

肥胖症的药物治疗进展

刘雅南 冯文焕[△]

(南京医科大学鼓楼临床医学院 江苏 南京 210008)

摘要 肥胖症是指能量的摄入大于消耗,造成体内脂肪过度积聚而引发的疾病,肥胖症已成为一种发病率逐年增加的流行疾病,许多代谢性疾病均与肥胖密切相关。目前对于肥胖症的治疗主要有药物、手术和行为学治疗三方面,本文介绍肥胖的药物治疗。

关键词 肥胖症;药物治疗;抑制食欲药;胃肠激素;脂肪酶抑制剂

中图分类号: R589.2 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2011)20-3997-04

Pharmacologic Management of Obesity

LIU Ya-nan, FENG Weng-huan[△]

(Drum Tower Clinical Medical College of Nanjing Medical University, Nanjing, 210008, China)

ABSTRACT: Obesity, a chronic condition characterized by more energy absorption than expenditure, leading excess body fat, has become a common nutritional disorder. Many metabolic disease are positively correlated with obesity. Up till now, there are pharmacologic, operational and Behavior treatments. This paper presents drug therapy.

Key words: Obesity; Pharmacologic management; Drugs reduce food intake; gastrointestinal hormones; Lipase inhibitor

Chinese Library Classification(CLC): R589.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)20-3997-04

肥胖症是一种常见的、明显的、复杂的代谢失调症,表现为体脂组织量过多或脂肪组织与其他软组织的比例过高,WHO定义^[1]成人肥胖: BMI[体重指数: 体重 / 身高的平方(Kg/m²)]在 25-29.9 为超重, ≥ 30 为肥胖, ≥ 40 则成为重度肥胖。随着生活水平的提高,肥胖人群在社会总人口中的比例越来越大,如今肥胖症的流行率已是 20 年前的 3 倍^[2]。肥胖患者发生糖尿病、脂代谢紊乱等代谢综合症的比例高达 7.68%^[3],且肿瘤的风险也增大^[4]。肥胖是遗传、心理、社会经济及文化诸因素相互作用的结果,瘦素基因突变^[5]、脂联素等脂肪细胞因子水平^[6]均与肥胖明显相关。

肥胖症这一社会问题已引起重视,不论用何种方式达到减少 5-10%体重,均能改善心血管疾病的风险预测^[7]。肥胖症的治疗目前有药物、行为学和手术治疗,本文介绍药物治疗。减肥药物可分为: 中枢抑制食欲药物、抑制食欲的胃肠激素类、作用在外周干扰营养物质吸收和增加营养物质代谢药物。减肥药大多只能短期使用,一旦停药,体重很快反弹。

1 中枢抑制食欲药物

三大长效减肥药已有两个被停用,利莫那班(rimonabant)和西布曲明(sibutramine)分别因会增加精神和心血管疾病风险而于 2008 年 10 月年和 2010 年 1 月被 EMEA 要求停用^[8-9],其一度的广泛应用使得其叫停后减肥药市场出现空白。

FDA 批准的抗抑郁药安非他酮(amfebutamone, BUP)通过抑制去甲肾上腺素和多巴胺再摄取起作用,肥胖的抑郁患者长期服用 BUP 能减少 5-8%的体重^[10],其合剂减肥效果更显著:

360mg BUP 缓释剂和 32mg 纳曲酮(NAL)缓释剂的合剂 Contrave, FDA 已接受其新药申请,2011 年 1 月 31 日前将决定批准与否^[11]。抗癫痫药唑尼沙胺(Zonisamide)与长效 BUP 的混合制剂 Empatic,减重效果比单剂药物更明显^[12],但仍需更大的临床试验研究其有效性和安全性。其他,如阿托西汀(Atomoxetine, Strattera)^[13]等也非常具有应用前景。

其他中枢抑制食欲药物有 5-HT_{2C} 受体激动剂^[14]、黑色素浓集激素受体 1(MCHR1)拮抗剂^[15]等一些列新药作为减肥药物已进入临床试验阶段,但均无大样本研究。

此外,神经肽 Y 家族(PYY、PP、NPY)通过 5 个受体亚型来调节食欲, NPY 则主要作为神经递质发挥作用, PYY 和 PP 主要在胃肠道分泌^[16],动物实验证实 Y1、Y5 受体拮抗剂和 Y2、Y4 受体激动剂具有抑制食欲和减轻体重的作用。BMS-193885 是 Y1 受体拮抗剂的代表药^[17]有较高的选择性和特异性,动物试验表明能减少摄食和减轻体重,但因分子量大,其代谢稳定性、血脑屏障通透性等仍需研究。Y5 受体主要分布在包括海马和边缘部的前脑区域, Velneperit(S-2367)是其拮抗剂,在 2009 年完成了 b 期临床试验, 800mg 口服 1 年能减少 35%体重^[18], Velneperit 是非常有应用前景的减肥药物,目前仍需进行其进一步的临床研究。Y2 和 Y4 受体激动剂多为胃肠激素类,下文将详细叙述。

2 调节食欲的胃肠激素

近年胃肠激素在调节食欲、控制血糖方面的作用已成为研究热门,新药层出不穷,胃肠激素在减重、调节血糖上以其安全、有效而被广泛认同。

上述的 Y2、Y4 受体激动剂多来源于胃肠道, PYY₃₋₃₆ 能激动 Y2 受体,在肥胖症患者中血清含量减低,可能说明了 PYY 缺陷在肥胖机制上有一定的作用,静脉给予生理剂量的 PYY₃₋₃₆ 能减少摄食^[19],然而 PYY₃₋₃₆ 单纯作为减肥药物使用

作者简介: 刘雅楠(1986-) 女, 硕士研究生, 主要研究方向: GLP-1 对肝细胞脂代谢、炎症因子的影响

电话: 13621581767 E-mail: swf-swk@163.com

[△]通讯作者: 冯文焕 E-mail: fengwh501@163.com

(收稿日期: 2011-01-11 接受日期: 2011-02-10)

是有争议的,也有临床前期实验表示 PYY3-36 并不能减少大鼠摄食^[20],因此尚需要更多试验证实其减肥效果。主要由胰岛 F 细胞分泌的 PP 激动 Y4 受体,但半衰期仅有 6 分钟^[21],故一系列 PYY3-36 和 PP 类似物正作为减肥药物在临床试验阶段。Obinipitide 是 PYY3-36 和 PP 的二重类似物,在小鼠比 PYY3-36 有更强的减重效果,已进行的 I/II 临床试验证实 Obinipitide 是安全的,能持续 9 小时减少摄食^[22],TM-30339 是合成 PP 类似物,小鼠实验发现有明显的减重作用,正在进行其 I/II a 临床试验^[23]。

肠降血糖素是一类由肠道产生的与其他协同作用的、能增强葡萄糖刺激的胰岛素释放作用的家族,部分肠降血糖素会影响摄食,如胰高血糖素样肽 1(GLP-1)和胃泌素调节素(OXM)等。GLP-1 由肠 L 细胞合成分泌,因 DPP-IV 的灭活作用,其半衰期仅 1-2 分钟,而 GLP-1 类似物半衰期明显延长,GLP-1 类似物 Exenatide"Byetta"(中效)、Liraglutide"Victoza"(长效)作为 2 型糖尿病治疗药物已相继上市,除了良好的血糖控制作用,在 2 型糖尿病患者中使用后能观察到不同程度的体重减少^[24-25],Exenatide 在非糖尿病个体中的减肥作用研究已进入 III 期临床试验^[26],Liraglutide 已经完成,给予 1.2mg 持续 20 周能减重 4.8kg,不良反应主要有短暂的恶心、呕吐^[27],因此,Liraglutide 作为减肥药物非常有研究价值。许多药剂公司在研发其他 GLP-1 类似物,如在 III 期临床试验的 albiglutide"Syncria"和在 II 期临床试验中的 BIM-51077"Taspoglutide"等,值得注意的是,口服的 GLP-1 受体激动剂,生物素化 exendin-4 能降低小鼠血糖^[28],且口服给药更符合患者需求,其进一步研究正在进行中,但减重作用尚未有报道。

另一个胃肠激素 Ghrelin 大部分由胃粘膜的神经内分泌细胞合成,给大鼠注射 Ghrelin 会引起脂肪囤积,而注射多克隆 Ghrelin 抗体则会使摄食减少^[29],其生物学作用是通过 G 蛋白偶联受体家族的促生长激素受体 1a (GHS-R1a) 型介导的,故 GHS-R1a 抑制剂或反相激动剂可作为抑制食欲药物^[30],这类药物多处于临床前期研究,根据作用机制不同可分为:拮抗 GHSR、GHSR 反相激动剂、直接阻断 Ghrelin。拮抗 GHSR 的大环样肽类有新药 TZP-301 是^[31],非肽类物质有 JMV3002 等^[32]均在动物上取得了明显效果,以 4-氧代-10-氧代-3-氮杂环丙烷-癸基-8-烯为中心的化合物是 GHSR 的反相激动剂,代表化合物投喂大鼠 14 天,较对照组减少 20%体重^[33]。所有这些药物为人工合成药,因缺乏临床研究,药物的毒副作用需进一步阐明。Spiegelmer 系列药物是以 L-RNA 为结构基础的激素拮抗剂,能与激素以抗体-受体结合的方式结合,其中 Spiegelmer NOX-B11 与 Ghrelin 有高亲和力,最新一代的 NOX-B11-3 与 Ghrelin 的亲和力是 NOX-B11 的 6 倍,外周单次给药能维持长效的活性^[34],且 Spiegelmer 不透过血脑屏障^[35],故不会出现中枢神经系统的不良反应;另外直接阻断 Ghrelin 的还有抗 Ghrelin 抗体,能中和有生物学活性的 Ghrelin,1 小时内能减少 Ghrelin 诱导的摄食达 50%^[36]。许多制药公司在研究新型的 Ghrelin 拮抗剂,这些药物部分的动物实验都有较明显的抑制食欲、减低体重的作用,但其安全性和使用有效剂量还需要很多的进一步临床试验的研究。

此外,胰淀粉样多肽(Amylin)为胰岛 β 细胞分泌,其类似物 pramlintide"Symlin"已作为糖尿病胰岛素治疗的附属治疗药物于 2005 年在美国上市,除了能改善血糖、减少胰岛素用量,pramlintide 被证实能适当的减少体重,且未发现有血压改变、餐后低血糖现象^[37]。Pramlintide 与瘦素类似物 metreleptin (美曲普汀)联合使用 24 周,能减少 12.7%体重^[38],Amylin 药业在 2008 年 5 月开始其 III b 临床试验^[39]。胃泌素调节素(Oxyntomodulin, OXM)是由 37 个氨基酸残基组成的多肽,因在 GLP-1 受体缺失小鼠上 OXM 不能抑制食欲,因此考虑其抑制食欲的下游反应由 GLP-1 受体介导^[40],皮下给予 OXM4 周能减重 2.3kg^[41],其减肥作用仍需更大样本的实验检验。

3 作用在外周的药物

这类药针对两方面靶点:1.作用在胃肠道减少脂肪吸收脂肪酶抑制剂和钠-葡萄糖共转运体 2(SGLT2)抑制剂;2.作用在脂肪组织减少脂肪合成、促进脂肪水解,主要有脂代谢通路上的酶类。

脂肪酶抑制剂通过抑制胃肠道和胰腺的脂肪酶,减少饮食中脂肪的吸收。奥利司他(Orlistat)是目前市场上唯一的长效减肥药物,XENDO 研究发现奥利司他 120mg tid 治疗 1 年 72.8%的受试者有 $\geq 5\%$ 的减重,4 年后糖尿病累积发病率减少了 37.3%,但会减少脂溶性维生素的吸收,因此应适当补充口服脂溶性维生素^[42],奥利司他用于减肥的效果明显,副作用较小,但美国报导有 13 位服用者发生了重度肝损伤,最近 FDA 决定敦促其生产厂家更新产品说明书。二代药物 Cetilistat 是新型的亲脂性苯并噁嗪酮衍生物,在 III 期临床试验显示 cetilistat 减肥效果明显,与奥利司他比较,cetilistat 的副作用更少^[43],2008 年 12 月武田制药官方公布其 III 期临床试验已启动^[39]。脂肪酶抑制剂的副作用主要是胃肠道反应,安全性相对较好。

钠-葡萄糖共转运体(SGLTs)能使葡萄糖逆浓度梯度的主动运输同时伴随着 Na^+ 顺其浓度梯度向下转运,有两个亚型:SGLT1 和 SGLT2,后者更适合成为治疗的靶点,SGLT2 抑制剂是目前糖尿病治疗的新方向^[44]。根皮苷是首个天然的 SGLT2 特异性抑制剂,但生物利用率极低,在此基础上研发的降糖药 sergliflozin 已在临床研究阶段,同时发现具有减重效应,sergliflozin etabonate 治疗 2 周减重 1.74kg,没有发现非常严重的不良反应,肾功能(肌酐清除率)没有收影响,但尿微量白蛋白水平有升高^[45],进一步更大样本的关于治疗糖尿病的临床研究正在进行中。

脂代谢通路上的酶类包括调节脂肪生成和脂肪水解的许多酶类,它们在调节脂肪囤积上有重要作用。1、甘油二酯酰基转移酶-1(DGAT-1)调节甘油三酯合成的最后步骤,DGAT-1 基因敲除小鼠对于饮食诱导的脂肪量增加和胰岛素抵抗耐受^[46],阻断 DGAT-1 能减少脂肪的生成,对于预防肥胖具有应用前景,仍需临床试验验证其有效性和安全性。2、微粒体酶硬脂酰基辅酶 A 脱氢酶(SCD)在饱和脂肪酸向单不饱和脂肪酸(MUFAs)转化上起关键的催化作用,MUFAs 是许多脂类的重要组成部分和信号传导的中介因子,因此,抑制 SCD 能使 MUFAs 含量发生变化,从而对许多代谢通路产生影响,包括胰岛素信号传导和肥胖等^[47],一些芳香杂二环的体外研究证实具有抑制

SCD 的作用^[49] ,特异性较高 ,但药效研究仍欠缺。3、乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)是催化丙二酰辅酶 A 产生的重要酶类 ,后者对糖和脂肪酸利用起着重要作用 ,人 ACC 有 ACC1 和 ACC2 两个亚型^[49] ,遗传学研究发现 ACC1 纯合子基因敲除小鼠是胚胎致死的^[50] ,ACC2 纯合子基因敲除小鼠则是健康的且有良好的代谢显型 ,因此 ACC2 选择性抑制剂对治疗代谢综合征更具吸引力 ,Alkoxyphenoxythiazoles 是首个 ACC2 选择性抑制剂^[51] ,其功效仍在研究中。

肥胖及其造成的代谢综合征已成为一个重要的社会问题 ,至今暂没有任何减肥产品能减少代谢综合征的患病率和并发症死亡率 ,一些减肥人士希望通过减肥药物达到多吃而减重的效果 ,多无法达到效果。总之 ,减肥最主要的仍需要肥胖症患者注意饮食习惯和运动量 ,减肥药物只是作为辅助作用 ,给存在肥胖症伴发其他疾病的患者提供适当的途径。

参考文献(References)

- [1] World Health Organization.Obesity:Preventing and managing the global epidemic.Geneva:WHO,1998
- [2] Berghofer A,Pischon T,et al.Obesity prevalence from a European perspective:a systematic review[J].BMC Public Health,2008,8:200
- [3] Akiko Suzuki1,Keiichiro Kosuge1,et al.Five Year Study of Cardiovascular Risk Factors in Japanese People:Implications Concerning New Onset of Metabolic Syndrome[J].Inter Med,2010,49 (1):1-6
- [4] Renhan AG,Tyson M,et al.Body-mass index and incidence of cancer:a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies[J].Lancet,2008,371(9612):569-578
- [5] Montague CT,Farooqi S,Whitehead JP,et al.Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in human[J].Nature, 2007,38(7):900-903
- [6] Cnop M,Havel PJ,et al.Relationship of adiponectin to body fat distribution,insulin sensitivity and plasma lipoproteins:evidence for independent roles of age and sex[J].Diabetologia,2003,46(4):459-469
- [7] Knowler WC,Barrett-Connor E,et al.Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin [J].N Engl J Med,2002,346 (6): 393-403
- [8] Christensen R,Kristensen PK,et al.Efficacy and safety of the weightloss drug rimonabant:a meta-analysis of randomised trials[J]. Lancet,2007,370(9600):1706-1713
- [9] James WP, Caterson ID,et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects [J].N Engl J Med, 2010,363(10):905-917
- [10] Jain AK,Kaplan RA,et al.Bupropion SR vs. placebo for weight loss in obese patients with depressive symptoms [J].Obes Res,2002,10(10): 1049-1056
- [11] Availableat:<http://files.shareholder.com/downloads/ OREX/2422540 71x0x138524/9adfbf40-106f-4e0e-9f70-55b9ce16507f/Contrave-Post er-NA AS O- Fina l. pdf>
- [12] Gadde KM,Yonish GM,et al.Combination therapy of zonisamide and bupropion for weight reduction in obese women:a preliminary,randomized,open-label study[J].J Clin Psychiatry,2007,68(8):1226-1229
- [13] KM Gadde,GM Yonish,et al. Atomoxetine for weight reduction in obese women:a preliminary randomised controlled trial[J].Inter national Journal of Obesity, 2006, 30(7):1138-1142
- [14] Smith SR,Prosser WA, et al. Lorcaserin (APD356), a Selective 5-HT 2C Agonist,Reduces Body Weight in Obese Men and Women [J]. Obesity (Silver Spring),2009,17(3):494-503
- [15] Hertzog DL,Al-Barazani KA,et al. The discovery and optimization of pyrimidinone-containing MCH R1 antagonists [J].Bioorg Med Chem Lett,2006,16(18):4723-4727
- [16] Blomqvist AG,Herzog H.Y-receptor subtypes--how many more?[J]. Trends Neurosci,1997,20(7):294-298
- [17] Antal-Zimanyi I,Bruce MA,et al.Pharmacological characterization and appetite suppressive properties of BMS-193885,a novel and selective neuropeptide Y1 receptor antagonist[J].European Journal of Pharmacology,2008,590(1-3):224-232
- [18] available at: http://www.shionogi.co.jp/ir_en/news/detail/e_090217. pdf
- [19] Batterham RL,Cohen MA,et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36[J].N Engl J Med,2003,349(10):941-948
- [20] Tschop M,Castaneda TR,et al.Does gut hormone PYY3-36 decrease food intake in rodents?[J]Nature,2004,430(6996):165-166
- [21] Adrian TE,Greenberg GR,et al.Pharmacokinetics of pancreatic polypeptide in man[J].Gut,1978,19(10):907-909
- [22] 7TM Pharma.Results from a phase I/II clinical study with the drug candidate Obinipitide for the treatment of obesity, available at: http://www.7tm.com/News/News_Archive.aspx ?M=News&PID=45 & N-ews ID=9
- [23] 7TM Pharma.7TM Pharma has initiated phase I/IIa clinical trial with TM30339 for the treatment of obesity and related metabolic disorders. availableat:http://www.7tm.com/News/News_Archive.aspxM=News-&PID=45&NewsID=45
- [23] Buse JB,Henry RR,et al.Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes[J].Diabetes Care,2004,27(11):2628-2635
- [24] Zinman B,Gerich J,et al.Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZ D) [J].Diabetes Care,2009,32(7):1224-1230
- [25] National Institutes of Health Clinical Center.The effects of exenatide (Byetta) on energy expenditure and weight loss in non-diabetic obese subjects. ClinicalTrials.gov 2009, available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00856609?term=byetta+obesity&rank=1>
- [26] Astrup A,R?ssner S,et al.Effects of liraglutide in the treatment of obesity:a randomised,double-blind, placebo-controlled study [J]. Lancet,2009, 374(9701): 1606-1616
- [27] Jin CH,Chae SY,et al.A new orally available glucagon-like peptide-1 receptor agonist,biotinylated exendin-4,displays improved hypoglycemic effects in db/db mice[J].J Control Release,2009,133(3):172-177
- [28] Tsch?p M,Smiley DL,Heiman ML.Ghrelin induces adiposity in rodents[J].Nature,2000,407(6806):908-913
- [29] Hofbauer KG,Nicholson JR,Boss O.The obesity epidemic:current and future pharmacological treatments [J].Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2007,47:565-592
- [30] Fraser G,Hoveyda H.(Tranzyme Pharma)Macrocyclic ghrelin recept-

- or antagonists and inverse agonists and methods of using the same. WO2006137974,2006
- [31] Moulin A, Demange L, et al. New trisubstituted 1,2,4-triazole derivatives as potent ghrelin receptor antagonists. 3. Synthesis and pharmacological in vitro and in vivo evaluations [J]. *J Med Chem*, 2008; 51(3): 689-693
- [32] Linnanen T, Rist ?, et al. Ghrelin receptor modulators. WO08092681, 2008
- [33] Becskei C, Bilik KU, et al. The anti-ghrelin Spiegelmer NOX-B11-3 blocks ghrelin-but not fasting-induced neuronal activation in the hypothalamic arcuate [J]. *J Neuroendocrinol*, 2008, 20(1): 85-92
- [34] Kobelt P, Helmling S, et al. Anti-ghrelin Spiegelmer NOX-B11 inhibits neurostimulatory and orexigenic effects of peripheral ghrelin in rats [J]. *Gut*, 2006, 55(6): 788-792
- [35] Marquis DM, Vasserot AP, Witcher DR. Humanized anti-ghrelin antibodies. WO2006091381, 2006
- [36] Riddle M, Frias J, et al. Pramlintide Improved Glycemic Control and Reduced Weight in Patients With Type 2 Diabetes Using Basal Insulin [J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(11): 2794-2799
- [37] Roth JD, Roland BL, et al. Leptin responsiveness restored by amylin agonism in diet-induced obesity: evidence from nonclinical and clinical studies [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(20): 7257-7262
- [38] Lee J, Song KS, et al. New Trends in Medicinal Chemistry Approaches to Antiobesity Therapy [J]. *Curr Top Med Chem*, 2009, 9(6): 564-596
- [39] Baggio LL, Huang Q, et al. Oxyntomodulin and glucagon-like peptide-1 differentially regulate murine food intake and energy expenditure [J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(2): 546-558
- [40] Wynne K, Park AJ, et al. Subcutaneous oxyntomodulin reduces body weight in overweight and obese subjects: a double-blind, randomized, controlled trial [J]. *Diabetes*, 2005, 54(8): 2390-2395
- [41] Torgerson JS, Hauptman J, et al. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(1): 155-161
- [42] Kopelman P, Groot Gde H, et al. Weight Loss, HbA1c Reduction, and Tolerability of Cetilistat in a Randomized, Placebo-controlled Phase 2 Trial in Obese Diabetics: Comparison With Orlistat (Xenical) [J]. *Obesity*, 2010, 18(1): 108-115
- [43] Idris I, Donnelly R. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: an emerging new class of oral antidiabetic drug [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2009, 11(2): 79-88
- [44] Hussey EK, Dobbins RL, et al. Multiple-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of sergliflozin etabonate, a novel inhibitor of glucose reabsorption, in healthy overweight and obese subjects: a randomized double-blind study [J]. *J Clin Pharmacol*, 2010, 50(6): 636-646
- [45] Kusunoki J, Kanatani A, Moller DE. Modulation of fatty acid metabolism as a potential approach to the treatment of obesity and the metabolic syndrome [J]. *Endocrine*, 2006, 29(1): 91-100
- [46] Dobrzyn A, Ntambi JM. Stearoyl-CoA desaturase as a new drug target for obesity treatment [J]. *Obes Rev*, 2005, 6(2): 169-174.
- [47] Ramtohul YK, Li CS, Leclerc JP. Bicyclic heteroaromatic compounds as inhibitors of stearoyl-coenzyme A delta-9 desaturase. WO2009012573, 2009
- [48] Neels JG, Olefsky JM. Cell signaling. A new way to burn fat [J]. *Science*, 2006, 312(5781): 1756-1758
- [49] Abu-Elheiga L, Matzuk MM, et al. Mutant mice lacking acetyl-CoA carboxylase 1 are embryonically lethal [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(34): 12011-12016
- [50] Gu YG, Weitzberg M, et al. Synthesis and structure-activity relationships of N-[3-[2-(4-alkoxyphenoxy)thiazol-5-yl]-1-methyl]propano-2-ynyl carboxy derivatives as selective acetyl-CoA carboxylase 2 inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2006, 49(13): 3770-3773