

# GLP-1 的结构修饰策略与药物的研究进展

杨娜, 张拥军, 王为民\* (中国计量大学生命科学学院, 杭州 310018)

**摘要:** 胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 是由小肠内 L 细胞所分泌的一种肽类激素, 在临床上主要用于 2 型糖尿病及并发症的治疗, 具有降血糖、降血脂、减重和保护心血管系统等作用。天然的 GLP-1 在体内由于易被酶降解、被肾清除而导致其血浆半衰期仅 1~2 min, 限制了其在临床上的应用。通过对 GLP-1 进行一系列的结构修饰, 可以延长 GLP-1 类药物血浆半衰期而发挥治疗效果。自 2005 年 FDA 批准全球首个治疗糖尿病的 GLP-1 受体激动剂药物艾塞那肽后, 目前已有多种 GLP-1 受体激动剂相关药物上市, GLP-1 类药物从最初的双靶点发展到目前的双靶点甚至三靶点制剂, 有利于协同降糖和调节脂肪代谢, 极大地拓宽了该类药物的治疗领域。本文综述了 GLP-1 类药物的不同结构修饰策略对临床效果的影响, 以及已被批准 GLP-1 类药物的作用特点, 以期为未来新药研发提供参考。

**关键词:** GLP-1; 2 型糖尿病; 长效受体激动剂; 构效关系; 研究进展

中图分类号: R945 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2024)18-2547-09

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20242279

引用本文: 杨娜, 张拥军, 王为民. GLP-1 的结构修饰策略与药物的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(18): 2547-2555.

## Structural Modification Strategies and Drug Research Progress of GLP-1

YANG Na, ZHANG Yongjun, WANG Weimin\* (College of Life Sciences, China Jiliang University, Hangzhou 310018, China)

**ABSTRACT:** Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is a peptide hormone secreted by L cells in the small intestine. Clinically, it is primarily used for the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and its complications. It exhibits effects such as lowering blood glucose levels, reducing blood lipids, improving weight loss, and protecting the cardiovascular system. Due to the rapid degradation of GLP-1 by DPP-4 and clearance by the kidneys, exogenously administered GLP-1 has half-life of 1-2 min, which limits its clinical application. Through a series of structural modifications to GLP-1, the plasma half-life of GLP-1 analogs can be prolonged to exert therapeutic effects. The first GLP-1 receptor agonist (GLP-1 RA) was Exenatide, which was approved by the FDA in 2005 for the treatment of T2DM, and since that time, several GLP-1 RAs have been added to the drug class. GLP-1 analogs have developed from the initial single target to the current double target or even triple target preparations, which is conducive to coordinated blood sugar reduction and regulation of fat metabolism, and greatly broadens the therapeutic field of such drugs. This article mainly discusses the impact of different structural modification strategies of GLP-1 drugs on clinical efficacy, as well as the characteristics of approved GLP-1 drugs, in order to provide reference for future new drug development.

**KEYWORDS:** GLP-1; type 2 diabetes; long-acting receptor agonists; structure activity relationship; research progress

胰高血糖素样肽-1 (glucagon like peptide-1, GLP-1) 是由肠道 L 细胞在食物刺激下迅速分泌的一种肠促激素, 可结合并激活 GLP-1 受体 (glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R) 发挥作用。GLP-1R 广泛分布于胰岛细胞, 还存在于大脑、肺、胃肠道、肾脏、肝脏和心脏等身体其他部位<sup>[1]</sup>。GLP-1 受体激动剂 (GLP-1 receptor agonists, GLP-1RA) 和胰岛素是用于糖尿病治疗的 2 种主要药物, 各自具有独特的特点和优势。胰岛素直接补充体内胰岛素, 通过模拟正常生理状态下胰腺分泌的胰岛素情况来直接促进细胞对葡萄糖的摄取和利用, 强效控制血糖水平, 适用于各种糖尿病

类型, 且能够根据需要灵活调整剂量。然而, 胰岛素可能导致体质量增加, 并且低血糖风险相对较高。相较之下, GLP-1RA 通过模拟内源性 GLP-1 的作用, 刺激胰岛  $\beta$  细胞促进胰岛素的合成和分泌并提高敏感性, 同时抑制胰岛  $\alpha$  细胞释放胰高血糖素 (glucagon, GCG), 减少肝糖原分解, 降低血糖水平, 维持血糖稳态。GLP-1 还能延缓胃肠道排空, 增加饱腹感, 降低食欲, 有助于体质量控制, 具有减肥效果。天然的 GLP-1 释放入血后可迅速被多种内肽酶降解失去活性, 同时还会迅速被肾清除, 导致其血浆半衰期仅为 1~2 min。为了使 GLP-1 能够满足临床治疗需要, 研究人员对

作者简介: 杨娜, 女 E-mail: 1365418796@qq.com \*通信作者: 王为民, 男, 博士, 副教授 E-mail: wwm@cjlu.edu.cn

GLP-1 进行了一系列结构修饰, 以达到延长药物血浆半衰期、增强患者对药物的依从性等目的。GLP-1 类药物主要聚焦糖尿病代谢领域, 近年研究发现其覆盖减重、心血管、非酒精性脂肪肝炎等多种疾病的治疗<sup>[2]</sup>。

目前, 全球已上市了多款 GLP-1 受体激动剂, 见表 1。本文主要对已上市的 GLP-1 类药物的分子结构修饰策略和研究进展进行归纳总结, 试图探索其规律, 为进一步新药研发提供参考。

## 1 GLP-1 的基本特性

### 1.1 GLP-1 及相关激素的来源、结构与功能

1986 年, Drucker 等和 Orskov 等在克隆和测定哺乳动物胰高血糖素原基因的过程中分别发现了 GLP-1<sup>[3-4]</sup>。GLP-1 来自于前胰高血糖素原(preproglucagon) 基因, 该基因在胰腺的  $\alpha$  细胞、肠的 L 细胞及尾部脑干和下丘脑中的神经元中表达, 其翻译产物切除信号肽后为胰高血糖素原(proglucagon), 由 158 个氨基酸组成, 激素原转化酶(prohormone convertase, PC) 可以将胰高血糖素原切割为不同大小的肽段, 见图 1, 主要包括肠高血糖素相关胰多肽(Glicentin-related pancreatic polypeptide, GRPP)、胰高血糖素、胃泌酸调节素(oxyntomodulin, OXM)、GLP-1、胰高血糖素样肽-2(glucagon like peptide-2, GLP-2) 等<sup>[5-6]</sup>。这些激素在体内血糖水平调控和能量代谢中有着重要作用。

表 1 目前已上市的 GLP-1 类药物

Tab. 1 GLP-1 analogues available in the market

通用名	商品名	原研厂家	用法	FDA	NMPA	靶点	销售额/ $\times 10^6$ 美元	产品技术
Exenatide	Byetta	AstraZeneca	bid. sc	2005	2009	GLP-1	0.73(2022)	Total synthesis
	Bydureon(Microspheres)	AstraZeneca	qw. sc	2012	2018	GLP-1	1.63(2023)	
Beinaglutide	rh-YST	Benemac	tid. sc	/	2016	GLP-1	Undisclosed	Recombinant DNA technology
Lixisenatide	Lyxumia	Sanofi	qd. sc	2016	2017	GLP-1	Undisclosed	Total synthesis
Albiglutide	Tanzeum	GSK	qw. sc	2014	/	GLP-1	Delisted	Recombinant DNA technology
PEG- Loxenatide	Fulami	Hansoh	qw. sc	/	2019	GLP-1	0.58(2023)	Total synthesis
Liraglutide	Victoza	Novo Nordisk	qd. sc	2010	2011	GLP-1	12.97(H1 2024)	Recombinant DNA technology
Semaglutide	Ozempic(Diabetes)	Novo Nordisk	qw. sc	2017	2021	GLP-1	83.95(H1 2024)	Recombinant DNA technology
	Wegovy(Obesity)		qw. sc	2021	2024		31.15(H1 2024)	
	Rybelsus(Oral)		qd. po	2019	2024		16.19(H1 2024)	
Dulaglutide	Trulicity	Eli Lilly	qw. sc	2014	2019	GLP-1	27.02(H1 2024)	Recombinant DNA technology
Tirzepatide	Mounjaro(Diabetes)	Eli Lilly	qw. sc	2022	2024	GLP-1+GIP	48.97(H1 2024)	Total synthesis
	Zepbound(Obesity)		qw. sc	2023	2024		17.61(H1 2024)	

注: bid-每日2次; tid-每日3次; qd-每日1次; qw-每周1次; sc-皮下注射; po-口服; H1 2024-2024上半年。

Note: bid-bis in die(twice daily); tid-tid in die(three times a day); qd-quaque die(once a day); qw-quaque week(once a week); sc-subcutaneous(subcutaneous injection); po-per os(take orally); H1 2024-first half of 2024.

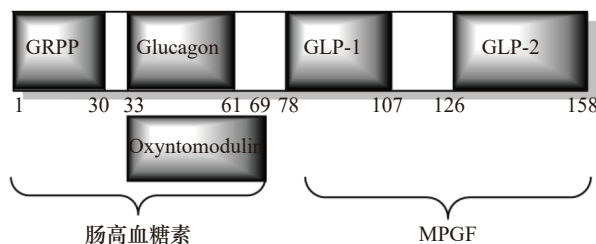


图 1 GLP-1 来源结构示意图

MPGF-胰高血糖素原片段。

Fig. 1 Schematic diagram of GLP-1 source structure

MPGF-Major Pro Glucagon Fragment.

在化学结构上, GLP-1 在人体内主要以 2 种生物活性形式存在, 一种是 30 个氨基酸构成的 GLP-1(7-36), 为 GLP-1 的酰胺化形式; 另一种则是在 C 末端增加了 Gly 残基延伸成 GLP-1(7-37), 由 31 个氨基酸组成。人体中大部分的 GLP-1 以 GLP-1(7-36) 的形式存在<sup>[7]</sup>。

除 GLP-1 外, 人体还分泌其他肠促多肽激素来控制血糖水平, 如葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP)、GCG、GLP-2、OXM 等, 它们与 GLP-1 在结构上均具有相似性, 见图 2。其中 OXM 是 GCG 基因转录后加工的产物, GCG 是由 29 个氨基酸组成的短肽, 在 GCG 氨基酸序列 C 末端延伸出一个 8 肽变为 OXM(图 1)。GCG 仅能激动胰高血糖素受体(glucagon receptor, GCGR) 产生抑制胰岛素分泌和升血糖的作用, 而 OXM 能同时激活 GLP-1R 和 GCGR, 发挥重要的生理作用, 包

GIP(1-42)	YAEGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQKGGKKNWVKHNITQ
GLP-1(7-36)	HAEGTFTSDVSSYLEGOAAKEFIAWLVKGR
GLP-1(7-37)	HAEGTFTSDVSSYLEGOAAKEFIAWLVKGRG
OXM	HSOGTFTSDYSKYLDSSRAODFVOWLMNTKINRNNIA
GCG	HSOGTFTSDYSKYLDSSRAODFVOWLMNT
GLP-2	HADGSFSDEMNTILDNLAAARDFINWLIOTKITD

**图 2** 肠促胰岛素的氨基酸序列结构比较  
红色-GLP-1 与 GIP 相同的氨基酸；蓝色-GLP-1 与 OXM、GCG 相同的氨基酸；下划线-GCG 与 OXM 相同的氨基酸。

**Fig. 2** Comparison of amino acid sequence structures of intestinal proinsulin

Red-GLP-1 had the same amino acid as GIP; Blue-GLP-1 had the same amino acids as OXM and GCG; Underline-amino acids that were the same as GCG and OXM.

括调控食欲、增加能量消耗、促进胰岛素释放及保护  $\beta$  细胞等<sup>[8-9]</sup>。GLP-2 则是一种对小肠生长具有促进作用，能够抑制细胞凋亡、促进胃排空，同时也能增加食欲的肽类激素<sup>[10]</sup>。

GLP-1 和 GIP 都属于肠促胰岛素，GIP 是肠道 K 细胞产生的含有 42 个氨基酸残基的多肽，两者都以葡萄糖依赖性方式刺激胰岛素的分泌而降低血糖<sup>[11]</sup>，但对 2 型糖尿病患者而言，GLP-1 比 GIP 具有更高的降糖活性，GIP 对胰岛素分泌具有双向调控作用<sup>[12]</sup>，因此针对 GLP-1 靶点的药物发展较 GIP 迅速。然而，近年研究发现，激动 GIP 受体可以增强 GLP-1 受体的活性<sup>[13]</sup>，GIP 的促胰岛素分泌作用能够随着 GLP-1RA 对血糖的控制逐渐恢复，且 GIP 能够间接增强 GLP-1 介导的中枢饱腹感<sup>[14]</sup>，减轻由 GLP-1 引起的恶心、呕吐等不良反应<sup>[15]</sup>。这些事实表明，GLP-1 与上述肠促激素联用产生的协同效应会比单一用药在血糖控制方面有更大的获益，能为相关代谢性疾病的药物研发提供新的思路<sup>[16]</sup>。

## 1.2 GLP-1 的代谢及其分子修饰策略

天然的 GLP-1 在体内的代谢主要经血浆中蛋白酶降解以及被肾脏所清除。GLP-1(7-36) 分泌后可迅速被内肽酶降解，主要是二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 特异性识别 N 末端第 8 位 Ala 残基(可表示为 Ala8, 下同)，准确切割 Ala8-Glu9 之间的肽键使 GLP-1 降解为 GLP-1(9-36)<sup>[17]</sup>；其次是中性内肽酶 24.11(Neutral Endopeptidase 24.11, NEP 24.11) 作用于 Asp15-Vall16、Ser18-Tyr19、Tyr19-Leu20、Glu27-Phe28、Phe28-Ile29 和 Trp31-Leu32 之间的肽键，对 GLP-1 的降解起次要作用<sup>[18]</sup>。在上述酶的作用下，GLP-1 的酶解产物丧失了与 GLP-1R 结合活性而失去降糖效果，导致天然的 GLP-1 在体内的血浆半衰期过短而无法适用于临床治疗。研究发现经结构改造后所获得的 GLP-1RA 能够克服上述缺陷，

在与 GLP-1 发挥相同的生理功能的同时延长了血浆半衰期，使其成为临床适用的药物。

通过对已上市药物构效关系的分析，总结出对 GLP-1 进行的分子结构修饰策略主要有以下 2 个方面：一方面，通过对酶切位点进行定点修饰，来对抗 DPP-4 的快速降解，包括氨基酸的替换、C 端的延伸、环化、糖链修饰等。另一方面，通过与白蛋白、Fc 片段、聚乙二醇(PEG) 和脂肪酸链偶联，增加药物相对分子质量，提高对白蛋白的亲合力，延缓肾脏消除速率，减少融合蛋白在细胞内被溶酶体降解，从而延长药物半衰期。

近年研究发现，对 GLP-1 中部肽段的氨基酸残基进行结构修饰可以使改造后的 GLP-1 同时兼顾 GIP、GLP-1、GCC 2 种或 3 种胃肠道激素的作用进而增强血糖和体质量的控制效果。例如已上市的 GLP-1、GIP 双受体激动剂替尔泊肽。

## 2 GLP-1 的分子结构修饰策略与临床效果

### 2.1 天然 GLP-1 的重组产品

贝那鲁肽(Beinaglutide) 是中国通过基因重组技术自主研发的降糖药，它是全球目前唯一一个完全人源的 GLP-1 药物，与人 GLP-1(7-36) 有 100% 同源性，半衰期约为 15 min，具有高亲和力和低免疫原性的特点。贝那鲁肽随餐给药，模拟了人体 GLP-1 的独特作用机制，更加符合正常人的生理节律。该药物于 2016 年被 NMPA 批准用于治疗 2 型糖尿病，于 2023 年被批准治疗超重或肥胖适应证。在 2 型糖尿病患者中[主要是肥胖和超重患者，平均身体质量指数(body mass index, BMI) 为 27.95 kg·m<sup>-2</sup>，糖化血红蛋白(HbA1c) 为 9.05%]，用贝那鲁肽治疗 3 个月后，HbA1c 水平从基线平均降低 2.87%，体质量平均减少 10.05 kg<sup>[19]</sup>。

### 2.2 N 端改造

1992 年，研究人员在毒蜥的唾液中发现了一种具有降糖活性的天然多肽物质，将其命名为

Exendin-4(促胰岛素分泌肽)<sup>[20]</sup>。由于其关键 N 末端残基和 GLP-1 具有高度相似性,亦被鉴定为是 GLP-1R 的有效激动剂,该多肽物质的发现为 GLP-1 的结构改造提供了线索。研究发现, GLP-1 中 N 末端部分的氨基酸残基 His7、Gly10、Phe12、Thr13 和 Asp15 以及 C 末端的 Phe28 和 Ile29 是影响 GLP-1 与 GLP-1R 结合很重要的位点<sup>[21]</sup>。由于在 GLP-1 分子中第 8 位 Ala 和第 9 位 Glu 之间的肽键是 GLP-1 主要降解酶 DPP-4 的靶标,在此处进行氨基酸的替换或突变能够提高 GLP-1 对 DPP-4 的抗性,显著延长其在血浆中的半衰期。2005 年首款获批上市的短效 GLP-1RA 艾塞那肽(Exenatide)为 Exendin-4 的人工合成品,是由 39 个氨基酸组成的肽。在结构上,艾塞那肽第 8 位的 Ala 被 Gly 取代,赋予了对抗 DPP-4 的切割能力,加之引入了 Exendin-4 C 端的 10 个氨基酸残基序列,延长了艾塞那肽的体内半衰期至 2~4 h,1 d 2 次皮下注射,且能显著减少 GLP-1 的肾脏清除,增加了药物的稳定性和抗降解性<sup>[22]</sup>。艾塞那肽(10 μg)单药治疗 30 周使患者 HbA1c 水平降低 0.78%(平均基线 HbA1c 为 8.2%,BMI ≥ 34.2 kg·m<sup>-2</sup>),能使 HbA1c 水平长期维持在正常值,体质量降低 2.8 kg,最常见的不良反应是恶心、呕吐,在联用胰岛素时会有低血糖事件发生<sup>[23]</sup>。由于艾塞那肽与天然的 GLP-1 仅有 53% 的同源性,且在给药初期 50% 的患者会出现明显不良反应,近年已逐渐被新的 GLP-1 类药物替代。

在 N 端 Ala8 位置进行修饰防止 DPP-4 降解是最常用的方法,除艾塞那肽外,这种结构修饰也应用于利西那肽、杜拉鲁肽、司美格鲁肽等。

### 2.3 C 端改造

为了更进一步延长 GLP-1 的半衰期,加强与血清白蛋白的结合,在 N 端改造的基础上,于 C 端也进行了一系列结构修饰。对 GLP-1 的 C 末端修饰主要可以归纳为以下几种方式:①在 C 末端进行氨基酸修饰,如利西拉肽;②偶联 Fc 序列,如杜拉鲁肽;③偶联白蛋白序列,如阿必鲁肽;④偶联 PEG 分子,如聚乙二醇洛塞那肽。

利西拉肽(Lixisenatide)是 Sanofi-Aventis 和 Zealand Pharma 公司联合开发的由 44 个氨基酸组成的多肽,其改造策略和艾塞那肽相似,是在 Exendin-4 结构的 C 端去掉了 38 位的 Pro,同时在 Ser 后增加了 6 个 Lys 残基的衍生物。这种变化稳定了该分子的结构,可防止在体内循环中的蛋

白降解,将半衰期延长至 2.7~4.3 h,只需每天注射 1 次即可。该药对餐后血糖的调控具有显著的剂量依赖特点<sup>[24]</sup>。与艾塞那肽相比,利西拉肽对 GLP-1R 的亲合力比艾塞那肽高 2.5 倍,利西拉肽(20 μg)单药治疗 24 周使患者 HbA1c 水平降低 0.80%,体质量降低 2.8 kg(平均基线 HbA1c 为 7.97%、体质量 94.5 kg)<sup>[25]</sup>。该药的疗效与艾塞那肽相似,胃肠道不良反应发生率最高达 26.1%,低血糖发生率 1.7%。

杜拉鲁肽(Dulaglutide)是美国 Lilly 公司研发上市的长效 GLP-1 激动药,于 2014 年经 FDA 批准上市,2019 年在中国上市。分子式为 C<sub>2646</sub>H<sub>4044</sub>N<sub>704</sub>O<sub>836</sub>S<sub>18</sub>,与天然 GLP-1 大约有 90% 的同源性。结构上将 GLP-1 的第 8 位 Ala 被 Gly 取代,第 22 位 Gly 被 Glu 取代,第 36 位 Arg 被 Gly 取代,减少 DPP-4 灭活,再将 C 端与人免疫球蛋白 IgG4-Fc 段的 N 端通过一个包含 16 个氨基酸的 linker 共价连接(图 3),并去掉 IgG4-Fc C 端的 Lys,以及将 IgG4-Fc 片段的第 234 位 Phe 被 Gly 取代、第 235 位 Leu 被 Ala 取代及第 288 位 Ser 被 Pro 取代<sup>[26]</sup>。这些氨基酸位点的修饰可进一步提高药物分子稳定性,杜拉鲁肽血浆半衰期长达 120 h,1 周用药 1 次,大幅提高患者的依从性。在 AWARD 系列研究发现,杜拉鲁肽(0.75 mg 和 1.5 mg)单药治疗 26 周使患者 HbA1c 水平降低 1.3%~1.5%(平均基线 HbA1c 为 8.1%),体质量从基线降低 1.3~2.3 kg(平均基线 BMI 介于 25~45 kg·m<sup>-2</sup>),疗效与利拉鲁肽相当,主要不良反应为恶心,多轻微且易恢复,低血糖发生率较低<sup>[27]</sup>。

阿必鲁肽(Albiglutide)由英国 Glaxo Smith Kline 公司研发,于 2014 年经 FDA 批准上市,分子式为 C<sub>3232</sub>H<sub>5032</sub>N<sub>864</sub>O<sub>979</sub>S<sub>41</sub>,从结构上看,阿必鲁肽是将 GLP-1 氨基酸序列的第 8 位 Ala 被 Gly 取代,再将 2 条经修饰后的 GLP-1 肽链串联,且与一个含有 585 个残基的重组人血清白蛋白连接形成融合蛋白(图 3),分子量增大可减缓肾消除,延长半衰期至 120 h,每周用药 1 次。阿必鲁肽(30 mg)单药治疗 16 周使患者 HbA1c 水平降低 0.87%(平均基线 HbA1c 为 8.0%,BMI 为 32.1 kg·m<sup>-2</sup>),体质量降低 1.1~1.7 kg,常见不良反应为恶心、呕吐、腹泻等胃肠道反应,不良反应发生率在 20%~30%<sup>[28]</sup>。尽管阿必鲁肽在临床试验中表现出

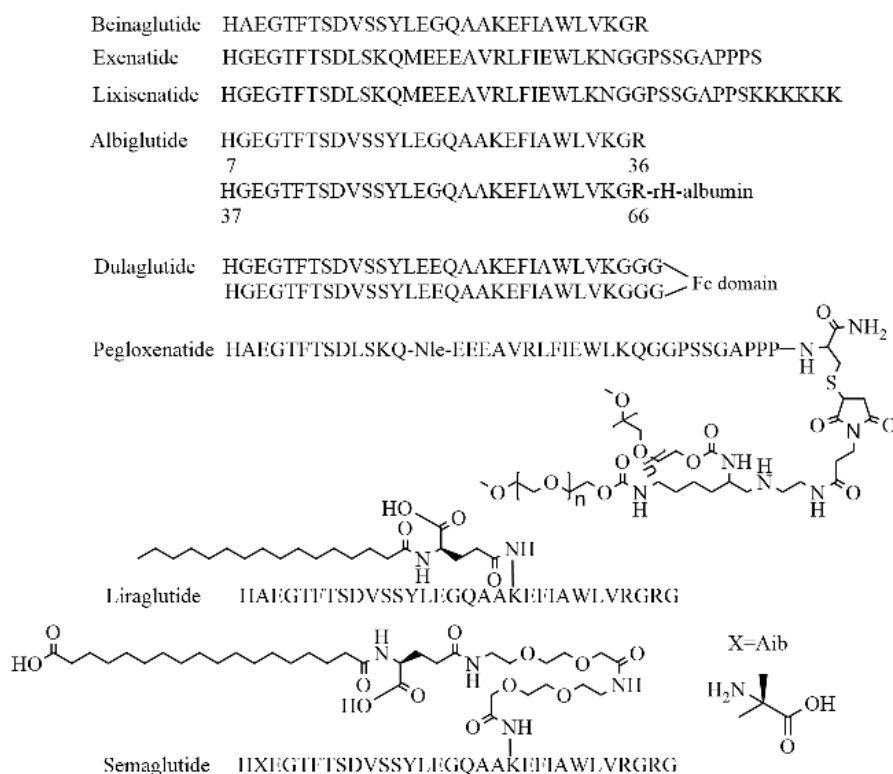


图3 药物结构示意图

Aib 是一种防止酶降解的非天然氨基酸。

Fig. 3 Schematic diagram of drug structure

Aib is a non natural amino acid that prevents enzyme degradation.

一定的疗效，但其效果不如其他 GLP-1RA 显著，且其药品说明书中列出的严重不良反应包括低血糖、胰腺炎、甲状腺 C 细胞肿瘤、过敏反应和肝功能异常等，尤其警告甲状腺 C 细胞肿瘤的风险。在 2017 年底，GSK 宣布停止对阿必鲁肽的进一步研发和销售，已正式将其退出医药市场。

聚乙二醇洛塞那肽是中国首个原研的 GLP-1RA 长效制剂，由豪森药业开发，于 2019 年上市。该药物结构是在艾塞那肽的基础上进行优化，将 Exendin-4 氨基酸序列的第 8 位 Gly 被 D-Ala 取代、第 20 位 Met 被 Nle 取代，第 34 位 Asn 被 Gln 取代，进一步提高了对 DPP-4 酶的抗性，再将 C 末端第 45 位 Ser 换成 Cys 并偶联分枝型聚乙二醇 (mPEG2-MAL)，增加分子体积，增强其稳定性，减少肾脏清除<sup>[29]</sup>。与艾塞那肽相比，聚乙二醇洛塞那肽通过氨基酸的改造和 PEG 的修饰，显著延长了血浆半衰期 (104~121 h)，给药频率 1 周 1 次。聚乙二醇洛塞那肽 (100 μg 或 200 μg) 单药治疗 24 周使患者 HbA1c 水平分别降低 1.02%、1.34%(平均基线 HbA1c 为 8.5%)，其最常见的不良反应是腹泻、恶心、呕吐等胃肠道反应<sup>[30]</sup>。

## 2.4 中部改造

对于 GLP-1 结构的改造都是在保留原有多肽主链生物活性的基础上，在特定位点的氨基酸残基上进行修饰。在中部 26 位氨基酸残基侧链加脂肪酸链修饰，能够延长血浆半衰期，代表药物有利拉鲁肽、司美格鲁肽等。且由于 GLP-1、GIP、GCG 在结构上的相似性，通过中部改造，还能增加 GLP-1 的多靶点效应。

利拉鲁肽 (Liraglutide) 是 Novo Nordisk 公司开发的于 2010 年经 FDA 批准上市的 GLP-1 类似物，它与天然的 GLP-1 有 97% 的同源性，分子结构的变化主要包括以下两点：一是第 34 位 Arg 被 Lys 取代，二是在 Lys26 上接入一个由 γ-Glu 介导的棕榈酸 C16 侧链<sup>[31]</sup>。经结构修饰后，增强了与血浆中的白蛋白可逆性结合的亲和力，对 DPP-4 具有更高的酶稳定性，不仅保留了 GLP-1 的全部活性，而且不良反应也显著减少，血浆半衰期达 12~14 h，每日注射 1 次。除应用于血糖控制外，利拉鲁肽通过抑制食欲、延迟胃排空发挥减重效果。在 LEADER 临床试验中，利拉鲁肽治疗组与安慰剂组相比，HbA1c 水平降低了 1.0%~

1.4%(平均 HbA1c 基线 8.2%, 治疗剂量 1.2、1.8 mg, 治疗 26 周), 体质量减轻了 4.7%~6.0%(体质量基线 105.7~105.8 kg, 治疗剂量 1.8、3.0 mg, 治疗 52 周)。于 2014 年和 2015 年被 FDA 和 EMA 批准用于肥胖或超重适应证。常见的不良反为恶心和呕吐, 联用传统降糖药时会出现低血糖事件, 其发生率和严重程度随着治疗的持续呈明显下降趋势<sup>[32-33]</sup>。

司美格鲁肽 (Semaglutide) 又名索马鲁肽, 是在利拉鲁肽的基础上研发的一种新的脂肪酸链修饰药物, 分子式为  $C_{187}H_{291}N_{45}O_{59}$ 。为了降低 DPP-4 的降解作用, 增加稳定性, 司美格鲁肽将第 8 位的 Ala 被非天然氨基酸 Aib 取代, 第 34 位 Lys 被 Arg 取代。并在 26 位 Lys 接上由  $\gamma$ -Glu-2 $\times$ OEG [ $\gamma$ -Glutamate-2 times Oligo(ethylene glycol)] 连接的 C18 二羧酸脂肪链, 以增加药物分子进入血液后与白蛋白的结合亲和力, 进一步减缓肾消除<sup>[34]</sup>, OEG 是由乙二醇单元组成的寡聚物,  $\gamma$ -Glu-2 $\times$ OEG 增强了药物的生物利用度、稳定性和靶向性。与利拉鲁肽相比, 司美格鲁肽具有更高的白蛋白亲和力和更长的血浆半衰期 (165 h), 每周皮下给药 1 次即可。司美格鲁肽利用度高、在组织中广泛代谢、用药过程也不受肝肾功能的影响, 整体安全性较好。在 SUSTAIN 临床试验中, 司美格鲁肽治疗组相比安慰剂组, HbA1c 水平分别降低了 1.1%、1.4%(平均 HbA1c 基线 8.7%, 治疗剂量 0.5、1.0 mg, 治疗 104 周), 降糖疗效均显著优于对照药物, 且低血糖发生率极低。除降糖作用外, 司美格鲁肽的减重作用在 GLP-1 类药物中具有显著的优势, 在肥胖或超重的糖尿病患者中 ( $BMI \geq 27 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ), 司美格鲁肽 (2.4 mg) 在 68 周的治疗后, 平均减重效果为 9.6%; 在非糖尿病的肥胖患者中, 司美格鲁肽平均减重效果为 15.0%<sup>[35-36]</sup>。2017 年, 司美格鲁肽注射液 (商品名: Ozempic) 获美国 FDA 批准上市, 2021 年在中国获批上市用于治疗 2 型糖尿病。于 2021 年 6 月 FDA 已批准将其用于减重治疗 (商品名: Wegovy), 2024 年 6 月 25 日获 NMPA 批准减肥适应证, 是全球首个且目前唯一用于长期体质量管理的 GLP-1RA 周制剂。

## 2.5 其他化学修饰方法

除了上述的修饰类型之外, 还有其他延长多肽药物在体内半衰期的修饰方法。

糖基化: 糖基化修饰指的是多肽上附加糖类的过程, 常见的糖基化方式包括 N-糖基化和 O-糖基化。N-糖基化是通过 Asn 将侧链的酰胺氮与糖结合, 而 O-糖基化则是将糖附加在多肽的 Ser 或 Thr 残基上的氧原子上。糖基化对蛋白质的折叠、稳定性和细胞定位非常重要, 并且在细胞识别和信号传导中起关键作用。多肽的糖基化修饰通过增加侧链的空间位阻, 参与受体的直接相互作用, 减缓 GLP-1 的降解, 提高多肽的稳定性。如杜拉鲁肽通过糖基化修饰, 只需每周注射 1 次, 大大提高患者的依从性。糖基化修饰即使在一级序列中距离某些蛋白酶切割位点较远的位置 (10~15 个氨基酸), 仍具有“远程稳定”的特性, 能够抑制 GLP-1 多肽水解。

环化: 在体内, 直链肽容易被氨肽酶和羧肽酶分别从肽链的 N 端、C 端切割降解, 因此, 与直链肽相比, 通过将肽链的端点或侧链连接起来进行环化修饰, 增加构象刚性, 使酶难以从环状结构的内侧切割, 从而有效提高多肽药物的稳定性, 延长血浆半衰期。

D-氨基酸取代: 用 D 型非天然氨基酸取代 L 型氨基酸可以提高 GLP-1 多肽对 DPP-4 蛋白酶的抵抗力, 从而延长其血浆半衰期, 如聚乙二醇洛塞那肽第 8 位氨基酸被 D-Ala 取代。司美格鲁肽将第 8 位氨基酸替换为非天然氨基酸 Aib, 但嵌入非天然氨基酸可能出现超敏反应。如 Roche 公司的 Taspoglutide 在临床试验中由于严重的胃肠道不良反应和过敏反应, 目前已被停止。

## 3 GLP-1 分子的氨基酸残基替代突变与多靶点活性

从 2005 年国际上第一个 GLP-1 受体激动剂上市以来, 长效化 GLP-1 药物凭借更佳的患者依从性以及巨大的市场效益, GLP-1 单一受体到多受体激动剂的发展已经越来越受到新药研发者的青睐。GLP-1、GIP、GCG 于人体内共同完成相应的受体激活, 调节糖、脂肪的代谢和平衡。根据近年的研究结果表明, 多个肠降血糖素受体激动剂联用具有协同的生理作用, 可以更好地控制血糖和减重。

由于 GLP-1 与 GIP 和 GCG 在分子结构上具有较高的同源性 (图 2), 目前研究发现, 对 GLP-1 多肽分子进行部分氨基酸残基替换突变, 可以使突变分子具有激活多个靶点的效果。2022 年 5 月

在美国批准上市的由 Lilly 公司开发的替尔泊肽 (Tirzepatide), 它是一款 GIP 和 GLP-1 双受体激动剂药物, 可通过双重作用机制激活参与血糖控制的激素受体, 增强降血糖的效果<sup>[37-38]</sup>。替尔泊肽由 39 个氨基酸构成, 其分子大小与 GLP-1 和 GIP 相似, 分子式为  $C_{225}H_{348}N_{48}O_{68}$ , 该药物尽可能地模拟天然 GIP 和 GLP-1 的序列组成, 起始氨基酸序列与 GIP 相同 (图 4), 保留了 9 个与 GIP 和 GLP-1 相同位置的相同氨基酸 (其中 7 个集中在 N 端), 同时保留了与 GIP 的 9 个同源氨基酸 (多数出现在 N 端) 和对应 GLP-1 中相同位置的 5 个氨基酸; C 端的 10 个氨基酸 Gly30 到 Ser39 与艾塞那肽的序列相同, 并且 C 末端被酰胺化; 此外, 有 3 处序列突变的位点, 分别是将第 8 位和第 19 位的氨基酸替换为 Aib, 嵌入非天然氨基酸避免了 DPP-4 酶的降解; 将 28 位 Phe 的苯基替换成 1-萘基, 旨在提高分子的代谢稳定性; 由  $\gamma$ -Glu-2 $\times$ OEG 介导的 C20 脂肪二酸附着在 26 位的 Lys 残基上, 促进其与血浆中白蛋白的疏水性结合, 延长药物半衰期至 116.7 h, 每周给药 1 次<sup>[39-41]</sup>。双靶点作用是该药物的创新亮点, 在肥胖或超重的糖尿病患者中 (平均 HbA1c 基线为 8.28%, 平均体质量 93.7 kg), 就基线至 40 周 HbA1c 水平的平均变化来看, 5.0 mg 剂量降低 2.01%, 10 mg 剂量降低 2.24%, 15 mg 剂量降低 2.30%, 替尔泊肽优于司美格鲁肽 (1.86%); 用 5.0、10.0、15.0 mg 剂量的替尔泊肽的体质量平均减少分别为 7.6、9.3、11.2 kg<sup>[42]</sup>。在非糖尿病的肥胖患者中 (平均基线体质量 104.8 kg), 替尔泊肽 (5.0、10.0、15.0 mg) 在 72 周的治疗后平均减重效

果分别为 15.0%、19.5%、20.9%<sup>[43]</sup>。该药物在血糖控制和体质量方面都有显著改善且没有增加低血糖风险。FDA 已批准其作为减肥药物上市, 是第一个也是目前唯一一个用于减肥的同时激活 2 种肠促胰岛素受体的治疗药物。2024 年 5 月 21 日, 经 NMPA 批准 Lilly 公司宣布替尔泊肽注射液在中国正式上市。

基于替尔泊肽良好的临床试验数据, 目前已有多款 GLP-1+GIP、GLP+GCG 双受体激动剂或 GLP-1+GIP+GCG 三受体激动剂的处于临床试验阶段。

据不完全统计, 尚未上市的 GLP-1 类双靶点产品包括国内企业石药集团和天境生物的 TG103, 博瑞生物的 BGM0504, 东阳光药业的 HEC88473, 盛迪医药的 HRS9531, 恒瑞医药的 SHR-1816, 豪森药业的 HS-20094, 华东医药的 SCO-094、DR10627 和 DR10628, 派格生物的 PB-718, 众生睿创的 RAY1225, 安进的 AMG13, 勃林格殷格翰 (中国) 的 Survodutide 等。国外企业 Viking Therapeutics 的 VK-2735, Carmot Therapeutics 的 CT-388, Novo Nordisk 的 CagriSema, AstraZeneca 的 Cotadutide, Hanmi 的 Efinopegdutide, Lilly 的 LY-3537031, Altimune 和 Spitfire Pharma 公司的 Pemvidutide 以及即将上市的 Lilly 和信达生物在研的 Mazdutide 等。尚未上市的 GLP-1 类三靶点产品有 Lilly 公司的 GLP-1、GIP、GCG 三靶点受体激动剂 Retatrutide 正处于 III 期临床研究中; 华东医药的同时靶向 GLP-1R、GCGR、FGFR1c+Klotho $\beta$ (FGF21R) 的长效三靶点激动剂 DR10624 目前已经获批进行 I 期临床试验; Hanmi 公司进入 II 期临床的 HM-15211 等。

#### 4 GLP-1 类药物的研究展望

近年来 GLP-1RA 市场药物的研发竞争相当激烈, 不但从单靶点发展到多靶点协同降糖, 研发给药方式也从注射给药向口服用药转变, 在提高患者对药物的依从性的同时, 为药物的临床应用提供更多的便捷。口服产品的难点在于 GLP-1 易被胃肠道中的各种消化酶降解以及短肽类药物在体内如何跨越胃肠道屏障, 目前国内外上市的口服肽类 GLP-RA 仅有 Novo Nordisk 公司的司美格鲁肽片<sup>[44]</sup>。该药运用 SNAC 技术 (SNAC, 即 N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸钠) 提高胃肠道上皮细胞膜的通透性, 促进司美格鲁肽的吸收, 阻止胃蛋白酶的降解<sup>[45]</sup>。该药物至少要在饭前

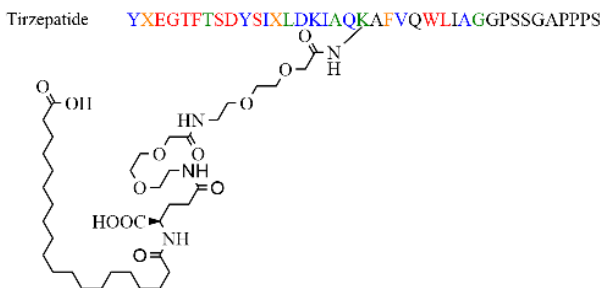


图 4 替尔泊肽结构示意图

红色-GIP 和 GLP-1 相同位置的氨基酸; 蓝色-与 GIP 的同源氨基酸; 绿色-与 GLP-1 的同源氨基酸; 黄色-三处序列突变的位点。

Fig. 4 Schematic diagram of the structure of Tirzepatide

Red represented amino acids at the same position as GIP and GLP-1, blue represented homologous amino acids with GIP, green represented homologous amino acids with GLP-1, and yellow represented three sequence mutation sites.

30 min 服用才能保证其药效且生物利用度远不及皮下注射的司美格鲁肽，因此肽类口服制剂的未来发展空间仍然巨大，现在已有口服小分子 GLP-1RA 在开展临床研究，目前进展最快的是 Lilly 和中外制药合作研发的 Orforglipron(LY3502970)。除从结构改造方面之外，还可以通过剂型改造延长药物的作用，通过皮下缓释来维持血药浓度，如微球技术。2017 年，中国首个 GLP-1RA 周制剂艾塞那肽微球（即缓释艾塞那肽）在大陆获批上市，其结构特点是将艾塞那肽活性成分用医用级聚丙交酯-乙交酯微球包埋，经物理混合后制成混悬液。该微球经过扩散和降解后释放艾塞那肽，从而缓慢地达到稳定的血药浓度<sup>[46]</sup>。相较于艾塞那肽每日 2 次来说，艾塞那肽微球可每周皮下注射 1 次，更能稳定控制患者整体血糖。给药频率大大降低的同时，也能提高生物利用度降低给药剂量。这种微球递送技术安全性高靶向性好，在递送多肽类药物方面极具市场潜力，但存在研发成本高昂、技术壁垒高、研发周期长等劣势，因此该项技术可发展的空间也是巨大的。

对于降糖市场和减肥市场，GLP-1 无疑是目前一颗确定的“明珠”，从首次研究 GLP-1 至今，存在多种不同的 GLP-1 受体激动剂。根据目前 GLP-1 类药物的研究结果，研发超过现有 GLP-1 类药物疗效的新型 GLP-1 类创新型新药，一方面，需要进一步提高不同肠促多肽激素与受体相互识别机理以及协同药理效应关系的理解，利用多靶点联用，开发新型小分子的激动剂是一种可能的途径；另一方面，可以通过研发新型的药物递送系统来进一步提高 GLP-1 的药效，减少不良反应的发生，这也是该类药物研发的一个重要方向。

## REFERENCES

[1] CAMPOS R V, LEE Y C, DRUCKER D J. Divergent tissue-specific and developmental expression of receptors for glucagon and glucagon-like peptide-1 in the mouse[J]. *Endocrinology*, 1994, 134(5): 2156-2164.

[2] ZENG Y T, WANG Y, ZHANG H L. Expert consensus in the clinical application of glucagon-like peptide-1 receptor agonist(GLP-1RA)[J]. *Pharm Today(今日药理学)*, 2024, 34(10): 721-735.

[3] DRUCKER D J, MOJSOV S, HABENER J F. Cell-specific post-translational processing of preproglucagon expressed from a metallothionein-glucagon fusion gene[J]. *J Biol Chem*, 1986, 261(21): 9637-9643.

[4] ØRSKOV C, HOLST J J, 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[J]. *Endocrinology*, 1986, 119(4): 1467-1475.

[5] MOJSOV S, HEINRICH G, WILSON I B, et al. Preproglucagon gene expression in pancreas and intestine diversifies at the level of post-translational processing[J]. *J Biol Chem*, 1986, 261(25): 11880-11889.

[6] ROUILLE Y, MARTIN S, STEINER D F. Differential processing of proglucagon by the subtilisin-like prohormone convertases PC2 and PC3 to generate either glucagon or glucagon-like peptide[J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(44): 26488-26496.

[7] ØRSKOV C, RABENHØJ 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): 535-539.

[8] KOSINSKI J R, HUBERT J, CARRINGTON P E, et al. The glucagon receptor is involved in mediating the body weight-lowering effects of oxyntomodulin[J]. *Obesity*, 2012, 20(8): 1566-1571.

[9] WYNNE K, FIELD B C, BLOOM S R. The mechanism of action for oxyntomodulin in the regulation of obesity[J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2010, 11(10): 1151-1157.

[10] JEPPESEN P B. Glucagon-like peptide-2: Update of the recent clinical trials[J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(2 Suppl 1): S127-S131.

[11] HOLST J J, ALBRECHTSEN N J W, ROSENKILDE M M, et al. Physiology of the incretin hormones, GIP and GLP-1-regulation of release and posttranslational modifications[J]. *Compr Physiol*, 2019, 9(4): 1339-1381.

[12] CHRISTENSEN M, VEDTOFTE L, HOLST J J, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide: A bifunctional glucose-dependent regulator of glucagon and insulin secretion in humans[J]. *Diabetes*, 2011, 60(12): 3103-3109.

[13] FRIAS J P, NAUCK M A, VAN J, et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: A randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2018, 392(10160): 2180-2193.

[14] ADRIAENSSENS A E, GRIBBLE F M, REIMANN F. The glucose-dependent insulinotropic polypeptide signaling axis in the central nervous system[J]. *Peptides*, 2020(125): 170194.

[15] BORNER T, GEISLER C E, FORTIN S M, et al. GIP receptor agonism attenuates GLP-1 receptor agonist-induced nausea and Emesis in preclinical models[J]. *Diabetes*, 2021, 70(11): 2545-2553.

[16] HEISE T. Novel drugs for diabetes therapy[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2022(274): 415-438.

[17] KIEFFER T J, MCINTOSH C H, PEDERSON R A. Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide 1 *in vitro* and *in vivo* by dipeptidyl peptidase IV[J]. *Endocrinology*, 1995, 136(8): 3585-3596.

[18] PLAMBOECK A, HOLST J J, CARR R D, et al. Neutral endopeptidase 24.11 and dipeptidyl peptidase IV are both mediators of the degradation of glucagon-like peptide 1 in the anaesthetised pig[J]. *Diabetologia*, 2005, 48(9): 1882-1890.

[19] 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.
- [20] ENG J, KLEINMAN W A, SINGH L, et al. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas[J]. *J Biol Chem*, 1992, 267(11): 7402-7405.
- [21] ADELHORST K, HEDEGAARD B B, KNUDSEN L B, et al. Structure-activity studies of glucagon-like peptide-1[J]. *J Biol Chem*, 1994, 269(9): 6275-6278.
- [22] SIMONSEN L, HOLST J J, MADSEN K, et al. The C-terminal extension of exendin-4 provides additional metabolic stability when added to GLP-1, while there is minimal effect of truncating exendin-4 in anaesthetized pigs[J]. *Regul Pept*, 2013(181): 17-21.
- [23] DEFRONZO R A, RATNER R E, 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[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(5): 1092-1100.
- [24] BECKER R H, STECHL J, STEINSTRÄESSER A, et al. Lixisenatide reduces postprandial hyperglycaemia via gastrostatic and insulinotropic effects[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2015, 31(6): 610-618.
- [25] ROSENSTOCK J, RACCAH D, KORÁNYI L, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: A 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X)[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(10): 2945-2951.
- [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] UMPIERREZ G, TOFÉ POVEDANO S, PÉREZ MANGHI 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.
- [28] ROSENSTOCK J, REUSCH J, BUSH M, et al. Potential of albiglutide, a long-acting 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.
- [29] WANG X D, XIU Z L, WEI N N, et al. A preparation method of polyethylene glycol losenside based on reaction dynamics: China, CN109929025A[P]. 2019-06-25.
- [30] SHUAI Y, YANG G Y, ZHANG Q, et al. Efficacy and safety of polyethylene glycol loxenate monotherapy in type 2 diabetes patients: A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3a clinical trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(1): 116-124.
- [31] MADSEN K, KNUDSEN L B, AGERSOE H, et al. Structure-activity and protraction relationship of long-acting glucagon-like peptide-1 derivatives: Importance of fatty acid length, polarity, and bulkiness[J]. *J Med Chem*, 2007, 50(24): 6126-6132.
- [32] DAVIES M J, BERGENSTAL R, BODE B, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: The SCALE diabetes randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2015, 314(7): 687-699.
- [33] 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.
- [34] KNUDSEN L B, LAU J. The discovery and development of liraglutide and semaglutide[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019(10): 155.
- [35] WILDING J P H, BATTERHAM R L, CALANNA S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(11): 989-1002.
- [36] DAVIES M, FÆRCH L, JEPPESEN O K, et al. Semaglutide 2.4 Mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2021, 397(10278): 971-984.
- [37] ROSENSTOCK J, WYSHAM C, FRÍAS J P, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): A double-blind, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2021, 398(10295): 143-155.
- [38] EL K, DOUROS J D, WILLARD F S, et al. The incretin co-agonist tirzepatide requires GIPR for hormone secretion from human islets[J]. *Nat Metab*, 2023, 5(6): 945-954.
- [39] COSKUN T, SLOOP K W, LOGHIN C, et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept[J]. *Mol Metab*, 2018(18): 3-14.
- [40] NAUCK M A, D'ALESSIO D A. Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regrading glycaemic control and body weight reduction[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1): 169.
- [41] SYED Y Y. Tirzepatide: First approval[J]. *Drugs*, 2022, 82(11): 1213-1220.
- [42] FRÍAS J P, DAVIES M J, ROSENSTOCK J, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(6): 503-515.
- [43] JASTREBOFF A M, ARONNE L J, AHMAD N N, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(3): 205-216.
- [44] BUI V, NEUMILLER J J. Oral semaglutide[J]. *Clin Diabetes*, 2018, 36(4): 327-329.
- [45] TWAROG C, FATTAH S, HEADE J, et al. Intestinal permeation enhancers for oral delivery of macromolecules: A comparison between salcaprozate sodium (SNAC) and sodium caprate (C<sub>10</sub>)[J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(2): 78.
- [46] DEYOUNG M B, MACCONELL L, SARIN V, et al. Encapsulation of exenatide in poly-(D, L-lactide-co-glycolide) microspheres produced an investigational long-acting once-weekly formulation for type 2 diabetes[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2011, 13(11): 1145-1154.

收稿日期: 2024-08-06

(本文责编: 沈倩)