

常见糖尿病慢性并发症的药物研发进展

韩李梅¹, 闫少杰², 黄汉忠^{2*}, 李树军², 郑 帼^{3*}, 王竹林¹

1. 天津工业大学 环境与化学工程学院, 天津 300387

2. 天津药物研究院 化学制药部, 天津 300193

3. 天津工业大学 天津市纺织纤维界面处理技术工程中心, 天津 300160

摘要: 糖尿病慢性并发症是由糖尿病病变转化而来的一系列慢性疾病, 常见的主要包括糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变和糖尿病神经病变等, 严重影响着人们的生活。目前直接治疗糖尿病慢性并发症的药物很少, 为了研发出治疗这些病的药物, 各国的科研人员正在做不懈的努力。将对糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变和糖尿病神经病变三大慢性并发症的药物研发进展进行综述。

关键词: 糖尿病; 慢性并发症; 糖尿病肾病; 糖尿病视网膜病变; 糖尿病神经病变; 药物研发

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2012)05-0498-05

Research development of drugs on common diabetic chronic complications

HAN Li-mei¹, YAN Shao-jie², HUANG Han-zhong², LI Shu-jun², ZHENG Guo³, WANG Zhu-lin¹

1. School of Environmental and Chemical Engineering, Tianjin Polytechnic University, Tianjin 300387, China

2. Centre for Chemical Pharmaceutical Research, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

3. Centre for Textile Fiber Interface Treatment Technology Engineering, Tianjin Polytechnic University, Tianjin 300160, China

Abstract: Diabetic chronic complications, a series of chronic diseases caused by diabetic mellitus, such as diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, and diabetic neuropathy disease seriously influence human's life. However, drugs used for the treatment of diabetic chronic complications directly are few at present, so researchers all around the world are trying hard to find out drugs for these complications. In this paper, the development of the drugs on diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, and diabetic neuropathy treatments are reviewed.

Key words: diabetes mellitus; chronic complications; diabetic nephropathy; diabetic retinopathy; diabetic neuropathy; development of drug

随着经济的发展, 人们的生活水平越来越高, 同时生活方式也发生了改变, 但是糖尿病患者也越来越多。糖尿病的发病机制复杂, 主要包括炎症细胞因子、脂肪因子和氧化应激酶等^[1]。糖尿病并发症的发病率逐年上升, 严重影响着人们的生活和工作。糖尿病的并发症分为急性和慢性两类, 其中慢性又分为感染、酮症酸中毒及各重要器官病变。有研究表明, 2 型糖尿病严格控制血糖可使微血管病变降低 25%, 所以早期治疗与介入对糖尿病慢性并发症有长期保护作用, 能够减缓慢性糖尿病的发生和发展^[2]。药物治疗既可以减轻患者透析、手术所

带来的痛苦, 又能减轻患者家庭的经济负担, 对糖尿病并发症患者进行药物治疗有非常大的意义, 但目前直接治疗糖尿病慢性并发症的药物很少^[3]。因此本文从糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变和糖尿病神经病变 3 种主要慢性糖尿病并发症的治疗药物进行分析。

1 糖尿病肾病治疗药物的研发情况

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病最严重的并发症之一, 也是终末期肾病的主要原因之一^[4]。DN 的发病率逐年上升, 尤其是在西方国家^[5]。DN 临床表现为蛋白尿、高血压、水肿、肾

收稿日期: 2012-05-21

作者简介: 韩李梅 (1985—), 女, 河北邢台人, 天津工业大学化学工艺专业硕士研究生, 2010 年毕业于天津工业大学制药工程专业, 从事内分泌类药物研究。Tel: 13920904896 E-mail: pleasanthanlimei@163.com

*通讯作者 黄汉忠, 研究员。Tel: (022) 23006212 E-mail: huanghz@tjipr.com
郑 帼, 研究员。E-mail: zhengguo@tjpu.edu.cn

功能损害, 晚期可出现严重的肾功能衰竭。DN 的发病机制十分复杂, 目前尚不明确, 治疗该病的上市的特效药很少, 在研药物有吡哆胺、Atrasentan、FG 3019 和 FG 3019 等。

1.1 吡哆胺

吡哆胺 (Pyridoxamine) 别名 K 163, 分子式为 $C_8H_{12}N_2O_2$, CAS 号: 85-87-0, 结构式见图 1。最初是由美国 BioStratum 公司开发, 目前 NephroGenex 公司在澳大利亚、以色列和美国进行 II 期临床研究, 并计划寻找 III 期临床试验和商品化的合作伙伴, 期望该药在 2014 年上市。吡哆胺是一种口服的晚期糖基化终产物 (AGEs) 抑制剂。AGEs 能够诱导蛋白结构的改变, 并通过作用于血管和肾脏基底膜而引起发炎和细胞代谢的改变, 因此 AGEs 的存在可加快 DN 的发展。吡哆胺能够抑制 AGEs 的生成, 进而延缓 DN 的发展。在一组双盲、随机的安慰剂对照试验中, 317 名 2 型糖尿病患者服用安慰剂、吡哆胺 (150 mg 或 300 mg) 52 周, 2 次/d, 结果平均血清肌酐为 (22 ± 6) mg/L, 蛋白质与肌酐的平均比例为 (2.973 ± 1.932) g/g, 表明吡哆胺对于肾损伤程度轻者有较好的疗效^[6]。到目前为止, 服用吡哆胺的安全性和耐药性很好, 没有发现不良反应。

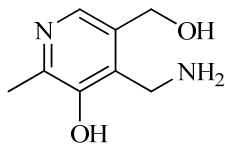


图 1 吡哆胺的结构

Fig. 1 Structure of Pyridoxamine

1.2 Bardoxolone methyl

Bardoxolone methyl 别名 A CDDO-Me、NSC 713200、RTA 402、RTA-402, 分子式为 $C_{32}H_{43}NO_4$, CAS 号: 218600-53-4, 结构式见图 2。Bardoxolone methyl 是一种可口服的抗氧化炎症调节器 (AIM), 抑制 NF- κ B 和 STAT3 生成, 在机体内的作用机制很复杂。II a 期临床试验表明, Bardoxolone methyl 可使患有 2 型糖尿病患者的肾功能明显改善, 但偶尔会出现厌食、疲劳、低镁血症、恶心、痉挛等不良反应。目前由美国雅培、Reata 和日本协和发酵麒麟株式会社 (Kyowa HAKKO Kirin) 在澳大利亚、加拿大、欧盟、以色列、墨西哥、美国进行 III 期研究。2011 年 6 月, 一项 III 期试验 (NCT01351675) 检验该药用于治疗第四期慢性肾病和 2 型糖尿病患

者的有效性和耐受性, 在全球共有 300 个临床中心, 1 600 名患者参加了这次试验, 使用 20 mg Bardoxolone methyl 或安慰剂, 1 次/d, 实验结果将在 2013 年揭晓。

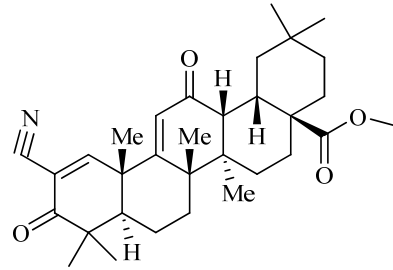


图 2 Bardoxolone methyl 的结构

Fig. 2 Structure of Bardoxolone methyl

1.3 Atrasentan

Atrasentan 别名 A 147627、A 147627-1、A-1476271、Abbott 147627、ABT 147627、ABT 627, 分子式为 $C_{29}H_{38}N_2O_6$, CAS 号: 173937-91-2, 结构式见图 3。Atrasentan 是 A 127722 的活性对映体, 是一种高选择性内皮素 A 受体拮抗剂 (ETAR), 由雅培公司研发的用于治疗 2 型糖尿病 DN 的口服药物。该药最初开发用于治疗前列腺癌, 但由于临床结果未达预期, 未获 FDA 批准。Atrasentan 被证实能降低 DN 病人蛋白尿的排泄, 所以转向对 DN 治疗的研究。目前已在日本、波多黎各、美国进行 II 期研究。服用该药会出现厌食、易疲劳、头痛、鼻塞、鼻炎等一些常见不良反应, 偶尔还会造成水肿, 该药还需进一步的 III 期临床研究。

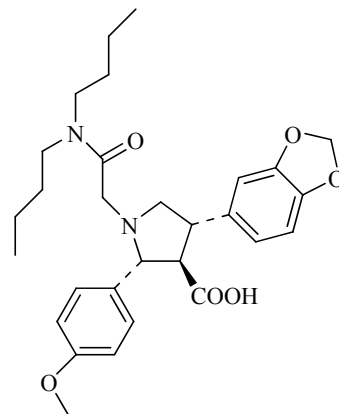


图 3 Atrasentan 的结构

Fig. 3 Structure of Atrasentan

除了上述 3 种药外, 由美国 FibroGen 研发的 FG 3019 可能也是一种颇具潜力的抗肾小球纤维化

药物, 现已在美国进行 II 期研究。

2 糖尿病视网膜病变治疗药物的研发情况

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病最为常见的微血管并发症之一, 包括年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD)、增殖性视网膜病变、糖尿病黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME), 导致视网膜病变患者视力丧失的主要因素是血-视网膜屏障功能障碍和视网膜新生血管的形成^[7]。据有关研究显示, 大多患有增殖性视网膜病变的人同时患有 DME^[8]。有研究表明, 患糖尿病 5 年内的患者患 DR 的概率为 44.4%, 7 年后的为 56%^[9]。治疗该病的在研药物有 Ruboxistaurin、ICO 007、哌加他尼钠和 PF 4523655 及一些新型剂型。

2.1 Ruboxistaurin

Ruboxistaurin 别名 LY 333531, 分子式为 $C_{28}H_{28}N_4O_3$, CAS 号: 169939-94-0, 结构式见图 4。该药是一种口服活性蛋白激酶 C β (PKC β) 拮抗剂^[10], 是由美国礼来公司和爱尔康公司研发的用来治疗 DME 以及糖尿病血管病变类药, 已在澳大利亚、加拿大、欧洲、印度、拉美、俄罗斯、中国台湾、美国等多个国家或地区完成了一项为期 3 年的 III 期研究 (NCT00090519, B7A-MC-MBDL), 评估了该药的有效性。活性蛋白激酶 C-糖尿病性视网膜病变研究 (PKC-DRS) 表明每天服用 32 mg Ruboxistaurin 能够降低中度视力的减退, 尤其是对 DME 患者。2004 年, 礼来公司又提出该药可降低黄斑中心的 DME 级数, 但偶尔会出现咳嗽、头痛、高血压、鼻咽炎等不良症状。

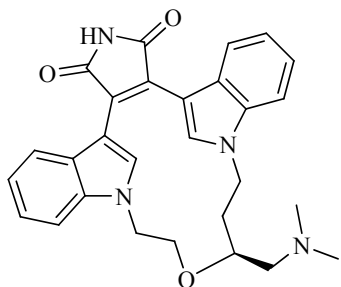


图 4 Ruboxistaurin 的结构

Fig. 4 Structure of Ruboxistaurin

2.2 ICO 007

ICO 007 别名 ISIS 13650、ISIS-13650, 是二代原癌基因蛋白 c-Raf 激酶的 mRNA 的反义寡核苷酸物质, 美国 Isis 制药公司和 ICo 公司研发的玻璃体

内注射剂, 用于治疗视网膜新生血管性疾病, 正在美国进行治疗 DME 的 II 期研究。

2.3 哌加他尼钠

哌加他尼钠别名 PEG-t44-Ome, 分子式为 $C_{294}H_{342}F_{13}N_{107}Na_{28}O_{188}P_{28}[C_2H_4O]_n$ ($n=900$), CAS 号: 222716-86-1, 是选择性血管内皮生长因子 165 (VEGF-165) 的抑制剂, 该药对寡核苷酸分子有高的亲和性和选择性。VEGF 在增殖性糖尿病视网膜病变和 DME 的形成中发挥着重要的作用, VEGF-A 系统以及 VEGF 受体和 VEGF-R1 (凝胶形式) 之间的相互作用可导致血管增生, 进而影响患者视力^[11]。由美国吉利德科技公司、Eyetechn Inc.、辉瑞和德国赢创等公司合作研究, 该药用于治疗 AMD, 能减缓脉络膜新生血管的形成, 降低病变血管的渗透, 于 2005 年 1 月在美国上市, 2008 年 10 月在日本批准上市, 在阿根廷、澳大利亚、加拿大、欧洲、新西兰、菲律宾、土耳其等 14 个国家或地区也已上市。越来越多的试验证明抗 VEGF 的药物 DR 有效, 尤其是对 DME^[12], 可能要比单纯的激光治疗中心水肿更有效, 比血管内皮生长因子阻断剂更安全^[13]。

临床研究表明哌加他尼钠耐受性良好, 但偶尔会出现视力模糊、眼内炎、眼外伤、疲劳、心脏疾病、注射部位疼痛、角膜炎、眼内炎症、视网膜脱离、视网膜水肿、暗点、结膜下出血、荨麻疹等不良反应。另外, 虽然到目前为止该药的疗效和给药方式还没有达到最佳, 但该药开创了治疗 AMD 的新途径, 为多种疗法联合治疗 AMD 提供了可能^[14], 非常值得关注。

另外, 夸克公司研发的 PF 4523655 在亚洲、欧洲、美国进行 AMD 的 II 期研究; 爱尔康的 AL 39324 作为治疗 AMD 药物已在奥地利、德国、美国进行 II 期研究, 作为治疗 DR 在美国进行 I 期研究。还有一些新剂型药物, 如氟轻松安奈德玻璃体内植入剂、美加明滴眼液也都是目前在研的新型药物。

3 糖尿病神经病变治疗药物的研发情况

糖尿病神经病变是一种常见的糖尿病慢性并发症, 是糖尿病在神经系统发生的多种病变的总称, 发病几率比糖尿病肾病和糖尿病视网膜病变要高, 且症状出现较早, 发病机制与多种因素有关, 如非酶糖化、多元醇旁路活化、氧化应激和血液黏稠度增高、NO 和神经生长因子缺乏等^[15], 目前针对此病变在研的药物有 Ranirestat、Rezatomidine 及新剂型药物。

3.1 Ranirestat

Ranirestat 别名 AS 3201、AS-3201、SX-3030、SX-3202，分子式为 $C_{17}H_{11}BrFN_3O_4$ ，CAS 号：147254-64-6，结构式见图 5^[16]。该药是一种口服醛糖还原酶抑制剂 (ARIs)，能够减少细胞内山梨醇的积累，从而治疗糖尿病神经病变，临床试验证明该药能很好地进入神经组织，大日本住友制药公司、卫材有限公司和杏林制药株式会社目前在加拿大、日本、美国进行 III 期试验，在比利时进行 II 期试验。

在日本进行的为期 52 周的随机、多中心、双盲的 II b 试验，有 549 名患者参加，患者被随机分为 10、20、40 mg/d 和安慰剂组。结果证明该药是安全的，而且有很好的耐受性。但是，在感觉神经功能方面，该药的药效与安慰剂没有表现出太大的区别^[17]，该药在神经系统其他方面的药效还需进一步研究。

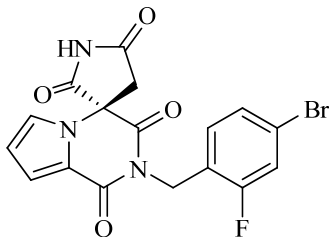


图 5 Ranirestat 的结构

Fig. 5 Structure of Ranirestat

3.2 Rezatomidine

Rezatomidine 别名 AGN-203818、AGN-XX/YY、AGN203818，分子式： $C_{13}H_{16}N_2S$ ，CAS 号：847829-38-3，结构式见图 6，是由美国 Allergan 和 ACADIA 制药公司开发的口服小分子药物，是 α -肾上腺素受体激动剂，用于治疗慢性疼痛，包括神经痛和纤维肌痛。治疗糖尿病神经病变在美国进入 II 期研究。2006 年 10 月，Allergan 公司在美国推行了一项 II 期 NCT00381719 试验，该试验涉及到 320 名糖尿病周围神经病变患者，于 2007 年 11 月完成该项试验，结果证明了该药的安全性和有效性。该药为小分子类药物，结构简单，并且到目前为止，有较好的耐药性和安全性，所以值得进一步临床试验研究。

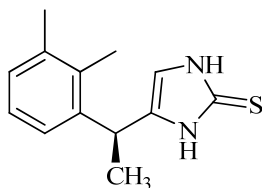


图 6 Rezatomidine 的结构

Fig. 6 Structure of Rezatomidine

另外，爱尔兰的 Elan 公司和美国的 Depomed 研发的加巴喷丁缓释片剂，是 γ -氨基丁酸 (GABA) 受体激动剂，正在美国进行 II 期研究；可乐定 (0.1%) 外用凝胶配方是 α_2 -肾上腺素受体激动剂，由美国 Arcion Therapeutics 机构研发的，现已完成 II 期试验，即将进入 III 期试验。

4 结语

糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变和糖尿病神经病变是糖尿病慢性并发症中最常见的，其发病机制极其复杂，目前尚不明确，严重危害着人们的身体健康。目前治疗这些并发症的特效药很少，大部分是先控制血糖，到了病情不可逆转的情况下依赖手术治疗，若在并发症早期及时地应用相应的药物治疗，无论是对社会还是对个人都能减轻一笔沉重的医疗负担。但随着科学技术的发展和人们认识水平的提高，在医药科研人员的不懈努力下，相信不久的将来，糖尿病的这些并发症是可以通过药物延缓和治愈的。

参考文献

- [1] Fujita T, Ogihara N, Kamura Y, *et al.* Interleukin-18 contributes more closely to the progression of diabetic nephropathy than other diabetic complications [J]. *Acta Diabetol*, 2012, 49(2): 111-117.
- [2] Nathan D M, Cleary P A, Backlund J Y, *et al.* Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353: 2643-2653.
- [3] Giannoukakis N. Ranirestat as a therapeutic aldose reductase inhibitor for diabetic complications [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2008, 17(4): 575-581.
- [4] Seaquist E R, Ibrahim H V. Approach to the patient with type 2 diabetes and progressive kidney disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(7): 3103-3110.
- [5] Benz K, Amann K. Endothelin in diabetic renal disease [J]. *Contrib Nephrol*, 2011, 172: 139-148.
- [6] Lewis E J, Greene T, Spitaler S, *et al.* Pyridorin in type 2 diabetic nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(1): 131-136.
- [7] Pelzek C, Lim J I. Diabetic macular edema: review and update [J]. *Ophthalmol Clin North Am*, 2002, 15(4): 555-563.
- [8] America's Pharmaceutical Research Companies. Biopharmaceutical companies developing a record 235 medicines to treat diabetes and related conditions [R]. Washington: Pharmaceutical Research and Manufacturers

- of America, 2010.
- [9] 石振宇. 糖尿病视网膜病变的早期预防和护理 [J]. 按摩与康复医学, 2011, 2(12 下): 147.
- [10] Schwartz S G, Flynn H W, Aiello L P. Ruboxistaurin mesilate hydrate for diabetic retinopathy [J]. *Drugs Today*, 2009, 45(4): 269-274.
- [11] Jeganathan V S. Anti-angiogenesis drugs in diabetic retinopathy [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2011, 12(3): 369-372.
- [12] Waisbourd M, Goldstein M, Loewenstein A. Treatment of diabetic retinopathy with anti-VEGF drugs [J]. *Acta Ophthalmol*, 2011, 89(3): 203-207.
- [13] Schartman J P, Coney J M, Hornik J H, *et al.* Pegaptanib octasodium for the treatment of diabetic macular edema [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12(8): 1317-1323.
- [14] VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group, Chakravarthy U, Adamis A P, *et al.* Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration [J]. *Ophthalmology*, 2006, 113(9): 1508-1532.
- [15] 徐 凌. 中药联合胰岛素治疗糖尿病神经病变临床观察 [J]. 中国医药指南, 2011, 9(35): 187-188.
- [16] Trost B M, Osipov M, Dong G B. A concise enantioselective synthesis of (-)-ranirestat [J]. *Org Lett*, 2010, 12(6): 1276-1279.
- [17] Bril V, Hirose T, Tomioka S, *et al.* Ranirestat for the management of diabetic sensorimotor polyneuropathy [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(7): 1256-1260.