

肠促胰素类药物治疗糖尿病的潜在风险

陈一文 梁颖慧 王宁

首都医科大学附属北京同仁医院干部医疗科 (北京 100730)

【摘要】 目的: 总结分析肠促胰素类药物治疗糖尿病的潜在风险。**方法:** 收集近来国内外相关报道并进行分析。**结果和结论:** 肠促胰素类药物的血糖控制及减轻体重疗效不劣于其他降糖药物, 且低血糖发生率低, 故其问世以来得到广泛应用。但相关流行病学调查、动物实验及临床研究均提示应用该类药物存在胰腺病变及促进肿瘤发生的潜在风险, 其药物安全性备受关注, 为正确评价药物安全性需进一步完善高质量的临床研究。

【关键词】 肠促胰素类药物; 药物不良反应; 2 型糖尿病

【中图分类号】 R563; R97

【文献标志码】 A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2014.02.006

Potential Risks of Incretin-Based Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus

Chen Yi-wen, Lang Ying-hui, Wang ning. Beijing Tongren hospital affiliated to Capital Medical University, Beijing 100730, China

【Abstract】 Objective: To analyzed potential risks of incretin-based therapy in type 2 diabetes mellitus. **Methods:** we collected and analyzed related publications. **Results and Conclusions:** Drugs based-on incretins are widely used since being launched, for their efficacy in glucose control and weight loss are as good as other hypoglycemic agents, and their prevalence of hypoglycemia are low. However, epidemiology, animal research and clinical studies show that incretin-based therapies potentially increase risks of pancreatic lesions and tumor. So we should pay more attention to the safety of the incretins. Appropriate evaluation relies on high quality clinical trails.

【Keywords】 Incretin-based therapies; Adverse drug reactions; Type 2 Diabetes Mellitus

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 的治疗目标是安全降低血糖, 减少 DM 相关血管并发症及提高患者生活质量。在过去的 25 年里, 许多新型降糖药物相继问世。

近几年, 两种肠促胰素类药物被广泛应用, 分别为胰高血糖素样肽 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂或类似物和二肽基肽酶 4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 抑制剂。2005 年, 第一个 GLP-1 受体激动剂类药物艾塞那肽上市。2006 年, DPP-4 抑制剂西格列汀最先被批准临床应用^[1]。因该类药物低血糖发生率低, 且降糖同时不增加体重, 故以其为基础的 DM 治疗方案得到广泛应用。目前, 大量临床研究已证实, 肠促胰素类药物在血糖

控制及减轻体重方面的疗效普遍优于安慰剂, 不劣于磺脲类、噻唑烷二酮类 (TZDs) 及长效胰岛素^[2]。但是长期应用该类药物的临床获益及安全性尚需进一步探讨。

1 肠促胰素的生理机制及相关药理作用

正常人口服葡萄糖刺激胰岛素的分泌量明显大于静脉给予等量葡萄糖所引起的胰岛素释放, 该现象被称为“肠促胰素效应”, 这是由于进食刺激胃肠道, 使其分泌肠促胰素, 包括 GLP-1 和葡萄糖依赖性促胰岛素释放多肽 (GIP)。GLP-1 是胰高血糖素原衍生的肽类肠道激素, 经食物刺激后由回肠和结肠的 L 细胞分泌入血, 其 N 端区域与 GLP-1 受体 (GLP-1R) 结合发

挥生物学作用。GLP-1R 是 G 蛋白偶联受体, 在人体组织内广泛分布, 如胰岛细胞、胰腺外分泌组织、血管、心脏、肾脏、骨组织和甲状腺组织。GLP-1R 途径是 GLP-1 发挥生物学功能的主要途径。GLP-1 具有促进胰腺 B 细胞增殖、抑制其凋亡, 血糖依赖性地促进胰岛素分泌, 抑制胰高血糖素不恰当分泌, 减少食物摄取, 延缓胃排空等生理作用^[3]。2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者的肠促胰素效应则显著降低。因此, GLP-1 类物质可用于 T2DM 的临床治疗。但天然的 GLP-1 在血循环中半衰期短 ($t_{1/2} \leq 2\text{min}$), 分泌后易被 DPP-4 降解, 不利于临床应用。而 GLP-1 受体激动剂或类似物与人 GLP-1 的氨基酸序列部分同源, 半衰期长, 可作为 GLP-1 的外源性补充; DPP-4 抑制剂则可通过抑制 DPP-4 的活性, 减少 GLP-1 的降解, 从而延长内源性 GLP-1 的半衰期。故肠促胰素类药物主要通过升高机体内 GLP-1 水平发挥药理作用^[1,3]。但同时应关注长期使用 GLP-1 可能引起的相关不良反应。

2 肠促胰素类药物治疗 DM 的潜在风险

胃肠道症状是 GLP-1 受体激动剂或类似物的常见不良反应。GLP-1 具有延迟胃排空的作用, 因而应用 GLP-1 受体激动剂或类似物易发生胃肠道不适, 多表现为恶心、呕吐, 少数出现腹泻, 严重者会引起循环衰竭, 肾功能不全者更易出现^[4-5]。但胃肠道反应多可耐受, 可随用药时间的延长及药物剂量的滴定而逐渐缓解。DPP-4 抑制剂的胃肠道反应则相对较少。尽管 DPP-4/CD26 在人体中分布广泛, 且参与人体免疫反应, 但临床中 DPP-4 抑制剂相关不良事件较轻, 仅有上呼吸道感染、鼻窦炎、泌尿系统感染、头痛等不良反应报道^[6-7]。较肠促胰素类药物的临床获益而言, 其胃肠道不良反应危害较小。但相关流行病学调查、啮齿类动物实验及人类尸检研究均提示该类物质可能引发胰腺改变 (从胰腺炎到胰腺癌前病变)。故进一步评价其药物安全性及获益风险比至关重要。

2.1 胰腺炎

2006 年始, 相继出现有关 DM 患者应用 GLP-1 受体激动剂及 DPP-4 抑制剂发生胰腺炎的病例报告^[4,8]。动物研究发现, 应用艾塞那肽^[9-10]和西格列汀^[11]后可出现胰腺组织学改变和损伤。为证实上述研究, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 开展了以 ZDF (zucker diabetic fatty) 大鼠为模型, 应用艾塞那肽、利拉鲁肽治疗的相关研究, 未发生药物相关胰腺炎 (病理表现为典型胰管腺改变), 但两项实验中胰酶均升高, 且胰腺病理出现腺泡导管化生及灶性导管增生^[12-13]。从理赔数据库及药物处方相关急性胰腺炎报道中提取相关数据进行分析, 结果显示, GLP-1 受体激动剂和 DPP-4 抑制剂的 OR 值约为 1, 提示急性胰腺炎的发生与肠促胰素类药物的应用无明确关系。

2013 年初, 一项纳入 1269 例 DM 患者的病例对照研究显示, 基于 GLP-1 治疗 (西格列汀和艾塞那肽) 的 T2DM 患者发生急性胰腺炎的住院风险增加 2 倍^[14]。肠促胰素类药物的使用安全性引起各方关注, 英国医学杂志 (BMJ) 也开展了该类物质安全性相关调查。德国专家 Nauck^[15]指出, 上述研究对 GLP-1 受体激动剂和 DPP-4 抑制剂的不良反应分别进行统计时, 并未发现显著性意义, 将二者结合分析时急性胰腺炎风险增高; 同时该研究将胃痉挛合并胰酶升高诊为胰腺炎欠严谨, 因原有药物的胃肠道反应也可引起胃痉挛症状。另有研究^[16]显示, 应用利拉鲁肽可出现无症状性胰酶升高。DM 患者更易出现无腹痛的胰酶增高, 且其与胰腺的炎症反应无明确相关, 故将胰酶作为筛查胰腺炎的指标欠准确^[17]。

研究显示, 健康人胰腺炎发生率每年为 0.4~1.5 例/1000 人, T2DM 患者则为每年 1.5~4.5 例/1000 患者, 其急性胰腺炎的发生风险是一般人群 2.8 倍^[18-22], 这可能与 DM 患者更易出现胰腺异常、合并肥胖、胆石症等有关。

Butler 等^[23]认为, 人们所关心的不仅仅是肠促胰素类药物所致的急性胰腺炎发生风险, 此类药物还可导致亚临床胰管增生、腺泡导管

上皮化生，且亚临床胰腺炎的患病比例增高，而这些均是胰腺癌的易患因素。

2.2 胰腺癌

随着肠促胰岛素类药物的应用，胰腺癌病例报告数也逐渐增多，其中应用艾塞那肽有 258 例出现胰腺癌，利拉鲁肽 63 例，西格列汀 6 例，沙格列汀 18 例，利格沙班 1 例^[24]。胰腺外分泌腺慢性改变可导致胰管增生，进而形成癌前病变（如胰腺上皮内肿瘤或胰管腺）^[25]。

动物研究数据表明，应用艾塞那肽致胰腺癌的问题存在争议^[26-27]。有关利拉鲁肽的动物研究观察显示，小鼠、大鼠及灵长类动物应用利拉鲁肽 2 年，且用药剂量为人类的 60 倍时，其胰腺结构无改变^[28]。

近期 Butler 等^[29]对已故 DM 患者进行尸检研究发现，接受肠促胰素类药物（西格列汀 7 例，艾塞那肽 1 例）治疗者与接受其他药物治疗患者相比，其胰腺 β 细胞和 α 细胞显著增生，且 A 细胞可增加潜在肿瘤风险。欧洲医学委员会（European Medicines Agency, EMA）发表声明，认为 Butler 等^[29]研究中没有指出各组年龄、性别、DM 病程差异，存在选择偏倚，故不能因此得出“肠促胰素类药物治疗一定增加胰腺癌发生风险”的结论^[30]。

根据临床疾病发展特点，胰腺肿瘤的病程发展缓慢^[31]。因此应用肠促胰素类药物是否可引发胰腺癌仍需要长期用药观察。

表 1 肠促胰素类药物的长期研究

药物	研究名称	Clinicaltrials.gov 认证号	对照组	预计入选人数	开始时间	预计结束时间
DPP-4 抑制剂						
Alogliptin	EXAMINE	NCT00968708	安慰剂	5 400	2009 年 10 月	2013 年 12 月
Linagliptin	CAROLINA	NCT01243424	格列吡嗪	6 000	2010 年 10 月	2018 年 9 月
西格列汀	TECOS	NCT00790205	安慰剂	14 000	2008 年 12 月	2014 年 12 月
GLP-1 受体激动剂						
Duraglutide	REWIND	NCT01394952	安慰剂	9 622	2011 年 7 月	2019 年 4 月
艾塞那肽	EXSCEL	NCT01144338	安慰剂	9 500	2010 年 6 月	2017 年 3 月
利拉鲁肽	LEADER	NCT01179048	安慰剂	9 340	2010 年 8 月	2016 年 1 月
Lixisenatide	ELIXA	NCT01147250	安慰剂	6 000	2010 年 6 月	2014 年 5 月

注：数据来源：Clinicaltrials.gov

2.3 甲状腺癌

甲状腺滤泡旁细胞（C 细胞）增生是甲状腺髓样癌的潜在癌前病变，有关利拉鲁肽致癌研究的动物实验显示，啮齿类动物（小鼠和大鼠）长期使用利拉鲁肽与其甲状腺 C 细胞增生和肿瘤发生相关。Gier 等^[32]研究发现，人 C 细胞存在 GLP-1 受体表达，C 细胞增生显著者 GLP-1 受体表达丰富。为降低使用 GLP-1 受体激动剂或类似物的 DM 患者罹患甲状腺髓样癌风险，患有多发性内分泌系统腺瘤以及有甲状腺髓样癌家族史的患者禁用利拉鲁肽。Gier 等^[32]同时发现，18% 的乳头状甲状腺癌表达 GLP-1 受体。乳头状甲状腺癌是甲状腺癌的常见类型，占 50% ~ 90%。因此肠促胰素类药物致甲状腺癌的风险更值得人们关注，建议有乳头状甲状腺癌家族史的患者应慎重选用 GLP-1 受体激动剂或类似物。GLP-1 受体表达丰富不能直接证明肠促胰素类药物可诱发甲状腺癌，需要更多针对甲状腺癌的相关性研究以证实。现有研究并未发现应用 DPP-4 抑制剂与甲状腺癌有关^[24]。

3 肠促胰素类药物研究进展

作为新型降糖药物，肠促胰素类药物带给临床很多惊喜和期待，目前针对该类药物的长期临床研究正在进行，见表 1。人们期待高证据水平的临床研究为肠促胰素类药物的使用安全性问题带来新的启示。

4 小结与展望

肠促胰素类药物上市近 8 年, 目前针对该类药物的基础及临床研究诸多, 但现有关于药物安全性的研究证据水平较低, 缺乏大样本随机对照、前瞻性队列研究及高质量的系统评价等证据支持, 因此充分权衡其利弊至关重要。BMJ、EMA 及 FDA 均对肠促胰素类药物安全性进行调查, 尚未发现肠促胰素类药物与胰腺疾病具有明确相关性。但有学者认为, 法律上的无罪推定原则 (即正式确定有罪以前先假定无罪) 不适用于医学中药物安全性问题的解释。进行长期临床观察和高质量的临床试验才能更客观地评价肠促胰素类药物的安全性问题。

【参考文献】

- [1] Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes[J]. *Lancet*, 2006, 368(9548):1696-1705.
- [2] Lovshin JA, Drucker DJ. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2009, 5(5):262-269.
- [3] Salehi M, Aulinger BA, D'Alessio DA. Targeting β -cell mass in type 2 diabetes: promise and limitations of new drugs based on incretins[J]. *Endocr Rev*, 2008, 29 (3):367-379.
- [4] Gale EA. Collateral damage: the conundrum of drug safety[J]. *Diabetologia*, 2009, 52(10):1975-1982.
- [5] Marathe CS, Rayner CK, Jones KL, et al. Effects of GLP-1 and Incretin-Based Therapies on Gastrointestinal Motor Function[J]. *Exp Diabetes Res*, 2011, 2011:279530. doi: 10.1155/2011/279530. Epub 2011 Jun 22
- [6] Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(12): 2638-2643.
- [7] Rosenstock J, Aguilar-Salinas C, Klein E, et al. Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes[J]. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25(10): 2401-2411.
- [8] Nyborg NC, Møllek AM, Madsen LW, et al. The human GLP-1 analog liraglutide and the pancreas: evidence for the absence of structural pancreatic changes in three species[J]. *Diabetes*, 2012, 61(5):1243-1249.
- [9] Nachnani JS, Bulchandani DG, Nookala A, et al. Biochemical and histological effects of exendin-4 (exenatide) on the rat pancreas[J]. *Diabetologia*, 2010, 53(1):153-159.
- [10] Gier B, Matveyenko AV, Kirakossian D, et al. Chronic GLP-1 receptor activation by exendin-4 induces expansion of pancreatic duct glands in rats and accelerates formation of dysplastic lesions and chronic pancreatitis in the Kras(G12D) mouse model[J]. *Diabetes*, 2012, 61(5):1250-1262.
- [11] Matveyenko AV, Dry S, Cox HI, et al. Beneficial endocrine but adverse exocrine effects of sitagliptin in the human islet amyloid polypeptide transgenic rat model of type 2 diabetes: interactions with metformin[J]. *Diabetes*, 2009, 58(7):1604-1615.
- [12] Vrang N, Jelsing J, Simonsen L, et al. The effects of 13 wk of liraglutide treatment on endocrine and exocrine pancreas in male and female ZDF rats: a quantitative and qualitative analysis revealing no evidence of drug-induced pancreatitis[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 303(2):E253-E264.
- [13] Tatarkiewicz K, Belanger P, Gu G, et al. No evidence of drug-induced pancreatitis in rats treated with exenatide for 13 weeks[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(5):417-426.
- [14] Singh S, Chang HY, Richards TM, et al. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study[J]. *JAMA Intern Med*, 2013, 173(7):534-539.
- [15] Nauck MA. A Critical Analysis of the Clinical Use of Incretin-Based: Therapies The benefits by far outweigh the potential risks[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(7):2126-2132.
- [16] Steinberg W, De Vries H, Wadden TA, et al. Longitudinal monitoring of lipase and amylase in adults with type 2 diabetes and obesity: evidence from two phase 3 randomized clinical trials with the oncedaily GLP-1 analog liraglutide[J]. *Gastroenterol*, 2012, 142(Suppl. 1):850-851.
- [17] Steinberg W, Rosenstock J, De Vries H, et al. Elevated serum lipase activity in adults with type 2 diabetes and no gastrointestinal symptoms[J]. *Gastroenterol*, 2012, 142(Suppl. 1):93-94.
- [18] Garg R, Chen W, Pendergrass M. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective observational pharmacy claims analysis[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(11):2349-2354.
- [19] Dore DD, Seeger JD, Arnold Chan K. Use of a claims-based active drug safety surveillance system to assess the risk of acute pancreatitis with exenatide or sitagliptin compared to metformin or glyburide[J]. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25(4):1019-1027.
- [20] Dore DD, Bloomgren GL, Wenten M, et al. A cohort study of acute pancreatitis in relation to exenatide use[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(6):559-566.
- [21] Wenten M, Gaebler JA, Hussein M, et al. Relative risk of acute pancreatitis in initiators of exenatide twice daily compared

- with other anti-diabetic medication: a follow-up study[J]. Diabetic Med, 2012, 29(11): 1412-1418.
- [22] Noel RA, Braun DK, Patterson RE, et al. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 a retrospective cohort study[J]. Diabetes care, 2009, 32(5):834-838.
- [23] Butler PC, Elashoff M, Elashoff R, et al. A Critical Analysis of the Clinical Use of Incretin-Based Therapies: Are the GLP-1 therapies safe?[J]. Diabetes Care, 2013, 36(7):2118-2125.
- [24] Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. [J]Gastroenterology, 2011, 141(1):150-156.
- [25] Vincent A, Herman J, Schulick R, et al. Pancreatic cancer[J]. Lancet, 2011, 378(9791):607-620.
- [26] Nachnani JS, Bulchandani DG, Nookala A, et al. Biochemical and histological effects of exendin-4 (exenatide) on the rat pancreas[J]. Diabetologia, 2010, 53(1):153-159.
- [27] Gier B, Matveyenko AV, Kirakossian D, et al. Chronic GLP-1 receptor activation by exendin-4 induces expansion of pancreatic duct glands in rats and accelerates formation of dysplastic lesions and chronic pancreatitis in the Kras(G12D) mouse model[J]. Diabetes, 2012, 61(5):1250-1262.
- [28] Nyborg NC, Mølk AM, Madsen LW, et al. The human GLP-1 analog liraglutide and the pancreas: evidence for the absence of structural pancreatic changes in three species[J]. Diabetes, 2012, 61(5):1243-1249.
- [29] Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, et al. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors[J]. Diabetes, 2013, 62(7):2595-2604.
- [30] Nainggolan L. EU Agency has no new concerns on incretin diabetes drugs[N/OL]. <http://www.medscape.com/viewarticle/808477>.
- [31] Yachida S, Jones S, Bozic I, et al. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer[J]. Nature, 2010, 467(7319):1114-1117.
- [32] Gier B, Butler PC, Lai CK, et al. Glucagon like peptide-1 receptor expression in the human thyroid gland[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(1):121-131.

多发性骨髓瘤伴浆细胞瘤的诊治进展

吴垠 黄仲夏

首都医科大学附属北京朝阳医院血液科 (北京 100020)

【摘要】 目的: 综述多发性骨髓瘤伴髓外浆细胞瘤的诊治进展。方法: 收集近年国内外发表的相关文章并对多发性骨髓瘤 (MM) 合并髓外浆细胞病 (EMD) 的发病情况、预后及治疗进展进行分析。结果与结论: 根据病例研究 MM 诊断时 EMD 的发生率为 7% ~ 18%, 复发时可达 6% ~ 20%。发生髓外进展的患者预后较差, 生存期短。目前对于 MM 伴髓外病变的治疗没有明确的最佳方案。髓内病变稳定而出现单个髓外浆细胞瘤的患者可行放疗, MM 系统复发并出现髓外病变的患者应行化疗。年轻患者进行大剂量治疗加自体干细胞移植可克服髓外病变带来的不利预后的影响。单药沙利度胺治疗 EMD 无反应, 但与其他药物联合化疗可能有效。可能有效的一线治疗方案为含硼替佐米方案和含来那度胺的联合化疗方案, 如果可能随后进行自体造血干细胞移植 (ASCT)。

【关键词】 髓外浆细胞瘤; 多发性骨髓瘤; 诊治

【中图分类号】 R551.2

【文献标志码】 A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2014.02.007

Diagnose and Treatment of Multiple Myeloma with Extramedullary Plasmacytoma

WU-Yin, HUANG Zhong-xia. Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China.

【Abstract】 **Objective:** To review the research progress of multiple myeloma with extramedullary plasmacytoma in diagnose and treatment. **Methods:** We collected articles related to multiple myeloma