

文章编号: 1672-3384(2010)-04-0015-05

## 噻唑烷二酮类药物的临床研究

【作者】 郭启煜

海军总医院内分泌科 (北京 100037)

【摘要】 噻唑烷二酮类药物是20世纪80年代发现有降低血糖和增加胰岛素的敏感性和改善糖代谢作用的化合物,本文对其近年来的生物学特性结构、分布及机制、临床应用、不良反应、循证医学证据的情况进行综述。

【关键词】 噻唑烷二酮类药物; 不良反应; 循证医学

【中图分类号】 R977.15

【文献标识码】 A

噻唑烷二酮类药物(TZDs)是20世纪80年代发现有降低血糖和增加胰岛素的敏感性和改善糖代谢作用的化合物,包括一系列具有2,4-噻唑烷二酮结构的化合物,这些化合物具有不同的侧链取代基,因而药理特点各有不同。第一个TZDs环格列酮是在1982年合成的,但到1994年才发现它的治疗机制,后来陆续生产出噻格列酮(ciglitazone)、曲格列酮(troglitazone)、罗格列酮(rosiglitazone)和吡格列酮(pioglitazone)等,1997年欧美及日本最早将其应用于临床,曲格列酮因可引起肝脏毒性,现已禁用。

## 1 生物学特性结构、分布及机制

TZDs包括一系列具有2,4-噻唑烷二酮结构的化合物,这些化合物具有不同的侧链取代基,因而药理特点各有不同。过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)是属于核激素受体超家族的新成员。PPAR最初克隆是作为基因转录中传递过氧化物酶体增长因子效应的一类细胞核受体。它和其他细胞核激素受体以类似的方式来发挥其作用。

迄今人们已发现PPAR有PPAR- $\alpha$ 、PPAR- $\beta$ 、PPAR- $\gamma$ 3种亚型。PPAR- $\alpha$ 多在棕色脂肪组织和肝脏中表达,其次是在肾脏、心脏和骨骼肌中。PPAR- $\beta$ 在许多组织中均有发现,在肠、肾脏和心脏中表达最多。PPAR- $\gamma$ 主要是在脂肪组织中表达,少量是在结肠、免疫系统和视网膜膜。

人正常脂肪细胞TZDs与PPAR- $\gamma$ 结合亲和力

的比较元素(表1)。

表1 TZDs与PPAR- $\gamma$ 结合亲和力的比较

噻唑烷二酮	结合亲和力 <sup>1</sup> IC <sub>50</sub> (nmol·L <sup>-1</sup> )	临床剂量(mg·d <sup>-1</sup> )
文迪雅	10 ± 2	2 ~ 8
匹格列酮	360 ± 180	15 ~ 45
曲格列酮	1050 ± 220	200 ~ 600*

1 IC<sub>50</sub>为50%抑制浓度即B/B0=50%时所对应的浓度,半数抑制是用来衡量抗体灵敏度的,半数抑制越低,说明抗体的灵敏度越高。

\* 曲格列酮撤回前被批准的剂量

人的PPAR- $\gamma$ 基因定位于染色体3p25,有9个外显子,包含超过100kb基因组DNA。已发现人有3种PPAR- $\gamma$ mRNA异构体,分别为PPAR- $\gamma$ 1, PPAR- $\gamma$ 2和PPAR- $\gamma$ 3。PPAR- $\gamma$ 蛋白种属间高度保守,PPAR- $\gamma$ 是配体激活的转录因子,同PPAR家族中其他2个成员PPAR- $\alpha$ 和PPAR- $\beta$ 一样,PPAR- $\gamma$ 经配体激活后,与另一个核受体9-顺式-维甲酸受体形成异二聚体复合物,调节在启动区内含有PPAR反应元件的特异性靶基因表达。在未与激活物(配体)结合的状态下,PPAR- $\gamma$ -RXRs二聚体与调节基因上游的过氧化物酶体增殖体反应元件(PPRE)结合发挥转录调控作用,处于去乙酰化的组蛋白使核小体对基因的转录起到抑制作用。当PPAR- $\gamma$ 的激活物与其结合时,共抑制子复合体解离,而具有组蛋白乙酰化活性的共激动子复合体与PPAR- $\gamma$ -RXR二聚体结合并使组蛋白乙酰化。乙酰化的组蛋白可促使染色质的构像发生变化并促

进基因的转录。受 PPAR- $\gamma$  受体调节的基因如 *LPL*, *PEPCK*, *aP*, *PBK*, *GLUT4* 等,大都与脂质和糖代谢有关。PPAR- $\gamma$  受体被激活后通过诱导脂肪生成酶和与糖代谢调节相关蛋白的表达来促进脂肪细胞和其他细胞的分化并提高细胞对胰岛素作用的敏感性,还有血压降低、微量清蛋白尿水平降低、纤溶酶原激活抑制物(PAI-1)和 C 反应蛋白(CRP)水平降低,可使单核细胞内的促炎症转录因子核因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的含量受到快速持续的抑制,单核细胞产生的反应性氧也减少,此外还有抗肿瘤等作用。

## 2 临床应用

### 2.1 TZDs 对 $\beta$ 细胞的保护作用

TZDs 通过增强外周葡萄糖移去率和抑制肝糖原的输出,改善骨骼肌、肝脏、脂肪组织的胰岛素敏感性,从而使血液循环中的胰岛素及葡萄糖水平均下降,并减轻了胰岛  $\beta$  细胞的负荷<sup>[1]</sup>,还通过减少脂毒性作用,发挥对胰岛  $\beta$  细胞的直接保护作用。Gastaldelli 等<sup>[2]</sup>应用 TZDs 和安慰剂对 53 例 2 型糖尿病(T2DM)进行为期 4 个月的治疗(吡格列酮组  $45\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 、罗格列酮组  $8\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ),发现吡格列酮和罗格列酮同样改善了空腹血糖,降低糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)水平,减少脂肪酸,降低餐后 2h 血糖水平。

### 2.2 对血脂的影响

动物及临床研究发现,TZDs 可使血液中高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平升高,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)水平降低,纠正脂代谢紊乱。TZDs/PPAR- $\gamma$  可促进脂肪组织中脂质、脂肪酸的清除,同时不增加转运到肌肉组织的游离脂肪酸,使肌肉组织对游离脂肪酸的摄取减少。其作用机制是抑制肝脏合成 TG,促进血外周组织 TG 的清除<sup>[3]</sup>。近来的一项多中心、回顾性研究表明,TZDs 在 T2DM 的辅助治疗中,对血浆 TG、HDL-C、LDL-C、总胆固醇(TC)水平的改变是不相同的。吡格列酮有良好降脂作用,特别是能降低 TG 水平,升高 HDL-C 水平,而罗格列酮不能。曲格列酮降

低 TG 水平,不升高 HDL-C 水平,这对控制 T2DM 患者脂代谢紊乱,预防心血管疾病的发生发展有积极作用。

### 2.3 对血压的影响

TZDs 可以改善胰岛素抵抗,相应能够治疗糖尿病性高血压。主要是 TZDs 能改变自主神经系统的活性,抑制肾脏对  $\text{Na}^+$  的重吸收,保护血管内皮因子,减轻胰岛素抵抗。近年来许多关于人类和动物的研究显示,使用小剂量 TZDs 能显著降低血压水平。所以,TZDs 在治疗胰岛素抵抗的同时,对降低血压有特殊的价值<sup>[4]</sup>。李光伟等<sup>[5]</sup>在大庆市第一人民医院内科单纯以罗格列酮作为高血压的降压治疗试验:80 例原发性高血压患者,每日服用罗格列酮  $8\text{mg}$ ,2 周后,收缩压平均降低  $12\text{mmHg}$ ,舒张压平均降低  $8\text{mmHg}$ ;4 周后,收缩压平均降低  $17\text{mmHg}$ ,舒张压平均降低  $11\text{mmHg}$ 。其中 1/3 患者血压降至  $120/70\text{mmHg}$ 。

### 2.4 降低微量清蛋白尿

Nakamura 等<sup>[6]</sup>发现,曲格列酮对早期糖尿病肾病具有肾保护作用。曲格列酮可降低尿清蛋白排出率(UAER)及血清 IV 型胶原蛋白水平,曲格列酮  $400\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$  治疗 12 个月后,UAER 从  $126\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$  降至  $42\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ ,血清 IV 型胶原蛋白水平从  $(108.5 \pm 18.5)\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  降至  $(84.5 \pm 14.0)\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ,但对大量蛋白尿患者的 UAER 及 IV 型胶原蛋白无影响。而格列苯脲  $5\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$  治疗 12 个月后则对糖尿病患者的 UAER 及 IV 型胶原蛋白无降低作用。曲格列酮的肾保护作用并不依赖于其降血糖作用。

### 2.5 对心血管的作用

最近报道 TZDs、PPAR- $\gamma$  激动药具有显著的抗炎和抗氧化作用,抑制中毒神经的兴奋性,调控细胞凋亡。对中动脉闭塞诱导的局灶性脑缺血损伤的小鼠,在栓塞 1h 前腹腔内注射不同剂量的罗格列酮,另一组应用罗格列酮是在栓塞立即和栓塞后 4h 注射。对分离出的脑组织染色分析,当脑栓形成 1h 之前给罗格列酮,按给药剂量  $0.1, 0.3, 1\text{mg}\cdot$

$\text{kg}^{-1}$ , 减少梗死容积分别为 48.2%, 68.4% 和 70.3% ( $P < 0.001$ )。立即给药的减少脑梗死容积分别为 67%, 50.8% ( $P < 0.001$ )。48h 后, 在治疗脑水肿方面没有显著差别。资料支持 TZDs 在治疗脑卒中的重要作用<sup>[7]</sup>。Lee 等<sup>[8]</sup> 研究了一组对照试验, 认为 TZDs 对脑卒中患者的康复有一定的作用, 其选择了 30 例 T2DM 脑卒中急性期的患者, 在其他治疗无差异的情况下应用吡格列酮或罗格列酮, 另 30 例未接受 TZDs 治疗患者作为对照, 用药后进行功能独立性评测, 住院天数无差别。最终去向: 回家/养老院为 19/11 与 17/13,  $P = 0.792$ 。说明应用 TZDs 提高了糖尿病脑卒中的医学康复率。内皮功能是常用来观察微血管病变的指标, 曲格列酮和维生素 E 有相似作用, 可正调节 eNO 合成酶蛋白和 mRNA 水平, 而罗格列酮不能, 曲格列酮提高 eNO 合成酶蛋白和 mRNA 水平可能是通过 6-羟基苯氢化吡喃结构发挥作用。

## 2.6 减轻炎症反应

Van 等<sup>[9]</sup> 应用罗格列酮 4mg, bid, 疗程 6 周, 发现糖尿病组白细胞介素-6 (IL-6) 显著减少 39.4%, 白细胞减少 18.4%, 在健康受试者中炎症因子数值无变化。Becker 等<sup>[10]</sup> 的报告指出 PPAR 对肺炎, 急性肺损伤 (ALI), 哮喘, 慢阻肺, 肺纤维化均有一定的疗效, TZDs 在治疗上述疾病中发挥着有力抗炎活性, 主要能下调促炎反应基因的表达和炎症参数, PPAR- $\alpha$  和 PPAR- $\gamma$  激动药有利于肺部炎症疾病的治疗。

## 2.7 对多囊卵巢综合征 (PCOS)

胰岛素抵抗是这类患者中很常见的导致 PCOS 的因素。因此, 从理论上讲, 胰岛素增敏药可通过降低胰岛素水平来改善 PCOS 的症状。Chazeeri 等<sup>[11]</sup> 应用罗格列酮 (4mg, bid) 可使 33% 的 PCOS 患者恢复排卵, 如果在此期间每天应用 50mg 的克罗米芬, 则可使 77% 的患者恢复排卵。袁慧娟等<sup>[12]</sup> 的观察结果是, 罗格列酮可降低 PCOS 患者的空腹胰岛素 (FINS)、空腹血浆胰岛素 (FPI)、PAI-

1、TG 等水平。

## 2.8 抗肿瘤作用

近期的研究发现, TZDs 有潜在的抗肿瘤作用, 研究者发现, 吡格列酮正调节了丙戊酸的表达和钙黏蛋白应答, 对抑制前列腺癌的生长, 转移侵入发挥重要作用<sup>[13]</sup>。Russu 等<sup>[14]</sup> 研究发现, TZDs 的抗肿瘤活性是对肿瘤微管形成的抑制。近来有学者对 TZDs 影响微管突起和微管蛋白进行研究, 为 TZDs 抗癌提供有力的证据。

## 2.9 非酒精性脂肪肝的治疗

有学者证实, 吡格列酮缓解了肝细胞的组织学损伤 (除纤维化外); 改善了肝细胞和外周组织的胰岛素抵抗; 降低了血清转氨酶, 肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), 以及转化生长因子- $\beta$  的水平; 并且升高了血清脂联素的水平<sup>[15]</sup>。

## 3 不良反应

经数千例观测未发现罗格列酮、吡格列酮有肝损害。约 5% 的患者使用该药后出现水肿, 特别是与胰岛素合用水肿发生率可达 3% ~ 16%, 主要与水钠潴留有关, 有使充血心力衰竭恶化的可能, 因此心功能 3 ~ 4 级的糖尿病患者、心脏射血分数 < 40% 者不推荐使用 TZDs<sup>[16]</sup>。

## 4 循证医学证据

### 4.1 雷米普利及罗格列酮减少糖尿病发生 (DREAM) 研究<sup>[17]</sup>

DREAM 研究共纳入全球 21 个国家、191 个研究中心的 5269 例 > 30 岁的空腹血糖异常 (IFG) 和 (或) 糖耐量异常 (IGT) 者。他们在 14 ~ 20d 的安慰剂导入期后, 随机接受罗格列酮 ( $8\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 或安慰剂、雷米普利 ( $15\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 或安慰剂治疗。

研究者对参试者随访 3 ~ 5 年后发现, 与安慰剂组相比, 罗格列酮组患者主要终点 (新发糖尿病或死亡) 发生危险降低 60% (11.6% 对 26%,  $HR = 0.4, P < 0.0001$ )。如仅统计糖尿病发生率, 罗格列酮组为 10.6%, 安慰剂组为 25% ( $HR = 0.38$ ), 表明罗格列酮使糖尿病发生危险降低 62%。总体而

言,胰岛素增敏药罗格列酮对糖尿病的预防效果与生活方式干预相当,优于既往研究中二甲双胍和阿卡波糖的作用。罗格列酮组和安慰剂组的复合心血管终点(心肌梗死、卒中、心血管死亡、充血性心衰、新发心绞痛或接受血运重建)及各单独组分终点的发生率均相似(心力衰竭除外)。

DREAM 研究的结果表明,每 1000 例 IGT 或 IFG 受损患者服用罗格列酮治疗 3 年,可预防 144 例新发糖尿病,但会有 4~5 例患者发生充血性心力衰竭。DREAM 研究结果无疑指明了罗格列酮为延缓糖尿病发生的一种新途径的药物。由该研究可知,罗格列酮可逆转血糖代谢异常的进程,促进患者的血糖水平恢复至正常。

#### 4.2 糖尿病进展试验(ADOPT)研究<sup>[18]</sup>

目的是比较单用罗格列酮、二甲双胍及磺酰脲类药物(格列本脲)在治疗新诊断的 T2DM 患者中持久控制血糖的作用。

入选人群为新诊断未使用过任何治疗糖尿病药物的 T2DM 患者( $\leq 3$ 年)。

对 4351 例 T2DM 患者进行了长达 4~6 年的跟踪调查。主要结果:单药治疗失败的患者数在马来酸罗格列酮组、二甲双胍组和格列本脲组分别为 143 例(2.9/100 患者年)、207 例(4.3/100 患者年)和 311 例(7.5/100 患者年)。依据 Kaplan-Meier 曲线,治疗 5 年时 3 组治疗失败[空腹血糖水平  $> 180\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  ( $10\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )] 的发生率分别为 15%、21% 和 34%。与二甲双胍组和格列本脲组相比,马来酸罗格列酮组单药治疗失败的相对危险分别下降 32% 和 63% ( $P$  均  $< 0.001$ )。

若以空腹血糖  $> 140\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  为治疗失败指标,与二甲双胍或格列本脲相比,马来酸罗格列酮可使治疗失败的相对危险分别降低 34% ( $P = 0.002$ ) 和 62% ( $P < 0.001$ )。亚组分析提示,马来酸罗格列酮的疗效在老年人( $> 50$ 岁)和肥胖患者中表现更好。

在研究的前 6 个月,各治疗组的空腹血糖和 HbA<sub>1c</sub> 水平均降低。但 6 个月后,格列本脲组患者

的血糖水平上升最显著(空腹血糖和 HbA<sub>1c</sub> 水平的年增长幅度分别为  $5.6\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、0.24%),二甲双胍组居中( $2.7\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、0.14%),而马来酸罗格列酮组患者的血糖水平升高最缓慢( $0.7\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、0.07%)。在研究第 4 年时,HbA<sub>1c</sub>  $< 7\%$  的患者比例在马来酸罗格列酮、二甲双胍和格列本脲组分别为 40%、36% ( $P = 0.03$ ) 和 26% ( $P < 0.001$ )。

在研究的前 6 个月,马来酸罗格列酮组患者的胰岛素敏感性和  $\beta$  细胞功能改善最显著。为期 5 年的治疗结束后,马来酸罗格列酮组患者平均体重增加 4.8kg,二甲双胍组则降低 2.9kg,格列本脲组第 1 年体重增加 1.6kg,之后保持稳定。3 组患者发生死亡、心肌梗死和卒中等大血管事件的危险无显著差异。ADOPT 研究为确保心力衰竭诊断的准确性,特邀心血管科医师用盲法对研究者报告的 51 例可能心力衰竭患者进行评价,结果有 21 例患者被确诊为心力衰竭,其中马来酸罗格列酮组 9 例,二甲双胍组 8 例(1 例死亡),格列本脲组 4 例(1 例死亡),3 组间心力衰竭发生率无显著性差异。

#### 4.3 糖尿病血糖调节(RECORD)研究<sup>[19]</sup>

RECORD 研究是一项于 2001 年启动的大型前瞻性随机开放性研究,入选欧洲及澳洲 25 个国家、364 个中心的 4447 例 T2DM 患者。患者既往服用二甲双胍或磺酰脲类药物,但血糖控制不佳,HbA<sub>1c</sub> 水平为 7.0%~9.0%,在此基础上随机给予罗格列酮(罗格列酮组)或二甲双胍联合磺酰脲类药物(对照组)治疗。所有药物依据 HbA<sub>1c</sub> 7.0% 为治疗目标来调整治疗剂量,当 HbA<sub>1c</sub>  $> 8.5\%$  时,加用第 3 种降糖药物,罗格列酮组加用口服降糖药,对照组加用胰岛素。

主要终点分析:经过平均 5.5 年随访后,罗格列酮组与对照组分别有 321 例及 323 例患者发生主要终点事件(心血管住院或心血管死亡),但两组无显著差异( $HR$  为 0.99),证实罗格列酮与二甲双胍或磺酰脲类的心血管安全性相当,不会增加心血管事件风险。

次要终点分析:罗格列酮组患者有以下心血管获益的趋势:减少全因死亡(罗格列酮组与对照组分别为6.1%、7%);减少心血管死亡(罗格列酮组与对照组分别为2.7%、3.2%);减少严重心脏不良事件(MACE),包括心血管死亡、心肌梗死或卒中(罗格列酮组与对照组分别为6.9%、7.4%);减少卒中(罗格列酮组与对照组分别为2.1%、2.8%),与对照组比较无显著性差异。

此外,罗格列酮组患者发生胰腺癌的病例数也少于对照组(罗格列酮组与对照组分别为0.1%、0.6%, $P=0.0074$ )。既往研究显示TZDs均会增加充血性心力衰竭风险,这一结果再次在RECORD研究中得到证实( $HR$ 为2.1)。但罗格列酮组发生心肌梗死与对照组比较无显著差异。

降糖疗效:研究结束时,罗格列酮组患者的血糖控制优于对照组, $HbA_{1c}$ 水平较服用磺酰脲类药物的患者降低0.29%,较服用二甲双胍的患者降低0.26%,显示出罗格列酮有长期有效降糖的优势。

#### 【参考文献】

[1] Bell DS. Beta-cell rejuvenation with thiazolidinediones[J]. *Am J Med*, 2003, 115: S20- S23.

[2] Gastaldelli A, Ferrannini E, Miyazaki Y, et al. Thiazolidinediones Improve Beta-Cell Function in Type 2 Diabetic Patients[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 292: 871- 883.

[3] Lewin AJ, Kipnes MS, Meneghini LF, et al. Effects of simvastatin on the lipid profile and attainment of low-density lipoprotein cholesterol goals when added to thiazolidinedione therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Clin Ther*, 2004, 26: 379- 389.

[4] Sarafidis PA, Nilsson PM. The effects of thiazolidinediones on blood pressure levels - a systematic review[J]. *Blood Press*, 2006, 15: 135- 150.

[5] 李光伟. 胰岛素增敏剂 - 对传统高血压治疗策略的挑战[J]. *中华心血管病杂志*, 2003, 31: 638- 639.

[6] Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S, et al. Effect of troglitazone on urinary albumin excretion and serum type IV collagen concentrations in Type 2 diabetic patients with microalbuminuria or macroalbumin-

uria[J]. *Diabet Med*, 2001, 18: 308- 313.

[7] Allahtavakoli M, Shabanzadeh AP, Sadr SS, et al. Rosiglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligand, reduces infarction volume and neurological deficits in an embolic model of stroke[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2006, 33: 1052- 1058.

[8] Lee J, Reding M. Effects of Thiazolidinediones on Stroke Recovery: A Case Matched Controlled Study[J]. *Neurochem Res*, 2007, 32: 635- 638.

[9] van Doorn M, Kemme M, Ouwens M, et al. Evaluation of proinflammatory cytokines and inflammation markers as biomarkers for the action of thiazolidinediones in Type 2 diabetes mellitus patients and healthy volunteers[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2006, 62: 391- 402.

[10] Becker J, Delayre-Orthez C, Frossard N, et al. Regulation of inflammation by PPARs: a future approach to treat lung inflammatory diseases? [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2006, 20: 429- 447.

[11] Ghazeeri G, Kutteh WH, Bryer-Ach M, et al. Effect of rosiglitazone on spontaneous and clomiphene-citrate induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2003, 79: 956- 962.

[12] 袁慧娟, 白悦心, 孙良阁, 等. 罗格列酮对多囊卵巢综合征的疗效观察[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2005, 21: 21- 24.

[13] Annicotte JS, Jankova I, Miard S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma regulates E-cadherin expression and inhibits growth and invasion of prostate cancer[J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26: 7561- 7574.

[14] Russu WA. Thiazolidinedione anti-cancer activity: Is inhibition of microtubule assembly implicated [J]? *Med Hypotheses*, 2007, 68: 343.

[15] Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis and the metabolic syndrome [J]. *Am J Med Sci*, 2005, 330: 326- 335.

[16] Boden G, Zhang M. Recent findings concerning thiazolidinediones in the treatment of diabetes [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2006, 15: 243- 250.

[17] Gerstein HC, et al. Diabetes Reduction Approaches with ramipril and rosiglitazone Medication [J]. *Diabetologia*, 2004, 47: 1519- 1527.

[18] Steven E. Kahn MB, Ch B, Steven M. Haffner, M.D., et al. A Diabetes Outcomes Progression Trial [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355: 2427- 2443.

[19] Philip D Home, Stuart Pocock, Henning Beck-Nielsen, et al. Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes [J]. *The Lancet*, 2009, 373: 2125- 2135