

· 综述 ·

新型减重药物氯卡色林的疗效与安全性的研究进展

田博文¹ 龚凤英² 谭惠文³¹四川大学华西临床医学院, 成都 610041; ²中国医学科学院, 北京协和医学院, 北京协和医院内分泌科, 国家卫生健康委员会内分泌重点实验室, 协和转化医学中心 100730;³四川大学华西医院内分泌代谢科, 成都 610041

通信作者: 谭惠文; Email: huiwent2016@scu.edu.cn

【摘要】 肥胖及其并发症对健康和寿命的影响巨大, 因此减重药物的研发始终是内分泌领域的热点。氯卡色林(lorcaserin)是2012年获美国FDA批准上市的新型减重药物。它是高度选择性的5-羟色胺2C受体激动剂, 通过激动下丘脑抑制食欲的阿片-促黑素细胞皮质素原神经元, 抑制食欲, 减少能量摄入, 进而达到减重的目的。氯卡色林除治疗肥胖之外, 对肥胖引起的2型糖尿病、肾功能不全等也具有一定的改善作用。另外, 氯卡色林在临床应用中耐受性良好, 不良反应程度较轻、发生率较低, 对心血管系统的安全性也已经得到证实。因此, 氯卡色林与饮食调节、体育锻炼相结合, 可以有效地提高患者的减重效果。

【关键词】 肥胖; 氯卡色林; 有效性; 安全性

基金项目: 四川省科技厅科技支撑计划项目(2016SZ0058)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20190809-08016

Research progress on the efficacy and safety of a new weight-loss drug lorcaserin Tian Bowen¹, Gong Fengying², Tan Huiwen³. ¹West China School of Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, China; ²Key Laboratory of Endocrinology of National Health Commission, Department of Endocrinology, The Translational Medicine Center of PUMCH, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; ³Department of Endocrinology and Metabolism, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China
Corresponding author: Tan Huiwen, Email: huiwent2016@scu.edu.cn

【Abstract】 Obesity and its complications have a tremendous impact on health and longevity, so the research of weight-loss drugs has always been a hot topic in the field of endocrinology and metabolism. Lorcaserin is a new weight-loss drug approved by FDA in 2012. Lorcaserin is a highly selective serotonin 2C receptor agonist which can decrease energy intake by reducing the appetite in the way of acting on the hypothalamic opioid-melanocyte cortisone neurons. Lorcaserin is also effective in the treatment of obesity and obesity-related disorders such as type 2 diabetes mellitus and renal insufficiency. In addition, lorcaserin is well tolerated in clinical application with mild adverse reactions and low incidence, and its safety for cardiovascular system has been proved. Therefore, the use of lorcaserin combined with dietary restriction and physical exercise can effectively improve the effect of weight loss in obese patients.

【Key words】 Obesity; Lorcaserin; Effectiveness; Safety

Fund program: Science and Technology Support Program Foundation of Sichuan Science and Technology Department(2016SZ0058)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20190809-08016

肥胖是一种多因素引起的复杂生理状态, 据估计, 约1/3的世界人口都存在超重或肥胖相关的健康问题。估计到2030年, 全世界超重的成年人将达到38%, 而肥胖患者比例将高达20%^[1-2]。肥胖作

为心脑血管疾病、2型糖尿病、结直肠癌等疾病的独立危险因素, 严重危害人类的健康和寿命。虽然饮食控制和体育锻炼等生活方式的改变依旧是肥胖治疗的基础, 但是由于其减重效果的局限性和患者依

从性差等,难以达到长期有效的减重目的^[3-4]。

目前,临床上减重药物主要包括两类:一类是主要作用于消化道,如抑制脂肪吸收的奥利司他;另一类是作用于中枢神经系统,通过抑制食欲达到减重效果,如西布曲明和芬氟拉明等,但因该类药物相关的心血管不良反应严重,有些药物已经被撤市^[5]。所以,寻找更有效和安全的减重药物一直是内分泌代谢研究领域的热点。氯卡色林(lorcaserin)作为一种高受体选择性中枢作用药物于 2012 年被美国 FDA 批准上市用于治疗肥胖^[6]。

2 氯卡色林的作用机制及药代动力学

2.1 5-羟色胺(5-HT)受体概述 5-HT 受体是一个包括多种类型的庞大家族。目前多按照与其耦联的 G 蛋白类型进行分类,主要有 $G_{q/11}$ 耦联受体、 G_s 耦联受体、 $G_{i/o}$ 耦联受体等。 $G_{q/11}$ 耦联受体又可以分为 5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C} 受体; G_s 耦联受体则包括 5-HT₄、5-HT₆、5-HT₇; $G_{i/o}$ 耦联受体包括 5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{1D}、5-HT_{1E}、5-HT_{1F}、5-HT_{5A} 和 5-HT_{5B} 7 种类型。上述受体类型在中枢神经系统和血管系统中几乎都有所分布。氯卡色林作为一种高度选择性的 5-HT_{2C} 受体激动剂,其药理作用多与 5-HT₂ 受体家族密切相关^[7]。5-HT_{2A} 受体参与促肾上腺皮质激素、缩宫素、催乳素等激素的分泌;而 5-HT_{2B} 受体对于生长发育调节、心肌细胞的形成等有一定的作用。过度激动心脏瓣膜的 5-HT_{2B} 受体会导致心脏瓣膜纤维化,甚至肺动脉高压。5-HT_{2C} 受体大量表达于大脑脉络丛,并参与大脑实质与脑脊液的离子交换^[7]。除此之外,在大脑皮质、基底神经节等处还发现 5-HT_{2B} 受体 mRNA 和蛋白的表达,所以其可以作为治疗兴奋类精神药物成瘾的靶点。另外,一些 5-HT 再摄取抑制剂的药理作用也有 5-HT_{2B} 受体参与。更重要的是,研究发现,5-HT_{2B} 受体在下丘脑调节摄食的核团中高表达^[7]。动物实验证明,5-HT_{2C} 受体基因敲除小鼠表现为过度摄食和肥胖,而在啮齿类动物和人中使用 5-HT_{2C} 受体抑制剂,会导致体重明显增加^[7]。基于此,选择性 5-HT_{2C} 受体激动剂——氯卡色林被研发并用于治疗肥胖。

2.2 氯卡色林的作用机制与药代动力学 氯卡色林的化学组成为 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯丙氮杂卓盐半水化合物,是一种高选择性 5-HT_{2C} 受体激动剂,主要用于行为治疗失败的肥胖患者,适应证人群为体重指数 ≥ 30 kg/m² 和体重指数 ≥ 27 kg/m² 且至少患有一种肥胖相关并发症的患者。其作用靶点为下丘脑抑制食欲的阿片-促黑素细胞皮质素原神经元上的 5-HT_{2C} 受体。氯卡色林按

照每日两次的服药方式,约 90% 的药物可以迅速吸收,达峰时间约为 1.5 ~ 2 h,半衰期为 11 h,血浆蛋白结合率大约 70%。氯卡色林在大脑中的浓度较血浆浓度更高,约为血浆浓度的 10 ~ 24 倍^[8]。氯卡色林主要在肝中代谢,通过肾脏排出,在血液循环中主要以氨基磺酸盐的形式存在^[8]。性别、种族、年龄和体重指数等因素不会对氯卡色林的代谢产生明显的影响。但是肾功能不全会导致患者无法及时清除血浆中的药物及其代谢产物,其浓度可达正常人的 1.7 ~ 6 倍。肝功能不全也会使氯卡色林的半衰期延长 5 ~ 9 h^[8]。

3 氯卡色林治疗肥胖的临床疗效

氯卡色林在上市前进行了 3 项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验:行为矫正和氯卡色林在超重和肥胖管理应用 (Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management, BLOOM) 试验^[9]、行为矫正和氯卡色林在肥胖和超重患者管理中的应用 (Behavioral Modification and Lorcaserin Second Study for Obesity and Overweight Management, BLOSSOM) 试验^[10] 以及行为矫正和氯卡色林在糖尿病的肥胖和超重管理的应用 (Behavioral Modification and Lorcaserin for Obesity and Overweight Management in Diabetes Mellitus, BLOOM-DM) 试验^[11]。这 3 项试验纳入的研究对象年龄为 18 ~ 65 岁。

为了探究氯卡色林的减重作用,研究人员进行了 BLOOM 试验。该试验的主要受试者为高加索人,性别构成以女性为主,占 83%。BLOOM 试验中将 3 182 名超重或肥胖的受试者随机分为氯卡色林组 (10 mg, bid) 和安慰剂组,进行为期 104 周的试验。第 1 年的研究结果显示,与安慰剂组相比,氯卡色林组减重达 5% 以上的受试者比例较高 (20.3% 比 47.5%, $P < 0.001$),相对于基线体重降低幅度达到 10% 及以上的患者比例也较高 (7.7% 比 22.6%, $P < 0.001$),减重绝对值同样较高 [(5.8 ± 0.2) kg 比 (2.2 ± 0.1) kg, $P < 0.001$]。在第 1 年结束时,试验组按照 2:1 随机重新分配到试验组和安慰剂组,原有安慰剂组继续接受安慰剂治疗,结果显示,与转而接受安慰剂治疗的患者相比,试验组第 1 年减重 5% 及以上的患者中继续接受氯卡色林治疗的患者保持现有减重水平的比例更高 (67.9% 比 50.3%, $P < 0.001$)。该研究结果提示,氯卡色林具有较为明显的减重效果,同时可以降低血浆总胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇、甘油三酯等水平;试验组高敏 C 反应蛋白水平显著下降,所以氯卡色林可以作为一

种有效的减重药物应用于临床^[9]。

在上述试验证明了氯卡色林的减重效果之后,研究者又对服药方式进行了研究,即BLOSSOM试验。该研究将4 008名受试者按照2:1:2随机分为3组,进行为期52周的试验,3组分别接受氯卡色林10 mg bid、氯卡色林10 mg qd和安慰剂。试验结果表明,与安慰剂组相比,两种用药剂量具有显著的减重效果,且10 mg bid氯卡色林组相较于基线体重的减重百分比平均值略高于10 mg qd氯卡色林组($P<0.01$)。研究人员将BLOOM和BLOSSOM研究合并分析后发现,试验组(氯卡色林10 mg bid)中减重超过5%和10%的受试者占比显著高于安慰剂组(47.1%比22.6%, $P<0.001$),试验组减重百分比的平均值显著高于安慰剂组(-5.8%比-2.5%, $P<0.001$)。因此,对于肥胖患者,氯卡色林治疗具有显著的减重效果,每日两次服药的减重效果略好于单次服药^[10]。

随后,研究人员又进行了为期1年的BLOOM-DM试验,目的是观察氯卡色林对肥胖糖尿病患者的疗效。试验纳入了604例肥胖2型糖尿病患者,其中约有60%的受试者为高加索人,亚裔占比不足10%。患者被随机分为安慰剂组、氯卡色林10 mg bid、氯卡色林10 mg qd 3组。结果显示,氯卡色林10 mg qd试验组平均减重最多,高达5%;氯卡色林10 mg bid试验组平均减重为4.5%,而安慰剂组仅为1.5%。该结果表明,氯卡色林对于已经出现了糖尿病的肥胖患者仍具有较好的减重作用,且每日单次服药的效果更优^[11]。

有研究者对不同受试人群的减重效果进行事后分析,综合上述3项试验的研究数据发现,氯卡色林对于年龄更大患者的减重效果更显著^[12]。

4 氯卡色林的其他作用

氯卡色林除了具有减重作用之外,还具有一些其他作用。BLOOM-DM研究发现,与安慰剂组相比,肥胖的糖尿病患者试验组的糖化血红蛋白水平降低^[11]。若采用意向分析法,对照组的糖化血红蛋白较基线水平降低(0.40 ± 0.06)%,氯卡色林10 mg bid和 qd 两个试验组分别为(0.9 ± 0.06)% ($P<0.001$)和(1.0 ± 0.09)% ($P<0.001$)。两个试验组中分别有50.4%和52.2%的受试者糖化血红蛋白小于7%,这一比例几乎是对照组(26.3%)的两倍之多^[10]。所以,氯卡色林作为一种新型减重药物,对于伴有肥胖的糖尿病患者,也具有较为明显的减重效果。虽然试验表明受试者的血糖水平明显降低,但是研究没有进一步探究血糖水平获益是否

与体重减低有关。近年研究人员对于氯卡色林的血糖控制作用进行深入研究后发现,其机制与下丘脑中的阿片-促黑素细胞皮质素原有关,氯卡色林通过功能性黑素皮质素受体来发挥血糖调节作用^[13]。

其次,氯卡色林对于肥胖引起的肾功能不全有一定的缓解作用^[14]。对12 000名受试者进行的一项研究发现,氯卡色林对于肥胖相关新发肾功能损害和进行性肾功能不全有一定的缓解作用,与对照组相比,其可以降低原发性肾病综合征的发生率(4.2%比4.9%; $HR=0.87$,95% CI : 0.79~0.96, $P=0.0064$)^[14]。

氯卡色林对5-HT_{2c}的亲合力显著高于5-HT_{2A}和5-HT_{2B},分别为18倍和104倍。这种受体的高选择性使其不易发生传统的减重药物如芬氟拉明等激动心脏瓣膜上5-HT_{2B}受体产生的不良反应,显著降低了发生心脏瓣膜病变或肺动脉高压等的风险^[15]。

5 氯卡色林的不良反应和安全性评估

氯卡色林作为新型减重药物,其临床应用的安全性更受到关注。BLOOM研究发现受试者最为常见的不良反应为头痛、上呼吸道感染、鼻咽炎和鼻窦炎^[9]。各试验组中,第1年服用氯卡色林组最常见的不良反应为头痛(18.0%)、上呼吸道感染(14.8%)和鼻咽炎(13.4%)。与之相比,第1年中安慰剂组最常见的不良反应为鼻咽炎(12.0%)、上呼吸道感染(11.9%)和头痛(11.0%)。连续两年使用氯卡色林试验组最常见的不良反应为鼻咽炎(16.4%)和上呼吸道感染(14.5%)。第2年中由服用氯卡色林改为安慰剂的受试者中,最常见的不良反应为鼻咽炎(13.8%)、上呼吸道感染(11.0%)和鼻窦炎(10.6%)。对于连续两年均服用安慰剂的受试者中最常见的不良反应为上呼吸道感染(16.1%)和鼻咽炎(12.6%)。这些不良反应相对较为温和,且较易控制。在BLOSSOM研究中,试验组最常见的不良反应仍为头痛、上呼吸道感染和鼻咽炎,3者比例均高于10%且头痛的发生率达到了15.6%,对照组上呼吸道感染发生率最高,达到了12.6%,其次为鼻咽炎,发生率达到12%^[10]。而在BLOOM-DM试验中,研究人员观察到的最常见的不良反应为头痛、背部疼痛、鼻咽炎、恶心、泌尿道感染和咳嗽等^[11]。10 mg bid的试验组中最常见的不良反应为头痛、背痛和鼻咽炎,发生率分别为14.5%、11.7%、11.3%;10 mg qd试验组中最常见的不良反应为鼻咽炎、头痛和眩晕,发生率分别为23.2%、16.8%和11.6%;对照组中的主要不良反应为鼻咽炎、背痛和恶心,发生率分别为9.9%、7.9%、

7.9%^[11]。

上述 3 项临床研究中所有受试者接受了超声心动图的检查。首要安全性指标是发生轻度及以上主动脉瓣返流和(或)中度及以上二尖瓣返流的患者比例,而根据上述 3 项对照试验中 5 249 名受试者的综合数据,超声心动图显示出现心脏瓣膜病的受试者比例在试验组和对照组几乎一致(试验组 2.04%、安慰剂 2.37%;95% CI:0.46~1.13),提示氯卡色林心血管方面的风险相对较低^[16-17]。一项减重药物对心血管系统影响的研究中,12 000 余名超重或肥胖受试者分别来自 8 个国家的 473 个机构,均患有动脉粥样硬化型心血管疾病或具有多重心血管疾病危险因素。受试者分为试验组和对照组,试验组使用 10 mg 氯卡色林(bid),对照组则使用安慰剂。结果表明,对于超重或肥胖患者,氯卡色林有助于帮助用药者持续减重,并且与对照组相比未显著提高主要心血管不良事件的发生率^[18]。随后 Tuccinardi 等^[19]进行了一项为期 6 个月的临床试验,结果表明,氯卡色林不仅不会提高主要心血管不良事件的发生率,反而有利于维持心血管系统的健康。这一研究进一步验证了氯卡色林对心血管系统的安全性。所以,氯卡色林成为第一个 FDA 批准的在长期心血管影响研究中达到安全性要求的,可用于长期体重管理的减重药物。

综上所述,氯卡色林作为一种选择性 5-HT_{2C} 激动剂,对于体重指数 ≥ 30 kg/m² 和体重指数 ≥ 27 kg/m² 且至少患有一种肥胖相关并发症的患者,可通过激动下丘脑抑制食欲的阿片-促黑素细胞皮质素原神经元上的 5-HT_{2C} 受体,抑制食欲,达到减重的目的。对于肥胖相关的代谢异常,如糖尿病、蛋白尿、肾功能不全等也具有一定的改善作用。在临床应用中,氯卡色林的耐受性良好,不良反应的程度较轻,发生率较低,对心血管系统的安全性也已经得到证实。所以使用氯卡色林与饮食调节、体育锻炼相结合可以有效提高患者的减重效果^[20]。

参 考 文 献

- [1] Kelly T, Yang W, Chen CS, et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030 [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2008, 32 (9): 1431-1437. DOI:10.1038/ijo.2008.102.
- [2] Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. *Lancet*, 2014, 384 (9945): 766-781. DOI:10.1016/S0140-6736(14)60460-8.

- [3] Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63 (25 Pt B): 2985-3023. DOI:10.1016/j.jacc.2013.11.004.
- [4] Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365 (17): 1597-1604. DOI:10.1056/NEJMoa1105816.
- [5] Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review [J]. *JAMA*, 2014, 311 (1): 74-86. DOI:10.1001/jama.2013.281361.
- [6] Patel D. Pharmacotherapy for the management of obesity [J]. *Metabolism*, 2015, 64 (11): 1376-1385. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.08.001.
- [7] Filip M, Bader M. Overview on 5-HT receptors and their role in physiology and pathology of the central nervous system [J]. *Pharmacol Rep*, 2009, 61 (5): 761-777. DOI: 10.1016/s1734-1140(09)70132-x.
- [8] Bai B, Wang Y. The use of lorcaserin in the management of obesity: a critical appraisal [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2010, 5: 1-7. DOI:10.2147/DDDT.S11945.
- [9] Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363 (3): 245-256. DOI:10.1056/NEJMoa0909809.
- [10] Fidler MC, Sanchez M, Raether B, et al. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96 (10): 3067-3077. DOI:10.1210/jc.2011-1256.
- [11] O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, et al. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2012, 20 (7): 1426-1436. DOI: 10.1038/oby.2012.66.
- [12] Fujioka K, Malhotra M, Perdomo C, et al. Effect of lorcaserin in different age groups: a post hoc analysis of patients from the BLOOM, BLOSSOM and BLOOM-DM studies [J]. *Obes Sci Pract*, 2019, 5 (2): 120-129. DOI:10.1002/osp4.335.
- [13] Burke LK, Ogunnowo-Bada E, Georgescu T, et al. Lorcaserin improves glycemic control via a melanocortin neurocircuit [J]. *Mol Metab*, 2017, 6 (10): 1092-1102. DOI:10.1016/j.molmet.2017.07.004.
- [14] Scirica BM, Bohula EA, Dwyer JP, et al. Lorcaserin and renal outcomes in obese and overweight patients in the CAMELLIA-TIMI 61 trial [J]. *Circulation*, 2019, 139 (3): 366-375. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038341.
- [15] Nigro SC, Luon D, Baker WL. Lorcaserin: a novel serotonin 2C agonist for the treatment of obesity [J]. *Curr Med Res Opin*, 2013, 29 (7): 839-848. DOI:10.1185/03007995.2013.794776.
- [16] Weissman NJ, Sanchez M, Koch GG, et al. Echocardiographic assessment of cardiac valvular regurgitation with lorcaserin from analysis of 3 phase 3 clinical trials [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013, 6 (4): 560-567. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.112.000128.
- [17] Bohula EA, Scirica BM, Fanola C, et al. Design and rationale for the cardiovascular and metabolic effects of lorcaserin in overweight and obese patients-thrombolysis in myocardial infarction 61 (CAMELLIA-TIMI 61) trial [J]. *Am Heart J*, 2018, 202: 39-48. DOI:10.1016/j.ahj.2018.03.012.
- [18] Bohula EA, Wiviott SD, McGuire DK, et al. Cardiovascular safety of lorcaserin in overweight or obese patients [J]. *Send to N Engl J Med*, 2018, 379 (12): 1107-1117. DOI:10.1056/NEJMoa1808721.
- [19] Tuccinardi D, Farr OM, Upadhyay J, et al. Lorcaserin treatment decreases body weight and reduces cardiometabolic risk factors in obese adults: a six-month, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21 (6): 1487-1492. DOI:10.1111/dom.13655.
- [20] Shukla AP, Kumar RB, Aronne LJ. Lorcaserin Hcl for the treatment of obesity [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16 (16): 2531-2538. DOI:10.1517/14656566.2015.1096345.

(收稿日期:2019-08-09)

(本文编辑:刘欣)