

文章编号：1672-3384（2004）-03-0001-04

口服降糖药选评

【作者】 王汝龙  
首都医科大学附属北京友谊医院 （北京 100050）  
【中图分类号】 R977.15  
【文献标识码】 B

糖尿病是以高血糖为其基本生化特征的慢性综合征。长期持续高血糖将导致广泛的微血管及大血管并发症，如失明、心脑血管病变、下肢坏疽及尿毒症等，严重危害人体健康，甚至危及生命。

糖尿病目前分为4型，其中以2型糖尿病（T2DM）较为多见，其发病机理是由于胰岛素抵抗（IR）和胰岛分泌缺陷。在控制饮食及适当运动的基础上合理应用口服降糖药对于治疗糖尿病具有非常重要的意义。目前治疗T2DM的药物主要选用口服降糖药和胰岛素。

近年来，由于口服降糖药作用机理的深入研究和临床治疗中更加注重控制餐后高血糖，以及更多地利用不同作用机理的降糖药物进行联合治疗，从而显著地改善了糖尿病病人的糖代谢紊乱，降低了低血糖等不良反应，提高了耐受性，并延缓了糖尿病并发症的发生。

口服降糖药的研究方向主要针对β细胞分泌功能降低及胰岛素敏感性下降。现有的口服降糖药按作用机理可分为3大类。按化学结构可分为5类。见图1及表1。

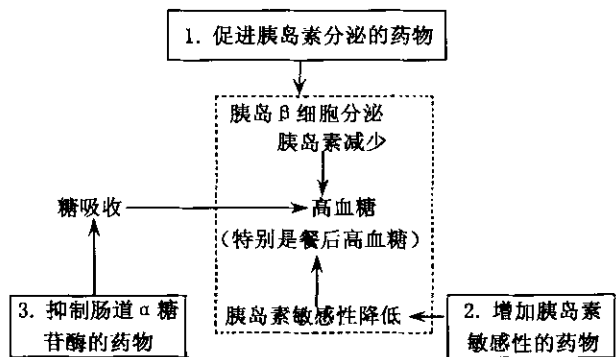


图1 口服降糖药的作用机理分类

表1 常用口服降糖药分类

作用机理	分 类	代表药物	商品名	英文名
促进胰岛素分泌的药物		格列本脲	优降糖	Glibenclamide
		格列吡嗪	美吡达, 瑞易宁 (CR)	Glipizide
	第二代磺脲类	格列齐特	达美康	Gliclazide
		格列喹酮	糖适平	Gliquidone
		格列美脲	亚莫利	Glimepiride
	格列奈类 (非磺脲类)	瑞格列奈	诺和龙	Repaglinide
		那格列奈	唐力	Nateglinide
增加胰岛素敏感性的药物	第二代双胍类	二甲双胍	格华止, 美迪康	Metformin
	第二代噻唑烷酮类	罗格列酮	文迪雅	Rosiglitazone
	格列酮类 (非双胍药物)	吡格列酮	艾丁	Pioglitazone
抑制肠道α糖苷酶的药物	假糖类	阿卡波糖	拜糖平	Acabose
	假单糖类	伏格列波糖	倍欣	Voglibose
		米格列醇	—	Miglitol

1 促进胰岛素分泌的药物

促进胰岛素分泌的药物包括磺酰脲类和格列奈类（非磺酰脲类）两类药物。它们都是与胰岛β细胞膜上的磺酰脲受体结合，从而使ATP敏感的钾通道关闭，使电压依赖性的钙通道开放，细胞内Ca<sup>2+</sup>升高，促使胰岛素分泌。

1.1 磺酰脲类药物

磺酰脲类药物主要刺激胰岛β细胞分泌胰岛素。同时尚有胰外效应，包括增加肝脏、肌肉、脂肪等对胰岛素的敏感性。磺酰脲类对大多数2型糖尿病有效，可使空腹及餐后血糖降低，糖化血红蛋白（HbA1c）下降。磺酰脲类的主要不良反应为低血糖，其次为过敏反应、消化道反应等。

磺酰脲类分为第一代和第二代，由于第一代的

甲苯磺丁脲和氯磺丙脲等半衰期长，属于长效磺酰脲类，低血糖等不良反应较多，且比较严重，基本上已被淘汰。所以临床上主要应用的是第二代药物，第二代常用的主要有 5 个品种，可以分为中效和短效两小类。①中效的磺酰脲类主要有格列本脲和格列齐特两种，其主要不良反应为低血糖，特别是在进餐延迟、剧烈体力活动或药物过量等情况下。与短效药物相比，发生率较高，且有时比较严重。②短效品种主要有格列吡嗪、格列喹酮和格列美脲三种。格列吡嗪吸收快且半衰期短（3h），所以低血糖不良反应发生较少且轻，格列吡嗪的控释剂型（瑞易宁）不良反应更少且轻；格列喹酮半衰期最短（1~2h）；格列美脲半衰期较短（5~8h）且与磺酰脲受体结合快，解离亦快，促分泌的时间短，所以后两者亦属短效类，其低血糖不良反应少而轻。所有的磺酰脲类药物都必须在餐前半小时服。格列吡嗪控释制剂（瑞易宁）亦可餐时服用。第二代磺酰脲类药物的药代动力学参数见表 2。

表 2 第二代磺酰脲类的药动学参数

	代表性药物	T <sub>1/2</sub> (h)	T <sub>max</sub>	肝代谢(%)
中效	格列本脲	12	2~5	50
	格列齐特	12	2~6	60~70
短效	格列美脲	5~8	2~3	100
	格列吡嗪	3	1~2	95
	格列喹酮	1.5	2~3	90

磺酰脲类的构效关系研究表明：①苯磺酰脲基上的氢用脂环取代，脂环要求具有一定的体积和亲脂从而使其吸收迅速。②在苯磺酰脲的对位引入 β-芳基乙酰胺乙基，活性增强，不良反应较低。第二代磺酰脲类中的格列吡嗪和格列美脲等更符合以上构效关系的规律。

1.2 格列奈类非磺酰脲药物

格列奈类（Glinides）非磺酰脲类药物的药理作用与磺酰脲相同，亦作用于 β 细胞膜上的磺酰脲受体，只是与磺酰脲受体的不同结合区相结合，其促进胰岛素分泌的作用较磺酰脲快而短，降低餐后血糖的作用亦快，无须餐前半小时服用，所以亦称

“餐时血糖调节剂”（膳食血糖调节剂），由于其与受体结合快，解离亦快，促胰岛分泌时间短，低血糖发生率低且轻。但凡属促进胰岛素分泌的药物都有低血糖的不良反应，只是在发生率和低血糖严重程度上有差别。由于格列奈类非磺酰脲类药物作用机理与磺酰脲类相同，所以不可联合应用。而促进胰岛素分泌的药物常与增加胰岛素敏感性的药和（或）延缓糖吸收的药物联合应用。

格列奈类非磺酰脲类药物按化学结构可分为两小类：①以那格列奈为代表的苯丙氨酸衍生物（氨基酸）；②以瑞格列奈为代表的氨甲酰甲基苯甲酸衍生物。它们的 U 型结构中都是含有酰胺基团和羧酸基团的酸性化合物。

2 增加胰岛素敏感性的药物

2 型糖尿病患者 80% 以上合并胰岛素抵抗综合征（IRS），IR 贯穿于 2 型糖尿病的全过程，针对胰岛素抵抗，增加胰岛素敏感性，改善 β 细胞功能，是预防和延缓 2 型糖尿病及其心血管并发症进程的关键。因此，增加胰岛素敏感性的药物在临床上占据了重要位置，使过去首选胰岛素促分泌药，向增加敏感性药物或胰岛素促分泌药与增加敏感性药物联合应用的方向转变。

增加胰岛素敏感性的药物包括二甲双胍和噻唑烷二酮类，它们都是加强胰岛素对周围细胞敏感性的药物。

2.1 二甲双胍（Metformin）

既往认为二甲双胍的降糖作用主要是增加糖无氧酵解和抑制肝糖异生、降低肝糖输出。近年来，大量研究更加强调二甲双胍的主要药理作用是增加周围组织对胰岛素的敏感性。

双胍类药物主要作用是增加组织对胰岛素的敏感性，增加胰岛素介导的葡萄糖利用，能降低 2 型糖尿病病人空腹及餐后血糖，亦可降低 HbA<sub>1c</sub>。双胍类对血糖正常的人无明显降血糖作用，一般不引起低血糖，双胍类适用于合理饮食血糖控制不满意的 2 型糖尿病病人，尤其是肥胖和伴高胰岛素血症者，能降低体重，与磺酰脲联合应用有协同作用。

由于乳酸中毒的不良反应,双胍类第一代的苯乙双胍已被淘汰,现在临床只有二甲双胍一个品种。后者虽然极少引起乳酸中毒的不良反应,但在应用中仍应注意。

## 2.2 噻唑烷二酮类药物

噻唑烷二酮类药物 (Thiazolidinediones, TZDs) 因其都具有格列酮词尾,亦称格列酮类 (Glitazones),属于胰岛素增敏剂 (Insulin Sensitizer),是一类新的增加胰岛素敏感性药物,能显著地改善 IR 及相关代谢紊乱,其作用机理是选择性地激活过氧化物酶体增殖因子激活的  $\gamma$  受体 (Peroxisome Proliferator Activated Receptor, PPAR $\gamma$ )。

激动 PPAR $\gamma$  的药物起始作用于脂肪组织,通过 PPAR $\gamma$  激活,诱导脂肪细胞分化,降低循环中的游离脂肪酸水平,从而提高了骨骼肌对胰岛素的敏感性。人体 80% 的葡萄糖是在骨骼肌中被利用的,因此骨骼肌内胰岛素敏感性的增加是 TZDs 改善葡萄糖体内平衡的最终效应, TZDs 激活 PPAR $\gamma$  作用机理的新发现,使口服降糖药取得了突破性进展。

第一代噻唑烷二酮类药物如西格列酮 (Ciglitazone) 和曲格列酮 (Troglitazone) 都由于肝毒性而被淘汰,目前应用的主要有罗格列酮和吡格列酮等第二代噻唑烷二酮类药物。

增加胰岛素敏感性药物与促进胰岛素分泌的药物联合应用可产生协同作用,因而两类增加胰岛素敏感性的药物亦可联合应用。

吡格列酮和罗格列酮具有相似的化学结构,它们都具有 5-取代苄基噻唑烷 2、4 二酮的基本结构,并且都在对位通过氧原子与乙基侧链连接,其差别是吡格列酮的氧乙基侧链上与 5'-乙基 2 吡啶相连,而罗格列酮的氧乙基侧链与苯甲胺相连。

## 3 延缓糖吸收的药物

抑制  $\alpha$  糖苷酶的药物主要是一些假糖类化合物,结构类似寡糖,它们与寡糖竞争  $\alpha$  糖苷酶,使寡糖在小肠上段不能分解为单糖,从而延缓葡萄糖和果糖在小肠上段的吸收,所以能有效地降低餐后高血糖,改善空腹血糖和 HbA<sub>1c</sub>。由于部分糖类延缓分

解,而到达结肠后在结肠酵解,因而产生气体并引起肠道渗透压变化,所以它们的主要不良反应是腹胀、肠鸣音亢进、排气增多,偶有腹泻、腹痛等消化道反应。抑制  $\alpha$  糖苷酶的药物主要适用于经饮食控制和体育锻炼血糖仍不能满意控制的 2 型糖尿病患者。本类药物可与促进胰岛素分泌的药物和增加胰岛素敏感性的药物联合应用。

目前临床上主要应用的是阿卡波糖和伏格列波糖,后者主要是选择作用于分解寡糖中的双糖的  $\alpha$  糖苷酶,是糖类水解的最后一个步骤。

现有假糖类  $\alpha$  糖苷酶抑制剂几乎不进入血液循环,绝大部分在肠道中水解后由粪便排出。

## 4 降糖药的临床选择

### 4.1 1 型糖尿病的药物选择

在胰岛素治疗的基础上,可选用二甲双胍、 $\alpha$  糖苷酶抑制剂或噻唑烷二酮类。但不用促进胰岛素分泌的药物。

### 4.2 2 型糖尿病的药物选择

2 型糖尿病肥胖者首选二甲双胍或 (和) 噻唑烷二酮类、 $\alpha$  糖苷酶抑制剂,后用促进胰岛素分泌的药物。非肥胖者则首选促进胰岛素分泌的药物或噻唑烷二酮类,联用  $\alpha$  糖苷酶抑制剂或二甲双胍。

### 4.3 2 型糖尿病的药物联用

英国糖尿病前瞻性研究 (UKPDS) 结果表明,单药治疗,以 HbA<sub>1c</sub>  $\leq 8\%$  为达标,3 年、6 年和 9 年达标分别为 50%、35% ~ 38% 和 16% ~ 21%,说明单药治疗效果差,控制率逐年降低,因此强调早期联合治疗。

临床联合应用药物的原则是联合应用不同作用机理的药物。具体到降糖药的联合应用,也应遵循这一原则,即联合应用胰岛素类、促进胰岛素分泌药物、增加胰岛素敏感性的药物以及  $\alpha$  糖苷酶抑制剂。增加胰岛素敏感性的药物,噻唑烷二酮类和二甲双胍类虽然都属于增加胰岛素敏感性的药物,但两类药物的作用机理不同,作用部位也有差别。前者主要促进以骨骼肌为主的外周组织摄取葡萄糖,而二甲双胍抑制以肝脏为主的葡萄糖输出,所以两

者合用可以加强降糖效果。

作用机理相同的药物不可联合应用，如磺脲类不与格列奈类药（餐时血糖调节剂）联合应用。

### 5 口服降糖药的不良反应及注意事项

5.1 促进胰岛素释放药物常见的不良反应主要是低血糖，其次是过敏和消化道反应。

5.2 二甲双胍常见不良反应主要是胃肠道反应，胃肠道功能异常者慎用。

5.3 噻唑烷二酮类：第一代噻唑烷二酮类药物常见的不良反应为肝功能异常，第二代药物尚未发现肝

毒性，但应密切注意，肝功能不全者禁用。

5.4  $\alpha$  糖苷酶抑制剂常见的不良反应为腹胀、排气等消化道不良反应，胃肠道功能异常者禁用。

5.5 肝、肾功能不全的病人可用胰岛素和糖苷酶抑制剂，轻度肝、肾功能不全的病人慎用促进胰岛素分泌的药物和二甲双胍类药物，重度肝、肾功能不全的病人则禁用。轻度和重度肝功不全者禁用噻唑烷二酮类，轻度肾功能不全者慎用，重度肾功能不全者禁用。

文章编号：1672-3384（2004）-03-0004-06

## 糖尿病血管并发症的循证防治

【作者】 纪立农

北京大学人民医院（北京 100044）

【中图分类号】 R511.7

【文献标识码】 B

糖尿病是一组由遗传与环境因素相互作用引起的临床综合征。其特征为胰岛素分泌或作用缺陷或两者的共同缺陷所导致的以高血糖为特征的临床综合征。在糖尿病的最主要类型中，1型糖尿病的主要病理生理特征为胰岛素绝对缺乏和高血糖，在严重胰岛素缺乏时还可出现脂质代谢紊乱。随着年龄的增长和糖尿病肾病的出现，1型糖尿病患者还可有高血压。2型糖尿病的病理生理特征除了高血糖以外，还往往伴随与血糖增高无明显因果关系的高血压、血脂异常和凝血功能的障碍。此外，近年来的研究发现，慢性的炎症状态也是2型糖尿病的重要病理生理改变。

糖尿病的高血糖如治疗不及时或治疗不当，患者可出现糖尿病的急性并发症如酮症酸中毒、高渗性昏迷甚至死亡。在胰岛素被发现之前，1型糖尿病患者在没有出现慢性并发症之前就死于糖尿病的

急性并发症。由于胰岛素的发现和其后陆续发明的降糖药物，糖尿病急性并发症的发生率大大降低，糖尿病的治疗史开始了一个新的篇章，糖尿病治疗的重点转向防治并发症、提高患者的生活质量和延长生命。

现代的降糖手段尚不能完全将血糖控制在正常范围之内，糖尿病还不能被根治。在糖尿病的急性并发症得到控制后，对能够长期存活的糖尿病患者的最大危害为长期的慢性高血糖及伴随的其他病理生理变化所导致的多种器官，特别是眼、肾脏、神经、心脏及血管的损伤，功能紊乱和功能衰竭。随着我国糖尿病患病率的迅速增长，糖尿病在我国已成为继肿瘤、心脑血管病之后威胁人们健康的第三大疾病。最近，对11个省级城市的卫生经济学调查显示，我国城市中与糖尿病相关的花费为188.2亿元人民币，占总卫生费用的4%，其中有并发症者