

以司美格鲁肽为代表的GLP-1类药物层出不穷,真的可以不运动不节食轻松“躺瘦”?

出圈的“减肥神药”有着怎样的前世今生和未来

以司美格鲁肽为代表的GLP-1类药物持续爆火,不仅让有减肥和瘦身需求的公众吊足了胃口,也在全球新药研发领域点燃了新一轮竞争。

随着司美格鲁肽口服制剂在国内获批上市,如何理性看待“减肥神药”,乃至新药和新医疗技术,值得每个人深思——在健康收益与潜在风险之间,平衡与取舍尤为重要。在做决定之前,不妨先来了解一下“神药”背后的故事。



■本报记者 许琦敏

近日,诺和诺德公司研发生产的司美格鲁肽片在我国获批上市,用于治疗2型糖尿病。这是国内首个获批上市的口服GLP-1(胰高血糖素样肽-1)受体激动剂。

这款降糖药不仅可以长效降低血糖,还可延迟胃排空,并通过中枢性食欲抑制减少进食量,有利于保持血糖稳定和减轻体重。作为备受瞩目的“减肥神药”,司美格鲁肽同时登上了《科学》和《自然》杂志2023年度“十大”榜单。

从曾经的“小透明”到最出圈的医药产品,GLP-1类药物正在不断涌现。去年,司美格鲁肽销售额达212亿美元,俨然有了新一代“药王”的姿态,诺和诺德公司的市值也于近期突破5000亿美元。

从“糖尿病克星”到“减肥神药”,司美格鲁肽究竟是如何诞生的?作为一种处方药,它是否人人适用?未来是否会有更好的药物出现?复旦大学药学院原院长、海南医学院特聘教授王明伟博士在该领域深耕30余年。日前,他就这些公众关心的话题接受本报记者采访,讲述了这种“神药”的前世今生和未来。

从鳐鱼和毒蛇中发现的天然降糖素

作为多肽类胰岛素的主要成分之一,GLP-1从被发现到用于治疗糖尿病和肥胖症,经历了漫长而曲折的40多年。

1979年,在美国东北的渔人码头,麻省总医院的几位科学家解剖了一条被称为“世界上最丑鱼类”的鳐鱼,从中分离并鉴定出了胰高血糖素原前体。1982年,他们在《美国国家科学院院刊》(PNAS)上发表论文,报告这种胰高血糖素前体基因编码的三种多肽——胰高血糖素,以及两种在肠道中表达的新激素。

此后,其他研究者从哺乳动物和人

体中克隆了胰高血糖素前体基因,并对其进行了测序,并将两种在肠道中表达的新激素命名为GLP-1和GLP-2。

1983年,斯韦特兰娜·莫伊索夫加入了麻省总医院内分泌部门。作为一名研究胰高血糖素的化学家,她对GLP-1很感兴趣。通过一系列艰苦实验,她发现GLP-1的活性片段天然存在于肠道中。曾经,她的这段前期工作长期被忽视。后来,在她的敦促下,《细胞》和《自然》等期刊修改了有关GLP-1发现过程的叙述。这位女科学家也因此入选2023年《自然》十大年度人物。

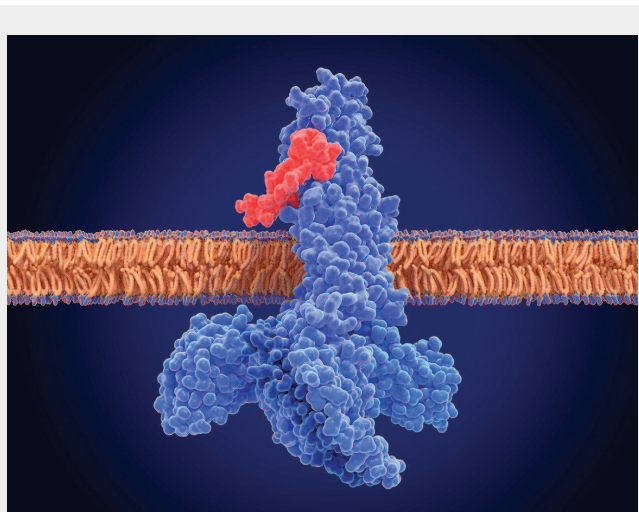
“GLP-1十分神奇,它平时并不出功,只有在餐后血糖升高时才被肠道L细胞释放出来刺激胰岛素分泌,从而降低血糖,随后立刻隐退。”王明伟解释,由于GLP-1在体内存留不到两分钟就会被降解,这就给药物开发带来了困难。

几乎与解剖鳐鱼同时,美国纽约一家退伍军人医院的胃肠病科医生则在探索昆虫和动物毒液对哺乳动物胃肠道的刺激作用。1992年,从产自美国西南部荒漠的吉拉毒蛇体中,科学家分离出了一种氨基酸序列与GLP-1类似的多肽,并将其命名为exendin-4。

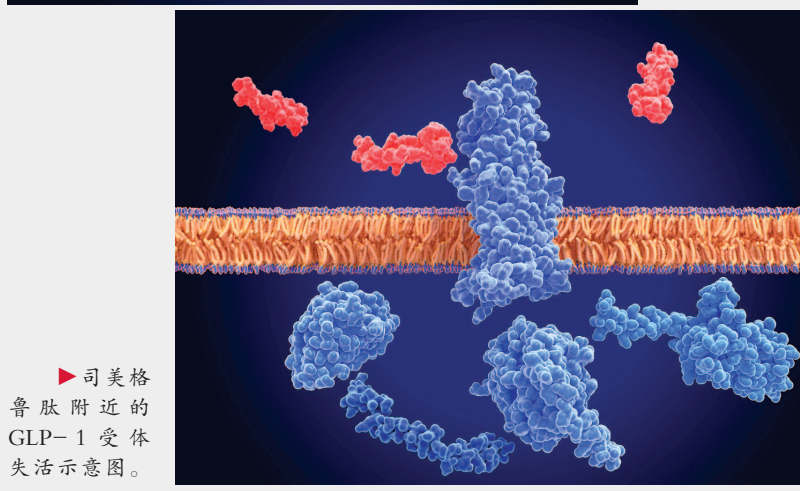
王明伟说,与GLP-1不同的是,exendin-4在体内存留的时间超过2小时。但当时大多数科学家都不相信这种从毒蛇中发现的多肽能成药。直到上世纪90年代中期,美国艾米林(Amylin)制药公司副总裁安德鲁·杨在参加一个学术会议时,无意间在会场地下室看到了有关exendin-4的墙报,随后说服公司受让相关专利进行取名为“艾塞那肽”的药物开发。

“糖尿病小鼠使用艾塞那肽一周后,血糖水平恢复正常。”王明伟介绍,进一步的临床试验表明,艾塞那肽能够有效且安全控糖。

2005年,艾塞那肽获美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市,用于治疗糖尿病。这是一个巨大的成功,也是全球第一款GLP-1类药物。“据说当年这个多肽的专利授权费仅10万美元。”王明伟说。



司美格鲁肽激活GLP-1受体示意图。



司美格鲁肽附近的GLP-1受体失活示意图。



安全而美妙的“躺瘦”真能轻松实现吗?

艾塞那肽的成功,让更多制药公司看到了GLP-1类药物的开发前景。最终,丹麦制药公司诺和诺德成功将GLP-1在体内的半衰期延长至十几个小时,推出的利拉鲁肽注射剂只需一天注射一次。后来,该公司又开发出只需每周注射一次的司美格鲁肽。这两种药物先后经FDA批准,用于2型糖尿病患者的血糖管理和减重。

安全、高效、使用方便,甚至还有数据证明对心血管有益,司美格鲁肽的“神药”光环越来越闪亮。在埃隆·马斯克等知名人士的推崇下,越来越多的人对司美格鲁肽的神奇疗效心动:不用辛苦运动,也不用刻意节食,就能迅速“躺瘦”,这是多么的美妙!

“但是,司美格鲁肽毕竟是一种处方药,必须在医生指导下使用。”王明伟提醒,中国目前仅批准将司美格鲁肽用于2型糖尿病的治疗。即使在美国,司美格鲁肽的适应症也仅扩大到肥胖症,“关于肥胖症,医学上是一系列诊断指标的,并非你觉得自己胖,就可以用它来减肥。”

在司美格鲁肽的药品说明书上,列出了主要不良反应:“临床试验最常报告的不良反应为胃肠道系统疾病,包括恶心(十分常见)、腹泻(十分常见)和呕吐(常见)。”所谓“十分常见”,即在10名用药者中至少有1人报告了该不良反应;“常见”指的是在100名用药者中有1人报告。

“由于司美格鲁肽需要长期用药,对普通人来说,你能否忍受持续存在的恶心?或经常工作到一半,因突发呕吐感而冲去洗手间……”王明伟还提到,胃肠道蠕动的持续抑制,不仅可能导致便秘,还会对人的精神状态产生影响。而且,一旦停用司美格鲁肽,体重的反弹是不可避免的,甚至还会超过用药前。因此,“如果不是为了长期治疗2型糖尿病,人们是在否选择司美格鲁肽这一问题,是需要慎重权衡实际收益和潜在风险的。”

在王明伟看来,GLP-1类药物的很多益处,是通过控制糖尿病和体重获得的。而通过改变生活方式,加强运动、健康饮食,同样可以达到减重目标。有研

究表明,经常食用牛油果、鸡蛋、坚果和橄榄油,可促进体内的GLP-1分泌。

更多“升级版”减肥新药已在研发中

鉴于GLP-1类药物在治疗2型糖尿病和控制体重方面的显著作用,美国FDA已批准多种相关药物上市,包括艾塞那肽、利拉鲁肽、度拉糖肽、阿必鲁泰、利司那肽、司美格鲁肽和替尔泊肽。

在司美格鲁肽登上“药王”宝座之前,全球已有多家制药公司从GLP-1单靶点药物开发转向双靶点和多靶点的新药开发,以追求更佳的减肥效果和更小的副作用。

“GLP-1的小伙伴,如葡萄糖依赖性促胰岛素释放多肽(GIP)和胰高血糖素(GCG),都在调控胰岛素分泌、血糖和脂代谢方面扮演着重要角色。”王明伟介绍,一些双靶点药物在控制血糖的同时,还能发挥其他作用,增强药效。

去年11月,美国FDA批准礼来公司的替尔泊肽上市,成为同类上市产品中首个双靶点激动剂肥胖治疗药物。作为一种GIP受体和GLP-1受体双重激动剂,替尔泊肽通过激活GLP-1受体来减少饥饿感,进而控制饮食、降低热量摄入,而激活GIP受体可进一步增加能量消耗。2022年5月,FDA批准替尔泊肽作为饮食和运动的辅助疗法,以改善2型糖尿病患者血糖控制。据报道,在为期72周、每周一次的治疗后,该药帮助肥胖者体重减轻了22.5%,这一效果超过了司美格鲁肽。

此外,还有三受体激动剂“瑞他鲁肽”也在研发中。去年7月《新英格兰医学杂志》发表的瑞他鲁肽II期临床研究表明,瑞他鲁肽作为目前唯一的三激素受体激动剂,表现出最高24.2%的减重幅度,几乎达到了减重手术的效果。

“也有不少药企在小分子药物的方向上努力。”王明伟解释,多肽类药物一般需要冰箱冷藏,小分子口服药更加方便,但后者的研发也面临不少挑战,目前疗效和安全性都很难与多肽药物媲美。

王明伟相信,随着“减肥神药”的不断发展和完善,未来人类一定能找到一种便捷而安全的方式,解决肥胖带来的健康问题。

■秦文星 陈阳

恶性肿瘤是当今威胁人类健康的“头号杀手”,发病率和死亡率居高不下且呈逐年递增趋势。化疗等传统的癌症治疗手段,是通过无差别杀死所有细胞来进行治疗的。这种“杀敌一千,自损八百”的方式导致癌症患者在接受治疗后,其体内的正常细胞和组织遭到破坏,患者因此而承受了很多治疗痛苦。

随着生命科学的发展,癌症的治疗手段变得越来越精准,大量进入临床的新疗法,使能够实现精准化治疗,甚至个体化治疗的恶性肿瘤范围越来越大。这些新疗法中有一位佼佼者,它堪称是可以救人一命的神奇“分子导弹”,那就是抗体药物偶联物(Antibody-drug Conjugates,简称ADC)。

“超级特攻队”精准打击肿瘤

ADC药物并不是特指某个具体药物,而是一类药物的统称。这类药物一般由抗体、毒素和连接子组成“超级特攻队”,能够对癌细胞实施精准打击。与化疗这种对细胞无差别攻击的“普通士兵”相比,ADC药物就好像肿瘤治疗领域的“超级英雄”。

ADC药物设计思路就是精确打击癌细胞,同时尽可能不损伤正常细胞。为此,它完全仿照导弹的结构,构成一种“分子导弹”——其战斗部由细胞毒药物构成,特异性抗体构成制导系统,再通过连接子形成连接推进机构。

作为ADC药物的“制导系统”,特异性抗体的职责就是精准定位癌细胞。特异性抗体是一种能够识别并结合特定分子的蛋白质,像鱼雷一样通过识别癌细胞表面的特异性标志物锚定攻击目标,将药物分子引导到癌细胞内,从而实现精准杀伤。

细胞毒药物是一类能够杀死细胞的化合物,好比炸药,能够对癌细胞发起致命攻击。当这种“炸药”有了特异性抗体的“导航”,就能在到达癌细胞内部后再行释放,从而提高攻击癌细胞的精准度,降低对正常细胞的损伤。

至于何时释放药物,由连接子负责控制。它是一种化学键,可将抗体和细胞毒药物牢固地连接在一起,同时又能特定条件下断裂。这样就能保证用来攻击癌细胞的“炸药”在血液循环中不会脱落,避免药物还没到达预定攻击部位就被释放出来。当一枚“分子导弹”到达癌细胞后,连接子就会被有效切断或者水解,使“炸药”及时释放,对癌细胞发起致命一击。

简单来讲,ADC药物一旦识别到表达特定标志抗原的癌细胞位置,便会锁定目标进入其内,通过切断连接子释放细胞毒药物,直接命中癌细胞,而体内正常细胞则可安然无恙。

此外,有些ADC药物还具有“旁观者效应”,它们可以识别出特征不那么明显的癌细胞,将这些隐藏在正常细胞中的“坏人”一举歼灭。

肿瘤“东风快递”技术不断精进

性能如此卓越的肿瘤“精准制导武器”,研发之路并不平坦。

早在上世纪初,1908年诺贝尔生理学或医学奖得主、德国科学家保罗·埃利希就提出了ADC的概念。但受限于当时的技术水平,ADC药物的研究直到上世纪50年代才初有起色。本世纪初,

第一款被批准用于治疗急性髓性白血病的ADC药物诞生,却因其致死性肝毒性于2010年退市。

得益于单克隆抗体技术、连接子等技术的发展,ADC药物曾经面临的癌症治疗手段,是通过无差别杀死所有细胞来进行治疗的。这种“杀敌一千,自损八百”的方式导致癌症患者在接受治疗后,其体内的正常细胞和组织遭到破坏,患者因此而承受了很多治疗痛苦。

随着生命科学的不断发展,癌症的治疗手段变得越来越精准,大量进入临床的新疗法,使能够实现精准化治疗,甚至个体化治疗的恶性肿瘤范围越来越大。这些新疗法中有一位佼佼者,它堪称是可以救人一命的神奇“分子导弹”,那就是抗体药物偶联物(Antibody-drug Conjugates,简称ADC)。

作为乳腺癌领域首个取得阳性结果的ADC药物,T-DM1为HER2阳性晚期乳腺癌患者带来了新希望。在十多年的应用历史中,它不仅表现出了良好的安全性,还降低了早期乳腺癌患者50%的复发或死亡风险。晚期乳腺癌患者使用该药,也可降低35%的疾病进展或死亡风险。

如今,HER2靶向的第三代ADC药物DS-8201(德曲妥珠单抗)已在非小细胞肺癌、乳腺癌、胃癌、结直肠癌等多种常见实体肿瘤中取得了卓越“战绩”。全球首个且唯一获批的靶向Trop-2(人滋养细胞表面糖蛋白抗原2)的ADC药物“艾沙妥珠单抗”的问世,不仅成功解决了晚期三阴性乳腺癌用药难的治疗困境,还正在更多乳腺癌亚型甚至其他实体肿瘤的治疗中取得优异疗效。

多达近300个ADC药物带来生命希望

目前,全球处于不同开发阶段的ADC药物多达近300个。未来,ADC药物有望成为癌症治疗领域的“救世之药”。

与传统的化疗药物相比,ADC药物只针对癌细胞,几乎不影响正常细胞,副作用和毒性大大减小,而且一个ADC“超级特攻队”可携带多个毒素分子,对癌细胞的杀伤力不断提高。值得一提的是,释放后的毒素分子可扩散到癌细胞周围的组织中,对周围癌细胞也能产生高效杀伤力。根据不同类型的癌症和标志物,ADC药物可以设计不同的抗体、连接子和毒素组合,实现个性化治疗。

虽然这种精准打击癌细胞的新方法为医学领域注入了新的活力和希望,但其本身还有一些问题需

要克服。例如,“分子导弹”的效果一定程度取决于药力与载弹量(DAR)。DAR低,则意味着弹药量少,杀伤力小;但如果携带的弹药过多,则容易被人体的免疫系统发现,“导弹”还未抵达战场,就被人体免疫系统拦截了。因此,如何在提高DAR数值的同时,做到载药稳定不易脱落,让药物更有杀伤力,是科学家不断努力的方

向。不过,可以预见的是,在科学家和临床医生的共同努力下,会有越来越多强力、有效、精准、低毒的“分子导弹”问世,将肿瘤细胞一个个精准击破,给癌症治疗带来更多曙光,为患者带来生命的希望。

(作者分别为复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科副主任医师、主治医师)

ADC药物“精准制导”直击癌细胞 『分子导弹』带来肿瘤个性化治疗曙光



本版图片均视觉中国