



杨莹, 云南省第二人民医院内分泌代谢病科主任, 主任医师, 教授, 硕士生导师, 博士, 曾在美国密苏里哥伦比亚大学国际糖尿病中心担任高级访问学者 1 a. 2011 年获得云南省科技厅云南省中青年学术技术带头人后备人才称号, 2013 年获云南省卫生科技带头人(内分泌专业)称号. 现任中华医学会糖尿病分会全国青年委员; 云南省内分泌学会委员, 云南省糖尿病学会委员. 有较强的英语表达能力, 多次在省内担任内分泌领域专家的现场翻译. 主持国家自然科学基金 2 项, 省厅级基金 10 余项. 发表 SCI 论文 6 篇, 有 2 篇 SCI 文章实验图被选为同期 SCI 杂志封面. 获得云南省科技进步三等奖 1 项. 做为学科带头人, 所在团队获得云南省内分泌代谢病省级临床重点专科.

二甲双胍与 GLP-1 的研究进展

刘永莹, 杨莹

随着全球经济发展, 人类生活状态正在发生巨大的变化, 随之而来的也有一些疾病的发病率变化, 2 型糖尿病的发病率急剧上升, 及其发病年龄的低龄化正在日益引起关注, 而且糖尿病患者需要终生维持用药, 因此糖尿病的预防、控制及治疗已经成为一个严重的全球性问题, 糖尿病药物的研发也已得到全球各国政府和科研机构的重视, 更高性价比的药物日益显现.

2 型糖尿病是由于胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能缺陷所导致的以血糖升高为主要表现的代谢性疾病. 在 2 型糖尿病的治疗过程中, 维持血糖水平的正常是控制和延缓其并发症的关键. 二甲双胍是目前应用最为广泛的降糖类药, 已有超过 50 a 的临床应用经验, 目前国内外各大指南都把二甲双胍作为 2 型糖尿病患者的一线用药, 包括美国糖尿病协会 (american diabetes association, ADA) 指南 2014 年版, 中华医学会糖尿病学分会 (chinese diabetes society, CDS) 2013 版, 国际糖尿病联盟 (the international diabetes federation, IDF) 2014 版. 在可以耐受并没有禁忌症的情况下, 在整个病程中都应坚持使用二甲双胍做为常规用药并进行生活方式干预. 在长期临床实践中, 患者 β 细胞功能的进行性衰退引起血糖的持续升高, 单独应用二甲双胍已逐渐不能满足临床要求, 探讨一种更为有效的联合用药方式成为近年来糖尿病临床治疗的热点问题^[1].

1 二甲双胍的概述及其作用机制

二甲双胍属于双胍类药物, 起源于中世纪, 人们发现当时的植物山羊豆 (Galega) 具有缓解糖尿病患者的多尿及尿糖症状, 而山羊豆植物中富含双胍类成分, 有报道^[2]指出早在 1914 年 Tanret 等科学家就从 galega 植物中提取出双胍类成分, 并于 1920 ~ 1950 年间先后人工合成了多种胍类衍生物, 如苯乙双胍和二甲双胍, 在 1957 年首次将双胍类药物用于临床糖尿病治疗, 而苯乙双胍由于可引起严重的乳酸中毒并增加心血管疾病的风险, 于 1978 年在美国下市, 只有二甲双胍经受住了临床的验证, 于 1995 年在美国批准上市. 在此之后, 历经多年发展、改进, 医学界将二甲双胍推荐为所有初发 2 型糖尿病患者的一线用药.

二甲双胍主要通过抑制肝脏葡萄糖输出, 改善外周组织对胰岛素的敏感性、增加对葡萄糖的摄取和利用从而降低血糖, 而且不会引起明显的低血糖, 同时对正常人几乎无作用. 二甲双胍主要通过激活 AMPK (Adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase) 信号转导通路而发挥作用: AMPK 是生物体内能量代谢调节的关键因子, 在 ATP 调节、细胞生长等方面具有重要地位. AMPK 蛋白结构由 α (催化亚单位)、 β 和 γ (调节亚

单位) 3 部分组成, 在胞内 ATP/AMP 下降时, 胞内 AMP 与调节亚单位结合, 使得 α 亚单位 Thr 172 位发生磷酸化, 从而激活 AMPK 信号通路, 维持胞内能量平衡^[3]. 并参与调节体内的糖代谢、脂类和蛋白质合成. 二甲双胍进入体内可激活 AMPK 信号通路进而影响多个能量代谢途径, 如在肝脏组织中减少脂肪生成、减少糖异生和糖原合成^[4], 在肌肉组织中通过调节葡萄糖转运蛋白 4 促进糖氧化和糖利用率^[5,6]. 也另有研究报道, AMPK 也参与了 2 型糖尿病发生发展过程中的胰岛素抵抗及敏感性的调节^[7]以及抵抗氧化应激的作用^[8]. 除此之外, 二甲双胍还可通过“胃肠-胰岛轴”调节多种肠促胰岛素的分泌来维持血糖水平.

2 GLP-1 的概述及其作用机制

胰高血糖素样肽 -1 (Glucagon-like peptide 1, GLP-1) 是由末端空肠, 回肠和结肠的 L 细胞以营养依赖性方式分泌的一种具有葡萄糖依赖性促胰岛素分泌功能的肠促胰岛素, 由胰高糖素原基因表达产物经过加工而合成. 最早由 Elrick 等人提出“肠促胰岛素”的概念. 之后于 1969 年发现了肠-胰岛轴, 说明食物经胃肠吸收后能够通过神经、激素等途径作用于胰岛细胞影响其分泌激素的水平. Bell 等人随后对人前胰高血糖素原的 cDNA 进行克隆并区分了 GLP-1 和 GLP-2. Kreymann 在 1987 年阐明 GLP-1 是一种生理性的由肠道分泌的可引起血糖降低的激素. GLP-1 的生物学功能是通过与其受体 GLP-1R 结合而发挥作用的, GLP-1R 属于 G 蛋白偶联的胰高血糖素受体家族成员, 其分布十分广泛, 首次发现是在大鼠的胰岛瘤细胞内检测到, 除了胰腺组织, 在脑, 肺、心血管系统以及肾脏等部位都有检测到 GLP-1 受体的表达, 分布的广泛决定了其同样广泛的作用范围. 目前的研究主要集中在与糖尿病的关系上.

GLP-1 可促进胰岛素的合成与分泌: GLP-1 与 β 细胞膜表面 GLP-1R 结合后, 可激活腺苷酸环化酶, 提高胞内 cAMP 水平, 进而激活 PKA、鸟苷酸转化因子 II, 通过下列机制促进葡萄糖刺激下的胰岛素分泌: (1) 抑制 KATP 通道, 导致 β 细胞膜去极化; (2) 增加 Ca^{2+} 内流, 动员胞内 Ca^{2+} 存储库, 增加 β 细胞内 Ca^{2+} 浓度; (3) 增加线粒体 ATP 的合成, 以进一步促进细胞膜去极化; (4) 关闭电压依赖性 K^{+} 通道, 阻碍 β 细胞膜复极化; (5) 直接促进胰岛素囊泡的胞吐.

它还可通过促进 β 细胞增殖与分化、抑制 β

细胞凋亡、抑制胰高血糖素分泌、抑制胃肠蠕动等方式实现其血糖调节效应, 因而已成为 2 型糖尿病发病机制及药物治疗中的研究热点^[9].

3 二甲双胍引起肠道内 GLP-1 分泌增多进而发挥降糖作用

二甲双胍是 2 型糖尿病的首选用药, 其作用机制正在逐渐被科学家所明晰. 最近有研究利用转基因小鼠, 阐明了二甲双胍可以通过过氧化物酶体增殖物激活受体 - α (peroxisome proliferator-activated receptor- α , PPAR- α) 信号通路引起机体血浆中 GLP-1 的快速升高, 而与肠抑胃肽 (gastric inhibitory polypeptide, GIP) 和 YY 多肽的关系不大^[10], 揭示了二甲双胍可以与 GLP-1 联合作用治疗 2 型糖尿病.

GLP-1 是正常人体肠道中随食物消化过程而自然分泌的一种肠促胰岛素多肽, 在餐后 5 ~ 30 min 可检测到血浆中 GLP-1 浓度明显升高^[11]. 2004 年有学者发现, 2 型糖尿病患者口服葡萄糖负荷试验并予以二甲双胍治疗后, 血浆 GLP-1 浓度有显著升高^[12], 目前研究认为其可能的作用机制是: 二甲双胍可以加强肠道内葡萄糖的利用, 进而刺激 GLP-1 的分泌增加^[13]; 二甲双胍可以抑制钠离子依赖的胆汁酸转运引起肠道内胆汁酸浓度增高^[14], 进而通过 G 蛋白偶联受体 TGR5 引起 L 细胞分泌 GLP-1 增多^[15]; 已有研究证实, 在人与啮齿类动物体内, 二甲双胍可以抑制二肽基肽酶 -4 (Dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 的激活, 进而减少肠道内 DPP-4 对 GLP-1 的降解^[16], 进而引起肠道内 GLP-1 浓度增高. 最新的一项研究报道, 在 2 型糖尿病治疗过程中, 二甲双胍引起 GLP-1 分泌增强是通过 wnt 信号通路与胰岛素信号通路的信号交联 (crosstalk) 引起的^[17]. 由于 GLP-1 是一种非常严格的血糖依赖性促胰岛素激素, 且基本不会引起低血糖副作用, 同时 GLP-1 对胰腺具有相当好的营养作用, 可阻止 2 型糖尿病的进程中 β 细胞的进行性功能衰退. 因此, GLP-1 正在逐渐成为一种更为有效的新型 2 型糖尿病治疗药物.

由于生理状态下肠道分泌的 GLP-1 很快被体内 DPP-4 所分解, GLP-1 的存在时间非常短暂, 所以近年来针对 GLP-1 为基础的药物一方面是抑制其分解作用 (如 DPP-4 抑制剂). 已批准上市的 DPP-4 抑制剂 (如西格列汀、沙格列汀、维格列汀、阿格列汀、利格列汀) 可增加循环体液中 GLP-1 的表达和葡萄糖依赖性胰岛素的分泌, 由

于其与二甲双胍作用机制的互补性, 他们的联合用药对 2 型糖尿病患者的血糖控制具有更好的安全性和耐受性^[8], 研究发现, 与单独治疗组相比, 西格列汀与二甲双胍联合治疗组可使活性 GLP-1 分泌更多^[9], 且可以改善 ZDF 大鼠的胰岛 β 细胞功能, 抗凋亡效果更为显著^[20].

另一个方面是能够抵抗 DPP-4 的降解、作用时间较为长效的 GLP-1 类似物, 如艾塞那肽 (exenatide)、利拉鲁肽 (liraglutide) 等。

4 GLP-1 类似物作为糖尿病治疗的药物研发及应用情况

目前在我国上市的基于 GLP-1 受体激动剂 (即 GLP-1 类似物) 有艾塞那肽和利拉鲁肽 2 种。其中艾塞那肽是第一个被批准上市的肠促胰岛素, 最初是从赫拉毒蜥唾液中提取纯化的一种蛋白质, 与人 GLP-1 蛋白氨基酸序列只有 53% 的同源性, 艾塞那肽的药理作用主要通过促进葡萄糖依赖的胰岛素分泌增多, 延缓和降低胰高血糖素的分泌, 延缓胃排空的时间和降低食欲, 从而达到改善糖尿病患者的血糖水平。利拉鲁肽是继艾塞那肽之后由诺和诺德公司研发的新型 GLP-1 类似物, 与人体内天然 GLP-1 具有 97% 的同源性, 与艾塞那肽相比, 利拉鲁肽的血浆半衰期更长, 药代动力学更为平稳长效, 对 HbA1c 的降低效果更为显著、能更有效的改善胰岛素分泌功能。

基于 GLP-1 为基础的 2 型糖尿病的治疗药物是目前的研究热点, 而二甲双胍作为经历风雨的糖尿病一线用药, 多项研究已证实可通过多种途径引起肠道内 GLP-1 分泌增强, 而 GLP-1 又有较显著的降低血糖效果, 进而达到双重的保护胰腺、降低血糖的效果。以此为契机, 二甲双胍与 GLP-1 类似物的联合用药, 将会带给糖尿病患者更多的福音。

[参考文献]

- [1] NATHAN D M, BUSE J B, DAVIDSON M B, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(1):193-203.
- [2] BARGER G, WHITE F D. The Constitution of Galegine [J]. *Biochem J*, 1923, 17(6):827-835.
- [3] VIOLLET B, GUIGAS B, LECLERC J, et al. AMP-activated protein kinase in the regulation of hepatic energy metabolism: from physiology to therapeutic perspectives [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2009, 196(1):81-98.
- [4] VIOLLET B, FORETZ M, GUIGAS B, et al. Activation of AMP-activated protein kinase in the liver: a new strategy for the management of metabolic hepatic disorders [J]. *J Physiol*, 2006, 574(Pt1):41-53.
- [5] KITABCHI A E, TEMPOROSA M, et al. Role of insulin secretion and sensitivity in the evolution of type 2 diabetes in the diabetes prevention program: effects of lifestyle intervention and metformin [J]. *Diabetes*, 2005, 54(8):2404-2414.
- [6] 孟庆玲, 金秀萍. 二甲双胍对胰岛素抵抗状态的小鼠胚胎成纤维细胞中腺苷酸活化蛋白激酶及葡萄糖转运子 4 表达的影响 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(2):177-180.
- [7] XIAO B, SANDERS M J, UNDERWOOD E, et al. Structure of mammalian AMPK and its regulation by ADP [J]. *Nature*, 2011, 472(7342):230-233.
- [8] 宋玉萍, 韩冲, 等. 二甲双胍对糖尿病大鼠脂肪组织 AMPK $\alpha 2$ 及氧化应激水平的影响 [J]. *第二军医大学学报*, 2012, 33(6):621-624.
- [9] SUZUKI A, NAKAUCHI H, TANIGUCHI H. Glucagon-like peptide 1(1-37) converts intestinal epithelial cells into insulin-producing cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(9):5034-5039.
- [10] MAIDA A L, LAMONT B J. Metformin regulates the incretin receptor axis via a pathway dependent on peroxisome proliferator-activated receptor- α in mice [J]. *Diabetologia*, 2011, 54(2):339-349.
- [11] VILSBOLL T, KRARUP J. Incretin secretion in relation to meal size and body weight in healthy subjects and people with type 1 and type 2 diabetes mellitus [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(6):2706-2713.
- [12] MANNUCCI E, TESI F. Effects of metformin on glucagon-like peptide-1 levels in obese patients with and without Type 2 diabetes [J]. *Diabetes Nutr Metab*, 2004, 17(6):336-342.
- [13] KNOWLER W C, BARRETT-CONNOR E. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(6):393-403.
- [14] YAO X, CHEN L, MCINTYRE M S, et al. Biguanide antidiabetic agents increase fecal bile acids via inhibition of apical sodium-dependent bile acid transporter [J]. *Diabetes*, 2010, 59(Suppl 1):611.
- [15] THOMAS C, GIOIELLO A, NORIEGA L, et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis [J]. *Cell Metab*, 2009, 10(3):167-177.
- [16] LINDSAY J R, DUFFY N A, MCKILLOP A M, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV activity by oral metformin in type 2 diabetes [J]. *Diabet Med*, 2005, 22(5):654-657.
- [17] KIM MHI, JEE JH. Metformin enhances glucagon-like peptide 1 via cooperation between insulin and Wnt signaling [J]. *J Endocrinol*, 2014, 220(2):117-28.
- [18] GARG K, TRIPATHI C D, KUMAR S. Clinical review of sitagliptin: a DPP-4 inhibitor [J]. *J Assoc Physicians India*, 2013, 61(9):645-649.
- [19] BONNEFONT J P, BASTIN J. Long-term follow-up of bezafibrate treatment in patients with the myopathic form of carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2010, 88(1):101-108.
- [20] HAN S J I, CHOI S E. Effect of sitagliptin plus metformin on β -cell function, islet integrity and islet gene expression in Zucker diabetic fatty rats [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 92(2):213-222.

(2014-05-10 收稿)