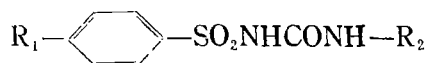


·合理药物治疗·

磺酰脲类降糖药进展

海军总医院(北京 100037) 衣淑珍

糖尿病是一种异源性障碍性疾病, 通常分为胰岛素依赖型糖尿病 (IDDM, I 型), 和非胰岛素依赖型糖尿病 (NIDDM, II 型)。由于异种基因和胰岛素分泌减少以及胰岛素的耐药性, 约有 5% 的 NIDDM 可逐步转为 IDDM, 同时有胰岛抗体^[1]。通常认为 NIDDM 的初期治疗是饮食法和控制体重, 此法无效时, 才使用口服降血糖药物。常用的口服降血糖药有两大类: 磺酰脲类 (SU) 和双胍类, SU 的基本结构为:


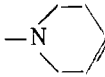

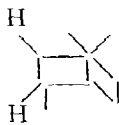


临床上常用的 SU 有第一代和第二代之分, 见表 1。本文将主要讨论第二代。

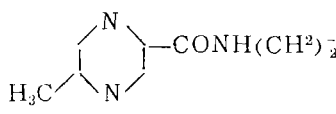

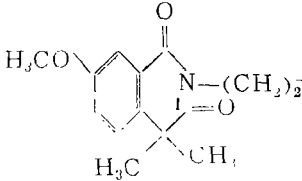

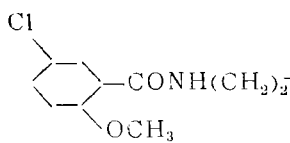

一般来说, 第二代 SU 降糖药作用强度都高于第一代, 若将甲磺丁脲的作用强度作为 1, 则格列本脲的作用强度就是它的 200 倍, 常用 SU 降糖药的相对作用强度见表 1^[1,2,3]。但是 SU 的相对作用强度与其疗效之间都不是完全相应的对应关系, 即作用强的不一定就比作用弱的更有效。

所有 SU 类与食物同服均吸收良好, 但是饭前 15—30min 服用效果最好, 给药后一般 2—4h 血液达峰值, 但个体之间差异很

表 1 第一代和第二代 SU 结构取代基和相对作用强度

	R ₁	R ₂	相对作用强度
第一代			
甲磺丁脲	CH ₃ —	—(CH ₂) ₃ CH ₃	1
醋磺己脲	CH ₃ CO—	— 	2.5
妥拉苏脲	CH ₃ —	— 	2.5
氯磺丙脲	Cl—	—(CH ₂) ₂ CH ₃	5
第二代			
格列齐特	CH ₃ —		20
格列波脲	CH ₃		40

续表

	R ₁	R ₂	相对作用强度
格列吡啶			100
格列喹酮			
格列本脲			200

大。所有 SU 类均与血浆白蛋白结合，但第一代是以离子形式，第二代是以非离子形式，故第一代更易被其他药物置换。SU 大部分在肝脏代谢，转化为无活性或活性较高的代谢物，代谢物由尿及粪便排泄，主要是尿，但格列喹酮例外，其 90% 以上的代谢物经胆汁排出。

SU 类降糖作用机理

1. 刺激胰岛细胞释放胰岛素，长期使用 SU 血浆胰岛素和 C 肽平行增加，表明胰岛素分泌增加；
2. 增强周围组织中胰岛素受体作用，SU 可加强胰岛素和胰岛素受体的亲和力；
3. 减少肝糖输出；
4. 影响胰高血糖素自 A 细胞和生长抑素 D 自白细胞释放。

也有人认为 SU 在治疗早期以促进胰岛素分泌为主，而经一段时间治疗后，其主要作用在于改善周围组织的胰岛素敏感性，此时内源性胰岛素分泌逐渐减少，而血糖仍控制在良好水平。

格列本脲(glibenclamide glyburide, 优降糖, 乙磺己脲)^[1,4] 本品是目前口服降糖药

中作用最强的，口服给药 15—30 min，血糖开始下降，90min 达高峰，作用时间可持续 16—24 h。在肝内代谢，由肝和肾各排出 50%。由于代谢产物仍有活性和降糖作用，因此低血糖反应较常发生。本品适用于轻、中型稳定性 NIDDM。甲磺丁脲无效者，用本品能获得较好疗效。可与胰岛素或双胍类降糖药合用。用法用量见表 4。

本品禁用于严重代偿失调性酸中毒，糖尿病性昏迷、严重肾功能不全者。

格列喹酮(gliquidone, 糖适平, 糖肾平, 喹磺环己酮)^[3,5,6,7] 本品为一亲 β - 细胞的 SU 类降糖药，通过刺激胰岛分泌内源性胰岛素而产生降糖作用。口服吸收完全，一般餐前给药。一次口服 30mg 后，2—3h 血药浓度达峰值。主要在肝脏代谢，90% 代谢物通过胆汁、粪便排泄。经肾排泄量不到 5%，是目前 SU 中唯一不受肾功影响的药物，故可用于肾功受损的患者。作用强度小于格列本脲，控制 DM 的疗效与格列本脲相当。作用温和，不良反应少，尤其很少发生低血糖反应，特别适用于单纯饮食治疗不能控制的中老年的 NIDDM，伴肾功不良的 NIDDM，

用其它口服糖尿病药物反复发生低血糖者, 仅需用小量药物控制餐后的高血糖者。用其它 SU 类降糖药疗效不佳者, 仍可试用格列喹酮。

禁忌症除肾功能不良可用外, 其他基本同格列本脲。

格列吡嗪(glipizide, 美吡嗪, 吡磺环己脲, 格列甲脲, 灭糖尿, 格列匹散得)^[3, 9, 10] 口服吸收完全, 给药后 1—3h 血药浓度达峰, $t_{1/2}$ 为 2—4h, 作用时间持续 10h。主要由肝脏代谢, 代谢物无活性, 经肾脏排泄, 24 h 排出药量的 97%。3 d 内全部排出, 长期服用不会产生蓄积作用, 因此较氯磺丙脲和格列本脲较少发生低血糖反应。与食物同服时, 延迟吸收时间约 40 min, 因此餐前 30min 服用最适宜。对新近诊断的未经治疗的 NIDDM, 70—80% 有较满意的效果。

格列吡嗪能增加糖尿病人胰岛素分泌能力, 但一般认为其降血糖的作用机制是加强胰岛素的外周作用, 增加胰岛素与受体的结合能力和组织对胰岛素的敏感性。临床使用表明本品能迅速降低餐后血糖, 但长期服用不提高空腹时的胰岛素水平, 而加强胰岛素分泌作用可持续至少 6h。有的患者服用单一剂量可有效地控制血糖达 24h。

胡氏等报道对治疗有效的病人格列吡嗪有可能改善组织供氧、血凝异常和脂代谢异常, 提示本品对糖尿病性血管病变可能有一定的防治作用。

对于曾用其它 SU 治疗者改用此药时, 要在停药 3 天复查血糖后再用, 从 5 mg 开始加大剂量, 直至获得理想的治疗效果, 最大日剂量不超过 30mg。

禁忌症同格列本脲。

格列齐特(gliclazide, 达美廉, diamicron, 甲磺双环脲, 甲磺吡脲, 克里克那隆)^[11, 12]

本品口服易从胃肠道吸收, 血药浓度高

峰出现于第 3—4h, $t_{1/2}$ 为 10—12h, 经肝脏代谢后大部分从肾脏排出, 仅 2% 为原型, 肾衰和老年人肾功能减退者半衰期延长。本品除了降血糖作用外, 还有抑制血小板凝集、粘附及增强纤维蛋白溶解而防治血凝与血栓形成的作用, 有利于治疗有视网膜病变、肾脏病变的糖尿病患者。

本品适用于确诊的 NIDDM, 肥胖型 NIDDM, 老年性 NIDDM 及伴心血管并发症的 NIDDM。不能用于糖尿病以外的诸如糖耐量异常、尿糖阳性、肾性糖尿及老年性糖代谢异常等。其他禁忌症同格列本脲。

格列波脲(glibornuride, 克糖尿, 克尿糖, 甲磺冰脲, 甲磺冰片脲, 格拉出尔)^[3] 本品可刺激肝脏 β -细胞分泌内源性胰岛素, 作用强度中等, 25mg 的疗效相当于 1000mg 的甲磺丁脲。同格列本脲相比, 本品口服吸收较好, 给药后 98% 迅速从胃肠道吸收, $t_{1/2}$ 为 8h, 主要在肝脏代谢, 代谢物主要由肾脏排泄, 适用于 40 岁以后起病的 NIDDM, 与苯乙双胍合用效果更好。

为便于比较, 特将 SU 类的药代动力学

表 2 磺酰脲类的药代动力学

药 物	$t_{1/2}$ (h)	作用时 间(h)	代谢 物 活性	排泄
甲磺丁脲	4—6	6—10	肝脏	无 尿
醋磺己脲	6—8	12—18	" 活性较 大	"
妥拉苏脲	7	16—24	" 弱降糖	"
				作用
氯磺丙脲	36	24—72	" 有降糖	"
				作用
格列齐特	10—12	24	" 无	"
格列吡嗪	2—4	16—24	" 无	"
格列波脲	8	24	" 无	"
格列喹酮	1.3—1.5	8	" 无	粪便
格列本脲	10—12	18—24	" 有较强 活性	50% 粪便 50%尿

特点总结于表2^[1,3,13]

第二代 SU 的不良反^[1,3]

胃肠道反应(1—3%)，有恶心、呕吐、胃灼热、便秘、金属味觉和胃肠胀气等。一般反应短暂，不需减量或停药。

变态反应 一般不常发生，包括皮肤反应(药疹、红斑和皮炎)、血液学反应(血细胞减少症、再障性贫血和肝功异常)。最近报导格列本脲可能诱发肝炎^[13]。

低血糖 为使用SU类的最常见并发症，其发生取决于药物的作用强度和作用时间，其中格列本脲和氯磺丙脲发生率最高，持续时间也较长，往往需要静滴葡萄糖。易诱发低血糖的危险因素有：>60岁，肾功损害，营养不良、合并用药等等。有人发现15%的低血糖是由合并用药引起的，许多药物本身就可导致低血糖如乙醇、水杨酸盐等，格列喹酮由于血浆半衰期短，作用时间相对较短，因此较少引起低血糖。

SU 的选择

约 1/3 的 NIDDM 开始用 SU 治疗时不能有效地控制血糖，故需适当地选择病人才能使治疗成功。一般来说，40 岁以后发病，糖尿病时间小于 5 年，体重为理想体重的 110—160%，以前未用胰岛素治疗或虽用过但剂量小于 40IU 的 NIDDM 患者，用 SU 类可满意地控制血糖。

除上述因素外，还要考虑诸如药物作用强度(表 1)、作用时间(表 2)、剂量范围^[1,3](表 3)、消除途径(表 2)、不良反应、与其它药物的相互作用、服用方便程度以及患者本

身的健康状况和年龄等。

表 3 磺酰脲类用法用量

药物	起始日剂量(mg)	平均日剂量(mg)	剂量范围(mg)	月给药次数
甲磺丁脲	500	1500	500—3000	2—3
醋磺已脲	250	1000	250—1500	2
妥拉苏脲	100	250	100—750	1—2
氯磺丙脲	100	250	100—500	1
格列齐特	40		40—320	1—2
格列吡嗪	2.5		2.5—40	1—2
格列波脲	12.5		12.5—100	1—2
格列吡酮	15		15—180	1—2
格列本脲	2.5	12.5	2.5—20	1—2

参考文献

1. John F.G. N Engl J Med, 1983, 321(18): 1237
2. 钟学礼等. 临床糖尿病学. 第 1 版. 上海科学技术出版社, 1989
3. 张建藩等. 进口医药商品手册. 第 1 版. 中国医药科技出版社, 1991
4. Lebovitz H. E. Am J Med, 1983, 75 (Suppl 5B):94
5. 郝伟等. 新药与临床, 1990, 9(3): 189
6. 刘大延等. 中华内分泌代谢杂志, 1990, 6(1): 17
7. 新药与市场, 1991, 8(1): 21
8. 陆菊明等. 中华内科杂志, 1988, 27(3)
9. 胡远峰等. 新药与临床, 1987, 6(4): 193
10. Shuman C. R. Am J Med, 1983, 75 (Suppl 5B):55
11. 刘兆平等. 中国临床药理学杂志, 1991, 7(3): 166
12. 潘长玉等. 中国内科杂志, 1983, 22: 426
13. Goldman J. M. Drugs Today, 1989, 25(10): 689

更正：本刊今年第一期“酒精计在水醇法中的应用”一文作者应为“刘垣升 李耀”，特此更正。

本刊编辑部