

多肽类药物研发现状

薛周元, 邱 郑*

中国药科大学生命科学与技术学院, 江苏 南京

收稿日期: 2025年11月25日; 录用日期: 2025年12月23日; 发布日期: 2025年12月29日

摘 要

近年来, 多肽药物研究取得了显著的进展, 越来越多的多肽药物被开发并应用于临床。多肽药物在肿瘤、抗菌、心血管系统疾病、糖尿病等疾病的预防、诊断和治疗中得到了广泛应用, 并展现出广阔的发展前景。本文旨在简要介绍多肽药物的来源、特点以及先导多肽的发现, 并着重综述在不同疾病治疗领域国内外多肽药物的研发概况。新型多肽药物如多功能肽、多肽偶联药物、多肽疫苗等的出现, 极大地推动了多肽药物领域的繁荣发展。本文还讨论了多肽药物未来发展和挑战, 以期为该类药物研发提供参考。

关键词

多肽药物, 临床研究, 多功能肽

The Current State of Research and Development for Peptide Drugs

Zhouyuan Xue, Zheng Qiu*

School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: November 25, 2025; accepted: December 23, 2025; published: December 29, 2025

Abstract

Peptide drugs have become a prominent area of research with numerous advancements contributing to their increased development and application in clinical practice. These drugs are now widely utilized in the prevention, diagnosis and treatment of various diseases, including cancer, bacterial infections, cardiovascular disorders, and diabetes. The trend of peptide drug has shown great promise and continues to expand. This article provides a brief introduction to the origins, characteristics and discovery of lead peptides in the research. This article also focuses on summarizing the research and development of peptide drugs in different disease treatment fields. The emergence of novel peptide drugs, such as multifunctional peptides, peptide-drug conjugates, and peptide vac-

*通讯作者。

cines, has greatly propelled the prosperity and development of the peptide-based therapeutics field. Additionally, the article discusses the future development prospects and challenges that peptide drugs may encounter which aims to provide valuable references involved in the exploration of new peptide drugs for researchers and developers.

Keywords

Peptide Drugs, Clinical Research, Multifunctional Peptides

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 多肽类药物简介

1.1. 多肽药物概念

多肽是由少于 100 个氨基酸残基按照特定顺序通过肽键连接而成的化合物, 其相对分子质量通常低于 10,000 Da, 一般在 500 至 5000 Da 之间。在生理生化方面, 多肽是涉及生物体内多种细胞功能的生物活性物质, 是细胞生命活动不可或缺的参与者, 涉及激素分泌、神经发育、细胞生长和增殖等生命活动。自 1921 年第一个多肽类激素胰岛素被发现至今, 多肽药物的研究已取得了令人瞩目的进展。对胰岛素、催产素、抗利尿激素和促性腺激素释放激素(Gonadotropin releasing hormone, GnRH)等天然激素的基础研究开创了多肽药物的开发领域, 至今仍有许多激素药物及类似物正在使用。目前全球已获得批准上市的多肽药物超过 80 种, 超过 200 种多肽药物正处于临床开发阶段, 另有超过 600 种多肽药物正在进行临床前研究[1] [2]。全球多肽市场在 2023 年规模为 414.4 亿美元, 预计到 2024 年将增至 456.6 亿美元, 年复合增长率达 10.2%。这一增长在很大程度上受到治疗性多肽药物领域的快速扩张所推动。市场预测显示, 到 2028 年该市场规模将进一步攀升至 688.3 亿美元, 在此期间的年复合增长率将进一步提升至 10.8% [1] [3]。多肽药物的开发已成为当今药学研究的热点之一。

1.2. 多肽药物发展现状

随着结构生物学、基因重组生物药物以及新的合成和分析技术的进步加快了多肽药物的开发, 多肽药物的研究也进入了新的时代。完整复杂的多肽药物研发体系已经形成, 涵盖了从先导多肽发现到药物设计, 再到多肽合成、结构修饰优化和生物活性评价等各个阶段。多肽类药物因其广泛的适应症、良好的安全性和显著的疗效, 被广泛应用于癌症、代谢性疾病、心血管疾病、呼吸系统疾病、胃肠道疾病、抗菌、抗病毒领域的预防、诊断和治疗领域中[4]。

从临床研发管线看, 代谢疾病领域项目最多, 其中糖尿病治疗是研究的焦点。肿瘤领域紧随其后, 涉及多种癌症类型的治疗, 如针对黑色素瘤、脑转移肿瘤、宫颈癌、乳腺癌、卵巢癌和鳞状细胞癌治疗的多肽药物。抗感染领域排名第三, 主要致力于抗真菌和抗细菌的多肽药物研发。其他研究领域包括罕见病、中枢神经系统、骨科、心血管疾病、呼吸系统、眼科、消化系统和内分泌等。由此可见多肽药物已成为全球关注的创新药物研发热点, 多肽药物在创新药物研发中具有极大的潜力和广阔的市场前景。

1.3. 多肽药物的作用靶点

已上市的多肽药物主要针对 G 蛋白偶联受体(G protein coupled receptor, GPCR)类蛋白质, 针对酶类

的药物相对较少, 其他靶点则不太常见。据 Lau 等人 2018 年的研究, 临床研发中的肽类药物有 90% 以上是作用于细胞外靶点, 如 G 蛋白偶联受体(GPCR)、促性腺激素释放激素(GnRH)受体、胰高血糖素样肽 1 (Glucagon-like peptide 1, GLP-1)受体等[4]。当前, 获批上市的多肽药物主要涉及多肽激素受体, 特别是 GnRH 受体、生长激素受体、生长激素抑制激素受体和 GLP-1 受体。在酶类靶点中, 多肽药物主要靶向有凝血酶和胰蛋白酶。此外, 还有少数药物作用于钙离子通道受体和血管紧张素等靶点。

1.4. 多肽药物的优缺点

多肽药物保有蛋白质等大分子的优良特性, 表现为高度选择性和对治疗靶标的特异性结合亲和力[5]。多肽和蛋白质类药物还具有较低的全身毒性和较低脱靶效应的优点[6]。相较于蛋白类生物制品, 多肽类药物的免疫原性更低, 生产成本也更小。与传统小分子药物相比, 它们具有较高的生物活性、特异性和较低的毒性反应, 且不易在体内蓄积, 与其他药物的相互作用较少, 与体内受体的结合亲和力较强[7]。

多肽类药物作为基于天然氨基酸骨架的聚合物, 有两个固有缺点: 细胞膜不渗透性和较差的体内稳定性, 这也构成了多肽药物研发的关键阻碍[8]。首先, 多肽通常具有较弱的膜通透性, 无法有效地穿透细胞膜作用于细胞内靶点, 从而限制了其在药物中的应用。其次, 天然多肽的体内稳定性较差, 主要由于其仅为由酰胺键连接的氨基酸链组成的一级结构, 缺乏二级或三级结构提供的额外构象稳定性。这些酰胺键在生物体内易受到酶的水解或破坏, 导致多肽在化学和物理性质方面的不稳定性。因此, 多肽药物往往具有较短的半衰期且体内消除快[9], 这使许多多肽无法作为药物应用于临床。

多肽药物的这些特性, 既是开发中的难题, 也是药物设计和优化的方向。总的来说, 多肽药物在质量控制水平上与小分子化学药物相接近, 活性水平接近于蛋白质类药物, 因此在新药研发、生产和应用中具有独特的价值, 有望成为全球药物研发的热点领域。然而, 其代谢不稳定性、短半衰期以及较差的穿透性等缺点显著限制了它们在临床治疗中的应用。

2. 多肽药物的发现

多肽药物的发现主要有 3 种途径, 包括对人体内的肽类激素的研究、对激素进行模拟修饰获得的模拟肽以及从天然产物中鉴定的多肽几种途径。近年来的新兴多肽药物发现技术有基于蛋白-蛋白相互作用的多肽合理设计以及基于文库筛选发现技术等。

2.1. 基于内源性配体发现的多肽

从自然界存在的生命体中提取分离单一的多肽分子, 再通过一系列活性测定分析手段, 筛选出具有开发价值的活性多肽, 是多肽药物开发初期常见的新药发现模式。多肽药物的发现历史始于利用天然激素来治疗因激素缺乏引起的疾病, 例如调节糖尿病患者血糖水平的胰岛素。研究较多的多肽类激素还包括促性腺激素释放激素(GnRH)、胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)、生长抑素、8-精氨酸加压素和催产素等。针对这些激素的研究是多肽药物发现和开发的最初策略[8]。

GLP-1 衍生肽药物是当前研究最多的激素模拟肽药物之一, 主要用于治疗 2 型糖尿病。胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)是由肠道 L 细胞分泌的激素, 具有调节胰岛素分泌和血糖水平的功能。然而, 由于 GLP-1 在体内的半衰期非常短[10], 多种 GLP-1 衍生肽药物被开发出来以提高稳定性和疗效。其中三种最畅销的抗 2 型糖尿病肽药物 Trulicity (度拉糖肽 dulaglutide)、Victoza (利拉鲁肽 liraglutide)和 Ozempic (司美格鲁肽 semaglutide)被开发出来并用于临床[11]。此外, 促性腺激素释放激素(GnRH)衍生的肽药物也是研究热点之一。GnRH 是一种由下丘脑 GnRH 相关神经元产生的含 10 个氨基酸的肽, 其通过调节性腺类固醇激素的产生来影响生殖功能。通过对 GnRH 天然序列的修饰改造, 研究者们开发了多种肽类药物, 如亮丙瑞林(Leuprolide)和地加瑞克(degarelix)。亮丙瑞林(Leuprolide)具有与 GnRH 相同的生物活性, 其作为

GnRH 受体激动剂用于治疗激素反应性前列腺癌[11]、子宫内膜异位症、子宫肌瘤和青春期早熟[12]。

另外, 2023 年我国自主研发的培莫沙肽(Pegmolesatide)成功上市, 这是一种新型的长效促红细胞生成素(Erythropoietin, EPO)模拟肽用于治疗肾性贫血的药物, 其对 EPO 受体具有高亲和力和高选择性, 同时具有良好的安全性。III 期临床研究也证实了培莫沙肽在疗效和安全性方面与短效 rHuEPO 相比并无显著性差异[13]。

2.2. 基于天然产物发现的多肽

众多源于细菌、真菌、植物界及动物界的天然生物活性肽在疾病治疗上有独特价值。许多来源于蛇、蝎的毒液肽已被改造用于临床治疗。例如蛇毒, 它被视作血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的类似物[14]。这类肽是不超过 80 个氨基酸残基的富含二硫键的环肽, 能够作用于离子通道等其他膜结合受体, 从而触发细胞毒性效应。此外, Tyroserleutide (YSL)是一种三肽化合物[15], 对原发性肝细胞癌表现出治疗活性, 目前正推进至三期临床试验阶段。该短肽活性高且副作用低, 最初从猪脾脏水解物中纯化得到, 现可经化学合成获得。

非核糖体肽(Non-ribosome peptides, NRPs)是另一类从天然资源中鉴定的重要肽类, 其序列中的非常规氨基酸残基表明, 它们的生物合成不遵循传统的核糖体生物合成途径, 而是依赖一套由起始、延伸及终止模块构成的非核糖体肽合成酶系统来产生[16]。与核糖体合成的肽相比, NRPs 对水解酶的抗性更强, 在体内的稳定性更高。研究最多的 NRPs 主要来源于细菌和真菌, 包括万古霉素、环孢素。

3. 多肽药物在疾病中的发展现状及应用

目前多肽药物以慢病治疗为主, 多肽药物应用主要在包括糖尿病、罕见病、肿瘤、心血管疾病、胃肠道等治疗领域。根据功能可以将多肽药物分为抗癌肽、抗菌肽、抗病毒多肽等。

3.1. 多肽药物在糖尿病治疗中的发展现状

2 型糖尿病(T2DM)的发病机制主要涉及后天性胰岛素分泌不足。肽类药物在 T2DM 的临床治疗中已被证实有显著疗效, 其中研究最广泛的多肽药物有胰岛素和 GLP-1 模拟物。GLP-1 类似物, 也称为 GLP-1 受体激动剂(GLP-1RA)。GLP-1 是一种内源性生长激素, 其受体广泛分布于胰腺 β 细胞、中枢神经系统、心脏血管系统、肾脏、肺部以及消化道黏膜中。GLP-1 与特定受体的结合能够刺激胰岛 β 细胞释放胰岛素, 抑制胰高血糖素分泌, 减慢胃排空速率, 减少能量消耗, 从而有效调控血糖水平[17]。然而, 内源性 GLP-1 易于被二肽基肽酶 4 (Dipeptidyl peptidase 4, DPP-4)迅速降解并失活。为延长其激活 GLP-1 受体的持续时间, 科研人员已开发出多种 GLP-1 类似物, 广泛应用于糖尿病及肥胖症等疾病的治疗。自 2005 年美国食品和药品监督管理局(FDA)首次批准艾塞那肽(Exenatide, Byetta™)以来, 多个 GLP-1RA 药物已成功上市, 如 Bydureon™ (艾塞那肽长效制剂)、Victoza™ (利拉鲁肽)、Lyxumia™ (利昔那肽)以及 Tanzeum™ (阿必鲁肽), 这些药物不仅丰富了糖尿病治疗手段, 还在市场上取得了巨大的商业成功[18]。

利拉鲁肽(Liraglutide, 商品名为 Victoza®和 Saxenda®)作为一种 GLP-1 受体激动剂, 应用于 2 型糖尿病、肥胖症的治疗以及预防糖尿病相关的心血管疾病并发症。其独特之处在于 Lys26 位点通过一个谷氨酸连接子与 C-16 脂肪酸(棕榈酸)偶联, 这种结构改造促使利拉鲁肽能够与血浆白蛋白形成可逆结合, 进而减缓肾脏清除速度, 延长体内循环时间[19]。针对 2 型糖尿病及肥胖症治疗的司美格鲁肽(Semaglutide)同为 GLP-1 类似物。通过在第 26 位赖氨酸加上硬脂酸二酸的修饰, 增强其与白蛋白的结合能力, 进一步延长半衰期。司美格鲁肽拥有灵活的给药方式, 既可每周一次皮下注射(商品名 Ozempic®), 也可每日一次口服(Rybelsus®) [20]。国内医药公司研发的 GLP-1 受体激动剂诺利糖肽(Noiiglutide)正处于临床第二阶段研究[21]。该药物作为艾塞那肽类似物, 结构上在多肽序列的第 2 位引入了非天然的 Aib (α -氨基异丁酸)残

基,以增强药物对酶解的稳定性。同时通过在 Lys 残基上缩合棕榈酸增强分子的亲水性[21],这些设计旨在改善内源性 GLP-1 的药代动力学特性,并提高对 DPP-4 酶降解的抵抗能力。值得一提的是国内研究的聚乙二醇修饰的洛塞那肽(PEG-Loxenatide)是由豪森药业自主研发的 1 类新药,是首款上市国产长效 GLP-1RA。

3.2. 抗癌肽

在癌症治疗中,多肽已经引起了极大的关注。多肽在肿瘤治疗领域的应用主要涵盖四大策略:通过与放射性同位素、染料或其他分子标记,多肽作为肿瘤诊断与成像的强大探针;多肽与化疗药物或纳米载体的偶联,为肿瘤治疗提供了创新路径;利用多肽疫苗激发免疫应答,以预防或治疗肿瘤以及直接将多肽作为针对性治疗药物应用于临床[1]。卡非佐米(Carfilzomib)作为一种第二代蛋白酶体抑制剂,于 2012 年获美国食品药品监督管理局批准,专门针对复发性和难治性多发性骨髓瘤患者。该药物基于环孢素结构的化学修饰而成,环孢素是源于放线菌的天然产物,拥有抗炎及蛋白酶抑制的双重活性[22]。阿普立定(Plitidepsin,又名 Aplidine)是源自地中海地区一种白色被膜细球藻的多肽化合物,以其对翻译延伸因子 eEF1A2 的高度选择性($K_D = 80 \text{ nM}$)而成为一种高效的抗癌药物。此外,阿普立定还展现出对抗 SARS-CoV-2 病毒的潜力,其抑制浓度 IC_{50} 为 0.88 nM 。该药物于 2019 年在澳大利亚获批用于多发性骨髓瘤的治疗[23]。

传统的癌症治疗包括手术和放疗,这对晚期癌症患者的效果有限。随后发展的靶向治疗和免疫治疗显著提高了癌症患者的生存率。靶向治疗是指基于肿瘤细胞识别的特异性分子标志或信号传导通路而设计药物进行治疗。这类癌症治疗中采用的肽类常被称为“细胞靶向肽”(CTP)。它们瞄准的膜蛋白目标涵盖了表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、整合素以及 GPCR 等关键分子[24]。CTPs 与这些靶点的相互作用可导致肽的内化同时调控受体信号。例如,Arg-Gly-Asp (RGD)序列能被整合素识别并结合,含有此序列的肽可以促进细胞粘附和内化过程。含 RGD 序列的西仑吉肽(cilengitide)是最著名的肽类环化衍生物,也是 $\alpha v \beta 3$ 和 $\alpha v \beta 5$ 整合素亚型的有效拮抗剂。 $\alpha v \beta 3$ 和 $\alpha v \beta 5$ 在诸如结肠癌、黑色素瘤、乳腺癌及胶质母细胞瘤等癌症中过度表达[25],西仑吉肽作为首个肽类整合素拮抗剂进入了临床试验阶段。Lunasin 是另一含有 RGD 序列的肽类,由 43 个氨基酸构成,具有良好的抗癌活性,它能抑制组蛋白 H3 和 H4 的乙酰化,诱导细胞凋亡,并降低 caspase-3 的活性[26]。还有一类免疫治疗肽调节患者的免疫系统,通过靶向免疫检查点如 PD-1/PD-L1,激活免疫细胞以对抗肿瘤[27]。尽管已有多种针对 PD-1/PD-L1 相互作用的单克隆抗体获得 FDA 批准用于癌症治疗,但其高昂的成本、无法口服以及较高的免疫原性限制了广泛应用。相比之下,肽类药物因体积小、亲和力强、利于修饰且免疫原性低等优势,在肿瘤免疫治疗领域受到越来越多关注。Sasikumar 等人研发的 NP-12 多肽与 PD-L1 竞争性结合,阻止其与 PD-1 的相互作用,在黑色素瘤、结肠癌和肾细胞瘤的临床前模型中表现出与市售 PD-1 抗体相当的抑制原发性肿瘤生长和转移的功效[28]。

多肽成像探针技术在肿瘤早期诊断及手术切除中发挥着日益重要的作用,一些探针已经被开发出来。其中,生长抑素受体闪烁扫描(Octreoscan)作为一种利用放射性同位素标记的生长抑素类似肽,已经获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于如神经内分泌肿瘤、肺癌等疾病的影像诊断[29]。另外,借助噬菌体展示技术发现的九肽 GEBP11,因其能特异性地结合人脐静脉内皮细胞及肿瘤相关血管,是肿瘤成像及靶向递药领域极具潜力的候选分子[30]。更进一步研究揭示了碘 131 标记的聚乙二醇化 GEBP11 三聚体($^{131}\text{I} \text{ mur2PEG-(GEBP11)}_3$)在临床前裸鼠胃癌模型中展现了出色的疗效,显著抑制肿瘤生长并提升存活率,表明该化合物在胃癌的靶向治疗和抗血管生成策略中具有广阔的应用前景[30]。此外, Lutetium 177 -Dotatate 在 2018 年由美国 FDA 批准的放射性标记生长抑素类似物,专门用于治疗生长抑素受体阳性的胃肠神经内分泌肿瘤,其机制涉及药物与受体结合后释放 Lutetium 177 至肿瘤细胞内,通过形成细胞内自

由基诱导细胞损伤[31]。值得注意的是, 多肽还能通过自组装或与聚合物结合形成纳米颗粒, 增强自身靶向特定细胞、响应肿瘤微环境、促进细胞摄取及提高治疗效率的能力[32]。这些结果表明, 多肽类药物在治疗肿瘤方面具有重要的潜力。

尽管许多多肽在临床前和临床研究中显示出良好的抗肿瘤作用。然而, 近年来只有少数品种多肽类药物被批准用于肿瘤治疗, 如骨肉瘤, 而针对肺癌和胃癌等更常见肿瘤的新型治疗性多肽的研究仍在进行中。

3.3. 抗菌肽

面对日益严峻的细菌耐药性问题, 传统抗菌药物的研发面临重重挑战, 因而探索新型抗菌疗法在临床实践中尤为迫切。与常规抗菌药物作用机制有别, 抗菌肽通过作用于细菌细胞膜, 促使膜渗透性增加, 诱导生物膜的溶解导致细菌死亡, 形成独特的杀菌机制。诸如放线菌素、杆菌肽、达托霉素、粘菌素、万古霉素、奥利万星、达巴万星和特拉万星等一系列已临床应用的肽类抗生素, 已证实了它们对革兰氏阴性与革兰氏阳性细菌的感染有广泛治疗效果[33]。奥利万星是礼来公司开发的一种源自万古霉素的半合成变体, 自 2014 年起获准用于临床。针对成年患者的治疗方案为单次静脉注射 1200 毫克, 输液时间需超过 3 小时, 旨在应对由革兰氏阳性细菌诱发的急性细菌性皮肤感染, 特别是包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)在内的难治病例[34]。在抗菌环肽中, 值得提及的是羊毛硫抗生素(lantibiotic), 其是含羊毛硫氨酸的一类抗生素。它们代表了一类新型的多环天然肽, 其特征是包含非典型氨基酸, 特别是衣硫氨酸和甲基衣硫氨酸并通过形成硫醚连接体而环化[35]。Nisin 是最早被发现的羊毛硫细菌素之一, 由乳酸乳球菌产生, 其他还包括 Pediocin、Carnosicin、Bovicin HC5、Bovicin HJ50 等均具有广谱的抗菌活性。OMN6 是一种基于天蚕素(cecropin a)的 40 个氨基酸抗菌环肽, 使用先进的基因工程技术生产, 因其具有对抗多重耐药革兰氏阴性菌(如多重耐药鲍曼不动杆菌)的潜力而受到关注。OMN6 正处于革兰氏阴性菌感染的临床 I 期试验[36]。Pexiganan 又名 MSI-78, 作为一种源自非洲爪蟾皮肤的蛙皮素 magainin 的类似物, 一直是药物研发领域的焦点。现用于治疗糖尿病患者足部溃疡的局部抗菌剂, 已进入 III 期临床试验[37]。

虽然大多数多肽抗生素可以被认为是对抗感染战争中的一个里程碑, 但它们并非没有局限性。其中许多具有细胞毒性, 这限制了它们的全身给药, 仅局部应用或重新用于其他治疗用途。多肽抗生素也可能受到抗生素耐药性日益加剧的全球挑战[38]。抗菌素耐药性的不断攀升对人类健康构成了前所未有的威胁, 为此, 科研人员正不断发掘具有新颖抗菌潜能的肽类。

3.4. 抗病毒多肽

抗病毒肽主要作用于病毒吸附受体及病毒复制阶段。恩福韦肽(Enfuvirtide)是第一个被批准的抗病毒肽。该肽是模仿人类免疫缺陷病毒(HIV)蛋白的 36 个氨基酸仿生肽, 用于 HIV 的联合治疗[39]。恩福韦肽通过与 HIV 跨膜糖蛋白 gp41 的七肽重复区域结合, 阻断病毒感染过程。2011 年, 抗病毒多肽药物波西普韦(boceprevir)和特拉匹韦(telaprevir)被批准用于丙型肝炎病毒(HCV)的临床治疗[40]。两者皆能与 HCV 的关键酶丝氨酸蛋白酶 NS3/4 相结合, 从而抑制该酶活性, 有效阻碍病毒在宿主细胞内的复制。阿肽地尔(Aviptadil)作为一种 28 个氨基酸的血管活性肠肽(VIP)类似物的合成变体, 于 2021 年获准用于治疗重症急性呼吸系统综合症冠状病毒 2 (SARS-CoV-2)感染, 即 COVID-19。该药物通过与肺泡 II 型(AT-II)细胞表面存在的 G 蛋白偶联受体相互作用来发挥治疗作用, 肺泡 II 型(AT-II)细胞正是 SARS-CoV-2 的主要靶标。阿肽地尔不仅能保护肺泡细胞避免炎症因子的损伤和细胞凋亡, 还能够抑制 SARS-CoV-2 病毒的复制[41], 这为 COVID-19 的治疗提供了新的策略。当前, 众多抗病毒多肽药物候选者正处于临床前与临床研究阶段, 其中包括针对乙型肝炎病毒(HBV)和丁型肝炎病毒(HDV)的 myrcludex B, 对抗流

感病毒的氟非维肽(flufirvitide) [42]以及针对 HIV-1 的 sifuvirtide [43]。这些研究进一步显示了多肽药物巨大的抗病毒潜能、市场应用前景和经济优势。

3.5. 治疗其他疾病多肽药物

在炎症与自身免疫疾病领域, 多肽药物 BBT-401 是一种针对 Pellino-1 蛋白-蛋白相互作用的口服抑制剂, 用于溃疡性结肠炎患者的治疗。该药物通过有效抑制脂多糖触发的 toll 样受体炎症信号途径激活, 减少促炎细胞因子的生成而发挥其治疗效果[44]。Forigerimod 商品名为 Lupuzor™ 是一种依据小核仁 RNA 结合蛋白 U1-70 设计出的含 21 个氨基酸线性肽, 其第 11 位的丝氨酸发生磷酸化修饰, 用于治疗系统性红斑狼疮(SLE) [45]。Teduglutide, 一种模拟胰高血糖素样肽 2 (GLP-2) 的类似物, 通过基因工程改造的大肠杆菌生产, 该药物于 2012 年被 FDA 批准, 用于克罗恩病并发短肠综合症(SBS)患者临床治疗[46]。鸟苷酸环化酶 C(GCC)受体激动剂利那洛肽(linaclotide)获得 FDA 批准, 用于缓解慢性便秘症状。ZILBRYSQ® (zilucoplan)在 2023 年得到了美国食品药品监督管理局(FDA)的批准, 专门用于治疗抗乙酰胆碱受体(AChR)抗体阳性的成人全身性重症肌无力(gMG)患者。全身型重症肌无力, 简称为 gMG, 是一种免疫系统异常激活的疾病, 其特征为神经肌肉接头的功能障碍与损伤。该病的病理机制涉及补体级联反应以及致病性免疫球蛋白 G 自身抗体的作用, 其中, 抑制补体 C5 成为了治疗策略的关键点之一[47]。

随着多肽合成技术、生化分析及分子生物学方法的不断精进, 多肽药物研究领域如今已成为全球制药公司新药研发的关键领域。预计未来多肽药物的研发重点将聚焦于多肽免疫、多肽功能的扩展以及新型多肽制剂的创新。

4. 多肽药物未来发展

随着多肽合成技术、生化及分子生物学技术的不断发展和完善, 多肽药物的研究已实现了历史性的飞跃, 成为国际各大医药企业新药开发的热门方向。诸如辉瑞(Pfizer)、默克(Merck)、罗氏(Roche)、礼来(Eli Lilly)等跨国医药巨头, 纷纷通过并购与自主研发双轨并行的方式, 在这一领域倾注了巨额资金。自 1995 年以来, 全球范围内通过各国家药品监管机构审批的新药中, 约三分之一属于多肽或蛋白质类药物。最新多肽药物的发展集中在多功能肽、多肽药物缀合物、多肽免疫疫苗等领域的研究。

4.1. 多功能肽

当前, 多功能肽的研发焦点集中于 GLP-1 激动剂的创新, 未来研究将集中在同时激活两个或三个不同受体的双、三激动剂, 旨在为 2 型糖尿病(T2DM)和肥胖症患者提供更为个性化和全面的治疗方案。替尔泊肽(Tirzepatide, 商品名为 Mounjaro®), 通过皮下注射给药, 每周给药一次, 双重特异性地激活 GLP-1 和胰岛素样肽 GIP (Gastric Inhibitory Polypeptide, GIP)受体。早期临床数据显示, 相较于度拉鲁肽(dulaglutide), 替尔泊肽在血糖控制和减肥方面的临床疗效、安全性和耐受性均有显著提高[48]。除了 GLP-1 外, 研究还涉及与胰高血糖素(Glucagon, GCG)、GIP、胆囊收缩素 B 型受体(CCKBR)、以及 GLP-2 等其他激素受体的协同激活策略。Cotadutide (MEDI0382)正处于临床二期研究阶段, 每日一次的皮下注射药物, 这种新型 GLP-1R/GCGR 双激动剂通过对食欲和能量消耗的联合作用来改善血糖控制并促进体重减轻[49]。最新研究进一步扩展到了同时靶向 GLP-1、胰高血糖素受体(GCGR)和 GIPR 的三重激动剂。礼来公司推出的 LY3437943, 作为此类多功能药物的先驱, 标志着在多功能肽类疗法开发上的又一重要进展, 预示着多功能肽未来在治疗代谢性疾病方面发挥更重要的作用。

4.2. 多肽药物缀合物

多肽与小分子药物、寡核苷酸乃至抗体的缀合, 正开辟出一条创新之路, 旨在开发具有优化效能与

更高安全标准的肽类疗法。尤其在肿瘤治疗领域,多肽药物缀合物的研究最为火热,已有超过 20 种缀合物迈入了临床试验阶段。这类缀合策略巧妙利用肽段的特性,确保药物能精确靶向至特定受体位置,实现化疗药物在目标区域的富集,从而在提升疗效的同时减少对周围组织的副作用。在抗体-肽缀合物中,抗体部分可能充当靶向作用,而多肽则是效应部分。

4.3. 多肽疫苗

相比于传统疫苗,多肽疫苗展现出成本更低、安全性更高及特异性更强的特点,并且由于完全通过人工合成,避免了毒力回溯和灭活不彻底的风险。在 COVID-19 大流行的背景下,针对 SARS-CoV-2 的多肽疫苗开发引起了广泛重视,已成为 SARS-CoV-2 疫苗开发的活跃研究领域。基于 SARS-CoV-2 感染机制,多个研究团队设计并评估了多种肽疫苗策略。举例来说, Li 和 Chakraborty 等研究人员采用了天然存在的表位序列作为疫苗开发的基础[50]。另一方面, Bhattacharya 等人则尝试通过 B 细胞和 T 细胞识别的抗原决定簇表位片段来构建多肽疫苗,以此作为预防治疗 COVID-19 的候选方案[51]。

大量的癌症免疫治疗临床试验正在探索多肽作为治疗性抗癌疫苗抗原的功效。多肽疫苗在癌症治疗中的最新应用包括刺激免疫反应。作为抗癌肽疫苗,来自特定靶蛋白的抗原肽可以通过与抗原呈递细胞上的主要组织相容性复合体(MHC)结合而触发辅助性 T 细胞或细胞毒性 T 细胞的抗肿瘤作用。2021 年, Mauriello 等学者进行了一项研究,通过给予 C57BL/6 小鼠肿瘤抗原(TuAs)或相应的异源肽来激发产生更强 T 细胞应答的天然肽变体,探索免疫 C57BL/6 小鼠的可能性[52]。肽疫苗 NeoVax 在治疗黑色素瘤的一期临床试验中显示了其通过诱导长期持续性 T 细胞免疫反应的良好结果。NeoVax 还有望治疗卵巢癌,相关临床试验仍在进行中[53]。此外, Iversen 等人描述了靶向可溶性 TNFR2 受体(sTNFR2)的肽疫苗(AtheroVax™),其在小鼠临床前模型中显著抑制动脉粥样硬化的进展[54]。TNF α 炎症途径是动脉粥样硬化和血管斑块形成的重要驱动因素。限制动脉粥样硬化进展的治疗性疫苗将大大有助于降低心血管疾病的发病率和死亡率。

目前没有基于肽的疫苗上市,多数多肽疫苗在临床试验中未能充分展示出预期的治疗成效[55]。针对癌症患者的治疗性肽类疫苗已初见成效。然而,为了获得广泛的临床疗效,并将肽疫苗应用于癌症患者的治疗,未来肽疫苗还需要在靶抗原选择、佐剂选择、疫苗接种计划、递送途径、生物标志物和组合药物等方面进一步优化[56]。基于多肽的疫苗将是疫苗治疗领域的潜在力量。

5. 结语与展望

目前,化学合成与生物重组技术的单独或联合应用,确保了大规模肽合成的高效性。肽类药物通常面临的挑战包括膜透过性不佳和体内稳定性不足,目前约九成肽类药物依赖注射给药,口服生物利用度低是多肽药物开发的主要限制障碍。为了解决这些问题,科学家们通过结构改造策略来增强肽的口服递送性能,例如多肽与大分子偶联、采用前药设计、肽环化、末端修饰、氨基酸替换等方法,同时探索多样化的多肽药物剂型,以提高患者依从性。新兴的多肽药物发现技术为快速且精准地筛选出活性和选择性高的候选药物提供了高效的路径。结合不断进步的递送技术和创新化学策略,将进一步推动多肽药物科学领域的前沿发展。这些技术革新不仅为肽类药物的研发开辟了新的道路,也有助于满足临床患者对疾病治疗的迫切需求。基于肽的创新研究,如多功能肽、药物偶联物、癌症疫苗,以及在抗菌、抗病毒等领域的应用,也有望在未来获得更大的成功。相信随着人工智能技术的迅速发展,通过构建机器学习或深度学习模型,以高效筛选出大量潜在的治疗性肽序列具有极大发展前景。相比传统肽类药物研发流程中耗时长、成本高的特点,人工智能辅助的(AI+)研发模式预计将加速肽类药物的创新进程,为疾病治疗带来新的动力。

参考文献

- [1] Wang, L., Wang, N., Zhang, W., Cheng, X., Yan, Z., Shao, G., *et al.* (2022) Therapeutic Peptides: Current Applications and Future Directions. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 48. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00904-4>
- [2] Muttenthaler, M., King, G.F., Adams, D.J. and Alewood, P.F. (2021) Trends in Peptide Drug Discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, **20**, 309-325. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-00135-8>
- [3] Xiao, W., Jiang, W., Chen, Z., Huang, Y., Mao, J., Zheng, W., *et al.* (2025) Advance in Peptide-Based Drug Development: Delivery Platforms, Therapeutics and Vaccines. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **10**, Article No. 74. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02107-5>
- [4] Lau, J.L. and Dunn, M.K. (2018) Therapeutic Peptides: Historical Perspectives, Current Development Trends, and Future Directions. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **26**, 2700-2707. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.06.052>
- [5] Ghosh, D., Peng, X., Leal, J. and Mohanty, R.P. (2017) Peptides as Drug Delivery Vehicles across Biological Barriers. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, **48**, 89-111. <https://doi.org/10.1007/s40005-017-0374-0>
- [6] Góngora-Benítez, M., Tulla-Puche, J. and Albericio, F. (2013) Multifaceted Roles of Disulfide Bonds. Peptides as Therapeutics. *Chemical Reviews*, **114**, 901-926. <https://doi.org/10.1021/cr400031z>
- [7] Davda, J., Declerck, P., Hu-Lieskovan, S., Hickling, T.P., Jacobs, I.A., Chou, J., *et al.* (2019) Immunogenicity of Immunomodulatory, Antibody-Based, Oncology Therapeutics. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **7**, Article 105. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0586-0>
- [8] Craik, D.J., Fairlie, D.P., Liras, S. and Price, D. (2012) The Future of Peptide-Based Drugs. *Chemical Biology & Drug Design*, **81**, 136-147. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12055>
- [9] López-Otín, C. and Bond, J.S. (2008) Proteases: Multifunctional Enzymes in Life and Disease. *Journal of Biological Chemistry*, **283**, 30433-30437. <https://doi.org/10.1074/jbc.r800035200>
- [10] Alavi, S.E., Cabot, P.J. and Moyle, P.M. (2019) Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Strategies to Improve Their Efficiency. *Molecular Pharmaceutics*, **16**, 2278-2295. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.9b00308>
- [11] Merseburger, A.S. and Roesch, M.C. (2022) Advanced Delivery of Leuporelin Acetate for the Treatment of Prostatic Cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*, **22**, 703-715. <https://doi.org/10.1080/14737140.2022.2082947>
- [12] Han, L., Zhai, C., Da, L. and Sun, Y. (2025) The Effect of Leuprolide Acetate 11.25 mg 3-Month Formulation in Children with Central Precocious Puberty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in Therapy*, **42**, 5282-5299. <https://doi.org/10.1007/s12325-025-03222-7>
- [13] Zhang, P., Jiang, Y., Xu, C., Zhou, L., Zheng, H., Xie, D., *et al.* (2023) Pegmolesatide for the Treatment of Anemia in Patients Undergoing Dialysis: A Randomized Clinical Trial. *eClinicalMedicine*, **65**, Article ID: 102273. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102273>
- [14] Toivanen, P.I., Nieminen, T., Laakkonen, J.P., Heikura, T., Kaikkonen, M.U. and Ylä-Herttuala, S. (2017) Snake Venom VEGF Vammin Induces a Highly Efficient Angiogenic Response in Skeletal Muscle via VEGFR-2/NRP Specific Signaling. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 5525. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05876-y>
- [15] Ma, C., Wei, T., Hua, Y., Wang, Z. and Zhang, L. (2021) Effective Antitumor of Orally Intestinal Targeting Penetrating Peptide-Loaded Tyrosinylleutide/PLGA Nanoparticles in Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Nanomedicine*, **16**, 4495-4513. <https://doi.org/10.2147/ijn.s315713>
- [16] Awan, A.R., Shaw, W.M. and Ellis, T. (2016) Biosynthesis of Therapeutic Natural Products Using Synthetic Biology. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **105**, 96-106. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.04.010>
- [17] George, C., Byun, A. and Howard-Thompson, A. (2018) New Injectable Agents for the Treatment of Type 2 Diabetes Part 2—Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Agonists. *The American Journal of Medicine*, **131**, 1304-1306. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.05.043>
- [18] Hauser, A.S., Attwood, M.M., Rask-Andersen, M., Schiöth, H.B. and Gloriam, D.E. (2017) Trends in GPCR Drug Discovery: New Agents, Targets and Indications. *Nature Reviews Drug Discovery*, **16**, 829-842. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.178>
- [19] Hamad, F., Elnour, A.A., Elamin, A., Mohamed, S., Yousif, I., Don, J., *et al.* (2021) Systematic Review of Glucagon-Like Peptide One Receptor Agonist Liraglutide of Subjects with Heart Failure with Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *Current Diabetes Reviews*, **17**, 280-292. <https://doi.org/10.2174/1573399816999200821164129>
- [20] Knudsen, L.B. and Lau, J. (2019) The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. *Frontiers in Endocrinology*, **10**, Article 155. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00155>
- [21] Li, Y., Cheng, Z., Lu, W., Li, P., Jiang, H., Yang, J., *et al.* (2023) Efficacy of Noiiglutide Injection on Body Weight in Obese Chinese Adults without Diabetes: A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial.

- Diabetes, Obesity and Metabolism*, **26**, 1057-1068. <https://doi.org/10.1111/dom.15407>
- [22] Jayaweera, S.P.E., Wanigasinghe Kanakanamge, S.P., Rajalingam, D. and Silva, G.N. (2021) Carfilzomib: A Promising Proteasome Inhibitor for the Treatment of Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 740796. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.740796>
 - [23] Gomes, N.G.M., Valentao, P., Andrade, P.B., and Pereira, R.B., (2020) Plitidepsin to Treat Multiple Myeloma. *Drugs of Today*, **56**, 337-347. <https://doi.org/10.1358/dot.2020.56.5.3135886>
 - [24] Li, C.M., Haratipour, P., Lingeman, R.G., Perry, J.J.P., Gu, L., Hickey, R.J., *et al.* (2021) Novel Peptide Therapeutic Approaches for Cancer Treatment. *Cells*, **10**, Article 2908. <https://doi.org/10.3390/cells10112908>
 - [25] Desgrosellier, J.S. and Cheresch, D.A. (2010) Integrins in Cancer: Biological Implications and Therapeutic Opportunities. *Nature Reviews Cancer*, **10**, 9-22. <https://doi.org/10.1038/nrc2748>
 - [26] Alves de Souza, S.M., Hernández-Ledesma, B. and de Souza, T.L.F. (2022) Lunasin as a Promising Plant-Derived Peptide for Cancer Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 9548. <https://doi.org/10.3390/ijms23179548>
 - [27] Yang, Y. (2015) Cancer Immunotherapy: Harnessing the Immune System to Battle Cancer. *Journal of Clinical Investigation*, **125**, 3335-3337. <https://doi.org/10.1172/jci83871>
 - [28] Sasikumar, P.G., Ramachandra, R.K., Adurthi, S., Dhudashiya, A.A., Vadlamani, S., Vemula, K., *et al.* (2019) A Rationally Designed Peptide Antagonist of the PD-1 Signaling Pathway as an Immunomodulatory Agent for Cancer Therapy. *Molecular Cancer Therapeutics*, **18**, 1081-1091. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-18-0737>
 - [29] Maxwell, J.E. and Howe, J.R. (2015) Imaging in Neuroendocrine Tumors: An Update for the Clinician. *International Journal of Endocrine Oncology*, **2**, 159-168. <https://doi.org/10.2217/ije.14.40>
 - [30] Zhang, J., Hu, H., Liang, S., Yin, J., Hui, X., Hu, S., *et al.* (2013) Targeted Radiotherapy with Tumor Vascular Homing Trimeric GEBP11 Peptide Evaluated by Multimodality Imaging for Gastric Cancer. *Journal of Controlled Release*, **172**, 322-329. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.08.033>
 - [31] Escala Cornejo, R.A., García-Talavera, P., Navarro Martin, M., Pérez López, B., García Muñoz, M., Tamayo Alonso, M.P., *et al.* (2018) Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung with Atypical Evolution and a Remarkable Response to Lutetium Lu 177 Dotatate. *Annals of Nuclear Medicine*, **32**, 568-572. <https://doi.org/10.1007/s12149-018-1276-6>
 - [32] Zhang, M. and Xu, H. (2023) Peptide-Assembled Nanoparticles Targeting Tumor Cells and Tumor Microenvironment for Cancer Therapy. *Frontiers in Chemistry*, **11**, Article 1115495. <https://doi.org/10.3389/fchem.2023.1115495>
 - [33] Rossino, G., Marchese, E., Galli, G., Verde, F., Finizio, M., Serra, M., *et al.* (2023) Peptides as Therapeutic Agents: Challenges and Opportunities in the Green Transition Era. *Molecules*, **28**, Article 7165. <https://doi.org/10.3390/molecules28207165>
 - [34] Rosenthal, S., Decano, A.G., Bandali, A., *et al.* (2018) Oritavancin (Orbactiv): A New-Generation Lipoglycopeptide for the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. *P T*, **43**, 143-179.
 - [35] Ongey, E.L. and Neubauer, P. (2016) Lanthipeptides: Chemical Synthesis versus *in Vivo* Biosynthesis as Tools for Pharmaceutical Production. *Microbial Cell Factories*, **15**, Article No. 97. <https://doi.org/10.1186/s12934-016-0502-y>
 - [36] Mandel, S., Michaeli, J., Nur, N., Erbeti, I., Zazoun, J., Ferrari, L., *et al.* (2021) OMN6 a Novel Bioengineered Peptide for the Treatment of Multidrug Resistant Gram Negative Bacteria. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 6603. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86155-9>
 - [37] Dumville, J.C., Lipsky, B.A., Hoey, C., Cruciani, M., Fison, M. and Xia, J. (2017) Topical Antimicrobial Agents for Treating Foot Ulcers in People with Diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **6**, CD011038. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011038.pub2>
 - [38] Samreen, Ahmad, I., Malak, H.A. and Abulreesh, H.H. (2021) Environmental Antimicrobial Resistance and Its Drivers: A Potential Threat to Public Health. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, **27**, 101-111. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.08.001>
 - [39] de Castro, N., Braun, J., Charreau, I., Lafeuillade, A., Viard, J., Allavena, C., *et al.* (2016) Incidence and Risk Factors for Liver Enzymes Elevations in Highly Treatment-Experienced Patients Switching from Enfuvirtide to Raltegravir: A Sub-Study of the ANRS-138 EASIER Trial. *AIDS Research and Therapy*, **13**, Article No. 17. <https://doi.org/10.1186/s12981-016-0101-3>
 - [40] Garnock-Jones, K.P. (2012) Boceprevir: A Review of Its Use in the Management of Chronic Hepatitis C Genotype 1 Infection. *Drugs*, **72**, 2431-2456. <https://doi.org/10.2165/11209560-000000000-00000>
 - [41] Youssef, J.G., Lavin, P., Schoenfeld, D.A., Lee, R.A., Lenhardt, R., Park, D.J., *et al.* (2022) The Use of IV Vasoactive Intestinal Peptide (Aviptadil) in Patients with Critical COVID-19 Respiratory Failure: Results of a 60-Day Randomized Controlled Trial. *Critical Care Medicine*, **50**, 1545-1554. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000005660>

-
- [42] Bai, Y., Jones, J.C., Wong, S. and Zanin, M. (2021) Antivirals Targeting the Surface Glycoproteins of Influenza Virus: Mechanisms of Action and Resistance. *Viruses*, **13**, Article 624. <https://doi.org/10.3390/v13040624>
 - [43] Yu, D., Ding, X., Liu, Z., Wu, X., Zhu, Y., Wei, H., *et al.* (2018) Molecular Mechanism of HIV-1 Resistance to Sifuvirtide, a Clinical Trial-Approved Membrane Fusion Inhibitor. *Journal of Biological Chemistry*, **293**, 12703-12718. <https://doi.org/10.1074/jbc.ra118.003538>
 - [44] Lee, G., Lee, Y., Chang, M., Kang, S.U.K., Ryou, J., Lim, J., *et al.* (2019) P120 BBT-401 Is a Selective Pellino-1 Protein-Protein Interaction Inhibitor in Clinical Development Targeting a First-In-Class Drug for UC Treatment. *Inflammatory Bowel Diseases*, **25**, S58-S58. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy393.131>
 - [45] Liossis, S.N. and Staveri, C. (2021) What's New in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Frontiers in Medicine*, **8**, Article 655100. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.655100>
 - [46] Drucker, D.J. (2019) The Discovery of GLP-2 and Development of Teduglutide for Short Bowel Syndrome. *ACS Pharmacology & Translational Science*, **2**, 134-142. <https://doi.org/10.1021/acsptsci.9b00016>
 - [47] Gorman, D.M., Lee, J., Payne, C.D., Woodruff, T.M. and Clark, R.J. (2021) Chemical Synthesis and Characterisation of the Complement C5 Inhibitory Peptide Zilucoplan. *Amino Acids*, **53**, 143-147. <https://doi.org/10.1007/s00726-020-02921-5>
 - [48] Min, T. and Bain, S.C. (2020) The Role of Tirzepatide, Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist, in the Management of Type 2 Diabetes: The SURPASS Clinical Trials. *Diabetes Therapy*, **12**, 143-157. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00981-0>
 - [49] Ambery, P., Parker, V.E., Stumvoll, M., Posch, M.G., Heise, T., Plum-Moerschel, L., *et al.* (2018) MEDI0382, a GLP-1 and Glucagon Receptor Dual Agonist, in Obese or Overweight Patients with Type 2 Diabetes: A Randomised, Controlled, Double-Blind, Ascending Dose and Phase 2a Study. *The Lancet*, **391**, 2607-2618. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30726-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30726-8)
 - [50] Lin, L., Ting, S., Yufei, H., Wendong, L., Yubo, F. and Jing, Z. (2020) Epitope-Based Peptide Vaccines Predicted against Novel Coronavirus Disease Caused by SARS-CoV-2. *Virus Research*, **288**, Article ID: 198082. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198082>
 - [51] Bhattacharya, M., Sharma, A.R., Patra, P., Ghosh, P., Sharma, G., Patra, B.C., *et al.* (2020) Development of Epitope-based Peptide Vaccine against Novel Coronavirus 2019 (SARS-COV-2): Immunoinformatics Approach. *Journal of Medical Virology*, **92**, 618-631. <https://doi.org/10.1002/jmv.25736>
 - [52] Mauriello, A., Cavalluzzo, B., Manolio, C., Ragone, C., Luciano, A., Barbieri, A., *et al.* (2021) Long-Term Memory T Cells as Preventive Anticancer Immunity Elicited by Tumor-Derived Heteroclitic Peptides. *Journal of Translational Medicine*, **19**, Article No. 526. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03194-6>
 - [53] Hu, Z., Leet, D.E., Allesøe, R.L., Oliveira, G., Li, S., Luoma, A.M., *et al.* (2021) Personal Neoantigen Vaccines Induce Persistent Memory T Cell Responses and Epitope Spreading in Patients with Melanoma. *Nature Medicine*, **27**, 515-525. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01206-4>
 - [54] Iversen, P.L., Kipshidze, N., Kipshidze, N., Dangas, G., Ramacciotti, E., Kakabadze, Z., *et al.* (2023) A Novel Therapeutic Vaccine Targeting the Soluble TNF α Receptor II to Limit the Progression of Cardiovascular Disease: AtheroVaxTM. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **10**, Article 1206541. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1206541>
 - [55] Cabri, W., Cantelmi, P., Corbisiero, D., Fantoni, T., Ferrazzano, L., Martelli, G., *et al.* (2021) Therapeutic Peptides Targeting PPI in Clinical Development: Overview, Mechanism of Action and Perspectives. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **8**, Article 697586. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.697586>
 - [56] Abd-Aziz, N. and Poh, C.L. (2022) Development of Peptide-Based Vaccines for Cancer. *Journal of Oncology*, **2022**, Article ID: 9749363. <https://doi.org/10.1155/2022/9749363>