

格列酮类药物的安全性研究进展

曲静伟 董文雅

格列酮类 (glitazones) 又称噻唑烷二酮类 (thiazolidinediones, TZD), 作为胰岛素增敏剂广泛用于 2 型糖尿病的治疗。最早研发的品种环格列酮 (ciglitazone) 和恩格列酮 (englitazone) 因疗效差和毒性作用大而未能成功上市。1997 年 1 月, 第 1 个品种曲格列酮 (troglitazone) 获美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市, 然而在 2000 年 3 月因严重肝毒性被停止使用。1999 年 6 月和 7 月, 罗格列酮 (rosiglitazone) 和吡格列酮 (pioglitazone) 分别在美国上市, 至今无更新品种上市。2001 年 2 月后, 罗格列酮和吡格列酮亦相继获我国国家食品药品监督管理局 (SFDA) 批准在国内上市。复方制剂二甲双胍/罗格列酮于 2002 年在欧美等国家上市, 2008 年 1 月在我国上市。

10 多年来, 本类药物的安全性问题始终受到医学研究部门、制药企业和药监部门高度关注, 有数项大规模临床试验和荟萃分析对本类药物的严重不良反应进行了深入研究, 为临床安全用药提供了依据。本文对此做一概述。

一、作用机制

本类药物主要通过结合和激动一种在代谢控制中起关键作用的受体即过氧化物酶体增殖物活化受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR γ), 从而提高外周组织和肝脏细胞对胰岛素的敏感性, 增强胰岛素的作用而促进外周组织和肝脏对葡萄糖的利用, 降低血糖水平。

PPAR γ 主要存在于脂肪细胞中, 亦少量存在于骨骼肌和肝脏细胞中。PPAR γ 的内源性激活物为脂质和前列腺素。PPAR γ 被激活后通过诱导脂肪生成酶和与糖代谢调节相关蛋白的表达来促进脂肪细胞和其他细胞的分化, 从而提高细胞对胰岛素的敏感

性。本类药物对脂肪细胞的影响包括促进脂肪细胞的分化和减少脂肪细胞中的游离脂肪酸、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和抵抗素 (resistin) 的生成, 后 3 种物质已被证实是导致胰岛素抵抗的主要原因。此外, 本类药物还可能通过直接作用于骨骼肌细胞内的 PPAR γ 而增强骨骼肌细胞对胰岛素的敏感性。本类药物作用的发挥需有内源性或外源性胰岛素的存在和胰岛素抵抗。

二、对心血管系统的影响

本类药物可引起水肿, 单用时水肿发生率为 4%~6%, 与胰岛素合用时更显著, 并与剂量呈正相关。引起水肿的机制包括: 肾脏排钠减少和水钠潴留增多导致血浆容量增加; 与胰岛素合用可产生协同作用, 动脉血管扩张导致钠的重吸收和细胞外液的增加; 血管通透性内皮生长因子生成增加导致血管通透性增高。出现水肿后可采取停药、限制钠盐摄入及使用利尿剂等措施。由于水肿可诱发和加重心力衰竭, 故本类药物不宜用于合并心力衰竭或有心力衰竭倾向的 2 型糖尿病患者。

2003 年, 有一项大规模临床研究显示, 本类药物可使 2 型糖尿病患者心力衰竭发生率增加约 70%。研究者因而指出, 心功能 NYHA III~IV 级患者应禁用本类药物^[1]。

2008 年公布的美国心力衰竭防治指南中指出, 荟萃分析显示本类药物可使心力衰竭总体发生率增加约 50%。格列酮类药物遂在指南中被列为心脏毒性危险因素之一。

2007 年 5 月 21 日, N Engl J Med 在线报道, 美国克利夫兰医学中心 Nissen 等对 15565 例服用罗格列酮的糖尿病患者及 12282 例服用其他降血糖药物的患者进行了对比研究。结果显示, 罗格列酮可使糖尿病患者心血管疾病的发生风险提高 43%, 并使糖尿病患者的心血管疾病病死率提高 64%^[2]。

2009 年 6 月 5 日, 在第 69 届美国糖尿病学会 (ADA) 年会上, 大规模临床试验“评估罗格列酮对糖尿病患者心脏终点和血糖控制影响 (rosiglitazone e-

作者单位: 315020 宁波大学医学院附属医院/宁波市临床药理研究所

通讯作者: 曲静伟, 教授, 宁波大学医学院附属医院宁波市临床药理研究所所长, 电子信箱: quj119@vip.sina.com

valuated for cardiac outcomes and regulation of glycaemia in diabetes, RECORD)”结果被公布。该研究是 2001 年启动的一项由欧洲、新西兰和澳大利亚等 25 个国家、364 个研究中心参与的前瞻性、随机、开放、对照研究,共纳入 4447 例 2 型糖尿病患者,旨在比较在二甲双胍或磺脲类药物基础上接受罗格列酮治疗患者,与接受二甲双胍和磺脲类药物联合治疗患者心血管住院或死亡发生率。结果显示,与二甲双胍或磺脲类相比,罗格列酮不增加总体心血管住院或心血管死亡危险,在心肌梗死、脑卒中或任何类型死亡的次要终点方面,两组无显著差异。但罗格列酮组充血性心力衰竭发生率显著高于对照组^[3]。

2010 年 6 月 28 日,Arch Intern Med 在线发表 Nissen 等的一项荟萃分析。作者对 2010 年 2 月之前的检索数据进行了分析,共纳入 56 项研究 35531 例患者,其中 19509 例接受罗格列酮治疗,16022 例接受对照治疗。结果显示,罗格列酮使心肌梗死风险显著增加 28%~39%,但未显著增加心血管病死率^[4]。

2010 年 6 月 28 日,JAMA 在线发表美国 FDA 监测与流行病学办公室 Graham 等的一项回顾性观察研究。作者对 227571 例 65 岁以上(平均年龄 74 岁)接受罗格列酮或吡格列酮治疗的医学监护(medicare)患者进行了 3 年随访。结果显示,罗格列酮组的脑卒中[危险比(HR)=1.27]、心力衰竭(HR=1.25)和死亡(HR=1.14)风险均显著高于吡格列酮组,但急性心肌梗死风险(HR=1.06)不显著高于后者;罗格列酮组的复合终点(包括上述所有结局指标)风险(HR=1.18)显著高于吡格列酮组,并且罗格列酮组复合终点的归因风险比吡格列酮组高 1.68 个事件/(100 人·年)^[5]。

2010 年 6 月 29 日,在 ADA 年会上公布的“2 型糖尿病旁路血管成形术血运重建研究(bypass angioplasty revascularization investigation in type 2 diabetes, BARI 2D)”分析显示,罗格列酮不增加冠心病或心血管死亡风险。为期 4.5 年的随访分析结果表明,与没有服用格列酮类药物的患者相比,服用罗格列酮患者的心肌梗死和脑卒中风险没有增加。与其他格列酮类相关研究相同,罗格列酮组患者心力衰竭发生率明显升高。

三、对骨骼系统的影响

2006 年 12 月 4 日,在第 19 届国际糖尿病联盟大会上公布的大规模临床试验“糖尿病治疗结果进展研究(a diabetes outcome progression trial,ADOPT)”结

果显示,4360 例 2 型糖尿病患者经罗格列酮、二甲双胍或格列本脲治疗 4~6 年后,罗格列酮总体安全性与已知情况基本一致。然而,罗格列酮组中女性患者发生骨折的人数明显高于二甲双胍组和格列本脲组。该试验中男性患者骨折的发生率在 3 个治疗组中相近。大多数女性患者骨折部位见于上臂(肱骨)、手或足,这些骨折部位与绝经后骨质疏松症引发的骨折部位(如髌部、脊柱)不同。女性患者发生髌骨或脊柱骨折的数量较少,且 3 个治疗组发生率相近^[6]。

2007 年,吡格列酮生产药厂日本武田制药公司对吡格列酮的临床试验数据库进行了一项分析,主要是比较患者使用吡格列酮和其他药品(包括安慰剂)后骨折事件的发生率。吡格列酮治疗组纳入了 8100 余例患者,对照组有 7400 余例患者。吡格列酮治疗时间最长达 3.5 年。分析结果未发现男性患者骨折发生率升高的风险。然而,服用吡格列酮的女性患者骨折报告较对照组高。大多数女性患者骨折都发生在上肢远端(前臂或手腕)或下肢远端(脚、踝、腓骨或胫骨)部位。吡格列酮组骨折事件发生率为每 100 例患者每年 1.9 例,对照组为每 100 例患者每年 1.1 例,吡格列酮引起女性骨折风险为每 100 例患者每年增加 0.8 例。

2008 年,瑞士的一项研究显示,2 型糖尿病患者长期应用罗格列酮或吡格列酮,可致骨折危险增加,尤其是髌部和手腕部位^[7]。同年,Kahn 等对 ADOPT 研究中的骨折情况进行分析后显示,各治疗组男性骨折发生率相似;罗格列酮组女性骨折发生率较二甲双胍组增加 80%,是格列本脲组的 2 倍^[8]。

2009 年 1 月有文献报告,通过对 10 项共 1.4 万例患者随机试验的荟萃分析后显示,罗格列酮和吡格列酮可使女性骨折危险明显升高(HR=2.23, $P < 0.001$);对男性无影响;骨折发生率的增加与骨密度降低相关。

2009 年 6 月 5 日,在第 69 届 ADA 年会上报道的 RECORD 研究结果显示,随机接受罗格列酮治疗的患者,骨折发生率较高,大多见于手臂、手、小腿和足部,女性多发。研究者指出,有下列 3 种疾病或倾向的糖尿病患者应尽可能避免使用罗格列酮:①既往已有缺血性心脏病;②心功能较差的老年糖尿病患者;③骨折高危人群^[3]。

2010 年 6 月 29 日,在 ADA 年会上公布的 BARI 2D 事后分析显示,与没有服用格列酮类药物的患者相比,罗格列酮组患者骨折发生率增加 45%。

四、对视力的影响

黄斑水肿是指眼底视网膜对光线最敏感的部位黄斑区发生炎性反应和液体渗入,形成水肿,导致视力严重下降。黄斑水肿通常由糖尿病、视网膜静脉阻塞、葡萄膜炎、白内障人工晶体术后等原因引起,是一种较严重的眼科疾病。

2005年11月20日,加拿大卫生部和罗格列酮生产药厂葛兰素史克公司共同发布不良反应警示信息,警告罗格列酮、二甲双胍/罗格列酮可引起黄斑水肿。在加拿大,罗格列酮及其与二甲双胍的复方制剂被用于2型糖尿病的治疗。上市后的罕见严重不良事件报告系统显示,某些患者使用上述药物后,发生黄斑水肿,引起视力损害或原有的黄斑水肿加重。停药后,黄斑水肿加重或消退。发生黄斑水肿的患者大多同时发生水肿和体重增加等不良反应。在这些患者中,有些为单独使用罗格列酮,有些为罗格列酮与其他降血糖药物联用。黄斑水肿倾向于发生在原有糖尿病视网膜变性、糖尿病高血压和血糖控制不稳定的患者。加拿大卫生部对服用罗格列酮或二甲双胍/罗格列酮的患者,提出如下建议:若发生以下视力障碍应立即去眼科就诊:视物模糊或变形,对颜色的敏感性下降或暗适应能力下降;已经被诊断为黄斑水肿或糖尿病视网膜病变的患者,应与医生商量是否继续服用这些药品;在和医生商量之前不要随意停药,以免引起血糖升高;应将定期眼科检查作为糖尿病治疗计划的一部分。

2009年,澳大利亚医疗产品局(TGA)在《澳大利亚不良反应公告》中发布罗格列酮可能导致药源性黄斑水肿的警示信息^[9]。至公告发布前,TGA在收到的344份罗格列酮不良反应/事件报告中有9份涉及黄斑水肿。此前,TGA已经指出罗格列酮与黄斑水肿相关,并在罗格列酮和二甲双胍/罗格列酮产品信息中明确指出:上市后罕见的不良反应/事件报告中发现,患者使用罗格列酮后出现糖尿病黄斑水肿,引起视觉损害,或原有的黄斑水肿加重;报告中的很多患者同时发生了外周水肿;在一些病例中,停止用药后病变消退或加重;如果患者出现了视觉障碍,处方医生应该警惕发生黄斑水肿的可能性。

有证据显示在停止使用罗格列酮后,黄斑水肿会消退^[9]。当视力减退且不能通过小孔屈光纠正时,应该注意是否为黄斑水肿,并立刻通过专家评估来确诊,进一步采取恰当的措施。

五、美国、欧盟和中国药监部门观点

2007年2月20日,鉴于ADOPT的试验结果,美国FDA与葛兰素史克公司共同发布公告,警告罗格列酮和罗格列酮复方制剂,可能增加女性骨折的危险。

2007年3月9日,美国FDA与日本武田制药北美公司共同发布有关吡格列酮产品的安全公告,警告服用吡格列酮的女性患者发生骨折的风险升高。

2007年5月21日,鉴于Nissen等^[2]的研究报告,即罗格列酮可大幅度增加心血管疾病的发生率,美国FDA遂发布安全警告:服用罗格列酮的糖尿病患者应向医生咨询,考虑选择其他治疗方案,以降低心血管疾病的发生率。2007年5月24日,我国SFDA亦正式发表声明,明确表示将密切关注事态发展。2007年11月,美国FDA要求在罗格列酮产品说明书中增加潜在心脏风险的黑框警告。2008年10月,在ADA和欧洲糖尿病研究学会联合发布的《2型糖尿病治疗共识》中,推荐格列酮类为次选降血糖药物,并建议选用吡格列酮,不选用罗格列酮。

2009年4月2日,我国SFDA发布关于修订国内盐酸吡格列酮制剂说明书的通知,要求在盐酸吡格列酮制剂说明书中增加心血管危险的黑框警告,增加骨折、黄斑水肿等安全性危险信息。①充血性心力衰竭:噻唑烷二酮类药物,包括吡格列酮,在某些患者中有导致或加重充血性心力衰竭的危险。开始使用本品和用药剂量增加时,应严密监测患者心力衰竭的症状和体征,包括体重异常快速增加、呼吸困难和(或)水肿。如果出现上述症状和体征,应按照标准心力衰竭治疗方案进行处理,而且必须停止本品的应用或减少剂量。心力衰竭患者禁止使用本品;②黄斑水肿:有国外上市后的报道,服用噻唑烷二酮类药物包括吡格列酮,发生或加重(糖尿病)黄斑水肿并伴有视力下降,但发生频率非常罕见。尚未明确黄斑水肿是否与服用吡格列酮有直接关系。如果患者出现视力下降,医生应考虑是黄斑水肿可能性。糖尿病患者应定期接受眼科医师进行的常规眼科检查。除此之外,无论糖尿病患者正在接受治疗或存在其他体格检查异常,只要出现任何一种视物症状就应迅速接受眼科医生检查;③骨折:在国外的一项关于2型糖尿病患者(平均病程9.5年)的随机临床试验中,研究人员注意到服用吡格列酮的女性患者骨折的发生率增加。在平均为期34.5个月的随访过程中,吡格列酮组的女性患者骨折发生率为5.1%(44/870),而安慰剂组

仅为 2.5% (23/905)。这个差异在治疗开始 1 年后就出现了,并在整个研究过程中持续存在。女性患者所发生的骨折为非椎骨骨折,包括下肢和远端上肢。男性患者使用吡格列酮治疗的骨折发生率为 1.7% (30/1735),与安慰剂组的 2.1% (37/1728) 比较没有明显增加。对于使用吡格列酮治疗的患者,尤其是女性患者,要注意骨折的危险。

2010 年 7 月 14 日,美国 FDA 顾问委员会对罗格列酮的去留及相关问题进行讨论和表决,结果以 20:12 的投票结果,同意罗格列酮继续留在市场上,但多名成员认为须对其增加额外警示标签,甚至严格限制其处方。2010 年 9 月 23 日,欧洲药品管理局 (EMA) 发布公告,建议暂停罗格列酮及其复方制剂的上市许可,除非制药厂能够提供罗格列酮治疗效益大于风险的有力证据。同日,美国 FDA 发布信息,建议严格限制罗格列酮的使用。2010 年 9 月 25 日,中国 SFDA 发布声明,要求相关部门立即对罗格列酮及其复方制剂的安全性问题做出综合性评估,以采取相应监管措施。

六、结 语

尽管本类药物对心血管系统的不良影响争议极大,尚有待于进一步研究做出结论,但对某些心血管疾病(如心力衰竭)、女性骨骼和视力的不良影响比较明确。临床选用本类药物治疗 2 型糖尿病时,应详细询问患者病史,对于有心力衰竭、缺血性心血管疾病、肝病、眼底或视网膜膜疾病史患者,及女性骨折高危人群、高龄老年人等,尽可能避免使用本类药物,并应

常规做眼科检查,一旦出现异常应立即停药。

参考文献

- 1 Delea TE, Edelsberg JS, Hagiwara M, Oster G, Phillips LS. Use of thiazolidinediones and risk of heart failure in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care*, 2003, 26 (11): 2983 - 2989
- 2 Nissen S E, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*, 2007, 356 (24): 2457 - 2471
- 3 Home PD, Pocock SJ, Beck - Nielsen H, *et al.* Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open - label trial. *Lancet*, 2009, 373 (9681): 2125 - 2135
- 4 Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta - analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*, 2010, 170 (14): 1191 - 1201
- 5 Graham DJ, Ouellet - Hellstrom R, MacCurdy TE, *et al.* Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone. *JAMA*, 2010, 304 (4): 411 - 418
- 6 Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, *et al.* Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*, 2006, 355 (23): 2427 - 2443
- 7 Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, Jick SS, Jick H, Meier CR. Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med*, 2008, 168 (8): 820 - 825
- 8 Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, *et al.* Rosiglitazone - associated fractures in type 2 diabetes: an analysis from a diabetes outcome progression trial (ADOPT). *Diabetes Care*, 2008, 31 (5): 845 - 851
- 9 World Health Organization. Latanoprost and rosiglitazone: macular edema. *WHO Drug Information*, 2009, 23 (3): 207 - 208

(收稿: 2010 - 09 - 08)

硫化氢在脓毒症发病机制中的作用

乔 玮 柴 琛

脓毒症是全身炎症表现的外科感染的统称,是一种常见的由感染诱发的临床综合征。按照疾病严重程度大体可以分为脓毒症、严重脓毒症及休克、多器官功能障碍综合征 (MODS)/多器官功能衰竭 (MOF)

等。临床表现为全身炎症反应、代谢异常,并产生组织低灌注、多器官系统功能性或器质性损害。其发病机制非常复杂,主要原因是革兰阴性菌感染后释放内毒素,引起机体产生大量促炎介质和细胞因子,导致炎症反应失控,血管活性增加,机体低血流动力学,高代谢状态以及器官功能受损、休克甚至死亡。经过长期实践探索,对于脓毒症的治疗已经获得了重大突破。尽管如此,脓毒症的发病率仍在迅速上升,病死率仍维持在 20% ~ 40%,严重威胁人类健康。硫化

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (30700266); 2010 年兰州大学中央高校基本科研业务费自由探索项目 - 面上项目 (自然科学类) (lzujbky - 2010 - 146)

作者单位: 730000 兰州大学第一医院普外一科

通讯作者: 柴琛, 副主任医师, 电子信箱: chasechai@gmail.com