

PPAR α / γ 双激动剂与糖尿病患者心血管并发症

张步春 徐亚伟

【摘要】 2 型糖尿病的发生与肥胖、胰岛素抵抗和心血管事件风险密切相关。过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPARs) 激动剂具有降血脂、改善胰岛素抵抗、抗炎、抗动脉粥样硬化等作用。因此,发现和优化 PPARs 单一或双重激动剂将成为 2 型糖尿病并发症预防和治疗的重要方向。该文就 PPAR α 和 PPAR γ 及其双激动剂与糖尿病患者心血管并发症的相关药物临床研究情况进行概括介绍。

【关键词】 过氧化物酶体增殖物激活受体;2 型糖尿病;心血管疾病;临床研究

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2012.04.010

近些年来随着与腹型肥胖和 2 型糖尿病相关的动脉粥样硬化性心血管疾病的迅速增长,以及心血管事件的发生,2 型糖尿病已被列为冠心病的等危症^[1]。临床试验结果尽管已经证实降低低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 和控制血压有益,但许多额外危险因素仍会增加残余心血管事件风险。因此,需要不断开发新的治疗药物,以减少残余心血管事件风险。

过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPARs) 是核受体超家族中的一类配体依赖的核转录因子,研究显示,其两个重要的亚型 PPAR α 和 PPAR γ 配体激动剂不仅可以改善包括糖尿病、高血压和肥胖等在内的胰岛素抵抗综合征 (IR),而且还可以通过直接作用血管壁减缓动脉粥样硬化的进程。本文就 PPAR α 和 PPAR γ 及其双激动剂与糖尿病患者心血管并发症的相关药物临床研究情况进行概括介绍。

1 PPARs 的代谢调节作用

PPARs 家族共有 3 个主要成员: PPAR α 、PPAR γ 和 PPAR δ ^[2]。PPAR α 主要分布于肝、肾、心脏、小肠以及棕色脂肪组织中;其调控的基因转录涉及脂质吸收、代谢和稳态平衡。PPAR α 激活可降低极低密度脂蛋白 (VLDL),升高载脂蛋白 A-I (ApoA-I) 和高密度脂蛋白 (HDL) 水平,促进细胞胆固醇流出及体内胆固醇逆转运,抑制氧化应激和炎症反应^[3,4]。PPAR γ 在白色脂肪组织中高表达,

大肠及一些免疫细胞和器官次之,骨骼肌、心肌和肝脏中也有少量表达^[5]。其调控的基因转录在脂肪细胞分化、能量代谢和胰岛素敏感性方面发挥作用。PPAR γ 除了抗炎,尚有增强组织对胰岛素敏感性和增强葡萄糖、脂联素和脂肪酸的摄取等作用^[6]。PPAR δ 机制研究较少,可能是脂肪酸氧化和免疫调节剂。

2 PPAR α 治疗靶点

PPAR α 激动剂主要是维持脂质平衡。其对脂蛋白脂肪酶 (LPL) 的激活可引起脂蛋白重组,引起 VLDL 和三酰甘油水平下降,通过上调 ApoA-I、ApoA-II 和影响细胞胆固醇逆转运升高 HDL^[7]。其额外益处包括重新分布 LDL 颗粒,由小而密转化为大而轻颗粒;增加肝脏和肌肉脂肪酸氧化和抑制炎症反应作用^[8]。

PPAR α 激动剂贝特类药物,是广谱的全身性脂质调节剂,能够有效降低三酰甘油水平,同时可减少 LDL 和升高 HDL 为主的调脂药物。吉非贝齐在一级和二级预防中可降低心血管事件的危险性,分析显示 HDL 水平适度升高是患者心血管获益的主要因素。非诺贝特是第三代苯氧芳酸衍生物类调血脂药物,也是目前贝特类中使用最多的药物。尽管非诺贝特可以延缓糖尿病患者动脉粥样硬化进程,然而在评估其对心血管事件影响的两项大型临床试验中并没有看到明显益处^[9,10]。一项纳入所有贝特类药物的荟萃分析显示,高三酰甘油血症和低 HDL 患者获益最大^[11]。由于缺乏新增量疗效和安全性等原因,PPAR α 激动剂临床治疗效果一直不理想。

3 PPAR γ 治疗靶点

噻唑烷二酮类药物作为 PPAR γ 激动剂能够增加胰岛素的敏感性,控制血压,降低血液中游离脂肪酸水平,抑制炎症。这类药物也有类似 PPAR α 的激动效应,即降低三酰甘油,提高 HDL 和促使 LDL 颗粒由小而密转化为大而轻颗粒。吡格列酮延缓 2 型糖尿病患者颈动脉内膜中层厚度和冠状动脉粥样硬化进展速度的主要原因是提高了血管壁 HDL 水平^[12,13]。然而在一项大型临床实验中并没有证实患者从吡格列酮中获得更多益处,因为心血管事件只是非显著性减少 10%,鉴于事后分析显示缺血硬终点事件(死亡、心肌梗死、中风)发生率减少 15%和既往发生过心肌梗死高危患者复合心血管终点事件减少 19%这一事实,推测缺乏临床获益原因可能是纳入了部分下肢血运重建患者影响了分析结果,导致偏差^[14]。而另外一项纳入所有吡格列酮临床研究的荟萃分析证实吡格列酮可降低死亡、心肌梗死、中风事件发生^[15]。

虽然罗格列酮被用来改善胰岛素敏感性和控制血糖,但逊于降低血脂水平,对心血管疾病的长期预后影响目前还不太清楚。几项采用颈动脉内膜中层厚度作为评价指标的小型研究显示罗格列酮能够产生有益的影响^[16,17];而采用血管内超声(IVUS)对自身冠状动脉和桥血管的结构特点进行评价显示,罗格列酮对动脉粥样硬化的进展没有产生有益的影响^[18]。一些小样本研究将罗格列酮的代谢作用直接与安慰剂或其他药物比较,汇总分析显示罗格列酮引起高达 1.8 倍的缺血性心血管事件^[19]。一项荟萃分析研究结果表明罗格列酮引起高达 43%的心肌梗死^[20]。目前还没有单独的研究能够强有力地说明罗格列酮对心血管疾病预后的影响。

目前对于罗格列酮的研究结果存在相当大的争议。RECORD 研究随机分配 2220 例患者接受罗格列酮与二甲双胍或磺脲类药物联合治疗,2227 例患者接受磺脲类药物和二甲双胍联合治疗(对照组)^[21]。观察终点为因心血管病住院或心血管死亡的总体风险。平均随访 3.75 年的中期研究结论是:与对照组相比,罗格列酮组心血管住院治疗危险比(HR = 1.11, 95%CI: 0.93~1.32);心肌梗死危险比(HR = 1.23, 95%CI: 0.81~1.86);心衰危险比(HR = 2.15, 95%CI: 1.30~3.57);没有发现服用罗格列酮增加心血管死亡或全因死亡证据。值得

强调的是,由于该研究中期分析数据没有完全纳入预先设定的在规定时间内应得到的数据量,因而还不能完全肯定罗格列酮心脏安全性。该研究的最终报告也显示其主要终点危险比(HR = 0.99, 95%CI: 0.85~1.16);心源性死亡危险比(HR = 0.84, 95%CI: 0.59~1.18);心肌梗死危险比(HR = 1.14, 95%CI: 0.80~1.63);中风危险比(HR = 0.72, 95%CI: 0.49~1.06)。该研究的最终结论为:罗格列酮并没有增加心源性死亡率及住院率,但心衰事件和骨折的发生率增加。维生素 D 干预的噻唑烷二酮类(TZD)评估(TIDE)研究直接比较了罗格列酮与吡格列酮的心血管安全性,结果罗格列酮被暂停并从临床试验中撤回^[22]。

PPAR γ 激动剂在某些方面作用不同甚至相反,第一代的曲格列酮由于严重的肝脏毒性被撤市,吡格列酮对心血管起保护,而罗格列酮有潜在的心血管危害性,其差异可能与对血管壁的作用机制不同有关。在降低血脂水平方面,吡格列酮作用更强,罗格列酮与吡格列酮相比,不能降低三酰甘油水平和升高 HDL 水平,而只能增加 LDL 水平。其他差异表现在这些药物对 PPAR γ 受体亲和力不同,目前尚无单纯的 PPAR γ 激动剂,部分激动剂对 PPAR α 受体也有作用,其中,吡格列酮显示更强的 PPAR α 激活功能,这或许能够解释其有降脂的作用。并也反映了均衡激活 PPAR 受体的重要性。PPAR γ 激动剂不良反应尚有血浆体积膨胀、骨折、黄斑水肿和吡格列酮可能增加膀胱癌发病风险,在应用时应引起更多关注。

4 PPAR α/γ 双重激动剂研究现状

PPAR α/γ 双重激动剂结合了 PPAR α 激动剂的调脂作用和 PPAR γ 激动剂的胰岛素增敏作用以及潜在的抑制炎症反应特点。替赛格列他(tesaglitazar)为第一代 PPAR α/γ 双重激动剂治疗 2 型糖尿病药物,作用相对较弱,需要大剂量使用,因为肾毒性问题导致其临床停止应用。另一 PPAR α/γ 双重激动剂莫格他唑(muraglitazar)具有较好的降血脂作用,三酰甘油水平降低 27%、HDL 水平升高 16%;然而,与罗格列酮类似,汇总分析显示莫格他唑可增加主要心血管事件发生风险^[23],这一结果也限制了其临床应用。

阿格列扎(aleglitazar)是近期新开发的 PPAR α/γ 双重激动剂,在 2 型糖尿病患者中开展的 II 期临床试验显示该药能够带来一系列改善代谢

的益处。SYNCHRONY 研究比较 50~60 μg 阿格列扎和 45 mg 匹格列酮治疗 16 周的效果,结果显示药物剂量依赖性地改善代谢综合征,糖化血红蛋白(HbA1c)降低 0.85%~0.5%、三酰甘油水平降低 29.7%、LDL 水平降低 10%、高敏 C-反应蛋白水平降低 0.14~1.73 mg/L、血压下降 3.1~7.4 mmHg、HDL 水平升高 25.1%等^[24]。这些代谢指标的改善比任何单一应用 PPAR α 和 PPAR γ 激动剂都明显,这些获益是否能减少心血管事件,目前正在 III 期临床试验评估中。

ALECARDIO 研究是在 7000 例 2 型糖尿病合并急性冠脉综合征患者中,对 150 μg 阿格列扎和安慰剂进行比较,患者随访至少 2 年半,明确阿格列扎是否延长心血管死亡、心肌梗死或中风复合终点中任何一项的发生时间^[25]。该研究也将验证阿格列扎安全性和耐受性并观察其是否具有类似 PPAR γ 激动剂的不良反应如体重增加、体液潴留和骨折等。

5 小结

PPARs 激动剂代表了 2 型糖尿病治疗的新策略,即干预心血管不良事件的代谢危险因素。但 PPAR α / γ 双重激动剂临床疗效和安全性仍有待确定,ALECARDIO 研究或许能够为 PPAR α / γ 双重激动剂是否被纳入糖尿病患者常规药物治疗提供进一步的依据。

参 考 文 献

- [1] Plutzky J. Macrovascular effects and safety issues of therapies for type 2 diabetes[J]. Am J Cardiol, 2011, 108(3 Suppl): 25B-32B.
- [2] Adeghate E, Adem A, Hasan MY, et al. Medicinal Chemistry and Actions of Dual and Pan PPAR Modulators[J]. Open Med Chem J, 2011, 5(Suppl 2): 93-98.
- [3] Hiukka A, Maranghi M, Matikainen N, et al. PPARalpha: an emerging therapeutic target in diabetic microvascular damage[J]. Nat Rev Endocrinol, 2010, 6(8): 454-463.
- [4] Nakaya K, Tohyama J, Naik SU, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- α activation promotes macrophage reverse cholesterol transport through a liver X receptor-dependent pathway[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31(6): 1276-1282.
- [5] Bassaganya-Riera J, Song R, Roberts PC, et al. PPAR-gamma activation as an anti-inflammatory therapy for respiratory virus infections[J]. Viral Immunol, 2010, 23(4): 343-352.
- [6] Yew T, Toh SA, Millar JS. Selective peroxisome proliferator-activated receptor- γ modulation to reduce cardiovascular risk in patients with insulin resistance[J]. Recent Pat Cardiovasc Drug Discov, 2012, 7(1): 33-41.
- [7] Taskinen MR, Sullivan DR, Ehnholm C, et al. Relationships of HDL cholesterol, ApoA-I, and ApoA-II with homocysteine and creatinine in patients with type 2 diabetes treated with fenofibrate[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009, 29(6): 950-955.
- [8] Bighetti EJ, Patricio PR, Casquero AC, et al. Ciprofibrate increases cholesteryl ester transfer protein gene expression and the indirect reverse cholesterol transport to the liver[J]. Lipids Health Dis, 2009, 8(11): 50.
- [9] ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus[J]. N Engl J Med, 2010, 362(17): 1563-1574.
- [10] Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial[J]. Lancet, 2005, 366(9500): 1849-1861.
- [11] Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet, 2010, 375(9729): 1875-1884.
- [12] Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial[J]. JAMA, 2006, 296(21): 2572-2581.
- [13] Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial[J]. JAMA, 2008, 299(13): 1561-1573.
- [14] Wilcox R, Kupfer S, Erdmann E, et al. Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: results from PROspective pioglitazone Clinical Trial In macro Vascular Events (PROactive 10)[J]. Am Heart J, 2008, 155(4): 712-717.
- [15] Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials[J]. JAMA, 2007, 298(10): 1180-1188.
- [16] Lonn EM, Gerstein HC, Sheridan P, et al. Effect of ramipril and of rosiglitazone on carotid intima-media thickness in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: STARR (STudy of Atherosclerosis with Ramipril and Rosiglitazone)[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53(22): 2028-2035.
- [17] Yee MS, Pavitt DV, Dhanjil S, et al. The effects of rosiglitazone on atherosclerotic progression in patients with Type 2 diabetes at high cardiovascular risk[J]. Diabet Med, 2010, 27(12): 1392-1400.
- [18] Gerstein HC, Ratner RE, Cannon CP, et al. Effect of rosiglitazone on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the assessment on the prevention of progression by

- rosiglitazone on atherosclerosis in diabetes patients with cardiovascular history trial[J]. *Circulation*, 2010, 121(10): 1176-1187.
- [19] Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality[J]. *Arch Intern Med*, 2010, 170(14): 1191-1201.
- [20] Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(24): 2457-2471.
- [21] 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[J]. *Lancet*, 2009, 373(9681): 2125-2135.
- [22] Punthakee Z, Bosch J, Dagenais G, et al. Design, history and results of the Thiazolidinedione Intervention with vitamin D Evaluation (TIDE) randomised controlled trial [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(1): 36-45.
- [23] Fernandez M, Gastaldelli A, Triplitt C, et al. Metabolic effects of muraglitazar in type 2 diabetic subjects[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(10): 893-902.
- [24] Henry RR, Lincoff AM, Mudaliar S, et al. Effect of the dual peroxisome proliferator-activated receptor-alpha/gamma agonist aleglitazar on risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes (SYNCHRONY): a phase II, randomised, dose-ranging study [J]. *Lancet*, 2009, 374(9684): 126-135.
- [25] Cavender MA, Lincoff AM. Therapeutic potential of aleglitazar, a new dual PPAR- α/γ agonist: implications for cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2010, 10(4): 209-216.

(收稿:2012-04-27 修回:2012-05-28)

(本文编辑:金谷英)

(上接第 209 页)

- [18] Prasad A, Gersh BJ, Bertrand ME, et al. Prognostic significance of periprocedural versus spontaneously occurring myocardial infarction after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(5): 477-486.
- [19] Testa L, van Gaal WJ, Biondi Zoccai GG, et al. Myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of troponin elevation applying the new universal definition [J]. *QJM*, 2009, 102(6):369-378.
- [20] Kerr AJ, Broad J, Wells S, et al. Should the first priority in cardiovascular risk management be those with prior cardiovascular disease? [J]. *Heart*, 2009, 95(2):125-129.
- [21] Shotan A, Blondheim DS, Gottlieb S, et al. Comparison of outcome of recurrent versus first ST-segment elevation myocardial infarction (from national Israel surveys 1998 to 2006) [J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107(12):1730-1737.
- [22] Feldman DN, Kim L, Rene AG, et al. Prognostic value of cardiac troponin-I or troponin-T elevation following nonemergent percutaneous coronary intervention: a meta-analysis [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2011, 77(7): 1020-1030.
- [23] Nienhuis MB, Ottervanger JP, Bilo HJ, et al. Prognostic value of troponin after elective percutaneous coronary intervention: A meta-analysis [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2008, 71(3):318-324.

(收稿:2012-02-14 修回:2012-5-29)

(本文编辑:朱 映)

(上接第 212 页)

- [16] Jiang M, Wang B, Wang C, et al. Angiogenesis by transplantation of HIF-1 alpha modified EPCs into ischemic limbs [J]. *Cell Biochem*, 2008, 103(1):321-334.
- [17] Wang F, Xue J, Wang D, et al. Treatment of atherosclerosis by transplantation of bone endothelial progenitor cells over-expressed paraoxonase-1 gene by recombinant adeno-associated virus in rat[J]. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33(11): 1806-1813.
- [18] Kobayashi K, Kondo T, Inoue N, et al. Combination of in vivo angiopoietin-1 gene transfer and autologous bone marrow cell implantation for functional therapeutic angiogenesis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(7):1465-1472.
- [19] Sen S, Merchan J, Dean J, et al. Autologous transplantation of endothelial progenitor cells genetically modified by adeno-associated viral vector delivering insulin-like growth factor-1 gene after myocardial infarction[J]. *Hum Gene Ther*, 2010, 21(10):1327-1334.
- [20] Song MB, Yu XJ, Zhu GX, et al. Transfection of HGF gene enhances endothelial progenitor cell (EPC) function and improves EPC transplant efficiency for balloon-induced arterial injury in hypercholesterolemic rats [J]. *Vascul Pharmacol*, 2009, 51(2-3):205-213.

(收稿:2012-03-02 修回:2012-05-25)

(本文编辑:朱 映)