

• 综述 •

II 型糖尿病治疗药物的现状和开发动态

刘 星, 王亚楼(中国药科大学药化教研室, 江苏 南京 210009)

摘要 目的: 介绍口服降糖药物的种类和主要作用, 重点介绍胰岛素抵抗改善药物的作用机制和开发动态。**方法:** 以国内外相关文献为基础进行分析和归纳。**结果与结论:** 具有提高胰岛素敏感性, 改善胰岛素抵抗的胰岛素增敏剂将会成为 II 型糖尿病治疗药物的开发热点。

关键词 II 型糖尿病; 降血糖药物; 胰岛素增敏剂; PPAR γ 受体

中图分类号: R587.1, R977.1⁺5 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2004)01-0001-04

Present states and developmental trends of therapeutic drugs for type II diabetes

LIU Xing, WANG Ya-lou (Department of Medicinal Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

ABSTRACT Objective: To introduce the types and main roles of oral hypoglycemic drugs, emphasizing on the action mechanism and developmental trends of insulin sensitizing agent. **Methods:** Analyze the correlated literature at home and abroad. **Result & Conclusion:** Insulin sensitizing agent with increasing insulin sensitivity and improving insulin resistance will be the hot point in the research of therapeutic drugs for type II diabetes.

KEY WORDS type II diabetes; hypoglycemic drugs; insulin sensitizing agent; PPAR γ receptor

糖尿病是一种常见的代谢性疾病, 发病率与遗传因素、生活方式、饮食结构及年龄等因素有关。根据患者显示的病理学特点, 糖尿病可分为两类: I 型糖尿病, 亦称胰岛素依赖性糖尿病和 II 型糖尿病, 亦称非胰岛素依赖性糖尿病, 其中后者占 90% 以上。II 型糖尿病的主要特征为: 胰腺 β 细胞的胰岛素分泌量下降和胰岛素作用下降, 即胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)。

虽然糖尿病的预防和治疗基本上靠饮食疗法和运动疗法, 但是服用适当的药物, 补充以上两种基本疗法也是非常重要的。本文就目前口服降糖药的种类和主要作用, 并重点对胰岛素抵抗改善药物分子水平的作用机制及开发现状作一概括性的综述。

1 口服降血糖药物的种类和主要作用

糖尿病治疗中的血糖调节研究认为^[1], 糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c) 每下降 1%, 微细血管障碍发生率就会降低 35%, 与糖尿病相关的死亡率就会降低 25%, 心肌梗死的发生率也会降低 18%。控制和降低高血糖患者的血糖值, 对于提高病人的生活质量和寿命起到关键的作用。

直至 20 世纪 90 年代, 口服降糖药只有磺酰脲 (SU) 类和双胍 (BG) 类两类。最近几年, α -葡萄糖苷酶抑制剂 (α -GI) 类, 噻唑烷二酮 (TZD) 类和速效促

胰岛素分泌药等新型降血糖药物相继开发上市。加之具有胰岛素抵抗改善作用的第三代 SU 类药物上市, 及对 BG 类药物的重新评估, II 型糖尿病治疗药物的选择范围变得越来越宽。

1.1 磺酰脲 (SU) 类药物 SU 类药物的主要作用为促进胰岛素分泌。它的发展经历了三代: 第一代主要是甲苯磺丁脲和氯磺丙脲; 第二代有格列本脲 (优降糖)、格列齐特 (达美康)、格列吡嗪 (美吡达) 和格列喹酮 (糖适平) 等; 第三代有格列美脲等。目前我国临床上所用的主要是第二代, 第一代仍有少量使用, 第三代尚未见临床应用报道。

第三代产品格列美脲虽然促进胰岛 β - 细胞胰岛素分泌作用比较弱, 但是能增强胰岛素的敏感性。随着胰岛 β - 细胞中 SU 受体的实际情况被人们所掌握^[2], 研发具有双重作用的 SU 类药物应该是一个值得注意的方向。

1.2 双胍 (BG) 类药物 BG 类药物的主要作用是增加周围组织对葡萄糖的利用和抑制肠道对葡萄糖的吸收, 抑制肝糖异生和肝糖输出。此类药物包括: 苯乙双胍 (降糖灵) 和二甲双胍 (降糖片) 等。

苯乙双胍有严重的乳酸酸中毒副作用, 在许多国家已被禁止使用, 国内临床也在减少用量。而二甲双胍可完全避免乳酸酸中毒, 同时还能降低血脂, 延缓糖尿病血管并发症的发生, 使心肌梗死的发生率降低 39%; 与磺脲类相比, 二甲双胍降糖作用相对缓和, 低血糖发生少。因此二甲双胍已成为临床

应用最广泛的双胍类药物,主要用于联合用药,治疗肥胖型糖尿病患者。

1.3 α -葡萄糖苷酶抑制剂(α -GI)类药物 α -GI类药物的主要作用是通过抑制 α -葡萄糖苷酶,减慢水解及产生葡萄糖的速度并延缓葡萄糖的吸收,从而降低餐后血糖。由于这种抑制作用是可逆的,所以向葡萄糖的转化仅仅是推迟,而不是完全阻断。它还有一定的降血脂作用,能防治糖尿病的慢性并发症。代表药物有:阿卡波糖(acarbose,德国拜耳)和伏格列波糖(日本武田)。目前此类药物被推荐为治疗II型糖尿病的二线药物,国内市场大多被进口品占据。主要副作用为胃肠道反应,并且价格较贵。

1.4 非磺酰脲类胰岛素分泌促进剂 此类药物和SU类药物结构虽然不同,但作用机制却有相同之处,均为促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素,不同之处在于它们与 β 细胞结合的部位不同。已上市的药物有:瑞格列奈(repaglinide,德国Boehringer Ingelheim)和那格列奈(nateglinide, HMR公司和日本山之内)。处于三期临床试验阶段的药物有Kissei公司的mitiglinide。

那格列奈餐后0.78h胰岛素水平达峰值(瑞格列奈为0.92h),给药1.5h后胰岛素水平与安慰剂相似(瑞格列奈为4h)。由于减少了总的胰岛素接触,减弱餐时葡萄糖的波动,所以诱发低血糖的危险更小。

1.5 胰岛素抵抗改善药物 此类药物又叫胰岛素增敏剂,它能增加周围组织(肌肉和脂肪组织)对葡萄糖的利用率及降低肝脏对葡萄糖的输出率。最早发现有胰岛素增敏作用的化合物都具有2,4-thiazolidinedione骨架,因此这类药物也叫做TZD类药物。代表药物有:罗格列酮(史克比)和吡格列酮(武田)。

临床研究表明,罗格列酮每日4mg或8mg口服,可使II型糖尿病患者空腹、餐后的血糖及HbA_{1c}均下降,维持降糖效果可达30个月以上。在糖尿病发病早期应用罗格列酮有利于保护 β 细胞功能。罗格列酮和他汀类药物联用可以治疗糖尿病血脂异常症,可以使HDL胆固醇上升,甘油三酯保持不变,FFA显著下降,LDL显著下降。罗格列酮还可以减少偏位二甲甲基精氨酸(asymdimethylarginine, ADMA),降低心血管疾病危险性^[3]。对一组64例非糖尿病的志愿者研究中,测定稳态血糖(steady state plasma glucose, SSPG)浓度及血浆ADMA,发现ADMA的升高可减少葡萄糖的利用量,使SSPG上升;接着对其中7例伴IR、血浆ADMA升高的高血压病人给罗格列酮4mg/d,共4周,然后改为8mg/

d,共8周,经过12周的治疗后再次检查,发现这些病人在SSPG降低的同时,血浆ADMA均有下降。说明即使对具IR的非糖尿病病人,罗格列酮在提高对胰岛素敏感性的同时具有对血管内皮的保护作用。

2 胰岛素抵抗改善药的开发生态

IR是II型糖尿病的共同特征。传统的口服降糖药只是单纯的增加胰岛素的量,而不能改善IR,最终导致高胰岛素血症。胰岛素抵抗改善药能提高胰岛素敏感性,在阻止糖尿病及相关并发症发展时并不导致低血糖,且具有降低血脂和胆固醇类的作用。胰岛素抵抗改善药是口服降糖药的一个研发热点,现在国际上有近十个品种处于不同阶段的临床试验中。

2.1 MCC-555(isaglitazone) MCC-555是三菱制药公司开发的口服降糖药。本品为TZD类衍生物,作用于过氧化物酶增殖活化受体(peroxisome proliferation activated receptor- γ , PPAR γ),能降低IR,同时还能治疗脂肪沉着性动脉硬化症。目前已在美国和欧洲进入二期临床试验阶段。

MCC-555,10mg/(kg·d)连续给药28d,能阻止和减缓有早期糖尿病症状的雄性Zucker糖尿病肥胖型大鼠(zucker diabetic fatty, ZDF)的糖尿病的发展。10~30mg/kg能降低肥胖型的Zucker鼠和ZDF鼠非酯化脂肪酸的浓度。它还能降低肥胖型Zucker鼠的血糖和甘油三酯的浓度和肿瘤细胞因子- α (tumo necrosis factor, TNF- α)诱导的血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)的表达及单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)的分泌。在体外还能活化PPAR α 和PPAR σ 受体。MCC-555能显著降低有早期糖尿病症状的ZDF鼠胰岛内细胞凋亡的发生,减少硝酸盐及亚硝酸盐在胰岛内的聚集。

2.2 KRP-297 KRP-297是杏林制药公司开发的治疗II型糖尿病的口服药。它有激动PPAR γ / α 受体的双重作用,可以提高胰岛素敏感性,改善脂质和脂蛋白的特性。目前已在日本和美国进入三期临床试验阶段。

二期临床试验数据表明,KRP-297能大大降低体内甘油三酯的水平,使HDL-胆固醇的量极大增加。它还能显著降低胆固醇-反应蛋白的量。一天一次给药十分安全且耐受性好。在药物动力学研究中,16名和40名健康男性受试者分别接受了1~80mg单剂量给药和0.3~25mg多剂量给药的测试。结果显示,KRP-297有良好的耐受性,不良反应

小。副作用为头痛、腹泻和疲劳乏力。

2.3 FK-614 FK-614 是藤泽制药公司开发的口服降糖药。现已在美国和日本进入二期临床试验阶段。相关临床数据未见报道。

2.4 BMS-298585 (muraglitazar) BMS-298585 是 Bristol Myers Squibb 开发的治疗 II 型糖尿病、肥胖和其他代谢失调症的药物。本品为氨基乙酸类似物,具有 PPAR α/γ 双重激动作用。二期临床已经完成,计划进入三期临床试验。

本品降低甘油三酯和葡萄糖水平,提高胰岛素敏感性的效果十分显著。10mg/(kg·d) 给药,能使伴有 IR 大鼠的血浆甘油三酯、VLDL 和 LDL-胆固醇正常化,血糖下降 19%。

2.5 GW-409544 GW-409544 是 GlaxoSmithKline 公司开发的 PPAR α/γ 双重激动剂,用于治疗 II 型糖尿病和混合血脂异常。目前已在美国和英国进入三期临床试验阶段。相关临床数据未见报道。

目前进入临床试验阶段的胰岛素抵抗改善药不全是 TZD 类药物,其中有一部分为非 TZD 结构。研究发现,替代 TZD 结构而得到的化合物仍然具有药理活性,因此非 TZD 类胰岛素抵抗改善药正成为新的研究方向^[4-6]。

3 胰岛素抵抗改善药的作用机制

尽管产生 IR 的原因尚未完全明确,但是目前认为主要与胰岛素受体信号传导缺陷有关。由于 II 型糖尿病和肥胖密切相关,因此脂肪细胞分泌的游离脂肪酸(Free Fat Acid, FFA)、TNF 或抵抗素(resistin)等可能是产生 IR 的主要因素^[7-9]。

胰岛素的细胞内信息传递过程^[2]:首先是胰岛素与受体结合,使受体的 β -亚基的酪氨酸磷酸化,随后胰岛素受体底物 1(Insulin Receptor Substrate-1, IRS-1)的酪氨酸磷酸化,引起磷脂酰肌醇 3(Phosphatidylinositol 3, PI-3)激酶活化,引发生物效应^[10]。而 TNF- α 与受体结合后,活化中性鞘磷脂酶,使神经酰胺生成亢进,从而活化蛋白激酶 C(Protein Kinase C, PKC),导致 IRS-1 的丝氨酸磷酸化,抑制了 IR 的 β -亚基酪氨酸磷酸化,引起胰岛素的细胞内信息传递障碍。

吡格列酮等^[11,12]能抑制糖尿病动物模型(Wistar fatty 大鼠)的骨骼肌 TNF- α 的生成,降低 FFA,改善 IR。此外 TZD 衍生物还能降低 resistin。推测其作用机制可能是与激活 PPAR γ 受体有关。吡格列酮作用于胰岛素信息传递系统的可能机制见图 1。

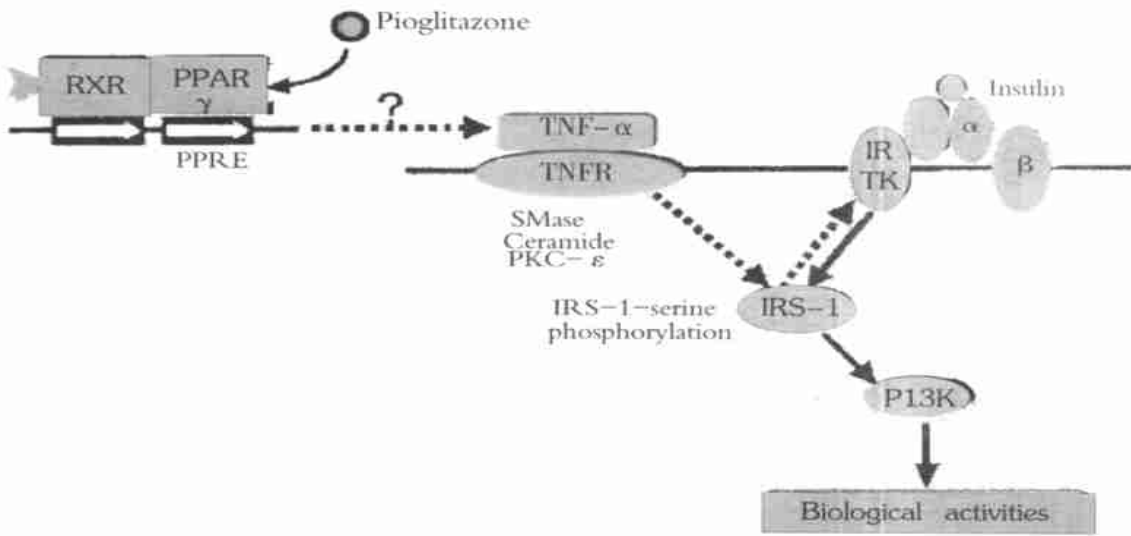


Fig1 A Possible Mechanism of Pioglitazone on Insulin Signal Transduction

目前认为^[13,14] TZD 类药物的作用靶点是 PPARs,它是一种转录因子的一部分,可以与 DNA 结合并刺激某些基因的转录。PPARs 家族有 α 、 γ 、 δ 三个成员,以 PPAR γ 与 TZD 类药物作用最为密切^[15]。配体与 PPAR γ 结合并使之激活后与维甲酸类 X 受体(Retinoic acid X Receptor, RXR)或糖皮质激素受体形成异二聚体,再结合于特异的 DNA 序列而使靶基因激活。PPAR γ 活化后可能影响到其他

组织,如骨骼肌的葡萄糖利用,还可调节由脂肪组织分泌的一些特殊信号分子,如 TNF- α 、瘦素(Leptin)等,这些产物反过来又可调节其他组织的糖代谢。

最近在吡格列酮的临床试验中发现^[15,16],中性脂肪降低,HDL-胆固醇升高,从中推测 TZD 也能激动 PPAR α 。因此 TZD 类药物不仅能改善糖代谢,而且也能改善脂质代谢,不仅能用于治疗糖尿病性细小血管障碍,而且也能用于治疗糖尿病性大血管

病变及控制动脉硬化的恶化。

4 结语

据统计,世界上糖尿病的发病率为 3%~5%,50 岁以上的人均发病率为 10%。在我国,1980 年糖尿病患病率为 0.67%,而现在已上升到 3.21%。据有关资料显示,我国有 3 000 多万糖尿病患者,每年新增 150~200 万患者,5 000 多万人受到糖尿病的威胁,而其中 90% 以上是 II 型糖尿病患者。肥胖,尤其是内脏脂肪增加性肥胖是糖尿病发病率增长的主要原因。目前临床上治疗 II 型糖尿病的主要药物——磺酰脲类和双胍类口服降糖药疗效有限,并且无法根本阻止胰岛 β 细胞的进一步坏死,导致胰岛素依赖。而 TZD 类药物对 IR 有特殊功效,主要通过增强胰岛素作用,促进外周组织中葡萄糖利用而发挥作用。由此可见具有改进 IR,并且同时具有减轻肥胖的药物,或者可以防止胰岛素细胞劳损的药物应该是一个值得研究开发的方向。

参考文献:

- [1] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) [J]. *Lancet*, 1998, 352:854.
- [2] 清野進. インスリン分析過程と調節機構 [J]. *日本臨床*, 1987, 55(増刊号):87.
- [3] Stuhlinger MC, Abbasi F, Chu JW, et al. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor [J]. *JAMA*, 2002, 287(11):1420.
- [4] Reynolds DJ, Hermitage SA. The synthesis of GW710936X to support the development of potent PPAR γ agonists [J]. *Tetrahedron*, 2001, 57:7765.
- [5] Lohray BB, Lohray VB, Bajaj AC, et al. (-)3 - [4 - [2 - (Phenoxazin - 10 - yl) ethoxy] phenyl] - 2 - ethoxypropanoic acid [J]. *J Med Chem*, 2001, 44(16):2675.

- [6] Brooks DA, Eigen GJ, Rito CJ, et al. Design and synthesis of 2 - Methyl - 2 - [4[2 - (5 - methyl - 2 - aryloxazol - 4 - yl) ethoxy] phenoxy] propionic acid [J]. *J Med Chem*, 2001, 44(13):2061.
- [7] DeFea K, Roth R, et al. Protein kinase C modulation of insulin receptor substrate - 1 tyrosine phosphorylation requires serine [J]. *Biochemistry*, 1997, 36(42):12939.
- [8] Hotamisligil GS, Peridi P, Badavari A, et al. IRS - 1 - mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF - α and obesity induced insulin resistance [J]. *Science*, 1996, 271:665.
- [9] Stepan CM, Bailey ST, Bhats S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes [J]. *Nature*, 2001, 409:307.
- [10] Hayakawa T, Shiraki T, Morimoto T, et al. Pioglitazone improves insulin signaling defects in skeletal muscle from wistar fatty (fa/fa) rats [J]. *Biochem Biophys Res Com*, 1996, 223(2):439.
- [11] Murase K, Odaka H, Suzuki M, et al. Pioglitazone time - dependently reduces tumour necrosis factor - α level in muscle and improves metabolic abnormalities in Wistar fatty rats [J]. *Diabetologia*, 1998, 41(3):257.
- [12] 左右田隆, 川松豊, 藤田剛, 等. インスリン抵抗性改善薬ピオグリタゾンの創製 [J]. *YAKUJAKU ZASSHI*, 2002, 122(11):909.
- [13] Jiang C, Ting AT, Seed B, et al. PPAR - γ agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines [J]. *Nature*, 1998, 391:82.
- [14] Saltiel AR, Olefsky JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes [J]. *diabetes*, 1996, 45(12):1661.
- [15] Sakamoto J, Kimura H, Moriyama S, et al. Activation of human peroxisome proliferators activated receptor (PPAR) subtypes by pioglitazone [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 278(3):704.
- [16] Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S, et al. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes: a 6 - month randomized placebo - controlled dose - response study [J]. *Diabetes Care*, 2000, 23:1605.

收稿日期:2003 - 05 - 03

总后勤部卫生部药品器材局贺《药学实践杂志》创刊 20 周年

《药学实践杂志》编委会:

欣闻《药学实践杂志》创刊 20 周年,特向你们表示衷心地祝贺。《药学实践杂志》是全军第一本公开发行的药学专业期刊,从 1983 年创刊至今,在总后卫生部及第二军医大学领导和有关部门的大力支持下,克服困难锐意进取,取得了骄人的成绩。值此,希望全体编审人员再接再厉,不断提高办刊质量,紧跟时代的步伐,紧贴药学发展前沿,与时俱进,再创辉煌!

总后勤部卫生部药品器材局
二零零三年十一月九日