

胰高血糖素样肽1及其类似物治疗2型糖尿病的研究进展[△]

骆海燕^{1*}, 谭婉琰², 张亚楠², 洪厚胜^{1,3#} (1.南京工业大学生物与制药工程学院, 南京 211816; 2.上海凯茂生物医药有限公司, 上海 201500; 3.南京汇科生物工程设备有限公司, 南京 210009)

中图分类号 R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)23-3290-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.23.34

摘要 目的:了解胰高血糖素样肽1(GLP-1)及其类似物治疗2型糖尿病的研究进展,为2型糖尿病的药物治提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,就GLP-1及其类似物治疗2型糖尿病的研究进行归纳和总结。结果与结论:GLP-1类似物在2型糖尿病的治疗中使用广泛,其能促进葡萄糖依赖的胰岛素分泌,抑制胰高血糖素的合成,有效改善血糖水平。同时,GLP-1类似物还能够抑制机体餐后胃排空,减少热量摄入,减轻患者体质量。现有的GLP-1类似物中,艾塞那肽降血糖效果明显,患者依从性差,且存在恶心呕吐等不良反应;利拉鲁肽能很好地控制血糖,但存在胃肠道反应;阿必鲁肽降糖效果不及利拉鲁肽;度拉糖肽疗效与利拉鲁肽相当,是最具潜力的2型糖尿病治疗药物;利司那肽在美国还未被批准上市,但具有较好的临床应用前景。

关键词 2型糖尿病;胰高血糖素样肽1;降血糖;胰岛素

随着人们生活水平提升、生活方式改变和人口老龄化进程加速,全球糖尿病患者的数量急剧增加。据国际糖尿病联盟统计,2015年全球糖尿病患者数已达4.15亿,我国糖尿病患者人数占全球的1/3^[1]。糖尿病种类很多,主要包括1型糖尿病和2型糖尿病,其中2型糖尿病发病率高,占糖尿病患者总数的90%~95%^[2-3]。2型糖尿病属于胰岛素非依赖型糖尿病,其发病机制主要为胰岛B细胞功能下降和胰岛素抵抗,胰岛B细胞数量减少是胰岛功能紊乱的主要原因^[4]。临床常用的糖尿病治疗药物为胰岛素、二甲双胍和胰高血糖素样肽(GLP)类似物等。GLP-1具有促进胰岛素分泌的作用,2型糖尿病患者体内GLP-1作用缺陷而引起的胰岛B细胞功能障碍可能是导致其发病的主要原因^[5-6]。笔者查阅近年来国内外相关文献,就GLP-1及其类似物治疗2型糖尿病的研究进行归纳和总结,以期对2型糖尿病的药物治提供参考。

1 GLP-1及其受体

1.1 GLP-1

肠促胰岛素效应指的是口服葡萄糖比静脉注射葡萄糖触发的胰岛素分泌反应更强烈,由于摄食刺激了胃和肠道,使其分泌肠促胰岛素^[7]。肠-胰岛轴假说进一步确定了肠促胰岛素和胰岛之间的关系。随着基因工程和分子生物学的发展,人们了解到肠促胰岛素是由摄食刺激肠道分泌的一种能够促进胰岛素分泌,并降低血液中葡萄糖浓度的肠源性激素。Drucker DJ等^[8]在分析胰高血糖素原基因序列的过程中偶然发现了GLP-1,从而

开创了糖尿病治疗的新篇章。GLP-1由胰高血糖素原基因表达,是一种由36个氨基酸组成的肠肽类激素,主要由十二指肠、结肠、回肠末端和直肠黏膜L细胞分泌。GLP-1的活性形式有GLP-1(7-37)和经酶解去掉N端6肽和C端酰胺化后的GLP-1(7-36),其中约80%的循环活性来自GLP-1(7-36)酰胺。GLP-1的分泌受食物、内分泌和神经系统等多种因素影响,并通过与其受体结合发挥作用。

1.2 GLP-1受体

GLP-1受体是G蛋白偶联受体超家族中的一员,主要分布于胰岛B细胞、心、胃窦、幽门窦、血管平滑肌、迷走神经后根神经节和肠道神经元^[9]。GLP-1受体能被降血糖因子激活,促进前胰岛素基因转录和胰岛素分泌^[10]。GLP-1受体作用机制复杂,受多种内/外源多肽调节,引起下游多条信号通路级联激活。GLP-1受体的基因多态性报道较多,非同义单核苷酸多态性(SNP)基因(rs6923761和rs10305420)与肥胖有关^[11]。在部分基于GLP-1受体的糖尿病药物的治疗过程中,存在较大个体性差异,这可能与GLP-1受体的基因多态性密切相关。

2 GLP-1类似物

天然的GLP-1易被二肽基肽酶4(DPP-4)降解,其有效半衰期仅为2~5 min,阻碍了其发展成为糖尿病新型药物的可行性。20世纪90年代初,研究者在希拉巨蜥的唾液中发现了一种新的多肽激素,该激素与人类胃肠道激素相似,不但能够降低机体的血糖浓度,对损伤的胰岛B细胞也有一定的修复作用,且其半衰期长达9.57 h,为长效GLP-1类似物的研发提供了可能。

2.1 艾塞那肽(Exenatide)

由Amylin和Lilly两家公司联合研发的Exenatide(商品名Byetta)于2005年4月获得美国FAD批准上市,成为首个新型GLP-1受体激动药。Buse JB等^[12]的研究

[△] 基金项目:国家863计划项目(No.2012AA021201)

* 硕士。研究方向:动物细胞培养。电话:025-58139380。E-mail:18260038159@163.com

通信作者:教授,博士。研究方向:生物过程及生化反应设备。电话:025-58139380。E-mail:hhs@njtech.edu.cn

纳入974例给予Exenatide的2型糖尿病患者进行了长达2年的临床跟踪调查,对患者的空腹血浆葡萄糖水平(FPG)、胰岛B细胞分泌功能(HOMA-B)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、体质量和胰岛素敏感性指数(HOMA-S)等指标作影响分析。其中,患者在治疗后第12周的FPG、HbA_{1c}和体质量分别下降(25.1±2.4) mg/L、(1.1±0.1)%和(4.7±0.3)%,HOMA-B和HOMA-S也有明显改善。可见,Exenatide能明显改善2型糖尿病患者血糖水平,保护胰岛细胞功能,并且伴随着继发性的体质量减轻。然而,每日2次注射给药使得患者对Exenatide的依从性较差,并且50%患者在给药初期出现恶心呕吐等不良反应,故其药品的安全性评估还需进一步追踪^[13]。

2.2 利拉鲁肽(Liraglutide)

Liraglutide(商品名Victoza)作为新一代的GLP-1类似物降血糖药物,在第44届欧洲糖尿病研究协会年会上面世,并于2009年获批准上市。Liraglutide相对分子量为3751,由GLP-1(7-37)链上第26位的赖氨酸(Lys)上连接1个经十六烷酸修饰的谷氨酰胺和第34位的Lys替换为精氨酸(Arg)所构成^[14]。该修饰使Liraglutide与白蛋白间的亲和力增强,使其较难被DPP-4降解,同时降低了肾清除率,使其生物半衰期延长至11~15 h,给药频率可减少至每日1次。

临床研究表明,对二甲双胍治疗效果欠佳的2型糖尿病患者而言,葡萄糖浓度依赖型降糖药Liraglutide能显著降低患者的HbA_{1c},改善胰岛B细胞功能,更好地控制血糖水平,降低低血糖事件的发生率;在促进胰高血糖素分泌的同时,还可减缓胃排空速率,增加患者的饱腹感^[15]。胃肠道反应是Liraglutide治疗过程中常见的不良反应,通常在治疗开始的第1周出现,其发生率和严重程度随治疗的持续进行有明显下降/缓解^[16]。相关动物实验显示,Liraglutide有可能导致患甲状腺C细胞瘤的风险,虽然这种现象尚未在人体试验中发现,但仍不推荐也不适于有髓性甲状腺癌或多发性内分泌瘤家族史的2型糖尿病患者使用^[17]。

2.3 阿必鲁肽(Albiglutide)

Albiglutide(商品名Eperzan)是英国Glaxo Smith Kline公司研发的一类GLP-1类似物,该药于2014年在欧洲上市。从结构上看,Albiglutide为GLP-1(7-36)链上第8位丙氨酸(Ala)被甘氨酸(Gly)取代,用2条修饰后的肽链与1个含有585个残基的血清白蛋白融合,使药物的半衰期延长至1周^[18]。但是,Albiglutide可能存在导致局部皮肤反应、上呼吸道感染和心血管等疾病的风险,且降糖效果也不及Liraglutide,因而其应用前景不容乐观。

2.4 度拉糖肽(Dulaglutide)

Dulaglutide(商品名Trulicity)是由美国Lilly公司研发的一类每周1次注射给药的GLP-1类似物,于2014年获美国FDA批准上市。Dulaglutide由2个GLP-1(7-37)C端与人体抗体重链段免疫球蛋白(Ig)G4-Fc可结晶蛋白片段N端通过小肽分子链连接而得,并进行特定的氨

基酸位点修饰,包括将GLP-1(7-37)的第36位Arg替换成Gly,Fc片段的第234位苯丙氨酸(Phe)、第235位亮氨酸(Leu)和第288位丝氨酸(Ser)分别替换成Gly、Ala和脯氨酸(Pro),并去掉FcC端的Lys^[19]。研究表明,Dulaglutide能够显著降低2型糖尿病患者的血糖浓度,是首个疗效上能与Liraglutide媲美的大分子GLP-1类似物。其控制血糖的效果明显优于目前广泛使用的二甲双胍类降糖药,成为最具潜力的2型糖尿病药物。同时,Dulaglutide能有效控制2型糖尿病患者的体质量,患者依从性较好,主要不良反应为恶心^[20]。

2.5 利司那肽(Lixisenatide)

Lixisenatide(商品名Lyxumia)由Sanofi Aventis和Zealand公司共同研发,并于2013年相继获欧洲、日本和美国批准上市。从结构上看,Lixisenatide是将Exendin-4第38位的Pro去除,并在后一位的Ser上连接6个Lys。修饰后的Lixisenatide半衰期较Exenatide延长,可每日1次皮下注射。在一项纳入361例2型糖尿病患者、为期12周的研究中,Lixisenatide组患者的HbA_{1c}达标率远高于其他单药治疗组,且患者对该药具有较好的耐受性^[21]。Lixisenatide与Exenatide的低血糖发生率相当,分别为2.5%和7.9%;两者的不良反应发生率和疗效相似;但Lixisenatide具有更高的安全性,无增加心血管疾病的风险^[21-22]。Lixisenatide在美国还未批准上市前,其在欧洲的销售额已达到900万欧元,临床应用前景较好^[22]。

3 GLP-1降血糖作用机制

3.1 GLP-1促进胰岛素基因的转录和表达

GLP-1可以促进胰岛素基因的转录,同时增强信使RNA(mRNA)的稳定性。GLP-1可以和胰岛B细胞膜表面的GLP-1受体结合,促使G蛋白的 α 亚基从异三聚体中解离出来,激活腺苷酸环化酶催化环腺苷酸(cAMP)合成,从而激活体内的蛋白激酶A(PKA)。被激活的PKA能够刺激胰岛B细胞内的脂肪酸释放,导致胞内pH下降,促使脂肪酸氧化。该反应与糖代谢信号具有协同作用,通过活化T细胞核因子(NFAT)促进胰岛素转录和表达^[23]。

3.2 GLP-1促进葡萄糖依赖性胰岛素的分泌

GLP-1是肠促胰岛素中作用较强的一类激素,主要通过2种途径促进胰岛素分泌:(1)糖代谢信号协同激素信号,使得胰岛B细胞膜电下降,引起钾离子通道关闭和钙离子通道打开。而GLP-1与G蛋白偶联受体结合后,使得三磷酸腺苷(ATP)转化成环磷酸腺苷(cAMP),激活PKA,一方面增加离子通道活性和钙离子内流,另一方面活化的PKA刺激内质网钙离子的释放,导致胞内钙离子浓度增加,促进含胰岛素原囊泡的胞吐作用,使胰岛素分泌增加^[24]。(2)GLP-1通过激活胰岛B细胞上迷走神经长反射和葡萄糖感受器发挥作用,实现胰岛素的分泌^[25]。上述途径均具有葡萄糖浓度依赖性,并且当血糖低于3.6 mmol/L时,GLP-1促进胰岛素分泌的作用便会消失。

3.3 GLP-1抑制胰高血糖素的分泌

研究表明, GLP-1能够抑制胰岛A细胞中胰高血糖素的分泌, 并且该反应也具有葡萄糖依赖性^[26]。由于胰岛A细胞膜表面并没有GLP-1受体, 可以推断GLP-1抑制胰高血糖素的分泌不是直接通过受体途径, 可能存在某种间接途径。GLP-1抑制胰高血糖素分泌的作用机制尚不清楚, 仍需进一步的研究和探索。

3.4 GLP-1促进胰岛B细胞的增殖和分化

GLP-1在胰岛B细胞有丝分裂过程中起着至关重要的作用, 能够诱导胰岛B细胞增殖和分化^[27]。研究表明, GLP-1一方面能够激活转录因子胰腺十二指肠同源盒1(PDX-1); 另一方面可促进胰腺导管内皮细胞向胰岛细胞的转化, 永久性胰腺上皮细胞(MPE)受腺病毒GLP-1介导的PDX-1基因转导后, 胰岛素的分泌也随之增加^[28]。Bulotta A等^[29]的研究进一步证实了GLP-1是胰腺内分泌分化的决定性因素, 但是有关GLP-1促进胰岛B细胞增殖和分化的完整信号传递机制尚未明确。

3.5 GLP-1抑制胰岛B细胞的凋亡

在物质P处理的离体人细胞、链脲霉素诱导大鼠胰岛细胞和胰腺癌细胞凋亡的诱导研究中, GLP-1对胰岛细胞的凋亡均起着高效的抑制作用^[30]。Hui H等^[31]的研究显示, 用GLP-1处理体外培养的大鼠胰岛素瘤细胞后, 细胞并没有发生凋亡, 反而增加了抗凋亡蛋白bcl-2的表达量, 抑制了促凋亡蛋白半胱天冬酶(Caspase-3)的活性。然而, GLP-1抑制胰岛B细胞凋亡的机制尚未完全明确, 部分研究者认为GLP-1可能是通过某种信号转导途径(如PI3K-PKB/Akt信号通路、MAPK/ERK)来实现对胰岛B细胞凋亡因子的调控; 也有部分研究者认为GLP-1可能是通过激活腺苷酸环化酶, 催化细胞内cAMP合成, 促使cAMP效应元件结合蛋白激活下游的抗凋亡信号通路, 从而抑制胰岛B细胞凋亡^[32]。

4 GLP-1类似物的临床应用

4.1 基于不同机制的受体激动剂

4.1.1 基于Exendin-4的受体激动剂 Exendin-4是由美洲蜥蜴唾液中分离出来的一种GLP-1类似物, 与GLP-1具有相似的生理功能, 研究者通过对GLP-1分子结构的改造以获得活性较高且有效作用时间较长的Exendin-4类似物, 其优点主要表现为: ①Exendin-4的C端比GLP-1多9个氨基酸, 使其与GLP-1受体具有更强的亲和力; ②Exendin-4的N端倒数第2个氨基酸被Gly所代替, 故不易被DPP-4降解, 从而使其生物半衰期延长; ③Exendin-4和GLP-1均可提高L6肌管细胞对胰岛素的敏感性, Exendin-4还能增强3T3-L1脂肪细胞对胰岛素的敏感性^[33]。Exenatide便是以此为基础研发的Exendin-4受体激动剂。在Exenatide替代胰岛素治疗的临床试验中, 其能有效控制患者体内的血糖水平^[33]。考虑到Exenatide给药频率较高, 并且给药初期副作用明显, 甚至会出现急性胰腺炎等不良反应, Amylin和Lilly公司研发出每周1次注射给药的Exenatide长效缓释剂^[28]。

4.1.2 基于GLP-1的受体激动剂 Liraglutide是以天然的GLP-1为基础修饰而成的受体激动剂, 其能够显著降低2型糖尿病患者体内的HbA_{1c}水平, 具有良好的持续性, 可有效控制患者体质量并减少低血糖的发生^[34-35]。Liraglutide在人体内并没有特定的代谢器官, 主要通过内生肽和脂肪酸的分解途径代谢^[36]。

4.1.3 其他受体激动剂 2007年, 我国药学专家首次发现了一类非多肽类GLP-1受体激动剂^[36]。研究表明, 中药刺五加叶皂苷通过增加人体摄食后GLP-1的分泌作用, 可改善2型糖尿病患者胰岛B细胞的功能, 促进胰岛素的释放, 具有该功效的还有石斛合剂、健胰方等^[36]。但是, 上述药物可能仅通过某种信号转导调节GLP-1的分泌, 是否含有GLP-1类似物尚需进一步研究^[28]。

4.2 GLP-1类似物对心血管的保护作用

GLP-1及其类似物主要在改善心肌葡萄糖代谢、保护血管内皮细胞和降低血压等方面发挥保护心血管系统的作用。研究显示, Exendin-4能够刺激内皮型一氧化氮合酶的表达, 催化一氧化氮的合成, 改善组织氧化还原失衡状态, 并通过一系列反应激活PI3K-SER/Akt信号通路, 刺激机体内皮细胞增殖分化, 促进血管生成^[37]。同时, Exendin-4能够增强血管生成素1及其受体以促进血管生成类基因的表达。Vyas AK等^[38]的动物实验发现, GLP-1通过上调葡萄糖转运蛋白1(GLUT-1)和GLUT-4的表达, 增加心肌对葡萄糖的摄取。GLP-1能够降低糖尿病模型小鼠的血压, 并恢复已受损的血管张力^[39]。而关于Liraglutide对糖尿病的疗效与作用机制的研究显示, 其对机体血管收缩压具有显著的控制作用。

4.3 GLP-1类似物对体质量的控制作用

下丘脑部的GLP-1能够作为一种神经递质, 刺激饱食中枢神经系统抑制食欲。同时, 由肠腔内容物引起的GLP-1释放可减少胃肠道运动和胃酸的分泌, 减缓胃的排空速率。研究表明, GLP-1类似物能够使机体50%的胃排空时间延长至1h左右, 对糖尿病患者体质量、血糖和机体代谢都起到很好的控制作用^[40]。不过, GLP-1对胃肠道的影响具有GLP-1受体依赖性^[40]。

5 GLP-1类似物的最新研究

应用胰岛B细胞生长因子来提高胰岛B细胞数量和胰岛素的敏感性是2型糖尿病治疗的新方向, GLP-1及其类似物在该方面有着显著优势。然而, 现有的GLP-1类似物只能注射给药, 给药途径较为单一, 且其药物半衰期较短, 患者的依从性较差。GLP-1的功能机制尚未完全清楚, 使得药物适用人群存在一定偏差, 其不良反应也无法得到有效控制和评估。处于研究阶段的GLP-1类似物的新制剂通过白蛋白融合、脂肪链修饰、Fc融合蛋白、化学修饰和新型释药载体等技术来增加GLP-1药物半衰期、减少给药频率和提高患者顺应性, 这些研究内容成为2型糖尿病治疗药物研究的最新热点。

6 结语

GLP-1类似物在2型糖尿病的治疗中使用广泛,其能促进葡萄糖依赖的胰岛素分泌,抑制胰高血糖素的合成,有效改善血糖水平。同时,GLP-1类似物还能够抑制机体餐后胃排空,减少热量摄入,减轻患者的体质量。现有的GLP-1类似物中,艾塞那肽降血糖效果明显,患者依从性差,且存在恶心呕吐等不良反应;利拉鲁肽能很好地控制血糖,但存在胃肠道反应;阿必鲁肽降糖效果不及利拉鲁肽;度拉糖肽疗效与利拉鲁肽相当,是最具潜力的2型糖尿病治疗药物;利司那肽还未被批准上市,但具有较好的临床应用前景。

参考文献

- [1] 陈忻,翟所迪. GLP-1类似物与DPP-4抑制剂的对比综述[J]. 药品评价,2013,10(11):20-23.
- [2] 张骁,束梅英,张韬. 胰高血糖素样肽1受体激动剂治疗2型糖尿病的研究进展[J]. 中国执业药师,2010,7(3):3-8.
- [3] National Institutes of Health. *National diabetes statistics report*, 2014[EB/OL]. [2016-08-11]. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/diabetes-statistics>.
- [4] Nauck MA. Glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetes: the β -cell and beyond[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10 (Suppl 3): 2-13.
- [5] Lugari R, Dei CA, Ugolotti D, et al. Evidence for early impairment of glucagon-like peptide 1-induced insulin secretion in human type 2 (non insulin-dependent) diabetes [J]. *Horm Metab Res*, 2002, 34(3): 150-154.
- [6] 陈榕,王莉,曹宏伟,等. 糖尿病大鼠肠道、胰腺GLP-1受体mRNA的表达[J]. 第四军医大学学报,2008,29(13):1235-1238.
- [7] Perley MJ, Kipnis DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects[J]. *J Clin Invest*, 1967, 46(12): 1954-1960.
- [8] Drucker DJ. Glucagon-like peptides: regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis[J]. *Mol Endocrinol*, 2003, 17(2): 161-171.
- [9] Richards P, Parker HE, Adriaenssens AE, et al. Identification and characterization of GLP-1 receptor: expressing cells using a new transgenic mouse model[J]. *Diabetes*, 2014, 63(4): 1224-1233.
- [10] Lastya A, Saraswati MR, Suastika K. The low level of glucagon-like peptide-1 (glp-1) is a risk factor of type 2 diabetes mellitus[J]. *BMC Res Notes*, 2014, 7(1): 849-856.
- [11] De Luis DA, Pacheco D, Aller RIO, et al. Role of the rs6923761 gene variant in glucagon-like peptide 1 receptor gene on cardiovascular risk factors and weight loss after biliopancreatic diversion surgery[J]. *Ann Nutr Metab*, 2014, 65(4): 259-263.
- [12] Buse JB, Klonoff DC, Nielsen LL, et al. Metabolic effects of two years of exenatide treatment on diabetes, obesity, and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes: an interim analysis of data from the open-label, uncontrolled extension of three double-blind, placebo-controlled trials[J]. *Clin Ther*, 2007, 29(1): 139-153.
- [13] Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes[J]. *Lancet*, 2006, 368 (9548): 1696-1705.
- [14] 杜玲玲,安富荣. 糖尿病治疗新药:利拉鲁肽[J]. 中国药房,2011,22(1):61-63.
- [15] 李华. 治疗2型糖尿病的新力量:GLP-1类似物利拉鲁肽[J]. 求医问药(学术版),2012,10(6):197-198.
- [16] 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.
- [17] Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen SOR, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation[J]. *Endocrinology*, 2010, 151(4): 1473-1486.
- [18] 石卫峰,徐红冰,郭彦琨,等. 治疗2型糖尿病的新药:阿必鲁肽[J]. 中国药房,2016,27(2):286-288.
- [19] 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): 790-797.
- [20] Umpierrez GE, Blevins T, Rosenstock J, et al. The effects of LY2189265, a long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, in a randomized, placebo-controlled, double-blind study of overweight/obese patients with type 2 diabetes: the EGO study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(5): 418-425.
- [21] Sanofi-Aventis Administrative Office. *Clinical trialsgov, Id-entifier NCT00688701, GLP-1 agonist AVE0010 in patients with type 2 diabetes for glycemic control and safety evaluation in monotherapy (GETGOAL-MONO)* [EB/OL]. (2011-12-19) [2016-08-11]. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00688701?term=lixisenatide&rank=8>.
- [22] Bentley-Lewis R, Aguilar D, Riddle MC, et al. Rationale, design, and baseline characteristics in evaluation of lixisenatide in acute coronary syndrome, a long-term cardiovascular end point trial of lixisenatide versus placebo [J]. *Am Heart J*, 2015, 169(5): 631-638.
- [23] Fehrman HC, Habner JF. Insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1 (7-37) stimulation of proinsulin gene expression and proinsulin biosynthesis in insulinoma beta TC-1 cells[J]. *Endocrinology*, 1992, 130(1): 159-166.
- [24] Jacobo S, Guerra ML, Hockerman GH. Cav1.2 and Cav1.3 are differentially coupled to glucagon-like peptide-1 potentiation of glucose-stimulated insulin secretion in the pancreatic beta-cell line INS-1[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 331(2): 724-732.
- [25] 赵超,刘昕,崔进,等. GLP-1对2型糖尿病 β 细胞作用机制的研究[J]. 中国医学创新,2013,10(24):148-150.
- [26] Blundell JE, Levin F, King NA, et al. Over consumption and obesity: peptides and susceptibility to weight gain[J].

西咪替丁的临床应用研究进展^Δ

刘玉明*,何颖,沈先荣[#](海军医学研究所舰艇特殊环境生物效应与医学防护实验室,上海 200433)

中图分类号 R975 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)23-3294-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.23.35

摘要 目的:了解西咪替丁的临床应用进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,就西咪替丁的临床应用研究进行归纳和总结。结果与结论:西咪替丁作为H₂受体拮抗药,在治疗消化系统疾病、呼吸系统疾病、血管类疾病、皮肤病和肿瘤等疾病中临床应用较多,同时也具有较好的抗辐射和治疗包虫病、口腔溃疡、流行性腮腺炎、哮喘病和牙周炎等疾病的作用,具有广阔的临床应用前景。但关于西咪替丁药理机制的研究较少,可从其重建细胞免疫作用和加速网状巨噬细胞系统清除抗原等方面进行深入研究,以拓展其临床使用范围。

关键词 西咪替丁;甲氰咪胍;H₂受体拮抗药;临床应用

西咪替丁又名甲氰咪胍,为咪唑类H₂受体拮抗药,是目前较常用的抑制胃酸和抗溃疡药物。西咪替丁于1976年在英国上市,1979年获FDA批准在美国上市。

作为一种成熟的市售药物,在国家食品药品监督管理局(CFDA)网站检索有“国药准字”批准文号的西咪替丁片有387条记录,西咪替丁胶囊有213条记录,西咪替

- Regul Peptides*, 2008, 149(1): 32-38.
- [27] Freyse EJ, Becher T, El-Hag E, *et al.* Blood glucose lowering and glucagonostatic effects of glucagon-like peptide I in insulin-deprived diabetic dogs[J]. *Diabetes*, 1997, 46(5): 824-828.
- [28] 张月华. GLP-1 及其类似物与2型糖尿病的关系[J]. 武警医学院学报, 2010, 19(11): 921-924.
- [29] Bulotta A, Hui H, Anastasi E, *et al.* Cultured pancreatic ductal cells undergo cell cycle redistribution and beta-cell-like differentiation in response to glucagon-like peptide-1[J]. *J Mol Endocrinol*, 2002, 29(3): 347-360.
- [30] Bregenholt S, Moldrup A, Blume N, *et al.* The long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, liraglutide, inhibits β -cell apoptosis in vitro[J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2005, 330(2): 577-584.
- [31] Hui H, Nourparvar A, Zhao X, *et al.* Glucagon-like peptide-1 inhibits apoptosis of insulin-secreting cells via a cyclic 5' -adenosine monophosphate-dependent protein kinase A-and a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathway[J]. *Endocrinology*, 2003, 144(4): 1444-1455.
- [32] Hui H, Wright C, Perfetti R. Glucagon-like peptide 1 induces differentiation of islet duodenal homeobox-1: positive pancreatic ductal cells into insulin-secreting cells[J]. *Diabetes*, 2001, 50(4): 785-796.
- [33] Davis SN, Johns D, Maggs D, *et al.* Exploring the substitution of exenatide for insulin in patients with type 2 diabetes treated with insulin in combination with oral antidiabetes agents[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(11): 2767-2772.
- [34] Damen CW, Derissen EJ, Schellens JH, *et al.* The bioanalysis of the monoclonal antibody trastuzumab by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection after immuno-affinity purification from human serum[J]. *J Pharm Biomed*, 2009, 50(5): 861-866.
- [35] 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 [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(1): 84-90.
- [36] Chen D, Liao J, Li N, *et al.* A nonpeptidic agonist of glucagon-like peptide 1 receptors with efficacy in diabetic db/db mice[J]. *P Natl Acad Sci*, 2007, 104(3): 943-948.
- [37] Erdogdu O, Eriksson L, Nystr O, *et al.* Exendin-4 restores glucolipototoxicity-induced gene expression in human coronary artery endothelial cells[J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2012, 419(4): 790-795.
- [38] Vyas AK, Yang K, Woo D, *et al.* Exenatide improves glucose homeostasis and prolongs survival in a murine model of dilated cardiomyopathy[J]. *PloS One*, 2011, 6(2): e17178.
- [39] Ozyazgan S, Kutluata N, Afcsar S, *et al.* Effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) and exendin-4 on the vascular reactivity in streptozotocin/nicotinamide-induced diabetic rats[J]. *Pharmacology*, 2005, 74(3): 119-126.
- [40] 刘素芳, 陈屏, 许继田, 等. GLP-1 (7-36) NH₂ 的促胰岛素分泌作用和胞内 cAMP 浓度改变与胰岛素 mRNA 表达[J]. 中国应用生理学杂志, 2004, 20(3): 217-218.

^Δ 基金项目: 国家科技重大专项重大新药创制项目 (No.2014ZX09J14103-07B)

* 副研究员, 博士。研究方向: 核辐射防护药物、中药现代化。电话: 021-81882186。E-mail: liuyuming888627@sohu.com

[#] 通信作者: 研究员, 博士。研究方向: 海洋药物在核辐射损伤和核事故应急中的防护。电话: 021-81882171。E-mail: xianrong_sh@163.com

(收稿日期: 2016-10-31 修回日期: 2016-12-29)
(编辑: 陶婷婷)