

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.19.039

抗糖尿病药物 DPP-4 抑制剂的临床应用进展*

李维辉¹, 苟佳佳² 综述, 李靖柯^{3△} 审校
(1. 重庆工程职业技术学院医务科, 重庆 402260; 2. 重庆第二师范学院校医院, 重庆 400067;
3. 重庆医药高等专科学校药学院, 重庆 401331)

[关键词] 二肽基肽酶Ⅳ抑制剂; 糖尿病, 2 型; 口服降血糖药物
[中图分类号] R977 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2016)19-2706-03

据国际糖尿病联合会(International Diabetes Federation, IDF)在《Diabetes Atlas》第 6 版^[1] 2014 年更新的最新数据显示,全球糖尿病患者已达 3.87 亿,预计到 2035 年将上升到 5.92 亿。仅在 2014 年,全球约有 500 万人因糖尿病引起的疾病死亡。我国糖尿病患者总数已达 9 628.8 万,并以每年 9.32% 的发病率增长,成为世界第一糖尿病大国。

糖尿病是一种由多病因引起的,以慢性高血糖为特征的终身性代谢性疾病,主要分为 1 型糖尿病、2 型糖尿病和妊娠糖尿病,其中 2 型糖尿病患者占 90% 以上。目前,在生活方式干预基础上,口服降血糖药是治疗 2 型糖尿病的主要手段^[2],常用的抗糖尿病药物包括双胍类、磺酰脲类、噻唑烷二酮类、α-葡萄糖苷酶抑制剂等。近年来,基于肠促胰岛素独特生理机制而研发的创新口服降糖药物二肽基肽酶Ⅳ(dipeptidyl peptidase 4, DPP-4)抑制剂,因其具有强效降糖,保护胰岛功能,可延缓疾病进程,安全性好等治疗优势而备受关注,成为当今糖尿病药物治疗的新焦点,并在 2012 年发表的美国糖尿病协会与欧洲糖尿病研究学会(American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes, ADA/EASD)联合立场声明中正式跻身为二线治疗药物^[3]。本文就目前上市的治疗 2 型糖尿病的 DPP-4 抑制剂药物的临床应用现状进行综述,重点介绍其作用机制、构效关系与体内代谢、临床疗效及安全性,并通过对现有药物的综合分析比较,为下一步开发更安全有效的 DPP-4 抑制剂药物提供思路。

1 国内外 DPP-4 抑制剂药物上市概况

2006 年,第 1 个 DPP-4 抑制剂西他列汀(sitagliptin)上市用于治疗 2 型糖尿病,此后大量 DPP-4 抑制剂不断被开发,目前在世界不同地区上市的 DPP-4 抑制剂类药物已有 8 种(见图 1),其中磷酸西他列汀(商品名:捷诺维)、沙格列汀(商品名:安立泽)、维格列汀(商品名:佳维乐)、利格列汀(商品名:欧唐宁)和苯甲酸阿格列汀(商品名:尼欣那)已进入中国市场用于治疗 2 型糖尿病。由于糖尿病是一种慢性疾病需要终生用药,在糖尿病早期治疗中,二甲双胍等传统药物仍占主要地位,但是由于糖尿病病因复杂,具有进展性特点,新靶点药物具有很大的潜力。DPP-4 抑制剂的上市为全世界糖尿病患者带来新的福音,过去几年里,DPP-4 抑制剂发展迅速并取得很大的成功,抢占了很大部分糖尿病市场。第 1 个 DPP-4 抑制剂西格列汀成为上市后销售额增长最快的新药之一,也是历史上年销售额突破 10 亿美元最快的新药。预计到 2017 年,DPP-4 抑制剂将占全球糖尿病市场份额的 25%^[4]。

通用名	结构式	上市时间	上市国家	商品名
西他列汀(sitagliptin)		2006 年	欧洲 美国 日本	Januvia®
维格列汀(vildagliptin)		2008 年	欧洲 日本	Galvus® Equa®
沙格列汀(saxagliptin)		2009 年	欧洲 美国	Onglyza®
阿格列汀(alogliptin)		2010 年	欧洲 美国 日本	Vipidia® Nesina®
利格列汀(linagliptin)		2011 年	欧洲 美国 日本	Trajenta® Tradjenta® Trajenta®
阿拉格列汀(anagliptin)		2010 年	日本	Suiny®
特利列汀(teneligliptin)		2012 年	日本	Tenelia®
吉格列汀(gemigliptin)		2012 年	韩国	Zemiglo®

图 1 已上市 DPP-4 抑制剂

2 作用机制

2 型糖尿病主要因胰岛细胞功能缺损引起,通过改变肠促胰岛素激素作用而改善胰岛素功能,是治疗 2 型糖尿病的新途径。在进食后,人体小肠黏膜细胞在食物的刺激下会分泌肠促胰岛素胰高糖素样肽-1(ghcagom-like peptide-1, GLP-1)和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(glucose-dependent insulintropic ploypeptide, GIP),GLP-1 和 GIP 通过与胰岛 β 细胞表面的受体结合,促进胰岛素的生物合成和分泌,抑制胰高血糖素分泌,而且还具有促进 β-细胞的增殖分化,抑制 β-细胞的凋亡,延迟胃排空,抑制食欲等作用。DPP-4 是一种跨膜丝氨酸蛋白酶,与蛋白结合存在于人体多种组织和器官中,如肾、肝、小肠膜的刷状边缘、胰管、淋巴细胞、内皮细胞等,底物特异性研究表明,

* 基金项目:重庆医药高等专科学校科研计划项目(ygz2014107)。
作者简介:李维辉(1981—),主管药师,本科,主要从事代谢性疾病临床药物治疗研究。 △ 通讯作者,E-mail:lijingke19870519@163.com。

表 1 DPP-4 抑制剂的体内代谢和排泄方式

通用名	分类	代谢方式	消除途径
西他列汀(sitagliptin)	β-氨基酸类	无明显代谢	肾(80%原型)
维格列汀(vildagliptin)	氰基吡咯烷类	P450 水解	肾(22%原型、55%代谢产物)
沙格列汀(saxagliptin)	氰基吡咯烷类	P450 3A4/5	肾(12%~29%原型、21%~52% 代谢产物)
阿格列汀(alogliptin)	嘧啶二酮类	无明显代谢	肾(70%原型)
利格列汀(linagliptin)	黄嘌呤类	无明显代谢	胆汁(70%原型)、肾(6%)
阿拉格列汀(anagliptin)	嘧啶二酮类	氰基水解	尿(73.2%)、粪便(25.0%)
特力利汀(teneligliptin)	多环类	P450、FMO 和 FMO3	肾脏(34.4%原型)、肝和肾(65.6%代谢产物)
吉格列汀(gemigliptin)	β-氨基酸类	无明显代谢	尿(44.8%~67.2%)、粪便(27.7%~51.8%)

DPP-4 可以迅速且特异地裂解肽链 N-末端第 2 位的脯氨酸或丙氨酸残基^[5]。GLP-1 及其相关的胰高血糖素家族成员在该位置都含有丙氨酸,所以 DPP-4 能通过水解 GLP-1 N 端第 2 位丙氨酸导致其失活。DPP-4 抑制剂通过抑制 DPP-4 的活性,阻止 DPP-4 对 GLP-1 的降解,从而间接地延长 GLP-1 的生理活性持续时间,进而有效调节胰岛素的分泌,达到降低血糖的目的。

3 构效关系与体内代谢

通过对 DPP-4 活性位点研究发现,目前用于抗糖尿病作用的 DPP-4 抑制剂大多为氨酰基/氰基吡咯烷或噻唑烷,根据其结构特点,通常将 DPP-4 抑制剂分为拟肽类 DPP-4 抑制剂(如 α-氨基酸类和 β-氨基酸类)和非肽类 DPP-4 抑制剂(如黄嘌呤类、氮甲基嘧啶类和其他)^[6]。西他列汀和吉格列汀(β-氨基酸类)、维格列汀和沙格列汀(吡咯烷氰基类)都属于拟肽类 DPP-4 抑制剂,阿格列汀和阿拉格列汀(嘧啶二酮类)、利格列汀(黄嘌呤类)及特力利汀则是属于非肽类 DPP-4 抑制剂。

当前已开发的 DPP-4 抑制剂都是高亲和性、可逆性竞争性抑制剂,但它们跟 DPP-4 的结合作用机制却并不相同^[7]。西他列汀、阿格列汀和利格列汀与 DPP-4 催化部位的残基以非共价键结合,形成酶-抑制剂复合物,这些抑制剂只有一小部分经过缓慢的代谢清除(半衰期大于 12 h),大部分能在体循环中重新与 DPP-4 结合,所以这类 DPP-4 抑制剂每日只需 1 次用药^[8-9];维格列汀和沙格列对 DPP-4 的抑制作用是通过与酶以可逆性共价键形成的酶-抑制剂复合物来发挥作用,抑制剂与酶通过缓慢结合和缓慢解离,达到活态与非活态的平衡状态,即使体循环中的游离型药物被清除了,酶的催化活性仍然被抑制,因此即使他们自身半衰期短(2~4 h),却对 DPP-4 的抑制作用很长(24 h)^[10-11]。

在体内代谢和排泄方面,各个 DPP-4 抑制剂之间的途径也并不一样^[12-14],见表 1。西他列汀、阿格列汀主要通过肾脏消除;维格列汀、沙格列汀的消除则涉及除肾之外的其他代谢途径;吉格列汀几乎不经过代谢而以原型从尿(44.8%~67.2%)和粪便(27.7%~51.8%)中排出体外;特力利汀在体内的代谢与细胞色素 P450、黄素单加氧酶 1(flavin-containing monooxygenase 1,FMO1)及黄素单加氧酶 3(flavin-containing monooxygenase 3,FMO3)息息相关,约有 34.4%的原型药经肾脏排出,剩下则以代谢产物的形式经肝、肾清除;阿拉格列汀在体内氰基水解为羧基的产物(29.2%),另有 50%的药物则以原型经尿(73.2%)和粪便(25.0%)排出体外。

3 临床疗效

临床研究显示,DPP-4 抑制剂单药治疗可降低糖化血红蛋白(HbA1c)0.4%~1.0%,与二甲双胍联合治疗可降低 HbA1c 0.7%~1.2%,且 DPP-4 抑制剂降糖疗效与基线 HbA1c 水平相关,基线 HbA1c 水平越高,降糖效果越显著^[15]。多个临床随机对照研究和荟萃分析显示,DPP-4 抑制剂单一用药的效果并不比二甲双胍差,对于二甲双胍单药治疗控制不佳的 2 型糖尿病患者,加用 DPP-4 抑制剂和加用磺酰脲类药物的疗效相当,且不引起体质量增加和低血糖风险^[16]。与 GLP-1 激动剂比较,DPP-4 抑制剂与短效 GLP-1 激动剂(艾塞那肽)的降 HbA1c 效果相似,但是却比长效 GLP-1 激动剂(利拉鲁肽、艾塞那肽)的效果更好^[17]。并且,由于 DPP-4 对 α 细胞的影响,临床研究显示它们对于晚期糖尿病和 β 细胞功能长期下降之后的患者仍可以发挥作用。

鉴于此,2012 年发表的 ADA/ EASD 联合立场声明首次将 DPP-4 抑制剂列入治疗路径,可以作为联合用药(双重或三重疗法)用以治疗二甲双胍单独用药不能控制的糖尿病,尤其当治疗目标为避免低血糖或体质量增加时,DPP-4 抑制剂是特别推荐的药物之一^[3]。ADA 2015 年新发布的《糖尿病医学诊疗标准》^[2]中沿用了以上推荐,DPP-4 抑制剂近年来在临床应用上有较好的疗效和安全性,使其在 ADA 指南中的推荐地位也不断提升。《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)》中推荐单独使用一线药物二甲双胍治疗而血糖仍未达标,则可加用胰岛素促泌剂、α-糖苷酶抑制剂、DPP-4 抑制剂或噻唑烷二酮类(thiazolidinediones,TZDs)二线药物治疗,正式将 DPP-4 抑制剂作为二线药物用于治疗 2 型糖尿病。

4 安全性

与传统胰岛素促泌剂相比,DPP-4 抑制剂具有更贴合糖尿病病理机制的 α/β 细胞双重调节作用:葡萄糖浓度依赖性地诱导胰腺 β 细胞分泌和合成胰岛素,抑制 α 细胞分泌胰高血糖素,在有效降低血糖的同时不增加低血糖发生,大大降低了低血糖风险。DPP-4 抑制剂耐受性良好,不良反应与安慰剂类似^[18]。此外,DPP-4 抑制剂不增加体质量,不良反应较少。在胰腺安全性方面,目前没有证据显示该类药物增加胰腺炎或胰腺癌风险,但对于既往有胰腺炎历史的患者,不推荐使用该类药物。在心血管安全性方面,沙格列汀的 SAVOR-TIMI53 研究、阿格列汀的 EXAMINE 研究及西格列汀的 TECOS 研究均显示,DPP-4 抑制剂用于 2 型糖尿病合并心脑血管高危因素的患者,与加用安慰剂组相比,不增加心血管事件的发生风

险^[19-22]。但关于其与心力衰竭住院风险的关系,目前尚存在争议。DPP-4 抑制剂常见的不良反应有咽炎、鼻炎、上呼吸道感染、泌尿道感染等,这可能与 DPP-4 家族功能诸多有关,对其抑制后的影响尚需深入研究。《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)》指出,在有肾功能不全的患者中使用西格列汀、沙格列汀、阿格列汀和维格列汀时,应注意按照药物说明书来减少药物剂量。在有肝、肾功能不全的患者中使用时,利格列汀不需要调整剂量。

5 小 结

跟传统的降血糖药物相比,DPP-4 抑制剂既能有效降低血糖,还能保护 β -细胞,不仅单用治疗糖尿病有效,而且与其他抗糖尿病药物(包括胰岛素)联合应用具有协同作用,特别是联合二甲双胍治疗时的效果跟磺脲类和噻唑烷二酮类相同,并具有更小的不良反应,更重要的是 DPP-4 抑制剂不引起低血糖和体重增加等不良反应。临床研究还表明,DPP-4 抑制剂除了降血糖作用外,还具有潜在的治疗炎性疾病、癌症、心血管疾病和阿尔茨海默病等疾病的作用。总之,作为一种新型抗糖尿病药物,DPP-4 抑制剂具有广阔的前景。但同时,由于其上市时间不长,其长期应用的有效性和安全性仍需进一步临床研究,开发更安全有效、不良反应更小的抗糖尿病新药具有现实意义。

参考文献

- [1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas[R/OL]. 6th ed. IDF, 2013. [2016-05-30]. <http://www.diabetesatlas.org/resources/previous-editions.html>.
- [2] Association American Diabetes. Standards of medical care in diabetes-2015[J]. Diabetes Care, 2015, 38(11): 1-2.
- [3] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)[J]. Diabetologia, 2012, 55(6): 1577-1596.
- [4] 伊遥. DPP-IV 抑制剂的幸福时光[N]. 医药经济报, 2012-08-31 [2016-05-30]. http://www.yyjyb.com.cn/html/2012-08/31/content_175209.htm.
- [5] Verspohl EJ. Novel therapeutics for type 2 diabetes: incretin hormone mimetics (glucagon-like peptide-1 receptor agonists) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors[J]. Pharmacol Ther, 2009, 124(1): 113-138.
- [6] Thornberry NA, Gallwitz B. Mechanism of action of inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4)[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2009, 23(4): 479-486.
- [7] 陈英杰. 沙格列汀中间体 N-叔丁氧羰基-3-羟基-1-金刚烷基-甘氨酸的合成及其手性拆分[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2014.
- [8] Feng J, Zhang Z, Wallace MB, et al. Discovery of alogliptin: a potent, selective, bioavailable, and efficacious inhibitor of dipeptidyl peptidase IV [J]. J Med Chem, 2007, 50(10): 2297-2300.

- [9] Burkey BF, Hoffmann PK, Hassiepen U, et al. Adverse effects of dipeptidyl peptidases 8 and 9 inhibition in rodents revisited[J]. Diabetes Obes Metab, 2008, 10(11): 1057-1061.
- [10] Ahrén B, Schweizer A, Dejager S, et al. Mechanisms of action of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin in humans[J]. Diabetes Obes Metab, 2011, 13(9): 775-783.
- [11] Kim YB, Kopcho LM, Kirby MS, et al. Mechanism of Gly-Pro-pNA cleavage catalyzed by dipeptidyl peptidase-IV and its inhibition by saxagliptin (BMS-477118)[J]. Arch Biochem Biophys, 2006, 445(1): 9-18.
- [12] Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review[J]. Diabetes Obes Metab, 2011, 13(1): 7-18.
- [13] Kishimoto M. Tenueligliptin: a DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2013, 6(5): 187-195.
- [14] Furuta S, Smart C, Hackett A, et al. Pharmacokinetics and metabolism of [^{14}C]anagliptin, a novel dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in humans [J]. Xenobiotica, 2013, 43(5): 432-442.
- [15] Baetta R, Corsini A. Pharmacology of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: similarities and differences[J]. Drugs, 2011, 71(11): 1441-1467.
- [16] Scheen AJ, Paquot N. Gliptin versus a sulphonylurea as add-on to metformin[J]. Lancet, 2012, 380(9840): 450-452.
- [17] Deacon CF, Mannucci E, Ahren B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis [J]. Diabetes Obes Metab, 2012, 14(8): 762-767.
- [18] Monami M, Dicembrini I, Martelli D, et al. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. Curr Med Res Opin, 2011, 27(Suppl 3): S57-64.
- [19] 陆菊明. 从 2015 美国糖尿病协会《糖尿病医学诊疗标准》看降糖药物治疗新进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2015, 13(4): 1-4.
- [20] Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. N Engl J Med, 2013, 369(14): 1317-1326.
- [21] White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes [J]. N Engl J Med, 2013, 369(14): 1327-1335.
- [22] Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2015, 373(3): 232-242.