,推荐于每天同一时间注射,建议选择每天最为方便的时间。在改变注射部位和时间时无需进行剂量调整。

贝那鲁肽起始剂量为每次 0.1 mg,每日 3 次,餐前 5 min 皮下注射。治疗 2 周后,剂量应增加至 0.2 mg,每日 3 次。

利司那肽起始剂量为 10  $\mu\text{g}$  每日 1 次,治疗第 15 天剂量增至 20  $\mu\text{g}$  每日 1 次;注射时间在每日任一餐前 60 min 内。

艾塞那肽周制剂剂量为 2 mg 每 7 d(每周)1 次;可在一天中任意时间注射,无需根据进餐时间给药。

#### 4. 常见不良反应及处理原则

(1) 胃肠道反应:GLP-1 受体激动剂最常见的

不良反应为胃肠道不适,包括恶心、呕吐、腹泻、腹痛、消化不良、食欲下降等。大多数胃肠道反应均为轻至中度,呈一过性,很少会导致治疗停止。在 GLP-1 受体激动剂治疗的开始阶段,胃肠道不良反应如恶心发生率可能较高,但其症状严重程度和发生频率通常会随治疗时间延长而减轻。胃肠道反应呈剂量依赖性,为减少胃肠道反应,可从小剂量起始,逐渐加量。在患者可耐受的情况下,尽量避免停药。

(2) 低血糖:GLP-1 受体激动剂单独使用不会导致低血糖,但与其他可导致低血糖的药物联合应用时,发生低血糖的风险增高。适当减少联用的可导致低血糖药物剂量可减少低血糖风险。在联合使用 GLP-1 受体激动剂与磺脲类药物或胰岛素时,应告知患者在高危作业如驾驶或操作机械时采取必要措施防止发生低血糖。

(3) 免疫原性:予艾塞那肽注射液治疗后患者可能会产生抗艾塞那肽抗体,少部分患者由于产生抗艾塞那肽抗体效价高可能会导致不能改善血糖控制。利拉鲁肽治疗患者中约 8.6% 产生抗体,抗体形成不导致疗效降低。在使用利司那肽的临床试验中观察到,24 周主要治疗期结束后,32.2% 患者抗体为阳性,76 周治疗期结束时,44.7% 患者抗体浓度高于定量下限,但无论抗体状态阴性或阳性,治疗后 HbA<sub>1c</sub> 较基线的变化均相似。

#### 5. 特殊人群

(1) 合并心血管疾病患者:糖尿病患者是心血管疾病的高危人群。对于合并包括冠心病、缺血性卒中及外周动脉疾病的动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的 T2DM 患者,在降糖治疗时更应关注药物的心血管安全性问题。在中国已上市的 GLP-1 受体激动剂中,利拉鲁肽被有关心血管结局研究(CVOT)<sup>[11]</sup>证实具有心血管获益。2016 年,加拿大糖尿病协会(CDA)<sup>[12]</sup>指南推荐利拉鲁肽用于合并心血管疾病的 T2DM 患者。2017 年 8 月 25 日,美国 FDA 批准利拉鲁肽用于合并心血管疾病的 T2DM 患者;2018 年美国糖尿病学会(ADA)指南<sup>[1]</sup>药物治疗路径推荐,对于生活方式联合二甲双胍单药治疗效果欠佳的患者,在二联治疗前应先进行 ASCVD 评估,对于合并 ASCVD 的 T2DM 患者,优先推荐已证实可降低主要心血管不良事件风险的药物(目前 GLP-1 受体激动剂中仅为利拉鲁肽)。我国近期发表的反映我国糖尿病及心血管专家治疗观点的《2 型糖尿病合并动脉粥样硬化性心血管疾病

患者降糖药物应用专家共识》<sup>[13]</sup>也建议对于血糖控制不佳的合并 ASCVD 的 T2DM 患者,在二甲双胍等标准治疗的基础上可考虑优先选择具有明确心血管获益证据的降糖药物治疗。

(2) 心力衰竭高危患者:LEADER<sup>[11]</sup>、ELIXA<sup>[14]</sup>和 EXSCEL<sup>[15]</sup>研究分别显示,在心血管高危的 T2DM 患者中,利拉鲁肽、利司那肽和艾塞那肽周制剂治疗不增加因心力衰竭住院风险。

(3) 合并超重/肥胖患者:GLP-1 受体激动剂可减轻体重和改善中心性肥胖<sup>[16]</sup>。

(4) 肾功能受损患者:艾塞那肽主要经肾小球滤过清除,在轻、中度肾功能损伤(肌酐清除率 30~80 ml/min)患者中清除率轻微下降,不需调整剂量;不推荐用于终末期肾病或严重肾功能不全(肌酐清除率<30 ml/min)的患者。利拉鲁肽不经肾脏代谢,轻、中、重度肾功能受损患者使用均无需调整剂量,但不推荐用于终末期肾病患者。在 LIRA-RENAL 研究<sup>[17]</sup>中,伴有中度肾损害的 T2DM 患者添加利拉鲁肽治疗 6 个月,血糖降低但低血糖风险无增加,且肾功能无恶化。利司那肽在轻度或中度肾功能损害患者中无需调整剂量,不推荐用于重度肾功能损害(肌酐清除率<30 ml/min)或终末期肾病患者。艾塞那肽周制剂在中度肾功能不全(肌酐清除率 30~50 ml/min)患者中慎用,禁用于重度肾功能不全(肌酐清除率<30 ml/min)的患者。

(5) 肝功能受损患者:艾塞那肽尚未在急性或慢性肝功能不全患者中进行药代动力学研究;根据利拉鲁肽 2018 年中国说明书,轻、中度肝功能受损的患者使用利拉鲁肽无需调整剂量,不推荐用于重度肝功能受损患者。有临床研究<sup>[18]</sup>显示利拉鲁肽可降低非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者肝脏脂肪含量,延缓甚至逆转 NAFLD 进展。利司那肽在肝功能损伤患者中无需调整剂量。艾塞那肽周制剂尚未在急性或慢性肝功能不全患者中进行药代动力学研究。

(6) 有胰腺炎病史的患者:已发表的前瞻性、随机分组的大型 GLP-1 受体激动剂的 CVOT 研究<sup>[11,14-15]</sup>数据显示,在标准治疗的基础上与安慰剂治疗相比,GLP-1 受体激动剂的使用不增加胰腺炎发生的风险。荟萃分析<sup>[19]</sup>也显示,与安慰剂治疗相比,应用 GLP-1 受体激动剂治疗不增加胰腺炎的发生风险。但因在该类药物临床使用的患者中曾观察到急性胰腺炎的发生,故出于安全性考虑,如果怀疑发生了胰腺炎,应立即停用该类药物;对确诊但未确

定由其他原因引起的胰腺炎,不推荐恢复使用该类药物。

(7) 有严重胃肠道疾病患者:GLP-1 受体激动剂有延缓胃排空的作用,可能加重严重胃肠道疾病,如炎症性肠病或胃轻瘫患者的胃肠道不适,因而在此类患者中应慎用。

(8) T1DM 或 DKA 患者:GLP-1 受体激动剂不可替代胰岛素,不适用于 T1DM 或 DKA 的治疗。

(9) 妊娠期、哺乳期妇女及儿童患者:因在妊娠期、哺乳期妇女及儿童中尚未获得 GLP-1 受体激动剂的安全性数据,目前不推荐该类药物治疗用于妊娠期和哺乳期妇女、以及 18 岁以下人群。

(10) 有 MTC 病史或家族史患者:GLP-1 受体激动剂在临床相关的药物剂量下可能导致啮齿类动物甲状腺 C 细胞肿瘤,但多项已发表的前瞻性、随机分组的大型 GLP-1 受体激动剂的 CVOT 研究<sup>[11,14-15]</sup>结果显示,在标准治疗的基础上与安慰剂治疗相比,GLP-1 受体激动剂的使用不增加 MTC 的发生风险。荟萃分析<sup>[19]</sup>也显示,与安慰剂治疗相比,应用 GLP-1 受体激动剂治疗不增加 MTC 的发生风险。但出于安全考虑,有 MTC 病史或家族史以及 MEN2 患者禁用 GLP-1 受体激动剂。

### 三、GLP-1 受体激动剂的临床证据

1. 降低血糖:以下引用的降低 HbA<sub>1c</sub> 的临床研究证据均系随机安慰剂对照临床试验或荟萃分析。

安慰剂对照研究<sup>[20-26]</sup>结果显示,艾塞那肽 10 μg 每日 2 次皮下注射 16~30 周显著降低 HbA<sub>1c</sub> 达 0.5~1.0%;一项基于安慰剂对照研究<sup>[27]</sup>的荟萃分析显示,艾塞那肽治疗降 HbA<sub>1c</sub> 达 0.82%。LEAD 系列研究<sup>[28-31]</sup>表明,利拉鲁肽 1.2 mg 或 1.8 mg 每日 1 次皮下注射 26 周可显著降低 HbA<sub>1c</sub> 达 1.0%~1.4%。一项基于安慰剂对照研究的荟萃分析<sup>[27]</sup>显示,利拉鲁肽治疗降 HbA<sub>1c</sub> 达 1.18%。GetGoal 系列研究<sup>[32]</sup>显示,利司那肽 20 μg 每日 1 次皮下注射 12~24 周可降低 HbA<sub>1c</sub> 0.3%~0.9%。一项基于安慰剂对照研究的荟萃分析<sup>[27]</sup>显示,利司那肽治疗降低 HbA<sub>1c</sub> 达 0.47%。DURATION 系列研究<sup>[33-34]</sup>显示,艾塞那肽周制剂 2 mg 每周 1 次皮下注射 28 周可降低 HbA<sub>1c</sub> 0.6%~0.7%。

GLP-1 受体激动剂与其他降糖药物疗效比较的临床证据:与磺脲类药物相比,GLP-1 受体激动剂(利拉鲁肽)降低 HbA<sub>1c</sub> 和体重效果更显著<sup>[29,35]</sup>;与 TZDs 相比,GLP-1 受体激动剂(艾塞那肽、利拉鲁肽、



艾塞那肽周制剂)降 HbA<sub>1c</sub> 疗效更优<sup>[28,36]</sup> 或相当<sup>[37-38]</sup>,降体重效果显著优于 TZDs<sup>[28,36-38]</sup>;与 DPP-4 抑制剂相比,GLP-1 受体激动剂(利拉鲁肽、艾塞那肽周制剂)降 HbA<sub>1c</sub> 及降体重效果更显著<sup>[36-37,39]</sup>;与甘精胰岛素相比,GLP-1 受体激动剂(艾塞那肽、利拉鲁肽、艾塞那肽周制剂)降 HbA<sub>1c</sub> 效果更优<sup>[31,40]</sup>或与甘精胰岛素相当<sup>[41-44]</sup>,降体重效果显著优于甘精胰岛素<sup>[31,40-44]</sup>。

2. 减轻体重:以下引用的降低体重的临床研究证据均为随机安慰剂对照临床试验。

安慰剂对照研究<sup>[20-26]</sup>结果显示,艾塞那肽 10 μg 每日 2 次皮下注射 16~30 周显著降低体重达 0.7~2.7 kg;一项基于安慰剂对照研究的荟萃分析<sup>[27]</sup>显示,艾塞那肽治疗降体重达 1.69 kg。LEAD 系列研究<sup>[28-31]</sup>表明,利拉鲁肽 1.2 mg 或 1.8 mg 每日 1 次皮下注射 26 周可显著降低体重达 0.1~2.6 kg。一项基于安慰剂对照研究的荟萃分析<sup>[27]</sup>显示,利拉鲁肽治疗降体重达 2.51 kg。GetGoal 系列研究<sup>[32]</sup>显示,利司那肽 20 μg 每日 1 次皮下注射 12~24 周可降低体重最高达 1.3 kg。一项基于安慰剂对照研究的荟萃分析<sup>[27]</sup>显示,利司那肽治疗降体重达 0.90 kg。

DURATION 系列研究<sup>[33-34]</sup>显示,艾塞那肽周制剂 2 mg 每周 1 次皮下注射 28 周可降低体重 1.2~1.5 kg。

3. 降低血压:GLP-1 受体激动剂有降压作用,且主要影响 SBP。一项汇总分析<sup>[45]</sup>纳入 6 项艾塞那肽随机对照研究,随访时间 24~52 周,结果显示艾塞那肽组 SBP 降低 2.2 mmHg,较安慰剂组降低 2.8 mmHg。对 LEAD 系列研究的汇总分析<sup>[46]</sup>显示,利拉鲁肽治疗 2 周即可使 T2DM 患者 SBP 降低 2.6~3.3 mmHg,并在治疗期间持续维持。一项 II 期临床试验<sup>[47]</sup>显示,利司那肽治疗 28 天可使 SBP 下降 2.0 mmHg。汇总分析<sup>[48]</sup>显示,艾塞那肽周制剂治疗 24~30 周可使 SBP 平均下降 2.8 mmHg。

4. 调节血脂:GLP-1 受体激动剂还可改善 T2DM 患者的血脂谱。在一项长达 3 年的研究<sup>[49]</sup>中,艾塞那肽治疗可显著降低 TG、TC 和 LDL-C 水平。一项为期 3 周的随机、双盲、交叉研究<sup>[50]</sup>显示,进食富含脂肪餐试验后,利拉鲁肽可显著降低 T2DM 患者餐后 TG 水平,且该作用独立于胃排空。LEAD 系列研究的荟萃分析<sup>[51]</sup>也显示,利拉鲁肽可显著降低 T2DM 患者 TC、TG、LDL-C 水平。一项前瞻性研究<sup>[52]</sup>显示,经过平均 3.8 个月的治疗后,

利司那肽可显著降低 T2DM 患者 TC、TG、LDL-C 水平。荟萃分析<sup>[48]</sup>显示,艾塞那肽周制剂治疗 24~30 周可显著降低 TC、TG、LDL-C 水平。

5. 心血管安全性和对心血管结局的影响:在国内已上市的 GLP-1 受体激动剂中,利司那肽、利拉鲁肽、艾塞那肽周制剂已通过心血管安全性研究证实了它们对心脑血管系统的安全性。此外,利拉鲁肽心血管结局研究<sup>[11]</sup>(LEADER 研究)还显示其对心血管系统有明显的保护作用。该研究显示,对于伴有心血管疾病或心血管危险因素的 T2DM 患者,在常规治疗基础上加用利拉鲁肽与添加安慰剂相比,可使 3 终点主要心血管终点事件(MACE,包括心血管死亡、非致死性心肌梗死或非致死性卒中)风险降低 13%( $P<0.001$ ),心血管死亡风险降低 22%( $P=0.007$ ),且不增加心力衰竭住院风险。利司那肽心血管结局研究(ELIXA 研究)<sup>[14]</sup>结果显示,在既往 180 d 内发生过急性冠脉事件的 T2DM 患者中,常规治疗联合利司那肽相较于联合安慰剂治疗的主要心血管不良事件(3 终点 MACE+ 因不稳定性心绞痛住院)相对风险为 1.02(非劣效性检验  $P<0.001$ ,优效性检验  $P=0.81$ ),不增加心力衰竭住院风险。艾塞那肽周制剂的心血管结局研究<sup>[15]</sup>(EXSC-CEL 研究)显示,对于伴或不伴心血管疾病的 T2DM 患者,在常规治疗基础上联合艾塞那肽周制剂较联合安慰剂的 3 终点 MACE 相对风险为 0.91(非劣效性检验  $P<0.001$ ,优效性检验  $P=0.06$ )。

GLP-1 受体激动剂的临床疗效结果见附录 3。

#### 四、GLP-1 受体激动剂的作用机制

GLP-1 受体激动剂通过与 GLP-1 受体结合来发挥作用,目前已知 GLP-1 受体广泛分布于全身多个器官或组织,除胰腺外还包括中枢神经系统、胃肠道、心血管系统、肝脏、脂肪组织、肌肉等,因此 GLP-1 受体激动剂具有多效性作用。

1. 降糖作用机制:GLP-1 受体激动剂可纠正 T2DM 的多重病理生理机制,从而发挥降糖作用,主要机制包括<sup>[53-54]</sup>(1)促进胰岛素生物合成和分泌,GLP-1 以葡萄糖浓度依赖性方式促进胰岛素释放,还可增加胰岛素合成;(2)抑制胰升血糖素分泌,GLP-1 可直接作用于胰岛 α 细胞或间接通过刺激分泌的胰岛素和生长抑素的旁路效应,以葡萄糖浓度依赖性方式抑制胰升血糖素释放;(3)保护 β 细胞,增加 β 细胞数量,GLP-1 可通过抑制 β 细胞凋亡、促进其增生、再生,从而维持 β 细胞稳态并促进其功能恢复;(4)减少肝糖输出,抑制肝脏葡萄糖生成。

(5)抑制食欲,增加饱腹感,从而减少热量摄入;(6)延缓胃排空和胃肠蠕动。

2. 减重作用机制:GLP-1 受体激动剂可通过中枢和外周机制来减轻体重,主要机制包括(1)抑制食欲,减少摄食,显著增加下丘脑弓状核饱食信号的水平,并抑制弓状核饥饿信号的增加,从而增加饱食感,减少热量摄入<sup>[55]</sup>;(2)增加能量消耗,促进内脏白色脂肪向棕色脂肪转化,并促进棕色脂肪产热<sup>[56]</sup>;(3)作用于胃肠道,延缓胃排空和胃肠蠕动,并减少五肽胃泌素刺激的胃酸分泌<sup>[57]</sup>。

3. 心血管保护机制:GLP-1 受体激动剂心血管保护作用的机制尚未被完全阐明,目前考虑可能是通过直接或间接机制发挥作用<sup>[58-59]</sup>(1)直接作用,包括抗炎、增加心肌葡萄糖摄取、改善缺血性损伤、改善左心室功能;改善血管内皮功能、增加血管舒张、抑制平滑肌增生;以及抑制血小板聚集等;(2)间接

作用,通过降低血糖、调节血脂、减轻体重和改善 IR 等来改善心血管危险因素。

### 五、总结和展望

GLP-1 受体激动剂是 T2DM 治疗领域的一类重要新型降糖药,在临床上应用越来越广泛,目前我国已上市艾塞那肽、利拉鲁肽、贝那鲁肽、利司那肽和艾塞那肽周制剂。该类药物降糖疗效可靠且安全,并具有减轻体重、降低收缩压、改善血脂谱等降糖外获益。CVOT 研究证实利拉鲁肽可为合并心血管疾病或具有心血管疾病高风险的 T2DM 患者带来明确心血管获益,为改善糖尿病患者心血管疾病发生的风险提供了新的治疗手段。临床医生应充分了解各种 GLP-1 受体激动剂的特点,在实践中合理规范应用,以使我国 T2DM 患者能从这类新型降糖药中获益。

附录 1 不同 GLP-1 受体激动剂药代动力学和分子结构特点

药物	作用时间	半衰期	给药频率	分子结构	与人 GLP-1 同源性(%)
艾塞那肽	短效	2.4 h	每日 2 次	exendin-4	53
贝那鲁肽	短效	11 min	每日 3 次	重组人 GLP-1	100
利司那肽	短效	2~5 h	每日 1 次	改良的 exendin-4	50
利拉鲁肽	长效	13 h	每日 1 次	改良的人 GLP-1	97
艾塞那肽周制剂	长效	2.4 h(缓释剂)	每周 1 次	exendin-4	53
Albiglutide	长效	4~5 d	每周 1 次	改良的人 GLP-1	97
Dulaglutide	长效	4.7 d	每周 1 次	改良的人 GLP-1	90
Semaglutide	长效	165 h	每周 1 次	改良的人 GLP-1	94

附录 2 各种 GLP-1 受体激动剂的 FDA/EMA 适应证

药品	FDA	EMA
艾塞那肽	用于 T2DM 患者,作为饮食和运动治疗的补充	用于 T2DM 患者,可联合: ■ 二甲双胍 ■ 磺脲类 ■ TZDs ■ 二甲双胍+磺脲类 ■ 二甲双胍+TZDs 基础胰岛素 ± 二甲双胍 ± 吡格列酮
利拉鲁肽	■ 用于 T2DM 患者,作为饮食和运动治疗的补充 ■ 用于 T2DM 合并确立的心血管疾病患者以减少心血管不良事件风险	用于 T2DM 患者: ■ 可作为二甲双胍不耐受或禁忌时的单药治疗 ■ 可与其他药物的联合治疗
利司那肽	用于 T2DM 患者,作为饮食和运动治疗的补充	用于 T2DM 患者,可联合: ■ 各种口服降糖药和/或基础胰岛素
艾塞那肽周制剂	用于 T2DM 患者,作为饮食和运动治疗的补充	用于 T2DM 患者,可联合: ■ 包括基础胰岛素在内的其他降糖药物

附录 3 GLP-1 受体激动剂的临床疗效

药物	降低 HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>*</sup>	降低 HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>#</sup>	降低体重 (kg) <sup>*</sup>	降低体重 (kg) <sup>#</sup>	降低 SBP (mmHg)	调节血脂	心血管结局
艾塞那肽	0.5~1.0	0.82	0.7~2.7	1.69	2.2	降低 TC、TG、LDL-C	NA
利拉鲁肽	1.0~1.4	1.18	0.1~2.6	2.51	2.6~3.3	降低 TC、TG、LDL-C	获益
利司那肽	0.3~0.9	0.47	0~1.3	0.90	2.0	降低 TC、TG、LDL-C	中性
艾塞那肽周制剂	0.6~0.7	NA	1.2~1.5	NA	2.8	降低 TC、TG、LDL-C	中性

\* 安慰剂对照研究结果; # 基于安慰剂对照研究的荟萃分析结果; NA: 不适用

参 考 文 献

[1] American Diabetes Association 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment; Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*, 2018, 41(Suppl 1):S73-S85.

[2] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: A patient-centered approach; update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 2015, 38:140-149.

[3] Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2018 Executive Summary. *Endocr Pract*, 2018, 24:91-120.

[4] 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). *中华糖尿病杂志*, 2018, 10:4-67.

[5] Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ, et al. Plasma Insulin Response to Oral and Intravenous Glucose Administration. *J Clin Endocrinol Metab*, 1964, 24:1076-1082.

[6] Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, et al. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*, 1986, 29:46-52.

[7] Drucker DJ, Mojsov S, Habener JF. Cell-specific post-translational processing of proglucagon expressed from a metallothionein-glucagon fusion gene. *J Biol Chem*, 1986, 261:9637-9643.

[8] Orskov C, Holst JJ, Knuhtsen S, et al. Glucagon-like peptides GLP-1 and GLP-2, predicted products of the glucagon gene, are secreted separately from pig small intestine but not pancreas. *Endocrinology*, 1986, 119:1467-1475.

[9] Nauck MA, Kleine N, Orskov C, et al. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*, 1993, 36:741-744.

[10] Lovshin JA. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists: A Class Update for Treating Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes*, 2017, 41:524-535.

[11] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2016, 375:311-322.

[12] Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes; 2016 Interim Update. *Can J Diabetes*, 2016, 40:484-486.

[13] 洪天配, 母义明, 纪立农, 等. 2 型糖尿病合并动脉粥样硬化性心血管疾病患者降糖药物应用专家共识. *中国糖尿病杂志*, 2017, 25:481-492.

[14] Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*, 2015, 373:2247-2257.

[15] Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2017, 377:1228-1239.

[16] 中华医学会内分泌学分会. 中国 2 型糖尿病合并肥胖综合管理专家共识. *中华内分泌代谢杂志*, 2016, 32:623-627.

[17] Davies MJ, Bain SC, Atkin SL, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide Versus Placebo as Add-on to Glucose-Lowering Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment (LIRA-RENAL): A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*, 2016, 39:222-230.

[18] Petit JM, Cercueil JP, Loffroy R, et al. Effect of Liraglutide Therapy on Liver Fat Content in Patients With Inadequately Controlled Type 2 Diabetes; The Lira-NAFLD Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102:407-415.

[19] Bethel MA, Patel RA, Merrill P, et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6:105-113.

[20] Buse JB, Henry RR, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2004, 27:2628-2635.

[21] DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2005, 28:1092-1100.

[22] Moretto TJ, Milton DR, Ridge TD, et al. Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy over 24 weeks in antidiabetic drug-naïve patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther*, 2008, 30:1448-1460.

[23] Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in pa-

- tients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care*, 2005, 28:1083-1091.
- [24] Zinman B, Hoogwerf BJ, Durán García S, et al. The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: A randomized trial. *Ann Intern Med*, 2007, 146:477-485.
- [25] Apovian CM, Bergenstal RM, Cuddihy RM, et al. Effects of exenatide combined with lifestyle modification in patients with type 2 diabetes. *Am J Med*, 2010, 123:468 e9-17.
- [26] Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, et al. Use of twice-daily exenatide in Basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 2011, 154:103-112.
- [27] Cai X, Ji L, Chen Y, et al. Comparisons of weight changes between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors treatment and glucagon-like peptide-1 analogs treatment in type 2 diabetes patients: A meta-analysis. *J Diabetes Investig*, 2017, 8:510-517.
- [28] Marre M, Shaw J, Brändle M, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med*, 2009, 26:268-278.
- [29] Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes; the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care*, 2009, 32:84-90.
- [30] Zinman B, Gerich J, Buse JB, 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). *Diabetes Care*, 2009, 32:1224-1230.
- [31] Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, 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 randomised controlled trial. *Diabetologia*, 2009, 52:2046-2055.
- [32] Trujillo JM, Goldman J. Lixisenatide, a once-Daily prandial glucagon-like peptide-1 receptor agonist for the treatment of adults with type 2 diabetes. *Pharmacotherapy*, 2017, 37:927-943.
- [33] Frias JP, Guja C, Hardy E, et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): A 28 week, multi-centre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4:1004-1016.
- [34] Guja C, Frias JP, Somogyi A, et al. Effect of exenatide QW or placebo, both added to titrated insulin glargine, in uncontrolled type 2 diabetes; The DURATION-7 randomized study. *Diabetes Obes Metab*, 2018, Feb 23. doi:10.1111/dom.13266.
- [35] Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): A randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet*, 2009, 373:473-481.
- [36] Bergenstal RM, Wysham C, Macconell L, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. *Lancet*, 2010, 376:431-439.
- [37] Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes (DURATION-4): A 26-week double-blind study. *Diabetes Care*, 2012, 35:252-258.
- [38] DeFronzo RA, Triplitt C, Qu Y, et al. Effects of exenatide plus rosiglitazone on beta-cell function and insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes on metformin. *Diabetes Care*, 2010, 33:951-957.
- [39] Pratley RE, Nauck M, Bailey T, et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: A 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet*, 2010, 375:1447-1456.
- [40] Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): An open-label randomised trial. *Lancet*, 2010, 375:2234-2243.
- [41] Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2005, 143:559-569.
- [42] Barnett AH, Burger J, Johns D, et al. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: A multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial. *Clin Ther*, 2007, 29:2333-2348.
- [43] Bunck MC, Diamant M, Cornér A, et al. One-year treatment with exenatide improves beta-cell function, compared with insulin glargine, in metformin-treated type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care*, 2009, 32:762-768.
- [44] Davies MJ, Donnelly R, Barnett AH, et al. Exenatide compared with long-acting insulin to achieve glycaemic control with minimal weight gain in patients with type 2 diabetes: Results of the Helping Evaluate Exenatide in patients with diabetes compared with Long-Acting insulin (HEELA) study. *Diabetes Obes*



- Metab, 2009, 11: 1153-1162.
- [45] Okerson T, Yan P, Stonehouse A, et al. Effects of exenatide on systolic blood pressure in subjects with type 2 diabetes. *Am J Hypertens*, 2010, 23: 334-339.
- [46] Fonseca VA, Devries JH, Henry RR, et al. Reductions in systolic blood pressure with liraglutide in patients with type 2 diabetes: Insights from a patient-level pooled analysis of six randomized clinical trials. *J Diabetes Complications*, 2014, 28: 399-405.
- [47] Kapitzka C, Forst T, Coester HV, et al. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin. *Diabetes Obesity & Metabolism*, 2013, 15: 642-649.
- [48] Grimm M, Han J, Weaver C, et al. Efficacy, safety, and tolerability of exenatide once weekly in patients with type 2 diabetes mellitus: an integrated analysis of the DURATION trials. *Postgrad Med*, 2013, 25: 47-57.
- [49] Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, 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. *Curr Med Res Opin*, 2008, 4: 275-276.
- [50] Hermansen K, Bækdal TA, Düring M, et al. Liraglutide suppresses postprandial triglyceride and apolipoprotein B48 elevations after a fat-rich meal in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Diabetes Obesity Metab*, 2013, 5: 1040-1048.
- [51] Sun F, Wu S, Wang J, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on lipid profiles among type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Clin Ther*, 2015, 37: 225-241.
- [52] Roca-Rodríguez MM, Muros de Fuentes MT, Piédrola-Maroto G, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and obesity: Beyond glycaemic control. *Aten Primaria* 2017, 9: 294-299.
- [53] Meloni AR, DeYoung MB, Lowe C, et al. GLP-1 receptor activated insulin secretion from pancreatic  $\beta$ -cells: mechanism and glucose dependence. *Diabetes Obesity Metab*, 2013, 15: 15-27.
- [54] Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, Physiology, and Mechanisms of Incretin Hormone Action. *Cell Metab*, 2013, 7: 819-837.
- [55] Larsen PJ. Mechanisms behind GLP-1 induced weight loss. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, 2008, 8: S34-S41.
- [56] Beiroa D, Imbernon M, Gallego R, et al. GLP-1 agonism stimulates brown adipose tissue thermogenesis and browning through hypothalamic AMPK. *Diabetes*, 2014, 3: 3346-3358.
- [57] Nauck MA, Niedereichholz U, Ettl R, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am Journal Physiol*, 1997, 73 (5 Pt 1): E981-E988.
- [58] Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular actions of incretin-based therapies. *Circ Res*, 2014, 114: 1788-1803.
- [59] Drucker DJ. The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab*, 2016, 24: 15-30.

(收稿日期: 2018-05-21)

(本文编辑: 张婷婷)