

我不是神药——对话司美格鲁肽

郑直, 高玲燕*

西北大学化学与材料科学学院, 教育部合成与天然功能分子重点实验室, 西安 710127

摘要: 胰高血糖素样肽-1受体激动剂(glucagon like peptide-1 receptor agonists, GLP-1RAs)药物是近年来的研究热门, 在降低血糖和治疗心血管疾病等领域有突出的效果, 司美格鲁肽是其中的代表药物。本文以科普文的形式简要介绍司美格鲁肽的降糖机理、功能结构、副作用, 以及渗透促进剂8-(2-羟基苯甲酰胺基)辛酸钠(salcaprozate sodium, SNAC)在司美格鲁肽口服制剂中的关键作用, 致力于让读者在感受药物分子设计魅力的同时, 进一步强化合理用药观念。

关键词: GLP-1RAs; 司美格鲁肽; SNAC; 健康; 科普

中图分类号: G64; O6

A Conversation with Semaglutide: Not a Miracle Drug

Zhi Zheng, Lingyan Gao *

Key Laboratory of Synthetic and Natural Functional Molecule of the Ministry of Education, College of Chemistry and Materials Science, Northwest University, Xi'an 710127, China.

Abstract: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) have garnered significant attention in recent years for their notable effects in lowering blood glucose and treating cardiovascular diseases, with semaglutide being a leading example. This article, written in a popular science format, provides a brief introduction to the hypoglycemic mechanism, functional structure, and side effects of semaglutide, as well as the critical role of the penetration enhancer salcaprozate sodium (SNAC) in its oral formulation. Through this discussion, we aim to highlight the fascinating aspects of drug design while promoting the importance of rational medication use.

Key Words: GLP-1RAs; Semaglutide; SNAC; Health; Popularization of science

在药物王国里, 治病救人是所有药物分子的共同梦想, 其中疗效突出的分子会受邀到各类讲座分享自己的成功经验, 成为家喻户晓的明星。近年来, 不健康的饮食习惯导致越来越多的人类体重超标, 甚至引发糖尿病和心血管疾病。糖尿病患者数量的迅速增长引起了社会的广泛关注, 药物王国立刻展开了攻坚战, 越来越多的新型治疗药物也开始崭露头角。今天, 《百药讲坛》栏目邀请到了近年来降糖药界一颗冉冉升起的新星——司美格鲁肽。

1 走进GLP-1

主持人: 大家好! 欢迎来到本期的《百药讲坛》节目, 我是大家的老朋友安安。咱们都知道, 现在的生活条件比以前好了不少, 但却有越来越多的人类因为肥胖而患上了糖尿病。以中国为例, 超

收稿: 2024-04-25; 录用: 2024-09-06; 网络发表: 2024-11-06

*通讯作者, Email: gaolingyan@nwu.edu.cn

基金资助: 西北大学2023年本科人才培养建设项目(XM05232351); 2023年国家级大学生创新创业训练计划项目(202310697127)

过1/2的成年居民患有超重/肥胖，糖尿病患者中超重/肥胖患者约占58.3%^[1]。糖尿病是咱们药物王国一直以来的攻关重点，今天我们有幸邀请到了近年来在治疗2型糖尿病领域做出突出贡献的专家——司美格鲁肽先生，大家掌声欢迎！

司美格鲁肽向大家微笑致意：谢谢主持人，大家好！我是司美格鲁肽。

主持人：司美格鲁肽先生，这些年来2型糖尿病在人类世界中有愈演愈烈的趋势，你与2型糖尿病可谓是老对手了，能和我们讲讲其中的原因吗？这个病到底可怕在什么地方？

司美格鲁肽：好的。糖尿病最显著的标志是高血糖，大家的血糖值能保持在正常的水平，离不开体内分泌的胰岛素降低血糖。现在人类的生活条件好了不少，越来越多的人体重严重超重，这会导致体内胰岛素降糖能力下降和胰岛素分泌减少，从而引发2型糖尿病。患者长期处于高血糖状态，会出现糖尿病肾病、视网膜病变、神经病变以及下肢动脉病变等并发症^[2]，严重影响其生活质量。

主持人惊讶道：这么严重啊？那目前有什么好的治疗对策呢？

司美格鲁肽：目前还是以药物治疗为主，而且药物类型也很多，例如大家已经比较熟悉胰岛素，也有例如我司美格鲁肽和我的堂兄利拉鲁肽等，不同药物通过作用不同靶点实现降糖的目的(图1)^[3]。近几年来，我和我的家族一直致力于帮助人们更好地控制血糖和体重，特别感谢大家对我和我家族的关注和支持。其实，我的家族很早就关注到人体内含有一种肠道激素，名为胰高血糖素样肽-1 (glucagon like peptide-1, GLP-1)。我们发现，只要模仿它结合并激活GLP-1受体，就可以实现降低血糖、减轻体重、降低血压等目的。于是家族迅速为我们新一代制定了重点培养计划，我也顺利成为了一类胰高血糖素样肽-1受体激动剂(GLP-1 receptor agonist, GLP-1RA)。

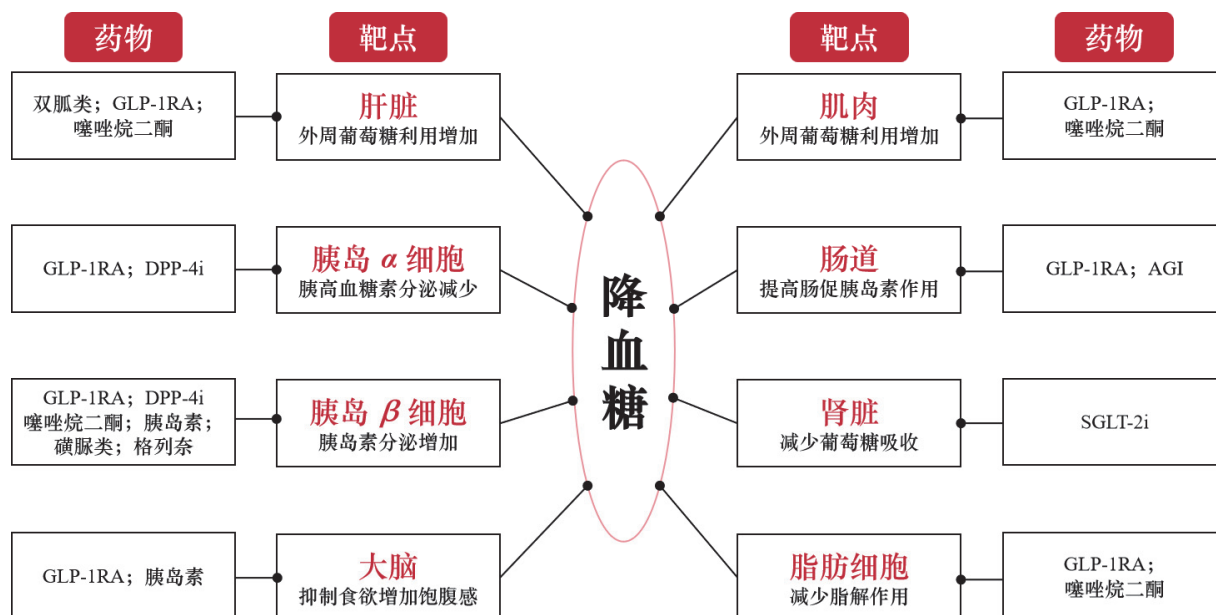


图1 不同类别降糖药物及其靶点简介

DPP-4i, dipeptidyl peptidase 4, 指代二肽基肽酶-4抑制剂; AGI, α -glucosidase inhibitor, 指代 α -葡萄糖苷酶抑制剂;

SGLT-2i, sodium-glucose co-transporter 2, 指代钠-葡萄糖共转运蛋白-2抑制剂

主持人：GLP-1RA药物被《科学》杂志评选为2023年年度十大科技突破之首，您作为其中的代表从一众降糖药物中脱颖而出，鼎鼎大名相信大家早有耳闻。借此机会，我想替广大观众朋友跟您请教，您能发挥如此优异的生物性能，是有什么独特的制胜之道呢？

司美格鲁肽：其实我的独家秘诀在于多方面的降糖机理，简单来说，就是“三个降低”。

主持人：“三个降低”？听起来挺有意思的，司美格鲁肽先生能为我们详细说说吗？

司美格鲁肽：第一个“降低”是降低血糖，我们通过伪装成人体中的肠道激素GLP-1迷惑对手，与GLP-1受体结合并激活该受体，促进胰岛素分泌的同时抑制胰高血糖素的释放来降低血糖，双重作用下能快速减低血糖值；第二个“降低”是降低食欲，我们可以作用于人体的神经系统，例如作用于下丘脑时，产生抑制食欲、改变食物偏好的效果；第三个“降低”是降低胃排空能力，我们作用于肠胃时能抑制迷走神经活动，导致胃的阶段性的收缩减少，延迟胃排空并减少胃酸分泌，让人持续保持饱腹感，从而减少糖分摄入。摄入的糖分少了，血糖值自然就下降了。

主持人：原来如此，所以您通过直接或间接的方式都可以降低血糖，难怪能发挥这么优异的效果。特别感谢司美格鲁肽先生为我们做出了这么详细的解答，相信观众朋友们也都了解了GLP-1RA药物家族的独家本领了！

司美格鲁肽：不仅如此，我们最近还发现，我家族还可以减少中风、心衰等疾病的风险^[4,5]，这些都是其他降糖药不具备的。我想正是由于如此巨大的药用价值，GLP-1类药物才会备受瞩目吧。

2 延长半衰期的秘籍

主持人：听了司美格鲁肽先生的讲解，我现在又有了新的疑问：既然GLP-1自身就能发挥显著降糖效果，我们为什么不像胰岛素那样，直接合成然后注射进人体呢？

司美格鲁肽：这个问题很关键。实际上，GLP-1的效果虽好，但在人体内受到二肽基肽酶-4 (dipeptidyl peptidase 4, DPP-4)的切割后会迅速失活，并通过肾脏迅速从血液循环中清除，因此在人体内的半衰期极短，大概只有1-2 min。这样直接注射进人体内，只怕还没有发挥作用，就被人体降解了。为了延长半衰期，同时避免免疫原性反应，人类在内源性GLP-1的结构基础上开展设计(表1)。

表1 GLP-1RA药物长效策略^[6]

上市药物/临床药物	长效策略	半衰期
艾塞那肽	缓释微球包裹、氨基酸序列改造	2.5小时
洛塞那肽	连接聚乙二醇(PEG)长链	4天
度拉糖肽	连接大分子免疫球蛋白(Fc蛋白)	4.7天
司美格鲁肽	连接脂肪二酸侧链、氨基酸序列改造	7天
Glutazumab (III期临床)	串联GLP-1多肽与GLP-1R单抗的融合蛋白	1月

主持人：我明白了，那司美格鲁肽先生也一定经过了精心的设计咯？

司美格鲁肽：没错！相较于GLP-1来说，我身上有3个重要的结构修饰：第8位的丙氨酸以 α -氨基丁酸(aminobutyric acid, Aib)取代；第34位的赖氨酸以精氨酸(arginine, Arg)取代；第26位的赖氨酸被带有18碳脂肪酸(stearic acid, SA)的连接官能团酰化(图2)^[5]。

主持人：竟能如此神奇？司美格鲁肽先生，快和我们讲解一下这些化学修饰的妙用吧！

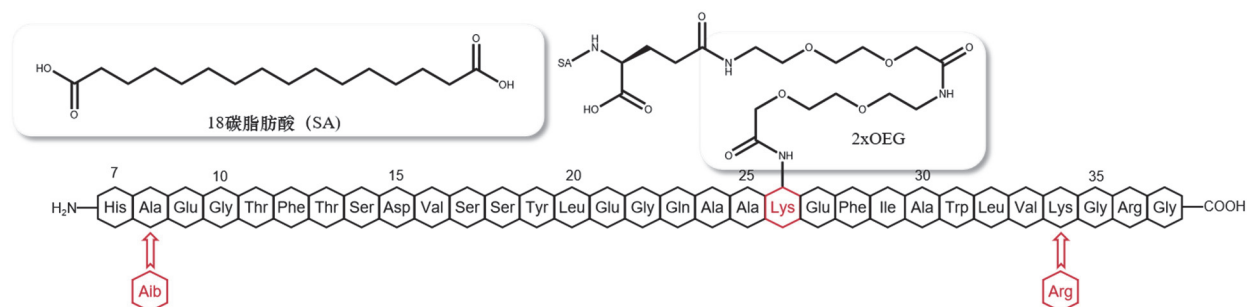


图2 司美格鲁肽结构简式

司美格鲁肽：这就是我独一无二的秘诀了。我的第一个秘诀是“定位”，修饰后第34位的精氨酸上的侧链胍基、 α -碳上的羰基和第27位的谷氨酸(glutamic acid, Glu)上的侧链羧基通过与水分子的非共价作用实现第26位赖氨酸(lysine, Lys)的特异性酰化(图3C)，别看这一步平平无奇，实际上为后面的化学修饰提供了坚实的基础；第二个秘诀是“强化”，为了躲过代谢系统的识别，我需要紧紧依附在血浆白蛋白这个重要的体内“运输船”上。通过脂肪酸侧链的添加、 γ -Glu的酸性基团以及亲脂性2xOEG基团的加入，我可以与血浆白蛋白更加紧密地结合，从而减少肾小球的滤过率。

主持人：我明白了，司美格鲁肽先生第一个秘诀所说的定位，应该就是为了含有脂肪酸的侧链精准地添加上去吧？

司美格鲁肽：没错，我还有更厉害的绝招“隐匿”。DPP-4的追查让我们GLP-1家族的兄弟姐妹们很是头疼，于是我想了一个妙招，通过氨基酸序列改造，把DPP-4的剪切位点“隐藏”掉，即把第8位的丙氨酸以 α -氨基丁酸取代，这样它就“认不出”我了，对我的降解性能也大大下降。此外我形成了大量的氢键和疏水相互作用来增加自身结构稳定性以及与靶点的结合能力(图3B)。通过这些巧妙的改造，我的半衰期可以长达7天左右^[6]。

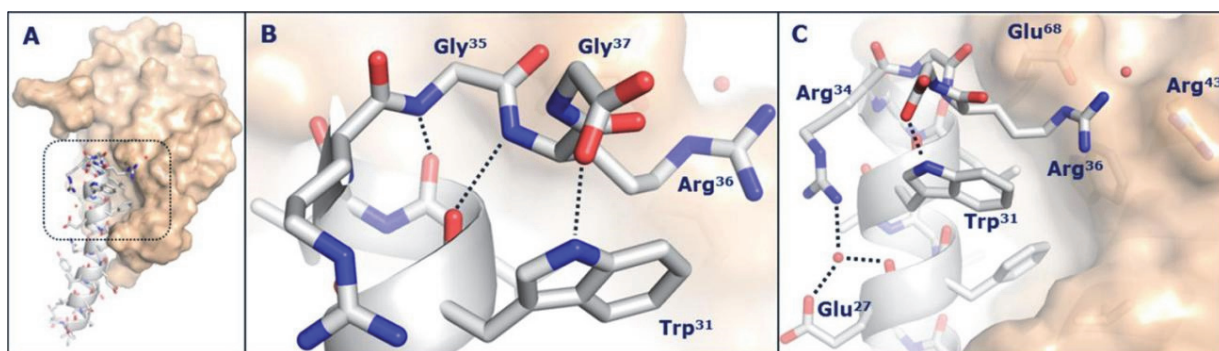


图3 (A) 与GLP-1受体胞外结构域(金色表面)复合的司美格鲁肽骨架(灰色)的晶体结构；
(B, C) 放大整体结构^[6]

氮原子和氧原子分别呈蓝色和红色，彩图请见电子版；Copyright(2015)American Chemical Society

3 从注射到口服的蜕变

主持人：司美格鲁肽先生的能力真是让我们叹为观止呀！让我更加敬佩的是，司美格鲁肽先生在得到药物王国的广泛认可后，仍然从未放弃自我完善。最近还推出了对病人给药更加友好的口服制剂。我想请教一下司美格鲁肽先生，作为肽类，你的分子量大，有亲水性，渗透性低，很难通过胃肠道黏膜被人体吸收；人体胃中含有较多胃酸及胃蛋白酶，在胃中易被降解，失去你的药理活性。你是怎么做做到口服不受到胃酸和胃酶的降解，同时穿过小肠上皮细胞被吸收进人体的呢？

司美格鲁肽：单单凭借我的个人能力，是万万做不到这一点的。从注射给药到口服给药的发展离不开我重要伙伴的支持，他就是8-(2-羟基苯甲酰胺基)辛酸钠(salcaprozate sodium, SNAC)。口服片剂正是由14 mg的我与300 mg的SNAC共同配制而成。

主持人：SNAC？司美格鲁肽先生，能为大家具体介绍一下您这位得力助手吗？

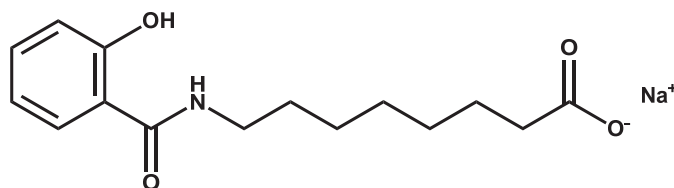


图4 SNAC结构式

司美格鲁肽：我的助手SNAC，是具有两亲性的水杨酸的*N*-乙酰化氨基酸衍生物。口服片剂的具体给药过程也可以大致分为三步，我将其总结为“胃酸侵蚀”“药物释放”与“药物吸收”。每一步SNAC都发挥了重要的作用。

首先是药片在胃中迅速侵蚀，我作为肽类很怕胃分泌的蛋白酶降解，于是SNAC通过高浓度的释放帮助我中和药片附近胃液的pH，降低胃蛋白酶的活性；没有了外患，可分子间作用力让很多个我聚在了一起，巨大的分子量又让我寸步难行，SNAC通过改变片剂溶解的溶液极性来削弱疏水相互作用，从而促进我的单体化，以便于更好地吸收；最后，在我被胃上皮细胞吸收的关键时刻，SNAC还会被结合到脂质膜中增加胃上皮膜的流动性，从而允许我经细胞通道进入体循环，进而发挥药效(图5)^[7]。

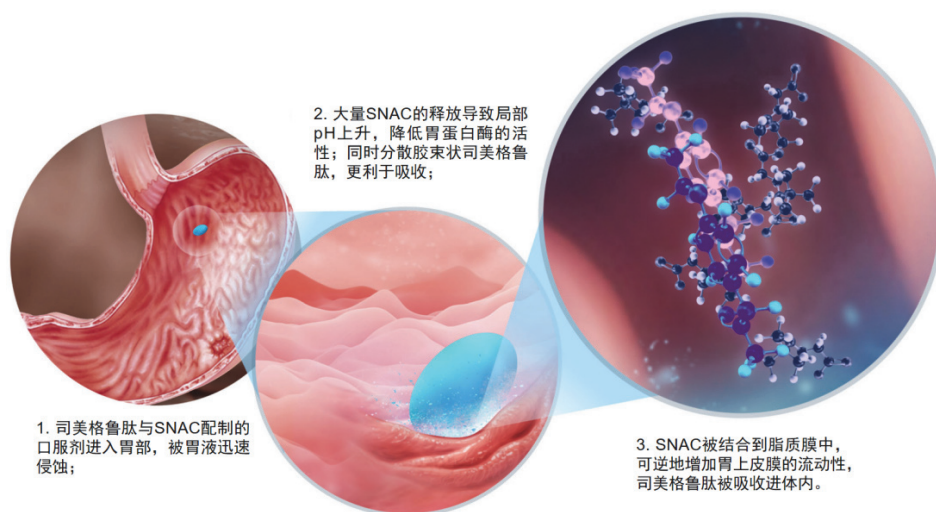


图5 SNAC助力司美格鲁肽口服给药吸收过程^[7]

Copyright(2020)John Wiley & Sons, Inc.

4 我不是神药

主持人：真是太厉害了！正是司美格鲁肽先生与您助手SNAC的精诚合作，才成就了如今降糖药物界的赫赫声名。我还听说，司美格鲁肽先生在减肥领域的作用更加显著，这是真的吗？

司美格鲁肽：确实是这样的，由于我在临床实践中被发现了减缓胃排空、增加饱腹感、降低食欲，达到减轻体重的作用，而且还对身体的负担小，于是减肥适应症的Wegovy在2021年6月被美国FDA批准，每周1次皮下注射2.4 mg用于减重。

主持人兴奋地说道：原来真的有可以躺着就能减肥的方法！难怪大家都夸你是神药呢！

司美格鲁肽有些无奈地说道：哪有那么简单！减肥药的服用可是有前提条件的。FDA用于肥胖药物的标准，是BMI > 30或者在27-30伴随相关肥胖疾病才可以使用。另外，就算是正常用药，其副作用也不能忽视。大家知道吗？Wegovy在临床试验过程中的胃肠道不良事件报告率竟然高达84.1%！其常见不良反应包括恶心、腹泻、呕吐等。更不用说有些人为了更快达到减肥目的，不顾医嘱私自加大剂量，不仅更容易出现不良胃肠道反应，甚至有导致甲状腺C细胞肿瘤以及男性罹患勃起功能障碍和睾酮缺乏的风险^[8-10]。

司美格鲁肽叹了口气，说道：现在市面上的减肥药不少，但“是药三分毒”，大家一定不能盲目吃药减肥，不然受伤的还是自己的身体。

主持人：的确，身材与容貌只是个人的一小部分，在健康面前可以说是不值一提。相较于服药，健康饮食、勤于锻炼才是减肥降糖的正确途径呀！

表2 获批上市的代表减肥药物^[11,12]

药物名称	具体机制	获批国家和时间	副作用
司美格鲁肽	激活GLP-1受体抑制摄食	美国(2021)	胃肠道不适, 胰腺癌风险;
利拉鲁肽	激活GLP-1受体抑制摄食	美国(2020)	胃肠道不适, 急性胆囊疾病、急性胰腺炎和严重低血糖的风险;
安非他酮-纳曲酮	刺激中枢神经抑制食欲	美国(2014)	胃肠道不适, 头痛, 头晕, 失眠, 口干;
二甲双胍	激活AMP依赖的蛋白激酶促进分解代谢	韩国(2012)	胃肠道不适, 乏力, 头痛;
奥利司他	抑制脂肪酶减少脂质吸收	中国/欧美(1998)	胃肠胀气、腹泻、脂肪泄和严重肝损伤;
芬特明-托吡酯	刺激中枢神经抑制食欲	美国(1959)	周围神经病变、消化不良、失眠和口干;

5 结语

主持人: 回顾司美格鲁肽先生的奋斗历程, 我真地体会到了分子设计技术的巨大魅力, 它给我们药物王国指明了一条更加精准、高效和安全的发展之路。

司美格鲁肽: 没错, 这些年来我们通过科技进步解决了不少难题, 当然新的挑战也在不断涌现。以我自己为例, 虽然发展这么多年了, 但还根本算不上什么“神药”, 还是会有各种各样的副作用。在我看来呀, 真正的“神药”其实特别简单——科学的饮食和规律的锻炼。

主持人: 是的, 管住嘴迈开腿, 这比任何减肥药物都管用。希望大家都能理性看待自己的不足, 美好健康地度过每一天! 感谢司美格鲁肽先生, 我们下期节目再见。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国实用内科杂志, **2021**, *41* (8), 668.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国实用内科杂志, **2021**, *41* (9), 757.
- [3] Taylor, S. I.; Yazdi, Z. S.; Beitelshes, A. L. *J. Clin. Invest.* **2021**, *131* (2), 142243.
- [4] Müller, T. D.; Finan, B.; Bloom, S. R.; D'Alessio, D.; Drucker, D. J.; Flatt, P. R.; Fritsche, A.; Gribble, F.; Grill, H. J.; Habener, J. F.; *et al.* *Mol. Metab.* **2019**, *30*, 72.
- [5] Ryan, D. H.; Lingvay, I.; Deanfield, J.; Kahn, S. E.; Barros, E.; Burguera, B.; Colhoun, H. M.; Cercato, C.; Dicker, D.; Horn, D. B.; *et al.* *Nat. Med.* **2024**, *1*, 1.
- [6] Knudsen, L. B.; Lau, J. *Front. Endocrinol.* **2019**, *10*, 440904.
- [7] Lau, J.; Bloch, P.; Schäffer, L.; Pettersson, I.; Spetzler, J.; Kofoed, J.; Madsen, K.; Knudsen, L. B.; McGuire, J.; Steensgaard, D. B.; *et al.* *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (18), 7370.
- [8] Thethi, T. K.; Pratley, R.; Meier, J. J. *Diabetes. Obes. Metab.* **2020**, *22* (8), 1263.
- [9] Able, C.; Liao, B.; Saffati, G.; Maremanda, A.; Applewhite, J.; Nasrallah, A. A.; Sonstein, J.; Alzweri, L.; Kohn, T. P. *Int. J. Impot. Res.* **2024**, *1*, 1.
- [10] Marso, S. P.; Bain, S. C.; Consoli, A.; Eliaschewitz, F. G.; Jódar, E.; Leiter, L. A.; Lingvay, I.; Rosenstock, J.; Seufert, J.; Warren, M. L.; *et al.* *N. Engl. J. Med.* **2016**, *375* (19), 1834.
- [11] Shi, Q.; Wang, Y.; Hao, Q.; Vandvik, P. O.; Guyatt, G.; Li, J.; Chen, Z.; Xu, S.; Shen, Y.; Ge, L.; *et al.* *Lancet* **2024**, *403* (10434), 21.
- [12] 周围, 马鹏, 许天姝, 张丽, 杜冠华, 强桂芬. 中国新药杂志, **2023**, *32* (20), 2113.