

DOI: 10.14133/j.cnki.1008-9357.20180810001

治疗Ⅱ型糖尿病的 GLP-1 受体激动剂及其 高分子递送系统的研究进展

庄亚平, 杨孝伟, 俞 麟, 丁建东

(复旦大学高分子科学系, 聚合物分子工程国家重点实验室, 上海 200438)

摘 要: 糖尿病是一种以慢性高血糖为特征的代谢性疾病。糖尿病患者又以Ⅱ型患者为主, 占比超过 90%。胰高血糖素样肽-1(GLP-1)是由肠道 L 细胞分泌的一种肽类激素, 能够以葡萄糖浓度依赖方式作用于胰岛 β 细胞, 促进胰岛素基因的转录, 增加胰岛素的生物合成和分泌。然而, GLP-1 极易被体内的二肽基肽酶 IV (DPP-4) 降解, 其血浆半衰期不足 2 min, 缺乏临床应用价值。为了延期体内作用, 许多 GLP-1 受体激动剂被研究和开发。根据其体内半衰期的长短, 这些 GLP-1 受体激动剂可以被分为短效型和长效型。同时, 研究者还以各类功能高分子材料为载体, 发展了不同 GLP-1 受体激动剂的递送体系来延长药物体内作用时间, 减少给药频率, 提高患者的顺应性。本综述以已临床获批的 GLP-1 受体激动剂以及基于它们的热致水凝胶等药物递送系统在治疗Ⅱ型糖尿病中的应用而展开。

关键词: Ⅱ型糖尿病; 多肽; GLP-1 受体激动剂; 药物递送系统; 热致水凝胶

中图分类号: R587.1

文献标志码: A

Progress of GLP-1 Receptor Agonists and Their Delivery Systems for the Treatment of Type II Diabetes

ZHUANG Ya-ping, YANG Xiao-wei, YU Lin, DING Jian-dong

(State Key Laboratory of Molecular Engineering of Polymers, Department of Macromolecular Science,
Fudan University, Shanghai 200438, China)

Abstract: Diabetes is a kind of metabolic disorders disease of aberrant glucose homeostasis that is characterized by elevated blood glucose levels. Type II diabetes accounts for over 90% of cases globally. There are many different classes of antidiabetes therapies used in clinic, and recently incretin-based therapy has drawn increasing attention. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1), a incretin hormone produced in the L cells of the intestines, can act on pancreatic islet cells, promote transcription of insulin gene, and augment biosynthesis and secretion of insulin in a glucose-dependent manner without significant risks for hypoglycemia. Additional effects of GLP-1 include inhibiting β -cell apoptosis, delaying gastric emptying and increasing appetite. However, GLP-1 is easily degraded by dipeptidyl peptidase IV (DPP-4) within 2-3 min in the circulation, which significantly limits its therapeutic application. Therefore, a series of strategies including exchanging amino acids to restrain the degradation of DPP-IV, attachment of fatty acid side chains or covalent association with large molecules such as albumin or IgG to extend the duration of

收稿日期: 2018-08-10

基金项目: 国家科学自然科学基金(21474019, 51773043)

作者简介: 庄亚平(1990-), 女, 河南驻马店人, 博士生, 主要从事可注射降糖水凝胶制剂的研究。E-mail: 16110440041@fudan.edu.cn

通信联系人: 俞 麟, E-mail: yu_lin@fudan.edu.cn

action of GLP-1 have been utilized to develop various GLP-1 receptor agonists. These GLP-1 receptor agonists can be classified as either short-acting compounds or as long-acting ones. The short-acting GLP-1 receptors agonists, such as exenatide and lixisenatide, can activate the GLP-1 receptor short-termly, while the long-acting ones, such as liraglutide, albiglutide, dulaglutide and semaglutide, can provide long-lived receptor activation. Meanwhile, multifarious delivery systems of GLP-1 receptor agonists using microspheres, hydrogels, implanted devices or nanoparticles as carriers have also been exploited to provide prolonged in vivo actions, reduce administration frequency and increase patient compliance. This review focuses on the progress of GLP-1 receptor agonists approved by U. S. Food and Drug Administration and their delivery systems, such as injectable thermogel systems containing GLP-1 receptor agonists, for the treatment of type II diabetes.

Key words: type II diabetes; peptide; GLP-1 receptor agonists; drug delivery system; thermogel

1 糖尿病简介

作为全球十大慢性疾病之一的糖尿病是一种因胰岛素分泌缺陷和/或胰岛素抵抗所致的,以慢性高血糖为特征的代谢性疾病。长期的高血糖会导致人体大血管、微血管受损并引起心、脑、肾、周围神经、视网膜、足等组织和器官的病变^[1-3]。糖尿病主要有 I 型和 II 型糖尿病两种类型。I 型糖尿病多发于儿童时期,是由于胰岛 β 细胞严重受损,自身胰岛素分泌几乎丧失而引起的高血糖;II 型糖尿病是由于胰岛 β 细胞功能缺陷和/或胰岛素抵抗而导致的高血糖。糖尿病患者以 II 型糖尿病为主,占比超过 90%^[4, 5]。根据国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)的统计,截止到 2017 年年底,全球已有 4.25 亿成年人患有糖尿病;预计到 2045 年,全球患病人数将达到 6.29 亿^[6]。而我国的糖尿病患病率已超过全球平均水平,2017 年统计的患糖尿病人数已达 1.14 亿,据全球之首,预计到 2045 年将进一步增加到 1.5 亿左右^[7]。

庞大的患病群体再加上慢性病长期用药的特征使得糖尿病药物成为全球第二大用药。目前,市售的糖尿病治疗药物主要包括二甲双胍、胰岛素、磺脲类、噻唑烷二酮类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、二肽基肽酶 IV (DPP-4)抑制剂和钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2)抑制剂以及胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)受体激动剂等。它们在降糖和控糖机制上各具特点和优势^[8]。在产品格局上,胰岛素类产品仍是目前糖尿病市场第一大用药品种,占据 53%左右的市场份额,其中又以三代胰岛素为主体。此外,DPP-4 抑制剂、GLP-1 受体激动剂以及其他小分子药物合计占据剩余的 47%市场份额。值得注意的是,GLP-1 受体激动剂近几年市场扩容较快,整体市场份额由 2015 年的 10%提升至 2017 年的 16%。

GLP-1 是由胰高血糖素原基因编码,并由肠道 L 细胞分泌的一种肽类激素,其生物活性形式为截短的含 30 个氨基酸的 GLP-1 (7-36)酰胺和含 31 个氨基酸的 GLP-1 (7-37),而 GLP-1 约 80%的循环活性来自 GLP-1 (7-36)酰胺。GLP-1 以葡萄糖浓度依赖方式作用于胰岛 β 细胞,促进胰岛素基因的转录,增加胰岛素的生物合成和分泌,其符合生理需求的葡萄糖浓度依赖的降糖机制大大降低了低血糖的风险。同时,GLP-1 还能够刺激胰岛 β 细胞的增殖和分化,抑制 β 细胞凋亡,从而增加 β 细胞数量;抑制胰高血糖素的分泌,增加外周组织对血糖的吸收;以及抑制食欲及摄食,延缓胃排空,增加饱腹感等。图 1 为 GLP-1 作用于外周组织实现血糖调控的示意图^[9-12]。因此,基于 GLP-1 的肠促胰素的治疗已经成为近年来降糖药物研发的一个热点。

然而,天然的 GLP-1 易被 DPP-4 酶水解而迅速失活(体内半衰期小于 2 min),必须持续静脉滴注或持续皮下注射才能产生疗效,这大大限制了 GLP-1 的临床应用^[13-15]。因此,为了提高 GLP-1 的药效、增加临床应用的可行性,科研工作者通过不同的策略对 GLP-1 进行结构修饰来降低 DPP-4 酶对其的水解,并延长其体内循环的半衰期,图 2 展示了目前常用的延长 GLP-1 体内循环半衰期的方法^[16]。

GLP-1 受体激动剂能模拟天然 GLP-1 的生理作用来激活 GLP-1 受体而发挥作用,且不易被 DPP-4 酶快速降解,从而延长药物的体内作用时间。目前,被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的 GLP-1 受体激动剂类药物共有 6 种,即短效的艾塞那肽、利西拉来;长效的利拉鲁肽、阿必鲁

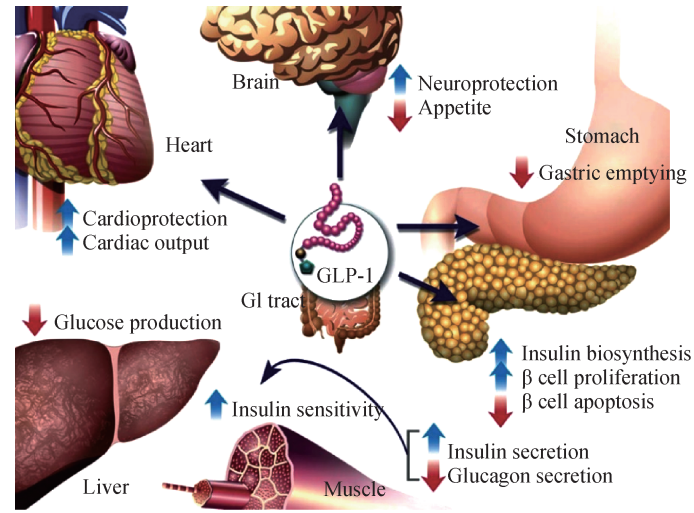

 图 1 GLP-1 在外周组织中的生理作用示意图^[11]

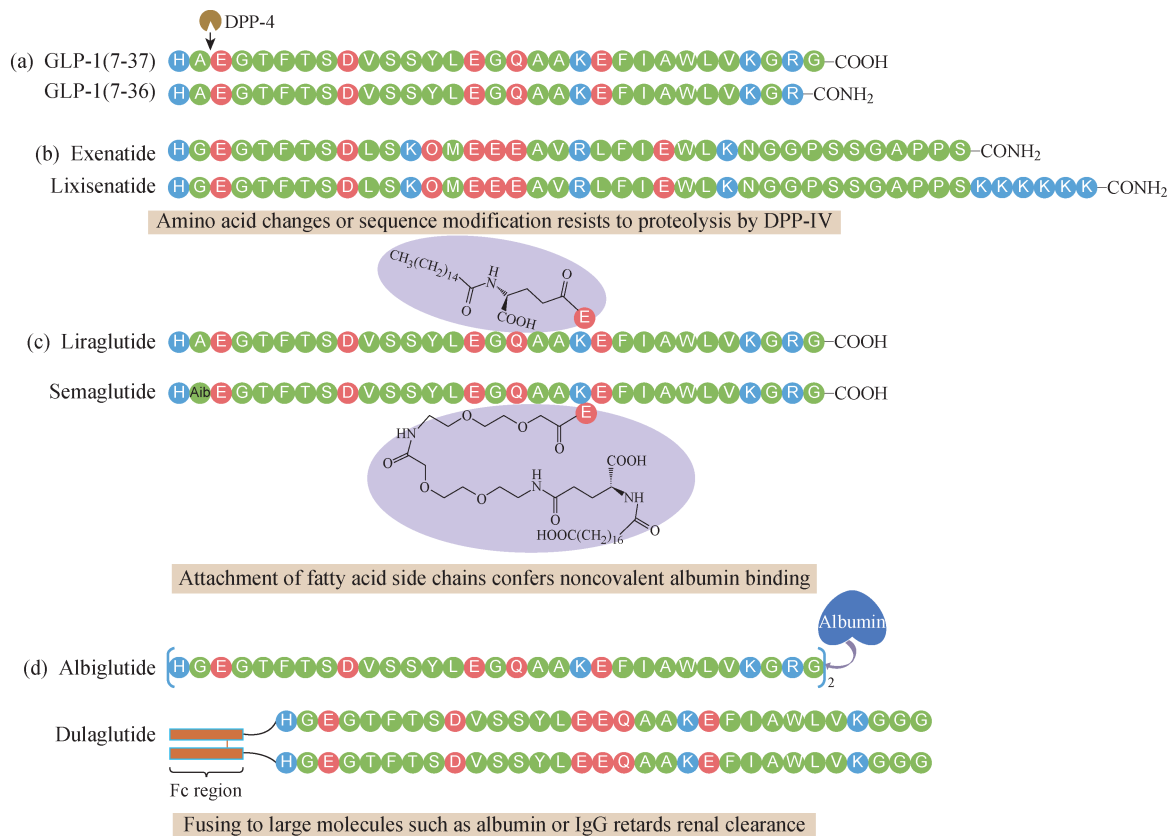
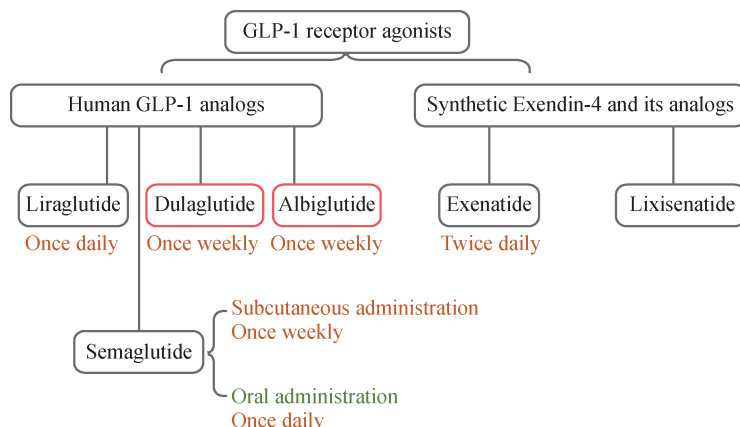
 Fig. 1 GLP-1 actions on peripheral tissues^[11]


图 2 延长 GLP-1 体内循环半衰期的不同策略:(a)GLP-1(7-37)和 GLP-1(7-36) 酰胺的氨基酸序列结构,N 端 2 位丙氨酸易被体内 DPP-4 酶降解;(b)氨基酸替换或序列改性策略的代表:艾塞那肽和利西拉来;(c)饱和脂肪酸修饰策略的代表:利拉鲁肽和索玛鲁肽;(d)大蛋白融合策略的代表:阿必鲁肽和度拉鲁肽。其中,红色表示酸性氨基酸,绿色表示中性氨基酸,蓝色表示碱性氨基酸

Fig. 2 Various strategies employed to develop GLP-1 receptor agonists with prolonged *in vivo* half-lives: (a) Amino acid sequences of GLP-1(7-37) and GLP-1(7-36). The N-terminal alanine was easily degradable by DPP-IV; (b) Amino acid changes or sequence modification resists proteolysis by DPP-IV, e. g. exenatide and lixisenatide; (c) Attachment of fatty acid side chains confers noncovalent albumin binding, e. g. liraglutide and semaglutide; (d) Fusing to large molecules such as albumin or IgG retards renal clearance, e. g. albiglutide and dulaglutide. Amino acid sequence with acidic residues in red, neutral ones in green and alkaline ones in blue

肽、度拉鲁肽和索玛鲁肽。其中,艾塞那肽和利西拉来为肠促胰素类似物(Exendin-4)的人工合成物或类似物;利拉鲁肽、阿必鲁肽、度拉鲁肽和索玛鲁肽则是人源 GLP-1 的类似物,和人源的 GLP-1 具有更高的同源性,因此免疫原性也更低^[17]。图 3 显示了根据多肽序列和给药频率对 GLP-1 受体激动剂进行的分类。



Dawley (SD)大鼠体内的半衰期由修饰前的平均 0.64 h 延长到了修饰后的平均 4.03 h;而药效学研究显示在Ⅱ型糖尿病(db/db)小鼠上一次注射改性前后的艾塞那肽溶液制剂,小鼠正常血糖维持时间由平均 6 h 增加到了 24 h。

2.1.2 利西拉来(Lixisenatide) 利西拉来(溶液制剂的商品名:Lyxumia[®])是由法国 Sanofi Aventis 和 Zealand 公司共同开发,于 2013 年相继在欧洲和日本获批上市,2016 年 7 月进一步获得了美国 FDA 的批准。从结构上看,利西拉来是将艾塞那肽 38 位的脯氨酸(Pro)去掉,并在 39 位的丝氨酸(Ser)上接 6 个赖氨酸(Lys)后获得^[26],具体氨基酸序列结构如图 2(b)所示。这些修饰增加了多肽结构的稳定性,使利西拉来的体内半衰期相对艾塞那肽有所延长,可实现餐前每日一次的皮下注射,注射剂量为 10 μg 或 20 μg ^[27-29]。

临床研究结果表明,一日一次注射给药的利西拉来对 HbA_{1c}降低水平非劣效于一日两次注射给药的艾塞那肽,且两者均能够实现较好的餐后血糖控制,但一天一次的利西拉来在一定程度上提高了患者顺应性,并降低了低血糖事件的发生^[30]。

通过氨基酸序列的改性虽然降低了多肽的水解速率,提高了 GLP-1 受体激动剂的临床使用性,但是由于快速的肾脏清除,这些 GLP-1 受体激动剂的体内循环半衰期仍然较短^[17]。因此,GLP-1 受体激动剂进一步的研发集中于降低药物肾脏清除速率以进一步延长药物的体内作用时间。

2.2 长效 GLP-1 受体激动剂

2.2.1 利拉鲁肽(Liraglutide) 利拉鲁肽(溶液制剂的商品名 Victoza[®])由糖尿病药物研发巨头诺和诺德(Novo Nordisk)公司于 1996 年开始研发,2009 年首先获批在丹麦上市,随后 2010 年被美国 FDA 批准用于成人Ⅱ型糖尿病的治疗。从结构上看利拉鲁肽为人源性 GLP-1(7-37)链的 34 位赖氨酸(Lys)被精氨酸(Arg)取代,在 26 位的赖氨酸(Lys)上接入经十六烷酸修饰的谷氨酰胺^[31],具体氨基酸序列结构如图 2(c)所示。GLP-1 经脂肪链修饰后,增加了与血液中白蛋白之间的非共价亲和力,而白蛋白在体内的半衰期可长达 19 天,从而既降低了被 DPP-4 酶的水解速率又减少了肾清除率,使其体内半衰期延长至 13 h,每日只需皮下注射一次。

为期 26 周的临床研究表明,每日皮下注射一次的利拉鲁肽平均降低患者的 HbA_{1c}达 1.48%,而每日注射两次的艾塞那肽组患者的 HbA_{1c}平均降低了 1.28%,同时,利拉鲁肽组也呈现了优异的血糖和体重控制能力^[32]。利拉鲁肽与艾塞那肽、利西拉来一样具有血糖依赖性的降糖和控糖效果,因而不会出现低血糖症状。另外,Novo Nordisk 还向美国 FDA 提交了以治疗肥胖为新适应症的利拉鲁肽溶液制剂的上市申请,并于 2014 年获批,其商品名为 Saxenda[®](3 mg/day)。其临床结果显示在 846 名超重或肥胖的Ⅱ型糖尿病患者参与的 56 周随机双盲实验中,利拉鲁肽 3 mg 治疗组的患者体重平均下降 6.2%,而安慰剂组仅减轻了 0.2%,并且利拉鲁肽组的体重下降 5%和 10%的患者比例也明显高于安慰剂组^[33]。当然,利拉鲁肽也有一定的副作用,主要表现为胃肠道的恶心、呕吐和腹泻,但是一般比较缓和^[31]。

根据全球糖尿病药物市场分析报告,虽然胰岛素依然占据半壁江山,但其他种类的降糖制剂保持平稳发展,而 GLP-1 受体激动剂是整个糖尿病市场扩容唯一的、最重要的推动力。2017 年,全球 GLP-1 受体激动剂的市场规模为 72.4 亿美元,已占整个降糖药物市场的 16%,接近胰岛素市场规模的三分之一,且仍处于快速增长的阶段。其中,利拉鲁肽(包括降糖药 Victoza[®]和减肥药 Saxenda[®])全球销售额已经达到 42 亿美元,居 GLP-1 受体激动剂类药物的首位,占比超过 50%。

2.2.2 阿必鲁肽(Albiglutide) 阿必鲁肽(溶液制剂的商品名:Eperzan[®](欧洲市场)和 Tanzeum[®](美国市场))是由葛兰素史克(GlaxoSmithKline)研发的每周一次皮下注射的长效 GLP-1 类似物。2014 年 4 月,美国 FDA 批准阿必鲁肽皮下注射剂作为饮食和运动的辅助疗法用于改善Ⅱ型糖尿病成人患者的血糖水平。阿必鲁肽是通过基因工程技术将 GLP-1(7-36)链上 8 位上的丙氨酸(Ala)替代为甘氨酸(Gly),再将两条经修饰的 GLP-1 肽链以二聚体形式融合在血清白蛋白上,具体氨基酸序列结构如图 2(d)所示。这些修饰大大延长了药物的半衰期,根据 I 期临床结果,阿必鲁肽在人体内的平均半衰期约 5 天。阿必鲁肽具有肠促胰素降低葡萄糖的功效,从而能够促进葡萄糖依赖的胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌,减慢胃排空,促进饱腹感^[34]。

虽然形成的融合蛋白增加了药物的半衰期,但融合的大分子蛋白可能会影响药物与 GLP-1 受体的相互作用,与本体的 GLP-1 相比,阿必鲁肽药效降低 100 倍,所以患者需要每周给药 30 mg 或 50 mg,不过这一

剂量仍然被认为是安全的和可以耐受的^[35]。在试验者口服二甲双胍、吡格列酮、磺酰脲类等治疗效果不佳的情况下,随机给予阿必鲁肽和利拉鲁肽的治疗,结果显示相比基线水平,阿必鲁肽组在 32 周时 HbA_{1c} 平均下降了 0.78%,而利拉鲁肽组则下降了 0.99%,两者呈现了显著性差异。通过分析注射部位的局部反应,研究者发现阿必鲁肽组局部不良事件高于利拉鲁肽组,分别为 12.9% 和 5.4%。但是,利拉鲁肽组的胃肠道不良率高于阿必鲁肽组,分别为 49.0% 和 35.9%^[37]。

总之,与一天一次的利拉鲁肽治疗相比,一周一次阿必鲁肽治疗后的 HbA_{1c} 下降程度不及前者,并且阿必鲁肽组注射部位不良反应事件也高于前者,但是胃肠道反应却明显减少。此外,阿必鲁肽的给药组减重效果也不及利拉鲁肽,这是由于阿必鲁肽是通过大分子白蛋白进行融合,使其不利于穿过血脑屏障,从而阻止了药物与负责厌食作用的中枢 GLP-1 受体的结合^[36, 37]。

2.2.3 度拉鲁肽(Dulaglutide) 度拉鲁肽(溶液制剂的商品名:Trulicity®)是 Lily 公司研发的每周一次长效 GLP-1 类似物,于 2014 年 9 月被美国 FDA 批准用于 II 型糖尿病治疗。从结构上看,度拉鲁肽也是一种融合蛋白,是将 2 个具有 DPP-4 抑制作用的 GLP-1(7-37)的 C 端与人重组 G4 免疫球蛋白(IgG4-Fc)进行偶联,并进行特定的氨基酸位点修饰,包括将 GLP-1(7-37)的 36 位的精氨酸(Arg)替换成甘氨酸(Gly),以及 IgG4-Fc 片段重链的 234 位苯丙氨酸(Phe)和 235 位的亮氨酸(Leu)替换为丙氨酸(Ala)、288 位的丝氨酸(Ser)替换为脯氨酸(Pro)以降低与高亲和性的可结晶片段(Fc)受体的结合,从而减少对细胞的毒副作用,提高药物的安全性和有效性。度拉鲁肽具体的氨基酸序列结构如图 2(d)所示,这些结构修饰使得其平均体内半衰期延长至大约 90 h,只需一周一次皮下注射给药^[38]。

在一项证明非劣效性的随机 III 期临床实验中^[39],研究者将度拉鲁肽(1.5 mg,每周)与利拉鲁肽(1.8 mg,每天)用于二甲双胍不能控制的糖尿病患者的治疗。26 周后的结果显示尽管接受利拉鲁肽治疗的患者表现出更高层次的体重减轻(2.90 vs 3.61 kg),但是度拉鲁肽组和利拉鲁肽组患者的 HbA_{1c} 分别平均降低了 1.42% 和 1.36%;同时,两个治疗组患者虽然都出现了类似的不良胃肠道反应,但是都没有发生严重的低血糖事件,这表明度拉鲁肽对利拉鲁肽的非劣效性。一系列试验也证明度拉鲁肽在降低 HbA_{1c} 的效果方面优于二甲双胍、西格列汀(DPP-4 抑制剂)和 Byetta®,是首个疗效上不差于利拉鲁肽的大分子 GLP-1 类似物。同时,度拉鲁肽一周一次的给药频率还能大幅改善患者的顺应性,故其是一个非常具有市场潜力并能与利拉鲁肽相媲美的降糖新产品。

2.2.4 索玛鲁肽(Semaglutide) Novo Nordisk 公司也研发了一种每周一次注射的长效 GLP-1 受体激动剂索玛鲁肽(溶液制剂的商品名:Ozempic®)。2017 年 12 月 5 日,美国 FDA 批准索玛鲁肽的 0.5 mg 和 1 mg 这两种规格的预充注射笔(Ozempic®)用于 II 型糖尿病患者治疗;到了 2018 年 2 月 9 日,欧洲药品管理局(European Medicines Agency,EMA)也批准索玛鲁肽在欧洲上市。

如图 2(c)所示,索玛鲁肽是将 GLP-1(7-37)链上 8 位的丙氨酸(Ala)取代为非天然氨基酸(Aib),34 位的赖氨酸(Lys)取代为精氨酸(Arg),而 26 位的赖氨酸(Lys)接上十八烷二酸脂肪链,使其在增加与白蛋白结合能力的同时不损失 GLP-1 受体激动剂的活性^[40]。与利拉鲁肽相比,索玛鲁肽修饰的脂肪酸侧链更长、疏水性更高,但索玛鲁肽经过短链的寡聚乙二醇(OEG)修饰,其亲水性大大改善。OEG 修饰不但可以增加与白蛋白的结合,掩盖 DPP-4 酶水解位点,还能降低肾消除,从而延长体内半衰期到 165 h,达到了长循环的效果。从临床数据来看,索玛鲁肽剂量依赖性降低 HbA_{1c} 和减轻体重的效果优于利拉鲁肽。经 12 周的治疗,0.8 mg 和 1.6 mg 索玛鲁肽组患者的 HbA_{1c} 分别平均下降 1.5% 和 1.7%,而对照的 1.2 mg 和 1.8 mg 利拉鲁肽组只分别平均下降了 1.2% 和 1.3%^[41]。

2018 年 6 月 20 日,诺和诺德还宣布了一个令人振奋的消息:口服索玛鲁肽在降糖减重的临床试验中正面击败了利拉鲁肽和西格列汀。口服索玛鲁肽是每日一次的片剂,片剂中加入了吸收增强剂 N-(8-[2-羟基苯甲酰基]-氨基)辛酸钠(SNAC),SNAC 的作用是促进索玛鲁肽穿过胃粘膜、增强其在消化道的吸收^[42]。

口服索玛鲁肽的 III 期临床实验比较了 711 例使用二甲双胍±SGLT2 抑制剂控制血糖不足的 II 型糖尿病患者对口服索玛鲁肽(14 mg)与皮下注射利拉鲁肽(1.8 mg)的疗效和安全性的差异^[43]。结果表明:口服索玛鲁肽降低 HbA_{1c} 的作用不劣于皮下注射的利拉鲁肽,在减重方面的效果还明显优于利拉鲁肽。口服索玛鲁肽组和皮下注射利拉鲁肽组患者第 52 周的 HbA_{1c} 平均水平分别降低 1.2% 和 0.9%;减重方面,口服索玛鲁肽组第 26 周和第 52 周的平均体重分别减轻 4.7 kg 和 5.0 kg,而利拉鲁肽组的相应值分别为

3.2 kg 和 3.1 kg。此外,第 52 周时口服索马鲁肽组 HbA_{1c} 平均水平低于 7% 的患者比例达到 69%,利拉鲁肽组和安慰剂组的相应值分别为 63% 和 18%。

同时,研究者也比较了在 504 例使用 1~2 种口服降糖药后血糖控制不佳的Ⅱ型糖尿病患者中口服索马鲁肽与口服西格列汀(100 mg)的疗效和安全性差异^[43]。按照首要统计原则,第 52 周时,口服索马鲁肽 HbA_{1c} 平均水平低于 7% 的患者比例显著高于口服西格列汀组,减重作用也显著优于西格列汀组。若按照次要统计原则,口服索马鲁肽组第 52 周时 HbA_{1c} 平均水平降低 1.4%,西格列汀组仅仅降低 0.7%;口服索马鲁肽组患者第 52 周的平均体重减轻 2.9 kg,而西格列汀组仅减轻 0.8 kg。

由于 GLP-1 受体激动剂类药物多数为多肽,通过口服途径给药时,其在消化道内易被蛋白水解酶分解消化而失去生物活性,同时,这些多肽类受体激动剂的分子量比较大,受胃酸、胆汁酸、黏液屏障等因素的影响难以通过消化道黏膜进入循环系统来发挥作用,这些均会导致口服类 GLP-1 受体激动剂的生物利用度相对较低。

此外,为达到预期的降糖和控糖目的,口服制剂往往需要显著增加给药的剂量,导致的成本提高会给患者增加一定的经济负担,能否被消费者所接受,也值得后续观察。

2.3 GLP-1 受体激动剂的长效缓释制剂

药物输送系统(Drug Delivery System, DDS)可定义为能够将治疗物质引入体内的装置或制剂,与普通口服片剂和静脉注射这两种“标准”的给药方式相比,其可增强药物的安全性和功效^[44]。药效的改善主要归因于药物的定位输送、药物生物利用度的增加或药物作用时间的延长。其中,长效缓释系统已历经数十年深入研究,并且在制药领域取得了很多成果^[45, 46]。

长效缓释制剂有以下几个优点:(1)降低给药频率;(2)减少副作用;(3)血液和血浆中维持稳定的药物吸收水平;(4)提高患者遵从性。长效缓释制剂的诸多优点使其在糖尿病制剂的研究中也得到了广泛的应用。

2.3.1 可注射长效降糖聚合物微球缓释制剂 可注射和可降解的聚合物微球在近几十年中得到广泛的研究,逐渐发展成为一种稳定性较好的长效缓释体系。利用微球负载 GLP-1 受体激动剂实现长效降糖的研究工作已有大量的文献报道^[47-51]。如 Zhong 课题组^[48]采用油包油包固体(S/O/O)溶剂萃取的方法制备了负载 Zn²⁺-GLP-1 复合物的 PLGA 微球制剂。水溶性的 GLP-1 通过与 Zn²⁺ 的复合有效避免了药物早期的突释,并实现了药物体外长达 4 周的缓慢释放;在 STZ 糖尿病小鼠体内注射一次该微球制剂,小鼠的血糖水平可控制在正常水平达 28 天。中科院过程所的马光辉课题组^[51]采用快速膜乳化的方法制备了粒径均一的 PLGA 微球用于负载艾塞那肽。他们发现通过改变 W/O 初乳的制备工艺,如采用超声或高压匀质的方法可制备出具有尺寸大小均一但内部紧密结构不同的微球(图 4),进而可用于调控药物在体内的释放时间。高压匀质法制备的微球制剂能够实现体内药物两周的持续释放,而超声粉碎法制备的微球制剂由于更加紧密的内部结构使得其体内药物释放周期延长到一个月。东华大学朱利民课题组^[52]采用水包油包水(W/O/W)复乳法制备了负载利拉鲁肽的 PLGA 微球制剂,该微球制剂实现了体外长达 30 天的缓慢释放,并且药物累计释放量超过 90%;进一步的体内实验显示该微球制剂与每日一次的溶液制剂具有相似的降血糖效果;最后的心、肝、脾、肺、肾的器官组织学检测也证实该微球制剂具有良好的生物相容性。

前面提到的艾塞那肽的商品化长效制剂 Bydureon[®],其也是将艾塞那肽负载到 PLGA 微球中,实现一周效的体内降糖,但是这种微球制剂存在一定的弊端,注射后的前两周药物基本不释放,需要配合其他降糖药物来控制体内的血糖水平^[53]。此外,在微球制剂制备过程中,不可避免地需要使用有机溶剂,而有机溶剂的残留始终是微球制剂制备过程中尚未获得完全解决的技术难题。

2.3.2 可注射长效降糖水凝胶缓释制剂 可注射性水凝胶由于良好的生物相容性以及注射的微创性被广泛应用于药物输送体系^[54-56]。其中,可注射性热致水凝胶是一种低温处于流动的溶胶状态,随着升温能够发生溶胶-凝胶可逆相转变的物理水凝胶体系^[57-59]。该类体系低温的溶胶状态可以方便地通过混合方式负载药物,然后采用传统的注射器即可以将负载了药物的水凝胶溶液注射到体内特定的部位,随着体系在注射部位的原位凝胶化而成为药物的储库,随后通过药物扩散和或水凝胶的降解实现药物的长效缓释。热致水凝胶既能够递送不同亲疏水的小分子药物^[60-64],也能够长效缓释蛋白质和多肽类药物^[65-66]。特别是,热致水凝胶温和的内部环境还非常有利于维持蛋白质和多肽类药物的活性,避免被水解。

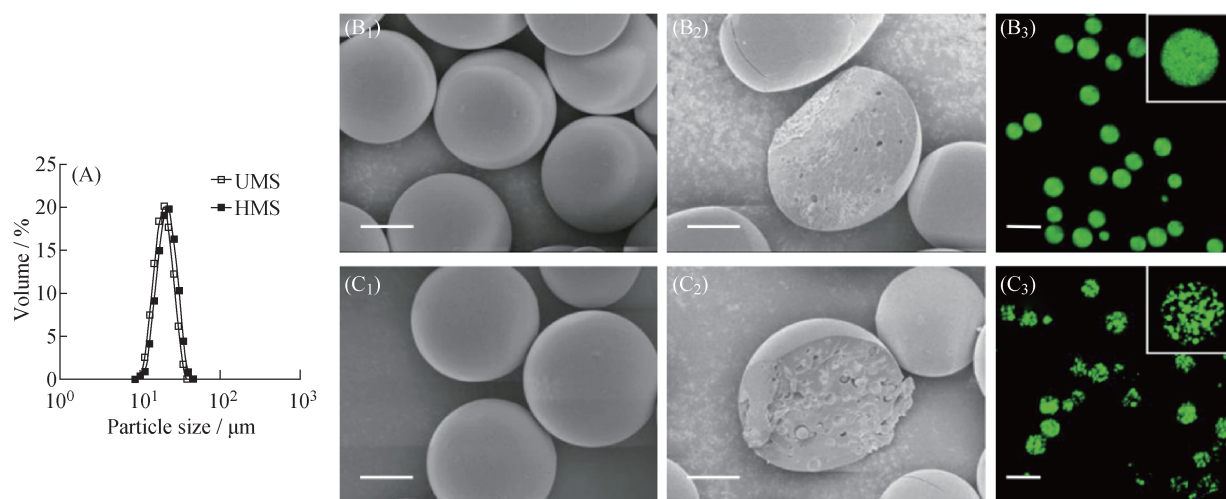


图4 初乳的制备工艺对负载艾塞那肽的PLGA微球性质的影响:(A)超声和高压匀质制备微球的粒径分布;超声(B₁)和高压匀质(C₁)所制备微球的表面形貌,超声(B₂)和高压匀质(C₂)所制备微球的横截面,图中标尺代表10 μm;负载了标记有Super Fluor 488 SE荧光的艾塞那肽超声法微球(B₃)和高压匀质法微球(C₃)的共聚焦显微镜图,图中标尺代表50 μm。超声处理初乳制备的PLGA微球内部有小孔且结构致密;高压匀质处理初乳制备的PLGA微球内部有大孔且结构相对松散^[51]

Fig. 4 Influences of primary emulsion preparation on properties of uniform sized exenatide-loaded PLGA microspheres. (A) Size distributions of microspheres formed by ultrasonication (UMS) and homogenization (HMS). Surface morphology of (B₁) UMS and (C₁) HMS. Crossing-section of (B₂) UMS and (C₂) HMS, scale bar: 10 μm. CLSM images of Super Fluor 488 SE labeled exenatide within (B₃) UMS and (C₃) HMS, scale bar: 50 μm. UMS formed PLGA microspheres exhibited smaller pores with a dense inner structure; HMS formed PLGA microspheres had larger pores with a relatively loose inner structure^[51]

美国犹他大学的Kim教授课题组^[67]将GLP-1与Zn²⁺复合后包载到可注射的PLGA-PEG-PLGA热致水凝胶中,研究表明药物能够在体外零级释放达15天,在Ⅱ型糖尿病肥胖大鼠(ZDF)模型中一次注射该凝胶制剂可实现大鼠血糖长达两周的控制。美国杜克大学Chilkoti课题组^[68]将GLP-1与温敏的类弹性蛋白多肽进行融合后注射到糖尿病小鼠皮下,其能够原位形成凝胶储库,随后通过药物零级释放达到了一次注射血糖可控制10天的功效。

本课题组与上海医工院的陈庆华教授合作采用本组特有的PLGA-PEG-PLGA(PLGA:聚(乳酸-乙醇酸))混合物热致水凝胶包载和输送艾塞那肽^[69, 70]。为了避免亲水的艾塞那肽在水凝胶制剂中初期突释以及后期的不完全释放,我们采用Zn²⁺与艾塞那肽的静电复合减少了药物早期的突释,此外我们还通过加入水溶性的辅料如PEG、蔗糖,利用它们在凝胶中的致孔作用可促进艾塞那肽后期的释放。在这3种药用辅料的协同作用下,载药凝胶制剂在体外实现了超过1周的缓慢释放。图5给出了3种药用辅料协同调控艾塞那肽在热致水凝胶中释放动力学的机理图。图5显示了通过Zn²⁺与艾塞那肽复合形成纳米粒子封装到热致水凝胶体系中,增加药物的疏水性实现药物缓释以及降低药物初期的突释;同时在热致水凝胶中添加适量低分子量PEG200和蔗糖,通过两种亲水辅料释放过程中的致孔作用来促进药物后期的释放的过程。进一步的体内实验显示,该载药水凝胶制剂注射到db/db小鼠皮下后具有长达1周的降糖效果。

本课题组还尝试了用PLGA-PEG-PLGA与PCGA-PEG-PCGA(PCGA:聚(ε-己内酯-乙醇酸))两种聚酯组成不同的热致水凝胶来构建利拉鲁肽的长效缓释制剂^[71, 72]。不同于艾塞那肽,C16脂肪酸修饰的利拉鲁肽是一个两亲性的活性多肽,其能够与两亲性的载体凝胶聚合物发生共组装的相互作用。这种共组装的相互作用有效地抑制了利拉鲁肽药物初期的突释,但是载体聚合物中聚酯链段运动性的差异影响了药物后期的释放动力学。其中,PCGA-PEG-PCGA凝胶体系中的PCGA嵌段具有更好的链段运动性,能够在后期持续地促进药物扩散出凝胶,从而实现了药物体外长达9天的平稳缓释。该优化的水凝胶处方制剂注射到db/db糖尿病小鼠体内后,可持续降糖达1周以上;每间隔10天连续3次注射该凝胶制剂可有效地降低小

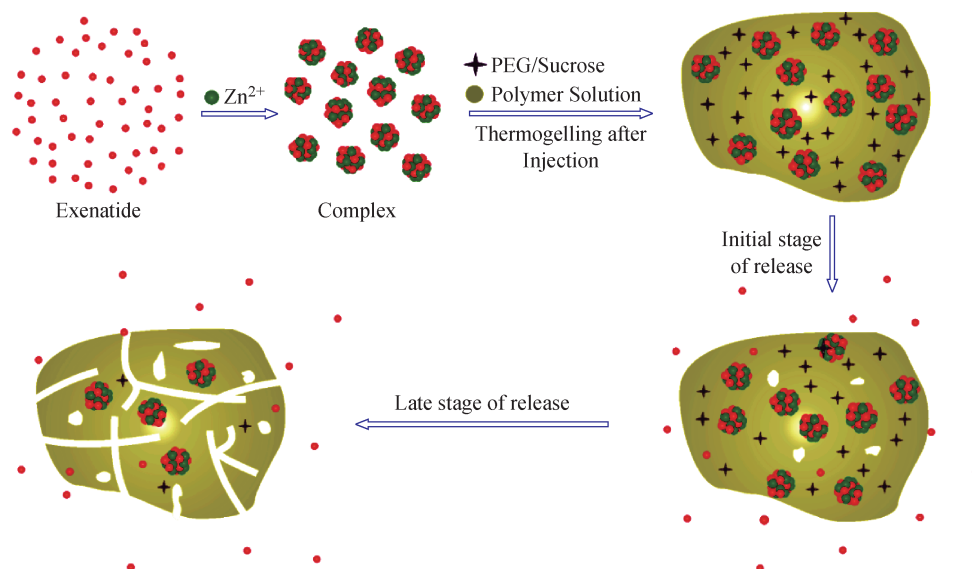


图5 3种药用辅料协同调控艾塞那肽在热致水凝胶中释放动力学的机理图^[69]

Fig. 5 Schematic presentation of three pharmaceutical excipients synergistically regulating the release kinetics of exenatide-loaded hydrogel formulation^[69]

鼠的 HbA_{1c} 水平并促进胰岛 β 细胞增殖,保护胰岛功能。图 6 是 PCGA-PEG-PCGA 载药凝胶制剂在体内的降糖机理图。由图 6 可见,载药聚合物溶液在体温下自发形成具有逾渗胶束网络结构的物理凝胶,同时适当的药物与聚合物的相互作用以及聚合物链段良好的运动性使利拉鲁肽能够从凝胶中持续平稳地释放出来。释放到血液中的利拉鲁肽通过其脂肪酸侧链可与血清中的白蛋白紧密结合,进一步延长药物在体内的循环时间。最后,利拉鲁肽通过激活 β 细胞上的 GLP-1 受体促进胰岛素进行血糖依赖性的释放,从而实现血糖的智能调控。

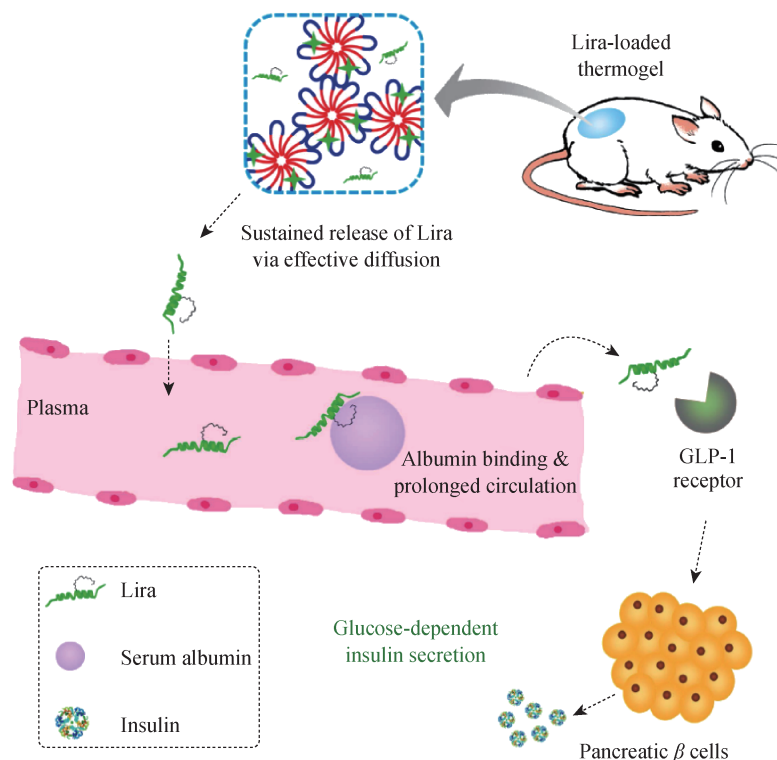


图6 负载利拉鲁肽的长效水凝胶缓释制剂的降糖机理示意图^[72]

Fig. 6 Schematic illustration of controlling blood glucose level by liraglutide-loaded thermogel formulation^[72]

2.3.3 长效降糖的皮下埋植剂 ITCA 650 是艾塞那肽的皮下埋植剂,由 Intarcia Therapeutics 公司研发,目前依然处于临床试验阶段^[73]。ITCA650 是一种火柴棍大小的迷你渗透泵,可以放置在腹部皮下,通过迷你渗透泵能够使负载的艾塞那肽缓慢释放超过半年,其装置示意图如图 7 所示。

在 Intarcia Therapeutics 公司公布的一项临床Ⅲ期研究中,460 名 HbA_{1c} 水平为 58~86 mmol/mol 的Ⅱ型糖尿病患者被随机分组,并给予 ITCA 650 40, 60 $\mu\text{g/d}$ 或含有安慰剂的渗透泵的治疗。经过约 39 周的治疗,3 组患者的 HbA_{1c} 的平均水平分别下降 12.2、13.2 mmol/mol 和 1.3 mmol/mol,平均体重分别减轻 2.3、3.0 kg 和 1.0 kg^[63]。遗憾的是,2017 年 9 月美国 FDA 因制造问题拒绝了 ITCA 650 的批准申请。

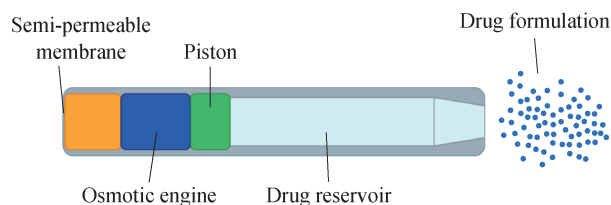


图 7 ITCA650 渗透泵装置示意图^[73]

Fig. 7 Schematic diagram of ITCA 650 osmotic pump^[73]

2.4 GLP-1 受体激动剂的其他递送系统

2.4.1 经皮给药系统 上海医工院王浩课题组^[74]构建了一种包载有艾塞那肽的透明质酸钠微针阵列,当贴敷于 db/db 小鼠皮肤上后,2 min 内即可实现负载药物的释放,并且降糖效果与皮下注射的针剂相当。此类微针制剂的长期使用可能会造成局部皮肤的感染,一定程度上限制了其向临床应用的推广。

2.4.2 肺部吸入给药系统 韩国国立釜山大学的 Youn 课题组^[75]用多孔 PLGA 微球吸附棕榈酸修饰的艾塞那肽,经喷雾给药到 db/db 小鼠肺部。由于脂肪酸修饰的艾塞那肽与 PLGA 的疏水相互作用,以及药物体内循环时其脂肪酸链与血清白蛋白的非共价结合,有效地延长了药物的体内作用时间(图 8),一次吸入给药的有效控制血糖时间达 5 天。

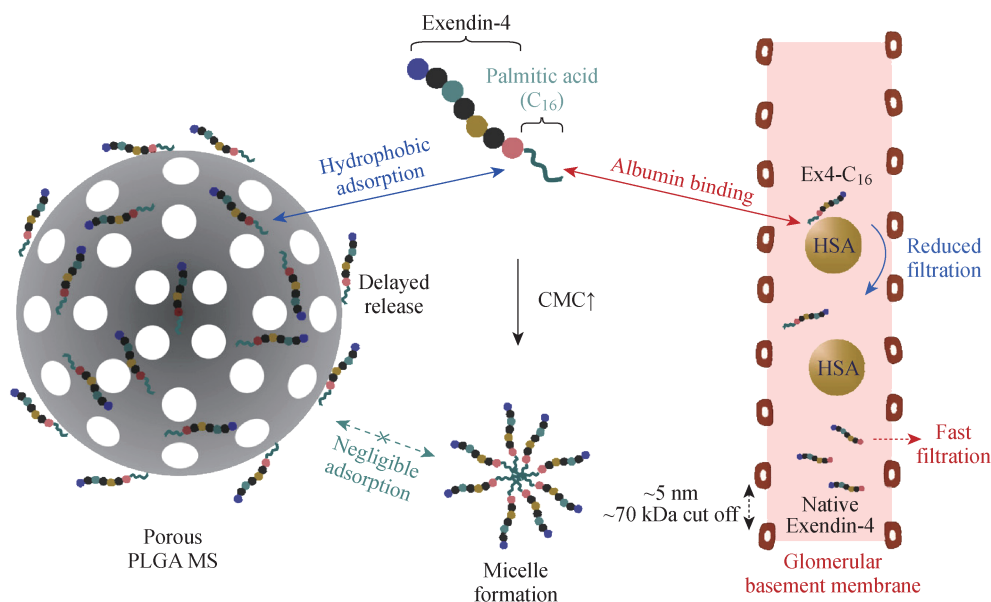


图 8 棕榈酸改性的艾塞那肽通过双重相互作用(疏水相互作用和与血清白蛋白的非共价结合)吸附到 PLGA 多孔微球的表面示意图^[75]

Fig. 8 An illustrated cartoon for the understanding of proposed dual-function (hydrophobic adsorption and albumin binding) concept underlying the design of exenatide-C16-adsorbed porous PLGA microspheres^[75]

在另外一个工作中,他们课题组采用脱氧胆酸改性的壳聚糖与棕榈酸修饰的艾塞那肽自组装形成纳米凝胶,在较低的给药剂量条件下纳米凝胶经 db/db 小鼠肺部一次给药即可维持小鼠血糖在正常水平达 2 天^[76]。由于肺表面积大,一般情况下,肺部吸入给药的药物经肺上皮细胞和呼吸道黏膜吸收可快速进入到血液循环发挥药效。考虑糖尿病的一个长期的治疗过程,持续的肺部给药对肺部的影响还有待进一步考察。

2.4.3 口服给药系统 口服给药是最理想的给药途径,科研工作者在这一方向上做了诸多努力,如目前处于Ⅲ期临床的口服索玛鲁肽。

近来研究者也尝试开发一些 GLP-1 受体激动剂的纳米口服给药系统,比如韩国科学技术院 Jon 课题组^[77]通过二硫键将低分子量的带正电荷的壳聚糖与带负电荷的艾塞那肽共价连接,通过两者的静电复合形成了稳定的纳米粒子。口服管理后,该纳米粒子能够在胃部抵御酶解,到达小肠部位后能够被吸收进入血液循环,但是该体系中药物的生物利用度仅仅为相同剂量皮下注射给药生物利用度的 6.4%。

台湾清华大学的 Sung 课题组^[78]通过脱乙酰化的壳聚糖与艾塞那肽静电复合,并在 Fe^{3+} 的作用下进一步离子交联形成 pH 响应的纳米粒子,最后将此纳米粒子置于肠溶胶囊中用于口服给药。结果表明,口服管理肠溶胶囊后,胶囊包裹的纳米粒子在胃中保持了完整的结构;但到达小肠部位时,胶囊溶解、包裹的药物被释放并吸收,在口服给药 5 h 后达到最高血药浓度。该口服降糖制剂的生物利用度达到了同样剂量皮下给药的 14%。进一步提高口服降糖制剂药物的生物利用度,以及缩短口服给药后的药物起效时间,是口服降糖药物制剂未来需要持续解决的关键问题。

3 总结和展望

GLP-1 受体激动剂作为一类多肽药物,目前大都只能注射给药,为了提高患者顺应性,长效缓释注射剂和非注射给药系统成为这一类药物研发的另一个热点。通过结构修饰,掩盖 DPP-4 酶降解位点,延长体内半衰期,是目前采用的最主流策略。这种结构修饰策略包括链接大尺寸蛋白或聚乙二醇,1 周 1 次的阿必鲁肽和度拉鲁肽就属于典型的前者,尽管已有多个聚乙二醇修饰蛋白或多肽药物上市,但聚乙二醇修饰 GLP-1 类似物起步较晚,尚没有一个完全基于聚乙二醇修饰的 GLP-1 类似物应用于临床。当然也有公司或研究者通过制剂的手段,制成 GLP-1 受体激动剂的缓释微球或其他缓释制剂,实现 1 周或数周 1 次的给药,最典型的产品就是艾塞那肽的微球缓释剂 Bydureon[®]。也有公司或研究者直接避开了注射给药的弊端,开发口服、透皮和吸入之类的产品,其中口服给药是最理想的给药途径,但是需要解决 GLP-1 受体激动剂被胃酸、酶降解和肠胃吸收难的问题,以提高生物利用度,降低个体差异。目前,口服 GLP-1 受体激动剂研究走在最前沿的是 Novo Nordisk 的口服索玛鲁肽,其应用了 Emisphere 公司的 Eligen 技术中的 SNAC 作促进剂,用来解决口服给药中肠溶、酶解和促渗透的难题。索玛鲁肽注射针剂是 1 周 1 次给药,每次注射剂量仅为 0.25~1.0 mg,而口服的 1 天 1 片的剂量需要增加到 10~20 mg,可以看出生物利用度仍然不高,口服制剂的成本问题仍有待进一步解决,药效和副作用也有待进一步检验。此外,对 GLP-1 受体激动剂的结构修饰,虽然延长了其在体内的循环半衰期,但是也一定程度上影响了其在体内的生物活性,使许多 GLP-1 受体激动剂即使通过注射给药其体内的生物利用度仍然不高,需要通过增加药物剂量来达到治疗效果。因此,通过功能高分子载体技术提高药物体内的生物利用度、降低药物的副作用可能是未来开发 GLP-1 受体激动剂药物制剂的发展方向之一。

参考文献:

- [1] ZIMMET P, Alberti K G M M, SHAW J. Global and societal implications of the diabetes epidemic [J]. *Nature*, 2001, 414(6865): 782-787.
- [2] FORBES J, COOPER M E. Mechanisms of diabetic complications [J]. *Physiological Reviews*, 2013, 93(1): 137-169.
- [3] DOUPIS J, LYONS T E, WU S, *et al.* Microvascular reactivity and inflammatory cytokines in painful and painless peripheral diabetic neuropathy [J]. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2009, 94(6): 2157-2163.
- [4] CHATTERJEE S, KHUNTI K, DAVIES M J. Type 2 diabetes [J]. *Lancet*, 2017, 389(10085): 2239-2251.
- [5] ARDESTANI B S, KARAMZADEH R, BASIRI M, *et al.* Type 1 diabetes mellitus: Cellular and molecular pathophysiology at a glance [J]. *Cell journal*, 2018, 20(3): 294-301.
- [6] International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas-8th edition. <http://www.diabetesatlas.org/>.
- [7] International Diabetes Federation. IDF member(s) in China. <https://www.idf.org/our-network/regions-members/western-pacific/members/101-china.html>

- [8] PALMER S C, MAVRIDIS D, NICOLUCCI A, *et al.* Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis [J]. *JAMA-Journal of the American Medical Association*, 2016, 316(3): 313-324.
- [9] CAMPBELL J E, DRUCKER D J. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action [J]. *Cell Metabolism Review*, 2013, 17(6): 819-837.
- [10] COMBETTES M M. GLP-1 and type 2 diabetes: physiology and new clinical advances [J]. *Current Opinion in Pharmacology*, 2006, 6(6): 598-605.
- [11] DRUCKER D J. The biology of incretin hormones [J]. *Cell Metabolism Review*, 2006, 3(3): 153-165.
- [12] FARILLA L, HUI H, BERTOLOTTO C, *et al.* Glucagon-like peptide-1 promotes islet cell growth and inhibits apoptosis in Zucker diabetic rats [J]. *Endocrinology*, 2002, 143(11): 4397-4408.
- [13] VILSBOLL T, AGERSO H, KRARUP T, *et al.* Similar elimination rates of glucagon-like peptide-1 in obese type 2 diabetic patients and healthy subjects [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2003, 88(1): 220-224.
- [14] GRAAF G, DONNELLY D, WOOTTEN D, *et al.* Glucagon-like peptide-1 and its class B G protein-coupled receptors: A long march to therapeutic successes [J]. *Pharmacological Reviews*, 2016, 68(4): 954-1013.
- [15] MARCHETTI P, LUPI R, BUGLIANI M, *et al.* A local glucagon-like peptide 1 (GLP-1) system in human pancreatic islets [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(12): 3262-3272.
- [16] MEIER J J. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *Nature Review Endocrinology*, 2012, 8(12): 728-742.
- [17] GILROY C A, LUGINBUHL K M, CHILKOTI A. Controlled release of biologics for the treatment of type 2 diabetes [J]. *Journal of Controlled Release*, 2016, 240: 151-164.
- [18] VEGA M M, MUNOZ-GARACH A, TINAHONES F J. Pharmacokinetic drug evaluation of exenatide for the treatment of type 2 diabetes [J]. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2018, 14(2): 207-217.
- [19] HUI H X, ZHAO X N, PERFETTI R. Structure and function studies of glucagon-like peptide-1 (GLP-1): The designing of a novel pharmacological agent for the treatment of diabetes [J]. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 2005, 21(4): 313-331.
- [20] SFAIROPOULOS D, LIATIS S, TIGAS S, *et al.* Clinical pharmacology of glucagon-like peptide-1 receptor agonists [J]. *Hormones*, 2018. DOI: 10.1007/s42000-018-0038-0.
- [21] CVETKOVIC R S, PLOSKER G L. Exenatide: A review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus (as an adjunct to metformin and/or a sulfonylurea) [J]. *Drugs*, 2007, 67(6): 935-954.
- [22] GIORGINO F, BONADONNA R C, GENTILE S, *et al.* Treatment intensification in patients with inadequate glycemic control on basal insulin: Rationale and clinical evidence for the use of short-acting and other glucagon-like peptide-1 receptor agonists [J]. *Diabetes Metabolism Research and Review*, 2016, 32(6): 497-511.
- [23] FDA. Center for drug evaluation and research (Exenatide), https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/021919s000medr.pdf.
- [24] FDA. Center for drug evaluation and research (Bydureon), https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/022200orig1s000lbl.pdf.
- [25] CHAE S Y, CHOI Y G, SON S, *et al.* The fatty acid conjugated exendin-4 analogs for type 2 antidiabetic therapeutics [J]. *Journal of Control Release*, 2010, 144(1): 10-16.
- [26] LOVSHIN J A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A class update for treating type 2 diabetes [J]. *Canadian Journal of Diabetes*, 2017, 41(5): 524-535.
- [27] CHUDIWAL T, SHARMA I. Lixisenatide: A once-daily glucagon-like peptide-1 receptor agonist [J]. *International Journal of Basic and Clinical Pharmacology*, 2016, 5(6): 2311-2320.
- [28] CHRISTENSEN M, KNOP F K, HOLST J J, *et al.* Lixisenatide, a novel GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *Idrugs: The Investigational Drugs Journal*, 2009, 12(8): 503-513.
- [29] NEWSOME J S. Lixisenatide: A new option for managing type 2 diabetes [J]. *Journal of Pharmacy Technology*, 2017, 33(5): 195-203.
- [30] ROSENSTOCK J, RACCAH D, KORANYI L, *et al.* Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(10): 2945-2951.
- [31] DRUCKER D J, NAUCK M A. The incretin system: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes [J]. *Lancet*. 2006, 368(9548): 1696-1705.

- [32] BUSE J B, NAUCK M, FORST T, *et al.* Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): A randomised, open-label study [J]. *Lancet*, 2013, 381(9861): 117-124.
- [33] NUFFER W A, TRUJILLO J M. Liraglutide: A new option for the treatment of obesity [J]. *Pharmacotherapy*, 2015, 35(10): 926-934.
- [34] FDA, Center for drug evaluation and research (Albiglutide), https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125431orig1s000crossr.pdf.
- [35] OKUDA I, WILSON T H, YUE L, *et al.* Albiglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, improves glycemic parameters in Japanese patients with type 2 diabetes over 1 year when added to single oral antidiabetic drugs [J]. *Current Medical Research and Opinion*, 2017, 33(3): 431-438.
- [36] MATTHEWS J E, STEWART M W, de BOEVER E H, *et al.* Pharmacodynamics, pharmacokinetics, safety, and tolerability of albiglutide, a long-acting glucagon-like peptide-1 mimetic, in patients with type 2 diabetes [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2008, 93(12): 4810-4817.
- [37] PRATLEY R E, NAUCK M A, BARNETT A H, *et al.* Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): A randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study [J]. *Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2014, 2(4): 289-297.
- [38] Espen Jimenez-Solem M H R, Mikkel , FILIP K. Knop. Dulaglutide, a long-acting GLP-1 analog fused with an Fc antibody fragment for the potential treatment of type 2 Diabetes [J]. *Current Opinion in Molecular Therapeutics*, 2010, 12(6): 790-797.
- [39] DUNGAN K M, POVEDANO S T, FORST T, *et al.* Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): A randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2014, 384(9951): 1349-1357.
- [40] SHI F H, LI H, CUI M, *et al.* Efficacy and safety of once-weekly semaglutide for the treatment of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Fronts in Pharmacology*, 2018, 9: 576.
- [41] NAUCK M A, PETRIE J R, SESTI G, *et al.* A phase 2, randomized, dose-finding study of the novel once-weekly human GLP-1 analog, semaglutide, compared with placebo and open-label liraglutide in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(2): 231-241.
- [42] BAEKDAL T A, THOMSEN M, KUPCOVA V, *et al.* Pharmacokinetics, safety, and tolerability of oral semaglutide in subjects with hepatic impairment [J]. *Journal of clinical pharmacology*, 2018, 58(10): 1314-1323.
- [43] NOVO N. Oral semaglutide shows statistically significantly greater reductions in HbA_{1c} and weight compared to Victoza® and sitagliptin in the PIONEER 4 and 7 trials. https://www.novonordisk.com/content/Denmark/HQ/www-novonordisk-com/en_gb/home/media/news-details,2200408.html
- [44] JAIN K K. Drug delivery system [M]. 5. Totowa, NJ: Humana Press. 2008. DOI: 10.1007/978-1-59745-210-6_1
- [45] LI J Y, MOONEY D J. Designing hydrogels for controlled drug delivery [J]. *Nature Review*, 2016, 1(12): 16071.
- [46] SCHWENDEMAN S P, SHAH R B, BAILEY B A, *et al.* Injectable controlled release depots for large molecules [J]. *Journal of control release*, 2014, 190(SI): 240-253.
- [47] PARK W, NA K. Polyelectrolyte complex of chondroitin sulfate and peptide with lower pI value in poly(lactide-co-glycolide) microsphere for stability and controlled release [J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2009, 72(2): 193-200.
- [48] YIN D F, LU Y, ZHANG H, *et al.* Preparation of glucagon-like peptide-1 loaded PLGA microspheres [J]. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 2008, 56(2): 156-161.
- [49] KWAK H H, SHIM W S, SON M K, *et al.* Efficacy of a new sustained-release microsphere formulation of exenatide, DA-3091, in Zucker diabetic fatty (ZDF) rats [J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2010, 40(2): 103-109.
- [50] RUAN S, GU Y Y, LIU B, *et al.* Long-acting release microspheres containing novel GLP-1 analog as an antidiabetic system [J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2018, 15(7): 2857-2869.
- [51] QI F, WU J, HAO D X, *et al.* Comparative studies on the influences of primary emulsion preparation on properties of uniform-sized exenatide-loaded PLGA microspheres [J]. *Pharmaceutical research*, 2014, 31(6): 1566-1574.
- [52] WU J Z, WILLIAMS G R, WHITE C B, *et al.* Liraglutide-loaded poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres: Preparation and *in vivo* evaluation [J]. *European Journal of Pharmaceutical Science*, 2016, 92: 28-38.
- [53] CAI Y P, WEI L M, MA L Q, *et al.* Long-acting preparations of exenatide [J]. *Drug Design, Development and Therapy*, 2013, 7: 963-970.

- [54] CUI S Q, YU L, DING J D. Injectable Thermogels based on block copolymers of appropriate amphiphilicity [J]. *Acta Polymerica Sinica*, 2018, 8: 997-1015.
- [55] YU L, DING J D. Injectable hydrogels as unique biomedical materials [J]. *Chemical Society Review*, 2008, 37(8): 1473-1481.
- [56] MOON H J, KO D Y, PARK M H, *et al.* Temperature-responsive compounds as *in situ* gelling biomedical materials [J]. *Chemical Society Reviews*, 2012, 41(14): 4860-4883.
- [57] LUAN J B, CUI S Q, WANG J T, *et al.* Positional isomeric effects of coupling agents on temperature-induced gelation of triblock copolymer aqueous solutions [J]. *Polymer Chemistry*, 2017, 8(17): 2586-2597.
- [58] CHEN L, CI T Y, YU L, *et al.* Effects of molecular weight and its distribution of PEG block on micellization and thermogellability of PLGA-PEG-PLGA copolymer aqueous solutions [J]. *Macromolecules*, 2015, 48(11): 3662-3671.
- [59] CHEN L, CI T Y, LI T, *et al.* Effects of molecular weight distribution of amphiphilic block copolymers on their solubility, micellization and temperature-induced sol-gel transition in water [J]. *Macromolecules*, 2014, 47(17): 5895-5903.
- [60] SHEN W J, CHEN X B, LUAN J B, *et al.* Sustained codelivery of cisplatin and paclitaxel via an injectable prodrug hydrogel for ovarian cancer treatment [J]. *ACS Apply Materials & Interfaces*, 2016, 9(46): 40031-40046.
- [61] SUN J G, LIU X, LEI Y, *et al.* Sustained subconjunctival delivery of cyclosporine A using thermogelling polymers for glaucoma filtration surgery [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2017, 5(31): 6400-6411.
- [62] CHEN X, LI F, FENG L L, *et al.* An injectable thermogel containing levonorgestrel for long-acting contraception and fertility control of animals [J]. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 2017, 13(11): 1357-1368.
- [63] CI T Y, SHEN Y N, CUI S Q, *et al.* Achieving high drug loading and sustained release of hydrophobic drugs in hydrogels through *in situ* crystallization [J]. *Macromolecular Bioscience*, 2017, 17(3): 1600299.
- [64] CHEN L, LI X Q, CAO L P, *et al.* An injectable hydrogel with or without drugs for prevention of epidural scar adhesion after laminectomy in rats [J]. *Chinese Journal of Polymer Science*, 2016, 34(2): 147-163.
- [65] SHANG H, CHEN X B, LIU Y P, *et al.* Cucurbit [7]-assisted sustained release of human calcitonin from thermosensitive block copolymer hydrogel [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2017, 527(1-2): 52-60.
- [66] YU L, ZHANG Z, ZHANG H, *et al.* Mixing a sol and a precipitate of block copolymers with different block ratios leads to an injectable hydrogel [J]. *Biomacromolecules*, 2009, 10(6): 1547-1553.
- [67] CHOI S, BAUDYS M, KIM S W. Control of blood glucose by novel GLP-1 delivery using biodegradable triblock copolymer of PLGA-PEG-PLGA in type 2 diabetic rats [J]. *Pharmaceutical research*, 2004, 21(5): 827-831.
- [68] LUGINBUHL K M, SCHAAL J L, UMSTEAD B, *et al.* One-week glucose control via zero-order release kinetics from an injectable depot of glucagon-like peptide-1 fused to a thermosensitive biopolymer [J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2017, 1(6): 0078.
- [69] LI K, YU L, LIU X J, *et al.* A long-acting formulation of a polypeptide drug exenatide in treatment of diabetes using an injectable block copolymer hydrogel [J]. *Biomaterials*, 2013, 34(11): 2834-2842.
- [70] YU L, LI K, LIU X J, *et al.* *In vitro* and *in vivo* evaluation of a once-weekly formulation of an antidiabetic peptide drug exenatide in an injectable thermogel [J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2013, 102(11): 4140-4149.
- [71] CHEN Y P, LUAN J B, SHEN W J, *et al.* Injectable and thermosensitive hydrogel containing liraglutide as a long-acting antidiabetic system [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2016, 8(45): 30703-30713.
- [72] CHEN Y P, LI Y Z, SHEN W J, *et al.* Controlled release of liraglutide using thermogelling polymers in treatment of diabetes [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 31593.
- [73] BUTTLERLY E W, ITCA 650 [J]. *Practical Diabetes*, 2018, 35(2): 69-70.
- [74] ZHU Z Z, LUO H F, LU W D, *et al.* Rapidly dissolvable microneedle patches for transdermal delivery of exenatide [J]. *Pharmaceutical Research*, 2014, 31(12): 3348-3360.
- [75] KIM H, PARK H, LEE J, *et al.* Highly porous large poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres adsorbed with palmityl-acylated exendin-4 as a long-acting inhalation system for treating diabetes [J]. *Biomaterials*, 2011, 32(6): 1685-1693.
- [76] LEE J, LEE C, KIM T H, *et al.* Self-assembled glycol chitosan nanogels containing palmityl-acylated exendin-4 peptide as a long-acting anti-diabetic inhalation system [J]. *Journal of Control Release*, 2012, 161(3): 728-734.
- [77] AHN S, LEE I H, LEE E, *et al.* Oral delivery of an anti-diabetic peptide drug via conjugation and complexation with low molecular weight chitosan [J]. *Journal of Control Release*, 2013, 170(2): 226-232.
- [78] NGUYEN H N, WEY S P, JUANG J H, *et al.* The glucose-lowering potential of exendin-4 orally delivered via a pH-

sensitive nanoparticle vehicle and effects on subsequent insulin secretion *in vivo* [J]. *Biomaterials*, 2011, 32(10): 2673-2682.



俞 麟,博士,现为复旦大学高分子科学系暨聚合物分子工程国家重点实验室教授,博士生导师。主要从事可注射水凝胶及其医学应用的研究。已主持完成国家“973”子课题1项、“863”子课题1项、国家自然科学基金2项以及上海市基础研究重点项目子课题2项。目前主持承担国家自然科学基金面上项目2项以及上海市纳米专项子课题1项。迄今为止已在 *Chem. Soc. Rev.*, *Angew. Chem.-Int. Edit.*, *Biomaterials*, *Acta Biomater.*, *Biomacromolecules*, *Chem Comm* 等 SCI 刊物上发表论文六十余篇,这些论文累计被他人 SCI 引用超过 2 200 次,其中第一作者或通讯论文他引达 1 600 余次, H=27。2014 年 1 月,“可注射性热致水凝胶”项目获得教育部高等学校自然科学一等奖,获奖人:丁建东、俞麟;该项目还获得 2015 年第十七届中国国际工业博览会创新奖。此外,还申请了中国发明专利 16 项,已授权 5 项,并转让了其中 1 项。