

多肽药物 A 在 DIO 模型小鼠体内药效学研究

徐 彤^{1,2}, 邱明丰¹

(1.上海交通大学药学院, 上海 200240; 2.上海药明康德新药开发有限公司, 上海 200131)

摘要: 多肽药物 A 在 DIO 小鼠中有显著的减肥及降脂作用, 所选剂量 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg 具有一定的量效关系。

关键词: 肥胖; 减肥药; 有效性

肥胖严重威胁着人们的健康, 已成为全球发病率较高的一种疾病^[1]。由于非药物治疗手段的局限性, 使得减肥药在肥胖治疗过程中起了至关重要的作用。减肥药虽具有良好的减肥疗效, 但大部分减肥药仍存在严重的不良反应。因此, 寻找安全性高、疗效好的减肥药仍然是未来新药研发的重要方向。本文是对一款多肽药物 A 的药效学研究。

1 实验材料

1.1 阳性药物, 受试物和溶媒

1.1.1 阳性药物

利拉鲁肽, 诺和诺德(中国)制药有限公司, 6mg/ml。

1.1.2 受试物

多肽药物 A, 肽含量 12.8%。

1.1.3 溶媒

生理盐水。

1.2 动物

1.2.1 种属

DIO 小鼠和正常 C57BL/6J 小鼠 (21 周龄)。

1.2.2 饲养

实验过程中, 小鼠单笼饲养, 自由采食(高脂饲料, 对照饲料)和饮水。进行 5 周的环境适应, 后连续 1 周口服给予抓取适应以增加顺应性。

1.2.3 筛选

适应结束后, 称量三天的动物体重与摄食量, 测量基础血糖, 选取体重 >40g 的 DIO 小鼠和体重 >25g 的正常小鼠参与实验。

2 实验设计

2.1 分组

组别	剂量(mg/kg)	动物数量	给药体积(ml/kg)
1(Lean Control)	0	12	5
2(Vehicle-Control)	0	12	5
3(低)	2.5	12	5
4(中)	5.0	12	5
5(高)	10	12	5
6(阳性对照)	0.1	12	5

2.2 实验步骤

2.2.1 给药

动物按组别经皮下注射分别给予溶媒, 受试物制剂和利拉鲁肽制剂, 每天两次, 给药时间为每天 09:00 和 17:00, 共 30 天。

2.2.2 体重、摄食量

于给药前两天开始至给药结束当日, 每日监测。

2.2.3 生化分析

实验结束后, 动物禁食 6h, 实施安乐死, 心脏采血, 离心分离血清, 用于生化分析, 检测指标包括 TG, TC, FFA, TP, ALB, FRU, Insulin, HDL-C 和 LDL-C。

3 结果

3.1 动物的体重, 摄食量

阳性对照组及多肽药物 A 各剂量组在实验期间, 动物体重均随时间逐渐降低, 日平均体重(第 3 天至第 31 天)均显著低于溶媒对照组, 各组第 31 天的体重表现依次为 $46.2 \pm 0.89g$, $36.6 \pm 0.66g$, 40.5

$\pm 0.85g$, $38.9 \pm 1.02g$ 和 $37.8 \pm 0.76g$, $P < 0.0001$ 。

阳性对照组及多肽药物 A 各剂量组动物的日平均摄食量显著低于溶媒对照组, 阳性对照组在全部实验期间内, 动物摄食量与溶媒对照组比较, 有显著差异, $P < 0.0001$, 多肽药物 A 各剂量组在第 1 天至第 20 天的摄食量与溶媒对照组比较, 有显著差异, $P < 0.001$ 。

3.2 血液生化指标

血液生化于给药末日检测, 各组血液生化指标的检测结果:

TG: 1.02 ± 0.06 , 0.87 ± 0.05 , 0.66 ± 0.06 , 0.64 ± 0.04 , 0.70 ± 0.04 和 0.63 ± 0.06 mmol/l;

TC: 3.24 ± 0.11 , 4.73 ± 0.15 , 4.28 ± 0.14 , 4.14 ± 0.21 , 3.64 ± 0.16 和 3.32 ± 0.23 mmol/l;

FFA: 0.81 ± 0.03 , 0.67 ± 0.02 , 0.58 ± 0.02 , 0.66 ± 0.03 , 0.79 ± 0.05 和 0.78 ± 0.05 mmol/l;

TP: 57.74 ± 1.14 , 57.13 ± 0.37 , 56.55 ± 0.77 , 55.70 ± 0.72 , 55.63 ± 0.75 和 55.14 ± 0.83 mmol/l;

ALB: 33.13 ± 0.61 , 32.17 ± 0.37 , 31.73 ± 0.38 , 31.25 ± 0.38 , 31.29 ± 0.49 和 31.00 ± 0.61 mmol/l;

FRUC: 217.58 ± 2.62 , 202.92 ± 1.88 , 210.50 ± 1.79 , 208.50 ± 3.01 , 211.67 ± 3.97 和 217.75 ± 5.32 mmol/l;

GLB: 24.62 ± 0.61 , 24.96 ± 0.22 , 24.83 ± 0.58 , 24.45 ± 0.40 , 24.34 ± 0.51 和 24.17 ± 0.41 mmol/l;

Insulin: 2.02 ± 0.15 , 7.13 ± 0.76 , 5.85 ± 0.92 , 4.13 ± 0.63 , 3.13 ± 0.51 和 3.42 ± 0.53 ng/ml;

HDL-C: 0.83 ± 0.03 , 1.14 ± 0.04 , 1.02 ± 0.04 , 1.06 ± 0.06 , 0.97 ± 0.03 和 0.91 ± 0.04 mmol/l;

LDL-C: 1.83 ± 0.07 , 2.62 ± 0.12 , 2.13 ± 0.06 , 2.01 ± 0.14 , 1.80 ± 0.06 和 1.72 ± 0.07 mmol/l。

阳性对照组及多肽药物 A 各剂量组的 TG, LDL-C 水平显著低于溶媒对照组, 阳性对照组及多肽药物 A 高剂量组的 TC, HDL-C 水平显著低于溶媒对照组, FFA 水平显著高于溶媒对照组。此外, 阳性对照组及多肽药物 A 中, 高剂量组的胰岛素水平, 均显著低于溶媒对照组。

4 结论

利拉鲁肽在 DIO 小鼠上的表现为: 降低动物体重及摄食量。上述结果提示利拉鲁肽对 DIO 小鼠具有显著的减肥及降脂作用。实验末期动物的血清胰岛素水平显著降低, 提示其在 DIO 小鼠上具有降糖作用。

多肽药物 A 在 DIO 小鼠上的表现为: 实验期间, 多肽药物 A 各剂量组均可显著降低动物体重, 摄食量及血液中甘油三酯及低密度脂蛋白水平, 上述结果提示多肽药物 A 所选剂量对 DIO 小鼠具有显著减肥及降脂作用, 且各剂量组对上述指标表现出一定的量效关系。此外, 多肽药物 A 各剂量组在给药前 7 天显著降低动物空腹和随机血糖, 给药 14 天后, 随机血糖回升至对照组相同水平, 空腹血糖虽有所回升, 仍显著低于对照组直至实验结束。多肽药物 A 在实验末期血清中胰岛素的水平显示有显著降低, 提示其在 DIO 小鼠中可控制空腹血糖水平。

参考文献:

[1] American Medical Association. AMA adopts new policies on second day of voting at annual meeting [EB/OL]. (2013-06-18).