

# 肥胖治疗的新药和在研药物进展

张小春, 张丽君, 赵妍妍, 梁向艳, 赵玉峰\*

西安医学院基础医学研究所, 陕西 西安

收稿日期: 2021年10月15日; 录用日期: 2021年11月11日; 发布日期: 2021年11月18日

## 摘要

肥胖改变机体代谢状态, 显著增加糖尿病、心血管病等多种疾病风险, 已经对我国造成严重经济和社会负担, 肥胖治疗药物一直是研发热点。2019年以来, FDA批准了PLENITY和Imcivree两种新药用于肥胖治疗。本文对PLENITY和Imcivree这两种药物进行详细介绍, 并对目前处于不同研发阶段的其它在研药物进行总结, 以期加深对肥胖治疗现状和前景的认识。

## 关键词

肥胖, 药物, 在研药物, 作用靶点

# Progress of New Drugs and Drugs in Research for Obesity Treatment

Xiaochun Zhang, Lijun Zhang, Yanyan Zhao, Xiangyan Liang, Yufeng Zhao\*

Institute of Basic Medical Science, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Oct. 15<sup>th</sup>, 2021; accepted: Nov. 11<sup>th</sup>, 2021; published: Nov. 18<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

Obesity induces the change in body metabolic state and significantly increases the risk of various diseases such as diabetes and cardiovascular diseases. It has already led to severe economic and social burden on our country. Development of obesity treatment drugs is a hot topic at present. Since 2019, FDA has approved two new drugs, PLENITY and Imcivree, for obesity treatment. This article introduces PLENITY and Imcivree in detail, and summarizes other candidate drugs at different research and development stages, which aims to deepen the understanding of the current situation and prospect of obesity treatment.

\*通讯作者。

## Keywords

Obesity, Drugs, Drugs in Research, Drug Targets

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

肥胖是机体脂肪细胞过度蓄积甘油三酯导致体重显著增加的一种病理状态,目前国际诊断标准为体重指数(BMI)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  [1]。对 2004~2018 年我国 64.5 万余名成年人的调查表明,肥胖患病率已经从 2004 年的 3.1% 升高到 2018 年的 8.1% (BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) [2]。肥胖相关慢性病的经济负担在 2010 年已经占主要慢性病经济负担的 42.9%, 占当年卫生总费用的 4.5% [3]。我国已经是肥胖人数最多的国家,且肥胖人数仍在持续增加,预计今后负担将更加沉重,所以肥胖防治刻不容缓[4]。

肥胖治疗包括控食、运动、手术和药物等多种方法。虽然控食和运动对改善肥胖十分重要,但是由于绝大多数肥胖患者难以坚持,其治疗效果并不理想。手术存在禁忌症和较大的风险,并非常规治疗方法。药物依然是今后治疗肥胖的主要方法。不过,批准上市的减肥药物的种类并不多。早期 FDA 批准的在用减肥药物有奥利司他、芬特明、氯卡色林、纳曲酮、利拉鲁肽[5] [6]。最近两年 FDA 批准的减肥药物有两种,分别是 PLENITY (Gelesis100)和 Imcivree (Setmelanotide)。另外,数十种针对肥胖的在研药物现处于临床试验和临床前研究的不同研发阶段,本文也将对其作用机制和研发进展进行总结。

## 2. 肥胖治疗新药

### 2.1. PLENITY (Gelesis100)

2019 年 4 月,美国 FDA 批准了 Gelesis 公司研发的 PLENITY (Gelesis100)上市,用于肥胖治疗。在对 436 例超重或肥胖(BMI 为  $27\sim 40 \text{ kg/m}^2$ )成年人进行的一项随机、双盲、安慰剂对照的临床试验中,PLENITY 治疗 6 个月后,59%接受治疗的患者体重至少减轻 5%,27%接受治疗的的患者体重减轻 10% 以上[7]。PLENITY 与安慰剂相比并没有不良事件发生率的增加,不存在明显的安全风险[7]。因此,PLENITY 成为 FDA 批准的肥胖治疗新药。

PLENITY 是一种不被机体吸收的新型生物相容性水凝胶胶囊,内含数万颗微小的水凝胶微粒。在饭前服药后,胶囊遇水分解,水凝胶颗粒与胃内食物混合,吸水后体积迅速膨胀,这些凝胶颗粒能够占据胃和小肠内的空间,通过神经与内分泌调控产生饱腹感,使患者进食减少,不过这些凝胶颗粒没有热量值,从而帮助减轻体重。膨胀后的凝胶颗粒能被机体消化并排出体外,副作用较小。

2020 年 6 月,中国康哲药业控股有限公司与 Gelesis 公司签订了 PLENITY 的许可、合作及供应协议,可在中国等地生产销售 PLENITY 胶囊,用于肥胖治疗。总之,PLENITY 是一种作用机制独特的抗肥胖药物,具有理想的安全性和耐受性,将成为肥胖人群的新选择。

### 2.2. Imcivree (Setmelanotide)

2020 年美国 FDA 批准了 Rhythm Pharmaceuticals 公司 Imcivree (Setmelanotide)的上市申请,用于因阿黑皮素原(POMC)、前蛋白转化酶枯草溶菌素 1 (PCSK1)或瘦素受体(LEPR)基因缺陷导致肥胖的成人和

儿童(6岁以上)患者的慢性体重管理。在 POMC、PCSK1 或 LEPR 基因缺陷所致肥胖患者中的临床试验中发现, Imcivree 治疗 1 年可使 80% 的 POMC 或 PCSK1 基因缺陷型肥胖患者体重减轻 10% 以上, 可使 45% 的 LEPR 基因缺陷型肥胖患者体重减轻 10% 以上[8]。试验中除了皮肤色素沉着和注射部位反应等轻微不良反应, 未发生严重的治疗相关不良反应[8]。

下丘脑是机体调控能量代谢的中枢, 其中弓状核内 POMC 的神经元在能量平衡调控中具有重要的作用。激活 POMC 神经元合成 POMC 前体, 经加工后形成成熟的多肽, 如  $\alpha$ -促黑色素细胞激素( $\alpha$ -MSH), 能够激活下丘脑和下丘脑以外的神经元上的 MC4 受体, 从而抑制食欲、增加产热、减轻体重[9]。POMC 缺陷后食欲增加, 产热减少, 患者易发生肥胖。PCSK1 编码激素原转化酶 1/3 (PC1/3), 可促进 POMC 前体转化为  $\alpha$ -MSH。PCSK1 缺陷后下丘脑  $\alpha$ -MSH 减少, 抑制食欲作用较弱[10]。瘦素是白色脂肪组织分泌的一种多肽激素, 通过血脑屏障直接激活下丘脑 POMC 神经元, 促进其产生抑制食欲的  $\alpha$ -MSH [11]。瘦素受体缺陷导致受体的抑制食欲作用减弱, 患者食欲增加, 发生肥胖。

可见, POMC、PCSK1 或 LEPR 基因缺陷导致肥胖, 是由于黑皮质素-4 (MC4)受体通路不能被激活, 食欲抑制作用减弱造成的。Imcivree 是一种寡肽类 MC4 受体激动剂[12], 可恢复 POMC、PCSK1 或 LEPR 等 MC4 上游基因缺陷引起的 MC4 受体通路减弱, 减少 MC4 受体通路缺陷的肥胖病患者的饥饿感, 促进新陈代谢并降低体重。

Imcivree 成为 FDA 批准的首个治疗特定基因缺陷所致肥胖症新药。也正因为这个原因, 在临床应用 Imcivree 时, 首先需要通过基因测试证实患者发生肥胖的病因是 POMC, PCSK1 或 LEPR 基因的突变缺陷。总之, Imcivree 为基因缺陷型肥胖症的治疗带来了福音。

### 3. 肥胖治疗在研药物及其作用靶点

肥胖治疗药物的研发一直是研究的热点和重点, 除了上述 FDA 批准的肥胖治疗药物, 目前多个药物研发公司有数十种针对肥胖的在研药物, 这些在研药物或作用于饮食调节中枢, 抑制食欲; 或作用于胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)受体; 或抑制肠道内脂肪的消化吸收。此外, 一些在研药物具有一定的减肥效果, 但是作用靶点和机制尚不清楚, 仍有待阐明。现将 在研药物根据作用靶点和机制进行如下分类:

#### 3.1. 食欲调节中枢

作用靶点为食欲调节中枢的在研药物有特索芬辛(Tesofensine)、S-237648、LB-54640、GT001、PYY-1875、PL-8905 等, 由 Boehringer Ingelheim、Shionogi、LG Chem、Novo Nordisk 等公司研发。特索芬辛作用于单胺类神经递质的转运蛋白, 能有效抑制突触间隙内去甲肾上腺素/5-羟色胺/多巴胺的再摄取[13]。去甲肾上腺素、5-羟色胺和多巴胺可以通过增强 POMC 神经元活性而有效抑制食欲[14]。特索芬辛通过抑制单胺类递质的再摄取而加强其效应, 从而增强 POMC 神经元活性, 降低食欲, 减轻体重。特索芬辛在临床试验中显示出显著的抗肥胖作用[15], 现已完成临床 III 期试验, 等待 FDA 批准上市。

S-237648 和 GT001 分别是神经肽 Y 受体 5 (NPY5)和神经肽 Y 受体 2 (NPY2)的拮抗剂, 通过减弱 NPY 的信号而起到抑制食欲的作用[16], 二者分别处于临床 II 期和 I 期研究阶段。LB-54640 和 PL-8905 是 MC4 受体激动剂, 分别处于临床 I 期和临床前研究状态。PYY-1875 是经过修饰的肽 YY(PYY), 可以起到抑制食欲的作用, 处于临床 I 期研究阶段。

#### 3.2. GLP-1 受体

作用靶点为 GLP-1 受体的在研药物有 Tirzepatide、HM-15211、BI-456906、GMA-102、G-933、DR6P1M58PO、LY-2944876、PF-07081532、NN-9423、SCO-094、NN-9277、MOD-6031、ALT-801、

QPG1029、DD-01、YH-25724 等,由 Eli Lilly、Hanmi、Boehringer Ingelheim、Gmax Biopharm、MedImmune、Amgen、Novo Nordisk 等公司研发。

胃肠道分布有几十种内分泌细胞,可通过感受胃肠道内能量物质的变化然后分泌多种胃肠激素[17]。胃肠激素是调节能量代谢和影响食欲的重要分子,其中 GLP-1、葡萄糖依赖性胰岛素营养多肽(GIP)等激素可抑制食欲,增加能量消耗,减轻体重,具有良好的抗肥胖作用[18]。GLP-1 类似物利拉鲁肽已经上市,用于肥胖治疗。以 GLP-1 受体和 GIP 受体为靶点的抗肥胖药物研发也是目前该研发领域的一个主要的方向,在研药物较多。其中,2021 年 3 月, Eli Lilly 发布 Tirzepatide 的临床 III 期试验结果十分成功,表明该药具有有效降低 2 型糖尿病患者血糖水平和减轻患者体重的作用[19]。Tirzepatide 将成为新的靶向 GLP-1 受体和 GIP 受体的抗肥胖药物。HM-15211、BI-456906、GMA-102、G-933、DR6P1M58PO 和 LY-2944876 处于临床 II 期研究,PF-07081532、NN-9423、SCO-094、NN-9277、MOD-6031、和 ALT-801 处于临床 I 期研究,其它在研药物还处于临床前研究状态。

总之,以 GLP-1 受体为靶点的抗肥胖药物较多,这与该类药物作用靶点清楚、GLP-1 受体激动后的抗肥胖效果十分显著和稳定等有关。

### 3.3. 胃肠道消化吸收

减少肠道内营养物质如糖类、脂肪和蛋白质的消化和吸收也是抗肥胖的一个有效策略。奥利司他即是已经上市的这类抗肥胖药物的代表。作用靶点为胃肠道营养物质消化吸收的在研药物有奥利司他/阿卡波糖联合制剂、SCO-792 等。奥利司他抑制脂肪酶活性,阿卡波糖抑制 $\alpha$ -葡萄糖苷酶活性,二者联合起到抑制脂肪和糖类的消化,从而减少能量物质的摄取,达到减轻体重的效果[20]。SCO-792 是肠肽酶抑制剂,可以在体内抑制蛋白质的消化[21]。此两种在研药物目前均处于临床 II 期研究阶段,其临床应用前景仍有待进一步检测。

### 3.4. 其他

机体多种受体的激动剂和抑制剂也成为抗肥胖药物的研发靶点。G 蛋白偶联胆汁酸受体 1 激动剂牛黄胆酸钠、Amylin 受体激动剂 AM-833、腺苷 A3 受体激动剂 CF-102、游离脂肪酸受体 1 (FFAR1)激动剂 SCO-267、爱帕琳肽(Apelin)受体激动剂 CB-5064AH 等也具有一定的抗肥胖作用,目前分别进入临床 II 期、临床 I 期试验和临床前研究阶段。盐皮质激素受体和糖皮质激素受体的抑制剂 C-118335 具有减肥效果,处于临床 II 期试验阶段。

L-亮氨酸和西地那非的联合制剂可作用于磷酸二酯酶 PDE5A、AMP 激活的蛋白激酶(AMPK)以及电压门控钙通道等靶点,产生促进白色脂肪棕色化等效应,增加能量消耗,起到减轻体重的效果,目前已进入临床 II 期试验[22]。ALS-L-1023 是香蜂花叶的提取物,作用靶点不明。研究表明 ALS-L-1023 可抑制脂肪组织的血管生成、抑制脂肪细胞甘油三酯蓄积,具有良好的抗肥胖效应[23] [24]。ALS-L-1023 处于临床 III 期试验。

此外,多种在研药物虽然作用靶点和机制不甚清楚,但是也具有一定的减轻体重的效果,这些药物中已经进入临床试验阶段的有以下几种:CBW-511、AMG-133、AMG-171、LLF-580、AMG-598、G-3215、MK-3606、MK-4820、BMS-963272 等。

## 4. 小结

药物研发的过程是漫长而艰辛的,许多在研药物因各种原因停止于不同研发阶段,不能成为临床用药。虽然如此,但是临床肥胖患者的需求和巨大市场是持续进行抗肥胖药物研发的强大动力。我们欣喜

地看到近两年两种抗肥胖药物被批准入市,几十种抗肥胖在研药物分别处于不同研发阶段,形成了一个良好的梯队研发状态。今后必将有更多的药物完成研发过程,成功用于临床,为肥胖患者治疗提供更多的选择。

全球流行病学数据显示,肥胖患者的基数在不断上升,不过国际市场显示肥胖患者用药率只有1%左右,随着今后治疗选择增多,肥胖患者用药率提高,全球肥胖治疗药物的市场是巨大的。抗肥胖药物的研发前景广阔,我国在此领域也需加大投入,增加国产原创药物数量,在肥胖治疗领域占据一定的市场。

国内目前在减肥领域的药物只有奥利司他,这种情况极大限制了我国肥胖患者的治疗。新型抗肥胖药物的研发和应用将为我国肥胖患者带来更多的治疗选择,治疗比例有望增加,从而减轻肥胖相关疾病的危害,提升居民健康水平。

## 基金项目

本项目得到国家自然科学基金资助(No. 81700370)。

## 参考文献

- [1] Purnell, J.Q. (2000) Definitions, Classification, and Epidemiology of Obesity. MDText.com, Inc., South Dartmouth.
- [2] Wang, L., Zhou, B., Zhao, Z., Yang, L., Zhang, M., Jiang, Y., *et al.* (2021) Body-Mass Index and Obesity in Urban and Rural China: Findings from Consecutive Nationally Representative Surveys during 2004-18. *Lancet*, **398**, 53-63. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00798-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00798-4)
- [3] 张娟, 施小明, 梁晓峰. 2010年中国城乡居民超重和肥胖的直接经济负担分析[J]. 中华流行病学杂志, 2013, 34(6): 598-600.
- [4] The GBD 2015 Obesity Collaborators (2017) Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *The New England Journal of Medicine*, **377**, 13-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614362>
- [5] 覃滢玉, 刘佳瑞, 郑瑞茂. 肥胖治疗的研究进展[J]. 生理科学进展, 2020, 51(3): 167-173.
- [6] 张书文, 杨德英. 肥胖症药物治疗的研究及评价[J]. 中国保健营养旬刊(下旬刊), 2012, 22(1): 297-298.
- [7] Greenway, F.L., Aronne, L.J., Raben, A., Astrup, A., Apovian, C.M., Hill, J.O., *et al.* (2019) A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Gelesis100: A Novel Nonsystemic Oral Hydrogel for Weight Loss. *Obesity*, **27**, 205-216. <https://doi.org/10.1002/oby.22347>
- [8] Clément, K., van den Akker, E., Argente, J., Bahm, A., Chung, W.K., Connors, H., *et al.* (2020) Efficacy and Safety of Setmelanotide, an MC4R Agonist, in Individuals with Severe Obesity Due to LEPR or POMC Deficiency: Single-Arm, Open-Label, Multicentre, Phase 3 Trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **8**, 960-970. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30364-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30364-8)
- [9] Narayanaswami, V. and Dwoskin, L.P. (2017) Obesity: Current and Potential Pharmacotherapeutics and Targets. *Pharmacology & Therapeutics*, **170**, 116-147. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.10.015>
- [10] Wang, L., Sui, L., Panigrahi, S.K., Meece, K., Xin, Y., Kim, J., *et al.* (2017) PC1/3 Deficiency Impacts Pro-Opiomelanocortin Processing in Human Embryonic Stem Cell-Derived Hypothalamic Neurons. *Stem Cell Reports*, **8**, 264-277. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2016.12.021>
- [11] Hainer, V., Aldhoon Hainerová, I., Kunešová, M., Taxová Braunerová, R., Zamrazilová, H. and Bendlová, B. (2020) Melanocortin Pathways: Suppressed and Stimulated Melanocortin-4 Receptor (MC4R). *Physiological Research*, **69**, S245-S254. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934512>
- [12] Sharma, S., Garfield, A.S., Shah, B., Kleyn, P., Ichetovkin, I., Moeller, I.H., *et al.* (2019) Current Mechanistic and Pharmacodynamic Understanding of Melanocortin-4 Receptor Activation. *Molecules*, **24**, Article No. 1892. <https://doi.org/10.3390/molecules24101892>
- [13] Appel, L., Bergström, M., Buus Lassen, J. and Långström, B. (2014) Tesofensine, a Novel Triple Monoamine Re-Uptake Inhibitor with Anti-Obesity Effects: Dopamine Transporter Occupancy as Measured by PET. *European Neuropsychopharmacology*, **24**, 251-261. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.10.007>
- [14] Recinella, L., Chiavaroli, A., Ferrante, C., Mollica, A., Macedonio, G., Stefanucci, A., *et al.* (2018) Effects of Central RVD-Hemopressin( $\alpha$ ) Administration on Anxiety, Feeding Behavior and Hypothalamic Neuromodulators in the Rat. *Pharmacological Reports*, **70**, 650-657. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2018.01.010>



- 
- [15] Astrup, A., Madsbad, S., Breum, L., Jensen, T.J., Kroustrup, J.P. and Meinert Larsen, T. (2008) Effect of Tesofensine on Bodyweight Loss, Body Composition, and Quality of Life in Obese Patients: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Lancet*, **372**, 1906-1913. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61525-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61525-1)
- [16] Shende, P. and Desai, D. (2020) Physiological and Therapeutic Roles of Neuropeptide Y on Biological Functions. In: Turksen, K., Ed., *Cell Biology and Translational Medicine*, Vol. 7, Vol. 1237, Springer, Cham, 37-47. [https://doi.org/10.1007/5584\\_2019\\_427](https://doi.org/10.1007/5584_2019_427)
- [17] Farhadipour, M. and Depoortere, I. (2021) The Function of Gastrointestinal Hormones in Obesity-Implications for the Regulation of Energy Intake. *Nutrients*, **13**, Article No. 1839. <https://doi.org/10.3390/nu13061839>
- [18] Chia, C.W. and Egan, J.M. (2020) Incretins in Obesity and Diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1461**, 104-126. <https://doi.org/10.1111/nyas.14211>
- [19] Bailey, C.J. (2021) Tirzepatide: A New Low for Bodyweight and Blood Glucose. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **9**, 646-648. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00217-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00217-5)
- [20] Grudén, S., Forslund, A., Alderborn, G., Söderhäll, A., Hellström, P.M. and Holmbäck, U. (2021) Safety of a Novel Weight Loss Combination Product Containing Orlistat and Acarbose. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, **10**, 1242-1247. <https://doi.org/10.1002/cpdd.920>
- [21] Sugama, J., Moritoh, Y., Yashiro, H., Tsuchimori, K. and Watanabe, M. (2021) Enteropeptidase Inhibition Improves Obesity by Modulating Gut Microbiota Composition and Enterobacterial Metabolites in Diet-Induced Obese Mice. *Pharmacological Research*, **163**, Article ID: 105337. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105337>
- [22] Rebello, C.J., Zemel, M.B., Kolterman, O., Fleming, G.A. and Greenway, F.L. (2021) Leucine and Sildenafil Combination Therapy Reduces Body Weight and Metformin Enhances the Effect at Low Dose: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Therapeutics*, **28**, e1-e13. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001303>
- [23] Shin, Y., Lee, D., Ahn, J., Lee, M., Shin, S.S. and Yoon, M. (2021) The Herbal Extract ALS-L1023 from *Melissa officinalis* Reduces Weight Gain, Elevated Glucose Levels and  $\beta$ -Cell Loss in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty Rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **264**, Article ID: 113360. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113360>
- [24] Woo, S., Yoon, M., Kim, J., Hong, Y., Kim, M.Y., Shin, S.S., *et al.* (2016) The Anti-Angiogenic Herbal Extract from *Melissa officinalis* Inhibits Adipogenesis in 3T3-L1 Adipocytes and Suppresses Adipocyte Hypertrophy in High Fat Diet-Induced Obese C57BL/6J Mice. *Journal of Ethnopharmacology*, **178**, 238-250. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.12.015>