

噻唑烷二酮类药物与胰岛素抵抗

白红艳, 邹文俊, 张焱 (成都中医药大学, 四川 成都 610075)

摘要 目的:综述噻唑烷二酮类(TZDS)药物治疗胰岛素抵抗的作用机制、在Ⅱ型糖尿病中的作用、对胰岛素敏感性的影响、副作用和临床使用。**方法:**文献学方法。**结果:**噻唑烷二酮类(TZDS)药物通过多种机制提高了胰岛素抵抗及Ⅱ型糖尿病患者对胰岛素的敏感性,改善了患者的胰岛素抵抗状态。**结论:**噻唑烷二酮类(TZDS)药物具有很高的临床使用价值,但使用时应注意其所带来的不良反应。

关键词 噻唑烷二酮类(TZDS)药物;胰岛素抵抗;Ⅱ型糖尿病;副作用

中图分类号:R977.1+5 **文献标识码:**B **文章编号:**1006-0111(2004)02-0065-03

Thioazolidinediones and insulin resistance

BAI Hong-yan, ZHOU Wen-jun, ZHANG Yan (Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, China)

ABSTRACT Objective: To review the mechanisms of action of thiazolidinediones, clinical efficacy in patients with type 2 diabetes mellitus, effects on insulin sensitivity, side-effects and guideline for the clinical use of thiazolidinediones. **Methods:** Analyze the correlated literature at home and abroad. **Results:** Thiazolidinediones improve insulin sensitivity of patients with insulin resistance and type 2 diabetes mellitus through several mechanisms. **Conclusion:** Thiazolidinediones are very valuable in clinic, but patient should pay attention to their adverse effects.

KEY WORDS thiazolidinediones; insulin resistance; type 2 diabetes mellitus; adverse effects

噻唑烷二酮类(TZDS)药物是一类新型的降糖药物,起源于20世纪80年代早期,在日本作为抗氧化剂应用。在第一个TZDS药物环格列酮(ciglitazone)合成以后不久,人们发现这类化合物对动物具有降低血糖的能力,尤其在遗传性胰岛素抵抗动物,如KK/db/db、ob/ob小鼠与fa/fa大鼠中表现更为突出。随后的实验又发现:胰岛素持续性缺乏或者胰岛素分泌虽然充足但效应降低的患者,经TZDS药物治疗后,血糖得到了改善,由此得出结论,TZDS药物能够改善胰岛素抗性,遂将这类药物命名为胰岛素增敏剂。然而,由于环格列酮以及其后的恩格列酮(englitazone)带来的副作用,二者并没有进入临床研究。曲格列酮(troglitazone)是TZDS药物中第一个获得批准临床使用的药物,于1997年在美国与日本获准使用,接着葛兰素史克公司的罗格列酮(rosiglitazone)与日本武田的吡格列酮(pioglitazone)分别于1999年在美国上市。在欧洲,由于其副作用与疗效相比,曲格列酮的带来毒副作用(肝毒性)风险很大,除了英国曾使用数月外,并未在其它国家获准使用,并于2000年3月被美国FDA撤销其使用。因此,现在TZDS药物中仅有罗格列酮与吡格列酮两

种药物在一些国家(如美国、日本及欧洲的一些国家)使用,但由于大多数数据源于对曲格列酮的研究,因此本文也对它进行了综述。

1 作用机制

TZDS药物改善胰岛素抵抗的作用主要与激活过氧化物酶体增殖激活受体(PPAR) γ 有关,核受体PPAR γ 是TZDS药物发挥胰岛素增敏作用的主要受体,在脂肪细胞、肠道细胞与巨噬细胞中表达水平最高,而在包括肌肉在内的大多数其它组织中低表达。当受到包括TZDS药物在内的特异性激动剂激动后,PPAR γ 与视黄酸类受体(RXR)形成的二聚体与特异DNA重复序列相结合,从而引起TZDS药物效应基因的转录。在各种细胞模型(前脂肪细胞、成纤维细胞、肌细胞)中,经TZDS药物治疗均会引起许多脂肪细胞特异基因(LPL、ap2、GluT4、AcoA合成酶等)的表达,因此PPAR γ 激活或/和过度表达与脂肪细胞分化及脂肪生成是密切相关的^[1,2]。临床上用TZDS药物治疗改善了胰岛素刺激的葡萄糖摄取和内源性(主要是肝脏)葡萄糖的生成,然而PPAR γ 主要在脂肪细胞表达,这使得很难将其作用的代谢机制与细胞机制联系起来。因此人们推测PPAR γ 在肌肉组织中微量表达是足够的,也许经TZDS药物治疗后肌肉组织中的PPAR γ 会被诱导表达,从而

引起直接的调节效应。这一认识在脂肪萎缩小鼠身上得到证实——在没有或接近没有脂肪组织的小鼠上,使用TZDS药物治疗后其胰岛素敏感性得到改善^[3];其次,TZDS药物的作用还要受到自由脂肪酸(FFA)的调节,已有研究表明FFA会干扰肌肉葡萄糖的代谢,损害胰岛素刺激的葡萄糖分布^[4]。由于TZDS药物能够选择性的刺激脂肪细胞的脂源性活性,人们认为一种TZD/PPAR γ 调节的“fatty acid steal phenomenon”能够使肌肉中可利用的脂肪酸减少^[5];第三,研究表明TZDS药物能够减少脂肪细胞中肿瘤凋亡因子(TNF)- α 和瘦素(leptin)的表达,而这两者与和肥胖相关的胰岛素抵抗有关^[6,7]。虽然细胞因子TNF- α 在人类胰岛素抵抗中的作用尚未认识清楚,但部分研究表明它会干扰其最临近的胰岛素信号传导。此外,在分离的大鼠脂肪细胞中瘦素还能损害胰岛素信号^[8],由于TZDS药物能降低脂肪细胞中TNF- α 和瘦素的表达水平,因而它们能够减轻与肥胖相关的胰岛素抵抗。目前还不清楚哪一种机制在体内起着关键作用,但是,既然不能相互排除,或许它们都参与了这一过程。

2 对临床上II型糖尿病的影响

2.1 对血糖的影响 II型糖尿病患者单独使用罗格列酮与吡格列酮的治疗后,空腹血糖和糖基化血红蛋白(HbA_{1c})水平平均分别降低45mg/dl和1.0%^[9],排除实验研究设计中存在的差异(预先的血糖控制、耐受性以及剂量等),二者显示出了相似的疗效。同时二者对血糖的影响呈剂量依赖性,随着两者日服剂量分别超过5mg和30mg,其影响逐渐达到稳态。曲格列酮的降糖作用较前两者稍微差一些,病人空腹血糖与HbA_{1c}水平分别降低35mg/dl和0.7%^[10]。由此看来单独应用TZDS药物改善血糖的效果不如磺脲类与双胍类药物。

2.2 与磺脲类、胰岛素和双胍类药物联合治疗 虽然与磺脲类或双胍类药物相比,单独使用TZDS药物的降糖效果并不理想,但与其它类药物联合使用却很值得期待。在磺脲类药物Glynase中合用不同剂量的曲格列酮(200~600mg),病人空腹血糖与HbA_{1c}水平分别降低了79 mg/dl和2.65%(绝对值),低于单独使用磺脲类药物的高剂量组。吡格列酮也有类似的报道。根据曲格列酮能增强胰岛素的作用,有研究发现,它能够明显减少使用胰岛素治疗的肥胖病人对外源性胰岛素的需求,与安慰剂组相比,曲格列酮使HbA_{1c}降低了1.3%,低于安慰剂组,同时胰岛素的使用剂量减少30%^[11]。相似的结果表明:给预先给予胰岛素的II型糖尿病病人加用

吡格列酮,病人血糖与胰岛素水平均得到明显改善。同时3种TZDS类药物与双胍类药物联用也使疗效明显增强^[12]。

3 对胰岛素敏感性的影响

3.1 动物研究 最初的研究表明长期服用曲格列酮能够改善大鼠的胰岛素敏感性 with 高胰岛素血症。后来研究发现:与长期服用曲格列酮的疗效相比,曲格列酮也能在短期内迅速发挥疗效,这一作用既表现为胰岛素样,又表现为胰岛素增敏样作用^[13]。除了能提高胰岛素刺激的葡萄糖摄取(主要在肌肉中),曲格列酮还能增强胰岛素对葡萄糖产生的作用,这主要在肝脏中进行。此外曲格列酮还增强了大鼠胰岛素对外源葡萄糖(主要是肝脏葡萄糖的输出)产生抑制作用的敏感性,在糖尿病小鼠和饥饿大鼠中,曲格列酮抑制了糖异生,这可能是通过抑制长链脂肪酸氧化达到的^[14]。因此,动物研究提供了足够的证据表明,曲格列酮增强了肌肉、肝脏组织对胰岛素的敏感性。

3.2 人体研究 研究人员采用口服葡萄糖试验、餐后糖耐量测试、高胰岛素钳夹技术和同位素葡萄糖转化等检测法,在正常人群和II型糖尿病人群中设计了一系列的实验,试图去解释TZDS药物的代谢方式(当时用的是曲格列酮)。

在口服葡萄糖与餐后糖耐量测试期间,一些研究中观察到,经曲格列酮治疗病人餐后血糖降低了25%,伴随着血浆胰岛素水平相似的降低,而非糖尿病人群中只得到轻微的改善。采用高胰岛素钳夹技术发现:不仅II型糖尿病患者而且糖耐量正常者与胰岛素抵抗个体,胰岛素刺激的葡萄糖摄取均得到明显改善。一项研究中,II型糖尿病患者日服曲格列酮400mg,用同位素稀释技术检测到其内源性葡萄糖的产生降低了30%,达到平均正常速度。但是,另一项研究结果表明,只有服用高剂量曲格列酮(600mg/d)的病人葡萄糖产生显著减少,而日服剂量为100、200和400mg时却无明显减少。在患有卵巢综合症的胰岛素抵抗病人中,服用曲格列酮后,抵抗状态得到明显改善(用最小模型法检测),这与睾丸激素、硫酸脱氢表雄酮、雌二醇与雌激素的明显减少有关^[15]。

4 TZDS药物的副作用

与安慰剂相比,罗格列酮与吡格列酮的副作用以浮肿与液体滞留为多。罗格列酮的副作用,临床报道最多的是引起上呼吸道感染,而吡格列酮却与体内不明原因升高的肌酸激酶有关。

在早期的研究中,总体上来说曲格列酮的耐受性较好。在美国,由 2 510 例病人参加的临床实验中,肝酶可逆性的升高超过正常上限的 3 倍,这时 20 例病人由于肝功能不正常而终止实验。大范围应用曲格列酮到目前为止已经引起了 43 例严重的肝损害和 28 人死亡,现在还不清楚与其它因素相比这种肝损害在多大程度上是由药物引起的,以及这种肝毒性是否是特异性的,也就是说相对于体质特异性这种损害是由 PPAR γ 介导的。罗格列酮的使用也有报道,一个 60 岁的老人在连续服用 2 周后(4mg/d),引起厌食、恶心、腹痛、肝功能测试表明有严重的肝细胞损害^[16]。

值得关注的是 TZDS 药物能引起体外前脂肪细胞增加以及治疗剂量的药物能使动物肥胖。然而,除了磺脲类或胰岛素类药物外,病人临床应用 TZDS 药物并没有发现体重增加,人们认为这可能与成人的前脂肪细胞对 TZDS 药物产生抵抗有关,或者是脂肪生成增加的本身实际上并不会引起肥胖^[17]。

此外,罗格列酮和吡格列酮与充血性心力衰竭的发生有关,加拿大不良反应检测中心在 2000 年 8 月至 2001 年 2 月之间,接到 38 例与罗格列酮有关的不良反应报告,其中包括 8 个心衰病例;在 2000 年 8 月至 2001 年 8 月之间又接到 9 例由吡格列酮引起的严重不良反应,其中有 1 个为充血性心衰病人^[18]。

5 TZDZ 药物的临床应用

现在罗格列酮和吡格列酮只被批准用于 II 型糖尿病患者尤其是胰岛素抵抗病人的治疗,而不适用于胰岛素缺陷患者。在欧洲目前罗格列酮仅限于与二甲双胍或磺脲类药物联合使用。二者的推荐服用剂量分别是 4~8mg 和 15~30mg。鉴于曲格列酮在临床上带来的肝毒性,FDA 要求病人在服用罗格列酮与吡格列酮时要检测肝功能,用药前要先检查肝酶,此后 1 年内每 2 个月检查一次,以后要定期复查。还没有足够的证据表明罗格列酮与吡格列酮是否适用于孕妇或哺乳期妇女以及儿童,因此在这之前这些人群要慎用此类药物。同时有急性心衰的病人不应该服用这类药物。

参考文献:

- [1] Michael W, Schwartz, Steven E. Kahn. Insulin resistance and obesity[J]. Nature, 1999, 402: 860.
- [2] Tafuri SR. Troglitazone enhances differentiation, basal glucose

- uptake, and Glut1 protein levels in 3T3-L1 adipocytes[J]. Endocrinology, 1996, 137: 4706.
- [3] Burant CF, Sreenan S, Hirano K, et al. Troglitazone action is dependent of adipose tissue[J]. J Clin Invest, 1997, 100: 2900.
- [4] Saloranta C, Groop I. Interactions between glucose and FFA metabolism in man[J]. Diabetes Metab Rev, 1996, 12: 15.
- [5] Schunbojans K, Martin G, Staels B, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors, orphans with ligands and functions[J]. Curr Opin Lipidol, 1997, 8: 159.
- [6] Hofmann C, Lorenz K, Braithwaite SS, et al. Altered gene expression for tumor necrosis factor and its receptor during drug and dietary modulation of insulin resistance[J]. Endocrinology, 1994, 134: 264.
- [7] Kallen CB, Lazar MA. Antidiabetic thiazolidinediones inhibit leptin (ob) gene expression in 3T3-L1 adipocytes[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1996, 93: 5793.
- [8] Muller G, Ertl J, Gerl M, et al. Leptin impairs metabolic actions of insulin in isolated rat adipocytes [J]. J Biol Chem, 1997, 272: 10585.
- [9] Patel J, Anderson RJ, Rappaport EB. Rosiglitazone monotherapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a twelve-week, randomized, placebo-controlled study [J]. Diabetes metab, 1999, 1: 165.
- [10] Horton ES, Whitehouse F, Ghazzi MN, et al. Triglitzazone in combination with sulfonylurea restores glycaemic control in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 1998, 21: 1462.
- [11] Schwartz S, Raskin P, Fonseca V, et al. Effect of troglitazone in insulin-treated patients with type 2 diabetes mellitus [J]. N Engl J Med, 1998, 338: 961.
- [12] Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type 2 diabetes mellitus [J]. N Engl J Med, 1998, 338: 867.
- [13] Lee MK, Olefsky JM. Acute effect of troglitazone on in vivo insulin action in normal rats[J]. Metabolism, 1995, 44: 1166.
- [14] Fujiwara T, Okuno A, Yoshioka S, et al. Suppression of hepatic gluconeogenesis in long-term Troglitazone treated diabetes KK and C57BL/KsJ-db/db mice[J]. Metabolism, 1995, 44: 486.
- [15] Dunait A, Scott D, Finegood D, et al. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1996, 81: 3299.
- [16] Jameela Al-Salman, Heider Arjomand, David G. Kemp, et al. Hepatocellular injury in a patient receiving rosiglitazone [J]. Annals of Internal Medicine, 2000, 132: 121.
- [17] Spiegelman BM. PPAR- γ adipogenic regulator and thiazolidinone receptor [J]. Diabetes, 1998, 47: 507.
- [18] Canadian medical association or its licensors. Rosiglitazone (Avandia) and pioglitazone (Actos) and heart failure [J]. CAMJ, JAN, 2002, 166, 2: 219.

收稿日期: 2003-11-20