

磺脲类降糖药物长期应用的安全性研究

汪天明*, 陈光亮#(安徽中医学院中西医结合临床学院, 合肥 230038)

中图分类号 R977.1*5;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)18-1707-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.18.28

摘要 目的:了解磺脲类(SUs)降糖药对2型糖尿病(T2DM)患者长期应用的安全性概况。方法:根据文献,综述该类长期应用安全性的大型临床研究结果以及不良反应情况。结果与结论:SUs降糖药通过与胰岛细胞膜上的受体结合,促进胰岛素分泌来降低血糖,有不少研究结果提示,与二甲双胍相比,长期应用SUs可能增加T2DM患者心血管事件和死亡的风险,可能与抑制心肌缺血预适应有关。也有临床研究结果表明SUs长期应用不增加患者心血管事件风险。此外,SUs长期应用还可能会导致低血糖、体质量增加、肾损伤、肿瘤发生风险增加、诱导胰岛B细胞凋亡等。

关键词 磺脲类降糖药;2型糖尿病;安全性

磺脲类(Sulfonylureas, SUs)降糖药属于促胰岛素分泌药,主要作用是刺激胰岛B细胞分泌胰岛素,增加体内胰岛素水平而降低血糖。临床试验显示,SUs可以使糖化血红蛋白(HbA_{1c})降低1%~2%。广泛的循证医学证据如英国前瞻性糖尿病研究所(UKPDS)和糖尿病治疗和血管保护行动:培喹普利吡达帕胺片与格列齐特缓释片对照评估研究(ADVANCE)的支持,再加上其价格低廉、降糖作用显著,所以在国内、外的多个糖尿病防治指南中都将SUs列为2型糖尿病(T2DM)患者的主要用药^[1-2]。但SUs的主要不良反应有低血糖、体质量增加、继发性失效、影响心肌缺血的预适应、诱导胰岛B细胞凋亡等,尤其对心肌缺血预适应的影响,一直被认为会增加心血管事件风险。因此,关于T2DM患者长期应用SUs到底是利大还是弊大一直是临床治疗争论的焦点。

1 SUs对心血管系统的影响

1.1 SUs对心血管系统影响的临床研究

约60%~80%的糖尿病患者死于心血管并发症。Scheen AJ等^[3]对5 797名T2DM患者进行了5年的随访研究,所有受试者分成3个大组,分别只接受第1代SUs(氯磺丙脲或甲磺丁脲)、格列本脲和二甲双胍中的一种治疗,结果发现各组的全因死亡率分别为6.76%、6.14%、3.96%,并且前两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。因此证明SUs能增加心血管疾病死亡率。Schramm TK等^[4]纳入了1997-2006年间9 135名既往有冠心病病史且接受口服降糖药单药治疗的所有丹麦成年患者。结论是与二甲双胍相比,格列美脲、格列本脲、格列吡嗪和甲磺丁脲使患者的死亡风险上升了33%~43%,也证明了SUs能增加心血管疾病死亡率。

近年来许多研究表明SUs是血管收缩剂。Garratt KN等^[5]发现对合并急性心肌梗死的糖尿病患者予以直接冠状血管成形术治疗,其中SUs治疗组的死亡率为24%,显著高于非SUs组11%,且采用SUs治疗是患者早期死亡的独立危险因素。Schotborgh CE等^[6]对患有糖尿病合并急性心肌梗死的185名患者给予直接冠状血管成形术治疗,比较应用SUs治疗组和非

SUs治疗组的死亡率,结果显示SUs组早期死亡率是非SUs组的2.17倍,但远期死亡率与非SUs组无差异。

T2DM经常伴随有高血压,磺脲类受体(SUR2)基因是人类原发性高血压的易感基因^[7]。在UKPDS试验^[8-9]中619例使用氯磺丙脲者的收缩压和舒张压高于其他治疗组,可能是由于该药促进抗利尿激素的分泌,造成水潴留和低钠血症,从而导致高血压。Yosefy C等^[10]研究发现SUs可能干扰血压控制,格列本脲恶化血压控制[收缩压增加(3.1±2.5)mm Hg(1 mm Hg=133.322 Pa)],可能与其增加胰岛素抵抗有关。Johnsen SP等^[11]进行了病例对照和随访研究,结果显示,使用传统SUs(格列本脲、格列吡嗪、甲磺丁脲)的患者发生心肌梗死的危险高于使用新型SUs(格列齐特或格列美脲)的患者。

然而也有临床研究结论并不支持上述观点,在UKPDS后续10年的随访研究^[12]中发现,SUs组较胰岛素组糖尿病相关终点事件的发生风险降低9%,微血管事件发生风险降低24%,心肌梗死发生风险降低15%,全因死亡率降低13%。Meier JJ等^[13]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,SUs组和非SUs组的生存率并无明显差异($P=0.53$)。Kahn SE等^[14]对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,分析发现,3组充血性心力衰竭的发生率分别是1.5%、1.3%、0.6%;与罗格列酮组相比,格列本脲组心血管事件发生的风险较低($P<0.05$)。Gangji AS等^[15]荟萃分析比较格列本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风险。

1.2 SUs对心血管系统影响的可能作用机制

在冠心病患者冠状血管成形术中可以观察到格列本脲阻断缺血预适应、保护缺血心肌的作用^[16]。Klepzig H等^[17]研究纳入45名重度冠状动脉闭塞合并T2DM患者,该研究结论为格列本脲可阻碍心肌缺血预适应,口服格列本脲治疗4周使T2DM患者中血压正常者体循环血管阻力升高。提示治疗剂量的格列本脲可影响T2DM患者心血管系统的功能。就SUs对心肌ATP依赖性钾通道(KATP)关闭而言,多数主张SUs损害心肌缺血预适应(Ischemic precondition, IP),但Vajda S等^[18]的试验结果恰恰相反,研究者认为格列本脲可减少急性心肌梗死及再灌注时致死性室性纤颤的发生率。

IP是指短暂的心肌缺血能使心肌耐受接下来更长时间的严重缺血,从而使心肌梗死的范围缩小,促进再灌注后心功能

* 实验师,硕士。研究方向:内分泌与代谢药理。电话:0551-65169207。E-mail:wtm1818@163.com

通信作者:教授,博士。研究方向:内分泌与代谢药理。电话:0551-65169188。E-mail:chguangl@163.com

的恢复,以及减少缺血或再灌注所致的恶性心律失常的发生,是很强的内源性心肌保护机制。目前认为心肌细胞KATP被激活与IP有关。动物研究证实,SUs可抑制缺血后KATP开放,影响冠脉血管扩张,从而加重心肌缺血^[19-20]。因而人们普遍认为SUs可抑制IP对于心血管系统产生的不良影响。在胰岛B细胞、心肌细胞以及血管平滑肌表面均存有磺脲类受体SUR(分别为SURI、SUR2A、SUR2B),该受体是KATP的一部分。SUs与心肌细胞上的KATP通道结合,可抑制KATP开放,对缺血的心肌可能有害。

2 SUs应用与肾损伤

Hung AM等^[21]纳入美国退伍军人管理局数据库中接受二甲双胍、SUs或罗格列酮治疗且肾小球滤过率 ≥ 60 ml/min的糖尿病患者约9.4万例,评价治疗药物对患者肾功能的影响。结果显示,与使用二甲双胍相比,口服SUs的T2DM患者肾小球滤过率下降、终末期肾脏病和死亡的风险增加。

但是也有相反的结论:欧美多个大型临床研究证实,长期应用SUs不会引起肾功能损伤;相反,血糖控制不佳时则可能因长期高血糖导致肾小球基底膜病变和肾小球玻璃样变,继而发展成为糖尿病肾病而导致慢性肾功能不全。轻、中度肾功能损伤的糖尿病患者,即使继续应用SUs也并未进一步加重肾功能损害^[22]。ADVANCE^[23]结果显示,以格列齐特缓释片为基础的强化降糖方案安全性好,能显著降低肾病发生风险,新发或恶化肾病率下降21%,严重低血糖发生率仅为UKPDS强化组的1/4,且体质量无明显增加。

3 SUs与肿瘤的关系

Monami M等^[24]进行的配对研究,结果发现,使用格列本脲超过36个月的患者有较高的罹患恶性肿瘤的风险。Bowker SL等^[25]观察10 309例用二甲双胍或SUs单药治疗的T2DM患者,后续5年观察。结果显示,与二甲双胍组相比,SUs组癌症相关的死亡率更大。研究发现,与二甲双胍或其他糖尿病药物治疗者相比,SUs罹患癌症的或癌症相关死亡风险较高^[26-28]。最近一项大型病例对照研究显示,胰岛素和SUs可增加T2DM患者罹患胰腺癌的风险^[29]。SUs与肿瘤的关系可能是其增加体内循环的胰岛素水平,从而加速肿瘤的生长^[30]。

4 SUs致低血糖与体质量超标

SUs在降低HbA_{1c}方面疗效显著,但是SUs在使用过程中往往伴随着低血糖^[31]与体质量超标。低血糖的危害正如Cryer教授所说的“一次严重的医源性低血糖以及由此引发的心血管事件,可能会抵消一生维持血糖在正常范围所带来的益处”。ACCORD试验^[32]结果显示,对伴有HbA_{1c}明显升高具有高风险因素的T2DM患者,进行强化降糖治疗有害。这种有害性可能来源于HbA_{1c}过快下降或HbA_{1c}过度降低。众所周知,肥胖或超重不仅是发生T2DM最重要的诱发因素,更是发生大血管并发症事件如冠心病的重要危险因素。

UKPDS研究^[9]证实,接受SUs或胰岛素强化治疗的患者HbA_{1c}水平与二甲双胍组相接近,但SUs使患者体质量增加1.7 kg。ADOPT研究^[11]中对纳入的4 351例T2DM研究显示,经5年的治疗,格列本脲组患者体质量第1年增加1.6 kg,之后保持稳定,平均体质量年增加约3.3%。格列本脲和格列美脲都有促进脂肪组织细胞肥大的效果,但格列本脲更为明显^[8]。

Green AJ等^[33]对促进糖尿病致病危险因素的早期评估与管理研究(SHIELD)的调查,共纳入2 801例T2DM患者,历时5年。在接受口服降糖药治疗的患者中,有52%使用的是SUs,其低血糖反应发生率显著高于未服用SUs者(28% vs. 19%)。与第2代药物(如格列吡嗪、格列美脲)相比较,长效制

剂(如氯磺丙脲、格列本脲、格列吡嗪缓释剂)更容易引起低血糖^[34]。贾贺等^[35]系统评价了格列美脲与格列本脲治疗T2DM的疗效,检索PubMed、万方等数据库从建库至2010年12月间的有关文献;荟萃分析结果显示,与格列本脲相比,格列美脲在降低血糖的同时,还能改善胰岛素抵抗及减轻体质量,且低血糖发生率更低,显示SUs是安全、有效的治疗T2DM的药物。GUIDE 2研究^[36]证实,格列齐特缓释片与格列美脲相比,降糖效果基本一致,但在强化治疗组,格列齐特缓释片的低血糖发生率更小(3.7% vs. 8.9%)。

5 SUs对胰岛B细胞凋亡的影响

SUs促进胰岛B细胞分泌胰岛素来降低血糖,但其并不能增加胰岛B细胞的数量。陈善源等^[37]认为SUs等单纯促进胰岛素分泌的药物会增加胰岛B细胞的氧化应激压力,进一步损害其功能;甚至有不少文献表明,SUs有诱导胰岛B细胞凋亡的作用,其机制主要是钾通道关闭后Ca²⁺内流的超负荷和胰岛B细胞活化后产生的大量自由基损伤,但目前仍有争议^[38]。甲磺丁脲与胰岛细胞膜上的SURI结合后,关闭了KATP,使得Ca²⁺通道开放,造成Ca²⁺大量内流,细胞内的钙超载,从而促进胰岛B细胞凋亡^[39]。格列本脲进入胰岛B细胞后,抑制肉毒碱棕榈酰基转移酶(CPT)-1、2的活性,进而抑制了长链脂肪酸的 β -氧化过程,使甘油二酯增多,造成B细胞内脂质超载,促进了氧化应激的产生,导致胰岛B细胞的凋亡增加^[40]。

UKPDS的结果显示^[8-9],SUs继发失效的原因主要是随着糖尿病的进展,胰岛B细胞分泌功能逐渐减退所致。所以SUs对胰岛B细胞凋亡作用是否直接导致SUs继发性失效现在还不能下结论。

综上所述,目前国际上多个指南都将SUs列为T2DM的主要用药,其显著的降血糖作用会使患者受益;然而有不少研究提示,与二甲双胍相比,长期应用SUs可能增加T2DM患者心血管事件和死亡的风险,这可能与抑制心肌缺血预适应有关。此外,SUs长期应用还可能会导致低血糖、体质量增加、肾损伤、肿瘤发生风险增加、诱导胰岛B细胞凋亡等,这些可能与SUs抑制KATP开放、阻滞钾外流、钙通道开放、钙内流增加、促进胰岛素释放等过程有关。这提示在控制血糖的同时,应综合考虑多种因素,因此,如何合理、个性化应用SUs显得日益重要。

参考文献

- [1] Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes [J]. *Diabetologia*, 2006, 49(8): 1 711.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2011: 9, 22.
- [3] Scheen AJ. ADOPT study: which first-line glucose-lowering oral medication in type 2 diabetes? [J]. *Rev Med Liege*, 2007, 62(1): 48.
- [4] Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(15): 1 900.
- [5] Garratt KN, Brady PA, Hassinger NL, et al. Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes

- mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 33(1): 119.
- [6] Schotborgh CE, Wilde AA. Sulfonylurea derivatives in cardiovascular research and in cardiovascular patients[J]. *Cardiovasc Res*, 1997, 34(1): 73.
- [7] Sato N, Nakayama T, Asai S, *et al.* A haplotype in the human Sur2 gene is associated with essential hypertension[J]. *J Hum Hypertens*, 2006, 20(1): 87.
- [8] UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes: UKPDS 33[J]. *Lancet*, 1998(9 131): 837.
- [9] 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(9 131): 854.
- [10] Yosefy C, Magen E, Kiselevich A, *et al.* Rosiglitazone improves, while glibenclamide worsens blood pressure control in treated hypertensive diabetic and dyslipidemic subjects via modulation of insulin resistance and sympathetic activity[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2004, 44(2): 215.
- [11] Johnsen SP, Monster TB, Olsen ML, *et al.* Risk and short-term prognosis of myocardial infarction among users of antidiabetic drugs[J]. *Am J Ther*, 2006, 13(2): 134.
- [12] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, *et al.* 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(15): 1 577.
- [13] Meier JJ, Deifuss S, Klamann A, *et al.* Influence of an anti-diabetic 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(6): 344.
- [14] Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, *et al.* Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(23): 2 427.
- [15] Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, *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(2): 389.
- [16] Farouque HM, Worthley SG, Meredith IT, *et al.* Effect of ATP-sensitive potassium channel inhibition on resting coronary vascular responses in humans[J]. *Circ Res*, 2002, 90(2): 231.
- [17] Klepzig H, Kober G, Matter C, *et al.* Sulfonylureas and ischaemic preconditioning; a double-blind, placebo-controlled evaluation of glibenclamide and glibenclamide[J]. *Eur Heart J*, 1999, 20(6): 439.
- [18] Vajda S, Baczkó I, Leprán I. Selective cardiac plasma-membrane K(ATP) channel inhibition is defibrillatory and improves survival during acute myocardial ischemia and reperfusion[J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 577(1/2/3): 115.
- [19] Garber AJ, Foley JE, Banerji MA, *et al.* Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10(11): 1 047.
- [20] Chou HS, Palmer JP, Jones AR, *et al.* Initial treatment with fixed-dose combination rosiglitazone/glimepiride in patients with previously untreated type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10(8): 626.
- [21] Hung AM, Roumie CL, Greevy RA, *et al.* Comparative effectiveness of incident oral antidiabetic drugs on kidney function[J]. *Kidney Int*, 2012, 81(7): 698.
- [22] 伍宁玲, 吕朝晖. 磺脲类药物在特殊人群中的应用[J]. *药品评价*, 2011, 8(23): 31.
- [23] The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24): 2 560.
- [24] Monami M, Balzi D, Lamanna C, *et al.* Are sulphonylureas all the same? A cohort study on cardiovascular and cancer-related mortality[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2007, 23(6): 479.
- [25] Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, *et al.* Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulphonylureas or insulin: Response to Farooki and Schneider[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(8): 1 990.
- [26] Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2009, 52(9): 1 766.
- [27] Monami M, Lamanna C, Balzi D, *et al.* Sulphonylureas and cancer: a case-control study[J]. *Acta Diabetol*, 2009, 46(4): 279.
- [28] Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, *et al.* Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies—a population-based follow-up study in Sweden[J]. *Diabetologia*, 2009, 52(9): 1 745.
- [29] Bodmer M, Becker C, Meier C, *et al.* Use of antidiabetic agents and the risk of pancreatic cancer: a case-control analysis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(4): 620.
- [30] Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, *et al.* Diabetes and cancer: a consensus report[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(7): 1 674.
- [31] 崔俊, 王友群. 治疗糖尿病药物研究进展[J]. *中国药房*, 2009, 20(35): 2 785.
- [32] Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24): 2 545.
- [33] Green AJ, Bazata DD, Fox KM, *et al.* Quality of life, depression, and healthcare resource utilization among adults with type 2 diabetes mellitus and concomitant hypertension and obesity: a prospective survey[J]. *Cardiol Res Pract*, 2012; 404 107.
- [34] Mazzola N. Review of current and emerging therapies in type 2 diabetes mellitus[J]. *Am J Manag Care*, 2012, 18(1 Suppl): 17.
- [35] 贾贺, 韩萍. 格列美脲与格列本脲治疗2型糖尿病疗效的系统评价[J]. *中国糖尿病杂志*, 2011, 19(12): 926.
- [36] Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, *et al.* GUIDE

临床药师参与1例罕见危重坏死性筋膜炎患者的药学监护

赵玉芬*,周淑玲,周学琴(同济大学附属上海市第十人民医院临床药学科,上海 200072)

中图分类号 R978.1;R969.3 文献标志码 B 文章编号 1001-0408(2013)18-1710-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.18.29

摘要 目的:探讨坏死性筋膜炎疾病的治疗方案和药学监护方法。方法:以临床治疗1例为例,临床药师协助临床医师制订个体化给药方案。对坏死性筋膜炎患者通过全院大会诊、药学查房和评估治疗效果等方式全程实施药学监护。结果:通过全程的药学监护,及时发现和解决了患者药物治疗的问题,为临床合理用药提供了建议。坏死性筋膜炎患者的治疗方案有效并合理。结论:临床药师的积极参与对治疗成功起到了良好的促进作用。

关键词 坏死性筋膜炎;临床药师;药学监护

Clinical Pharmacists Participating in Pharmaceutical Care for a Case of Rare Severe Necrotizing Fasciitis

ZHAO Yu-fen, ZHOU Shu-ling, ZHOU Xue-qin (Dept. of Clinical Pharmacy, Shanghai Tenth People's Hospital of Tongji University, Shanghai 200072, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To discuss the methods of treatment programs and pharmaceutical care for the necrotizing fasciitis. METHODS: Taking a case of clinical therapy as an example, clinical pharmacists assisted clinicians to develop an individualized dosing regimen. The pharmaceutical care was carried out for necrotizing fasciitis patients in the whole course by group consultation, pharmacy rounds and therapeutic effect evaluation. RESULTS: By whole-course pharmaceutical care, the problem of drug therapy had been discovered and solved in time, and the pharmaceutical care also provided recommendations for rational drug use. The treatment regimen was effective and reasonable for patients with necrotizing fasciitis. CONCLUSIONS: The active participation of clinical pharmacists plays a good role in promoting the successful treatment.

KEY WORDS Necrotizing fasciitis; Clinical pharmacists; Pharmaceutical care

坏死性筋膜炎是一种罕见的、快速恶化的感染性外科危重急症。若治疗不当,轻则导致严重并发症及后遗症,重则严重威胁患者生命,具有较高的致残率及死亡率^[1]。目前证实坏死性筋膜炎为多种细菌,即常见需氧菌、厌氧菌、包括真菌的混合感染^[2],有资料报道经反复清创感染未控的患者截肢率高达20.9%。本例患者在外科医师、临床药师、临床检验师治疗团队的共同努力下,通过早期、彻底引流清创和合理抗感染方案的治疗,最终成功使患者转危为安,同时也为患者保全了右上肢及其功能。

1 病例资料

患者,男性,50岁,以右上肢红肿热痛伴发热1周入院。曾于外院门诊抗感染(具体药物不详)治疗效果欠佳。既往无明显外伤史;否认药物、食物过敏史。体格检查:体温(T)37℃,脉搏(P)80次/mim,呼吸(R)20次/mim,血压(BP)130/80 mm Hg(1 mm Hg=133.322 Pa)。右上肢肿胀,表面可见多发性水疱,压痛(+),局部皮温稍高,肘、腕关节及手指活动时疼痛加剧。实验室检查:血常规:白细胞(WBC)16.64×10⁹L⁻¹,中性粒细胞百分比(N%)90.5%,血红蛋白(Hbg)114 g/L,红细胞比容32.6%,C反应蛋白(CRP)187 mg/L。生生化:丙氨酸氨基转移酶(ALT)24 U/L,天冬氨酸氨基转移酶(AST)16 U/L,尿素

study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients[J]. *Eur J Clin Invest*, 2004, 34(8): 535.

[37] 陈善源,徐勤.2型糖尿病中胰岛B细胞氧化应激损伤机制与相关治疗药物的研究进展[J]. *中国药房*, 2011, 22(37): 3 533.

[38] Kikuchi M, Haneda M, Koya D, *et al.* Efficacy and tolerability of vildagliptin as an add-on to glimepiride in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes*

Res Clin Pract, 2010, 89(3): 216.

[39] Maedler K, Størling J, Sturis J, *et al.* Glucose-and interleukin-1β-induced β-cell apoptosis requires Ca²⁺ influx and extracellular signal-regulated kinase (ERK) 1/2 activation and is prevented by a sulfonylurea receptor 1/inwardly rectifying K⁺ channel 6.2 (SUR/Kir6.2) selective potassium channel opener in human islets[J]. *Diabetes*, 2004, 53(7): 1 706.

[40] Lehtihet M, Welsh N, Berggren PO, *et al.* Glibenclamide inhibits islet carnitine palmitoyltransferase 1 activity, leading to PKC-dependent insulin exocytosis[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, 285(2): 438.

(收稿日期:2012-10-17 修回日期:2012-12-25)

*副主任药师。研究方向:临床药学。电话:021-66302570。E-mail:1352258zyf@163.com

本栏目协办

上海交通大学附属第六人民医院
昆明贝克诺顿制药有限公司