

噻唑烷二酮类药物临床实用价值和安全性的再认识

赵一璟¹ 王昆¹ 刘超²

¹南京医科大学附属江宁医院内分泌科 210000; ²南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌科 210028

通信作者:刘超, Email:liuchao@nfmcn.com

【摘要】 噻唑烷二酮类药物降糖疗效确切,是预防糖尿病疗效最明显的降糖药。近年来,这类药物不断被发掘出新的作用,其在降低心血管风险、肿瘤防治、改善非酒精性脂肪性肝病、多囊卵巢综合征等方面均显示出较好的疗效,并受到越来越多的关注和指南推荐。尽管噻唑烷二酮类药物疗效确切,但该类药物的安全性问题,如充血性心力衰竭、骨质疏松症、膀胱癌等,依然引发着人们的担忧。

【关键词】 噻唑烷二酮类药物; 2 型糖尿病; 心血管事件; 骨质疏松症

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.04.005

Reconsideration of the efficacy and safety of thiazolidinediones Zhao Yijing¹, Wang Kun¹, Liu Chao².

¹Department of Endocrinology, Affiliated Jiangning Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China; ²Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210008, China

Corresponding author: Liu Chao, Email:liuchao@nfmcn.com

【Abstract】 Thiazolidinediones (TZDs) is effective in treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and is the most effective hypoglycemic drug in preventing diabetes. In recent years, the new applications of this kind of medicine have been constantly developed, including certain effects in reducing cardiovascular risk, preventing and treating cancer, improving nonalcoholic fatty liver disease, polycystic ovary syndrome and so on. Although TZDs have an established efficacy in the treatment of T2DM, their usage during the past years was questioned following the emergence of some alarming data regarding their safety, such as congestive heart-failure, osteoporosis, bladder cancer and so on.

【Key words】 Thiazolidinediones; Type 2 diabetes mellitus; Cardiovascular effects; Osteoporosis

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.04.005

在众多降糖药物中,噻唑烷二酮类(TZDs)药物一直备受瞩目。不同于其他降糖药物直接针对血糖以达到降糖效果,TZDs作用于过氧化物酶体增殖物活化受体- γ (PPAR- γ)以增加胰岛素敏感性,继而发挥降糖作用^[1]。PPAR- γ 属于核转录因子,能够直接激活涉及胰岛素敏感性的相关基因,还参与调控下游多种代谢相关基因的表达,TZDs也因此具有多效性,适应证被不断拓宽,其超越降糖的作用也是近年来的研究热点之一。

尽管 TZDs 疗效确切,应用广泛,但其安全性问题依然备受关注。本文对 TZDs 的临床使用价值和安全性再做梳理,以期这类药物的合理使用提供更好的指导建议。

1 TZDs 具有卓越的降糖疗效

TZDs 降糖疗效确切,一直是国内、外临床指南推荐的经典口服降糖药物。DURATION 研究纳入 194 例病程在 2 年以上的糖尿病患者并比较几种降糖药物的疗效。结果发现,吡格列酮能显著降低 HbA1c,作用与二甲双胍、艾塞那肽相当^[2]。Real-World 研究对比吡格列酮 + 二甲双胍和格列本脲 + 二甲双胍的疗效,结果证实,与磺脲类药物相比,TZDs 能够提供长达 3.5 年的持续血糖控制,从而保证患者的长期获益^[3]。亦有循证研究提示,单从降糖角度考虑,TZDs 优于磺脲类等其他传统降糖药物,降低糖化血红蛋白和空腹血糖幅度大于磺脲类药物^[4]。

在中国人群中开展的CONFIDENCE研究比较了艾塞那肽、胰岛素和吡格列酮治疗新诊断 2 型糖尿病患者的降糖疗效和药物对 β 细胞功能的影响^[5]。结果发现,48 周时,吡格列酮使HbA1c降低 1.50%,显著降低空腹血糖和餐后血糖,血糖控制达标率接近预混胰岛素。此外,该研究还发现,吡格列酮对体重影响小,在血糖控制相当的前提下,低血糖风险远低于胰岛素和艾塞那肽,对血脂、血压亦有一定的改善作用。

总的来说,TZDs 药物临床疗效确切,能显著改善血糖,与磺脲类药物相比控糖效果更理想、也更为持久,在中国人群开展的 CONFIDENCE 研究则更具说服力,力证 TZDs 强效降糖,达标率更高。

2 TZDs 可有效预防糖尿病

空腹血糖受损 (IFG) 或糖耐量减低 (IGT) 者进展为显性糖尿病的风险极高。抗糖尿病治疗的主要目标是改善胰岛素抵抗和延迟 β 细胞功能衰竭。TZDs 作用机制独特,能改善胰岛素抵抗,对 β 细胞功能有直接保护作用,还能够改善细胞内质网应激,从而逆转糖尿病^[6]。TZDs 预防糖尿病疗效显著,对 IGT 者的心血管事件也有保护作用。预防糖尿病可能成为吡格列酮最新的“适应证”,事实上,广东省药学会印发的《超药品说明书用药目录》2017 版里已将“糖尿病预防”纳入了吡格列酮的超说明应用中。

多项研究观察到 TZDs 对糖尿病的预防作用。TRIPOD 研究证实,曲格列酮可将 IGT 进展为 T2DM 的比率下降至 52%^[7]。随后以吡格列酮代替曲格列酮的 PIPOD 研究证实,吡格列酮可使糖尿病的发生风险降低 62%^[8]。DREAM 研究探究了 IFG 和 (或) IGT 者使用罗格列酮后胰岛 β 细胞功能的改善程度^[9]。研究结果表明,糖尿病前期者使用罗格列酮后 β 细胞功能显著改善,逆转 IGT 进展率高达 62%,虽然这种改善的长期可持续性不能从现有研究中确定,但这些结果表明,罗格列酮对糖尿病的预防作用与改善 β 细胞功能相关。在 ACT NOW 研究中,IGT 者 ($n=602$) 被随机分为吡格列酮组和安慰剂组。结果表明,与安慰剂组相比,TZDs 逆转 IGT 进展率高达 72%^[10]。在 ACT NOW 的随访研究中继续评估了停药 11.7 个月之后两组的糖尿病发病率和糖耐量差异,结果发现,吡格列酮组与安慰剂组糖尿病的发生率虽无明显差异,但吡格列酮组从药物干预开始到洗脱期糖尿病的累积发病率仍显著低于

安慰剂组。此外,与安慰剂组相比,吡格列酮组恢复正常的葡萄糖耐量比例更高^[11]。中国的 CONFIDENCE 研究也证实 TZDs 对胰岛 β 细胞有保护作用^[5]。心血管事件是导致糖尿病患者死亡的最主要原因,事实上,心血管并发症早在糖尿病诊断前几年已经发生。IRIS 研究表明,吡格列酮更能减少 IGT 者卒中和心肌梗死再发生,研究结果显示,与安慰剂相比,吡格列酮减少卒中和心肌梗死再发生风险达到 24%^[12]。

3 TZDs 具有超越降糖的作用

3.1 心血管保护作用 大量循证证据表明,TZDs 特别是吡格列酮,能显著减少高危心血管人群中大血管及微血管事件^[13]。颈动脉内膜中层厚度 (CIMT) 是评价颈动脉粥样硬化的首选指标,吡格列酮可以延缓 CIMT 的进展,该作用独立于改善高血糖、胰岛素抵抗、血脂异常和糖尿病前期的全身炎症水平,提示吡格列酮可能具有直接改善血管的作用。研究表明,IGT 者 CIMT 进展的年化率在吡格列酮治疗期间减少了将近一半 ($P=0.01$)^[14]。PROactive 研究纳入了 5 238 例糖尿病合并心血管疾病的患者,在原有治疗的基础上加入吡格列酮或安慰剂,结果显示,吡格列酮能显著降低心脏复合终点事件 (包括心源性死亡、非致死性心肌梗死冠状动脉重建及急性冠脉综合征)、心肌梗死和脑卒中发生风险^[15]。IRIS 研究纳入了胰岛素抵抗、近期有缺血性卒中或短暂性脑缺血发作的患者。研究结果显示,治疗 4.8 年后,吡格列酮组终点事件 (致死性或非致命性卒中或心肌梗死) 发生率为 9%,而安慰剂组为 11.8%,两组差异具有统计学意义,提示吡格列酮能够减少卒中和心肌梗死再发生。Liao 等^[16] 通过荟萃分析更是力证除了 2 型糖尿病,吡格列酮在糖尿病前期和胰岛素抵抗的人群中都具有确切的心血管保护作用。对于低危心血管风险人群,吡格列酮与磺脲类药物相比风险相当,两组药物的累计发病率相比并无明显差异^[13]。曾力证罗格列酮增加心血管事件发生风险的美国心脏病专家 Nissen 团队也通过荟萃分析证实,吡格列酮能显著降低糖尿病患者的心肌梗死、卒中事件的发生风险,虽仍会增加严重心力衰竭的发生率,但并不增加死亡率^[17]。

3.2 治疗非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 胰岛素抵抗与 NAFLD 进展相关,因此,越来越多的研究者开始关注胰岛素增敏剂在 NAFLD 治疗中的作用。PPAR- γ 能够通过上调特定基因的表达,发挥改善胰

胰岛素抵抗、抗炎等作用,是治疗肝病的有效分子靶点。首个肯定TZDs对NAFLD治疗作用的研究发表于2002年,Caldwell等^[18]研究结果显示,10例接受曲格列酮治疗的非酒精性脂肪性肝炎患者中,7例在治疗结束时丙氨酸转氨酶恢复至正常水平。此后,越来越多的循证依据证实TZDs对NAFLD和脂肪肝的治疗作用。2015年的一篇荟萃分析纳入共88项研究,评估了维生素E、吡格列酮等对NAFLD的治疗效果。研究结果指出,吡格列酮能显著改善NAFLD相关代谢指标,对于NAFLD 0~3b期的患者,推荐使用吡格列酮或维生素E作为肝脂指向性治疗方案^[19]。另一篇研究探究了TZDs对NAFLD晚期肝纤维化的作用,该研究纳入了8个随机对照试验,共516例非酒精性脂肪性肝炎患者接受6~24个月的研究观察,研究结果显示,吡格列酮改善非酒精性脂肪性肝炎晚期纤维化水平,即使是在没有糖尿病的患者中也有同样的疗效^[20]。

3.3 治疗多囊卵巢综合征(PCOS) 胰岛素抵抗及其代偿性高胰岛素血症在PCOS的发病机制中起关键作用,TZDs能够增加胰岛素敏感性,从而为治疗PCOS提供了新的治疗方法。近年来循证研究也证实,吡格列酮能改善PCOS相关指标。一项随机、双盲、对照研究比较了二甲双胍和吡格列酮对PCOS相关代谢参数的作用,结果显示,治疗6个月后两组间血脂、胰岛素、胰岛素抵抗以及性激素方面均有差异,提示与二甲双胍相比,吡格列酮更显著改善雄激素增高症,恢复经期,提高怀孕成功率^[21]。Shahebrahimi等^[22]比较了二甲双胍和吡格列酮对PCOS的治疗作用,结果提示,二者都能改善痤疮、月经紊乱、空腹血糖、血清胰岛素水平,而吡格列酮对PCOS患者内分泌代谢指标有显著改善作用。该研究指出,目前并不能推荐哪一种治疗方案更佳,但是吡格列酮为不能耐受二甲双胍的患者提供了一种有用的替代疗法。

3.4 对恶性肿瘤的双向效应 TZDs通过3种主要的PPAR- γ 依赖途径发挥抗癌作用:阻滞细胞周期、诱导细胞凋亡和抑制肿瘤细胞侵袭,该抗肿瘤作用也在乳腺、结肠、肺、甲状腺和肝癌细胞实验中得到证实^[23-24]。然而,有啮齿类动物研究结果表明,PPAR- γ 可促进肿瘤生成,高剂量的TZDs会增加小鼠结肠息肉数目^[25]。关于TZDs增加肿瘤风险的相关流行病学研究结果也不一致。最近的一项队列研究纳入了145 806例新接受药物治疗的2型糖尿病患者

者,评估使用吡格列酮后膀胱癌发生的风险。结果显示,与其他抗糖尿病药物相比,吡格列酮与膀胱癌的风险增加相关^[26]。然而,近期研究结果多表明TZDs对肿瘤具有中性或防治作用。PROactive研究显示,与安慰剂相比,长期使用吡格列酮并未增加恶性肿瘤的发生率^[15]。Levin等^[27]研究表明,吡格列酮和罗格列酮都与膀胱癌风险增加无关。Lin等^[28]针对亚洲人群开展了一项大型回顾性研究,结果表明糖尿病患者使用TZDs药物肿瘤风险降低,且该效应与剂量相关。

3.5 治疗线粒体疾病 线粒体疾病是由线粒体功能失调引起的一组疾病,通常会导致ATP生成减少、代谢失衡和细胞死亡。本病的传统治疗方法为通过恢复或绕过线粒体缺陷来增加线粒体产能效应,但疗效十分有限。近年的研究表明,吡格列酮能够改善酒精引起的神经退行性病变和动物的认知损伤^[29]。2017年,Bénit等^[25]研究也发现,在因线粒体复合物I缺陷引起的线粒体疾病Hq小鼠模型上,吡格列酮治疗能够改善Hq小鼠的行为共济失调。为适应线粒体复合物I活性的降低,机体会增加糖酵解以补偿ATP产生的减少。与传统治疗方法不同,吡格列酮通过抑制糖酵解而并不是修复线粒体复合物I来治疗线粒体疾病,因而也不会额外增加ATP的产生,从而为治疗线粒体疾病提供一种新的治疗思路。

3.6 改善血小板功能和炎症反应 血液循环中的促凝血活性是糖尿病并发动脉粥样硬化的重要机制之一,其特征是血小板功能紊乱和炎症标志物水平的升高。糖尿病患者存在的脂代谢紊乱会加剧内皮细胞壁的破裂,释放相关炎症因子入血,从而引起血小板活化。此外,糖尿病患者的高血糖、胰岛素抵抗等其他病理因素也会造成血小板异常增多,引起血栓的形成,随后诱发急性血管事件。因此,血小板功能的改善和慢性全身炎症反应的减轻应被考虑为糖尿病治疗的一个重要次要目标。Schöndorf等^[30]研究表明,二甲双胍+吡格列酮联合治疗能够明显改善血小板功能和慢性全身炎症反应,该效果并未在二甲双胍+格列美脲联合治疗中观察到。纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)是调节纤溶活性的重要因子,PAI-1活性的增加会降低纤溶活性,加重炎症反应,从而参与动脉粥样硬化的发生和发展。Albertini等^[31]研究表明,罗格列酮能显著降低PAI-1的活性,改善糖尿病患者内皮功能障碍。此外,也有研究结

果显示,罗格列酮能够降低 E-选择素、血管性血友病因子等相关炎性指标,并能降低血小板活性^[32]。

4 TZDs 的安全性

4.1 心血管事件 循证依据表明,吡格列酮对心、脑血管疾病有全面的改善作用。而罗格列酮则不尽相同,多个研究证实罗格列酮增加心血管事件的发生和发展,罗格列酮也因此一度退出美国市场。RECORD研究是专门评价罗格列酮心血管安全性的一项研究,该研究证实罗格列酮增加心力衰竭的风险,而心肌梗死的风险则没有定论^[33]。也是在该项研究之后,美国食品和药品监督管理局取消罗格列酮的相关使用限制,并声明罗格列酮并不增加心肌梗死风险。总而言之,迄今为止的证据不支持罗格列酮作为 2 型糖尿病患者的首选降糖药物,特别是对于具有较高心血管疾病风险的糖尿病患者。

4.2 其他不良反应 TZDs 对体重的影响研究结果并不一致。ADOPT研究结果显示 TZDs 会增加体重^[30]。类似的研究结果也在DREAM试验中得到验证,而中国的CONFIDENCE研究结果却表明吡格列酮对体重无影响,并能减小腰围^[5]。

ACT NOW 研究显示,TZDs 影响骨密度,糖尿病前期者使用吡格列酮后男性和女性骨盆骨密度、男性胸椎和肋骨骨密度以及女性的腰椎和腿部骨密度均降低^[10]。ADOPT试验结果亦表明,与二甲双胍或格列本脲相比,TZDs会增加骨折风险^[30]。

总之,TZDs在正常剂量下,也会与其他降糖药物一样存在轻度药物不良反应,在临床治疗中坚持个性化治疗、合理用药,可大大减少不良反应的发生。

综上所述,TZDs发展至今,风波不断,罗格列酮也因增加心血管风险一度退出市场,而吡格列酮凭借其上市以来良好可靠的疗效和安全性,历久弥坚。吡格列酮是经过循证医学 10 年以上临床实践证实的有效、安全的TZDs,也是唯一的主流胰岛素增敏剂,是国内、外临床指南推荐的经典口服降糖药物。其作用独特,除了降糖作用,还能减少多重心血管危险因素,延缓动脉粥样硬化进展,减少大血管事件风险。不仅如此,TZDs还是预防糖尿病疗效最显著的降糖药物,特别是吡格列酮,“预防糖尿病”或可成为TZDs新的适应证。此外,TZDs 仍不断被发掘出新的适应证,循证医学已证实 TZDs 能有效治疗NAFLD、PCOS等疾病。当然,TZDs与其他降糖药物一样,也存在药物不良反应,临床治疗中应坚持个性化治疗以及合理用药原则。

参 考 文 献

- [1] Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 103 (2): 137-149. DOI: 10.1016/j.diabres.2013.11.002.
- [2] Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes (DURATION-4): a 26-week double-blind study [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35 (2): 252-258. DOI: 10.2337/dc11-1107.
- [3] Hanefeld M, Pfützner A, Forst T, et al. Glycemic control and treatment failure with pioglitazone versus glibenclamide in type 2 diabetes mellitus: a 42-month, open-label, observational, primary care study [J]. *Curr Med Res Opin*, 2006, 22 (6): 1211-1215. DOI: 10.1185/030079906X112598.
- [4] Lennerz BS, Wabitsch M, Lippert H, et al. Bariatric surgery in adolescents and young adults--safety and effectiveness in a cohort of 345 patients [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2014, 38 (3): 334-340. DOI: 10.1038/ijo.2013.182.
- [5] Xu W, Bi Y, Sun Z, et al. Comparison of the effects on glycaemic control and β -cell function in newly diagnosed type 2 diabetes patients of treatment with exenatide, insulin or pioglitazone: a multicentre randomized parallel-group trial (the CONFIDENCE study) [J]. *J Intern Med*, 2015, 277 (1): 137-150. DOI: 10.1111/joim.12293.
- [6] Campbell IW, Mariz S. Beta-cell preservation with thiazolidinediones [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007, 76 (2): 163-176. DOI: 10.1016/j.diabres.2006.08.015.
- [7] Azen SP, Peters RK, Berkowitz K, et al. TRIPOD (TROglitazone In the Prevention Of Diabetes): a randomized, placebo-controlled trial of troglitazone in women with prior gestational diabetes mellitus [J]. *Control Clin Trials*, 1998, 19 (2): 217-231.
- [8] Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, et al. Effect of pioglitazone on pancreatic beta-cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes [J]. *Diabetes*, 2006, 55 (2): 517-522. DOI: 10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1066.
- [9] Hanley AJ, Zinman B, Sheridan P, et al. Effect of rosiglitazone and ramipril on beta-cell function in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: the DREAM trial [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33 (3): 608-613. DOI: 10.2337/dc09-1579.
- [10] DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364 (12): 1104-1115. DOI: 10.1056/NEJMoa1010949.
- [11] Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, et al. Diabetes incidence and glucose tolerance after termination of pioglitazone therapy: results from ACT NOW [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101 (5): 2056-2062. DOI: 10.1210/jc.2015-4202.
- [12] Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after ische-

- mic stroke or transient ischemic attack [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374 (14): 1321-1331. DOI: 10. 1056/NEJMoa1506930.
- [13] Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA. IT): a randomised, multicentre trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5 (11): 887-897. DOI: 10. 1016/S2213-8587(17)30317-0.
- [14] Saremi A, Schwenke DC, Buchanan TA, et al. Pioglitazone slows progression of atherosclerosis in prediabetes independent of changes in cardiovascular risk factors [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33 (2): 393-399. DOI: 10. 1161/ATVBAHA. 112. 300346.
- [15] Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2005, 366 (9493): 1279-1289. DOI: 10. 1016/S0140-6736(05)67528-9.
- [16] Liao HW, Saver JL, Wu YL, et al. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ Open*, 2017, 7 (1): e013927. DOI: 10. 1136/bmjopen-2016-013927.
- [17] Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials [J]. *JAMA*, 2007, 298 (10): 1180-1188. DOI: 10. 1001/jama. 298. 10. 1180.
- [18] Caldwell SH, Hespenheide EE, Redick JA, et al. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96 (2): 519-525. DOI: 10. 1111/j. 1572-0241. 2001. 03553. x.
- [19] Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355 (22): 2297-2307. DOI: 10. 1056/NEJMoa060326.
- [20] Musso G, Cassader M, Paschetta E, et al. Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: a meta-analysis [J]. *JAMA Intern Med*, 2017, 177 (5): 633-640. DOI: 10. 1001/jamainternmed. 2016. 9607.
- [21] Sangeeta S. Metformin and pioglitazone in polycystic ovarian syndrome: a comparative study [J]. *J Obstet Gynaecol India*, 2012, 62 (5): 551-556. DOI: 10. 1007/s13224-012-0183-3.
- [22] Shahebrahimi K, Jalilian N, Bazgir N, et al. Comparison clinical and metabolic effects of metformin and pioglitazone in polycystic ovary syndrome [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2016, 20 (6): 805-809. DOI: 10. 4103/2230-8210. 192925.
- [23] Okumura T. Mechanisms by which thiazolidinediones induce anti-cancer effects in cancers in digestive organs [J]. *J Gastroenterol*, 2010, 45 (11): 1097-1102. DOI: 10. 1007/s00535-010-0310-9.
- [24] Colin C, Salamone S, Grillier-Vuissoz I, et al. New troglitazone derivatives devoid of PPAR γ agonist activity display an increased antiproliferative effect in both hormone-dependent and hormone-independent breast cancer cell lines [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 124 (1): 101-110. DOI: 10. 1007/s10549-009-0700-y.
- [25] Bénit P, Pelhâtre A, Saunier E, et al. Paradoxical inhibition of glycolysis by pioglitazone opposes the mitochondriopathy caused by AIF deficiency [J]. *EBioMedicine*, 2017, 17: 75-87. DOI: 10. 1016/j. ebiom. 2017. 02. 013.
- [26] Tuccori M, Filion KB, Yin H, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study [J]. *BMJ*, 2016, 352: i1541. DOI: 10. 1136/bmj. i1541.
- [27] Levin D, Bell S, Sund R, et al. Pioglitazone and bladder cancer risk: a multipopulation pooled, cumulative exposure analysis [J]. *Diabetologia*, 2015, 58 (3): 493-504. DOI: 10. 1007/s00125-014-3456-9.
- [28] Lin HC, Hsu YT, Kachingwe BH, et al. Dose effect of thiazolidinedione on cancer risk in type 2 diabetes mellitus patients: a six-year population-based cohort study [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2014, 39 (4): 354-360. DOI: 10. 1111/jcpt. 12151.
- [29] Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial [J]. *Lancet*, 2009, 373 (9681): 2125-2135. DOI: 10. 1016/S0140-6736(09)60953-3.
- [30] Schöndorf T, Musholt PB, Hohberg C, et al. The fixed combination of pioglitazone and metformin improves biomarkers of platelet function and chronic inflammation in type 2 diabetes patients: results from the PIOfix study [J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2011, 5 (2): 426-432. DOI: 10. 1177/193229681100500233.
- [31] Albertini JP, McMorn SO, Chen H, et al. Effect of rosiglitazone on factors related to endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Atherosclerosis*, 2007, 195 (1): e159-e166. DOI: 10. 1016/j. atherosclerosis. 2007. 01. 003.
- [32] Rizo CV, Kei A, Elisaf MS. The current role of thiazolidinediones in diabetes management [J]. *Arch Toxicol*, 2016, 90 (8): 1861-1881. DOI: 10. 1007/s00204-016-1737-4.
- [33] Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report [J]. *CA Cancer J Clin*, 2010, 60 (4): 207-221. DOI: 10. 3322/caac. 20078.

(收稿日期: 2019-01-20)

(本文编辑: 饶颖)