

· 综述 ·

双醋瑞因治疗 2 型糖尿病的研究进展

丘如¹ 黄贵心² 黄晓君²¹广东医科大学研究生学院, 湛江 524000; ²广东医科大学附属医院内分泌科, 湛江 524000

通信作者: 黄贵心, Email: hgx13702736397@163.com

【摘要】 双醋瑞因是白细胞介素(IL)-1受体阻滞剂之一,具有消炎、镇痛、退热等作用,可以促进软骨生成,是临床常用的一种骨关节消炎药物。目前发现,其能改善胰岛素信号转导、胰岛素抵抗及胰岛细胞损伤作用,增强胰岛素敏感性。因此,基于目前国内、外现有的研究文献,从作用机制、基础及临床研究、不良反应等方面介绍双醋瑞因治疗 T2DM 的研究进展,可为临床治疗提供科学的参考依据。

【关键词】 双醋瑞因;炎症因子;2 型糖尿病;胰岛素抵抗

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.06.010

Research progress of diacerein in the treatment of type 2 diabetes mellitus Qiu Ru¹, Huang Guixin², Huang Xiaojun². ¹Guangdong Medical University Graduate School, Zhanjiang 524000, China; ²Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China
Corresponding author: Huang Guixin, Email: hgx13702736397@163.com

【Abstract】 Diacerein is one of the interleukin(IL)-1 receptor blockers, which has the effects of anti-inflammation, antipain, antipyretic and so on. It can promote cartilage formation and is a commonly used anti-inflammatory drug for bone and joint. At present, it has been found that it can improve insulin signal transduction, insulin resistance and islet cell injury, and enhance insulin sensitivity. Therefore, based on the current research literature at home and abroad, from the aspects of mechanism, basic and clinical trial research, adverse reactions, etc., the introduction of research progress of diacerein in the treatment of type 2 diabetes could provide a scientific reference for clinical treatment.

【Key words】 Diacerein; Inflammatory factor; Type 2 diabetes mellitus; Insulin resistance

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.06.010

目前认为 2 型糖尿病(T2DM)是一种“慢性低度炎症反应状态”的疾病。而双醋瑞因(Diacerein)是在桂皮属植物中发现的具有天然抗炎属性的蒽醌类衍生药物,是白细胞介素(IL)-1受体阻滞剂,具有退热、消炎、镇痛等类似非甾体类药物的作用,同时可以促进软骨合成,是临床上常用的骨关节消炎药物之一。其主要机制是抑制IL-1、IL-6和肿瘤坏死因子(TNF)- α 等炎症因子的合成^[1-2]。双醋瑞因一方面可以通过降低炎症因子水平,诱导促炎介质活性,改善内质网及氧化应激反应,减轻脂肪组织中巨噬细胞等一系列炎症细胞浸润,最终改善肝脏和脂肪组织中胰岛素信号转导^[3]。另一方面可能通过诱导肝过氧化物酶体增殖物活化受体- γ (PPAR- γ)和葡萄糖转运蛋白-2(GLUT-2)的表达,减轻糖、脂毒

性,使致炎、致肥胖及胰岛细胞损伤作用减弱,增强脂肪组织胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗(IR)^[4]。现就其与 T2DM 的关系综述如下。

1 动物实验研究

1.1 国外动物实验研究 2008 年 Malaguti 等^[5]发现,应用 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 双醋瑞因治疗的非肥胖糖尿病小鼠糖尿病发病率可降低至 40%,而胰岛细胞浸润分析也显示治疗组拥有更高百分比的完整胰岛细胞。Tobar 等^[3]针对高脂饮食诱导肥胖小鼠的研究显示,双醋瑞因干预组空腹血糖及胰岛素水平显著低于肥胖对照组,且病理提示其具有更少和更小的脂肪细胞。表明双醋瑞因对糖尿病,尤其是肥胖型糖尿病具有潜在的治疗效果。

近期 Chueakula 等^[6]的研究中设置正常饮食组

和 3 组高脂饮食诱导肥胖 IR 伴肾损害组,随机选取肾损害组中两组分别予以双醋瑞因或二甲双胍干预 4 周。结果发现,与肥胖对照组大鼠相比,双醋瑞因和二甲双胍组大鼠的血糖、胰岛素及胆固醇水平、葡萄糖负荷后血浆葡萄糖曲线下面积和 IR 指数均显著降低,损害的肾功能如血清肌酐和微量白蛋白尿明显恢复。肥胖 IR 大鼠肾脏的组织学损伤与肾脏活性氧簇的产生增加及核因子- κ B、IL-6、干扰素- γ 和 TNF- α 受体 1 的表达相关,而双醋瑞因通过增强 Oat3 (Organic anion transporter 3) 膜表达、调节 Nrf2 途径减轻氧化应激状态,对氧化应激和炎症反应介导的肾功能不全或障碍有改善作用。

1.2 国内动物研究 黄小利等^[4]通过设置正常对照组及 3 组高脂饲料喂养 8 周后的糖尿病造模组,3 组糖尿病大鼠中随机选取两组分别予以双醋瑞因或吡格列酮治疗,剩余组设为糖尿病对照组,药物干预 4 周。检测用药前后大鼠肝脏 PPAR- γ 、GLUT-2 以及血糖、血脂、空腹胰岛素、肝功能和 IL-1 β 等的变化情况。结果发现,双醋瑞因组和吡格列酮组的 HbA1c、血糖及血脂水平、肝功能指标和 IL-1 β 较糖尿病组降低,但吡格列酮组疗效稍优于其他组。并发现双醋瑞因能增强肝脏 PPAR- γ 和 GLUT-2 表达,降低 IL-1 β 、HbA1c 及血脂水平,继而改善糖尿病大鼠的 IR^[4]。黄志磊等^[7]研究发现,双醋瑞因联合吡格列酮组联合治疗组疗效明显优于单药治疗,并发现肾周脂肪组织因子 chemerin 能刺激 IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子的释放,引发肝脏、脂肪等组织器官发生慢性局部炎症反应,影响对胰岛素的敏感性,抑制机体糖的利用,逐步损害胰岛细胞,加剧 IR。而双醋瑞因通过干扰脂肪因子 chemerin 的表达,降低相关炎症因子水平,调节机体糖、脂等能源物质代谢平衡,改善 IR,最终遏制 T2DM 的发展。表明双醋瑞因对 T2DM 治疗具有辅助强化效果。

2 临床研究

最早 Ramos-Zavala 等^[8]对未服药 T2DM 患者(初诊病程 < 6 个月, HbA1c 为 7% ~ 9%) 随机分组后给予安慰剂或双醋瑞因干预 60 d。结果发现,双醋瑞因组 HbA1c、空腹血糖,以及炎症介质 IL-1 β 和 TNF- α 浓度显著降低,同时运用高血糖-高胰岛素钳夹技术计算胰岛素分泌的第一阶段(0 ~ 10 min)、晚期(10 ~ 120 min)以及总胰岛素浓度(0 ~ 120 min)以评估胰岛素分泌和胰岛素敏感性。发现第一阶段、晚期和总胰岛素分泌均有明显增加。而 Tobar

等^[9]结合自身研究内容,对 Ramos-Zavala 等的实验进行了相关补充,证实双醋瑞因能降低肝脏、肌肉、脂肪组织及一切与糖、脂代谢相关的活细胞水平的慢性亚临床炎症反应,并能减少肝葡萄糖输出。表明双醋瑞因可能在临床治疗 T2DM 方面具有潜在用途。

在另一项小样本双盲、安慰剂对照试验中, Villar 等^[10]选取了二甲双胍单药治疗下血糖控制欠佳(HbA1c \geq 7%)的 T2DM 患者,随机给予联合双醋瑞因或安慰剂干预 3 个月。结果发现,双醋瑞因可显著改善血糖控制,明显降低空腹血糖、餐后血糖及 HbA1c 的浓度。说明双醋瑞因可作为 T2DM 治疗的辅助用药。

近年来随着糖尿病防治的深入探讨,糖尿病慢性并发症也逐渐得到了高度重视。Piovesan 等^[11]选取 T2DM 慢性肾脏病患者进行随机对照试验,结果发现,双醋瑞因对肾小球滤过率的恢复无影响,与对照组相比对尿白蛋白肌酐比值 < 300 mg \cdot g⁻¹ 组尿白蛋白肌酐比值的降低无差异,而对于尿白蛋白肌酐比值 \geq 300 mg \cdot g⁻¹ 亚组有明显改善作用。同时可以改善代谢控制,降低夜间血压水平。考虑可能是双醋瑞因减轻了肾内炎症反应,减少了 IL 的产生,从而减轻了肾脏损害。表明双醋瑞因可作为糖尿病慢性肾脏病患者的辅助治疗药物之一,但仍需大量长期治疗的研究加以证实。

Leite 等^[12]评估双醋瑞因对 T2DM 和非酒精性脂肪性肝病患者肝脏脂肪变性和纤维化的影响。结果发现,双醋瑞因能显著减少糖尿病患者的肝纤维化而对肝脏脂肪变性无任何影响,研究未观察到双醋瑞因对体重以及炎症或抗炎细胞因子水平的影响。与新近公布的新型抗炎药物改善肝纤维化而对肝脏脂肪变性无明显作用的结论相一致^[13-14]。推测非酒精性脂肪性肝病和肝纤维化是由细胞损伤的级联反应所致,而双醋瑞因通过代谢驱动因子和炎症途径,同时改善血糖控制以及炎症和抗炎细胞因子之间的失衡起作用^[12]。表明具有内在抗炎特性的药物可能成为治疗 T2DM 及非酒精性脂肪性肝病相关疾病谱的潜在候选者。

Tres 等^[15]研究发现,双醋瑞因的疗效与 T2DM 病程及药物干预时间有关。通过对长期使用降糖药物治疗(包括胰岛素治疗)的 T2DM 患者的研究发现,与糖尿病病程在 14 ~ 30 年亚组患者相比,糖尿病病程 < 14 年亚组患者应用双醋瑞因后, HbA1c 水

平下降更为显著。说明双醋瑞因在病程相对短的 T2DM 患者中疗效更好。而 Zhang 等^[16] 汇总分析现有的双醋瑞因治疗 T2DM 的随机临床试验, 评估其疗效及安全性。结果显示: (1) 双醋瑞因能够显著降低空腹血糖和 HbA1c 水平。(2) 双醋瑞因干预时间 ≤ 12 周的患者 HbA1c 水平比干预时间 > 12 周者有明显下降。表明双醋瑞因的干预时间可能存在一个最大最优峰值。

3 不良反应

基于双醋瑞因对前列腺素合成无抑制的药理机制, 其胃肠道不良反应小, 发生率低, 安全性能高, 绝大部分为轻、中度胃肠道症状, 即轻度腹泻 (发生率约 7%)、腹痛 (发生率约 3% ~ 5%)、恶心呕吐 ($< 1\%$) 等胃肠道不适表现, 少见皮肤过敏、头晕痛或双下肢水肿等^[17]。部分罕见报道有高热、药物性肝损害及牙龈出血情况^[18]。但在停药及相应对症处理后均可恢复。

综上所述, 双醋瑞因属 IL-1 受体阻滞剂, 目前临床推荐剂量为 50 mg, 每天 2 次。常见不良反应为短暂的消化功能紊乱, 单独用药无低血糖情况发生, 与二甲双胍、吡格列酮及其他降糖药物联用时血糖控制情况明显改善。但到目前为止, 双醋瑞因治疗的研究还处于起步阶段, 国内、外相关研究报道, 尤其是临床试验研究样本量不足, 干预时间长短不一, 同时缺乏多中心、多学科协作参与, 尚未能形成循证医学证据, 后续有待更多的科学研究证实其疗效和安全性。

参 考 文 献

- [1] Louthrenoo W, Nilganuwong S, Nanagara R, et al. Diacerein for the treatment of rheumatoid arthritis in patients with inadequate response to methotrexate: a pilot randomized, double-blind, placebo-controlled add-on trial [J]. Clin Rheumatol, 2019, 38 (9): 2461-2471. DOI: 10. 1007/s10067-019-04587-1.
- [2] 杨娜, 胡家才, 邓巧丽, 等. 双醋瑞因联合依托考昔治疗急性痛风性关节炎疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27 (6): 601-604. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-8849. 2018. 06. 009.
- [3] Tobar N, Oliveira AG, Guadagnini D, et al. Diacerein improves glucose tolerance and insulin sensitivity in mice on a high-fat diet [J]. Endocrinology, 2011, 152 (11): 4080-4093. DOI: 10. 1210/en. 2011-0249.
- [4] 黄小利, 黄晓君, 刘付贞, 等. 抗炎药物双醋瑞因对 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢的影响 [J]. 医学研究生学报, 2017, 30 (1): 36-41. DOI: 10. 16571/j. cnki. 1008-8199. 2017. 01. 008.
- [5] Malaguti C, Vilella CA, Vieira KP, et al. Diacerein downregulate proinflammatory cytokines expression and decrease the autoimmune diabetes frequency in nonobese diabetic (NOD) mice [J]. Int Immunopharmacol, 2008, 8 (6): 782-791. DOI: 10. 1016/j. intimp. 2008. 01. 020.
- [6] Chueakula N, Jaikumkao K, Arjinajarn P, et al. Diacerein alleviates kidney injury through attenuating inflammation and oxidative stress in obese insulin-resistant rats [J]. Free Radic Biol Med, 2018, 115: 146-155. DOI: 10. 1016/j. freeradbiomed. 2017. 11. 021.
- [7] 黄志磊, 黄晓君, 黄小利, 等. 双醋瑞因对 2 型糖尿病大鼠炎症因子和脂代谢的影响及脂肪组织 chemerin 的表达变化 [J]. 西安交通大学学报 (医学版), 2017, 38 (5): 693-697. DOI: 10. 7652/jdyxb201705014.
- [8] Ramos-Zavala MG, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, et al. Effect of diacerein on insulin secretion and metabolic control in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial [J]. Diabetes Care, 2011, 34 (7): 1591-1594. DOI: 10. 2337/dc11-0357.
- [9] Tobar N, Oliveira AG, Guadagnini D, et al. Comment on: Ramos-Zavala et al. Effect of diacerein on insulin secretion and metabolic control in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial Diabetes Care 2011, 34; 1591-1594 [J]. Diabetes Care, 2012, 35 (2): e13. DOI: 10. 2337/dc11-1856.
- [10] Villar MM, Martínez-Abundis E, Preciado-Márquez RO, et al. Effect of diacerein as an add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control [J]. Arch Endocrinol Metab, 2017, 61 (2): 188-192. DOI: 10. 1590/2359-399700000242.
- [11] Piovesan F, Tres GS, Moreira LB, et al. Effect of diacerein on renal function and inflammatory cytokines in participants with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a randomized controlled trial [J]. PLoS One, 2017, 12 (10): e0186554. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0186554.
- [12] Leite NC, Viegas BB, Villela-Nogueira CA, et al. Efficacy of diacerein in reducing liver steatosis and fibrosis in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, placebo-controlled trial [J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21 (5): 1266-1270. DOI: 10. 1111/dom. 13643.
- [13] Loomba R, Lawitz E, Mantry PS, et al. The ASK1 inhibitor selonsertib in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, phase 2 trial [J]. Hepatology, 2018, 67 (2): 549-559. DOI: 10. 1002/hep. 29514.
- [14] Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies [J]. Nat Med, 2018, 24 (7): 908-922. DOI: 10. 1038/s41591-018-0104-9.
- [15] Tres GS, Fuchs SC, Piovesan F, et al. Effect of diacerein on metabolic control and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes using antidiabetic agents: a randomized controlled trial [J]. J Diabetes Res, 2018, 2018: 4246521. DOI: 10. 1155/2018/4246521.
- [16] Zhang Q, Zhou J, Wang Y, et al. The effect and safety of diacerein in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. Am J Clin Exp Immunol, 2017, 6 (6): 97-106.
- [17] 刘怀鸿. 双醋瑞因治疗膝关节关节炎疗效和安全性探讨 [J]. 北方药学, 2016, 13 (8): 135-136.
- [18] 吴潇潇, 刘东武, 高明利, 等. 双醋瑞因治疗膝关节关节炎的疗效及安全性研究进展 [J]. 风湿病与关节炎, 2015, 4 (9): 72-75. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-4174. 2015. 09. 020.

(收稿日期: 2019-03-21)

(本文编辑: 饶颖)