

甲状腺轴的平衡一般需要4~6周,故治疗初期,每4~6周检测甲功,调整L-T<sub>4</sub>剂量,直至达到治疗目标。治疗达标后,需要6~12月复查一次相关激素指标。

甲减替代治疗的目的是为了补充不足的激素,尽可能满足正常需要,在质和量上达到正常生理效应。其理想剂量的判断指标目前多认为:以临床症状基本缓解,T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>在正常范围,TSH浓度降至正常或接近正常低限为宜,推荐目标值为0.5~1.5 mU·L<sup>-1</sup>。但对甲状腺癌术后抑制替代治疗者,抑制肿瘤复发的TSH目标值,低危患者为0.1~0.5 mU·L<sup>-1</sup>,高危患者<0.1 mU·L<sup>-1</sup>。需要结合患者全身情况,在患者能耐受的前提下,尽量使TSH达到目标值。一般来说,甲状腺片的替代剂量90~180 mg·d<sup>-1</sup>,L-T<sub>4</sub>替代剂量100~150 μg·d<sup>-1</sup>。由于每个人对药物的效力及不良反应差异较大,治疗需要个体化,定期监测甲功,调整剂量,尽可能的使治疗效果达到满意。

#### 【参考文献】

- [1] 滕卫平,曾正陪等.中国甲状腺疾病诊治指南,2008,4
- [2] 高燕明,高妍.甲状腺功能减退症的替代治疗及进展.中级医刊,1977,32(8):548
- [3] Saravanan P, Chau WF, Roberts N, et al. Psychological well-

being of patients on thyroxine - a community based study. J Endocrinol, 2000, 164: 327

- [4] Buneveclus R, Kazanavicius G, Zalinkevicius, et al. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. N. Engl J Med, 1999, 340: 424
- [5] Anne Engum, Ttime Bjero, Arnstein Mykletum, et al. An association between depression, anxiety and thyroid function - a clinical factor or an artefact? Acta Psychiatr Scand, 2002, 106: 27
- [6] Gessekloo J, van Exel E, de Craen AJ, et al. Thy - rioid status, disability and cognitive function, and survival in old age. JAMA, 2004, 292: 2591
- [7] Mandel SJ, Spencer CA, Hollowell JG. . Are detection and treatment of thyroid insufficiency in pregnancy feasible? Thyroid, 2005, 15: 44
- [8] Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol, 2005, 105 (2): 239
- [9] Slawik M, Klawitter B, Meiser E, et al. Thyroid hormone replacement for central hypothyroidism: A randomized control trail comparing tow doses of thyroxine with a combination of T4 and triiodothyronine. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92 (11): 4115-4122
- [10] Kumeda Y, Inaba M, Tahara H, et al. Persisten increase in bone turnover in Graves' patients with subclinical hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85: 4157
- [11] Watsky JC, Koeniger MA. Prewalence of iatrogenic hyperthyroidism in a community hospital. J Am Board Fam Pract, 1998, 11: 175

文章编号: 1672-3384(2009)-01-0014-05

## 糖尿病视网膜病变的内科药物治疗进展

【作者】 杨金奎

首都医科大学附属北京同仁医院内分泌科 (北京 100730)

【中图分类号】 R774.13

【文献标识码】 B

控制血糖,控制血压,使血糖长期保持达标,血压<130/80mmHg。大型的前瞻性随机研究证实,以达到接近正常血糖水平为目标的糖尿病强化治疗,可以防止和(或)延迟糖尿病视网膜病变的发生。高血压已被确认是发生黄斑水肿的危

险因素,与增殖期视网膜病变的出现相关。试验证实,降低血压可以延缓视网膜病变的发展。其他药物治疗,如PKC-β抑制剂、晚期糖基化终末产物抑制剂、噻唑烷二酮类、生长抑素类似物、改善血液微循环、血流变的药物如胰激肽原酶(怡

开)、羟苯磺酸钙(导升明)、活血化淤中药、降脂药和抗炎药对糖尿病视网膜病变的治疗作用也起到一定作用。

### 1 PKC- $\beta$ 抑制剂

PKC- $\beta$  抑制剂糖尿病视网膜病变研究(PKC-DRS)和 PKC- $\beta$  抑制剂糖尿病黄斑水肿研究(PKC-DMES)在1998年启动。PKC-DRS入选252个病人,并将其分为4组安慰剂对照组,在3~4年的观察期间,验证口服3种不同剂量的 Ruboxistaurin 是否能延迟严重非增生型视网膜病变的进展。一级终点事件是ETDRS等级所描述的三级或更高级的视网膜病变进展,或是广泛光凝术治疗。二级终点事件是视力减退和用试验药物治疗而降低了光凝术治疗的需要。在试验人群中,Ruboxistaurin 对视网膜病变进展或是广泛视网膜光凝术的应用并没有明显的影响。然而,它对中度视力减退有较好的作用趋势,并认为值得进一步研究<sup>[1]</sup>。

PKC-DMES包括686个病人,也将其分为4组安慰剂对照组,用来研究在30~52个多月期间,PKC- $\beta$  抑制剂治疗能否延迟病人黄斑水肿的进展,这些患者的黄斑水肿未波及黄斑中心,但伴有轻至中度的非增生型视网膜病变。此项研究的初步结论说明,与十多年前ETDRS研究中光凝术组对黄斑中心水肿进展率的延缓作用非常接近。一个亚组分析指出,与安慰剂相比,使用大剂量 PKC- $\beta$  抑制剂可以延缓糖尿病黄斑水肿的进展<sup>[2]</sup>。

也有试验证实视网膜周细胞的选择性丢失是糖尿病视网膜病变的早期组织病理学特点。糖尿病视网膜病变的各种结构功能异常都是周细胞丧失的结果。有作者假设,PKC- $\beta$  抑制剂对糖尿病视网膜病变有害,因为 PKC- $\beta$  抑制剂增加了高血糖对视网膜周细胞的促凋亡作用。

### 2 晚期糖基化终末产物抑制剂

高血糖导致蛋白质中各种氨基酸的非酶催化的糖基化反应,产生了一类不可逆产物,称为晚期糖基化终末产物(AGEs)。AGEs的形成和积聚

极大地加速了糖尿病视网膜病变的进展,而且这些产物与周细胞丧失的致病机制有关,因此 AGEs 抑制剂有可能是一项很有希望的治疗策略。

高蛋白高脂肪以及其他高热量食物是 AGEs 的丰富来源,因此低脂素食饮食可能是降低 AGEs 介导的糖尿病并发症的一个方法。AGEs 在糖尿病并发症中的潜在重要性已在动物模型中得以体现,此实验证实用结构上完全不相关的两种 AGEs 抑制剂(氨基胍和 OPB9195)可以部分阻断糖尿病视网膜、肾和神经微血管病变的结构和功能上改变的产生。维生素 B<sub>6</sub>,一种 AGEs 抑制剂,在实验性糖尿病中可以成功地抵御视网膜血管损伤而起到保护作用。动物模型和初步的临床实验研究同样也证实了 AGEs 抑制剂匹马吉定(pimagedine)和交联阻断剂 ALT711 可以降低高级糖基化的病理影响程度。目前可以用于抑制糖尿病患者 AGEs 生成或限制其病理影响的药物越来越多<sup>[3]</sup>。

### 3 噻唑烷二酮类

有学者用氧诱导的小鼠视网膜病变验证了两种不同的噻唑烷二酮类药物对体内外血管内皮生长因子(VEGF)诱导的血管生成反应的影响。体外视网膜内皮细胞的增生是通过玻璃体内注射 VEGF 来诱导的。两种不同的噻唑烷二酮类明显地抑制了 VEGF 诱导的视网膜内皮细胞的迁移,并且有明确的剂量-效应反应。在小鼠体内模型,玻璃体内注射罗格列酮和曲格列酮可以抑制视网膜新生血管的形成,并且同样有剂量-反应效应。对人类视网膜病变,临床试验结果并没有提供可行的潜在有益作用。

### 4 降脂药

糖尿病患者通常伴有血脂异常,特别是2型糖尿病。伴视力减退的黄斑水肿的一个重要临床特点是含有脂蛋白的硬性渗出物,这正是慢性水肿的体征。早期研究证实降脂药对改变白蛋白渗出率有明显益处,但是血脂异常对糖尿病视网膜病变进展的影响仍有争议。

在欧洲一项对1型糖尿病的横断面研究显示,

高水平的甘油三酯与视网膜病变的严重性有关联,而且在EURODIABPCS纵断面研究中,甘油三酯被看作是新发生的视网膜病变的高危因子,但对黄斑水肿的影响没有专门的研究。

目前,一些临床试验正在验证他汀类药物的作用。Aspen试验对2型糖尿病患者研究阿伐他汀对心血管事件的影响。此项试验主要是关注心血管终点事件,但也调查对眼睛终点事件的影响<sup>[4]</sup>。

## 5. 生长抑素类似物

小规模临床试验表明垂体切除能改善糖尿病视网膜病变,治疗效果与生长激素水平有关。但是垂体切除的严重不良反应阻止了这项治疗的推广。生长激素可能是糖尿病视网膜病变(PDR)的一种生长因子,对青春期视网膜病变进展的临床观察证实了生长激素的重要性。而且事实证明生长激素缺乏的侏儒几乎没有严重的视网膜病变。

近期的一个先导研究,对增生前期或早期增生型视网膜病变患者,生长抑素类似物奥曲肽能够阻止视网膜病变的进展,并延迟用广泛视网膜光凝术治疗的需要。将23个病人随机分成两组,一组使用最大耐受量生长抑素类似物奥曲肽,另一组使用常规治疗。经过15个月多的观察阶段,对照组24只眼中有9只眼需用激光治疗高危PDR,与此相比,奥曲肽治疗组22只眼中只有1只需激光治疗,但由于数量太少,此项试验没有达到统计学意义。此外,在试验阶段,用奥曲肽治疗的病人其血糖控制得到了明显改善。因此需要大规模的临床试验来证实生长抑素类似物对视网膜病变进展的效果,长效奥曲肽制剂研究结果还需等待。

## 6. 皮质醇类

有报道玻璃体内注射氟羟泼尼松龙(triamcinolone)对黄斑水肿的有益作用。在6个月随访中,除单眼的白内障形成外,未有其他副作用的报道。这种需有创操作的治疗在视网膜病变的进展期可能是很重要的,但需要大量有意义的对照试验来证实,并应限于那些其他治疗方案不能起效者。VEGF是

导致糖尿病视网膜病变不利结果的致病机制之一,注射氟羟泼尼松龙能使VEGF减少到接近无法测出的水平,同时能消除弥漫性黄斑水肿,并使活跃的新生血管衰退,从而认为氟羟泼尼松龙可以通过抑制VEGF发挥其有效作用<sup>[5]</sup>。

## 改善微循环类药物

### 7.1 羟苯磺酸钙

化学名为“2,5-二羟基磺酸钙”,商品名为导升明(Doxium),是我国较早引入治疗糖尿病视网膜病变的药物,北京协和医院张承芬教授和浙江医科大学附属医院王竞教授作了临床观察,认为具有一定的效果。我国生产的同类产品多贝斯,经西安多家医院临床观察,具有相同效果。它能降低血液的高粘滞性,增强红细胞的柔韧性,降低红细胞的高聚性;能抑制血小板聚集因子的合成和释放,抑制二磷酸腺苷引发的血栓形成;能减轻或阻止视网膜微血管的渗漏,减少血管活性物质的合成,从而抑制血管活性物质的作用,预防血管内皮细胞收缩和间隙形成,阻止微血管基底膜增厚。其确切的作用机制还不清楚。北京协和医院观察36例,分为治疗组和对照组,结果是在稳定视力,改善视野及造影下眼底病变改善上,治疗组优于对照组。在提高视力上,两组无显著差异。浙江医科大学也分治疗组32例和对照组26例进行观察3个月,结果是眼底病变明显改善上,在治疗组为90.6%,而对照组为57.5%。在降低血液黏度和纤维蛋白原上,两组有显著差异。羟苯磺酸钙口服量为每次500mg,每日2~3次,3个月为1疗程,亦可长期服用,特别是早期糖尿病视网膜病变患者,对晚期眼底病变则效果较差。少数患者服药后有胃肠道不适,并不影响继续服用,可自行缓解,偶有皮肤过敏反应如瘙痒等。

### 7.2 迪拉雷 100

又名递法明(difarel 100),此药从欧洲野生越桔的提取物花青素苷加入 $\beta$ 胡萝卜素组成。此药能保护血管,降低血管通透性,增加血管壁抗力,具有抗氧化作用,特别有助于视紫红质的再

生过程,提高暗适应能力。因此除应用于早期糖尿病视网膜病变的患者外,希望提高暗适应患者如近视眼,亦可服用。法国夜航飞行员曾服用过此药,并作了相关研究。北京医科大学附属第三医院张惠蓉教授等和北京同仁医院王光璐教授等共同观察非增生性糖尿病视网膜病变 50 例(100 只眼)6 个月,观察 3 个方面:①毛细血管抗力方面:治疗后抗力增加者 30 例,占 60%,不变者 14 例占 28%,降低者 6 例占 12%;②眼底和荧光素造影复查:糖尿病视网膜病变好转者 8 例占 8.2%,不变和减少者 78 只眼占 79.6%,恶化者 12 只眼占 12.2%;③视力方面:改善者 14 例占 28%,不变者 30 例占 60%,下降者 6 例占 12%。此药为天然植物提取物,非人工合成,尚未见副作用报道,已在临床应用。

### 7.3 银杏提取物

主要为银杏黄酮苷等,具有保护血管,舒张软化血管,改善微循环,调节血脂等作用。近年来才应用于临床。广州中山医大中山眼科中心于强教授等曾应用银杏提取物观察糖尿病视网膜病变患者及光凝前后,认为此药可减少光凝对视网膜的损害,保护视功能。由于此药应用历史短,尚需积累更多病例、观察更长时间,以作出临床的评价。

### 7.4 胰激肽原酶

胰激肽原酶曾称胰激肽释放酶,属于丝氨酸蛋白酶类,在生物体内以酶原形式存在。它能使激肽原降解成激肽,激肽作用于血管的平滑肌,使小血管和毛细血管扩张,增加毛细血管血流量;它还能激活纤溶酶,降低血黏度,并促使血管内皮细胞产生前列腺环素,抑制血小板聚集,以预防血栓形成;能激活磷酸酯酶  $A_2$ ,促使肾髓质分泌前列腺素  $E_2$ ;能降低外周血管的阻力,促进水钠排泄,具有较温和的降血压作用;同时能减少心肌耗氧,改善左心室舒张功能,防止心肌产生缺血缺氧性损伤。目前,胰激肽原酶已成为国内预防和治疗早期糖尿病视网膜病变的常规用药之一,但至

今还没有确切的临床试验证据证明其疗效。

也有用阿司匹林及噻氯匹定(抵克立得)用于预防和治疗早期糖尿病视网膜病变的报道,但疗效均不确切。

### 7.5 转酮醇酶激活剂

该类药物可以激活转酮醇酶,使因糖酵解途径受到抑制而增多的中间代谢产物 3-磷酸甘油醛和 6-磷酸果糖转变为 5-磷酸果糖和其他糖。此酶需要硫胺素作为辅助因子,Brownlee 等发现单用硫胺素仅能使动脉内皮细胞的转酮醇酶激活 25%,而硫胺素的衍生物苯磷硫胺能激活 250%。进一步研究,用苯磷硫胺治疗糖尿病小鼠 9 个月,发现可以全面抑制己糖胺通路的激活。研究发现,应用苯磷硫胺可预防人类非增殖性视网膜病变及实验性视网膜病变的主要结构损伤“无细胞毛细血管”的发生。苯磷硫胺作为非处方药及糖尿病患者预防和早期治疗的辅助用药已在德国及许多东欧国家上市使用多年,目前还没有在我国上市<sup>[6]</sup>。

### 7.6 抗氧化剂

大量的过氧化物本身就能抑制内皮细胞的关键酶,其中两种重要的酶是内皮型一氧化氮合酶和前列腺素合酶。这两种酶在糖尿病患者和动物中都受到抑制。用右旋- $\alpha$ -硫辛酸治疗 Wistar 大鼠实验性糖尿病视网膜病变 30 周后发现,糖尿病大鼠组无细胞毛细血管的数量比无糖尿病组明显增加。用  $60\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  右旋- $\alpha$ -硫辛酸治疗后可减少 88%。右旋- $\alpha$ -硫辛酸治疗能使视网膜氧化应激减轻、NF- $\kappa$ B 活性及血管紧张素转换酶抑制剂表达正常、使血管内皮生长因子减少 43%。

### 7.7 其他

一项替尼西坦对早期糖尿病视网膜病变作用的研究,将链脲佐菌素所致的糖尿病鼠分为无治疗组和用替尼西坦  $50\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  治疗组。结果发现,替尼西坦不影响糖尿病动物的血糖控制和体重。36 周后,未治疗的糖尿病大鼠无细胞毛细血管升高 3.7 倍,用替尼西坦治疗后则能降低 70%,但不影响周细胞的减少。在体外,替尼西坦在低

剂量能抑制内皮细胞增殖,在较高剂量时才诱导细胞凋亡。另外,较低剂量就能促进牛的视网膜毛细血管形成。长期用血管紧张素转换酶抑制剂和铁螯合剂的复合物治疗能抑制无细胞毛细血管的生成,但不影响周细胞。这种复合物对内皮细胞的功能具有剂量依赖作用<sup>[7]</sup>。

## 【参考文献】

- [1] The PKC - DRS Study Group. The effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy: initial results of the Protein Kinase C beta Inhibitor Diabetic Retinopathy Study (PKC - DRS) multicenter randomized clinical trial. *Diabetes*, 2005, 54: 2188-2197
- [2] PKC - DMES Study Group. Effect of ruboxistaurin in patients with diabetic macular edema: thirty - month results of the randomized PKC - DMES clinical trial. *Arch Ophthalmol*, 2007, 125: 318-324
- [3] Cameron NE, Gibson TM, Nangle MR, et al. Inhibitors of ad-

vanced glycation end product formation and neurovascular dysfunction in experimental diabetes. *Ann N Y Acad Sci*, 2005, 1043: 784-792

- [4] Knopp RH, d'Emden M, Smilde JC, et al. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non - insulin - dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care*, 2006, 29 (7): 1478-1485
- [5] Kumar V, Ghosh B, Raina UK, et al. Comparative therapy evaluation of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide on persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 2008, 146 (6): 974
- [6] Du X, Edelstein D, Brownlee M. Oral benfotiamine plus alpha - lipoic acid normalises complication - causing pathways in type 1 diabetes. *Diabetologia*, 2008, 51: 1930-1932
- [7] Hoffmann J, Alt A, Lin J, et al. Tenilsetam prevents early diabetic retinopathy without correcting pericyte loss. *Thromb Haemost*, 2006, 95: 689-695

文章编号: 1672 - 3384 (2009) - 01 - 0018 - 06

## 二甲双胍临床治疗进展<sup>①</sup>

【作者】 陈敏 庄晓明<sup>②</sup>

首都医科大学附属复兴医院内分泌科 (北京 100038)

【中图分类号】 R977.15

【文献标识码】 B

二甲双胍是双胍类药物的代表药物,在临床应用已有 50 余年历史,随着临床上的广泛应用以及一些大型循证医学试验结果的公布,二甲双胍在糖尿病治疗中的作用得到了充分的肯定。目前美国糖尿病学会 (ADA) / 欧洲糖尿病学会 (EASD) 以及中国糖尿病指南均将二甲双胍作为 2 型糖尿病治疗的一线用药。

### 1 二甲双胍的降糖机制

二甲双胍降糖机制主要是通过抑制葡萄糖的生成与肝糖的输出,控制空腹血糖;抑制肠道对

葡萄糖的吸收,降低餐后血糖,且可使体重减轻;抑制脂肪组织分解,降低非酯化脂肪酸水平,减少其对  $\beta$  细胞的脂毒性,改善胰岛素抵抗;增加肌肉内葡萄糖的无氧酵解,提高周围组织对胰岛素的敏感性;增强胰岛素与外周组织胰岛素受体结合,改善外周组织对葡萄糖的摄取和利用。

### 2 二甲双胍降糖作用的量 - 效关系

#### 2.1 二甲双胍的降糖效果与剂量相关

英国前瞻性糖尿病研究 (UKPDS) 中患者二甲双胍 (格华止) 的使用剂量为  $850 \sim 2550 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ,

① 资助项目:北京市优秀人才培养专项经费 (编号 20042D0900714);西城区科技创新项目 (编号 2005051)

② 通讯作者:庄晓明, E-mail: zhuangxiaoming@yahoo.com.cn