

新的胰岛素增敏剂—吡格列酮

余翠琴 王 超(台州 318000 浙江省台州市中心医院)

吡格列酮是一种用于治疗 2 型糖尿病的噻唑烷二酮类胰岛素增敏剂。它通过激活过氧化物酶增殖体激活受体 γ (PPAR- γ), 调节与糖和脂肪代谢相关的多种蛋白的转录, 从而放大了肝脏和外周组织中胰岛素受体后的信号转导作用, 改善血糖的控制, 而不刺激胰岛素的分泌。

临床研究显示, 吡格列酮治疗可增强 2 型糖尿病患者胰岛素敏感性。

在安慰剂对照的临床试验中, 吡格列酮 15 mg/d 至 45 mg/d 单药治疗, 能显著降低 2 型糖尿病人空腹血糖 (FPG) 和糖化血红蛋白 (HbA_{1c}) 水平。在磺脲类、二甲双胍、胰岛素或伏格列波糖控制不佳的 2 型糖尿病人联用吡格列酮 (15 mg/d 或 30 mg/d), 也能显著降低 HbA_{1c} 和空腹血糖水平。在安慰剂对照的随机临床试验中, 吡格列酮还能明显改善血脂。

在临床研究中, 所有年龄的成年病入均对吡格列酮有很好的耐受性。研究资料显示吡格列酮单药治疗时, 低血糖的发生率较低。与磺脲或胰岛素联用, 低血糖的发生率为 2 - 15%。研究还显示, 吡格列酮治疗可出现水肿。目前无肝毒性的报道。

吡格列酮是用于治疗 2 型糖尿病 (非胰岛素依赖型糖尿病) 的噻唑烷二酮类药物之一。2 型糖尿病是包括胰岛素分泌功能受损和胰岛素抵抗在内的一种代谢失调性疾病。胰岛系抵抗导致外周组织对葡萄糖的利用减少, 并使肝脏葡萄糖的输出增加, 是导致 2 型糖尿病人代谢失调的主要原因。胰岛素抵抗是代谢综合征 (Syndrome X) 的主要组分, Syndrome X 的主要特征为血脂异常、高血压、动脉粥样硬化、中心性肥胖和糖代谢受损^[1]。噻唑烷二酮类药物通过增强肝脏和外周组织对胰岛素的敏感性, 改善胰岛素介导的葡萄糖利用。

本文讨论了人体及动物口服吡格列酮的研究结果。

1 药效学

噻唑烷二酮类药物与 PPAR- γ 具有高亲和力, 并能使之激活^[2]。PPARs 为类固醇受体族成员之一, 被认为参与调

节编码糖和脂代谢相关蛋白质的一系列基因的表达^[1]。PPAR- γ 的激活同时也刺激脂肪前体细胞^[3]和骨髓间质细胞转变为成熟的脂肪细胞。噻唑烷二酮类药物的大部分作用是通过激活该受体而完成的^[2]。研究表明吡格列酮通过增加细胞内葡萄糖和脂肪酸转运子的合成和表达增加, 从而促进细胞对葡萄糖和脂肪酸的摄入。

在包括 Wistar 肥胖大鼠 fa/fa Zucker 大鼠 KKA γ 糖尿病小鼠、胰岛素抵抗的恒河猴等的研究发现, 吡格列酮能降低此类糖尿病和胰岛素抵抗动物模型血浆中葡萄糖、胰岛素和/或甘油三酯水平^[4]。

高胰岛素正葡萄糖钳夹试验证实, 吡格列酮治疗后, 糖尿病人内脏葡萄糖的摄取增加, 胰岛素刺激的葡萄糖利用明显增加。吡格列酮还显著降低糖尿病病人空腹血糖、空腹血清胰岛素、血清游离脂肪酸和甘油三酯水平, 增加血清高密度脂蛋白 (HDL)-胆固醇, 但是 BMI 没有显著变化^[5]。

采用原发或继发高血压大鼠动物模型证实, 吡格列酮具有直接、非胰岛素依赖性血管舒张作用, 能减弱动脉对精氨酸血管加压素和去甲肾上腺素的收缩反应, 吡格列酮治疗能阻止高血压的进展、降低血浆胰岛素水平。动物实验证实, 吡格列酮能抑制碱性成纤维细胞生长因子诱导或损伤诱导的主动脉内皮细胞的增殖和增厚, 降低主动脉脂质沉积。这些结果表明吡格列酮可全面抑制动脉粥样硬化的进展^[6]。

动物实验还证实, 吡格列酮还可以减轻微量白蛋白尿, 延缓糖尿病肾病的组织学改变^[7]。

2 药代动力学简介

健康老年男性志愿者服用吡格列酮 15 mg/d 或 30 mg/d, 服用 7d, 达稳态时血浆药物峰浓度 (C_{max}) 为 0.7 mg/L 和 1.2 mg/L, 达峰时间 (t_{max}) 为 4.8 和 3.7 h。总活性成分 (吡格列酮原形和活性代谢产物 MII, MIII 和 MIV) 的 C_{max} 分别为 1.4 mg/L 和 2.5 mg/L。清除半衰期 ($t_{1/2\beta}$) 分别为 4.9 h 和 4 h, 给药 24 h 后, 原型药物的药时曲线下面积 (AUC_{24}) 分别为 6 mg/L·h 和 10.2 mg/L·h。总活性物质 (原型药物加活性代谢产物) 的 AUC_{24} 分别为 23.3 mg/L·h 和 39.7 mg/L·h^[8]。

健康年轻人分别给予吡格列酮 15 mg/d 或 30 mg/d,服用 8 d 后,稳态 C_{max} 分别为 0.7 mg/L 和 1.7 mg/L, T_{max} 分别为 2.5 h 和 3 h。达稳态时原型药物的 $t_{1/2\beta}$ 值分别为 3.3 h 和 4.9 h, AUC_{24} 值分别为 4.8 mg/L·h 和 15.3 mg/L·h^[8], 据报道总吡格列酮的 $t_{1/2\beta}$ 值为 16 至 24 h^[9]。

老年志愿者给予吡格列酮 15 mg/d 和 30 mg/d, 服用末次药物后 96 h, 分别有总剂量的 28.7% 和 23.3% 的药物以结合 (MI + MIV) 或非结合 (MV) 的代谢产物形式从尿中排泄^[8]。

吡格列酮具有广泛的肝代谢途径, 主要通过细胞色素 P₄₅₀(CYP) 2C8 系统代谢。次要代谢途径为 CYP3A4, CYP2C9 和 CYP1A1/2 系统^[10]。

21 例重度 (肌酐清除率 (CL_{CR}) < 1.8 L/h) 或中度 (CL_{CR} 1.8 L/h 至 3.6 L/h) 肾功能损害患者和 6 例健康志愿者给予吡格列酮 (吡格列酮单剂量和多剂量 45 mg 使用), 随着肾功能损害的加重, 吡格列酮的 AUC 值和其主要代谢产物 MIII 和 MIV 值降低, 表明肾损害患者服用吡格列酮, 随着血浆蛋白结合率下降, 吡格列酮肝脏廓清率增加, 最终血浆游离药物浓度无变化。

药物的相互作用

相对于基线, 2 型糖尿病患者服用格列苯脲或格列齐特, 加用吡格列酮对磺酰脲类药物的药代动力学特征无显著影响。

健康志愿者服用吡格列酮 45 mg/d (单剂量和多剂量) 对华法令、苯丙香豆素、格列吡嗪、二甲双胍或地高辛的药理学或药效学特征均无显著影响。吡格列酮不影响华法令的药代动力学特征和作用, 亦不影响尿液 6 β - 氢化可的松/ 可的松比值, 表明其对 CYP3A4、1A1/2 或 2C9 无诱导或抑制作用^[10]。

吡格列酮与口服避孕药或激素替代治疗中应用的乙炔雌二醇/ 炔诺酮或乙炔雌二醇/ 雌酮联用, 对该激素的药代动力学特征无统计学或临床意义的影响。此点亦表明吡格列酮对肝酶系统无诱导或抑制作用。

3 临床试验

在多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照临床试验中, 吡格列酮单药^[11] 或与其他抗糖尿病药物联用^[13-17], 用于治疗 2 型糖尿病。在所有的临床试验中, 吡格列酮均为每天一次口服给药。

吡格列酮单药治疗

在美国进行的双盲不同剂量的临床研究中, 399 例病人 (274 例曾接受糖尿病药物治疗, 随机入组前 8 周停用) 被随机分入吡格列酮 7.5 mg/d、15 mg/d、30 mg/d、45 mg/d 组或安慰剂治疗组。未治疗组及曾治疗组应用吡格列酮 15 mg/d、30 mg/d、45 mg/d 均使平均 HbA_{1c} 水平显著下降 (与安慰剂组相比, $P \leq 0.05$)^[11]。

197 例美国 2 型糖尿病人的随机、双盲研究中, 吡格列酮 30 mg/d 治疗 16 周能显著降低平均 HbA_{1c} (经安慰剂校正的均值为 -1.37%, $P \leq 0.05$)、空腹血糖 (FBG) 和甘油三酯水平。在 HbA_{1c} 这个指标上, 吡格列酮组有 48%、安慰剂组有 11% 对治疗有反应 (HbA_{1c} 基线的下降值 $\geq 0.6\%$)。在 FBG 指标上, 分别为 61% 和 23% 的病人有反应 (基线下降值 ≥ 1 。

7 mmol/L)。

吡格列酮治疗能显著升高平均空腹 HDL-胆固醇水平, 而不影响血中总胆固醇和低密度脂蛋白 (LDL)-胆固醇水平^[11]。

在日本的一项随机双盲试验中, 134 例病人给予吡格列酮 30 mg/d ($n = 68$) 或安慰剂 ($n = 66$) 治疗 12 周, 所有病人都继续进行饮食控制和运动疗法。治疗前平均 HbA_{1c} 和 FBG 值分别为 9.3% 和 10.2 mmol/L。经过 12 周的治疗, 吡格列酮治疗组平均 HbA_{1c} 水平较基线下降了 1.08%, FBG 较基线下降了 1.6 mmol/L。安慰剂组, HbA_{1c} 水平不变, FBG 增加了 0.3 mmol/L。两参数变化的差值组间比较有显著性 ($P \leq 0.01$)。

在上述的研究中经过 12 周治疗, 吡格列酮组和安慰剂组空腹甘油三酯、总胆固醇和游离脂肪酸水平变化组间比较无统计学意义。但吡格列酮治疗组平均 HDL-胆固醇的升高高于安慰剂组。

尽管尚未进行噻唑烷二酮类药物的对照研究, 但是对 3 个药物连续治疗的初步对比研究发现, 吡格列酮 45 mg/d ($n = 30$)、罗格列酮 8 mg/d ($n = 35$) 和曲格列酮 600 mg/d ($n = 35$) 治疗 2-4 个月, 具有相似的降低 HbA_{1c} 的效果^[12]。

三种药物中, 治疗 2 至 4 个月后吡格列酮对血脂的改善最有益。平均 HDL-胆固醇水平吡格列酮组上升为 12.8%, 曲格列酮组升高 3.2%, 罗格列酮组升高为 1.1%。平均 LDL-胆固醇水平吡格列酮组下降 1.1%, 而曲格列酮组升高 6.6%, 罗格列酮组升高 11.2%。平均甘油三酯水平吡格列酮组下降 10.1%, 而曲格列酮组升高 2.2%, 罗格列酮组升高 27%^[12]。

与二甲双胍联用

在一个共有 328 例病人参加的双盲临床试验中, 吡格列酮 30 mg/d 与二甲双胍联用 16 周可显著降低 HbA_{1c} 和 FBG 水平 ($P \leq 0.05$)^[13]。经二甲双胍与安慰剂联用组校正后 HbA_{1c} 和 FBG 分别下降了 0.83% 和 2.1 mmol/L。

在以上研究中, 吡格列酮与二甲双胍联用使平均空腹甘油三酯水平显著降低, 平均 HDL-胆固醇水平显著升高 (与二甲双胍联用安慰剂组相比, $P \leq 0.05$)。联用吡格列酮对空腹总胆固醇和 LDL-胆固醇水平无统计学意义的影响。

与一磺脲类联用

在一双盲研究中, 560 例应用磺脲类药物控制不佳的 2 型糖尿病患者联用吡格列酮 15 mg/d、30 mg/d 或安慰剂治疗 16 周。联用吡格列酮 15 mg/d、30 mg/d 可显著降低 (与磺脲联用安慰剂相比, $P \leq 0.05$) HbA_{1c} (分别为 0.9% 和 1.3%) 和 FBG (分别为 2.2 和 3.2 mmol/L)^[14]。

在以上研究中, 吡格列酮 30 mg/d 与磺脲类联合治疗能显著降低 ($P \leq 0.05$) 平均空腹甘油三酯水平。吡格列酮两种剂量均能显著升高空腹 HDL-胆固醇水平。与安慰剂组相比, 联用吡格列酮后平均总胆固醇或 LDL-胆固醇水平均无显著变化。试验中磺脲的剂量和名称均未报道, 但是 72% 的病人日服药剂量 $\geq 50\%$ 最大日推荐剂量^[14]。

与磺脲类和双胍类联用

在中国进行的一有 283 例病人参加的双盲研究中,吡格列酮 30 mg/d 与磺脲类和双胍类联用可显著降低 HbA_{1c} 和 FBG(分别为 0.7%和 1.1 mmol/L),并显著降低患者空腹胰岛素^[15]。

与胰岛素联用

在一有 566 例病人参加的双盲研究中,吡格列酮 15 或 30 mg/d 与胰岛素联用可显著(与安慰剂组相比, P ≤ 0.05)降低 HbA_{1c}(分别为 0.73 和 1%)和 FBG(分别为 1.9 和 2.7 mmol/L)^[16]。在随机入组时,所有病人都接受胰岛素 ≥ 30 单位/d,50%病人接受胰岛素 ≥ 60.5 单位/d。吡格列酮 30 mg/d 组,16%的病人胰岛素用量减少 25%以上。

与伏格列波糖联用

在日本进行的一个非对照研究中,42 例应用 α-糖苷酶抑制剂伏格列波糖(联用或不联用磺脲类)控制不佳的 2 型糖尿病人联用吡格列酮^[17]。所有病人 FBG 基线水平平均高于 8.3 mmol/L,16 例病人单独应用伏格列波糖,36 例为伏格列波糖与一磺脲类联用。在 12 周的研究中,除一例外,所有病人都为早餐前服用吡格列酮 30 mg,一天一次。1 例病人在试验前服用伏格列波糖的同时即已接受吡格列酮 15 mg/d 的治疗。

在 12 周时,平均 FBG 水平从基线下降 19.2%,平均 HbA_{1c} 水平呈线性下降,从 9.7%降为 8.2%,均具有统计学意义。12 周的吡格列酮治疗,与基线相比,血清游离脂肪酸、甘油三酯水平降低,HDL-胆固醇水平升高,具有统计学意义^[17]。

4 耐受性

美国随机、安慰剂对照临床试验的所有数据(606 病人)表明:发生率大于 5%的不良事件为上呼吸道感染、头痛、鼻窦炎、肌痛、牙病、糖尿病加重、咽炎,这些不良事件与药物是否有关尚不清楚^[9]。

总体上,吡格列酮联用治疗与已报道的单药治疗的不良事件类型相似^[9]。

在临床研究中,吡格列酮与磺脲类或胰岛素联用可出现轻至中度低血糖。所有资料均显示,吡格列酮与磺脲类联用低血糖发生率为 2%,安慰剂与磺脲类联用低血糖发生率为 1%。安慰剂与胰岛素合用低血糖发生率为 5%,吡格列酮 15 mg/d 与胰岛素合用组低血糖发生为 8%,吡格列酮 30 mg/d 与胰岛素合用低血糖发生率为 15%^[9]。

在美国进行的临床试验中,吡格列酮组较安慰剂组水肿发生率增加^[9]。单药治疗时,水肿发生率为 4.8%,安慰剂组为 1.2%。吡格列酮与胰岛素合用组水肿发生率比安慰剂组高 8%^[9]。

在美国安慰剂对照临床研究中,1526 例病人给予吡格列酮治疗,共有 4 例病人血清 ALT 水平升高(≥ 3 倍正常上限)(发生率为 0.26%)^[9]。793 例安慰剂治疗的病人中有 2 例血清 ALT 水平升高(0.25%)。在美国临床试验中,由于肝功异常而退出试验的发生率低于 0.12%。

在美国临床试验中,服用吡格列酮,仅有 7 例病人血清肌酐磷酸激酶水平超过正常上限 10 倍,均自行恢复正常^[9],没有 1 例病人因此酶升高而退出,无并发症发生。

在临床研究中,老年人和年轻人在吡格列酮的疗效和耐受性方面无明显差异。年龄 65 岁及以上的病人对吡格列酮具有很好的耐受性^[9]。目前尚缺乏孕妇、哺乳期妇女及儿童应用吡格列酮的资料。

5 吡格列酮目前状况

吡格列酮是一种口服的具胰岛素增敏作用的噻唑烷二酮类抗糖尿病药物。临床研究结果表明 2 型糖尿病人应用吡格列酮,无论单药还是联用治疗均能有效降低血糖、改善血脂,具有很好的耐受性。

参考文献

- 1 Saltiel AR, Olefsky JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II Diabetes. *Diabetes* 1996 Dec;45:1661.
- 2 Lehmann JM, Moore L, Smith-Oliver TA, et al. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPARγ). *J Biol Chem* 1995 June 2;270(22):12953.
- 3 Strobel A, Siquier K, Zilberfarb V, et al. Effect of thiazolidinediones on expression of UCP2 and adipocyte markers in human PZ2 adipocytes. *Diabetologia* 1999 May;42:527.
- 4 Kermniz J W, Elson DF, Roecker EB, et al. Pioglitazone increases insulin sensitivity, reduces blood glucose, insulin, and lipid levels, and lowers blood pressure in obese, insulin-resistant Rhesus monkeys. *Diabetes* 1994 Feb;43:204.
- 5 Kawamori R, Matsuhisa M, Kinoshita J. Pioglitazone enhances splanchnic glucose uptake as well as peripheral glucose uptake in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1998 Jul;41:35.
- 6 Sato J, Arai K, Inamura T, et al. Effect of pioglitazone on atherosclerosis. *Diabetologia* 1997 Jun;40 Suppl.1:A433.
- 7 Suzuki M, Odaka H, Ikeda H. Pioglitazone, a new hypoglycemic agent, retards the development of diabetic nephropathy in Wistar fatty rats. 15th International Diabetes Federation Congress 1994 NOV: Kobe, Japan, 421.
- 8 Ogiwara T, Mikami H, Azuma J, et al. The pharmacokinetics of AD-4833 in elderly subjects. *Rinsho to Kenkyu* 1997 May;74(5):1307.
- 9 北京大洋药业有限公司资料。
- 10 Crinjn- Kortboyer J, Eckland D. Pioglitazone has low potential for drug interactions. *Diabetologia* 1999 Aug;42 SUPPL.1:A228.
- 11 Schneider R, Lessem J, Lekich R. Pioglitazone is effective in the treatment of patient with Type 2 diabetes. *Diabetes* 1999 May;48 Suppl.1:A109.
- 12 King AB. A comparison in a coinical setting of the efficacy and side effects of three Thiazolidinediones. *Diabetes Care* 2000 Apr;23(4):557.
- 13 Egan J, Rubin C, Mathisen A. Combination therapy with pioglitazone and metformin in Patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999

May ;48 Suppl .1 :A117 .

- 14 Schneider R, Egan J, Houser V. Combination therapy with pioglitazone and sulfonylurea in patients with type 2 diabetes . Diabetes 1999 May ,48 Suppl .1 :A106 .
- 15 潘长玉、高妍、高鑫等.多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照评价盐酸吡格列酮治疗 2 型糖尿病的有效性和安全性的临床研究.中华内科杂志 2002 ,(6) .
- 16 Rubin C, Egan J, Schneider R. Combination therapy with piogli-

tazone and insulin in patients With type 2 Diabetes . Diabetes 1999 May ,48 Suppl .1 :A110 .

- 17 Kaneko T, Suzuki A, Inoue T, et al. Clinical evaluation of an insulin sensitivity enhancer, AD-4833, in combination with voglibose in patients with non-insulin-dependent diabetes Mellitus - a double-blind phase III study . Rinsho to Kenkyu 1997 ; 74(6) : 1540 .

收稿日期 :2002 - 02 - 06