

文章编号: 1672-3384(2010)-04-0039-05

α -糖苷酶抑制药治疗糖尿病的研究

【作者】 尚健 郭启煜

海军总医院内分泌科 (北京 100037)

【摘要】 α -糖苷酶抑制药是20世纪70年代开始研发的治疗2型糖尿病的药物,其主要作用是通过延缓肠道对葡萄糖的吸收达到控制血糖过高尤其是餐后血糖过高的目的,并具有保护心血管的作用。现已上市的有阿卡波糖(拜糖平、acarbose),伏格列波糖(倍欣、voglibose),米格列醇(miglitol),本文将对 α -糖苷酶抑制药的作用原理、治疗糖尿病研究现状进行综述。

【关键词】 α -糖苷酶抑制药; 2型糖尿病

【中图分类号】 R977.14; R587.1

【文献标识码】 A

糖尿病是一种常见的有遗传倾向的内分泌疾病,特别是2型糖尿病(T2DM),餐后高血糖对机体的危害远远超过空腹高血糖,餐后高血糖不仅极易诱发并发症,如易伴发心血管、脑、肾、眼及神经系统病变。从1997年以来,DECODE、DECODA及BLSA等多项流行病学研究比较了空腹血糖(FBG)及餐后血糖(PBG)对心血管事件、死亡所起的作用,都得到了一致的结果,即PBG所起的作用更大,所以降低PBG是预防糖尿病,减少并发症和降低死亡率的重要措施之一。本文将对 α -糖苷酶抑制药的作用原理、治疗糖尿病研究现状进行综述。

1 α -糖苷酶抑制药作用机制

1.1 α -糖苷酶的作用

α -糖苷酶,如麦芽糖酶、蔗糖酶、异构麦芽糖酶、乳糖酶均分布在小肠上皮绒毛膜刷状缘上,对糖的分解代谢具有重要作用。具体过程为:食物中的多糖,如淀粉经口腔唾液、胰淀粉酶消化成含少数葡萄糖分子的低聚糖, α -糖苷酶便从这些低聚糖的非还原末端切开 α -1,4糖苷键,释放出葡萄糖,葡萄糖被小肠上皮吸收后进入血液,就成为血糖,在生理状态下,小肠上、中、下3段均存在 α -糖苷酶,但以小肠上段为吸收的主要部位,因此人体对糖的吸收迅速而完善。

1.2 α -糖苷酶抑制药的作用机制

阿卡波糖结构类似寡糖,其与 α -糖苷酶的结合能力比寡糖大104~105倍,可竞争性地抑制寡糖的分解,延缓了双糖、低聚糖及多糖分解为葡萄糖,从而降低餐后血糖。此外,阿卡波糖能够抑制胰腺的 α -淀粉酶。伏格列波糖与阿卡波糖相比,对双糖水解酶如麦芽糖酶、蔗糖酶有较强的抑制作用(分别约为阿卡波糖的270倍及190倍),而对 α -淀粉酶几乎无抑制作用。米格列醇与阿卡波糖及伏格列波糖相比,由于其与葡萄糖的结构更为相似,因此其抑制作用更为广泛,可抑制海藻糖酶及乳糖酶,对蔗糖酶抑制作用最强,但对 α -淀粉酶抑制作用较弱。服用 α -糖苷酶抑制药还可延缓食物在小肠上端的消化,抑制餐后抑胃肽(GIP)在十二指肠和空肠的释放,随后肠内未被消化的糖类、脂肪、蛋白质等食糜可进入回肠远端从而刺激小肠远端、回肠和结肠的胰高血糖素样肽-1(GLP-1)分泌,引起餐后晚期胰岛素释放(60~240min),降低PBG浓度^[1]。

2 α -糖苷酶抑制药的种类

2.1 α -糖苷酶抑制药的种类

2.1.1 阿卡波糖 于1990年由德国拜耳(Bayer)制药公司开发上市,其对肠道内蔗糖酶、麦芽糖酶、糊精酶和葡萄糖淀粉酶都有强烈的抑制作用,对 α 2淀粉酶的抑制作用很弱,并具有良好的药动学

性质,毒性也较低,故在许多国家被推荐用于 T2DM 的治疗,控制患者 PBG 水平^[2]。

2.1.2 伏格列波糖 为日本武田药品工业株式会社开发,于 1994 年上市,主要抑制麦芽糖酶和蔗糖酶,在糖类消化的最后一步,抑制双糖降解为单糖,但对淀粉的抑制作用较小。因其所用剂量小、不良反应少、疗效突出,已在多个国家被广泛使用^[3]。

2.1.3 米格列醇 由拜耳制药公司所开发,于 1997 年上市,其先导化合物是从芽胞杆菌次级代谢产物中分离得到的野尻霉素,起初被作为抗沙门菌的抗生素使用,后被发现具有较强的 α -糖苷酶抑制作用,继而开发为降糖药米格列醇。米格列醇安全有效,耐受性良好,现已成为治疗 T2DM 的首选药物^[4]。

2.2 α -糖苷酶抑制药作用区别

3 种具有 α -糖苷酶抑制作用的药物对糖代谢均有影响,目前这 3 种抑制药在对各种 α -糖苷酶起抑制作用时,各自有不同的特点,具体情况见表 1。

表 1 3 种药物对各种 α -糖苷酶的抑制作用

药物	麦芽糖酶	异麦芽糖酶	葡萄糖淀粉酶	蔗糖酶	α -淀粉酶	海藻糖酶	乳糖酶
阿卡波糖	+	+	+	+	+	-	-
米格列醇	+	+	+	+	+	+	+
伏格列波糖	+	+	-	+	-	-	-

注: + 为有抑制作用; - 为无抑制作用

从表 1 中可看出,米格列醇具有更广泛的抑制作用,其原因可能是米格列醇与葡萄糖结构更为相似,更易接近酶的活性中心。它对各种 α -糖苷酶均有强烈的抑制作用,其中对蔗糖酶和葡萄糖淀粉酶的抑制效率最高^[5]。

2.3 3 种 α -糖苷酶抑制药临床对照研究

2.3.1 阿卡波糖和伏格列波糖 梁晓明等观察了 68 例老年糖尿病患者,比较了 2 种药物对血糖、血脂的影响及毒副作用的发生率,发现服药 2 周后拜糖平组的 FBG 及 PBG 下降了 23.5% 及 18.9%,倍

欣组下降了 14.1% 及 15.6%,拜糖平组及倍欣组分别有 19 例和 4 例出现了腹痛、腹胀、便秘等不良反应,发生率为 51.4% 和 12.9% ($P < 0.01$),作者认为伏格列波糖与阿卡波糖降糖作用类似,但不发生低血糖反应及肝、肾功能损害,胃肠道不良反应较低^[6]。

王吉影等观察了 60 例 T2DM 患者 8 周的血糖、血脂及血清胰岛素变化,发现与治疗前相比,阿卡波糖组和伏格列波糖组治疗 4 周和 8 周后,餐后 1h 和 2h 血糖均有明显下降 ($P < 0.05$),但 FBG 下降不明显 ($P > 0.05$)。阿卡波糖组在治疗 8 周后,餐后 2h 血糖下降较伏格列波糖组明显 ($P < 0.05$)。两组 HbA_{1c} 水平治疗后较治疗前明显降低 ($P < 0.01$),组间比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。伏格列波糖组治疗前后的空腹、餐后胰岛素水平无明显变化 ($P > 0.05$)。阿卡波糖组治疗后空腹、餐后胰岛素均明显降低 ($P < 0.01$)。两组患者治疗前后血脂无显著变化 ($P > 0.05$)。两组治疗期间无低血糖、肝肾功能损害发生,治疗之初常见胃肠道不良反应,但可以耐受,组间比较差异无显著性。认为阿卡波糖和伏格列波糖均为有效降低 PBG 和 HbA_{1c} 水平的药物,阿卡波糖与伏格列波糖对控制 FBG 及 PBG 疗效相同,阿卡波糖降低餐后 2h 血糖和胰岛素水平较伏格列波糖明显^[7]。

Vichayanrat 等在 30 例饮食控制效果不好的 T2DM 患者中,对阿卡波糖及伏格列波糖的临床疗效进行了比较。服用阿卡波糖 (100mg, tid) 后,其 1h 和 2h 的 PFG 浓度、2h 餐后胰岛素浓度、HbA_{1c} 水平的降低程度优于伏格列波糖 (0.2mg, tid) 的服用剂量。因此,在此剂量,阿卡波糖治疗糖尿病的效果优于伏格列波糖^[8]。

2.3.2 阿卡波糖和米格列醇 Rybka 等将阿卡波糖及米格列醇进行比较,发现米格列醇以每日 3 次,每次 100mg 的剂量服用,效果较好,它与阿卡波糖比较来看, HbA_{1c} 水平优于阿卡波糖,但降低 FBG

的效果不如阿卡波糖。^[9]

3 α-糖苷酶抑制剂的临床作用

3.1 α-糖苷酶抑制剂可能延迟或预防糖耐量受损(IGT)向糖尿病的转变

预防非胰岛素依赖糖尿病研究(STOP-NIDDM)通过多中心、双盲、安慰剂对照随机试验表明,与安慰剂组对比,阿卡波糖治疗组可以降低IGT人群心血管事件的发生率和T2DM的发生率,其中使T2DM的发生率降低25% ($P = 0.0015$)^[10]。早期糖尿病干预研究(EDIT 2003)是在英国进行的9个中心的随机对照试验,该研究共纳入631例糖尿病高危患者,这个糖尿病高危人群的特点是FBG为515~717 mmol·L⁻¹。在随机分组前进行了2次口服葡萄糖耐量(OGTT),按2×2因素分组为阿卡波糖组和安慰剂组或二甲双胍组和安慰剂组。经过6年的随访,最终有31%为糖尿病患者,14%失访。6年的随访结果没有发现阿卡波糖($RR = 1.04, P = 0.81$)、二甲双胍($RR = 0.99, P = 0.94$)或二者联合应用($RR = 1.02, P = 0.91$),可明显降低糖尿病发生的危险性。但亚组分析发现在基线时为IGT患者使用阿卡波糖可使其发生糖尿病的危险性降低($RR = 0.64, P = 0.046$)^[11]。

杨文英等在一项我国6中心3年IGT干预试验中,按1985年WHO IGT诊断标准纳入321例IGT患者,初访时按区域分成对照组、饮食加运动组、阿卡波糖组和二甲双胍组,每年进行OGTT复查,同时空腹状态测量身高、体重、血压、血脂等;对照组的干预措施为经一般IGT知识教育后不再强化饮食和运动教育,并无药物干预;阿卡波糖组和二甲双胍组是在饮食加运动教育的基础上加用药物治疗。初访时4组基线资料差异无统计学意义。第3年末,对照组、饮食加运动组、阿卡波糖组和二甲双胍组糖尿病的累积发生率分别为:34.9%、24.6%、6.0%和12.4%。多因素比例风险模型回归分析显示基线2hPFG、体质指数(BMI)与糖尿病

呈独立正相关。与对照组比较,发生糖尿病相对危险度二甲双胍组降低76.8% ($P < 0.002$),阿卡波糖组降低87.8% ($P < 0.001$)。表明在IGT干预治疗中,药物干预治疗可达到显著降低糖尿病发生率的效果。该研究发现3年随访末阿卡波糖组糖尿病累积发生率为6.0%,明显低于国外大型STOP-NIDDM试验(阿卡波糖组糖尿病累积发生率为32.8%),考虑原因可能与样本量不同、饮食结构不同等有关。另外,还发现本研究中阿卡波糖组发生糖尿病相对危险度降低87.8%,明显高于STOP-NIDDM试验结果(阿卡波糖组较安慰剂组发生糖尿病相对危险度降低33%),考虑原因可能是:本研究是进行阿卡波糖组与对照组的比较,因为对照组未控制饮食和进行运动教育,而STOP-NIDDM试验中安慰剂组采用了严格饮食控制和运动教育,所以国内两组间的差异要大于国外的研究^[12]。

多个研究表明α-糖苷酶抑制剂能够增加胰岛素敏感性,减轻胰岛素抵抗,延迟或预防IGT向糖尿病的转变。Chiasson等发现用胰岛素抑制试验测定的稳态血糖(SSPG)评价机体的胰岛素敏感性,发现IGT患者使用300 mg·d⁻¹的阿卡波糖4个月,在糖耐量显著改善、PBG明显降低的同时,患者的胰岛素敏感性显著上升(增加约20%),而安慰剂组无明显改变^[13]。Laube等同时用葡萄糖钳夹技术和最小模型法评价胰岛素敏感性,结果显示服用阿卡波糖300 mg·d⁻¹,3个月可使超重IGT患者的稳态葡萄糖输注率(SSGIR)显著增加,钳夹技术和最小模型法测定的胰岛素敏感性也有一定改善,显著降低IGT患者的空腹血清胰岛素原水平以及胰岛素原/胰岛素比值^[14]。

3.2 α-糖苷酶抑制剂降低心血管事件发生

同样是STOP-NIDDM研究中,高血压发生率降低34% ($P = 0.06$),心肌梗死发生率降低91% ($P = 0.0226$),任一心血管事件发生率降低49% ($P = 0.0326$)。MERIA (Meta-analysis of Risk Im-

provement under Acarbose) 研究是一个荟萃分析,包括 7 个随机、双盲、安慰剂对照组研究,共有 2180 例 T2DM 患者,治疗 410d。MERIA 研究是在 STOP-NIDDM 研究的基础上发展起来的。STOP-NIDDM 研究证明对糖耐量不好的患者,阿卡波糖能减少心血管事件,但对已经明显有糖尿病的患者,是否有同样效果,尚未得知。MERIA 研究的终点是:急性心肌梗死、心绞痛、心力衰竭、周围血管病、冠脉成形术、脑卒中、心血管病死亡等。在阿卡波糖组($n = 1248$)中有 76 例,安慰剂组($n = 932$)有 88 例。阿卡波糖减少心血管事件的相对危险性约 35%,阿卡波糖组仅 9 例急性心肌梗死,安慰剂组有 19 例,血甘油三酯、收缩压(SBP)、BMI、FBG 在阿卡波糖组均较安慰剂组明显改善^[15]。

目前的研究发现, α -糖苷酶抑制药能够减缓患者颈动脉内膜中层厚度增加速度,降低血脂水平,降低炎症反应等心血管危险因素。Yamasaki 在一项开放性随机前瞻性研究,在 101 例原用饮食控制或磺酰脲类或胰岛素治疗的 T2DM 患者中,51 例加用了伏格列波糖, $0.4 \sim 0.6 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,其余 50 例维持原来治疗,疗程 3 年,观察颈动脉平均内皮中层厚度及最大厚度。结果未用伏格列波糖组,内皮中层厚度及最大厚度皆有进展,而采用伏格列波糖组,不论其原用何种治疗,皆有消退,加用伏格列波糖组在疗程结束后,总胆固醇及甘油三酯显著降低,高密度脂蛋白胆固醇升高。多变量回归分析显示伏格列波糖可独立降低颈动脉平均内皮中层厚度进展^[16]。解放军总医院内分泌科将 60 例糖尿病患者进行随机、双盲、安慰剂对照试验,干预组用阿卡波糖,50mg, tid, 疗程 16 周,测基线 16 周时血 C 反应蛋白(CRP)及血糖。试验结束时,干预组 FBG 均值、PBG、HbA_{1c} 及 CRP 均下降,具有统计学意义,而对对照组上述指标皆无显著变化^[17]。Pan 发现阿卡波糖可以降低 IGT 患者的血清甘油三酯,提高高密度脂蛋白水平,同时可一定程度地降低体重(肥胖个体尤其明显)^[18]。

4 新的糖苷酶抑制药的研究

radicamines A 是刘春艳等从半边莲中分离到的新型吡咯烷型生物碱,发现在体外 radicamine A 与拜糖平对 α -糖苷酶的抑制作用相似^[19],目前国外的药物研究主要倾向于化学和生化合成相结合,对人体的毒副作用大。国内该方面的研究目前大多还局限于从中草药中粗提或尝试从微生物中提取,纯度偏低,不好大规模生产。未来的研究着重于对中草药提取活性物质进行分离纯化和充分研究其构效关系,应用化学方法对活性基团结构进行分子修饰,以期获得抑制活性更强的 α -糖苷酶抑制药。

【参考文献】

- [1] 何素婷,许激扬,陈代杰. 具有 $\alpha 2$ 葡萄糖苷酶抑制作用的抗糖尿病药物[J]. 工业微生物,2003,33:432-491.
- [2] Kelley DE, Bidot P, Freedman Z, et al. Clinical efficacy of acarbose in diabetes mellitus: a critical review of controlled trials[J]. Diabetes Metab, 1998, 21:311-320.
- [3] Blicke JF, Andies E, Brogard JM. Current status of the treatment of type 2 diabetes mellitus alpha - glucosidase inhibitors[J]. Rev Med Interne, 1999, 20:375-383.
- [4] 黄雅琴,田治科. 米格列醇片[J]. 中国新药杂志,2005,14:638-639.
- [5] Lesley JS, Caroline MS. Miglitol a review of its therapeutic potential in type 2 diabetes Mellitus[J]. Drugs, 2000, 59:521-549.
- [6] 梁晓明,俞伟男. 2 种 α -糖苷酶抑制剂在老年糖尿病病人中的临床应用[J]. 实用老年医学,2000,14:316-317.
- [7] 王吉影,顾耀,徐乃馨,等. 阿卡波糖和伏格列波糖治疗 2 型糖尿病的比较[J]. 同济大学学报(医学版),2001,22:32-35.
- [8] Vichayanrat A, Polybutr S, Tunlakit M, et al. Efficacy and safety of voglibose in comparison with acarbose in type 2 diabetic patients [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2002, 55:99-100.
- [9] Rybka J, Goke B, Sissmann J. European comparative study of 2 α 2 glucosidase inhibitor, miglitol and acarbose [abstract]. Diabetes, 1999, 48. 1:101.
- [10] Chiasson JL. Acarbose for the prevention of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance; the Study to Prevent Non - Insulin - Dependent Diabetes

- Mellitus (STOP - NIDDM) Trial[J]. *Endocr Pract*, 2006, 12:25.
- [11] Citroen HA, Tunbridge FKE, Holman RR, et al. Possible prevention of type 2 diabetes with acarbose or metformin over years [abstract]. *Diabetologia*, 2000, 42: A73.
- [12] 杨文英, 林丽香, 齐今吾, 等. 阿卡波糖和二甲双胍对 IGT 人群糖尿病预防的效果——多中心 3 年前瞻性观察[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2001, 17: 131-134.
- [13] Chiasson JL, Jose RG, Leiter LA. The effect of acarbose on insulin sensitivity in subjects with impaired glucose tolerance[J]. *Diabetic Care*, 1996, 19: 1190-1193.
- [14] Laube H, Linn T, Heyen P. The effect of acarbose on in2 sulini sensitivity and proinsulin in overweight subjects with im2 paired glucose tolerance[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 1998, 106: 231-233.
- [15] Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies[J]. *Eur Heart J*, 2004, 25: 10-16.
- [16] Yamasaki Y, Katakami N, Hayaishi - Okano R, et al. Alpha-glucosidase inhibitor reduces the progression of carotid intima-media thickness[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2005, 67: 204-210.
- [17] 王先令, 陆菊明, 潘长玉. 不同糖耐量水平者血清 C 反应蛋白水平及阿卡波糖干预的影响[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2003, 19: 254-256.
- [18] Pan CY, Gao Y, Chen JW, et al. Efficacy of acarbose in Chinese subjects with impaired glucose tolerance[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2003, 61: 183-190.
- [19] 刘春艳, 孟爱国, 詹欢. α -葡萄糖苷酶抑制剂 Radicamine A 的初步研究[J]. *第三军医大学学报*, 2010, 32: 369-371.

文章编号: 1672-3384(2010)-04-0043-03

影响 2 型糖尿病血管反应性的因素及药物

【作者】 张敏敏* 陈美娟

四川泸州医学院药理教研室 (泸州 646000)

【摘要】 2 型糖尿病患者的心脑血管疾病发生率明显高于正常人群, 内皮功能损伤是心血管并发症的关键启动因素。糖尿病的高血糖状态通过氧自由基, 糖基化终产物, 醛固酮等环节影响血管的内皮功能, 使糖尿病血管反应性降低。他汀类, 血管紧张素转化酶抑制药及白细胞介素-2 等药物通过多种环节保护血管内皮功能, 在糖尿病血管并发症的防治方面具有良好的效果。

【关键词】 2 型糖尿病; 血管反应性; 氧自由基; 糖基化终产物

【中图分类号】 R587.2

【文献标识码】 A

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是由遗传因素、免疫功能紊乱、微生物感染及其毒素、自由基、精神因素等各种致病因子作用于机体, 导致胰岛功能减退、胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)等引发的糖类、蛋白质、脂肪、水和电解质等一系列代谢紊乱综合征。临床上以高血糖为主要特点, 典型病例可出现多饮、多食、多尿、消瘦等表现, 分为 1 型糖尿病(T1DM)和 2 型糖尿病(T2DM)。T2DM 所占的比

例约 90%。和 T1DM 相比, T2DM 大血管病变(冠脉、脑血管及外周动脉血管的动脉粥样硬化)的患病率高, 出现时间早, 危险因素多, 是冠心病的高危症, 并严重威胁着 T2DM 患者的生命。据西方国家统计, 约 80% 的 DM 患者死于血管并发症, 其死亡率居肿瘤、心血管病后的第 3 位^[1], 因此 T2DM 成为目前研究的热点。内皮功能损伤是 T2DM 血管并发症的关键启动因素, 而血管平滑肌

* 通讯作者: 张敏敏, 硕士, 泸州医学院, E-mail: 429658492@qq.com