

糖尿病肾病治疗药物研究进展

李洪燕, 陈晓光*

(中国协和医科大学/中国医学科学院药物研究所, 北京 100050)

摘要: 糖尿病肾病是糖尿病的重要并发症之一。高血糖状态直接造成肾脏的损伤或通过改变肾动脉血流动力学损害肾功能。目前认为, 糖尿病肾病发病相关的分子机制有葡萄糖转运子-1 (GLUT-1)、终末糖基化产物 (AGE)、血管紧张素 II (Ang II)、蛋白激酶 C (PKC)、转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)、结缔组织生长因子 (CTGF)、内皮素 A 及胞外基质蛋白酶系统等。针对上述致病因子的新药, 有些已经进入临床试验阶段, 本文主要综述近年来糖尿病肾病治疗药物的研究进展。

关键词: 糖尿病肾病; 药物治疗; 葡萄糖转运体 1 型

中图分类号: R977.1⁺5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-0440(2007)06-0429-05

Advances in research on drug therapy of diabetic nephropathy

LI Hong-yan, CHEN Xiao-guang

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Abstract: Diabetic nephropathy is one of the most serious complications in diabetic patients. Hyperglycemia induces renal damage directly or through hemodynamic modifications. Recent studies suggested that the biochemical mechanisms accounting for the adverse effects include GLUT-1, AGE, PKC, Ang II, TGF- β_1 , CTGF and so on. Some new agents targeting pathogenesis molecules have been applied in clinical trials. In this review the advances in research on drug therapy of diabetic nephropathy are summarized.

Key words: diabetic nephropathies; drug therapy; glucose transporter type 1

糖尿病及其慢性并发症已严重影响人类健康和生活质量。近年来, 糖尿病发病人数呈上升趋势。全世界各年龄组的糖尿病发病率, 在 2000 年估计为 2.8%, 到 2030 年预计为 4.4%。患糖尿病人数将从 2000 年的 1.71 亿增加到 2030 年 3.33 亿。中国每年糖尿病的发病率在不断上升, 患病人数仅次于印度, 居世界第二位^[1]。糖尿病及其慢性并发症的防治是当今面临的重要课题。

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病的重要并发症之一, 在西方国家已成为导致终末期肾衰竭的首位疾病。2003 年世界卫生组织资料显示, 如果不控制血糖, 大约有 30% 的 1 型糖尿病

患者和 25% ~ 40% 的 2 型糖尿病患者发展成为糖尿病肾病。糖尿病肾病发病隐匿, 早期不易被发现, 出现症状时肾脏的病变已经不可逆转。长年糖尿病导致肾脏的滤过功能被破坏, 最初表现为微量白蛋白尿。随着病程延长, 尿蛋白增加, 肾脏排除血中毒素的能力逐渐减退, 最终发展为终末期肾病 (ESRD), 只能依靠血液透析或肾移植来维持生命^[2]。临床应用血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 和血管紧张素 II 受体阻断剂 (ATB), 可以阻止 70% 的微量白蛋白尿患者的肾脏病变进程^[3]。近年来, 随着对糖尿病肾病发病机制的深入了解, 针对发病机制的新的药物研究已取得了可喜成果, 部分新药已经进入临床试验阶段。本文将综述近年来糖尿病肾病发病机制及其药物治疗的研究进展。

1 糖尿病肾病发病机制

高糖血症导致代谢异常和血流动力学改变是糖

收稿日期: 2007-04-05

作者简介: 李洪燕, 女, 在读博士研究生, 研究方向: 抗糖尿病肾病药物研究, Tel: 010-63165207, E-mail: lhy@imm.ac.cn

* 通讯作者: 陈晓光, 女, 研究员, 博士生导师, 研究方向: 抗肿瘤及抗糖尿病肾病药物研究, Tel: 010-63165207, E-mail: chxg@imm.ac.cn

尿病肾病的主要原因。糖尿病肾病的主要病理改变为肾小球硬化、肾小管间质纤维化、肾小管上皮细胞和血管损害。表现为肾小球基底膜增厚和系膜基质增生,结节型肾小球硬化,肾小管间质出现炎症,肾小管上皮细胞可见颗粒样和空泡变性,肾动脉及其主要分支动脉粥样硬化。在上述病理过程中,高糖血症引起终末糖基化产物生成,上调葡萄糖转运体-1(GLUT-1),激活肾素血管紧张素系统(RAS)、氧化应激系统、多元醇通路以及蛋白激酶 C(PKC-MAPK)通路,进一步诱导 TGF- β_1 ,血小板衍生生长因子(PDGF),结缔组织生长因子(CTGF)表达,使胞外基质蛋白酶系统异常,基质蛋白沉积,导致纤维化^[8]。参与上述病理改变的因素还涉及炎症介质、PPAR γ 、内皮素受体 A(ERA)等。针对参与肾脏损害的各种因素,以药物加以调控,将达到缓解蛋白尿、治疗糖尿病肾病的目的^[4-6]。

2 糖尿病肾病药物治疗新靶点及新药研究

2.1 葡萄糖转运体抑制剂

GLUT-1 转运 6-磷酸葡萄糖进入细胞内。目前认为糖尿病患者肾脏上调的葡萄糖转运与糖尿病肾病的病理进程有关。研究者发现,在链脲霉素致糖尿病大鼠肾脏中, GLUT-1 mRNA 和蛋白水平表达均升高, D-葡萄糖刺激大鼠肾系膜细胞高表达 GLUT-1, TGF- β_1 上调体外培养的肾系膜细胞 GLUT-1 的表达,应用 TGF- β_1 中和抗体可以阻止 GLUT-1 的增加^[7,8]。Gnudi 等^[9]指出,在糖尿病肾病病理生理过程中,血流动力学紊乱的自发稳定机制及升高的血管紧张素 II(Ang II)启动并维持 TGF- β_1 和 GLUT-1 的上调。因此认为肾细胞内异常的高糖摄取及代谢与糖尿病肾病有关。通过抑制 GLUT-1 缓解肾小球内糖代谢过剩,将是糖尿病肾病治疗新策略。目前还未见针对 GLUT-1 药物的相关报道。

2.2 终末糖基化产物阻断剂

终末糖基化产物(AGE)是一组蛋白质和脂质与还原糖羰基非酶催化的共价结合产物。在无酶催化条件下,葡萄糖分子游离醛与蛋白质氨基首先形成可逆的希夫碱,后者经结构重排形成较稳定的酮胺化合物(Amadori 产物),再经过脱水、氧化和缩合等反应,最后形成稳定的、不可逆的 AGE。羧甲基赖氨酸(CML)、羧乙基赖氨酸(CEL)和戊糖苷是这类物质的代表。AGE 进一步与蛋白质、核酸生物大分子以及脂质形成交联物,在细胞内沉积,干扰细胞

正常功能。AGE 常发生在长寿蛋白上,如胶原蛋白和晶体蛋白等,与衰老、白内障、血管硬化、老年痴呆以及糖尿病并发症等密切相关。AGE 修饰蛋白结合的受体有多种,如 AGE-R1, AGE-R2, AGE-R3, 其中 RAGE 是 Schmidt 等首先发现的细胞表面跨膜受体,属免疫球蛋白超家族,与 AGE 修饰蛋白有高亲和性。AGE 与 AGE 受体(RAGE)相互作用,诱导特异的细胞免疫应答,包括前致炎因子和前致纤维化因子。在高糖血症时,AGE 形成增加,与肾脏基底膜非特异结合并改变其特性。AGE 造成肾脏的普遍病理损害是肾小球硬化、间质纤维化以及肾小管肥大。AGE 和 RAGE 已经证实是糖尿病并发症的致病因素。干预 AGE 的形成可以预防慢性肾病进程^[10]。

2.2.1 氨基胍(AG) 此亲核剂与葡萄糖中间体如二羰基化合物相互作用,抑制 AGE 形成。抑制肾脏前纤维化因子及 PKC 的活性,减少 IV 型胶原,抑制蛋白羰基化,降低尿白蛋白。1998 年完成 III 期临床试验,可预防糖尿病肾脏及视网膜病变。其不良反应包括流感样症状、胃肠功能紊乱及贫血。由于其毒副作用较大,临床应用受限^[11]。

吡哆胺(pyridoxamine, pyridorin),天然维生素 B₆ 的一种结构形式,后 Amadori 反应抑制剂和羰基捕获剂,抑制过氧化。病人每天 2 次口服 250 mg 维生素 B₆ 可降低血脂,降低尿白蛋白,预防糖尿病肾病。美国 BioStratum 公司研发,于 2003 年完成 II 期临床试验,正在进行 III 期临床试验^[12]。但大量的维生素 B₆ 可以造成人体神经中毒。

2.2.2 AGE 交联阻断剂 Alagebrim(ALT711) 是 Alteon 公司研发的小分子化合物,能打开 AGE 介导的蛋白交联,逆转糖尿病和衰老引起的疾病,如血管硬化、骨关节炎、老年痴呆、糖尿病肾病等。ALT711 抗糖尿病肾病的作用机制与抑制肾脏前纤维化因子、PKC- α 活性以及降低氧压力有关,降低尿白蛋白,阻止肾脏纤维化。ALT711 于 2002 年进入临床试验,从安全性和毒性考察该药物。2006 年 12 月完成治疗心血管病临床试验。ALT711 作为唯一进入人体临床试验的 AGE 交联阻断剂,II 期临床结果显示了较好的安全性和有效性^[13]。

2.2.3 AGE 中和剂 应用可溶性 AGE 受体,可阻断 AGE 的生物活性,降低 AGE 的沉积,增加 AGE 的清除^[14]。目前,大量作用于 AGE 及其受体的化合物正处于研究中,但是仅有几个被允许进入临床

试验。并且由于其副作用较大,迄今还没有一个化合物被批准广泛临床应用。

2.3 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂

大量临床研究证实,应用 ACEI 和(或) ATB,可以保护糖尿病及非糖尿病病人的肾功能。ACEI 和 ATB 通过阻断 Ang II 活性,维持肾脏正常的血流动力学,延缓 ESRD 病变进程。寻找副作用低的新颖 ACEI 和 ATB 类药物仍是研究的热点。

阿司吉仑(aliskiren, SPP100)是诺华公司研发的肾素抑制剂,于2006年4月开始进行Ⅲ期临床试验,用于高血压合并肾功能不全患者^[15]。将 ACEI 依那普利和 ATB 氯沙坦联合应用治疗 2 型糖尿病肾病正在进行Ⅳ期临床试验,预计 2008 年 1 月完成。替米沙坦正在进行Ⅲ期临床试验^[16]。赖诺普利和缬沙坦正在进行Ⅳ期临床试验^[17]。

2.4 蛋白激酶 C 抑制剂

近年来,大量研究证明 PKC 通路的活化在糖尿病肾病发生过程中起重要作用。高血糖时,激活的多元醇通路、AGE 及氧化应激系统可促进 PKC 活化。PKC, Ang II 和 TGF- β 等相互影响,导致纤维化。PKC- β 是 PKC 中对糖尿病肾病起重要作用的信号分子。大鼠模型上的 PKC- β 抑制剂消除 Ang II 对肾小球入球小动脉的缩血管作用,显示 PKC- β 高活性与 Ang II 之间有一种联系。此外,AGE 或氧化应激也可以激活 PKC- β 。抑制 PKC 活性可以有效地阻断高血糖和过氧化氢诱导纤维蛋白生成^[18]。

PKC- β 特异性抑制剂 ruboxistaurin (LY333531),降低大鼠升高的肾小球细胞外基质(ECM)和 TGF- β_1 水平,降低升高的尿蛋白,使糖尿病肾小球升高的 PKC 活性恢复正常。LY333531 治疗糖尿病大鼠 12 周可明显减低肾小球高滤过率、减轻尿白蛋白、降低 TGF- β 和各种 ECM 蛋白的表达。在 2 型糖尿病模型 *db/db* 小鼠上运用该抑制剂 16 周后,肾小管 PKC 活性和尿蛋白排出率恢复正常,TGF- β_1 、纤连蛋白(FN)、Ⅳ型胶原的表达都有下降。LY333531 是目前唯一的 PKC- β 抑制剂,礼来公司研发,用于减轻 1 型糖尿病患者早期肾脏和外周血管损伤,正在进行Ⅲ期临床试验^[19]。

2.5 结缔组织生长因子抑制剂

CTGF 于 1991 年由 Bradlham 等从培养的人脐静脉内皮细胞中首次分离出来。1997 年 Mason 等首次报道体外培养的肾脏细胞可以表达 CTGF。CTGF 5'端启动子区域存在一个 TGF- β 反应元件,

故 CTGF 是 TGF- β 发挥生物学效应的下游因子。CTGF 与胰岛素样生长因子(IGF)-1,血管内皮生长因子(VEGF),TGF- β 和骨形态发生蛋白(BMP)相互作用,并影响上述因子的信号转导。CTGF 致肾小球硬化作用可能依赖或不完全依赖 TGF- β 。CTGF 可直接刺激肾间质成纤维细胞 NRK-49F 的增殖并促进其表达 I 型胶原(Col I)、纤连蛋白和整联蛋白(integrin),提示 CTGF 可能直接参与肾间质硬化。CTGF 促进人肾小管上皮细胞 ECM 合成的作用是否依赖 TGF- β ,目前尚有争议。CTGF 通过细胞周期捕获介导糖尿病大鼠肾小球肥大,并参与 Ang II 引起的肾小管细胞肥大。CTGF 通过促进细胞有丝分裂、调节 ECM 的合成、调节细胞周期的限制点等机制参与糖尿病肾病的发生。近期的临床研究证实,尿和血 CTGF 浓度与糖尿病肾病的严重程度(尿白蛋白排泄量)和肾小球滤过率呈正比,因此尿或血中 CTGF 含量被认为是糖尿病肾病的预测因子^[20,21]。故特异性阻断 CTGF 的表达与合成,是临床防治糖尿病肾病肾纤维化的新途径。

FG3019 是针对 CTGF 设计的重组人 CTGF 单克隆抗体,直接中和体内的 CTGF。由美国 Fibro Gen 公司研发,用于 1 型和 2 型糖尿病早期肾病患者,正在进行 I 期临床试验^[22]。

2.6 内皮素受体 A 拮抗剂

内皮素(endothelin, ET)于 1988 年发现。不仅存在于血管内皮,也广泛存在于各种组织和细胞中,是调节心血管功能的重要因子,对维持基础血管张力与心血管系统稳态起重要作用。内皮素-1(ET-1)是迄今为止发现的作用最强的缩血管物质。其引起的血管收缩、心肌缺血、代谢紊乱和细胞增殖是与血管损伤有关疾病的共同致病因素。内皮素可引起肾血管收缩,减少肾小球滤过率,还可刺激肾素-血管紧张素系统和心钠素的释放,以及抑制血管加压素介导的集合管的水重吸收^[23]。

avosentan(SPP301)是目前全球进入Ⅲ期临床研究的首个糖尿病肾病治疗药物。药理阻滞内皮素系统是调控血流动力学和细胞功能方面相对较新的一种治疗观念。2000 年 10 月,Speedel 公司经罗氏公司许可获得 SPP301 全球的研发权。SPP301 原本是罗氏公司内皮素研发计划中的产品,专用于肝脏疾病的治疗。Speedel 公司在进行 II b 期临床试验时发现 SPP301 可选择性地应用于糖尿病肾病。2006 年 7 月开始Ⅲ期临床试验,共纳入 2 000 多例受

试者,目的是评估典型的 2 型糖尿病肾病患者血清肌酐加倍时间以及到达肾病晚期或死亡的时间,在欧洲、美国和其他国家的 260 个临床中心进行,为期约 3.5 年。考虑到糖尿病肾病庞大的治疗需求,SPP301 已获美国 FDA 快速审批资格(fast track designation)和特殊协议评估(special protocol assessment),如果成功注册,其将有可能于 2009 年在美国上市。但于 2007 年 1 月,出于安全考虑,SPP301 临床试验被终止^[24]。

2.7 其他进入临床的药物

TTP488,抑制淀粉样变。治疗老年痴呆 II 期临床试验已完成,预期 2007 年 12 月完成治疗糖尿病肾病 II 期临床试验^[25]。

吡非尼酮(pirfenidone),小分子化合物,口服有效。能抑制胶原合成,下调多种细胞因子,抑制纤维化,用于治疗肺、肾、肝等硬化。用于糖尿病肾病的治疗,正在进行 II 期临床试验,预期 2007 年 7 月完成^[26]。

罗格列酮(rosiglitazone),过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ) 激动剂。缓解糖尿病糖代谢及脂代谢紊乱,改善胰岛素抵抗。用于 2 型糖尿病的治疗,2006 年 9 月完成 II 期临床试验^[27]。

XL784,基质金属蛋白酶(MMP)抑制剂。用于 2 型糖尿病肾病的治疗,2006 年 3 月完成 II 期临床试验^[28]。

NCX 4016,是将阿司匹林与硝酸酯类 NO 供体偶联的化合物,在体内释放出阿司匹林和 NO^[29]。

舒洛地特(sulodexide),属糖胺聚糖类(glycosaminoglycans),作为抗凝血药防治血栓形成,近年发现其对糖尿病肾病肾小球基底膜糖胺聚糖有改善作用,能降低糖尿病肾病患者尿蛋白排出。用于糖尿病肾病的治疗,目前正在进行多中心的 IV 期临床试验^[30]。

3 结语

糖尿病肾病是高血糖引发代谢和血流动力学异常造成的。在肾组织,葡萄糖依赖的代谢途径激活,引发氧化应激,激活多元醇通路和己糖胺通路,促进 AGE 沉积。各种血管活性物质(如 RAAS、内皮素等)进而活化,改变血流动力学,与代谢途径相互作用,激活细胞内 PKC-MAPK, NF- κ B, TGF- β , CTGF, VEGF 等,使胞外基质沉积,白蛋白通透性增加,最终导致蛋白尿、肾小球硬化和间质纤维化。糖尿病肾

病的防治首先应控制血糖血脂。过去的治疗集中在干扰 RAAS,如应用降压药 ACEI 和 ATB。随着对该病分子发病机制的深入认识,针对致病因子的新的靶向药物已在临床取得疗效。笔者认为,应以系统生物学观点,针对多个靶点协同用药,以提高对糖尿病肾病的疗效。

参 考 文 献

- [1] Wild S, Roglic G, Green A, *et al.* Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(5):1047 - 1053.
- [2] Barnett A. Prevention of loss of renal function over time in patients with diabetic nephropathy[J]. *Am J Med*, 2006, 119(5 Suppl 1):S40 - S47.
- [3] Remuzzi G, Perico N, Macia M, *et al.* The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2005, 99(Suppl):S57 - S65.
- [4] Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A, *et al.* Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(2):288 - 296.
- [5] Wolf G, Chen S, Ziyadeh FN, *et al.* From the periphery of the glomerular capillary wall toward the center of disease: podocyte injury comes of age in diabetic nephropathy[J]. *Diabetes*, 2005, 54(6):1626 - 1634.
- [6] Schena FP, Gesualdo L. Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(Suppl 1):S30 - S33.
- [7] Linden KC, DeHaan CL, Zhang Y, *et al.* Renal expression and localization of the facilitative glucose transporters GLUT1 and GLUT12 in animal models of hypertension and diabetic nephropathy[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 290(1):F205 - F213.
- [8] Gnudi L, Viberti G, Raij L, *et al.* GLUT-1 overexpression: link between hemodynamic and metabolic factors in glomerular injury? [J]. *Hypertension*, 2003, 42(1):19 - 24.
- [9] Gnudi L, Raij L. The link between Glut-1 and hypertension in diabetic nephropathy [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2006, 8(1):79 - 83.
- [10] Bohlender JM, Franke S, Stein G, *et al.* Advanced glycation end products and the kidney[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005, 289(4):F645 - F659.
- [11] Williams ME. Clinical studies of advanced glycation end products and diabetic kidney disease[J]. *Curr Diab Rep*, 2004, 4(6):441 - 446.
- [12] Voziyan PA, Hudson BG. Pyridoxamine: the many virtues of a maillard reaction inhibitor[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2005, 1043:807 - 816.
- [13] Anon. Alagebrium: a drug for reversing diseases of diabetes and aging[EB/OL]. <http://www.alteon.com/cross1.htm>, 2005 -

- 07-22/2007-09-28.
- [14] Forbes JM, Thorpe SR, Thallas-Bonke V, *et al.* Modulation of soluble receptors for advanced glycation end products by angiotensin-converting enzyme-1 inhibition in diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(8):2251-2253.
- [15] Anon. SPP100(aliskiren) regimen in hypertensive patients with renal dysfunction[EB/OL]. <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00299832>, 2006-06/2007-09-28.
- [16] Anon. Effect of enalapril and losartan association therapy on proteinuria and proinflammatory biomarkers in diabetic nephropathy; a clinical trial on type 2 diabetes mellitus[EB/OL]. <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00419835>, 2007-01/2007-09-28.
- [17] Anon. Antialbuminuric effects of valsartan and lisinopril[EB/OL]. <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00190580>, 2005-09/2007-09-28.
- [18] Joy SV, Scates AC, Bearely S, *et al.* Ruboxistaurin, a protein kinase C beta inhibitor, as an emerging treatment for diabetes microvascular complications[J]. *Ann Pharmacother*, 2005, 39(10):1693-1699.
- [19] Anon. Renal and peripheral hemodynamic function in patients with type 1 diabetes mellitus[EB/OL]. <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00297401>, 2007-02/2007-09-28.
- [20] Burns WC, Twigg SM, Forbes JM, *et al.* Connective tissue growth factor plays an important role in advanced glycation end product-induced tubular epithelial-to-mesenchymal transition; implications for diabetic renal disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(9):2484-2494.
- [21] 周月宏,王秋月. CTGF 在糖尿病肾病发病机制中的作用及意义[J]. 国际内分泌代谢杂志,2006, 26(4):273-276.
- [22] Anon. Study of the safety of FG-3019 in incipient nephropathy due to type 1 or type 2 diabetes mellitus[EB/OL]. <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00102297>. 2005-01/2007-09-28.
- [23] Neuhofer W, Pittrow D. Role of endothelin and endothelin receptor antagonists in renal disease[J]. *Eur J Clin Invest*, 2006, 36(Suppl 3):S78-S88.
- [24] Anon. To determine the effects of avosentan on doubling of serum creatinine, end stage renal disease and death in diabetic nephropathy[EB/OL]. <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT001203287>, 2005-06/2007-09-28.
- [25] Anon. 6-Month safety and efficacy study of TTP488 in patients with type 2 diabetes and persistent albuminuria[EB/OL]. <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00287183>, 2006-11/2007-09-28.
- [26] Sharma K. Pirfenidone; a new drug to treat kidney disease in patients with diabetes[EB/OL]. <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00063583>, 2006-06/2007-09-28.
- [27] Anon. An evaluation of exenatide and rosiglitazone in subjects with type 2 diabetes mellitus[EB/OL]. <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00135330>, 2006-11/2007-09-28.
- [28] Anon. Study of XL784 in patients with albuminuria due to diabetic nephropathy[EB/OL]. <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00312780>, 2007-06/2007-09-28.
- [29] Anon. Renal and systemic effects of NCX4016 in patients with type 2 diabetes and early nephropathy[EB/OL]. <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00157508>, 2005-09-08/2007-09-28.
- [30] Anon. Effect of sulodexide in overt diabetic nephropathy[EB/OL]. <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00130312>, 2007-05/2007-09-28.

药物与临床

长春瑞滨、吉西他滨分别与卡铂联用在晚期非小细胞肺癌治疗中的相似疗效与不同毒性

为比较长春瑞滨/卡铂(VC)和吉西他滨(2',2'-二氟脱氧胞苷)/卡铂(GC)治疗非小细胞肺癌(NSCLC)病人的有效性、生活健康质量(HRQOL)、毒性,进行了随机Ⅲ期临床试验。入选ⅢB/Ⅳ期 NSCLC,WHO 行为状态 0~2 级病人,对年龄上限没有规定。病人在第 1 天均给予卡铂 AUC₄,并第 1 天和第 8 天分别服用长春瑞滨 25 mg·m⁻²或吉西他滨 100 mg·m⁻²,3 周一个疗程服药 3 个疗程。14 个月时,VC 组和 GC 组中位存活时间分别为 7.3 和 6.4 个月,一年存活率分别为 28% 和 30%,两年存活率均为 7%。全面生存质量显示,恶心、精神抑郁、疼痛等不良反应没有显著差别。在 GC 组发生 3~4 级贫血、血小板减少症,输血或输血小板较多。同时在 VC 组发生 3~4 级白细胞减少症较多,但中枢神经系统感染率相同。总的来说,VC 与 GC 用于 NSCLC 时,总存活率和 HRQOL 相似,但是 GC 给药更易引起 3~4 级毒性反应。

(曾丽娟)