

# GLP-1 药物的研发及药品市场态势分析

张晓云 (河北常山生化药业股份有限公司, 河北 石家庄 050000)

**摘要:** 随着对 GLP-1 药物研究的深入, 其药物结构和作用机制逐渐明晰, 使得新一代 GLP-1 药物在临床应用中发挥了重要作用。本文将详细探讨 GLP-1 药物的化学结构及作用机制, 主要药物的研发合成路线, 并对 GLP-1 药物的市场态势进行全面分析。

**关键词:** GLP-1 药物; 药品研发; 市场态势

胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 药物作为治疗 2 型糖尿病和肥胖症的有效治疗方案, 近年来在研发和市场上取得了显著进展。GLP-1 药物的研发主要集中在通过化学改造和蛋白质工程技术, 改善其药理特性和延长药物的半衰期。胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 通过与 GLP-1 受体结合, 调节胰岛素和胰高血糖素的分泌、延缓胃排空, 并改善胰岛  $\beta$  细胞的功能, 有效控制血糖水平和体重。市场方面, 自 2005 年首款 GLP-1 药物上市以来, 市场规模逐步扩大, 预计到 2026 年将达到 250 亿美元。市场增长的主要驱动因素包括糖尿病和肥胖症患者数量的增加、药物的多重疗效以及新药的不断推出。然而, 高成本和潜在副作用仍是市场的主要挑战。未来, 技术的进步将进一步推动 GLP-1 药物的普及与市场扩展。

## 1 GLP-1 药物的化学结构及作用机制

### 1.1 化学结构

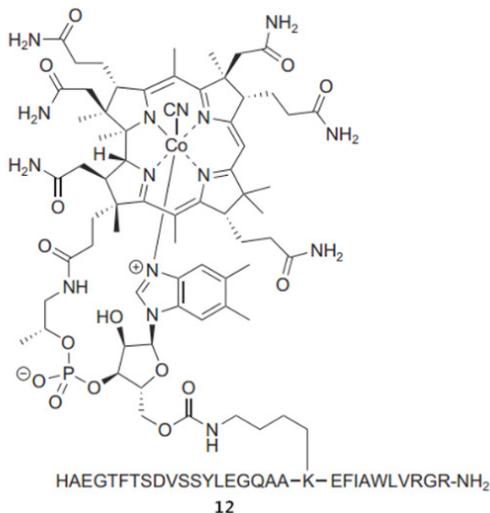


图 1 GLP-1 的三维结构示意图

胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 是一种由肠道 L 细胞分泌的 29-30 个氨基酸的多肽激素。GLP-1 主要有两种形式: GLP-1(7-37) 和 GLP-1(7-36)amide, 分别包含 37 和 36 个氨基酸残基, 其中 GLP-1(7-36)amide

是主要的活性形式。GLP-1 的关键部分在于其 N 端的氨基酸序列, 因为这一部分与 GLP-1 受体 (GLP-1R) 的结合至关重要。GLP-1 的化学公式可以表示为: C<sub>149</sub>H<sub>226</sub>N<sub>40</sub>O<sub>45</sub>。GLP-1 的三维结构图 (见图 1)。这个三维结构展示了其典型的二级结构, 包括  $\alpha$  螺旋和无规则卷曲。三维结构中, N 端 (左侧) 包含与 GLP-1 受体结合的关键氨基酸序列。这部分结构决定了 GLP-1 与其受体的高亲和力和特异性。C 端 (右侧) 通常对受体结合影响较小, 但对分子整体的稳定性和半衰期有一定影响。

### 1.2 作用机制

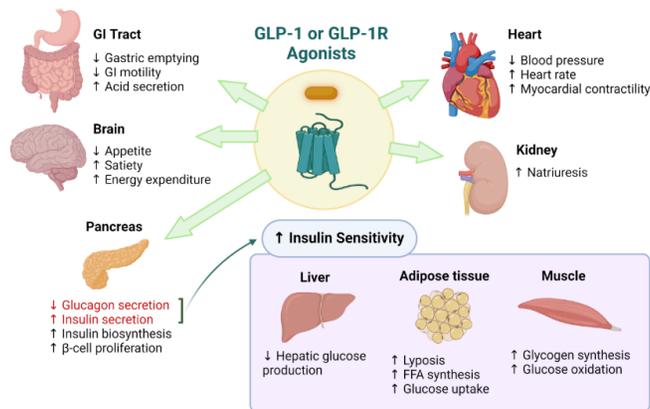


图 2 GLP-1 作用机制的示意图

GLP-1 通过与 GLP-1 受体 (GLP-1R) 结合发挥其生物学效应。GLP-1 受体是一种 G 蛋白偶联受体 (GPCR), 主要表达在胰岛  $\beta$  细胞上。

- GLP-1 可以促进胰岛素分泌: GLP-1 通过 GLP-1R 激活腺苷酸环化酶 (AC), 增加细胞内环磷酸腺苷 (cAMP) 水平, 激活蛋白激酶 A (PKA) 和其他信号通路, 从而促进胰岛素分泌。GLP-1+GLP-1R  $\rightarrow$  AC  $\rightarrow$  cAMP  $\uparrow$   $\rightarrow$  PKA  $\rightarrow$  胰岛素分泌  $\uparrow$ ;
- GLP-1 可以抑制胰高血糖素分泌: GLP-1 抑制胰岛  $\alpha$  细胞分泌胰高血糖素, 降低肝糖输出;
- GLP-1 可以延缓胃排空: GLP-1 通过中枢神经系统作用, 延缓胃排空速度, 增加饱腹感, 帮助控制体重;
- GLP-1 可以改

善胰岛  $\beta$  细胞功能：GLP-1 可促进胰岛  $\beta$  细胞增殖和存活，抑制细胞凋亡，从而改善胰岛功能。图 2 为 GLP-1 作用机制的示意图。

## 2 主要 GLP-1 药物研发合成路线

### 2.1 利拉鲁肽 (Liraglutide)

利拉鲁肽 (Liraglutide) 是一种长效胰高血糖素样肽 -1 (GLP-1) 受体激动剂，其化学结构为 GLP-1 的乙酰化衍生物。该药物因其独特的化学修饰和稳定性，在糖尿病和肥胖症的治疗中展现出显著的疗效。以下是利拉鲁肽的详细合成路线及其各步骤的分析。

第一步肽链合成：固相合成法 (SPPS) 是合成利拉鲁肽的基础方法。SPPS 方法通过将氨基酸逐步连接在固相树脂上，构建所需的肽链。此种方法需要选用合适的固相树脂作为肽合成的起始点，随后依次加入保护的氨基酸单体，通过肽键形成反应，逐步延长肽链。每次反应后，通过洗涤和去保护基团，确保下一步反应的顺利进行。当肽链合成完成后，通过特定的化学试剂去除所有保护基团，并将肽链从树脂上切割下来，得到完整的 GLP-1 肽链。

第二步侧链修饰：这一环节主要目的是延长药物的半衰期。研究人员借助计算机模拟数据以及实验数据，选定在 GLP-1 肽链的特定位点（如第 26 位赖氨酸残基）进行脂肪酸修饰。通过化学反应，将乙酰化的脂肪酸侧链连接到指定的氨基酸残基上。常用的脂肪酸侧链包括十六碳脂肪酸（棕榈酸），该修饰可以显著延长利拉鲁肽在体内的半衰期，从而提高其治疗效果。反应完成后，通过一系列纯化和洗涤步骤，去除未反应的试剂和副产物，得到修饰后的利拉鲁肽分子。

第三步纯化：为了确保利拉鲁肽的纯度和质量，采用高效液相色谱 (HPLC) 进行纯化。研究人员将修饰后的利拉鲁肽溶解在适当的溶剂中，制备待纯化的样品溶液。通过 HPLC 设备并根据利拉鲁肽分子的特性，选择适当的流动相和固定相，利用色谱柱将目标产物与杂质分离开来。纯化过程中，通过检测器监测流出物的成分，收集纯度最高的部分，进一步进行分析和验证，确保产品的纯度达到药物的要求。

### 2.2 双利鲁肽 (Dulaglutide)

双利鲁肽 (Dulaglutide) 是一种长效 GLP-1 受体激动剂，通过将 GLP-1 分子与免疫球蛋白 G4 (IgG4) 的 Fc 段融合，以显著延长其半衰期，从而提高其在体内的稳定性和疗效。双利鲁肽的合成主要涉及以下步骤。

第一步肽链合成：固相合成法 (SPPS) 依然是生成 GLP-1 肽链的首选方法。研究人员要选用适当的

固相树脂（如氨基树脂）作为肽链合成的起点。随后逐步连接氨基酸单体，形成所需的 GLP-1 肽链。每次反应后，通过去保护基团的操作，确保反应的连续性和准确性。当 GLP-1 肽链合成完成后，使用特定的试剂将肽链从树脂上切割下来，并去除所有保护基团，得到完整的 GLP-1 肽链。

第二步 Fc 段融合：研究人员主要是借助基因工程技术将 GLP-1 肽链与 IgG4 的 Fc 段融合。利用分子生物学技术构建融合基因。合成编码 GLP-1 肽链的基因片段，然后将其与编码 IgG4 的 Fc 段的基因片段连接起来形成融合基因。随后将融合基因插入到适当的表达载体中，保证融合基因在宿主细胞中的高效表达。并将构建好的表达载体转染到 CHO（中国仓鼠卵巢）细胞中，通过电转化或脂质体介导的方法，实现融合蛋白的高效表达。

第三步纯化及表达：在 CHO 细胞中成功表达后，需要通过一系列的蛋白纯化技术获得目标产物。研究人员需要在适当的培养基条件下培养转染后的 CHO 细胞，使其高效表达双利鲁肽融合蛋白。当细胞培养达到预定的密度时，收获细胞并进行裂解，释放细胞内的融合蛋白。随后研究人员借助亲和层析、离子交换层析和尺寸排阻层析等一系列的纯化技术，纯化双利鲁肽融合蛋白。亲和层析利用 Fc 段的特异性结合能力，有效地分离出目标蛋白。纯化后，通过浓缩技术提高蛋白浓度，并通过 SDS-PAGE、电喷雾质谱 (ESI-MS) 等分析方法，验证蛋白的纯度和分子量。

## 3 GLP-1 药物的市场态势分析

### 3.1 市场概况

GLP-1 (胰高血糖素样肽 -1) 受体激动剂 (GLP-1 RAs) 是治疗 2 型糖尿病 (T2DM) 和肥胖症的有效药物。自 2005 年首款 GLP-1 药物上市以来，市场逐渐成熟并快速增长。GLP-1 药物的主要作用包括促进胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌、延缓胃排空、增强饱腹感及减轻体重等。因此，这些药物在控制血糖和体重方面具有显著优势。

### 3.2 市场规模

根据市场研究数据，GLP-1 药物市场在 2020 年的规模约为 100 亿美元。预计到 2026 年，这一数字将增长到 250 亿美元以上。市场增长的原因主要包括以下几点，比如糖尿病和肥胖症患者数量的增加：全球糖尿病患者人数逐年增加，尤其是在发展中国家和新兴市场，糖尿病的发病率不断上升。根据国际糖尿病联合会 (IDF) 的数据，2021 年全球糖尿病患者人数已超过 5 亿人。肥胖症作为糖尿病的主要风险因素，

其患病率也在上升。肥胖症增加了糖尿病的风险，还导致心血管疾病、高血压等其他健康问题；GLP-1 药物的多重疗效：除了有效控制血糖，GLP-1 药物还能显著减少体重、改善心血管预后。研究表明，使用 GLP-1 药物的患者体重平均减少 5% 至 10%，并且心血管事件的发生率显著降低。GLP-1 药物对于减轻体重的作用，使其适用于糖尿病患者，也受到肥胖症治疗领域的关注；新药的不断上市：随着新一代 GLP-1 药物的研发和上市，市场竞争加剧，产品种类和治疗方案的多样化推动市场规模的扩大。新药的推出增加了治疗选择，还提高了患者对 GLP-1 药物的接受度。

表 1 为 GLP-1 药物市场规模预测表

年份	市场规模 (亿美元)
2020	100
2021	120
2022	145
2023	175
2024	200
2025	25
2026	250

### 3.3 主要市场参与者

GLP-1 药物市场主要由几家大型制药公司主导，市场上主要参与者及其产品如下：①诺和诺德 (Novo Nordisk) 在 GLP-1 市场上占据主导地位，其利拉鲁肽是全球首个上市的 GLP-1 药物之一。利拉鲁肽可有效控制血糖，还具有减重作用。其市场销售额稳居前列。司美鲁肽是诺和诺德推出的另一款重要 GLP-1 药物，具有更长的半衰期，每周一次注射即可控制血糖。②礼来 (Eli Lilly) 的双利鲁肽是一款每周注射一次的 GLP-1 药物，已被广泛用于 2 型糖尿病的治疗。其市场表现良好，并且在全球范围内得到广泛应用。三是赛诺菲 (Sanofi)：赛诺菲推出的利司那肽在 GLP-1 市场中占有一席之地。尽管其市场份额不如诺和诺德和礼来，但仍在持续增长。表 2 为主要 GLP-1 药物的市场份额表 (2023 年数据)。

表 2 主要 GLP-1 药物的市场份额

制药公司	药物名称	市场份额 (%)
诺和诺德	Victoza	35
诺和诺德	Ozempic	25
礼来	Trulicity	30
赛诺菲	Lyxumia	10

### 3.4 市场动态与趋势

司美鲁肽的口服剂型于 2019 年获得 FDA 批准，这标志着 GLP-1 药物市场的重要突破。口服剂型为那些不愿意接受注射的患者提供了更多的治疗选择，进一步推动了 GLP-1 药物的市场增长。研究者们正在开

发更长效的 GLP-1 药物，进一步延长药物的作用时间，以提高患者的依从性。长效药物每月或每季度注射一次，可以减少患者的用药频率，提升治疗便捷性。研究表明，GLP-1 药物与 SGLT-2 抑制剂联合使用可以取得更好的血糖控制效果，并且有助于进一步减轻体重。这一趋势推动了 GLP-1 药物在组合疗法中的应用。随着联合用药的普及，市场上出现了更多的联合制剂产品，这些产品将 GLP-1 药物与其他降糖药物结合，提供多维度的治疗效果。亚太地区，特别是中国和印度，正成为 GLP-1 药物的增长热点。糖尿病和肥胖症的高发病率以及医疗保健水平的提升，使得这些市场成为制药公司关注的重点。此外，政策支持和经济发展也促进了亚太地区市场的扩展。例如，中国政府在糖尿病防治方面的政策支持，以及经济增长带来的医疗支出增加，推动了 GLP-1 药物的市场增长。

### 3.5 市场挑战与机遇

GLP-1 药物通常价格较高，这可能限制其在某些市场的普及。高成本也可能成为患者使用这些药物的障碍，尤其是在经济欠发达地区。虽然 GLP-1 药物的副作用相对较少，但仍可能引起一些不良反应，如胃肠道不适。长期使用可能导致耐药性问题，影响药物的效果。即便如此 GLP-1 药物也面临较大的市场机遇，生物技术的进步会带来更高效、更经济的 GLP-1 药物生产工艺，从而降低成本，提高药物的普及率。此外，全球范围内对糖尿病和肥胖症的关注增加，政府和非政府组织的支持政策有望进一步推动 GLP-1 药物的市场增长。

## 4 结语

GLP-1 药物的研发与市场动态反映了现代医学在糖尿病和肥胖症治疗领域的重大进步。从化学结构的优化到合成技术的革新，再到市场规模的扩展，GLP-1 药物无疑在治疗这类慢性疾病中发挥了重要作用。尽管面临高成本和潜在副作用等挑战，但随着技术进步和政策支持的推动，未来 GLP-1 药物有望进一步降低成本，提高普及率，并改善患者的生活质量。展望未来，GLP-1 药物的研发和市场扩展将继续受到关注，为全球糖尿病和肥胖症患者带来更多的治疗选择和福音。

### 参考文献：

- [1] 吴明洋, 王亚超, 华卉. GLP-1RA 类药物的市场分析 [J]. 上海医药, 2022, 43(7): 88-91.
- [2] 杨四娟. GLP-1 类减肥药物全球发展态势 [J]. 竞争情报, 2024, 20(3): 55-63.
- [3] 李进军, 赵晨, 王轲, 等. GLP-1-RA 类药物市场现状分析 [J]. 国外医药 (抗生素分册), 2024, 45(3): 210-216.