

临床研究

· 综述 ·

抗肥胖药物疗效及安全性临床研究进展

尹仕红

【摘要】 抗肥胖药物治疗是肥胖管理中的辅助治疗手段。很多曾被广泛应用的抗肥胖药物因其不良反应而受到限制。近年来一些抗肥胖新药陆续上市,如奥利司他、利拉鲁肽、绿卡色林、芬特明/托吡酯、纳曲酮/安非他酮等。研究显示,有些降糖药物如二甲双胍、普兰林肽也具有减重作用。其他抗肥胖药物还包括植物提取物等。对抗肥胖药物的疗效及安全性的了解,将为临床治疗肥胖提供有力的证据。

【关键词】 抗肥胖药物;疗效;安全性;临床试验

Clinical study progression on efficacy and safety of anti-obesity drugs Yin Shihong. Department of Internal Medicine, Affiliated Hospital of Hubei Three Gorges Polytechnic College, Yichang 443000, China

Corresponding author: Yin Shihong, Email: yinsh65@163.com

【Abstract】 The application of anti-obesity drugs is an adjunctive pharmacotherapy in the management of obesity. Many widely used anti-obesity drugs were limited for side effects. New anti-obesity drugs appear on the market continuously in recent years, such as orlistat, liraglutide, lorcaserin, fentermine/topiramate and naltrexone/bupropion. Some hypoglycemic drugs (such as metformin, pramlintide) also have effects of weight loss. Other anti-obesity drugs include plant extracts, etc. Understanding of the efficacy and safety of anti-obesity drugs will provide strong evidence for the clinical treatment of obesity.

【Key words】 Anti-obesity drug; Efficacy; Safety; Clinical trial

肥胖是一种全球流行的慢性代谢性疾病,当体重指数 $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 或体重指数 $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ 伴至少一种体重相关的并发症时,可应用抗肥胖药物。抗肥胖药物有助于改善肥胖症患者的健康水平,单纯通过节食或锻炼减重失败的患者,可从减重药物处方中获益^[1]。截至目前,美国食品药品监督管理局(FDA)共批准了5种可长期应用的抗肥胖药物,包括奥利司他、利拉鲁肽、绿卡色林、芬特明/托吡酯及纳曲酮/安非他酮,其他尚有可供短期应用的芬特明、安非拉酮等抗肥胖药物。本文根据近年来的临床试验,针对FDA批准药物及其他抗肥胖药物的疗效及安全性进行讨论。

1 FDA 批准的抗肥胖药物

1.1 奥利司他 奥利司他是胰腺及胃肠道脂肪酶抑制剂,可减慢胃肠道中食物脂肪的水解过程。可长期用于减重治疗,包括120 mg和60 mg两种剂型。

奥利司他在近20年一直被认为是有效的抗肥胖药物。排除安慰剂的影响,配合低热量饮食应用奥利司他治疗1年可使体重减轻3 kg,20%的患者减重幅度达到临床显著性($\geq 5\%$)^[2]。一项应用奥利司他治疗腹型肥胖的研究发现,应用60 mg奥利司他治疗3个月,腹内脂肪组织减少10.6%,皮下脂肪减少11.7%^[3]。奥利司他有很好的安全性,很少出现严重不良反应(包括严重的肝、肾损伤),但其频繁出现的胃肠道反应如排便次数增多、油性便等限制了治疗的依从性。此外,长期应用可导致脂溶性维生素(维生素A、D、E、K)缺乏。

1.2 利拉鲁肽 利拉鲁肽是胰高血糖素样肽-1受体激动剂,最初作为降糖药上市。研究显示,利拉鲁肽可作用于下丘脑摄食中枢,增加饱食信号,减少食欲,减轻体重,可长期应用,需要皮下注射。

在欧洲19个临床研究中心开展的一项随机、对照试验中,试验组每日1次利拉鲁肽皮下注射(1.2、1.8、2.4或3.0 mg),与安慰剂组或奥利司他组(120 mg,每日3次)比较,在试验第1年,接受3.0 mg利拉鲁肽组比安慰剂组多减轻体重5.8 kg,

比奥利司他组多减轻体重 3.8 kg^[4]。2.4/3.0 mg 利拉鲁肽组从试验开始 2 年保持体重减轻达 7.8 kg。随着血压和血脂的改善,糖尿病前期和代谢综合征的发病率降低 52% 和 59%。利拉鲁肽常见不良反应为轻至中度的暂时性恶心和呕吐,对于胃肠道不良反应有很好的耐受性。另一项由 9 个国家参与的 56 周随机对照试验,在饮食(摄入的热量低于机体需要量,500 kcal/d)和运动(≥ 150 min/周)指导下,3.0 mg 利拉鲁肽组体重减轻 6.0% (6.4 kg),1.8 mg 利拉鲁肽组体重减轻 4.7% (5.0 kg),安慰剂组体重减轻 2.0% (2.2 kg),3.0 mg 利拉鲁肽组 54.3% 减重幅度 5% 以上,1.8 mg 利拉鲁肽组 40.4%,安慰剂组 21.4%^[5]。3.0 mg 利拉鲁肽组 25.2% 减重幅度超过 10%,1.8 mg 利拉鲁肽组 15.9%,安慰剂组 6.7%。3.0 mg 利拉鲁肽组比 1.8 mg 利拉鲁肽组和安慰剂组有更多的胃肠道不良反应,但没有出现胰腺炎的病例报告。

1.3 绿卡色林 绿卡色林是一种选择性 5-羟色胺 2C 受体激动剂,可增加饱腹感,抑制食欲而减轻体重,绿卡色林对位于心脏瓣膜上的 5-羟色胺 2B 受体没有影响,因此,避免了对心脏瓣膜的损伤,可长期应用。

荟萃分析临床试验(BLOOM 试验,即超重和肥胖管理中的行为干预和绿卡色林试验;BLOSSOM 试验,即肥胖管理中的行为干预和绿卡色林第二项研究)表明,绿卡色林联合饮食和运动干预具有显著的减重效果,并且是安全和可以耐受的^[6]。应用绿卡色林(10 mg,每日 2 次)治疗肥胖病例 52 周,绿卡色林治疗组比对照组体重减轻更多(绿卡色林组 -5.8%,对照组 -2.5%),绿卡色林组减重幅度 $\geq 5\%$ 的比例为 47.1%, $\geq 10\%$ 的比例为 22.4%,对照组分别为 22.6%、8.7%,绿卡色林组在血脂、血糖水平方面有显著的改善。与绿卡色林治疗相关的最常见不良反应是头痛、上呼吸道感染、鼻咽炎等。在引起心脏瓣膜病方面绿卡色林组与对照组并没有显著性差异。

1.4 芬特明/托吡酯复方制剂 芬特明可促进去甲肾上腺素释放而产生抑制食欲的作用,治疗肥胖。托吡酯可激动 γ 氨基丁酸受体,在抗癫痫时会出现食欲不振和体重减轻的不良反应,因此芬特明和托吡酯可联合用于肥胖治疗,并且二者组成复方制剂比单独治疗肥胖或癫痫所需剂量要小,因此,芬特明/托吡酯复方制剂比两药单独应用减重效果更好,安全性更高,可长期应用。

一项为期 56 周的随机、对照试验采用不同剂量的芬特明/托吡酯复方缓释制剂评估其对严重肥胖

者(体重指数 ≥ 35 kg/m²)的减重效果及安全性,结果发现,安慰剂组、芬特明/托吡酯 3.75/23 mg 组,芬特明/托吡酯 15/92 mg 组分别比基线体重减少 1.6%、5.1% 和 10.9%^[7]。安慰剂组减重幅度至少 5% 的受试者比例为 17.3%,芬特明/托吡酯 3.75/23 mg 组 44.9%,芬特明/托吡酯 15/92 mg 组 66.7%。与安慰剂组相比,芬特明/托吡酯复方制剂 15/92 mg 组腰围、血压、空腹血糖、血脂显著改变。芬特明/托吡酯复方制剂最常见的不良反应是感觉异常、口干、便秘、味觉障碍和失眠,没有证据表明由治疗引起的严重不良事件。在应用芬特明/托吡酯治疗伴超重和肥胖的 2 型糖尿病患者的随机、对照试验中,试验组接受芬特明/托吡酯 15/92 mg 复方缓释制剂,每日 1 次,在试验 56 周试验组体重减轻 9.4%,安慰剂组体重减轻 2.7%,同时,试验组 HbA1c 下降 1.6%,安慰剂组 HbA1c 下降 1.2%,差异有统计学意义^[8]。此外,研究还发现,对于高血压患者,芬特明/托吡酯复方制剂除了减轻体重外,还具有降低血压的作用^[9]。

1.5 纳曲酮/安非他酮复方制剂 纳曲酮为阿片受体拮抗剂,用于戒断酒精和阿片类药物依赖,安非他酮为多巴胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂,用于治疗抑郁和戒烟。两者协同可控制食欲,减少过度进食行为。可长期用于减重治疗。

汇总分析 4 个 III 期临床试验的结果发现,应用纳曲酮/安非他酮复方制剂治疗 1 年后平均体重减轻 4.7% (3.2% ~ 5.2%,每个试验中试验组与安慰剂组相比, $P < 0.001$),对于糖尿病患者,纳曲酮/安非他酮与安慰剂组相比 HbA1c 降低 0.5%^[10]。常见不良反应包括恶心、呕吐、便秘、眩晕及口干等。CONTRAVE 肥胖研究-II 是一个随机、双盲、对照试验,1 496 例肥胖或超重伴血脂异常和(或)高血压的患者,随机接受纳曲酮(32 mg/d)和安非他酮(360 mg/d)或安慰剂治疗,治疗 28 周后,纳曲酮/安非他酮组与对照组相比体重减轻 6.5%,56 周后体重减轻 6.4%;纳曲酮/安非他酮治疗组减重幅度 $\geq 5\%$ 的比例在 28 周时为 55.6%,在 56 周时为 50.5%。纳曲酮/安非他酮最常见的不良反应是轻到中度的短暂恶心,与安慰剂相比,纳曲酮/安非他酮与抑郁或自杀事件增加无关^[11]。一项多中心、随机、对照试验共纳入 8 910 例伴心血管疾病高风险的超重或肥胖者,其中 32.1% 存在心血管病史,85.2% 有糖尿病史,体重指数中位数 36.6 kg/m²,受试者随机接受安慰剂或纳曲酮(32 mg/d)和安非他酮(360 mg/d),在 1/4 中期分析中,安慰剂组 59 例发生主要不良心血管事件(MACE,1.3%),纳曲酮/安

非他酮治疗组 35 例发生 MACE (0.8%, 风险比 = 0.59, 95% CI: 0.39 ~ 0.90)。在 1/2 计划事件发生后, 安慰剂组发生 MACE 102 例 (2.3%), 纳曲酮/安非他酮治疗组发生 MACE 90 例 (2.0%, 风险比 = 0.88, 调整后 99.7% CI: 0.57 ~ 1.34)。基于 1/4 和 1/2 计划事件后的中期分析, 纳曲酮/安非他酮治疗组与安慰剂组相比, 其 MACE 风险比 95% CI 上限不超过 2.0。由于意料之外提前终止试验, 纳曲酮/安非他酮的心血管安全性仍不能确定^[12]。

1.6 短期应用的抗肥胖药物 短期应用的抗肥胖药物因为缺乏长期安全性数据, 目前 FDA 批准的期限不超过 12 周。芬特明为美国处方量最大的抗肥胖药物, 通过促进去甲肾上腺素而发挥减重作用。芬特明减重效果显著, 但不良反应较多, 主要不良反应包括心血管系统症状如血压升高、心动过速等, 中枢神经系统症状如头痛、眩晕、精神异常等, 消化道症状如腹泻、便秘等。安非拉酮也称二乙胺苯丙酮, 促进去甲肾上腺素释放, 与芬特明相似, 是一种用于短期治疗肥胖的食欲抑制剂, 但很少研究安非拉酮应用 3 个月以上的疗效及安全性。156 例墨西哥成年肥胖患者 ($30 \text{ kg/m}^2 < \text{体重指数} < 45 \text{ kg/m}^2$) 每天接受 75 mg 安非拉酮片治疗 6 个月, 安非拉酮与对照组相比 3 个月时减重 (4.9 ± 0.25) kg, 6 个月时减重 (7.7 ± 0.52) kg, 安非拉酮治疗 6 个月, 分别有 64 例和 34 例受试者减重幅度至少 5% 或 10%, 安非拉酮仅产生轻微的不良反应, 主要表现为口干。试验资料提示, 安非拉酮针对墨西哥肥胖患者治疗 6 个月是有效的, 并且具有很好的耐受性^[13]。

2 兼有降糖作用的抗肥胖药物

肥胖与 2 型糖尿病之间关系密切, 部分降糖药物有一定的减重作用, 肥胖的 2 型糖尿病患者可选用^[14]。目前, 利拉鲁肽已被批准为抗肥胖药物。

2.1 二甲双胍 二甲双胍通过增加机体组织对胰岛素的敏感性, 促进葡萄糖的利用, 抑制糖异生等而降低空腹和餐后血糖。许多研究证实, 对于肥胖的 2 型糖尿病患者, 二甲双胍可作为首选用药。在糖尿病预防计划研究中, 二甲双胍治疗组与安慰剂组比较, 体重和腰围分别降低 (2.06 ± 5.65)% [安慰剂组 (0.02 ± 5.52)%] 和 (2.13 ± 7.06) cm [安慰剂组 (0.79 ± 6.54) cm], 在 2 年的双盲试验期间体重减轻的幅度与治疗的持续性直接相关^[15]。二甲双胍的胃肠道症状比安慰剂更常见, 但随时间推移会减轻。

2.2 普兰林肽 普兰林肽是一种注射用胰淀粉样多肽类似物, 胰淀粉样多肽是胰岛 β 细胞产生的激素, 可减慢食物在肠道的吸收速度, 降低食欲, 具有

减重作用。普兰林肽可用于治疗 1 型和 2 型糖尿病。对于肥胖的临床研究表明, 普兰林肽对于减重也是有效的, 尤其在与其他药物联合应用时。一项随机、对照试验和一项临床观察试验评估了普兰林肽对持续皮下输注胰岛素的 1 型糖尿病的辅助治疗作用, 普兰林肽随主餐从 15 μg 开始逐渐增加到 30 μg 或 60 μg , 在试验 29 周 (随机、对照试验) 和 6 个月 (临床观察试验) 时评估 HbA1c 水平、胰岛素剂量、体重、血糖等。在随机、对照试验中, 与对照组相比, 普兰林肽组 HbA1c 降低 $0.4\% \pm 0.1\%$, 胰岛素剂量减少 $23.8\% \pm 5.2\%$, 体重减轻 (2.2 ± 0.5) kg [对照组体重增加 (1.4 ± 0.3) kg], 严重低血糖事件每个病例年发生率为 0.56。而在临床观察试验中与对照组相比, 普兰林肽组 HbA1c 降低 $0.3\% \pm 0.1\%$, 胰岛素剂量减少 $27.5\% \pm 2.9\%$ 。体重减轻 (3.2 ± 0.4) kg, 严重低血糖事件每个病例年发生率为 0.12。与普兰林肽治疗有关的常见不良反应为轻到中度的短暂恶心^[16]。

3 其他抗肥胖药物

临床前试验研究提示, 催产素是一种食欲抑制剂, 对于代谢有积极的影响。在一项由 25 名健康男性参加的随机、对照试验中, 受试者接受一次 24 IU 的催产素鼻喷雾剂/安慰剂, 然后进食早餐, 餐后测定受试者通过食物摄入的热量, 并检测食欲调节激素、胰岛素及血糖水平。与安慰剂组相比, 催产素组脂肪和热量的摄入明显减少, 抑制食欲的胆囊收缩素水平升高, 而其他的食欲调节激素未受影响。催产素可改善胰岛素敏感性, 对静息能量代谢没有影响, 未发现相关的不良反应^[17]。

A 型肉毒毒素 (BTX-A) 是针对骨骼肌或平滑肌的一种肌肉收缩抑制剂。研究发现, 通过内镜多点穿刺注射 A 型肉毒毒素可以降低体重和体重指数, 20 例肥胖患者 (体重指数 $> 28 \text{ kg/m}^2$) 随机分配到注射 200 U BTX-A 组及注射 300 U BTX-A 组, 每个患者在胃壁选择 20 个穿刺点, 在治疗前和治疗后 1、4、12 周记录体重指数及胃排空时间^[18]。19 例患者完成了随访, 两组体重和体重指数 ($P < 0.05$) 以及血甘油三酯水平显著降低, 胃排空时间比治疗前均延长, 在注射 4 周后发现患者 ghrelin 水平显著降低, 可能与食欲降低有关。研究中没有观察到严重的并发症。

很多抗肥胖药物因其不良反应和安全性问题而受到限制, 包括情绪改变、自杀、胃肠道或心血管并发症等。一些具有减重作用的天然药物为肥胖的治疗提供了另一种途径, 如植物提取物、传统中草药。

用于肥胖管理的非处方植物产品常包括野茶

树、印度仙人掌、酸橙、毛喉鞘蕊花、藤黄果以及芸豆等,这些植物的粗提物和分离的化合物可能对于食欲控制和体重减轻有治疗效果^[19]。一项为期 12 周的随机、对照试验观察了绞股蓝提取物(actiponin)的减重效果,80 名韩国受试者(体重指数 $\geq 25 \text{ kg/m}^2$)随机接受绞股蓝提取物(450 mg/d)和安慰剂,在试验 12 周绞股蓝提取物组全腹脂肪面积、体重、体脂量、体重指数比安慰剂组显著降低^[20]。没有观察到任何安全性指标的显著变化。

小檗碱是从中草药提取出来的生物碱,研究发现小檗碱是一种有适度减重效果的强效降脂药^[21]。肥胖受试者(高加索人)接受 500 mg 小檗碱口服,每日 3 次,共 12 周,结果表明,小檗碱治疗对于肥胖受试者产生了轻微的减重效果(平均减重 5 磅)。小檗碱显著降低了受试者的血脂水平(甘油三酯降低 23%,胆固醇降低 12.2%),降脂效果在大鼠试验中也得到了证实,小檗碱治疗过程中,在血液、心血管和肝、肾功能方面没有出现不良反应。当然,有些天然植物补充剂通过抑制食欲而减轻体重的疗效和安全性有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 王勇,范书英. 2015 年肥胖药物管理临床实践指南解读[J]. 中国全科医学,2016,19(5):497-499. DOI:10.3969/j.issn.1007-9572.2016.05.001.
- [2] Sumithran P, Proietto J. Benefit-risk assessment of orlistat in the treatment of obesity[J]. Drug Saf,2014,37(8):597-608. DOI:10.1007/s40264-014-0210-7.
- [3] Thomas EL, Makwana A, Newbould R, et al. Pragmatic study of orlistat 60 mg on abdominal obesity[J]. Eur J Clin Nutr,2011,65(11):1256-1262. DOI:10.1038/ejcn.2011.108.
- [4] Astrup A, Carraro R, Finer N, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide[J]. Int J Obes (Lond),2012,36(6):843-854. DOI:10.1038/ijo.2011.158.
- [5] Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial[J]. JAMA,2015,314(7):687-699. DOI:10.1001/jama.2015.9676.
- [6] Aronne L, Shanahan W, Fain R, et al. Safety and efficacy of lorcaserin: a combined analysis of the BLOOM and BLOSSOM trials[J]. Postgrad Med,2014,126(6):7-18. DOI:10.3810/pgm.2014.10.2817.
- [7] Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP)[J]. Obesity (Silver Spring),2012,20(2):330-342. DOI:10.1038/oby.2011.330.
- [8] Garvey WT, Ryan DH, Bohannon NJ, et al. Weight-loss therapy in type 2 diabetes: effects of phentermine and topiramate extended release[J]. Diabetes Care,2014,37(12):3309-3316. DOI:10.2337/dc14-0930.
- [9] Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, et al. Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016,3:CD007654. DOI:10.1002/14651858.CD007654.pub4.
- [10] Makowski CT, Gwinn KM, Hurren KM. Naltrexone/bupropion: an investigational combination for weight loss and maintenance[J]. Obes Facts,2011,4(6):489-494. DOI:10.1159/000335352.
- [11] Kolotkin RL, Chen S, Klassen P, et al. Patient-reported quality of life in a randomized placebo-controlled trial of naltrexone/bupropion for obesity[J]. Clin Obes,2015,5(5):237-244. DOI:10.1111/cob.12108.
- [12] Nissen SE, Wolski KE, Prcela L, et al. Effect of naltrexone-bupropion on major adverse cardiovascular events in overweight and obese patients with cardiovascular risk factors: a randomized clinical trial[J]. JAMA,2016,315(10):990-1004. DOI:10.1001/jama.2016.1558.
- [13] Soto-Molina H, Pizarro-Castellanos M, Rosado-Pérez J, et al. Six-month efficacy and safety of amfepramone in obese Mexican patients: a double-blinded, randomized, controlled trial[J]. Int J Clin Pharmacol Ther,2015,53(7):541-549. DOI:10.5414/CP202135.
- [14] 中华医学会内分泌学会肥胖学组. 中国成人肥胖症防治专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志,2011,27(9):711-717. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2011.09.003.
- [15] Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study[J]. Diabetes Care,2012,35(4):731-737. DOI:10.2337/dc11-1299.
- [16] Herrmann K, Frias JP, Edelman SV, et al. Pramlintide improved measures of glycemic control and body weight in patients with type 1 diabetes mellitus undergoing continuous subcutaneous insulin infusion therapy[J]. Postgrad Med,2013,125(3):136-144. DOI:10.3810/pgm.2013.05.2635.
- [17] Lawson EA, Marengi DA, DeSanti RL, et al. Oxytocin reduces caloric intake in men[J]. Obesity (Silver Spring),2015,23(5):950-956. DOI:10.1002/oby.21069.
- [18] Li L, Liu QS, Liu WH, et al. Treatment of obesity by endoscopic gastric intramural injection of botulinum toxin A: a randomized clinical trial[J]. Hepatogastroenterology,2012,59(118):2003-2007. DOI:10.5754/hge11755.
- [19] Astell KJ, Mathai ML, Su XQ. A review on botanical species and chemical compounds with appetite suppressing properties for body weight control[J]. Plant Foods Hum Nutr,2013,68(3):213-221. DOI:10.1007/s11130-013-0361-1.
- [20] Park SH, Huh TL, Kim SY, et al. Antiobesity effect of Gynostemma pentaphyllum extract (actiponin): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Obesity (Silver Spring),2014,22(1):63-71. DOI:10.1002/oby.20539.
- [21] Hu Y, Ehli EA, Kittelsrud J, et al. Lipid-lowering effect of berberine in human subjects and rats[J]. Phytomedicine,2012,19(10):861-867. DOI:10.1016/j.phymed.2012.05.009.

(收稿日期:2016-07-23)