·综述·

非诺贝特治疗糖尿病视网膜病变的临床研究进展

王娜　赵姝芝　郑志

【摘要】 非诺贝特是过氧化物酶增殖物激活受体α(PPAR-α)激动剂,在临床上作为调脂药物被广泛使用。它能够降低甘油三酯水平,升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平,降低冠脉血管事件的风险。最近的临床试验表示,非诺贝特能够延缓增殖期糖尿病视网膜病变的进展,且发现非诺贝特的这种作用与其抗炎作用等有关。现主要就非诺贝特在糖尿病视网膜病变发病中的作用及其机制进行综述。

【关键词】 糖尿病视网膜病变;　非诺贝特;　糖尿病

Progress in clinical research on the beneficial effects of fenofibrate in diabetic retinopathy

WANG Na, ZHAO Shu-zhi, ZHENG Zhi. Department of Ophthalmology, First People's Hospital of Shanghai, Shanghai JiaoTong University School of Medicine, Shanghai 200080, China
Corresponding author: ZHENG Zhi, Email: zzheng88@sjtu.edu.cn

【Abstract】 Fenofibrate, which is a peroxisome proliferator-activated receptor α (PPARα) agonist, has beneficial effects on lipid profiles that include lowering triglycerides and increasing high-density lipoprotein cholesterol, and reducing coronary vascular events in large clinical trials. Results from recent clinical trials suggest a role for fenofibrate in reducing the progression and/or inducing regression in mild-to-moderate nonproliferative diabetic retinopathy (DR). The role of fenofibrate in the pathogenesis of diabetic retinopathy is associated with its anti-inflammatory properties. The effect and mechanisms of fenofibrate in the pathogenesis of diabetic retinopathy are reviewed in this article.

【Key words】 Diabetic retinopathy;　Fenofibrate;　Diabetes mellitus

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy,DR)是最常见的糖尿病严重微血管并发症之一,是发达国家工作人群中首要的致盲原因。最近,有研究发现调血脂药物——非诺贝特能够延缓DR的进展,且这种作用独立于其降血脂作用。现就非诺贝特在DR中的作用作简要综述。

1　非诺贝特的生物学作用

非诺贝特是第三代苯氧酸类衍生物,能显著地降低血中升高的三酰甘油(triglycerides,TG)、降低血中总胆固醇(total cholesterol,TC),及升高高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol,HDL-C)水平,故在临床上被广泛应用为调血脂药物。作为调脂药物,非诺贝特通过转化成具有药理活性的非诺贝特酸,进而活化核转录因子过氧化物酶体增殖物激活受体-α(peroxisome proliferator-activated receptor α,PPAR-α)发挥调脂作用[1]。PPAR-α的激活可以增加高密度脂蛋白(HDL)、载脂蛋白AI(apolipoprotein AI,ApoAI)、载脂蛋白AII(apolipoprotein AII,ApoAII)中主要蛋白质的合成[2]。非诺贝特还可以降低胆固醇酯转运蛋白(cholesterol ester transfer protein,CETP)的活性,减少CETP介导的高密度脂蛋白(HDL)、极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein cholesterol,VLDL)的脂质转移,有助于HDL-C水平的升高。另外,非诺贝特还能降低乙酰辅酶A羧化酶和脂肪酸合成酶的活性来抑制脂肪酸(de novo fatty acid)的从头合成,降低游离脂肪酸(能够合成TG)的利用度[3]。除此之外,该药物还能促进脂肪酸的β氧化,进一步的加强上述作用[4-5]。

除了上述的降血脂作用之外,非诺贝特还具有抗炎抗氧化作用。在代谢综合征及II型糖尿病患者体内,许多促炎症因子如肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α),白细胞介素6(interleukin-6,IL-6)和1β(interleukin-1β,IL-1β)、单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein 1,MCP1)、血管细胞粘附分子(vascular cell adhesion molecule,VCAM)、细胞间粘附分子(intercellular adhesion molecule,ICAM)等均可促进动脉粥样硬化的形成,而非诺贝特则可抑制这些促炎因子的生成从而延缓病变进展[6-7]。另外,脂蛋白相关磷脂酶A2(phospholipase A2,Lp-PLA2)可以氧化修饰低密度脂蛋白(low-density lipoprotein,LDL)并生成促炎症的副产物,非诺贝特则可以减少血脂异常患者体内总Lp-PLA2的

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2013.08.016
作者单位:200080 上海交通大学附属第一人民医院眼科
通信作者:郑志,Email:zzheng88@sjtu.edu.cn

活化以及代谢综合征患者体内 Lp-PLA2 的聚集[8-9]。此外,有研究证明,非诺贝特治疗的血脂异常患者体内可以发现对氧磷酶活性以及脂联素水平升高[10],而对氧磷酶及脂联素具有抗氧化作用。

2 非诺贝特在糖尿病并发症中的作用

非诺贝特干预糖尿病与事件减少研究(Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes, FIELD)评估了非诺贝特在 II 型糖尿病患者的心血管事件中的疗效,有 9795 名 50~75 岁 II 型糖尿病患者,基线处参与者无他汀类等明确的治疗干预。最初结点为发生冠心病事件(如心梗或者冠心病死亡等);第二结点包括一系列其他心血管并发症以及任何原因的死亡;第三结点包括一些微血管病变(包括血管或神经性下肢截肢、肾病进展、DR 激光治疗等)。安慰剂组中 17%的患者、非诺贝特组 8%患者接受额外的降脂治疗。结果发现,非诺贝特不仅可以明显降低严重的大血管和微血管病变的发生率,并且心血管事件的发生也降低了 11%(P=0.035),20%患者可见冠脉血管再生(P=0.003)或者任一血管再生(P=0.001)[11]。5 年随访过程中,70 个非诺贝特治疗的患者至少可防止一种心血管事件的发生[12]。另外,非诺贝特治疗还能延缓蛋白尿的进展,降低非创伤性截肢的风险[13]。

3 非诺贝特在糖尿病视网膜病变中的作用

控制糖尿病患者心血管危险研究(Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, ACCORD)是一个在美国和加拿大共 77 个临床站点进行的大型的随机对照试验,旨在评估一些特定的干预措施(血糖、血压、血脂的控制)对降低 II 型糖尿病患者心血管事件的效果。试验共有 10 251 个 2 型糖尿病患者(糖化血红蛋白水平 7.5%或更高)参与,他们被随机安排接受严格的干预控制(目标糖化血红蛋白水平<6.0%)或标准治疗(目标糖化血红蛋白水平 7.0%~7.9%)。患者被随机分为 2 组,一组服用辛伐他汀联合非诺贝特(每日 160 mg),另一组服用辛伐他汀联合安慰剂。在试验开始时和第 4 年随访时由眼科专家或验光师对参与者进行 7 个标准立体领域的眼底成像,评估干预效果,如 DR 进展情况,是否需要 DR 激光光凝或玻离体切割手术。ACCORD 试验数据显示,和安慰剂组以及正常血糖治疗组相比,非诺贝特和严格的血糖控制可以减少 DR 进展的风险;与单独服用辛伐他汀相比,应用非诺贝特联合辛伐他汀治疗 II 型糖尿病患者 4 年,其减少 DR 进展率达 40%,且这种作用独立于其降血糖的作用[12]。

FIELD 眼科亚研究为 1012 位参与者加入[14],平均随访时间为 5 年。FIELD 研究表示,与安慰剂组对比,非诺贝特可以降低 30%的 DR 患者对于激光治疗的需要,在黄斑水肿和增殖性视网膜病变中尤为显著(P=0.0003)[15]。没有背景期视网膜病变的患者,首次激光治疗的风险减少了 39%(2.8%–1.7%,P=0.0008),任意阶段激光治疗的需要减少了 49%[16]。此外,安慰剂和非诺贝特组患者中视网膜病变发生 2 级进展的比例并无明显差别,但在研究开始时已患有视网膜病变的患者中,非诺贝特组的患者发生视网膜病变进展的比例明显下降(P=0.004)[17]。但是非诺贝特和安慰剂对照 2 组患者的视敏度退化,硬性渗出的进展并没有统计学意义的区别[14]。

4 非诺贝特在糖尿病视网膜病变中的作用机制

4.1 调节应激介导的凋亡信号与生存信号间的失衡关系

在 DR 患者的视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞中可以发现应激引起一系列促凋亡介质如氨基末端激酶(c-Jun N-terminal Kinase, JNK)、P38 丝裂原活化的蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, P38MAPK)、蛋白激酶 R 样内质网激酶(protein kinase-like ER kinase, PERK)、真核起始因子 2α(eukaryotic initiation factor 2α, eIF2α)等升高,另一些生存信号介质(如胰岛素样生长因子 I 受体, insulin-like growth factor-I receptor, IGF-IR)下降,而对照组中并没有发现这种变化,表明应激和生存信号之间的失衡可能是 DR 发生的机制之一[17]。

非诺贝特酸(fenofibric acid, FA)干预可以保护 RPE 细胞免受高糖和低氧导致的毒性作用,防止促凋亡介质(如 JNK, P38MAPK, PERK, ELF2 等)活化,阻断活性氧的过度生成;促进高糖低氧环境中 IGF-IR 介导的生存信号通路,进而抑制半胱天冬酶 3(caspase3)活化以及下调 BclxL 的表达;还能促进 LC3-II(一种自我吞噬因子)生成等[17]。FA 通过下调应激相关信号、诱导生存信号通路从而产生对 RPE 的双重保护效应。

4.2 活化磷酸腺苷激活的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)

磷酸腺苷激活的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是应激感应酶,AMPK 的活化对多种转录活化因子和辅因子以及一些关键的生物合成酶进行磷酸化作用,防止高糖和游离脂肪酸及其毒性次级代谢产物的积聚,从而保护细胞[18-19]。DR 发生发展的病理生理改变主要包括炎症、终末期糖化终产物(AGE)形成增加及活性氧生成异常增高等,其中炎症通路在 DR 的发病中发挥关键作用[20-21]。最近的研究发现非诺贝特可以活化 AMPK,内皮一氧化氮合成酶(eNOS)磷酸化增加[22],导致一氧化氮(NO)生成增加,抑制细胞因子介导的 NF-κB 活化,抑制粘附分子基因的表达,从而发挥其有效的抗炎作用,防止 DR 的进展[23-24]。

非诺贝特作为调脂药物已被广泛应用在临床上,近年来对其非调脂作用的研究逐渐成为热点。FIELD 和 ACCORD 实验已证实非诺贝特可以延缓 DR 的进展,并可以减少 DR 患者激光治疗的需要。因此,非诺贝特有极大的临床应用前景。然而,非诺贝特成为眼科 DR 临床一线用药尚需要更多的循证医学依据。

参考文献:

[1] Treacy MP, Hurst TP. The case for intraocular delivery of PPAR agonists in thetreatment of diabetic retinopathy. BMC Ophthalmol, 2012, 12: 46.

[2] Wong TY, Simó R, Mitchell P. Fenofibrate-a potential systemic treatment for diabetic retinopathy? Am J Ophthalmol, 2012, 154: 6–12.

[3] Forcheron F, Cachefo A, Thevenon S, et al. Mechanisms of

the triglyceride- and cholesterol-lowering effect of fenofibrate in hyperlipidemic type 2 diabetic patients. Diabetes, 2002, 12: 3486–3491.

[4] Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. The peroxisome proliferator activated receptors (PPARS) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation. Biochim Biophys Acta, 1996, 2: 93–109.

[5] Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. J Lipid Res, 1996, 5: 907–925.

[6] Fruchart JC. Peroxisome proliferator-activated receptoralpha (PPARa): at the crossroads of obesity, diabetes and cardiovascular disease. Atherosclerosis, 2009, 1: 1–8.

[7] Zambon A, Gervois P, Pauletto P, et al. Modulation of hepatic inflammation risk markers of cardiovascular diseases by PPAR-a activators: clinical and experimental evidence. Arterioscler Throm Vasc Biol, 2006, 5: 977–986.

[8] Saougos VG, Tambaki AP, Kalogirou M, et al. Differential effect of hypolipidemic drugs on lipoprotein-associated phospholipase A2. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 10: 2236–2243.

[9] Rosenson RS. Fenofibrate reduces lipoprotein associated phospholipase A2 mass and oxidative lipids in hypertriglyceridemic subjects with the metabolic syndrome. Am Heart J, 2008, 3: 499.e9–499.e16.

[10] Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Additive beneficial effects of fenofibrate combined with atorvastatin in the treatment of combined hyperlipidemia. J Am Coll Cardiol, 2005, 10: 1649–1653.

[11] Wright AD, Dodson PM. Medical management of diabetic retinopathy: fenofibrate and ACCORD Eye studies. Eye, 2011, 25: 843–849.

[12] Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet, 2005, 9500: 1849–1861.

[13] Ansquer JC, Foucher C, Aubonnet P, et al. Fibrates and microvascular complications in diabetes-insight from the FIELD Study. Cur Pharm Des, 2009, 15: 537–552

[14] McKeage K, Keating GM. Fenofibrate: a review of its use in dyslipidaemia. Drugs, 2011, 14: 1917–1946.

[15] Simó R, Hernández C. Prevention and treatment of diabetic retinopathy: evidence from large, randomized trials. The emerging role of fenofibrate. Rev Recent Clin Trials, 2012, 7: 71–80.

[16] Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. Lancet, 2007, 9600: 1687–1697.

[17] Miranda S, González-Rodríguez A, García-Ramírez M, et al. Beneficial effects of fenofibrate in retinal pigment epithelium by the modulation of stress and survival signaling under diabetic conditions. J Cell Physiol, 2012, 6: 2352–2362.

[18] Ruderman N, Prentki M. AMP kinase and malonyl-CoA: targets for therapy of the metabolic syndrome. Nat Rev Drug Discov, 2004, 3: 340–351.

[19] Ruderman NB, Xu XJ, Nelson L, et al. AMPK and SIRT1: a longstanding partnership? Am J Physiol Endocrinol Metab, 2010, 298: E751–E760.

[20] Joussen AM, Poulaki V, Le ML, et al. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. FASEB J, 2004, 18: 1450–1452.

[21] Chibber R, Ben-Mahmud BM, Chibber S, et al. Leukocytes in diabetic retinopathy. Curr Diabetes Rev, 2007, 3: 3–14.

[22] Kern TS. Contributions of inflammatory processes to the development of the early stages of diabetic retinopathy. Exp Diabetes Res, 2007, 95: 103.

[23] Murakami H, Murakami R, Kambe F, et al. Fenofibrate activates AMPK and increases eNOS phosphorylation in HUVEC. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 4: 973–978.

[24] Okayasu T, Tomizawa A, Suzuki K, et al. PPARalpha activators upregulate eNOS activity and inhibit cytokine- induced NF-κB activation through AMP-activated protein kinase activation. Life Sci, 2008, 82: 884–891.

（收稿日期：2013–01–20）
（本文编辑：季魏红）

（上接第 509 页）

[28] Glasser A, Wendt M, Ostrin L. Accommodative changes in lens diameter in rhesus monkeys. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006, 47: 278–286.

[29] Vaughan JM, Randall JT. Brillouin scattering, density and elastic properties of the lens and cornea of the eye. Nature, 1980, 284: 489–91.

[30] Giuliano S, Pilhan K, Seok HY. In Vivo Measurement of Age-Related Stiffening in the Crystalline Lens by Brillouin Optical Microscopy. Biophys J, 2011, 101: 1539–45.

[31] Ackermann R, Kunert KS, Kammel R, et al. Femtosecond laser treatment of the crystalline lens: a 1-year study of possible cataractogenesis in minipigs. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2011, 249: 1567–1573.

[32] Holzer MP, Knorz MC, Tomalla M, et al. Intrastromal Femtosecond Laser Presbyopia Correction: 1-year Results of a Multicenter Study. J Refract Surg, 2012, 28: 182–188.

（收稿日期：2013–05–07）
（本文编辑：季魏红）