

# 利拉鲁肽改善肥胖的研究进展

邢国庆<sup>1</sup>, 于苏国<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>滨州医学院, 山东 滨州

<sup>2</sup>滨州医学院附属医院, 山东 滨州

收稿日期: 2021年10月26日; 录用日期: 2021年11月23日; 发布日期: 2021年11月30日

## 摘要

GLP-1 (胰高血糖素样肽)是一种与胰高血糖素相同的蛋白质前体, 糖尿病合并肥胖患者体内表达的GLP-1较正常人多, 因此, GLP-1是近年来治疗糖尿病合并肥胖的新靶点, 研究发现, 其对于不伴有糖尿病的肥胖患者也有较好的收益。针对此靶点而研制的GLP-1类似物是一种非胰岛素依赖性的新型的降糖药物, 且其可通过延缓胃排空, 抑制食欲、提高组织对于胰岛素的敏感性等达到降脂的作用。其中, 利拉鲁肽是一种高活性、高选择性的GLP-1类似物, 本文重点以利拉鲁肽对改善肥胖症及相关并发症的研究进展进行综述。

## 关键词

利拉鲁肽, 肥胖, 体重降低

# Research Progress of Liraglutide in Improving Obesity

Guoqing Xing<sup>1</sup>, Suguo Yu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Binzhou Medical University, Binzhou Shandong

<sup>2</sup>Binzhou Medical University Hospital, Binzhou Shandong

Received: Oct. 26<sup>th</sup>, 2021; accepted: Nov. 23<sup>rd</sup>, 2021; published: Nov. 30<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

GLP-1 (glucagon like peptide) is a protein precursor similar to glucagon. GLP-1 is more common in obese diabetic patients than in normal persons. Therefore, GLP-1 is a new target for treating diabetes and obesity in recent years. It is found that it has a good benefit for obese patients without diabetes. GLP-1 analogue developed for this target is a new non insulin dependent hypoglycemic drug, and it can reduce fat by delaying gastric emptying, inhibiting appetite and improving tissue

\*通讯作者。

**sensitivity to insulin. Liraglutide is a highly active and selective GLP-1 analogue. This paper focuses on the research progress of liraglutide in improving obesity and related complications.**

## Keywords

**Liraglutide, Obesity, Weight Loss**

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

近几十年来, 超重和肥胖在全球范围内急剧增加[1], 据估计, 目前世界上总人口的 1/3 被归类为超重或肥胖[2]。体重指数(BMI)升高是目前全球 2 型糖尿病(T2DM)、胰岛素抵抗、高脂血症、代谢综合征、高血压、心血管疾病、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)以及一些癌症的主要危险因素。众所周知, 饮食、运动是体重管理的基石, 但仅靠改变生活方式实现的减肥通常是有限的[3] [4], 当生活方式干预效果欠佳时, 应考虑对肥胖患者(体重指数  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ )进行药物治疗[5] [6]。

从目前的各种肥胖药物治疗效果来看, 减肥非常有限, 副作用也很常见, 许多曾被经批准用于治疗肥胖的药物因其不良反应从而被停用[7]。当前美国食品药品监督管理局(FDA)批准可应用的长期体重管理的药品有奥利司他(Xenical, Roche)、氯酪蛋白(Belviq, Arena/Eisai)、芬特明/托吡酯(Qsymia, Vivus)、安非他酮/纳曲酮(Contrave/Mysimba, Orexigen)和利拉鲁肽(Saxenda, Novo Nordisk)。利拉鲁肽作为 GLP-1 受体类似物是为治疗 T2DM 而开发的新兴降糖药, 在降糖过程中, 发现其可以导致显著的体重减轻, 因此利拉鲁肽是目前唯一被批准用于没有 T2DM 的超重和肥胖成人体重管理的肠促胰素类药物(GLP-1RA)。

## 2. 化学性质

GLP-1 衍生自与胰高血糖素相同的蛋白质前体, 生理上作为 30 个氨基酸的肽酰胺存在, 氨基酸编号为 7 至 36, GLP-1 (7~36), 作为 31 个氨基酸的肽存在, 甘氨酸在 C 端延伸, GLP-1 (7~37)。利拉鲁肽是从 GLP-1 (7~37)开发出来的, 目的是提供一种作用时间更长的活性化合物。天然 GLP-1 在静脉给药后半衰期较短, 约为 1.5 分钟, 皮下给药后半衰期短, 约为 1.5 小时。利拉鲁肽化学式为  $\text{C}_{172}\text{H}_{265}\text{N}_{43}\text{O}_{51}$ , 分子量为 3751.2 dal [8], 与天然肽有 97% 的同源性。第 34 位上的赖氨酸被精氨酸取代, 第 26 位的赖氨酸中添加了谷氨酸和一个 16 碳脂肪酸, 从而诱导与血浆白蛋白的非共价结合, 这些变化同时也保护了分子免受二肽基肽酶-4 (DPP-4)的降解, 并可以通过每天一次给药延长药理活性[9]。利拉鲁肽在注射部位自我结合成七聚体, 使半衰期和作用延长, 导致在注射部位显示延迟吸收。

## 3. 药效学

与其他 GLP-1 类似物一样, 利拉鲁肽也是通过刺激胰岛素分泌从而降低糖尿病患者的血糖[10]。在减肥方面, 利拉鲁肽通过减少对热量的摄入及通过激活大脑中某些区域(如弓状核)的胰高血糖素样肽受体 (GLP-1Rs)产生抑制食欲从而降低体重[11]。研究发现, 利拉鲁肽的减肥机制还包括减少食欲和对食物的渴望, 改变食物的相对偏好从而控制进食, 同时以葡萄糖依赖的方式减少胰高血糖素的分泌[12]。造成利拉鲁肽降低腰围、舒张压和甘油三酯, 增加高密度脂蛋白胆固醇的原因可能是体重的降低, 而且不论是

否患有糖尿病, 注射利拉鲁肽后改善的空腹、餐后血糖均与体重减轻无关[13]。

## 4. 临床疗效

### 4.1. 体重受益

一项由 268 名参与者完成的为期两年的试验中, 持续应用利拉鲁肽 2.4/3.0 mg 满 2 年的患者体重减轻了 7.8 公斤, 比服用奥利司他的受试者体重降低多了 3.0 kg [14]。应用利拉鲁肽 3.0 mg 的受试者中, 有 48% 的受试者出现恶心, 13% 受试者出现呕吐, 与没有这些不良反应的受试者相比, 这些受试者的体重减轻的更多, 而且这些症状是可以忍受的, 对生活质量并没有显著影响[15]。另一项为期 56 周的双盲试验, 有 3731 名无 T2DM、身体质量指数  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  或身体质量指数  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  的血脂异常或高血压患者, 随机以 2:1 的比例进行分配, 除饮食和运动外, 每天接受皮下注射利拉鲁肽 3.0 mg 或安慰剂[16]。和对照组相比, 利拉鲁肽组在 56 周时的体重减轻明显更大, 且利拉鲁肽组中有更多的患者体重减轻了 5% 以上。同时, 利拉鲁肽显著降低收缩压及舒张压及总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯、空腹血糖、空腹胰岛素和糖化血红蛋白。且通过 2 份健康问卷显示, 与对照组的患者相比, 应用利拉鲁肽的患者均认为自己的生活得到了很大的改善[17]。在 Hoda Kadouh 等人的研究中, 通过对 40 名肥胖成年人接受了标准的体重管理指导、利用动机访谈进行的每月行为干预以及为期 16 周利拉鲁肽 3 mg/天皮下注射。结果显示与安慰剂组相比, 利拉鲁肽组的营养饮料试验的最大耐受量、预期食物消耗评分、吃甜、咸、咸味或脂肪的欲望显著降低, 饱腹感增加。与基线相比, 利拉鲁肽降低餐后血浆中 GLP-1 的水平, 以及增加酪酪肽(PYY)水平。而且观察到全身、躯干、上体和下体脂肪显著减少, 而瘦体重没有减少[18]。利拉鲁肽在不减少瘦体重的情况下调节成年肥胖患者的食欲、味觉偏好、肠道激素和局部体脂储存。

### 4.2. 心血管受益

在 LEADER (利拉鲁肽在糖尿病中的作用和心血管结局的评估结果)试验中, 每日剂量高达 1.8 mg 的利拉鲁肽在 T2DM 病患者中的心血管安全性和心血管风险, 该试验显示利拉鲁肽降低了 13% ( $P = 0.01$ ) 的心血管事件, 同时心血管死亡率降低了 22% ( $P = 0.007$ ) [19]。这些发现是否可以推广到没有 T2DM 的肥胖人群中, 使用更高剂量的利拉鲁肽可否造成相似的影响还不得而知, 但总的来说, 这一结果使人心鼓舞, 可能会促进利拉鲁肽在 T2DM 和肥胖人群中的使用。

### 4.3. 脂肪性肝病受益

Jinhua Yan 为了研究抗糖尿病药物对 2 型糖尿病(T2DM)患者非酒精性脂肪性肝病的影响, 将 75 例应用二甲双胍后血糖仍控制不佳的 T2DM 和非酒精性脂肪性肝病患者随机接受利拉鲁肽、西格列汀或甘精胰岛素治疗。使用利拉鲁肽时, 磁共振质子密度脂肪分数(PDF)成像、内脏脂肪组织和体重显著下降。甘精胰岛素对磁共振 PDF 成像、内脏脂肪组织或体重没有显著影响。相比西格列汀组和甘精胰岛素组, 利拉鲁肽组皮下脂肪组织显著下降。利拉鲁肽与甘精胰岛素相比, 磁共振成像 PDF、内脏脂肪组织和体重的基线变化显著更大, 但利拉鲁肽和西格列汀没有显著差别。联合利拉鲁肽或西格列汀的治疗改善了二甲双胍单药血糖控制不足的 T2DM 和非酒精性脂肪性肝病患者的肝内脂质, 利拉鲁肽比西格列汀更大程度地改善血糖水平及皮下脂肪[20], 这对抗糖尿病药物治疗非酒精性脂肪性肝病的影响提供了新的证据。

### 4.4. 内脏脂肪与皮下脂肪受益的争论

Satoshi Ishii 等人为在评估利拉鲁肽在 24 周内每天给药 0.9 mg 时对身体成分的影响, 在日本进行了一系列前瞻性病例研究, 结论显示了 2 型糖尿病的肥胖患者, 持续应用 24 周的每天一次 0.9 mg 利拉鲁

肽的治疗减少了体脂, 尤其是内脏脂肪和肝内脂肪, 然而对骨骼肌没有显著影响[21]。然而 Maurice B. Bizino 等人通过一项关于异位脂肪积聚的二次研究发现与安慰剂相比, 利拉鲁肽降低了体重和皮下脂肪, 但没有降低内脏脂肪、肝脏脂肪变性、心肌脂肪变性、心外膜脂肪、心旁脂肪或心包脂肪。其得出与标准护理中添加的安慰剂治疗相比, 利拉鲁肽不能减少 2 型糖尿病患者的异位脂肪堆积[22]。An Tang 等人将 35 例口服抗糖尿病药物后血糖控制欠佳的 2 型糖尿病患者随机分为两组, 接受甘精胰岛素或利拉鲁肽治疗 12 周, 结果表明利拉鲁肽治疗并没有显著改变肝脏脂肪负担的生物标志物(MRS-PDFF、肝脏平均 MRI-PDFF、肝脏体积和总肝脂肪指数) [23]。可能是餐后门静脉循环中胰岛素分泌的增加和 GLP-1 类似物诱导的胰高血糖素分泌减少增加了脂肪的生成, 从而导致了利拉鲁肽对当前研究中观察到的肝脂肪变性缺乏作用。利拉鲁肽对于不同部位脂肪效果不尽相同, 而当前对于参与试验者脂肪量的测定仅仅依靠影像学, 金标准的病理活检是违背伦理的, 所以一个样本量充足的动物实验对此结论会有较大的帮助。

## 5. 降脂机制的研究

Juan Decara 等人为探讨胰高血糖素样肽-1 受体(GLP-1R)在外周脂代谢中的作用, 使用瘦肉和高脂肪饮食诱导的肥胖大鼠来比较重复皮下注射 GLP-1R 激动剂利拉鲁肽对肝脏、腹肌和附睾白色脂肪组织中涉及脂质代谢、脂肪分解和产热的关键调节因子表达的外周效应(eWAT)。实验通过对用标准饮食和高脂肪饮食喂养 12 周的大鼠, 每日皮下注射 2 次 0.9%NaCl 或利拉鲁肽 25 ug/kg 11 天, 随机分为四组。结果显示利拉鲁肽以与饮食无关的方式减少了热量摄入、体重和血浆甘油三酯和极低密度脂蛋白水平, 而肝脏脂肪含量和脂质代谢调节剂表达的变化是以饮食和组织依赖的方式产生的。同时利拉鲁肽增加了 eWAT 和肌肉中参与脂肪生成、脂肪分解和产热的元素的基因、蛋白质表达, 表明了利拉鲁肽通过增加脂肪酸流量和利用来促进能量消耗。同时发现利拉鲁肽对肝脏脂质含量的特异性降低与肝脏中参与脂肪生成、过氧化物酶体白蛋白氧化和脂质流量、储存的主要元素的表达降低有关。这些结果有助于我们更好地理解调节脂质代谢的外周机制, 这些机制是 GLP-1 类似物治疗糖尿病和肥胖症有效性的基础[24]。ZL I 等人研究表明, 利拉鲁肽显著降低了肥胖小鼠和正常对照小鼠的体重, 肥胖小鼠的体重下降更为明显。与正常对照小鼠相比, 肥胖小鼠的肝脏腺苷酸环化酶 3 基因和蛋白质水平以及血清腺苷酸环化酶 3 水平显著降低。利拉鲁肽的给药显著增加了腺苷酸环化酶 3 和 GLP-1R 基因和蛋白的肝脏表达以及血清腺苷酸环化酶 3 水平。利拉鲁肽治疗组肝脏腺苷酸环化酶 3 基因和蛋白的表达以及血清与体重减轻呈负相关。从而得出, 利拉鲁肽可能通过增加腺苷酸环化酶 3 的表达来使体重得到降低[25]。

## 6. 小结

GLP-1 类似物利拉鲁肽在控制血糖以外, 在肥胖及脂肪相关的心血管及消化系统疾病方面均有一定的受益, 但在降低皮下脂肪和内脏脂肪方面仍有较大的争议, 以利拉鲁肽为代表的 GLP-1RA 类药物改变了糖尿病治疗的传统路径, 尽管当前对于超重和肥胖患者来说, 利拉鲁肽等减肥药物就有较好的受益, 但药物干预仍不是医生的首选, 即便是对于 BMI  $\geq 28$  的肥胖者, 医生仍会鼓励注重饮食和运动, 但是当患者遇见合并糖尿病及相关并发症、或者情绪抵触、关节不适等主观及客观上的困难时, 辅助以利拉鲁肽则会事半功倍。面对越来越严峻的全球性肥胖及相关疾病问题, 期待利拉鲁肽的减肥机制得到进一步完善, 同时发现其相关适应症, 促进利拉鲁肽在临床上得到更多的应用。

## 参考文献

- [1] Hyppönen, E., Mulugeta, A., Zhou, A., *et al.* (2019) A Data-Driven Approach for Studying the Role of Body Mass in Multiple Diseases: A Phenome-Wide Registry-Based Case-Control Study in the UK Biobank. *The Lancet Digital Health*, 1, e116-e126. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(19\)30028-7](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(19)30028-7)

- [2] Chooi, Y.C., Ding, C. and Magkos, F. (2019) The Epidemiology of Obesity. *Metabolism*, **92**, 6-10. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.09.005>
- [3] Mann, T., Tomiyama, A.J., Westling, E., *et al.* (2007) Medicare's Search for Effective Obesity Treatments: Diets Are Not the Answer. *American Psychologist*, **62**, 220-233. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.62.3.220>
- [4] Wadden, T.A., Tsai, A.G. and Tronieri, J.S. (2019) A Protocol to Deliver Intensive Behavioral Therapy (IBT) for Obesity in Primary Care Settings: The MODEL-IBT Program. *Obesity (Silver Spring)*, **27**, 1562-1566. <https://doi.org/10.1002/oby.22594>
- [5] Yumuk, V., Tsigos, C., Fried, M., *et al.* (2015) European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obesity Facts*, **8**, 402-424. <https://doi.org/10.1159/000442721>
- [6] Garvey, W.T., Mechanick, J.I., Brett, E.M., *et al.* (2016) American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. *Endocrine Practice*, **22**, 1-203. <https://doi.org/10.4158/EP161365.GL>
- [7] Piliisi, E., Farr, O.M., Polyzos, S.A., *et al.* (2019) Pharmacotherapy of Obesity: Available Medications and Drugs under Investigation. *Metabolism*, **92**, 170-192. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.10.010>
- [8] Drucker, D.J. and Nauck, M.A. (2006) The Incretin System: Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes. *The Lancet*, **368**, 1696-1705. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69705-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69705-5)
- [9] Scott, L.J. (2015) Liraglutide: A Review of Its Use in the Management of Obesity. *Drugs*, **75**, 899-910. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0408-8>
- [10] Baggio, L.L. and Drucker, D.J. (2007) Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*, **132**, 2131-2157. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.054>
- [11] Secher, A., Jelsing, J., Baquero, A.F., *et al.* (2014) The Arcuate Nucleus Mediates GLP-1 Receptor Agonist Liraglutide-Dependent Weight Loss. *The Journal of Clinical Investigation*, **124**, 4473-4488. <https://doi.org/10.1172/JCI75276>
- [12] Blundell, J., Finlayson, G., Axelsen, M., *et al.* (2017) Effects of Once-Weekly Semaglutide on Appetite, Energy Intake, Control of Eating, Food Preference and Body Weight in Subjects with Obesity. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **19**, 1242-1251. <https://doi.org/10.1111/dom.12932>
- [13] Bays, H., Pi-Sunyer, X., Hemmingsson, J.U., *et al.* (2017) Liraglutide 3.0 mg for Weight Management: Weight-Loss Dependent and Independent Effects. *Current Medical Research and Opinion*, **33**, 225-229. <https://doi.org/10.1080/03007995.2016.1251892>
- [14] Astrup, A., Carraro, R., Finer, N., *et al.* (2012) Safety, Tolerability and Sustained Weight Loss over 2 Years with the Once-Daily Human GLP-1 Analog, Liraglutide. *International Journal of Obesity (London)*, **36**, 843-854. <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.158>
- [15] Lean, M.E., Carraro, R., Finer, N., *et al.* (2014) Tolerability of Nausea and Vomiting and Associations with Weight Loss in a Randomized Trial of Liraglutide in Obese, Non-Diabetic Adults. *International Journal of Obesity (London)*, **38**, 689-697. <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.149>
- [16] Pi-Sunyer, X., Astrup, A., Fujioka, K., *et al.* (2015) A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *The New England Journal of Medicine*, **373**, 11-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411892>
- [17] Kolotkin, R.L., Fujioka, K., Wolden, M.L., *et al.* (2016) Improvements in Health-Related Quality of Life with Liraglutide 3.0 mg Compared with Placebo in Weight Management. *Clinical Obesity*, **6**, 233-242. <https://doi.org/10.1111/cob.12146>
- [18] Hoda, K., Victor, C., Houssam, H., *et al.* (2020) GLP-1 Analog Modulates Appetite, Taste Preference, Gut Hormones and Regional Body Fat Stores in Adults with Obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **105**, 1552-1563. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz140>
- [19] Marso, S.P., Daniels, G.H., Brown-Frandsen, K., *et al.* (2016) Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, **375**, 311-322. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>
- [20] Yan, J.H., Yao, B., Kuang, H.Y., Yang, X.B., *et al.* (2019) Liraglutide, Sitagliptin and Insulin Glargine Added to Metformin: The Effect on Body Weight and Intrahepatic Lipid in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and NAFLD. *Hepatology*, **69**, 2414-2426. <https://doi.org/10.1002/hep.30320>
- [21] Ishii, S., Nagaia, Y., Sada, Y., Fukuda, H., *et al.* (2019) Liraglutide Reduces Visceral and Intrahepatic Fat without Significant Loss of Muscle Mass in Obese Patients with Type 2 Diabetes: A Prospective Case Series. *Journal of Clinical Medicine Research*, **11**, 219-224. <https://doi.org/10.14740/jocmr3647>
- [22] Bizino, M.B., Jazet, I.M., *et al.* (2020) Placebo-Controlled Randomised Trial with Liraglutide on Magnetic Resonance Endpoints in Individuals with Type 2 Diabetes: A Pre-Specified Secondary Study on Ectopic Fat Accumulation. *Diabetologia*, **63**, 65-74. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05021-6>

- [23] Tang, A., Rabasa-Lhoret, R., *et al.* (2015) Effects of Insulin Glargine and Liraglutide Therapy on Liver Fat as Measured by Magnetic Resonance in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. *Diabetes Care*, **38**, 1339-1346. <https://doi.org/10.2337/dc14-2548>
- [24] Decara, J., Arrabal, S., Beiroa, D., *et al.* (2016) Antiobesity Efficacy of GLP-1 Receptor Agonist Liraglutide Is Associated with Peripheral Tissue Specific Modulation of Lipid Metabolic Regulators. *Biofactors*, **42**, 600-611. <https://doi.org/10.1002/biof.1295>
- [25] Li, Z., Liang, Y., Xia, N., *et al.* (2017) Liraglutide Reduces Body Weight by Upregulation of Adenylate Cyclase 3. *Nutrition & Diabetes*, **7**, e265. <https://doi.org/10.1038/nutd.2017.17>