

# 抗糖尿病药物研究进展

汤磊, 杨玉社\*, 嵇汝运

(中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

关键词: 糖尿病; 抗糖尿病药物; 胰岛素增敏剂

中图分类号: R962.2; R977.15; R916.2 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2001)09-0711-05

糖尿病是一种慢性进行性病,病人主要表现为高血糖及糖尿。持续的高血糖会导致许多并发症的产生,如视网膜、肾脏、神经系统病变及血管并发症。血管并发症是糖尿病患者致死致残的主要原因。因此保持接近正常范围的血糖水平对于预防糖尿病并发症十分重要。

临床将糖尿病分为两型。1型糖尿病(胰岛素依赖型)是由于胰岛 $\beta$ 细胞损害引起胰岛素分泌水平极低而致高血糖,约占糖尿病人的10%。其治疗只能依赖于外源性给予胰岛素。另一大类为2型(非胰岛素依赖型),是胰岛素分泌的相对不足及胰岛素作用环节不健全而致血糖水平升高<sup>[1]</sup>。对2型糖尿病可用化学药物促使 $\beta$ 细胞分泌更多胰岛素,或改善靶组织对胰岛素的敏感性进行治疗。本文根据不同的作用机制介绍当前抗2型糖尿病药物的最新进展和具代表性的25个抗2型糖尿病药物的结构,并对今后抗2型糖尿病药物的发展提出一些建议。

## 1 促进胰岛素分泌的化学物质

2型糖尿病患者往往伴有继发性的 $\beta$ 细胞功能缺陷。胰岛素分泌促进剂可促使胰岛 $\beta$ 细胞分泌更多的胰岛素以降低血糖水平。

### 1.1 磺酰脲类胰岛素分泌促进剂

磺酰脲类药物作用于胰岛 $\beta$ 细胞膜上磺酰脲受体而促进胰岛素释放,现已发展到第三代。第一代以甲苯磺丁脲为代表,其作用弱,维持时间短。第二代包括格列本脲,格列吡嗪等。其作用较第一代强,降糖作用维持时间达24h。但这种长时间的降糖作用极有可能导致低血糖。第三代磺酰脲类克服了前

两代的缺点,其作用强,起效快,作用维持时间较第二代药物短(8-10h),导致低血糖的可能性减小<sup>[2]</sup>。第三代以格列美脲(1)和格列喹酮(2)为代表。格列美脲的最大特点在于其特异性地作用于胰岛细胞 $K^+$ -ATP通道而几乎不与心血管系统的 $K^+$ -ATP通道作用<sup>[3]</sup>。

但约有20-30%的2型糖尿病患者对磺酰脲类药物治疗的原发效应较差,在有效的患者中每年约有5-10%变成继发性失效。

### 1.2 非磺酰脲类胰岛素分泌促进剂

苯基丙酸类衍生物 Shinkai等<sup>[4]</sup>发现 $N$ -苯甲酰基苯丙氨酸有降血糖作用,在此基础上,他们又寻找到另一个类似物3,即nateglinide(A4166)<sup>[5]</sup>。A4166在体内与磺酰脲受体结合,通过与磺酰脲作用类似的机制促进胰岛素分泌<sup>[6]</sup>。其起效快,降糖作用维持时间短,不会导致低血糖。

苯甲酸衍生物 Geisen等<sup>[7]</sup>将格列本脲的磺酰脲基团换成羧基,得到了1个苯甲酸类的胰岛素分泌促进剂 meglitinide(4)。它也类似于磺酰脲类的作用机制促进胰岛素的分泌。但其在体内活性较小。在进一步的研究中发现了另1个化合物 repaglinide(5)。与磺酰脲类不同的是它结合于胰岛 $\beta$ 细胞膜上的不同位点而阻滞 $K^+$ -ATP通道最终促进胰岛素分泌。其在体内吸收快,消除快,因此作用起效快,维持时间短,发生低血糖的风险极小。

肽酶抑制剂 GLP-1是一个30氨基酸多肽,为葡萄糖依赖型的胰岛素分泌促进剂,是目前所知最强的胰岛素分泌促进激素<sup>[8]</sup>,对2型糖尿病,其可防御性的增强胰岛素分泌。但GLP-1在体内可被二肽酶IV(DPP-IV)迅速降解。所以凡能抑制DPP-IV活性的物质则能促进胰岛素释放而发挥调节血糖的作用。现有报道的肽酶抑制剂有硼酸类化合物6<sup>[9]</sup>和含氟基的化合物NVP-DPP-728(7)<sup>[10]</sup>。

收稿日期: 2000-11-10.

作者简介: 汤磊(1974-),男,99级博士研究生;

嵇汝运(1918-),男,研究员,科学院院士。

\* 通讯作者 Tel:(021)64311833-346, Fax:(021)64310269,

E-mail:ysyang@mail.shcnc.ac.cn

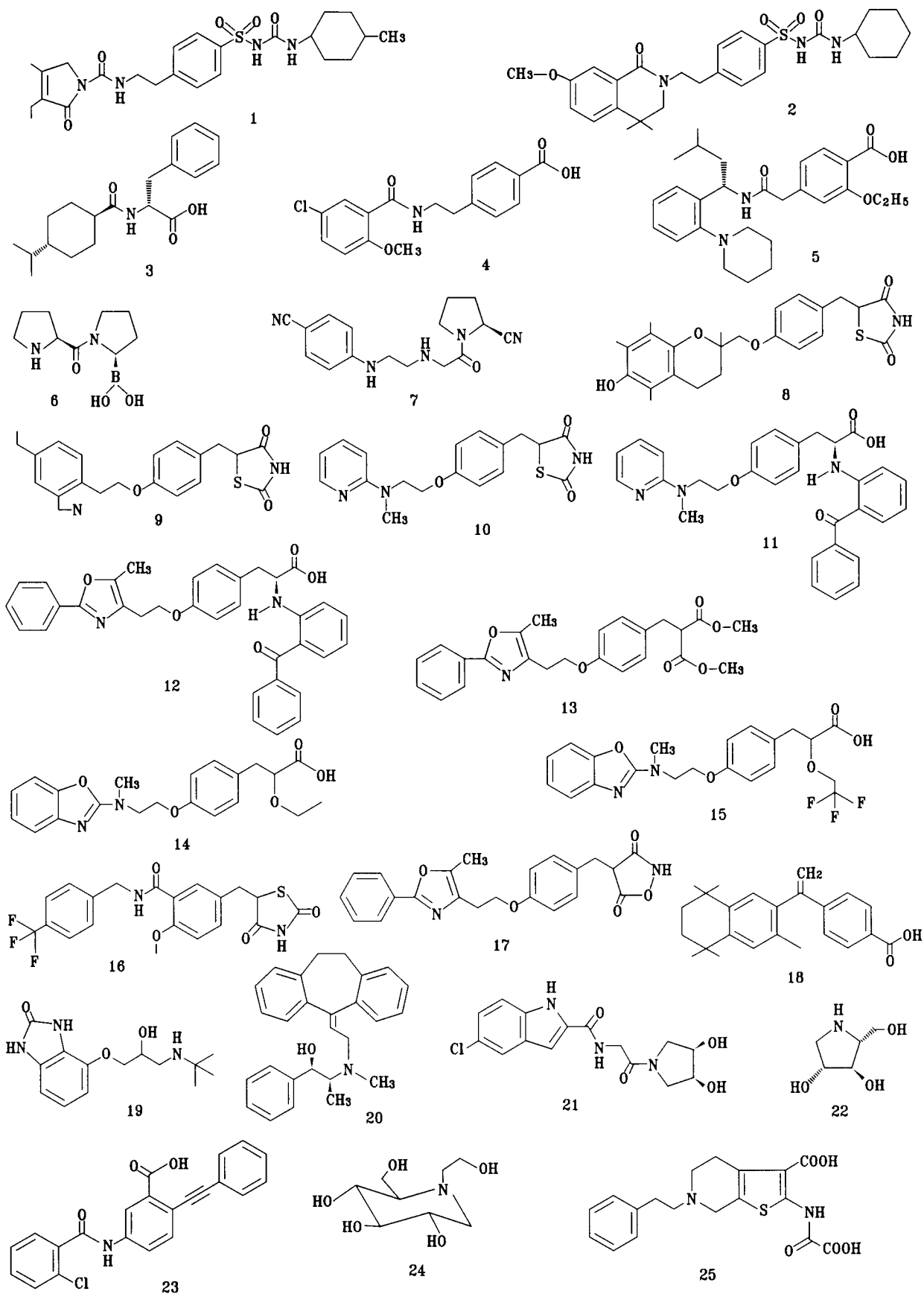


Figure 1 Structures of antidiabetic agents 1 - 25

## 2 胰岛素增敏剂

胰岛素拮抗 (insulin resistance) 是导致 2 型糖尿病的主要原因。引起胰岛素抵抗性的原因是多方面的。原发性因素如胰岛素受体基因变异。肥胖被认为是产生胰岛素拮抗的主要继发性因素。抗性的产生会导致代偿性的血浆胰岛素水平增高, 所以初期的胰岛素抵抗性尚不足以减少肌肉摄取糖或增加肝糖产量。若胰岛素抵抗性进一步加重, 代偿性的血浆高胰岛素不再能维持空腹血糖在基础水平。空腹及餐后的高血糖症进一步刺激  $\beta$  细胞分泌, 形成的高胰岛素血症对胰岛素受体数及受体后反应过程起降调节, 进而加重胰岛素抵抗性, 持续刺激  $\beta$  细胞过度分泌胰岛素, 造成  $\beta$  细胞功能恶化。

胰岛素增敏剂 (insulin sensitiser) 可降低机体胰岛素拮抗性, 是使胰岛素能发挥正常作用的化学物质。下面介绍几种胰岛素增敏剂。

### 2.1 PPAR $\gamma$ 激动剂

PPAR  $\gamma$  (过氧化物酶体活化增生剂受体  $\gamma$ , peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$ ) 是核激素受体家族中的一员。PPAR  $\gamma$  激动剂降低胰岛素拮抗性的作用机制尚不清楚。但 PPAR  $\gamma$  激动剂在体内的抗糖尿病活性与其对 PPAR  $\gamma$  的亲合力有较好的相关性。

噻唑烷二酮类 PPAR  $\gamma$  激动剂 噻唑烷二酮类 (thiazolidinediones, TZDs) PPAR  $\gamma$  激动剂可抑制被怀疑与外周组织胰岛素拮抗有关的 TNF- $\alpha$ , 及 leptin 在脂肪细胞中的表达而降低胰岛素拮抗, 从而增加外周组织对葡萄糖的利用<sup>[11]</sup>。

这类化合物中最早的 1 个是 ciglitazone, 1982 年由日本 Teke da 公司<sup>[12]</sup> 从降脂药氯贝丁酯衍生而来。后来在此基础上合成出了许多降血糖化合物, 其代表物有 troglitazone (8)<sup>[13]</sup>, pioglitazone (9)<sup>[14]</sup> 和 rosiglitazone (10)<sup>[15]</sup>。其中 troglitazone 于 1997 被美国 FDA 批准上市, 成为第一个用于治疗 2 型糖尿病的噻唑烷二酮类药物。其最主要的副作用是严重的肝损伤。美国 FDA 已将其从市场上收回。1999 年 7 月美国 FDA 批准 rosiglitazone 和 pioglitazone 用于 2 型糖尿病的治疗。

Pioglitazone 能降低 2 型糖尿病病人的高血糖、高血胰岛素及血浆高甘油三酯。临床研究表明其可改善病人的胰岛素敏感性<sup>[16]</sup>。

Rosiglitazone 能改善胰岛素抗性, 降低血中葡萄糖、胰岛素和甘油三酯水平, 并可预防 2 型糖尿病患者肾脏病变和胰岛细胞降解<sup>[15]</sup>。与磺酰脲类、二甲

双胍或胰岛素合用可改善胰岛素的敏感性及  $\beta$  细胞的功能。单用 rosiglitazone 导致低血糖的可能性小于 2%。但 rosiglitazone 在上市后发现也有肝毒性。

非噻唑烷二酮类 PPAR  $\gamma$  激动剂 Henke 等<sup>[17]</sup> 在鉴定 *N*-(2-苯甲酰苯基)-*L*-苯丙氨酸为选择性 PPAR  $\gamma$  激动剂的基础上以此为先导物, 得到了两个在动物体内抗高血糖及抗高脂活性均较强的化合物 11 和 12。

Shinkai 等<sup>[18]</sup> 在对噻唑烷二酮类化合物中噻唑烷二酮环的优化中得到了 1 个非环的 1,3-二羰基化合物 JTF-20993 (13), 这是迄今为止发现的体外降糖活性最强的化合物之一。

Smith Kline Beecham 公司将噻唑烷二酮类化合物中的噻唑烷二酮环以  $\alpha$ -烷氧羧酸<sup>[19]</sup>、 $\alpha$ -烷基、 $\alpha$ -酰基和  $\alpha$ -芳烷基羧酸置换<sup>[20]</sup>, 得到 1 个降糖活性较强的化合物 SB-213068 (14)。

### 2.2 PPAR $\alpha$ 及 PPAR $\gamma$ 的共同激动剂

PPAR 家族的另 1 个重要成员是 PPAR  $\alpha$ , 它主要在对脂类有极高分解代谢活力的器官组织如肝脏中表达<sup>[21]</sup>。PPAR  $\alpha$  可被许多结构不同的化合物如降脂药苯氧丁酸酯类所活化。另有报道 PPAR  $\alpha$  是血浆脂蛋白代谢酶的基因表达调控器, 激活 PPAR  $\alpha$  可降低血中的甘油三酯水平<sup>[22]</sup> 及改善肝脏中的不正常脂类代谢<sup>[21]</sup>。

最早报道<sup>[23]</sup> 的能同时激动 PPAR  $\alpha$  和 PPAR  $\gamma$  的化合物是 Smith Kline Beecham 公司合成的  $\alpha$ -烷氧取代羧酸类化合物 15。化合物 KRP-297 (16) 也有较强的 PPAR  $\alpha$  及 PPAR  $\gamma$  共同激动作用<sup>[21]</sup>。

### 2.3 其它胰岛素增敏剂

维甲酸受体激动剂 PPAR  $\gamma$  在脂肪组织中与维甲酸受体 (retinoid X receptor, RXR) 成杂合二聚体存在, 所以 RXR 激动剂也可激动 PPAR  $\gamma$  而发挥胰岛素增敏作用。化合物 18 即可通过激动 RXR 而发挥降血糖和降血脂的作用<sup>[24]</sup>。

$\beta_3$  肾上腺素能受体激动剂 激动  $\beta_3$  肾上腺素能受体可使 cAMP 依赖的脂肪酶活化, 介导棕色脂肪组织细胞降解供能, 促进脂肪动员从而降低体重<sup>[25]</sup>。这样就可缓解糖尿病人的体重增加和因肥胖而导致的胰岛素拮抗问题。其代表化合物有 CGP-12177A (19)<sup>[26]</sup>, trectadrine (20)<sup>[27]</sup> 等。Trectadrine 可显著降低高胆固醇血症大鼠的血浆甘油三酯, 增加脂肪组织氧消耗量。但  $\beta_3$  肾上腺素能受体激动剂在人体的作用还不明显。其主要原因是这些化合物在人体作用的选择性不强。

### 3 肝糖生成抑制剂

肝糖原(glycogen)是病人禁食后血浆葡萄糖的主要来源。肝糖原经糖原磷酸化酶作用生成葡萄糖-1-磷酸,再经葡萄糖变位酶生成葡萄糖-6-磷酸,最后在葡萄糖-6-磷酸酶的作用下生成葡萄糖。在体内凡能抑制这些酶活性的物质均能阻止糖原向葡萄糖的转化从而起到抑制血糖升高的作用。

#### 3.1 糖原磷酸化酶抑制剂

Pfizer 公司发现<sup>[28]</sup>吡啶羧酸酰胺类化合物 21 可抑制肝脏糖原磷酸化酶并在鼠体内产生降血糖作用。另 1 个吡咯啉类似物 22 对由糖原分解和胰高血糖素所致的葡萄糖生成均有抑制作用。其作用机制也是抑制糖原磷酸化酶。

#### 3.2 葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂

据报道<sup>[1]</sup>,苯甲酸衍生物 23 可抑制葡萄糖-6-磷酸酶活性而达到抑制肝糖生成的作用。

### 4 小肠 $\alpha$ -糖苷酶抑制剂

高血糖所致的中毒效应不仅与长期的血糖升高有关,还与餐后血糖升高的相对水平有关。食物中的多糖进入小肠后经淀粉酶降解为一些低聚糖及二糖,再由小肠刷状缘的  $\alpha$ -葡糖苷酶将其分解为单糖以吸收入血。所以对小肠葡糖苷酶的竞争性抑制即可降低餐后的高血糖水平。该类物质不影响脂类代谢,可与其它药物合用以增强降糖作用,也不会导致低血糖。阿卡波糖(acarbose)是 Bayer 公司于 1975 年从放线菌属微生物培养液中分离得到的一类低聚糖,其通过降低单糖的吸收速率可显著降低餐后的血糖水平以及血浆高胰岛素水平,减少甘油三酯的生成及肝糖原的生成。Bayer 公司的另 1 个  $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂 miglitol (24) 目前正处于临床研究中。

### 5 蛋白质酪氨酸磷酸酶 1B(PTP-1B)抑制剂

Elchebly 等<sup>[29]</sup>发现小鼠在去除 PTP-1B 后体内胰岛素作用的敏感性增强,且在给予高脂肪食物时表现出对肥胖的拮抗性。Novo Nordisk 公司开发了一些 PTP-1B 抑制剂,如化合物 25。

## 6 抗糖尿病药物的发展方向

### 6.1 PPAR $\gamma$ 激动剂

由于 troglitazone 和 rosiglitazone 上市后表现出肝毒性,引起研究人员对噻唑二酮环安全性的考虑。所以今后对非噻唑二酮类化合物的研究将会进一步深入。另外随着对 PPAR  $\gamma$  信号传递系统,包括内源性配基、合成酶、共同作用因子及下游作用靶等的进一步研究,有望找到通过作用于 PPAR  $\gamma$  而增强胰岛素敏感性的更好的化合物。

### 6.2 PPAR $\alpha$ 和 PPAR $\gamma$ 双重激动剂

PPAR  $\gamma$  激动剂通过作用于脂肪组织的 PPAR  $\gamma$  促进脂肪细胞分化,增强胰岛素敏感性而促进葡萄糖向脂肪组织的转运,这样可能会增加病人的体重。另有报道<sup>[30]</sup> TZD 类 PPAR  $\gamma$  激动剂在动物实验中还可能增加骨髓中脂肪组织的生成。这些都说明了在应用 PPAR  $\gamma$  激动剂的同时增强脂类代谢的必要性。而 PPAR  $\alpha$  激动剂可以在肝脏促进脂类的氧化代谢,与 PPAR  $\gamma$  激动剂起到协同作用。曾有报道<sup>[31]</sup> 苯氧丁酸酯类降脂药与 TZD 类化合物 rosiglitazone 合用在正常大鼠体内起到了相加的降脂作用。所以寻找 PPAR  $\alpha$  和 PPAR  $\gamma$  的共同激动剂也是抗糖尿病药物的发展方向。

### 6.3 $\beta_3$ 肾上腺素能受体激动剂

$\beta_3$  肾上腺素能受体有分解脂肪的功能,所以其激动剂能显著降低肥胖动物的体重及脂肪含量,与其它抗糖尿病药可起到很好的协同作用。对这类药物的进一步研究定能找到在人体内作用选择性强的化合物以用于人体。

## REFERENCES:

- [1] Shinkai H. Novel antidiabetic agents [P]. *Exp Opin Ther Patents*, 2000, **10**(1): 59 - 66.
- [2] Perfetti R, Barnett PS, Mathur P, et al. Novel therapeutic strategies for the treatment of type 2 diabetes [J]. *Diabetes Metab Rev*, 1998, **14**(2): 207 - 225.
- [3] Smits P, Thien T. Cardiovascular effects of sulphonylurea derivatives: implications for the treatment of NIDDM? [J]. *Diabetologia*, 1995, **38**(1): 116 - 121.
- [4] Shinkai H, Toi H, Kumashiro I, et al. *N*-acylphenylalanines and related compounds: a new class of oral hypoglycemic agents [J]. *J Med Chem*, 1988, **31**(11): 2092 - 2097.
- [5] Shinkai H, Nishikawa M, Sato R, et al. *N*-(cyclohexylcarbonyl)-*D*-phenylalanines and related compounds: a new class of oral hypoglycemic agents. 2 [J]. *J Med Chem*, 1989, **32**(7): 1436 - 1441.
- [6] Ikenoue T, Akiyoshi M, Fujitani S, et al. Hypoglycemic and insulintropic effects of a novel oral antidiabetic agent, (-)-*N*-(trans-4-isopropyl-cyclohexanecarbonyl)-*D*-phenylalanine (A-4166) [J]. *Br J Pharmacol*, 1997, **120**(1): 137 - 145.
- [7] Geisen K, Hübner M, Hitzel V, et al. Acylaminoalkyl-substituierte Benzoe- und Phenylalkansäuren mit Blutglukosenenkender Wirkung [J]. *Arznei nr Forsch/ Drug Res*, 1978, **28**(1): 1081 - 1083.
- [8] Bell GI, Santerre RF, Müllenhach GT. Hamster proglucagon contains the sequence of glucagon and related peptides [J]. *Nature*, 1983, **302**(5910): 716 - 718.

- [ 9 ] Coutts SJ, Kelly TA, Snow RJ, *et al.* Structure-activity relationships of boronic acid inhibitors of dipeptidyl peptide IV.1. Variation of the P<sub>2</sub> position of X<sub>m</sub>-boro pro-dipeptides [ J ]. *J Med Chem*, 1996, **39**(10) :2087 - 2094 .
- [ 10 ] Hughes TE, Balkan B, Villhauer EB. NVP-DPP-728, a novel, orally active dipeptidyl peptide IV ( DPP-IV ) inhibitor, prevents glucagon-like peptide-1 ( GLP-1 ) inactivation in rats [ J ]. *Diabetes*, 1999, **48**( suppl 1 ) :A21 .
- [ 11 ] Spiegelman BM. PPAR $\gamma$ : Adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor [ J ]. *Diabetes*, 1998, **47**( 4 ) :507 - 514 .
- [ 12 ] Sohda T, Mizuno K, Imamiya E, *et al.* Studies on antidiabetic agents. II. Synthesis of 5-[ 4-( 1-methylcyclohexyl methoxy ) benzyl ] thiazolidine-2, 4-dione ( ADD-3878 ) and its derivatives [ J ]. *Chem Pharm Bull*, 1982, **30**(10) :3580 - 3600 .
- [ 13 ] Yoshika T, Fujita T, Kanai T, *et al.* Studies on hindered phenols and analogues. 1. Hypolipidemic and hypoglycemic agents with ability to inhibit lipid peroxidation [ J ]. *J Med Chem*, 1989, **32**(2) :421 - 428 .
- [ 14 ] Momose Y, Meguro K, Ikeda H, *et al.* Studies on antidiabetic agents. X. Synthesis and biological activities of pioglitazone and related compounds [ J ]. *Chem Pharm Bull*, 1991, **39**(6) :1440 - 1445 .
- [ 15 ] Oakes ND, Kennedy CJ, Jenkins AB, *et al.* A new antidiabetic agent, BRL-49653, reduces lipid availability and improve insulin action and glucoregulation in the rat [ J ]. *Diabetes*, 1994, **43**(10) :1203 - 1210 .
- [ 16 ] Ohtani K, Shimizu H, Tanaka Y, *et al.* Pioglitazone hydrochloride stimulates insulin secretion in HIT-T15 cells by inducing Ca<sup>2+</sup> influx [ J ]. *J Endocrinol*, 1996, **150**(1) :107 - 111 .
- [ 17 ] Henke BR, Blanchard SG, Brackeen MF, *et al.* N-(2-benzoylphenyl)-L-tyrosine PPAR $\gamma$  agonists. 1. Discovery of a novel series of potent antihyperglycemic and antihyperlipidemic agents [ J ]. *J Med Chem*, 1998, **41**(25) :5020 - 5036 .
- [ 18 ] Shinkai H, Onogi S, Tanaka M, *et al.* Isoazolidine-3,5-dione and noncyclic 1, 3-dicarbonyl compounds as hypoglycemic agents [ J ]. *J Med Chem*, 1998, **41**(11) :1927 - 1933 .
- [ 19 ] Buckle DR, Cantello BCC, Cawthorne MA, *et al.* Non thiazolidinedione anti-hyperglycemic agents. 1:  $\alpha$ -Heteroatom substituted  $\beta$ -phenylpropanoic acids [ J ]. *Bio Med Chem Lett*, 1996, **6**(17) :2121 - 2126 .
- [ 20 ] Buckle DR, Cantello BCC, Cawthorne MA, *et al.* Non thiazolidinedione anti-hyperglycemic agents. 2:  $\alpha$ -Carbon substituted  $\beta$ -phenylpropanoic acids [ J ]. *Bio Med Chem Lett*, 1996, **6**(17) :2127 - 2130 .
- [ 21 ] Murakami K, Tobe K, Ide T, *et al.* A novel insulin sensitiser acts as a coligand for peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  ( PPAR $\alpha$  ) and PPAR $\gamma$  [ J ]. *Diabetes*, 1998, **47**(12) :1841 - 1847 .
- [ 22 ] Forman BM, Chen J, Evans RM. Hypolipidemic drugs, polyunsaturated fatty acids and eicosanoids are ligands for PPAR $\alpha$  and  $\delta$  [ J ]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, **94**(9) :4312 - 4317 .
- [ 23 ] Smith SA. Preparation of benzoxazole or pyridine derivatives as agonists of PPAR $\alpha$  and PPAR $\gamma$  for the treatment of syndrome X [ P ]. WO: 9725042, 1997 - 07 - 17 .
- [ 24 ] Pfahl M, Lernhardt W, Fanjol A. Methods and compositions for treating and/or preventing NIDDM using specific retinoid compounds [ P ]. WO: 9842340, 1998 - 10 - 01 .
- [ 25 ] Strosberg AD. Structure and function of the  $\beta_3$ -adrenergic receptor [ J ]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1997, **37**(4) :421 - 450 .
- [ 26 ] Howe R.  $\beta_3$ -Adrenergic agonists [ J ]. *Drugs Future*, 1993, **18**(6) :529 - 549 .
- [ 27 ] Zulet MA, Beraondo B, Milagro FI, *et al.* Hypolipidemic properties of a diphenyl-methylenethamine derivative with affinity for  $\beta_3$ -adrenoceptors in a model of hypercholesterolemia [ J ]. *IL Farmaco*, 1999, **54**(5) :710 - 712 .
- [ 28 ] Hoover DJ, Lefkowitz-Snow S, Burgess-Henry JL, *et al.* Indole-2-carboxamide inhibitors of human liver glycogen phosphorylase [ J ]. *J Med Chem*, 1998, **41**(16) :2934 - 2938 .
- [ 29 ] Elchebly M, Payette P, Michaliszyn E, *et al.* Increased insulin sensitivity and obesity resistance in mice lacking the protein phosphatase-1B gene [ J ]. *Science*, 1999, **283**(5407) :1544 - 1548 .
- [ 30 ] Gimble JM, Robinson CE, Wu X, *et al.* Peroxisome proliferator activated receptor gamma activation by thiazolidinediones induces adipogenesis in bone marrow stromal cells [ J ]. *Mol Pharmacol*, 1996, **50**(5) :1087 - 1094 .
- [ 31 ] Lefebvre AT, Peinado-Onsurbe J, Leitersdorf I, *et al.* Regulation of lipoprotein metabolism by thiazolidines occurs through a distinct but complementary mechanism relative to fibrates [ J ]. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17**(9) :1756 - 1764 .

## PROGRESS IN STUDIES ON ANTIDIABETIC AGENTS

TANG Lei, YANG Yur she, JI Ruyun

( Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China )

**KEY WORDS:** diabetes; antidiabetic agent; insulin sensitiser