

GLP-1 受体激动剂的研究进展

徐雅宁, 姚择正, 崔思雯, 陈若禹, 方文元*

济宁医学院药学院, 山东日照 276826

摘要: 胰高血糖素样肽 -1 (GLP-1) 作为肠促胰岛素激素, 已成为 2 型糖尿病 (T2DM) 与肥胖患者的新型治疗靶点。与传统降糖药物不同, GLP-1RA 在临床中展现出明确的心血管与肾脏保护效益。本文详细阐述 GLP-1RA 在肥胖患者、T2DM 及阿尔茨海默病 (AD)、帕金森病 (PD) 中的治疗进展; 分析其在胃肠道的不良反应; 为该类药物的临床应用与后续研究提供参考。

关键词: GLP-1 受体激动剂 (GLP-1RA); 2 型糖尿病 (T2DM); 肥胖; 胰高血糖素样肽 -1 (GLP-1)

20 世纪初, Bayliss 与 Starling 首次揭示胰腺、肠道与肠促胰岛素激素间的功能关联^[1], 为代谢性疾病治疗靶点的发掘奠定基础。肠促胰岛素系统在 T2DM 发病机制中起关键作用, 其功能缺陷是导致血糖稳态失衡的重要原因。其中, GLP-1 作为核心肠促胰岛素激素, 在营养摄入刺激下可介导 70% 的胰岛素分泌^[1], 且兼具调节食欲、延缓胃排空等代谢调节作用, 因此成为 T2DM 与肥胖治疗的重要突破口。

天然 GLP-1 的临床应用受限于极短的半衰期 (约 2 分钟) 易被二肽基肽酶 4 (DPP-4) 分解且经肾脏快速清除。为解决这一问题, 研究者通过开发稳定的 GLP-1 类似物 (即 GLP-1RA) 与 DPP-4 抑制剂延长其作用时间, 其中 GLP-1RA 已发展为成熟的治疗药物, 推动了 T2DM 治疗领域的重大进步^[1]。相较于 21 世纪末因心血管风险过高被撤回的传统降糖药 (如罗格列酮等噻唑烷二酮类), GLP-1RA 凭借其在心血管与肾脏方面展现出的获益^[2], 目前已成为多数 T2DM 患者注射治疗的首选方案。本文将从作用机制、临床应用、不良反应三方面, 系统梳理 GLP-1RA 的研究进展。

1 GLP-1RA 的作用机制

GLP-1RA 通过激活靶组织中的 GLP-1R 发挥代谢调节作用, 其靶点分为中枢与外周两类, 二者协同调控血糖稳态与能量平衡。

1.1 脑内靶点

GLP-1 主要由肠道 L 细胞响应营养信号分泌, 同时也在中枢神经系统 (CNS) 脑干孤束核 (NTS) 中由前胰高血糖素原 (PPG) 神经元合成, 且 NTS 和 PPG 神经元是脑内 GLP-1 的主要来源, 可显著抑制摄食^[3]。食欲与能量平衡调控: 在啮齿类动物模型中, 中枢 GLP-1R 激活是 GLP-1RA 厌食作用的核心机制, 不仅减少摄食量, 还可通过抑制中脑边缘系统的食物奖励行为降低对高适口性食物的偏好。产热与脂肪代谢调节: GLP-1RA 可通过中枢靶点调节脂肪代谢, 利拉鲁肽对下丘脑 GLP-1R 的中枢刺激可激活棕色脂肪组织 (BAT) 的产热程序, 进而促进体重减轻; 在下丘脑 VMH 区特异性注射利拉鲁肽可通过调控 AMPK 信号通路影响摄食行为^[4]。神经信号传导机制: 下丘脑 PVN 区中的 GLP-1R 对摄食与体重维持至关重要, 后脑的 NTS 向下丘脑 PVN 投射的 GLP-1 神经元通过激活 GLP-1R 抑制摄食, 且 GLP-1R 信号可通过募集膜 AMPAR (α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体) 调节促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH) 神经元活性, 具体表现为诱导 GluA1 转运、增强兴奋性突触驱动, 最终抑制摄食。

1.2 外周靶点

GLP-1 的外周作用主要集中于胰腺、肠道及迷走神经, 核心功能是协调餐后血糖稳态与营养信号传递。

胰腺调节: GLP-1 由小肠 L 细胞以葡萄糖依赖性方式分泌, 与胰腺 β 细胞表面的 GLP-1R 结合后,

通过 Gs 蛋白激活腺苷酸环化酶, 催化 ATP 转化为 cAMP, 进而激活 PKA 与 Epac 信号通路, 最终促进胰岛素分泌; 同时抑制 α 细胞胰高血糖素释放, 避免餐后血糖过度升高^[5]。此外, GLP-1 还可改善 β 细胞葡萄糖感知能力、促进 β 细胞增殖并抑制其凋亡, 对维持胰岛功能具有保护作用。

肠道与迷走神经通路: GLP-1 可延迟胃排空、抑制肠道蠕动, 通过调节肠道动力减少营养吸收速率; 同时, 肠道黏膜中的 GLP-1 可与迷走传入神经末梢的 GLP-1R 结合, 以旁分泌方式将营养信号传递至中枢, 参与摄食抑制。研究显示, 迷走神经切断术可减弱外周注射 GLP-1 对摄食的抑制作用及中枢神经元的活化效应, 证实迷走神经是外周 GLP-1 向中枢传递信号的关键通路。

代谢保护效应: 外周 GLP-1 系统与中枢 GLP-1 系统构成独立的肠-脑回路共同抑制摄食。例如, 外周注射司美格鲁肽 (Semaglutide) 不依赖 NTS 和 PPG 神经元即可发挥摄食抑制作用, 而激活 NTS 和 PPG 神经元可增强司美格鲁肽的疗效, 二者具有协同作用。此外, GLP-1RA 还可通过改善外周组织胰岛素敏感性、调节脂质代谢 (如降低血清 LDL-胆固醇与甘油三酯) 发挥代谢保护作用。

2 GLP-1RA 的临床应用

2.1 肥胖治疗

肥胖作为全球高发慢性疾病, 影响约 6.5 亿成年人, 其并发症 (如心血管疾病、T2DM) 是导致全球发病率与死亡率升高的主要原因。GLP-1 与肥胖的病理生理密切相关, 肥胖患者餐后 GLP-1 释放显著减弱; 此外, 下丘脑的 PVN 区 GLP-1 信号缺陷、下丘脑炎症等均可能诱发肥胖, 而利拉鲁肽可通过改善下丘脑炎症、增强饱腹感治疗肥胖。

GLP-1RA 在无糖尿病肥胖患者中展现出显著的减重疗效。成人肥胖: 2021 年, 司美格鲁肽获美国 FDA 批准用于非糖尿病超重 / 肥胖成人治疗, 其减重效果优于利拉鲁肽与艾塞那肽, 且胃肠道不良反应风险更低。临床研究显示, 每日注射利拉鲁肽 3.0 mg (已获 FDA 与 EMA 批准用于肥胖体重管理) 治疗

16 周, 可通过增强饱腹感、减少热量摄入、调节味觉偏好, 降低全身脂肪及躯干脂肪储存, 且能保留瘦体重的效果。青少年肥胖: STEP TEENS 试验显示, 在肥胖青少年中, 相较于单纯生活方式干预, 联合每周 1 次皮下注射司美格鲁肽 2.4 mg 可显著降低体重指数 (BMI)^[6]; 利拉鲁肽 3.0 mg 辅助生活方式治疗, 可使肥胖青少年的 BMI 标准差评分降低幅度更大^[6]。

2.2 2 型糖尿病 (T2DM) 治疗

T2DM 需长期维持血糖控制以降低微血管与大血管并发症风险, 多数患者需联合用药。当前指南推荐, 在二甲双胍治疗基础上, 若患者存在 CVD 或高风险, 优先选用 GLP-1RA, 因其兼具强效降糖、低血糖风险低、减重及明确 CV 减少的优势。

血糖控制: 利拉鲁肽可显著降低 T2DM 患者的糖化血红蛋白 (HbA1c) 与空腹血糖 -III 期试验显示, 在二甲双胍 (联合或不联合胰岛素) 治疗无效的 T2DM 青少年患者中, 利拉鲁肽治疗 26 周的血糖控制效果优于安慰剂, 且 HbA1c < 7.0% 的患者比例为安慰剂组的 2 倍; 度拉糖肽 1.5 mg 可使 T2DM 患者收缩压 (SBP) 降低 2-3 mmHg, 同时对心率影响较小 (增加 3-4 bpm)。心血管与肾脏保护: CVD (如心肌梗死、卒中) 是 T2DM 患者的首要死因 (占死亡人数的 80%), 而 GLP-1RA 可显著降低 T2DM 患者主要不良心血管事件 (MACE)、全因死亡率、心力衰竭住院及肾功能恶化风险^[2]。例如, 利拉鲁肽可通过降低 HbA1c、体重、尿白蛋白 / 肌酐比值 (UACR) 及血压, 介导 CV 风险降低; 在合并肥胖相关心力衰竭的 T2DM 患者中, 每周 1 次司美格鲁肽 2.4 mg 可显著改善心力衰竭症状、提升运动功能并降低体重^[6]。

2.3 阿尔茨海默病 (AD) 与帕金森病 (PD) 治疗

近年来研究发现, GLP-1RA 在 AD、PD 等神经退行性疾病中展现出神经保护作用, 为这类疾病的治疗提供新方向。AD 治疗潜力: 血浆 GLP-1 水平随年龄增长而降低, 且 AD 患者血浆 GLP-1 水平显著低于健康老年人; GLP-1 可剂量依赖性促进淀粉样前体蛋

白 (APP) 的 β - 裂解, 减少 AD 特征性病理产物 $A\beta$ 的生成, 同时抑制神经元凋亡 (如降低衰老标志物 β -半乳糖苷酶水平)。临床前研究显示, 每周 1 次给予 AD 小鼠模型司美格鲁肽 0.5 $\mu\text{g/g}$, 可改善神经炎症、减少细胞死亡, 显著提升运动功能并延长寿命^[7]; 利拉鲁肽可通过穿过血脑屏障, 降低 AD 早期神经病理标志物, 发挥神经营养与抗炎作用。药物流行病学研究表明, T2DM 患者使用 GLP-1RA 可降低痴呆发生率, 且暴露时间越长, 痴呆风险越低。

PD 治疗潜力: GLP-1RA 可通过抑制神经炎症、促进神经发生发挥 PD 保护作用 - 艾塞那肽可在兴奋性毒性应激下保护培养细胞, 阻止甚至逆转 PD 模型中的黑质 (SN) 病变^[8]; 在啮齿类 PD 模型中, 艾塞那肽可改善学习记忆功能, 对多巴胺能系统具有保护与修复作用。临床研究显示, 利拉鲁肽治疗可改善 PD 患者的运动与非运动症状并降低体重; 利司那肽 (GLP-1RA) 治疗 12 个月, 可适度延缓早期 PD 患者的运动障碍进展^[8]。

3 不良反应

GLP-1RA 的不良反应主要集中于胃肠道, 其最常见的不良反应, 包括恶心、呕吐、腹泻、便秘、腹痛及消化不良等, 发生率约 30%-50%。这类反应多发生于剂量递增期, 随治疗时间延长逐渐减轻, 但仍可能因剂量限制影响患者依从性^[6]。

其机制可能与 GLP-1RA 延迟胃排空、抑制肠道蠕动, 以及激活中枢催吐通路有关。不同 GLP-1RA 的胃肠道反应发生率存在差异: 司美格鲁肽组的胃肠道症状发生率高于安慰剂组, 且胆囊相关疾病风险略增加^[6]; 口服 GLP-1RA 奥福格利普隆 (Orforglipron) 的胃肠道反应 (如恶心、呕吐) 在前 2 周发生率较高, 且 24 mg 剂量组因起始剂量高 (3 mg, 持续 2 周)、剂量递增快, 胃肠道反应风险最高。目前未发现 GLP-1RA 与胰腺癌风险增加的明确关联, 但仍需对治疗 7 年以上的患者进行长期监测。

4 总结与展望

GLP-1RA 作为代谢性疾病治疗的重要药物, 已成为 T2DM 与肥胖治疗的核心方案, 同时在 AD、

PD 等神经退行性疾病中展现出潜在应用价值。然而, 其临床应用仍面临挑战, 胃肠道不良反应影响患者依从性, 且多数药物需注射给药 (口服制剂仍在研发中)。GLP-1 受体激动剂 (GLP-1RA) 的发展应朝着多维度创新迈进。药物设计层面, 将重点开发长效口服的双 / 多受体激动剂, 以此强化治疗效果并降低不良反应。在适应症方面, 还需深入探索其在阿尔茨海默病、帕金森病等神经退行性疾病, 以及代谢相关脂肪性肝病和慢性肾脏疾病等疾病中的疗效与作用机制, 助力其在代谢及神经疾病领域发挥更大价值。

参考文献

- [1] Knudsen L B, Lau J. The discovery and development of liraglutide and semaglutide[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2019, 10: 155.
- [2] 热沙拉提肉苏力, 袁靳瑾. GLP-1 受体激动剂在糖尿病治疗中的机制与临床应用进展 [J]. *右江医学*, 2025, 53(9): 836-840.
- [3] Dickson S L, Shirazi R H, Hansson C, et al. The glucagon-like peptide 1 (GLP-1) analogue, exendin-4, decreases the rewarding value of food: a new role for mesolimbic GLP-1 receptors[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2012, 32(14): 4812-4820.
- [4] Beiroa D, Imbernon M, Gallego R, et al. GLP-1 agonism stimulates brown adipose tissue thermogenesis and browning through hypothalamic AMPK[J]. *Diabetes*, 2014, 63(10): 3346-3358.
- [5] Pinyo J, Hira T, Hara H. Enhanced postprandial glucagon-like peptide-1 secretion during obesity development has a protective role against glucose intolerance induction in rats[J]. *The British Journal of Nutrition*, 2019, 122(4): 411-422.

基金项目: 液相合成耦合固相分离新策略及其在寡糖合成中的应用 (ZR2023QB265)、糖基化修饰 GLP-1 受体激动剂的合成及降糖活性研究 (cx2024173z)