

药源性糖代谢紊乱的研究进展

汪涛*,邢丽*(天津市中心妇产科医院药剂科,天津 300100)

中图分类号 R969.3;R722.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)02-0282-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.02.48

摘要 目的:警示药源性糖代谢紊乱,为临床合理用药提供参考。方法:查阅国内外近年报道的常见药物诱发的血糖异常相关文献,并进行归纳总结。结果与结论:许多药物都可引起糖代谢紊乱,通过不同的作用机制造成血糖异常升高或降低,干扰临床诊断和治疗。常见的引起糖代谢紊乱的药物有糖皮质激素、口服降压药、抗精神病药、免疫抑制剂、喹诺酮类抗菌药等。临床在使用干扰糖代谢的药物时应注意监测血糖,避免低血糖或高血糖的发生。

关键词 不良反应;糖代谢紊乱;低血糖;高血糖;药源性

药源性糖代谢紊乱是指药物诱发的糖代谢异常,包括高血糖和低血糖。正常人群中药物所致血糖异常、诱导新发糖尿病的风险率不高且作用可逆,通常在停用诱发药物后血糖即可恢复正常或得到明显改善,但对于糖尿病、慢性阻塞性肺疾病、肿瘤等人群,疾病本身可能导致血糖异常,治疗过程又需要使用多种药物,联合用药不当可能造成血糖控制不良,甚至导致严重的糖尿病酮症酸中毒、低血糖昏迷和其他医疗紧急情况。本文对国内外近年报道的常见药物诱发的血糖异常相关文献进行归纳、总结。

1 引起糖代谢紊乱的常见药物

多种常用药物可通过不同作用机制造成血糖异常升高或降低。杨沈雷等^[1]对1998—2008年刊载于CNKI期刊知识库的299例药源性血糖异常的病历进行统计,结果显示,居引起血糖异常的药物种类前3位的分别是激素及其相关药物(39.46%)、抗微生物药物(23.74%)和抗肿瘤药物(10.03%)。

1.1 糖皮质激素

糖皮质激素是一类具有抗炎、抗毒素、抗过敏及免疫抑制等多种作用的甾体激素,在临床上广泛应用,但其在发挥治疗作用的同时可能引起多种药品不良反应,如大剂量长期使用糖皮质激素可能导致类固醇性糖尿病,其为糖皮质激素的严重不良反应之一。报道显示,长期大剂量使用糖皮质激素致类固醇性糖尿病的发病率约为2%^[2]。

糖皮质激素引起高血糖的具体作用机制为促进蛋白质分解,增加糖原储备;促进肝糖原合成和糖异生;提高肝细胞对胰高血糖素、肾上腺素及生长激素等的敏感性;抑制肌肉组织对葡萄糖的摄取和利用;通过Exendin-4诱导胰岛细胞凋亡等^[3]。

各种糖皮质激素均可引起血糖异常升高并呈剂量依赖性,升高的程度与使用的品种、剂量及时间有关,全身用药更易引起高血糖,小剂量给药、吸入给药、局部用药等则对血糖影响较小,不同给药方式间存在差异。张春智等^[4]比较了168例合并糖尿病哮喘患者采用单纯吸入性糖皮质激素、口服或静脉糖皮质激素、 β 受体激动药+口服或静脉糖皮质激素3种不同给药方式的有效性和安全性。结果显示,单纯吸入糖皮质激素治疗后患者的空腹及餐后2h血糖、糖化血红蛋白水平均低于其他两组。曲安奈德关节腔内注射虽短期内可使血糖升

高,一般持续2~3d,不会引起糖皮质激素并发症^[5]。

1.2 喹诺酮类抗菌药物

根据国家药品不良反应中心2009年的统计结果,喹诺酮类抗菌药严重不良事件报告病例数居抗菌药物的第3位,前两位分别是头孢菌素类和青霉素类。第4代喹诺酮类加替沙星注射液因严重影响患者血糖代谢,包括升高血糖和降低血糖,2007年在美国和加拿大撤市,我国虽未撤市,2007年1月23日,国家食品药品监督管理局(SFDA)也要求加替沙星的说明书中增加“糖尿病患者禁用”的警示语。加替沙星对糖代谢的双向作用可能为一方面抑制胰岛B细胞上ATP敏感的K⁺通道或刺激肾上腺素的释放从而增加胰岛素的释放而降低血糖^[6];另一方面又可通过激发胰岛B细胞的空泡形成降低胰岛素水平而升高血糖。

Onyenwenyi AJ等^[7]采用回顾性队列方法对2001—2004年1504例社区获得性肺炎或慢性支气管炎急性加重住院患者进行了研究。结果显示,加替沙星比头孢曲松致低血糖风险高且糖尿病患者和非糖尿病患者低血糖的风险无差别,而致高血糖的患病风险低。其他喹诺酮类药物也能引起血糖异常,部分会造成血糖水平单向改变,而氧氟沙星、莫西沙星则会导致双向改变,即高血糖和低血糖的风险并存。左氧氟沙星是引起血糖异常报道最多的氟喹诺酮类抗菌药物^[8]。Chou HW等^[9]采用回顾性队列研究方法评估了78433例门诊糖尿病患者口服左氧氟沙星、环丙沙星、莫西沙星、头孢菌素类和大环内酯类抗菌药物后发生严重糖代谢紊乱的风险。研究结果显示,口服氟喹诺酮类抗菌药的糖尿病患者发生严重糖代谢紊乱的风险高于头孢菌素类和大环内酯类,莫西沙星组的高、低血糖绝对危险度分别为6.9‰和10.0‰,而大环内酯类组高、低血糖绝对危险度则分别为1.6‰和3.7‰。

1.3 降压药

孙宁玲等^[10]对全国127家医院的32004例高血压门诊患者进行横断面调查,结果显示70.3%的患者存在糖代谢异常,说明糖代谢异常普遍存在于高血压患者中。

1.3.1 利尿药 大多数药物可导致糖耐量受损,其中氢氯噻嗪、呋达帕胺的主要不良反应为空腹血糖升高,对一般患者影响不大,停药即可恢复,但对糖尿病患者可致病情加重,隐形糖尿病患者可因此出现症状^[11]。利尿剂可引起低血钾使胰岛素分泌减少,还可不依赖低血钾而直接降低糖耐量,重则诱发糖尿病,其升高血糖机制可能与抑制胰岛素释放有关。过去认为长期使用利尿药致血糖升高与低钾有关。Smith SM等^[12]

*主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:022-58287600。E-mail:wangtao1111@126.com

#通信作者:主任药师。研究方向:医院药事管理。电话:022-58287600。E-mail:yjxking@163.com

对202例口服氢氯噻嗪致新发糖尿病的患者进行研究,比较服药前与服药9周后患者血糖、血清钾、胰岛素水平,结果空腹血糖、胰岛素水平显著提高,而血钾水平显著降低,提示血钾水平与血糖、胰岛素水平无相关性,维持血钾水平可能不会减少噻嗪类利尿剂导致糖尿病的风险。

1.3.2 β 受体阻滞药 社区动脉粥样硬化危险研究提示,高血压患者使用 β 受体阻滞药,其罹患糖尿病的风险增加28%^[13]。

β 受体阻滞药可能通过阻断 β 受体间接抑制胰岛素分泌、促进胰高血糖素的释放和糖原分解、减少肌肉组织对葡萄糖的摄取,在多个环节干扰糖代谢过程^[14]。作用于不同受体的 β 受体阻滞药对糖代谢造成不同的影响,其中阻断 β_2 受体影响最大。普萘洛尔等非选择性 β 受体阻滞药最易引起糖代谢紊乱;美托洛尔等部分选择性 β_1 受体阻滞药对血糖影响较小;比索洛尔等高选择性 β_1 受体阻滞药以及卡维地洛等 α 和 β 受本阻滞药则对糖代谢几乎无影响。

齐学军^[15]研究了124例舒张期高血压门诊患者口服美托洛尔或非洛地平缓释片治疗后患者空腹及餐后2h的血糖水平,结果美托洛尔治疗后血糖水平均高于治疗前及对照组,但血糖水平变化不明显,且治疗24个月后血糖异常情况并未加重,高血压患者长期用药的高血糖风险尚待进一步评估。

卡维地洛是2006年美国食品与药物管理局(FDA)批准的新型 β 受体阻滞药,同时具有 α_1 、 β 受体阻滞作用,且无内在拟交感活性的 β_2 受体阻滞作用。有研究显示,卡维地洛可通过降低葡萄糖和三酰甘油水平来改善胰岛素敏感性,因而具有潜在降低血糖及调血脂的作用^[16]。

1.3.3 血管紧张素 II 受体阻滞药(ARBs)和血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI) ACEI和ARBs常用于治疗合并有糖尿病或糖尿病肾病的高血压患者。Scheen AJ^[17]对10个随机临床试验进行Meta分析,对69 950例非糖尿病的高血压患者和5 727例非糖尿病的阻塞性心力衰竭患者随访45年。结果显示,ARBs和ACEI的致糖尿病风险明显低于 β 受体阻滞药、利尿药或氢氯地平。2014年3月国家食品药品监督管理总局(CFDA)发布通知修订替米沙坦说明书,增加低血糖的相关风险警示。ACEI可通过抑制体内肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)活性影响糖代谢过程,有研究证实RAAS活性下降幅度与血糖水平下降幅度呈正相关^[18]。

1.3.4 钙拮抗药(CCB) CCB类降压药在引起血管壁扩张的同时可兴奋交感神经,交感神经的兴奋作用抵消了增加的胰岛素敏感性,因此对糖代谢、胰岛素抵抗的影响为中性。宁宁等^[19]对200例空腹血糖异常的高血压患者分别口服氯沙坦钾片与苯磺酸左旋氨氯地平片进行12个月的强化血压干预后,对其胰岛素抵抗情况进行对比研究发现,氯沙坦钾较苯磺酸左旋氨氯地平更具降低胰岛素抵抗的优势。高血压的治疗常需多药联合,CCB的中性血糖异常风险可能会降低降压药的联合使用对血糖代谢的影响,减少药品不良反应的发生。

1.4 抗精神病药

精神分裂症患者伴代谢综合征(MS)的患病率高达35%~40%,这可能与抗精神病药的不良反应及疾病本身等多种因素有关^[20]。大多数抗精神病药,特别是第二代非典型抗精神病药能明显引起患者的体质量增加,血糖、血脂升高。2003年9月,FDA对第二代抗精神病药可能会引致糖尿病发出警告,建议药物生产厂家在药品说明书中警示其有诱发高血糖症、糖尿病的风险。

第二代抗精神病药为5-HT_{2A}、D₂双受体拮抗剂,其影响糖代谢的机制目前虽尚未完全阐明,但一般认为可能与下丘脑多巴胺机制有关,即拮抗5-HT_{2A}受体可引起胰岛素减少,导致高血糖。第二代抗精神病药中氯氮平、奥氮平对5-HT_{2A}受体亲和力强,故而升血糖作用较大;而新型的非经典抗精神病药齐拉西酮、阿立哌唑等为多巴胺系统稳定剂,对胰岛素分泌的影响小,因此不易引发血糖异常。刘文庭等^[21]对240例女性精神分裂症患者进行随机分组,比较了6种抗精神病药物治疗12周对患者体质量、血糖、血脂及催乳素的影响。结果显示,氯氮平、奥氮平可显著提高空腹血糖水平,齐拉西酮、舒必利治疗前后血糖水平无显著性差异。

1.5 他汀类调脂药

糖尿病患者使用他汀类调脂药可降低心血管疾病的发生率,但新发糖尿病等不良事件发生率也随之上升。2012年11月,《药品不良反应信息通报》中提醒警惕他汀类药品血糖异常不良反应,欧盟和美国等已在他汀类药品的说明书不良反应项中对血糖异常相关风险作出警示。

他汀类药诱发新发糖尿病的具体机制尚不明确,可能与他汀类导致胰岛B细胞膜结构受损,引起胰岛素分泌障碍有关^[22]。有研究显示,基线期空腹血糖水平是新发糖尿病的影响因素,使用高剂量他汀类药物的患者血糖水平高于低剂量组^[23],显示他汀类药物对血糖的影响有剂量相关性。

1.6 免疫抑制剂

术后长期应用免疫抑制剂维持治疗是导致移植术后高血糖的高风险因素之一。环孢素(CsA)和他克莫司(FK506)是防治器官移植后排斥反应的基础免疫抑制剂,目前多数学者认为FK506对胰岛素分泌的抑制程度大于CsA,因此FK506的高血糖风险高于CsA。有研究报道,42例肾移植患者FK506转换为CsA用药1年后,55%患者新发糖尿病完全缓解,对照组所有患者均接受FK506治疗,其空腹血糖及糖化血红蛋白控制情况均不如转换组^[24]。但也有不同结果的文献报道。熊文琴等^[25]比较FK506和CsA对93例肾移植患者术后糖、脂代谢影响,结果显示两组术后3、6个月和1年的血糖水平、胰岛素抵抗指数无显著差异。

FK506致血糖升高的机制可能为其导致胰岛细胞坏死、空泡样变,减少胰岛素的分泌、增加胰岛素抵抗,这种升血糖作用可逆,并呈时间和浓度相关性^[26]。

1.7 阿司匹林

阿司匹林对血糖代谢影响复杂,长期每日剂量超过2.4g时还可干扰尿糖试验^[27]。阿司匹林在肝内水解为水杨酸,小剂量下水杨酸可升高胰岛素水平降低血糖,大剂量下可促进肾上腺皮质激素和儿茶酚胺的释放而升高血糖。但目前也有口服小剂量阿司匹林导致血糖升高的病例报道^[28]。需注意的是,阿司匹林等水杨酸盐类药物蛋白结合率高,与口服降血糖药物联合用药时,可竞争性血浆蛋白结合,使游离降血糖药浓度升高导致低血糖^[27]。

1.8 化疗药

化疗可引起血糖异常升高,严重者可诱发糖尿病。除化疗中使用的糖皮质激素、性激素类药物可升高血糖外,化疗药物也可引起血糖异常。聂春兰等^[29]采取回顾性分析方法探讨化疗对153例恶性肿瘤患者血糖的影响,化疗前诊断糖尿病患者占9.15%,化疗前未诊断糖尿病患者中13.67%的患者化疗后出现空腹血糖升高。

化疗药的直接和间接毒性可能是造成血糖异常的原因:

铂类、门冬酰胺酶、甲氨蝶呤、环磷酰胺等对胰岛B细胞的直接毒性作用可抑制胰岛素的合成及分泌导致血糖升高;化疗药物所致肝、肾功能受损可间接干扰血糖代谢。

1.9 口服避孕药

口服避孕药的主要成分为雌激素与孕激素,其对糖耐量的影响与剂量相关,通常停药后糖耐量即可恢复正常。目前认为,复方成分中的孕激素是造成血糖异常的主要影响因素,其对糖代谢的影响可能与孕激素干扰碳水化合物代谢有关。左炔诺孕酮对糖代谢影响最明显,甲地孕酮则影响不大。大剂量的口服避孕药更易导致血糖异常,而小剂量的口服避孕药对糖耐量和胰岛素抵抗影响不大^[30]。

1.10 其他

需要注意的是某些药物单药治疗不会引起血糖升高或降低,而联合用药时则会导致糖代谢紊乱。1例82岁老年患者接受地特胰岛素治疗期间联合使用克拉霉素、阿莫西林、奥美拉唑治疗幽门螺杆菌引起严重了低血糖^[31],而单独使用克拉霉素和奥美拉唑未见血糖异常的病例报道。

2 结语

药源性糖代谢紊乱的特点是血糖异常,通常在停用诱发药物后即可得到纠正,恢复至正常水平或者异常情况得到明显改善。虽然在正常人群中造成血糖异常的风险率不高且作用是可逆的,但在少数情况下,无论是糖尿病或非糖尿病患者均可引起严重血糖异常事件,如高血糖导致糖尿病酮症酸中毒或糖尿病高渗性昏迷、低血糖昏迷,需引起医护人员、临床药师的关注和警惕。

参考文献

[1] 杨沈雷,杨晓,范淑青.299例药源性血糖异常分析[J].中国现代药物应用,2009,3(23):12.

[2] 徐叔云.中华临床药理学:下册[M].北京:人民卫生出版社,2003:1192.

[3] 廖二元,莫朝晖.内分泌学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2010:1545.

[4] 张春智,李霞.吸入性糖皮质激素与血糖的临床研究[J].临床肺科杂志,2010,15(9):1271.

[5] 海霞.关节腔内注射曲安奈德对2型糖尿病患者血糖影响的临床观察[J].北京医学,2012,34(5):428.

[6] 李峰,李杨,庄毅超,等.加替沙星引起血糖紊乱的可能机制[J].药学进展,2009,33(1):14.

[7] Onyenwenyi AJ, Winterstein AG, Hatton RC. An evaluation of the effects of gatifloxacin on glucose homeostasis[J]. *Pharm World Sci*, 2008, 30(5):544.

[8] 贾雪冬,王硕,刘明亮.与氟喹诺酮治疗相关的心血管及代谢安全性[J].国外医药抗生素分册,2013,34(3):123.

[9] Chou HW, Wang JL, Chang CH, et al. Risk of severe dysglycemia among diabetic patients receiving levofloxacin, ciprofloxacin, or moxifloxacin in Taiwan[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 57(7):971.

[10] 孙宁玲,王鸿懿,霍勇.我国高血压专病门诊患者血压控制及糖代谢调查现状分析[J].中华内科杂志,2013,52(8):654.

[11] 陈源源.噻嗪类利尿剂在高血压糖尿病治疗中应用的疑虑和选择[J].中国心血管杂志,2010,15(4):260.

[12] Smith SM, Anderson SD, Wen S, et al. Lack of correlation

between thiazide-induced hyperglycemia and hypokalemia: subgroup analysis of results from the pharmacogenomic evaluation of antihypertensive responses (PEAR) study[J]. *Pharmacotherapy*, 2009, 29(10):1157.

[13] Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, et al. Hypertension and anti-hypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(13):905.

[14] Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis[J]. *Lancet*, 2005(9496):1545.

[15] 齐学军.倍他乐克治疗舒张期高血压病对血糖的影响[J].山东医药,2011,51(32):62.

[16] Fonarow GC, Deedwania P, Fonseca V, et al. Differential effects of extended-release carvedilol and extended-release metoprolol on lipid profiles in patients with hypertension: results of the extended-release carvedilol lipid trial[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2009, 3(3):210.

[17] Scheen AJ. Renin angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. Meta analysis of randomized clinical trials[J]. *Diabetes Metab*, 2004, 30(6):487.

[18] 李云,杨鹏,吴寿岭,等.服用不同抗高血压药物后肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性变化与血糖水平的关系[J].实用医学杂志,2014,30(1):58.

[19] 宁宁,魏平,谭明红,等.不同降压药物治疗空腹血糖异常的高血压患者胰岛功能及胰岛素抵抗的影响[J].第三军医大学学报,2012,34(10):967.

[20] Meyer J, Koro CE, Litalien GJ. The metabolic syndrome and schizophrenia: A review[J]. *Int Rev Psychiatry*, 2005, 17(3):173.

[21] 刘文庭,马效芝,苏淑贞.6种抗精神病药物治疗12周对体重、血糖、血脂及催乳素的影响[J].国际精神病学杂志,2013,40(2):81.

[22] Xia F, Xie L, Mihic A, et al. Inhibition of cholesterol biosynthesis impairs insulin secretion and voltage-gated calcium channel function in pancreatic β -cells[J]. *Endocrinology*, 2008, 149(10):5136.

[23] 母光妍,周颖,向倩,等.他汀类引起新发糖尿病风险的回溯性研究[J].中国新药杂志,2013,22(21):2569.

[24] 冯小芳,闵敏,左富姐,等.他克莫司转换为环孢素A改善肾移植后新发糖尿病[J].中国组织工程研究,2013,17(53):9176.

[25] 熊文琴,杜安民.FK506和CsA对肾移植患者糖、脂代谢影响的临床研究[J].实用预防医学,2011,18(10):1983.

[26] 滕雅芹,牛玉坚,徐春,等.他克莫司对大鼠血糖的影响及其作用机制[J].中国实验动物学报,2012,20(2):74.

[27] 孙定人,齐平,靳颖华.药物不良反应[M].3版.北京:人民卫生出版社,2003:25.

[28] 李坚,赵淑清,刘金生.小剂量阿司匹林引起血糖增高2例[J].药物不良反应杂志,2007,9(2):132.

[29] 聂春兰,黄新恩,严波,等.恶性肿瘤患者化疗前后血糖变化的临床观察[J].现代生物医学进展,2012,12(9):

糖尿病病理状态下肠道P-糖蛋白转运体的变化及其对药物体内过程的影响

周倩^{1*}, 杨阳², 陈园生^{3#}(1.白碱滩区中兴路街道第一社区卫生服务中心,新疆克拉玛依 834008;2.克拉玛依市食品药品监督管理局,新疆克拉玛依 834000;3.中国疾病预防控制中心,北京 100026)

中图分类号 R911;R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)02-0285-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.02.49

摘要 目的:综述在糖尿病病理状态下肠道P-糖蛋白的变化,以及影响其变化的各种因素及其对药物体内过程的影响。方法:查阅糖尿病与肠道P-糖蛋白的相关文献。结果:糖尿病病理状态下肠道P-糖蛋白转运体(P-gp)的表达和功能与葡萄糖、胰岛素、一氧化氮合成酶及炎症因子等因素有关,P-gp的改变可影响药物在体内的药效学、药动学。结论:深入了解糖尿病病理状态下肠道P-gp的变化,对防范临床联合用药的风险具有重要意义。

关键词 P-糖蛋白;糖尿病;药物体内过程

我国糖尿病的发病率逐年上升,据2010年上海交通大学医学院随访调查统计结果显示,我国18岁及以上成人的糖尿病发病率为11.6%^[1]。药物治疗仍然是糖尿病主要的治疗手段,如何有效地控制血糖已是关注度极高的公共卫生问题。当血糖值升高超过人体自我调节阈值时,体内的各项生化指标改变,传导通路发生变化,蛋白表达变化,将导致多种酶和转运体活性发生改变。这些改变可能会引起部分药物药效改变,特别是口服药物。药物在胃肠道中的吸收是决定其生物利用度的重要因素,肠道黏膜上分布着丰富的药物转运体,如ATP结合盒式(ABC)转运蛋白家族、摄入性的转运体等。P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)是目前研究最清楚的ABC家族转运体,临床上很多药物都是P-gp的底物、抑制剂或诱导剂。研究表明,大部分临床治疗糖尿病的药物是P-gp的底物^[2-9]。因此,了解糖尿病疾病状态下肠道P-gp的变化及其临床意义对于糖尿病患者的合理用药具有指导价值。

1 糖尿病及其并发症

糖尿病有4种临床类型^[10],包括1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、其他特殊类型糖尿病。人体长期处于高血糖状态下,微血管会发生病变,易导致糖尿病严重的并发症,如糖尿病肾病^[11]、心血管疾病^[11]、糖尿病视网膜病变^[12]、糖尿病足^[13]、牙周炎^[14]等。据美国糖尿病协会2010年统计数据显示,3年以上的糖尿病患者,出现并发症的几率超过46%;5年以上的糖尿病患者,出现并发症的几率超过61%;10年以上的糖尿病患者,出现并发症的几率高达98%。

2 P-gp

P-gp是ABC家族中的一员,也是目前研究最清楚的药物转运体之一,广泛分布于体内各组织,如肝脏、肾脏、小肠、胎盘和脑等,负责多种药物及外源性化学物质由细胞内向细胞外泵出。在口服给药途径中,肠道中的P-gp是药物进入体循环的第一个障碍,大量的报道称给予P-gp抑制剂或者使用基因敲除的小鼠可影响一些口服药物的血药浓度^[15-16]。也有研究显示,在人体试验或者动物实验中,目标药物联合P-gp底物药物用时,目标药物的血药浓度也会发生改变^[17-19]。P-gp表达和功能的改变会影响药物在体内的过程,而P-gp表达和功能的调节不仅受遗传因素,还受环境因素的影响,如药物、疾病等。有文献报道,在糖尿病病理状态肠道P-gp的表达和功能会发生改变^[20-22]。

3 糖尿病病理状态下影响肠道P-gp改变的因素

糖尿病病理状态下肠道P-gp表达和功能改变的详细机制尚不明确,可能与以下几种因素有关。

3.1 葡萄糖

肠道P-gp在糖尿病病理状态下改变,最直接的原因可能是高于正常水平的血糖值。Zhang LL等^[20]研究了链脲佐菌素(STZ)(直接破坏胰岛B细胞导致1型糖尿病)诱发糖尿病的小鼠肠道P-gp的表达和功能的变化。结果显示,STZ诱发糖尿病后5周和8周,小鼠小肠上P-gp的表达与对照组比较均显著下降($P < 0.05$)。也有研究显示,注射STZ后不同时间小鼠回肠上P-gp的表达和功能是不同的,注射STZ 3 d后,注射组与对照组P-gp的表达无明显差异;注射STZ 9 d后,注射组P-gp的表达显著低于对照组,但是两者转运罗丹明123(P-gp的底

1 702.

[30] Hedderson MM, Ferrara A, Williams MA, et al. Androgenicity of progestins in hormonal contraceptives and the risk

* 硕士。研究方向:药物新剂型及药物转运体。电话:0990-6985638。E-mail:bluex1001@126.com

通信作者:副研究员,博士。研究方向:疾病控制与预防。E-mail:bluex1001@126.com

of gestational diabetes mellitus[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(5):1 062.

[31] Otsuka SH. Severe hypoglycemia from helicobacter pylori triple-drug therapy and insulin detemir drug interaction [J]. *Pharmacotherapy*, 2013, 33(4):45.

(收稿日期:2014-05-04 修回日期:2014-05-28)

(编辑:刘艺)