

伏立康唑对格列奈类药物降低糖尿病大鼠血糖作用的影响

吕骏, 钱珏, 孙坚彤* (南京医科大学附属苏州医院药剂科, 江苏 苏州 215002)

摘要: 目的 研究伏立康唑对格列奈类药物降低正常和糖尿病大鼠的血糖效应的影响。方法 ①正常大鼠随机分为2组, 正常组和伏立康唑组, 伏立康唑组大鼠连续灌胃7 d, 第8天禁食8 h后于0, 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24 h眼眶取血, 测定血糖。②正常大鼠随机分为4组, 瑞格列奈组、瑞格列奈+伏立康唑组、那格列奈组和那格列奈+伏立康唑组。合并用药组伏立康唑连续灌胃7 d, 第8天禁食8 h, 4组大鼠用对应的格列奈类药物灌胃, 给药后于0, 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24 h眼眶取血, 测定血糖。③STZ诱导糖尿病大鼠, 分组及给药方式同第2部分实验。结果 治疗剂量的伏立康唑增强瑞格列奈和那格列奈在正常和糖尿病大鼠的降糖效应。结论 格列奈降糖药物与伏立康唑合并使用时可能需要调整剂量。

关键词: 伏立康唑; 瑞格列奈; 那格列奈; 降糖作用

中图分类号: R969.2

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2015)09-1139-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.09.028

Effect of Voriconazole on the Hypoglycemic Effect of Non-sulfonylureas in Diabetic Rats

LYU Jun, QIAN Jue, SUN Jiantong* (Pharmacy of the Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou 215002, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the effect of voriconazole on the hypoglycemic effect of non-sulfonylureas in normal and streptozotocin(STZ)-induced diabetic rats. **METHODS** ①Normal rats were randomly divided into 2 groups: control group and voriconazole group. The later group animals received voriconazole intragastrically for 7 consecutive days. On 8th day, all the animals were fasted for 8 h, and blood samples were drawn from orbit at regular interval of 0, 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24 h. Then fasting blood glucose was measured. ②Normal rats were randomly divided into 4 groups: Group I rats just received repaglinide, and Group II rats received repaglinide and voriconazole. Group III rats received nateglinide, and Group IV rats received nateglinide and voriconazole. Group II and IV rats received voriconazole intragastrically for seven consecutive days. On 8th day, all the animals were fasted for 8 h, and blood samples were drawn from orbit at regular interval of 0, 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24 h. Then fasting blood glucose was measured. ③Wistar rats received STZ to induce diabetes mellitus. The methods of grouping and giving drug were the same as the second part of experiments. **RESULTS** Therapeutic dose of voriconazole enhanced the hypoglycemic effect of repaglinide and nateglinide in normal and diabetic rats. **CONCLUSION** The results indicate that the dose of non-sulfonylureas needs to be adjusted if co-administered with voriconazole.

KEY WORDS: voriconazole; repaglinide; nateglinide; hypoglycemic effect

伏立康唑是第2代三唑类广谱抗真菌药, 为氟康唑的衍生物, 抗菌谱广, 效果好, 尤其是对于侵袭性曲霉菌感染疗效好^[1], 常用于肿瘤^[2]和糖尿病患者的真菌感染^[3-4]。糖尿病患者由于免疫力低下, 易于获得机会性真菌感染。瑞格列奈和那格列奈是临床常用的格列奈类降糖药物, 格列奈类药物通过作用于不同于磺酰脲的受体调控的钾离子通道, 促进胰岛素的分泌改善患者的生活质量, 利于长期血糖控制^[5]。

已有报道唑类抗真菌药物与磺脲类降血糖药

物合用时可引起患者低血糖^[6], 而使用伏立康唑对非磺脲类药物(格列奈类)降糖作用影响的临床和基础研究都没有相关报道。本研究利用II型糖尿病大鼠, 检测血糖变化, 探讨伏立康唑对瑞格列奈和那格列奈药物降低血糖效应的影响。

1 材料与方法

1.1 动物

清洁级近交系大鼠 Wistar 大鼠 70 只, ♂, 体重(200±20)g, 由山东鲁抗医药股份有限公司提供, 许可证号: SCXX(鲁)2014-0001。

基金项目: 苏州市科技发展计划应用基础研究(SYSD2014117); 苏州药学会-常州四药临床药学科研基金(SYSD2014150)

作者简介: 吕骏, 男, 药师 Tel: 18351794546
(0512)62364318 E-mail: 18915591290@163.com

E-mail: lvjun1918@126.com *通信作者: 孙坚彤, 男, 副主任药师 Tel:

1.2 试剂和药物

伏立康唑(成都华神集团股份有限公司, 批号: 110801XH922, 规格: 50 mg)、瑞格列奈[诺和诺德(中国)公司, 批号: DR7C376, 规格: 1.0 mg]、那格列奈[诺华制药(北京), 批号: X0950, 规格: 0.12 g]溶于 2%阿拉伯胶混悬液; 链脲佐霉素(STZ)(美国 Siam 公司, 批号: 019K1024); 普通饲料(北京科澳协力有限公司)组成成分为质量分数为 6% 的脂肪、64%碳水化合物和 23%蛋白; 高脂饲料(北京科澳协力有限公司), 组成成分为 10%的猪油、15%的蛋黄粉、1%的胆固醇和 0.02%的胆酸; 过氧化物酶试剂盒(上海荣盛生物药业有限公司, 批号: 20150201135)。

1.3 动物分组和处理

①取大鼠 12 只, 随机分成 2 组, 正常组和伏立康唑组, 每组 6 只。伏立康唑组大鼠用伏立康唑混悬液连续灌胃 7 d, 每天 2 次, 剂量 $18 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 正常组用 2%阿拉伯胶灌胃作为对照。第 8 天禁食 8 h, 禁食后于 0, 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24 h 眼眶取血, 检测血糖水平。

②取大鼠 24 只, 随机分成 4 组: 瑞格列奈组、瑞格列奈+伏立康唑组、那格列奈组, 那格列奈+伏立康唑组。合并用药组大鼠用伏立康唑连续灌胃 7 d, 每天 2 次, 剂量 $18 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 第 8 天禁食 8 h, 4 组大鼠用对应的格列奈药物灌胃(瑞格列奈剂量, 那格列奈剂量 $37.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 给药后于 0, 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24 h 眼眶取血, 检测血糖水平。

③取大鼠 34 只, 高脂饮食 4 周, 一次性腹腔注射 STZ $35 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (临用前溶于 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 柠檬酸钠缓冲液, pH 4.4)进行 II 型糖尿病模型诱导, 诱导后 3 d, 眶静脉丛取血约 0.2 mL, 4°C 、 $3500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 5 min, 分离血清。用葡萄糖试剂盒检测空腹血糖, 血糖值 $>11.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 即为造模成功^[7]。糖尿病大鼠随机分为 4 组, 每组 6 只, 分组、给药方式及剂量同②。给药后于 0, 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24 h 眼眶取血, 检测血糖水平。

1.4 血糖检测

血样 4°C 、 $3500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 5 min, 分离血清, 采用葡萄糖测定试剂盒(葡萄糖氧化酶-过氧化物酶法)检测血糖水平。

1.5 统计学处理

数据分析采用统计软件 SPSS 13.0, 所有计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。各指标采用单因素方差分析(ANOVA), t 检验, 双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统

计学意义。

2 结果

2.1 伏立康唑对正常大鼠血糖影响

正常组大鼠 24 h 内的血糖没有统计学差异; 与正常对照组比较, 伏立康唑组大鼠血糖也没有差异, 表明本实验中伏立康唑对大鼠血糖没有影响。结果见图 1。

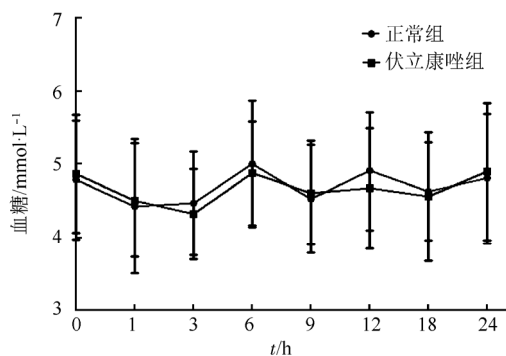


图 1 24 h 空腹血糖($n=6$, $\bar{x} \pm s$)

Fig. 1 24 h fast blood glucose in rats($n=6$, $\bar{x} \pm s$)

2.2 伏立康唑对瑞格列奈和那格列奈在正常大鼠降糖效应的影响

与瑞格列奈组比较, 瑞格列奈+伏立康唑组给药 3 h 后开始有血糖降低趋势, 给药后 6 h 降低最为明显, 且差异有统计学意义($P < 0.05$), 之后降糖效应同瑞格列奈组, 但在 24 h 又明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见图 2。与那格列奈组比较, 那格列奈+伏立康唑组大鼠给药 3 h 后开始有血糖降低趋势, 给药后 6 h 差异有统计学意义($P < 0.05$), 给药后 9 h 血糖降低最明显($P < 0.05$), 统计学差异一直持续到 24 h, 见图 3。表明伏立康唑增强瑞格列奈和那格列奈对正常大鼠降糖效应, 其中对那格列奈降糖作用更明显。

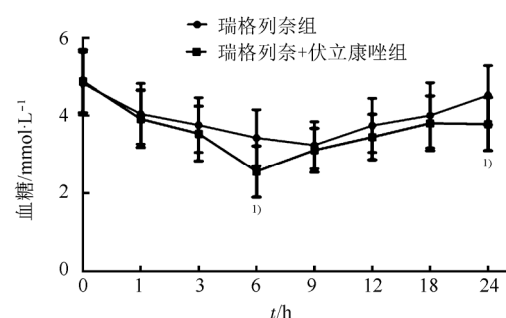


图 2 伏立康唑对瑞格列奈在正常大鼠降糖作用的影响($n=6$, $\bar{x} \pm s$)

与瑞格列奈组比较, ¹⁾ $P < 0.05$ 。

Fig. 2 Effects of voriconazole on the hypoglycemic effect of repaglinide in normal rats($n=6$, $\bar{x} \pm s$)

Compared with repaglinide group, ¹⁾ $P < 0.05$.

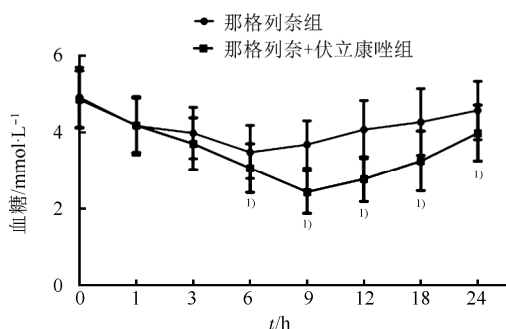


图 3 伏立康唑对那格列奈在正常大鼠降糖作用的影响 ($n=6$, $\bar{x} \pm s$)

与那格列奈组比较, $^{1)}P<0.05$ 。

Fig. 3 Effects of voriconazole on the hypoglycemic effect of nateglinide in normal rats ($n=6$, $\bar{x} \pm s$)

Compared with nateglinide group, $^{1)}P<0.05$.

2.3 伏立康唑对瑞格列奈和那格列奈在糖尿病大鼠降糖效应的影响

2.3.1 分组时大鼠空腹血糖 瑞格列奈组、瑞格列奈+伏立康唑组、那格列奈组和那格列奈+伏立康唑组大鼠空腹血糖值分别为(14.55 ± 1.23), (14.78 ± 1.45), (15.01 ± 1.79), (15.53 ± 1.56) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 均 $>11.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 表明糖尿病大鼠造模成功。各组之间空腹血糖无差异, 可排除大鼠血糖个体差异。

2.3.2 给药后大鼠血糖变化 II型糖尿病大鼠, 伏立康唑灌胃 1 周后, 给予瑞格列奈, 相比于瑞格列奈组, 瑞格列奈+伏立康唑组大鼠血糖于 9, 12, 18 h 有降低趋势, 9 h 和 12 h 时间点差异有统计学意义($P<0.05$), 见图 4。相比于那格列奈组, 瑞格列奈+伏立康唑组大鼠血糖于 3 h 开始有降低趋势, 一直持续到 24 h, 6~18 h 差异有统计学意义($P<0.05$), 9 h 降糖效果最明显, 见图 5。

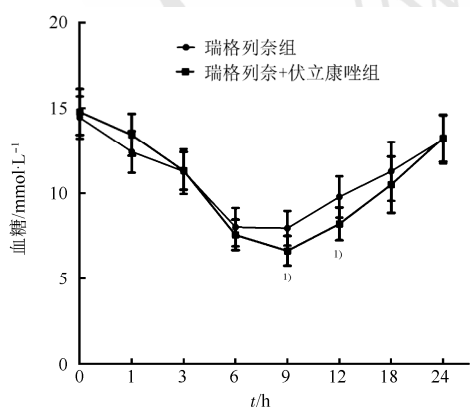


图 4 伏立康唑对瑞格列奈在糖尿病大鼠降糖作用的影响 ($n=6$, $\bar{x} \pm s$)

与瑞格列奈组比较, $^{1)}P<0.05$ 。

Fig. 4 Effects of voriconazole on the hypoglycemic effect of repaglinide in diabetic rats ($n=6$, $\bar{x} \pm s$)

Compared with repaglinide group, $^{1)}P<0.05$.

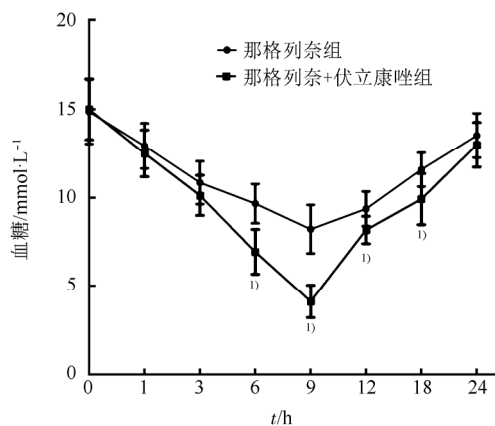


图 5 伏立康唑对那格列奈在糖尿病大鼠降糖作用的影响 ($n=6$, $\bar{x} \pm s$)

与那格列奈组比较, $^{1)}P<0.05$ 。

Fig. 5 Effects of voriconazole on the hypoglycemic effect of nateglinide in diabetic rats ($n=6$, $\bar{x} \pm s$)

Compared with nateglinide group, $^{1)}P<0.05$.

3 讨论

很多研究表明真菌感染与糖尿病之间是相互影响、互为因果的过程, 糖尿病患者易受感染, 反复感染又使糖尿病加重^[8]。在治疗合并真菌感染的糖尿病患者时, 抗真菌药物与非磺脲类降血糖药物之间潜在的相互作用是影响降糖的关键因素之一。

本实验通过正常大鼠实验排除伏立康唑自身的降糖作用, 以及快速地确定抗真菌药物(伏立康唑)与格列奈药物(瑞格列奈和那格列奈)之间的相互作用; 糖尿病大鼠的实验则是进一步验证伏立康唑在糖尿病病理状态下对格列奈药物降糖作用的影响。

本实验结果也表明, 伏立康唑延长那格列奈在正常和糖尿病大鼠上降糖效应相比于瑞格列奈更明显。药物的相互作用主要包括药动力学和药效学, 此实验中伏立康唑对大鼠血糖没有影响, 排除药效学因素。细胞色素 P450 酶是一种多功能酶系, 是肝细胞药物代谢的主要酶体^[9]。有研究者利用体外人肝微粒体和细胞色素 P450 重组酶技术发现 CYP2C9 是那格列奈主要代谢酶, 约占 70%; CYP3A4 也参与那格列奈代谢, 约占 30%^[10]。作为那格列奈类似物瑞格列奈主要由肝脏 CYP3A4 和 CYP2C8 2 种同工酶代谢, 且 CYP2C8 起主要作用^[11]。有文献报道伏立康唑是细胞色素代谢酶类 CYP2C19、CYP2C9 及 CYP3A4 特异性抑制剂, 其抑制效应 $\text{CYP2C19} > \text{CYP2C9} > \text{CYP3A4}$ ^[12]。而伏立康唑延长格列类药物降糖作用的差异可能是伏

立康唑抑制细胞色素 P450 特异性引起,即抑制 CYP2C9 作用大于 CYP3A4,而对 CYP2C8 没有抑制作用。具体机制有待进一步体内探究。

根据以上实验结果,治疗合并真菌感染的糖尿病患者时,合用伏立康唑和格列奈药物时应注意低血糖,并且需要调整用药剂量,合用那格列奈和伏立康唑尤应注意。

REFERENCES

- [1] EPAULARD O, LECCIA M T, BLANCHE S, et al. Phototoxicity and photocarcinogenesis associated with voriconazole [J]. *Med Mal Infect*, 2011, 41(12): 639-645.
- [2] TERADA M, OHKI E, YAMAGISHI Y, et al. Fungal peritonitis associated with *Curvularia geniculata* and *Pithomyces* species in a patient with vulvar cancer who was successfully treated with oral voriconazole [J]. *J Antibiot*, 2014, 67(2): 191-193.
- [3] CHEN S C, PLAYFORD E G, SORRELL T C. Antifungal therapy in invasive fungal infections [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2010, 10(5): 522-530.
- [4] HIGA M. Clinical epidemiology of fungal infection in diabetes [J]. *Nihon Rinsho*, 2008, 66(12): 2239-2244.
- [5] CAMPBELL I W. Nateglinide--current and future role in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Int J Clin Pract*, 2005, 59(10): 1218-1228.
- [6] SHOBHA J C, MUPPIDI M R. Interaction between voriconazole and glimepiride [J]. *J Postgrad Med*, 2010, 56(1): 44-45.
- [7] SRINIVASAN K, RAMARAO P. Animal models in type 2 diabetes research: an overview [J]. *Indian J Med Res*, 2007, 125(3): 451-472.
- [8] PORADZKA A, JASIK M, KARNAFEL W, et al. Clinical aspects of fungal infections in diabetes [J]. *Acta Pol Pharm*, 2013, 70(4): 587-596.
- [9] ZHAO C, LI Y S, JIANG M L, et al. Advance of the interaction between cytochrome P450 and xenobiotics [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2014, 31(8): 1020-1024.
- [10] MCLEOD J F. Clinical pharmacokinetics of nateglinide: a rapidly-absorbed, short-acting insulinotropic agent [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2004, 43(2): 97-120.
- [11] TOMALIK-SCHARTE D, FUHR U, HELLMICH M, et al. Effect of the CYP2C8 genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide [J]. *Drug Metab Dispos*, 2011, 39(5): 927-932.
- [12] JEONG S, NGUYEN P D, DESTA Z. Comprehensive *in vitro* analysis of voriconazole inhibition of eight cytochrome P450 (CYP) enzymes: major effect on CYPs 2B6, 2C9, 2C19, and 3A [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(2): 541-551.

收稿日期: 2015-05-14

本刊量单位的使用说明

1. 当其相对原子质量(A_r)或相对分子质量(M_r)已准确测得时(如各类电解质、维生素、糖类及其代谢产物、脂类及其代谢产物、非蛋白类含氮物质等),均采用“物质的量浓度”,分别以 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, $\text{pmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 等为法定单位表示。

2. 当为混合物(如总蛋白、总脂、各类免疫球蛋白等)或其 M_r 或 A_r 尚未准确测得时,可采用“质量浓度”,分别以 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ 等为法定单位表示。

3. 习以%、‰、比例数(如1:1 000)等相对数表示结果者可继续使用;但当表示变动范围时,范围号(~)前后两数值中的%、‰或 10^n 、 10^{-n} 均应同时写出不能省略前者只写后者,如3.0%~5.0%(不能写成3~5%),“(4.0×10¹²~5.5×10¹²·L⁻¹)”(不能写成4.0~5.5×10¹²·L⁻¹)等。

4. 习用的各类百分浓度(v/v, w/v, w/w)及其单位g/dl(g%), mg/dl(mg%), ml%(vol%);当量浓度(N)及其单位N(Eq/L), mEq/L, μEq/L;克分子浓度及其单位M, mM, μM;以及表示微量物质含量的ppm, ppbm, ppb等均应停用。年龄和体质量均须用实际测得的平均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,按体质量计算的药物剂量应以“g(mg)·kg⁻¹·d⁻¹”表示。