

BAS 作为降糖药——降糖机制、临床疗效及应用前景

洪珊珊 编译 钱荣立 审校

【提要】 胆汁酸(Bile acids)用于治疗血脂异常已超过 25 年,其与不可吸收的树脂在肠腔内结合形成胆汁酸螯合物 BAS(考来烯胺、考来维仑、colestimide、考来替泊)调节胆汁酸代谢,BAS 经便排泄,并经由肠肝循环重吸收。胆汁酸可通过影响核受体 FXR 和 TGR5 调节肝糖代谢、外周胰岛素敏感性和能量代谢等。临床研究表明胆汁酸能够降低 LDL,有利于预防冠心病。另外,2008 年已证明 BAS 盐酸考来维仑(colesevelam HCl)联合饮食控制和运动疗法可改善 T2DM 血糖控制。最早 Garg A 等 1994 年一项为期 6 周的随机双盲交叉对照证明,盐酸考来烯胺降低血糖和 HbA_{1c},随后 2008 年 Goldberg RB 等对胰岛素治疗 DM 控制不满意的患者、Fonseca 等对二甲双胍或磺脲类药物(SUs)治疗 DM 控制不满意的患者研究发现,盐酸考来维仑均可改善这些患者的血糖控制情况。

【关键词】 胆汁酸;胆汁酸螯合物;糖尿病,2 型

doi:10.3969/j.issn.1006-6187.2012.03.023

Bile Acid Sequestrants; Glucose-lowering mechanisms, treatment effects and application prospects HONG Shan-shan, QIAN Rong-li. Editorial Department of Chinese Journal of Diabetes, Beijing 100034, China

【Summary】 Bile acids have been used for over 25 years for the therapy of dyslipidemia. Nonabsorbable resins could chelate bile acids in the intestinal lumen as Bile Acids Sequestrant(BAS, colestyramine, colesevelam, colestimide, colestipol) to regulate biles acids metabolism, decreasing their enterohepatic recirculation. BAS are excreted in the feces and only a part of BAS was reabsorbed into the enterohepatic circulation. Bile acids have been reported to regulate hepatic glucose metabolism, peripheral insulin sensitivity and energy metabolism by FXR- and TGR5-dependent pathways. Several clinical studies have indicated the benefit of their cholesterol-lowering effect for the prevention of coronary heart disease. Additionally, colesevelam hydrochloride (HCl) was approved in 2008 as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with T2DM. The first observation for such an effect of BAS came from a randomized, double-blind, crossover study in 1994 by Garg A, et al. in which colestyramine was administered to T2DM patients for 6 weeks and resulted in reduction of plasma glucose levels and a tendency to lower glycosylated hemoglobin(HbA_{1c}) levels. Subsequent studies confirmed colesevelam HCl improved glycemic control in patients with T2DM who were not adequately controlled by insulin, sulfonylurea, or metformin therapy. Here we translated essential parts of some reports on BAS in the following article.

【Key words】 Bile acids; Bile acids sequestrant; Diabetes mellitus, type 2

Ganda 等回顾研究指出,目前人类已有 11 种治疗糖尿病的药物。胆汁酸螯合物(BAS, Bile acids sequestrant)盐酸考来维仑(colesevelam HCl)新近被增至糖尿病治疗的药物中,该药在 2008 年获得

FDA 批准用于改善 T2DM 患者的血糖控制。在过去的十年中,盐酸考来维仑被用于治疗原发性血脂异常,是唯一一种用药指征既包括高血糖也包括 LDL-C 的药物。

一、BAS 的临床疗效(T2DM 患者应用 BAS 盐酸考来维仑的临床研究回顾)

一项为期 12 周的随机、双盲、初步研究纳入 65 例血糖控制不佳(HbA_{1c} 7.0~10.0%)的患者,发现在二甲双胍和/或 SU 类药物治疗的基础上加用盐酸考来维仑(Welchol $\text{\textcircled{R}}$)3.75 g/d 后,治疗组较安慰剂组 HbA_{1c} 显著下降(下降 0.5%, $P=0.007$)。对于 $\text{HbA}_{1c} \geq 8\%$ 的患者,加用盐酸考来维仑较安慰剂可将患者 HbA_{1c} 降低 1% ($P=0.002$)。此外,盐酸考来维仑还可以显著降低患者的 LDL-C(11.7%, $P=0.007$)、总胆固醇(7.3%, $P=0.019$)以及 LDL 微粒的浓度($P=0.037$)。

研究者在 1018 例 T2DM 患者中进行了大型 III 期、双盲、安慰剂对照试验,考察原有糖尿病治疗药物的基础上加用盐酸考来维仑的疗效、安全性和耐受性,结果如下:

1. 二甲双胍治疗加盐酸考来维仑: Bays 等对接受二甲双胍单药或联合其他药物治疗但控制不佳的 T2DM 患者(HbA_{1c} 7.5~9.5%)进行的双盲、随机、安慰剂对照试验发现,盐酸考来维仑组与安慰剂组的受试者相比, HbA_{1c} 水平低 0.54% ($P<0.001$),这一效果从第 6 周起即开始显现,并在随后的 26 周内一直保持($P=0.002$); FPG 在第 6、12 周显著降低,在 26 周仍保持降低(与对照组, $P=0.05$); LDL-C 浓度低 15.9 mmol/L ($P<0.001$),甘油三酯(TG)、HDL-C 和载脂蛋白 A-1(ApoA-1)水平未见显著升高。

2. 胰岛素加盐酸考来维仑: Goldberg 等对接受胰岛素单药或联用一种或多种其他口服药(双胍类、双胍—SU 联合制剂、SU 类、噻唑烷二酮或米格列奈)控制不佳的 T2DM 患者(18~75 岁)研究 16 周发现,盐酸考来维仑组的 HbA_{1c} 水平较安慰剂组低 0.5% ($P=0.09$),试验组和安慰剂组的 TG 平均改变百分比分别为 22.7% 和 0.3% ($P=0.001$),试验组的 LDL-C 较安慰剂组低 12.8% ($P<0.001$)。

3. 磺脲类药物加盐酸考来维仑: Fonseca 等的一项为期 26 周的研究发现,试验组和安慰剂组 HbA_{1c} 从基线至第 26 周最小二乘法(LS)平均改变情况: 盐酸考来维仑组减少 0.32%, 安慰剂组增加 0.23%, 治疗差异为 -0.54% ($P=0.001$)。接受 SU 单药治疗的患者 HbA_{1c} 水平较之安慰剂组下降 0.79% ($P<0.001$),治疗差异显著。

两组 LDL-C 从基线至第 26 周最小二乘法(LS)平均改变情况: 盐酸考来维仑组减少 16.1%, 安慰剂组增加 0.6% ($P<0.001$),治疗差异显著。盐酸

考来维仑组平均 TG 水平较安慰剂组变化 17.7% ($P<0.001$)。考来维仑使得 26 周 LDL-C、非 HDL-C 和 ApoB 水平降幅增加,在降糖之外还获得了降脂的益处。汇总分析发现,上述 3 项研究中该药的降糖和降 LDL-C 效果均一致。

4. 盐酸考来维仑联合二甲双胍治疗此前从未治疗过的 T2DM 患者: 一项纳入 286 例未接受过治疗的 T2DM 患者(18~79 岁, HbA_{1c} : 6.5%~10.0%, 入组标准为 LDL-C >100 mg/dl, TG <500 mg/dl)的研究发现,二甲双胍联合盐酸考来维仑组(试验组) HbA_{1c} 降低 1.1%, 二甲双胍联合安慰剂组降低 0.8% ($P=0.035$)。试验组 vs 安慰剂组: LDL-C 降低了 16.3%, 总胆固醇降低 6.1%, 非 HDL-C 降低 8.3%, ApoB 降低 8.0%, ApoA 增加 4.4%, TG 增加 18.6%。高敏 C-RP 减少 17% (P 值均 <0.001)。试验组 vs 安慰剂组: $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ 达标率为 67% vs 56% ($P=0.095$); LDL-C <100 mg/dl 达标率为 48% vs 18% ($P<0.001$); 同时达到 $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ 和 LDL-C <100 mg/dl 的达标率分别为 40% vs 12% ($P<0.001$)。研究者总结指出,盐酸考来维仑联合二甲双胍可能是早期 T2DM 患者血糖达标的确实有效的起始疗法。

5. 盐酸考来维仑治疗糖尿病前期的血脂异常: 一项对从未接受过糖尿病治疗的糖尿病前期(定义为 FPG 110~125 mg/dl 和/或 75g 葡萄糖负荷试验 2 h 血浆葡萄糖 140~199 mg/dl)患者(18~79 岁)研究 16 周,研究采用双盲或仅对盐酸考来维仑或安慰剂设盲的方法,发现盐酸考来维仑组(试验组)较之安慰剂组, LDL-C 降低 15.6%, 非 HDL-C 降低 9.1%, TC 降低 7.2%, ApoB 降低 8.1%, TG 增加 14.3% (P 值均 <0.001), HbA_{1c} 降低 0.18% ($P=0.02$), FPG 无明显差异。

试验组 vs 安慰剂组: LDL-C <100 mg/dl 达标率为 29% vs 11% ($P=0.001$); 试验组 $\text{HbA}_{1c} < 6\%$ 达标率为 37% vs 25% ($P=0.05$)。FPG 无明显差异。这一结果与糖尿病预防项目(DPP)研究中关于二甲双胍的资料一致,该研究在中在 4 年半多的时间中将 IGT 减少了 31%。但是另一项研究推荐对糖尿病前期患者采用包括患者教育和支持,生活方式调整和适当使用药物干预及频繁监测和调整在内的多种多样的措施,以达到高血糖、高血压、高血脂的靶目标,却未能证实盐酸考来维仑对糖尿病前期的控制作用。

二、胆汁酸的降糖机制

1. 胆汁酸可调节葡萄糖稳态。胆汁酸可通过核受体、膜受体、或通过受体非依赖性信号通路发挥不同的调节功能,一些信号通路还可能参与胆汁酸对葡萄糖代谢的控制。(图 1)

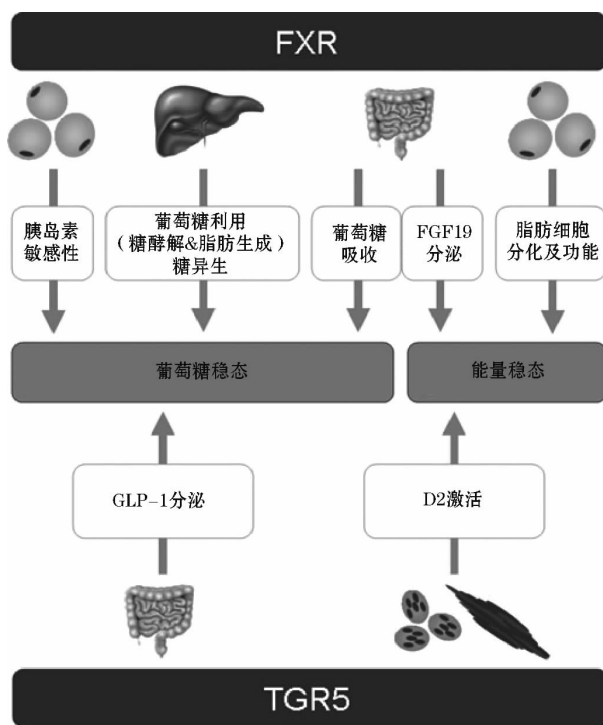


图 1 FXR 和 TGR5 介导的胆汁酸对于葡萄糖稳态和能量稳态的调节机制示意图

(1) 核受体: FXR 信号

最具有介导胆汁内胆汁酸、脂质和糖代谢调节作用特征的核受体是法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR), FXR 在肝和小肠呈高表达, 在脂肪组织、胰和肾上腺低表达。

FXR 介导胆汁酸信号可经由 2 种机制: 一是在肝脏中, FXR 被激活可增加孤立核受体短异源二聚体蛋白(SHP)的表达, 进而抑制一些转录信号转导途径——肝受体类似物-1(LRH-1)激活 CYP7A1、肝细胞核因子 4 α (HNF4 α)激活糖异生基因、磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(PEPCK)和固醇调节元件结合蛋白(SREBP)刺激脂肪生成等。二是在肠道中, FXR 可以刺激成纤维细胞生长因子 19(FGF19)。循环 FGF19 与 FGF 受体 4(FGFR4)在肝脏中结合, 从而激活 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)通路, 阻断 HNF4 α 介导的 CYP7A1 活化。

在啮齿类 T1DM 和 T2DM 动物模型中, 肝脏

FXR 表达失调。对小鼠肝细胞的研究证实了 FXR 表达受胰岛素抑制, 但是当葡萄糖存在时这一作用出现逆转。最后, FXR 缺乏还可导致葡萄糖吸收的肠道动力学发生改变。

胆汁酸除了可以调节葡萄糖利用, 还会影响肝脏的葡萄糖生成。小鼠实验提示 FXR 可正向调节糖异生基因的表达。

除此之外, FXR 还对胰岛素敏感性具有调节作用。研究发现, FXR 缺乏小鼠的外周葡萄糖清除(disposal)减少, 脂肪细胞和骨骼肌细胞中的胰岛素信号减少。因骨骼肌无 FXR 表达, 其胰岛素敏感性受损可能是循环脂肪酸水平增加的继发作用所致。但 FXR 缺乏小鼠是否存在肝脏胰岛素抵抗仍不清楚。研究表明, 半合成 FXR 受体 6-乙基-CDCA 可逆转瘦素受体缺乏大鼠的胰岛素抵抗, 并改善其肝脏和骨骼肌胰岛素敏感性。

能量代谢改变还可能会调节葡萄糖稳态。FXR 在脂肪组织中表达时, 可以调控脂肪细胞分化及其功能。评估肥胖和糖尿病模型的脂肪组织生物学、能量和葡萄糖稳态的潜在改变可能会是一个有意思的课题。

(2) 膜受体: TGR5 信号

TGR5(亦被称为 Gpbar1, M-Bar, 以及 BG37)是一种可被特定胆汁酸激活的 G 蛋白偶联膜受体, 主要在胆囊、回肠和结肠以及褐色、白色脂肪组织表达, 在骨骼肌细胞和肝脏中也有少量表达, TGR5 能升高纳摩尔浓度的 LCA 和牛磺酸-共轭-石胆酸(TLCA), 以及纳摩尔浓度的 CA、DCA 和 CDCA。TGR5 与腺体结合, 能够释放 G α s 亚基、激活腺苷酸环化酶, 从而促进环磷酸腺苷(cAMP)浓度增加, 激活蛋白激酶 A(PKA)和 cAMP 转录因子反应性元件结合蛋白(CREB); 此外, TGR5 还能激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路。

胆汁酸通过影响肠促胰岛素系统来参与调控 TGR5 介导的葡萄糖稳态。体外研究发现, LCA 和 DCA 可促进肠 L 细胞分泌胰升血糖素样肽-1(GLP-1)。高脂肪饮食的 TGR5 高表达的小鼠未出现葡萄糖不耐受, 但出现 GLP-1 水平升高引起的口服糖耐量负荷反应性胰岛素释放增加。TGR5 介导的 ATP 与 ADP 比值增加会引起细胞内钙浓度升高、促使 GLP-1 分泌。半合成 TGR5 受体 6-乙基-甲基胆酸(6-ethyl-methyl CA)或齐墩果酸激活的 TGR5 也能改善饮食所致肥胖和胰岛素抵抗。

胆汁酸通过 TGR5 介导发挥对能量代谢的调节作用,将 CA 添加到小鼠高脂饮食中可增加能量消耗,从而减轻肥胖和胰岛素抵抗。TGR5 介导的 cAMP 水平升高所致的脱碘酶(D2,一种将 T4 转变为 T3 的酶)激活增加也与能量消耗的改变相关。但 TGR5-D2 轴对于体重的调节作用仍未明确。近期研究发现,甲状腺激素能够抑制磷酸腺苷(AMP)激活的蛋白激酶(AMPK),进而增强交感神经活性,促使褐色脂肪组织的能量代谢元素发生改变。因此,甲状腺激素对于能量稳定状态调节可能既有中枢也有外周作用。

(3)受体非依赖性信号

胆汁酸还能激活信号网络如 MAPK 或以受体非依赖性模式激活细胞内钙离子活动。这些通路对代谢控制的作用尚未知。但目前已有报道指出熊去氧胆酸(TUDCA)能够以受体非依赖性的模式减轻肥胖和糖尿病小鼠模型的胰岛素抵抗和脂肪肝。

2. 胆汁酸的潜在降糖机制 胆汁酸可以改善 T2DM 患者的血糖控制情况。除了直接改变胆汁酸池体积而引起包括 FXR 和 TGR5 在内的胆汁酸调节通路的活性改变之外,胆汁酸介导葡萄糖稳定的调节还有其他潜在的机制:

第一,胆汁酸可能会影响肠道功能。一项早期研究提示螯合物可减少葡萄糖吸收。TGR5 介导的肠道 L 细胞分泌 GLP-1 增加,揭示了胆汁酸代谢改变可能可以调节葡萄糖稳态的重要机制。最近有 2 项研究报告了对糖尿病大鼠模型应用考来烯胺和考来维仑,可增加其 GLP-1 分泌从而改善胰岛素抵抗。因为 FXR 活性在肝脏和小肠中均有减低,2 项研究均排除了 FXR 通路的作用。而对 T2DM 患者应用 Coles-timide 达 1 周后,其餐后 GLP-1 浓度升高。最近还有研究表明,考来维仑治疗 T2DM 患者 12 周,可升高其 GLP-1 和 GIP 水平从而改善葡萄糖稳态。

第二,胆汁酸可能可以调节肝脏葡萄糖代谢。T2DM 患者肝脏葡萄糖代谢严重失调,比如胰岛素对内源性葡萄糖的损害性抑制会导致低血糖。由于胆汁酸对于控制肝脏葡萄糖使用的基因表达存在 FXR 依赖性调控作用,螯合物介导的 FXR 活性改变可能会影响肝脏葡萄糖生成,但 FXR 通路的相关作用机制需进一步详细描绘。

第三,胆汁酸可能会影响胰岛素敏感性,从而改善葡萄糖稳态。对自发性糖尿病小鼠应用 Coles-

timide 可增强胰岛素敏感性从而减少高血糖。对 T2DM 队列人群应用考来维仑,根据餐后葡萄糖负荷试验计算葡萄糖和胰岛素水平发现,该药可改善全身胰岛素敏感性,但其潜在的分子机制迄今尚未明确。考虑到胆汁酸可通过 FXR-和 TGR5-依赖性机制调节胰岛素敏感性,这 2 种信号通路对于螯合物介导的胰岛素敏感性改善和糖稳态的作用可能将是有意義的研究领域。

最后,胰岛素敏感性和葡萄糖稳态可能继发于能量代谢的改变。胆汁酸可能会影响小鼠的能量消耗,但最近对 T2DM 患者的研究却发现考来维仑治疗不影响能量消耗,血浆胆汁酸和能量消耗也无相关性。将来需要进一步明确胆汁酸是否可以影响和调节人类的能量代谢。

三、胆汁酸作为降糖药的应用前景

胆汁酸类药物如盐酸考来维仑对于糖尿病治疗的重要性在不断增强。

Yehuda Handelsman 教授推测,类似于胆汁酸盐酸考来维仑等药物与其他抗糖尿病药的联合应用会不断增多,因为 BAS 类药物不仅能够在疾病早期即可应用、低血糖风险较小,而且在疾病晚期不能使用其他药物时(如肾病时不能用二甲双胍,CHF 时不能用噻唑烷二酮类等)也能使用。盐酸考来维仑为糖尿病前期的治疗提供了很好的机会。该药还被推荐用于 LDL-C 低于 100 mg/dl 时的糖尿病前期患者的治疗,对于这类人群,盐酸考来维仑既有他汀类的调脂作用,还有降糖的双重作用。

鉴于大部分糖尿病患者都有 CVD,且 CVD 正在成为主要死因,将来糖尿病的治疗需要关注所有的风险因素。不仅要控制血糖,还需要控制血脂异常、高血压、凝血病和其他心血管因素。美国临床内分泌医师学会(AACE)等组织机构以后推出的指南也将重点关注糖尿病的综合治疗,鼓励应用可以控制上述所有因素的药物。盐酸考来维仑类药物是未来能够满足这种要求的糖尿病药物之一。

(编译自 Bile Acid Sequestrants: Glucose-Lowering Mechanisms, Prawitt J, Staels B. Metab syndr relat disord, 2010, S3-S8. Review of Studies on the Effect of Bile Acid Sequestrants in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus, Levy P. Metab syndr relat disord, 2010, S9-S13)