

磺脲类药物对心血管系统影响的基础和临床研究进展

蒋国良, 吴国亭* (同济大学附属第十人民医院内分泌科, 上海 200072)

[摘要] 基础研究表明,磺脲类药物对心血管系统有双向影响;磺脲类药物能够关闭心血管系统 ATP 敏感性钾通道,从而增高冠脉张力,加重缺血对心血管组织的损伤和促进心脏肥厚的发生;另一方面,磺脲类药物能够激活过氧化物酶体增殖物激活受体,从而调控糖脂代谢,调节炎症反应和抑制动脉粥样硬化的发生。临床流行病学研究显示关于磺脲类药物是否增加心血管疾病死亡率的争论仍存分歧。

[关键词] 磺脲类药物;ATP 敏感性钾通道;过氧化物酶体增殖物激活受体;心血管疾病

[中图分类号] R 54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2007)09-1008-03

Influence of sulfonylureas on cardiovascular system: progress in basic research and clinical research

JIANG Guo-liang, WU Guo-ting* (Department of Endocrinology, The Tenth People's Hospital of Shanghai, Tongji University, Shanghai 200072, China)

[ABSTRACT] Previous studies have showed that sulfonylureas possess a bidirectional effect on cardiovascular system; they can raise the coronary artery tone, aggravate ischemic injury to the cardiovascular tissues, and accelerate cardiac hypertrophy through closing cardiovascular ATP-sensitive K^+ channels; meanwhile, they can also regulate glucolipid metabolism, modulate inflammatory reaction and inhibit atherosclerosis through activating peroxisome proliferator-activated receptors. Clinical-epidemiological study showed different opinions on whether sulfonylureas can increase the mortality of patients with cardiovascular diseases.

[KEY WORDS] sulfonylureas; ATP-sensitive K^+ channels; peroxisome proliferator-activated receptors; cardiovascular disease

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2007, 28(9): 1008-1010]

磺脲类药物(sulfonylurea, SU)是非常有效的口服降糖药,用于2型糖尿病(diabetes mellitus type II, T2DM)的治疗已有近50年。1975年美国大学组糖尿病计划(UGDP)的研究发现,T2DM患者用第一代SU中的甲苯磺丁脲治疗组其心血管疾病死亡率较安慰剂组明显增加,由此引发了关于SU对T2DM患者心血管系统安全性的争论。SU对ATP敏感性钾通道及过氧化物酶体增殖物激活受体作用的发现为SU对心血管系统影响提供了可能的理论基础。近年,通过大量研究,人们对SU治疗T2DM是否增加心血管疾病死亡率有了进一步认识,并且对于它对心血管系统影响的可能机制也有了更深了解,现将有关的研究进展综述如下。

1 磺脲类药物对心血管系统作用的细胞生物学基础

1.1 ATP 敏感性钾通道

1.1.1 ATP 敏感性钾通道概述 同胰岛B细胞膜上ATP敏感性钾通道(ATP-sensitive K^+ channels, K_{ATP} 通道)结合,引起该通道的关闭从而使B细胞分泌胰岛素,这是SU降血糖的主要机制。但同时SU对存在于心血管组织的 K_{ATP} 通道也有不同程度的亲和力,因而也能引起它们的关闭。

K_{ATP} 通道包括位于细胞膜上的 K_{ATP} 通道(sarcolemma K_{ATP} channels, $sarcK_{ATP}$)和位于线粒体内膜上 K_{ATP} 通道(mitochondria K_{ATP} channels, $mitoK_{ATP}$)两大类,它广泛存在于包括胰岛B细胞、心肌细胞、平滑肌细胞、血管内皮细胞等多种细胞中。

$sarcK_{ATP}$ 是由Kir6和SUR两种亚基组成的异源四聚

体。Kir6为通道形成亚单位,决定通道通透性,分为Kir6.1和Kir6.2两种;SUR即磺脲类药物受体(sulfonylurea receptor),不参与通道孔径的形成,是 $sarcK_{ATP}$ 的调节亚单位,并决定着 $sarcK_{ATP}$ 的药理学特征,SUR目前发现有3种: SUR1、SUR2A和SUR2B。该通道的调节剂中ATP、SU等可阻止通道开放;ADP和钾离子通道开放剂(KCOs)如bimakalin、cromakalim可促使通道开放。

不同组织的 $sarcK_{ATP}$ 由不同的亚型组成,如胰岛B细胞的组成是SUR1/Kir6.2,心血管系统的则分别是SUR2A/Kir6.1、Kir6.2(心肌细胞)^[1], SUR2B/Kir6.1、Kir6.2(血管平滑肌细胞)和SUR2B/Kir6.1、Kir6.2(血管内皮细胞)^[2]。 $mitoK_{ATP}$ 分子结构还不清楚,Ardehali等^[3]的研究提示琥珀酸脱氢酶、线粒体ATP-结合盒蛋白1(mABC1)、磷酸载体、腺苷转位分子及ATP合酶参与 $mitoK_{ATP}$ 的构成。Jiang等^[4]通过Western印迹法发现Kir6.2可能参与人心肌细胞 $mitoK_{ATP}$ 的组成。

1.1.2 心血管系统 K_{ATP} 通道的功能 首先,传统认为在生理情况下,由于细胞内有高浓度ATP的存在, K_{ATP} 通道大多处于关闭状态,因而通道阻滞剂不影响细胞功能。但近期很

[基金项目] 上海市科委科技攻关重点项目(04DZ19507)。Supported by Fund for Tackling Key Program of Shanghai Science and Technology Committee(04DZ19507)。

[作者简介] 蒋国良,硕士生。E-mail: jgltj@163.com

* Corresponding author. E-mail: wgt1212@hotmail.com

多研究表明 K_{ATP} 通道参与生理状态下血管张力的调控, K_{ATP} 通道的激活能阻滞冠脉痉挛的发生^[5]。

其次, 很多实验表明, 在急性心肌缺血时, ATP/ADP 下降、乳酸堆积等因素都可直接或间接激活 K_{ATP} 通道而起到保护细胞的作用。关于 K_{ATP} 通道的这种作用研究最多的是它在心肌缺血预适应中的作用机制, 缺血预适应 (ischemic preconditioning, IPC) 是指短暂的轻度心肌缺血能使心肌耐受接下来更长时间的严重缺血, 它可以显著缩小心肌梗死面积, 明显改善心脏功能; 是很强的心肌内源性保护机制。研究证实 K_{ATP} 通道在 IPC 的发生发展中起着重要作用, 很多证据表明 K_{ATP} 通道作为 IPC 的最终效应器。最近有越来越多的研究提示相对于 sarc K_{ATP} , mito K_{ATP} 的激活可能在 IPC 过程中起着更重要的作用^[6]。

最后, K_{ATP} 通道的激活能增加慢性充血性心力衰竭动物冠脉血流量及心肌耗氧量^[7]。同时研究也提示 K_{ATP} 通道参与糖尿病性心脏肥厚的发生, K_{ATP} 通道能通过调控内皮素 1 的浓度而减弱心脏肥厚的程度^[8]。

1.1.3 糖尿病时心血管系统 K_{ATP} 通道活性的变化 许多研究提示糖尿病时心血管组织 K_{ATP} 通道由于氧化应激、蛋白糖基化等作用而处于失活状态, 在心肌缺血时基本不起作用^[9-10]。Hassouna 等^[9] 的研究表明运用格列苯脲、二甲双胍及胰岛素治疗的 DM 患者缺氧复氧所致心肌细胞损伤相当, 均较非糖尿病患者心肌细胞损伤明显严重。

但与此相反的研究结果也不少, Jovanovic 等^[11] 研究表明高糖培养下心肌细胞可以通过糖酵解产生的 1,3-二磷酸甘油酸激活 sarc K_{ATP} , 研究^[12-13] 发现糖尿病时增加的长链脂酰辅酶 A 也能激活 sarc K_{ATP} , 因此关于糖尿病时 K_{ATP} 通道活性状态的认识存在分歧。

1.1.4 SU 对心血管系统 K_{ATP} 通道的阻滞作用及影响 SU 能通过阻滞缺血时 K_{ATP} 通道的开放而去除 IPC 对心血管组织的保护作用, 如 Lee 等^[14] 研究表明格列苯脲能去除冠状动脉血管成形术后患者 IPC 对心肌的保护作用。并且 SU 能降低缺血时血管舒张性及心肌血流量, 如 Wascher 等^[15] 的研究也表明长期服用格列苯脲的 T2DM 患者其前臂血管缺血后反应性充血量呈持续性降低。同时研究表明格列苯脲也能减少静息时冠脉血流量, 能使冠脉微血管肌源性紧张度提高, 能使充血性心力衰竭狗静息及运动后冠脉血流量减少^[7]; 格列苯脲能使糖尿病患者左心室质量指数升高, 尼可地尔 (K_{ATP} 通道的开放剂) 能够部分消除这种作用^[9]。

1.2 过氧化物酶体增殖物激活受体

1.2.1 过氧化物酶体增殖物激活受体概述 过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs) 是核受体超家族中的一类配体依赖的核转录因子, 包括 α 、 β 、 γ 3 种亚型, 很多实验表明 PPAR γ 在调节过氧化物酶体增殖、调节糖脂代谢、炎症反应等过程中发挥着重要的作用。

1.2.2 PPAR γ 与心血管疾病 冠心病是最常见的心血管疾病, 其中糖脂代谢异常、胰岛素抵抗是其重要病因。研究证明 PPAR γ 过度激活后, 通过重新分配体内三酰甘油, 使肌肉组织摄取葡萄糖增加, 胰岛素敏感性得到改善。动物实验

发现, PPAR γ 激动剂曲格列酮有预防动脉粥样硬化发生的作用。心肌梗死后左室重构是心功能下降的重要原因, PPAR γ 激活剂能改善左室重构和恢复心功能。

1.2.3 SU 对 PPAR γ 的激活作用 Fukuen 等^[16] 的研究表明 SU 中的格列美脲和格列苯脲能够激活 PPAR γ 。格列美脲和格列苯脲能够特异性的激活 PPAR γ 转录活性, 能够以与罗格列酮竞争的方式直接结合 PPAR γ 。它们对 PPAR γ 的亲合力大约是匹格列酮的 16%~25%。Inukai 等^[17] 以体外培养的脂肪细胞和肌细胞为研究对象, 发现 1 mmol/L 的格列美脲能够显著增强完全分化的 3T3-L1 脂肪细胞内源性 PPAR γ 的转录活性。格列美脲增强 PPAR γ 活性的最大作用大约是 1 mmol/L 匹格列酮作用的 20%。但是, 在相同的条件下, 格列本脲未能观察到这种刺激 PPAR γ 活性增强的作用。Scarsi 等^[18] 也发现 SU 中的格列喹酮和格列吡嗪能够与 PPAR γ 结合并激活它, 其中格列喹酮激活 PPAR γ 基因表达的最大作用几乎和匹格列酮相当。

2 SU 对心血管系统影响的大型临床研究

自从美国大学组糖尿病计划 (UGDP) 研究发现 SU 中甲苯磺丁脲能增加 T2DM 患者的心血管疾病死亡率后, 关于 SU 对心血管系统是否安全的研究报道很多, 结论也不一致。目前仍存争议, 未达成共识。

其中部分研究结论与 UGDP 相仿, 提示 SU 会增加心血管疾病死亡率。其中 Scheen 等^[19] 的研究结果较有代表性, 研究人员对 5 797 名 T2DM 患者进行了约 5 年的随访研究, 所有受试者分成三大组, 分别只接受第一代磺脲类药物 (氯磺丙脲或甲苯磺丁脲), 格列苯脲和二甲双胍中的一种治疗, 结果发现各大组的全因死亡率分别是 67.6%、61.4%、39.6% 人年; 并且前两大组中高剂量组死亡率明显高于低剂量组, 而二甲双胍组两种剂量间无明显差异, 同时因急性缺血性事件而引起的死亡率也存在与此相同的趋势; 由于此研究中 T2DM 患者的死亡率与 SU 用量呈剂量相关性, 因此能很好地证明 SU 能增加心血管疾病死亡率。

另一部分研究表明 SU 并不增加心血管疾病死亡率, Meier 等^[20] 对 T2DM 患者急性心肌梗死后的长期生存率进行了研究, 结果表明在至少 3 年的随访中, SU 组和非 SU 组的生存率并无明显差别 ($P=0.53$)。Kahn 等^[21] 对新近诊断的 4 360 例 T2DM 患者按服用不同降糖药分为罗格列酮、二甲双胍和格列本脲 3 组, 进行了平均随访约 4 年的双盲随机对照临床试验, 结果用 Kaplan-Meier 分析发现, 3 组充血性心力衰竭的发生率分别是 1.5%、1.3% 及 0.6%; 与罗格列酮组相比, 格列本脲组有较低的发生心血管事件 (包括充血性心力衰竭) 的风险 ($P<0.05$), 二甲双胍与罗格列酮组相当。Gangji 等^[22] 荟萃分析比较格列苯脲和胰岛素的心血管事件发生情况, 结果显示格列本脲并不增加心血管事件发生和死亡。

3 展望

综上所述, 心血管组织 K_{ATP} 通道具有极重要的作用, 并且磺脲类药物对心血管组织 K_{ATP} 通道具有不同程度的阻滞

作用,这些都已成共识。然而关于糖尿病状态下,心血管组织 K_{ATP} 通道活性状态及磺脲类药物对它影响的研究结果均存在明显分歧,需要进一步明确。

部分磺脲类药物具有关闭 K_{ATP} 通道及激活 PPAR γ 的双重作用,故有必要进一步研发同心血管系统 K_{ATP} 通道相比、对胰腺 B 细胞 K_{ATP} 通道的亲和力更强的磺脲类药物,对 PPAR γ 激活作用更明显的磺脲类药物,以期在更好地发挥降血糖作用的同时,能避免对心血管系统产生不利影响、甚至发挥保护心血管系统的有益作用。

目前关于磺脲类药物是否增加心血管疾病发病率、死亡率的结论不一致,因而关于这方面的大规模的前瞻性研究显得很有必要,同时关于磺脲类药物对心血管系统作用的基础机制研究还需进一步深入。

[参考文献]

- [1] Van Bever L, Poitry S, Faure C, et al. Pore loop-mutated Rat KIR6.1 and KIR6.2 suppress K_{ATP} current in rat cardiomyocytes[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, 287: H850-H859.
- [2] Yoshida H, Feig J E, Morrissey A, et al. K_{ATP} channels of primary human coronary artery endothelial cells consist of a heteromultimeric complex of Kir6.1, Kir6.2, and SUR2B subunits[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2004, 37: 857-869.
- [3] Ardehali H, Chen Z, Ko Y, et al. Multiprotein complex containing succinate dehydrogenase confers mitochondrial ATP-sensitive K^+ channel activity[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 11880-11885.
- [4] Jiang M T, Ljubkovic M, Nakae Y, et al. Characterization of human cardiac mitochondrial ATP-sensitive potassium channel and its regulation by phorbol ester *in vitro* [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 290: H1770-H1776.
- [5] Hibino H, Kurachi Y. A new insight into the pathogenesis of coronary vasospasm[J]. *Circ Res*, 2006, 98: 579-581.
- [6] Beresewicz A, Maczewski M, Duda M. Effect of classic preconditioning and diazoxide on endothelial function and O_2^- and NO generation in the post-ischemic guinea-pig heart[J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 63: 118-129.
- [7] Traverse J H, Chen Y, Hou M, et al. Effect of K^+ ATP channel and adenosine receptor blockade during rest and exercise in congestive heart failure[J]. *Circ Res*, 2007, 100: 1643-1649.
- [8] Lee T M, Lin M S, Tsai C H, et al. Effects of sulfonylureas on left ventricular mass in type 2 diabetic patients[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292: H608- H613.
- [9] Hassouna A, Loubani M, Matata B M, et al. Mitochondrial dysfunction as the cause of the failure to precondition the diabetic human myocardium[J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 2: 450-458.
- [10] Miura H, Wachtel R E, Loberiza F R Jr, et al. Diabetes mellitus impairs vasodilation to hypoxia in human coronary arterioles; reduced activity of ATP-sensitive potassium channels[J]. *Circ Res*, 2003, 92: 151-158.
- [11] Jovanovic S, Jovanovic A. High glucose regulates the activity of cardiac sarcolemmal ATP-sensitive K^+ channels *via* 1, 3-bisphosphoglycerate: a novel link between cardiac membrane excitability and glucose metabolism[J]. *Diabetes*, 2005, 54: 383-393.
- [12] Shumilina E, Klocker N, Korniychuk G, et al. Cytoplasmic accumulation of long-chain coenzyme A esters activates K_{ATP} and inhibits Kir2.1 channels[J]. *J Physiol*, 2006, 575: 433-442.
- [13] Manning Fox J E, Nichols C G, Light P E. Activation of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels by acyl coenzyme A esters involves multiple phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate-interacting residues[J]. *Mol Endocrinol*, 2004, 18: 679-686.
- [14] Lee T M, Chou T F. Impairment of myocardial protection in type 2 diabetic patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88: 531-537.
- [15] Wascher T C, Boes U. Forearm vascular reactivity is differentially influenced by gliclazide and glibenclamide in chronically treated type 2 diabetic patients[J]. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2005, 25: 40-46.
- [16] Fukuen S, Iwaki M, Yasui A, et al. Sulfonylurea agents exhibit peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonistic activity[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280: 23653-23659.
- [17] Inukai K, Watanabe M, Nakashima Y, et al. Glimepiride enhances intrinsic peroxisome proliferator-activated receptor- γ activity in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 328: 484-490.
- [18] Scarsi M, Podvinec M, Roth A, et al. Sulfonylureas and glinides exhibit peroxisome proliferator-activated receptor gamma activity: a combined virtual screening and biological assay approach[J]. *Mol Pharmacol*, 2007, 71: 398-406.
- [19] Scheen A J. ADOPT study; which first-line glucose-lowering oral medication in type 2 diabetes[J]? *Rev Med Liege*, 2007, 62: 48-52.
- [20] Meier J J, Deifuss S, Klamann A, et al. Influence of an antidiabetic treatment with sulfonylurea drugs on long-term survival after acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2003, 111: 344-350.
- [21] Kahn S E, Haffner S M, Heise M A, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355: 2427-2443.
- [22] Gangji A S, Cukierman T, Gerstein H C, et al. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30: 389-394.

[收稿日期] 2007-03-05

[修回日期] 2007-07-10

[本文编辑] 曹 静