

文章编号: 1672-3384(2004)-04-0025-05

糖尿病药物治疗

【作者】 戴为信

北京协和医院 (北京 100730)

【中图分类号】 R587.1; R977.15

【文献标识码】 B

据世界卫生组织 1997 年报告,全世界明确诊断的糖尿病患者约 1.35 亿,到 2025 年将突破 3.0 亿,发展中国家发病率增长速度大大超过发达国家。1996 年我国糖尿病患病率为 3.21%,葡萄糖耐量减低发生率(IGT)为 4.72%,比 1980 年全国 13 省市调查患病率上升了约 5 倍。老年人糖尿病发生率更高,中国 60 岁以上老人糖尿病患病率为 11.3%~15%。

糖尿病发病机制为胰岛素分泌不足和(或)胰岛素抵抗,出现糖、脂肪和蛋白质代谢紊乱,导致心血管和神经病变,造成一系列威胁生命和健康的并发症。

糖尿病药物治疗分为两大类,即胰岛素和口服降糖药治疗。

1 胰岛素治疗

1.1 哪些病人适用胰岛素治疗

1.1.1 1 型糖尿病(胰岛素依赖型糖尿病)

1.1.2 妊娠糖尿病

1.1.3 2 型糖尿病在下列情况下:①糖尿病急性并发症(包括酮症酸中毒、高渗性昏迷);②糖尿病应激或消耗性疾病(包括发热、手术、创伤、结核、肿瘤等);③口服降糖药无效或效果不佳或有严重的药物反应;④发生严重的糖尿病并发症(包括糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病、糖尿病神经病变或糖尿病脚等);⑤明显消瘦的病人;⑥不能进食,需要静脉输液的病人。

1.2 胰岛素需要量

一个体重 75kg 的健康人,在基础状态下(非进食情况下)分泌胰岛素约 23U,在三餐饮食刺激下

共分泌 30U,所以每天分泌胰岛素大约为 53U。或者说,在生理性基础状态下,胰岛素分泌大约是 1U/h;在进食后高血糖刺激下,约 5U/h(包括基础状态的 1U)。

胰岛素完全缺乏的 1 型糖尿病患者,胰岛素用量应该是 0.7~0.8 U/(kg·d),如果机体存在胰岛素抵抗,胰岛素用量需要 >1.0 U/(kg·d)。由于个体的体重不同,进食量不同,活动量不同,对胰岛素反应不同,个体间所需胰岛素剂量差别较大,为了避免剂量过大引起低血糖,初始剂量一般偏于保守。初始剂量为 0.4U/kg 左右,3d 后根据用药治疗后血糖反应调整胰岛素剂量,每次加减 2~4 U。

1.3 胰岛素制剂的剂型

胰岛素剂型有多种,包括短效的常规胰岛素、中效的低精蛋白锌胰岛素和长效的鱼精蛋白锌胰岛素,还有混合胰岛素和新型的胰岛素(见表 1)。

表 1 几种胰岛素制剂的作用时间

种类	发生作用	高峰时间	持续时间	给药途径
	时间(h)	(h)	(h)	
短效 正规胰岛素(RI)	0.5~1	2~3	4~5	皮下 静脉
中效 低精蛋白锌胰岛素(NPH)	2~3	4~6	8~12	皮下
长效 鱼精蛋白锌胰岛素(PZI)	3~6	14~20	24~36	皮下

胰岛素应注射在皮下,多数在进餐前 15~30min 注射,个别病人也可延长到进餐前 1h 注射。

1.4 胰岛素用法

根据病人的具体情况从下述几种方法中选择。

1.4.1 短效胰岛素 对 1 型糖尿病或胰岛素缺乏明显的 2 型糖尿病病人,一般可选用每日 3 次或每日 4 次胰岛素注射方法,即将全天的胰岛素用量分成 3

份，早餐前略多一些，午餐前略少一些，晚餐前为全天剂量的 1/3 左右。对用每日 3 次注射法的病人，如果治疗后空腹血糖仍然控制不好，可以在睡前加用一次短效或中效胰岛素，但是需防止夜间出现低血糖，建议在睡前加用胰岛素时同时适当加餐。

1.4.2 中效胰岛素 对一些胰岛素缺乏不那么明显的糖尿病病人，也可以采用睡前一次注射或每天两次注射方法。①睡前中效或长效胰岛素注射：睡前注射中效或长效胰岛素，剂量为 $0.2U/(kg \cdot d)$ ，注射 3~5d 后根据早晨空腹血糖值调整睡前胰岛素剂量；②早餐前和睡前 2 次中效胰岛素注射：如果睡前一次中效或长效胰岛素注射后，早餐和午餐后血糖控制好，但是晚餐后血糖控制不好，可以在早餐前加用一次中效胰岛素。

1.4.3 混合胰岛素 由于每天多次注射胰岛素不方便，目前市场上出现了预混胰岛素制剂，如 30R（短效：中效 = 30 : 70）和 50R（短效：中效 = 50 : 50）的混合胰岛素。将全天胰岛素用量分为 3 份，早餐前注射全天量的 2/3 左右，晚餐前注射全天量的 1/3 左右，根据注射后血糖情况调整胰岛素用量。

由于短效胰岛素起效快，效果消失也快，刚开始胰岛素治疗时，多选用每日 3 次或每日 4 次短效胰岛素注射方法，当每天血糖控制满意时，再换用每日 2 次预混胰岛素方法。

1.4.4 静脉胰岛素 有些糖尿病病人不能进食或需要输液治疗或处于昏迷状态需要静脉输液治疗时，往往需要将胰岛素和葡萄糖混合在一个输液瓶。一般情况下，胰岛素和葡萄糖比例为 1 : 6，如果在应激情况下，适当增加比例到 1 : 4 至 1 : 2，并根据治疗后血糖下降速度和血糖值进行调整。

1.5 注射胰岛素时需注意的问题

在注射胰岛素时，需要注意几个问题：

1.5.1 胰岛素用量除了和体重有关外，还和患者对胰岛素的敏感性、活动量大小、应激和进食量有关。体重越大，敏感性越低、活动量越小、进食越多，则需要的胰岛素量越大；反之，胰岛素需要量越少。所以要求糖尿病病人生活规律，包括进食时间、进

食量和活动量有规律，如果进食减少或活动增多，则胰岛素剂量应相应减少；反之，剂量应增大。

1.5.2 注射胰岛素时，要告知病人防止出现低血糖，一旦出现心慌、出汗和饥饿情况时需立即进食，建议喝糖水或吃糖块，并及时减少胰岛素用量或增加进食。

1.5.3 联合口服药物和新型胰岛素制剂 对一些肥胖糖尿病病人或 2 型糖尿病病人，在注射胰岛素的同时，可以加服口服降糖药物，联合使用双胍类除了增加胰岛素敏感性，还有利于减少体重；联合 α 糖苷酶抑制剂可以减少胰岛素用量；联合噻唑烷二酮治疗可以增加胰岛素敏感性。

目前市场出现一些新的剂型，诺和锐（Aspart）为速效胰岛素类似物，胰岛素 β 链 28 位脯氨酸被天门冬氨酸取代，使可溶性人胰岛素六聚体倾向被降低了，皮下吸收更快，其作用高峰时间较普通人胰岛素明显缩短，最大浓度是普通人胰岛素的两倍，半衰期缩短，用药后达到最低血糖浓度的时间也缩短，夜间发生低血糖也减少。

Glargine 为长效重组 DNA 的人胰岛素类似物，与人胰岛素不同之处在于其 β 链的 C 端多了两个精氨酸， α 链 21 位的天冬氨酸被甘氨酸取代。Glargine 每天一次注射对血糖控制满意，适用于补充基础胰岛素的病人，用药后病人夜间较少发生低血糖，体重增加也少。

2 口服降糖药治疗

口服降糖药包括磺脲类、双胍类、 α 糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮和非磺脲类胰岛素促泌剂等 5 大类药物。

2.1 磺脲类药物

2.1.1 作用机制 主要作用是刺激胰岛素释放，但不刺激胰岛素合成，其作用机制可能为：①磺脲类药物与 β 细胞膜上的磺脲类药物受体结合后， β 细胞膜去极化，ATP 敏感的钾离子通道关闭，钙离子通道开启，钙离子内入，细胞内钙离子浓度升高，促使胰岛素释放，同时钙离子激活后的钾离子通道开启，钾离子外流，细胞膜复极；②增强胰岛 β 细

胞对刺激的敏感性；③外周作用：a 使肝糖原合成增加，分解减少。b 通过对靶细胞受体或受体后作用，使周围组织对胰岛素的敏感性增强。

2.1.2 磺脲类种类 第一代磺脲类于 20 世纪 60 年代始用于临床，包括甲磺丁脲（D860）和氯磺丙脲，由于剂量大，作用时间长，易发生低血糖，且一旦发生不易纠正，目前已被弃用。第二代药物在 20 世纪 60 年代末用于临床，包括格列本脲（优降糖）、格列齐特（达美康）、格列吡嗪（美吡达）、格列喹酮（糖适平）和格列美脲（亚莫利）。

第二代磺脲类降糖药的降糖机制基本相同，但各有千秋。格列本脲半衰期长，降糖作用强，一旦发生低血糖难以纠正，我们曾遇 1 例优降糖所致低血糖长达 62h 的患者。格列吡嗪作用缓和，一旦发生低血糖，恢复较快，对控制餐后高血糖效果较好。格列喹酮主要从胆道排泄，因此适用于肾功能不全的糖尿病患者，也适用于老年糖尿病患者。格列齐特有减少血小板聚集的作用，适用于那些合并冠心病或脑血管病的糖尿病患者。格列美脲为新一代产品，降糖作用强，与磺脲类受体结合后离解较快，因此很少导致低血糖，还可降低体重，临床应用较为安全有效。

磺脲类药物的作用机制是刺激胰岛素分泌，因此适用于有一定胰岛功能的糖尿病患者，主要是 2 型病人，尤其是那些发病时间较短的病人。磺脲类使血糖约下降 2.2 ~ 4.4 mmol/L。

2.1.3 磺脲类药物的副作用 磺脲类药物较为安全，严重副作用较少，副作用包括胃肠道反应、皮肤过敏反应、肝功能异常和低血糖，个别引起骨髓抑制。低血糖是较为严重的副作用，大多为用药不当引起。为避免低血糖反应，建议从小剂量开始，逐渐加量，不要超过最大推荐剂量。对老年病人、肾功能不全和进食差的病人，用降糖药物时尤需小心。降糖药物对胎儿有致畸作用，是妊娠糖尿病的绝对禁忌证。

有些病人经过降糖药物治疗后血糖有明显下降，但经过一段时间后（多数在 1 年以上）降糖效果逐

渐减弱，餐前血糖大于 11.1 mmol/L，餐后 2h 血糖大于 13.9 mmol/L，又找不到其他影响降糖效果的原因，这可能是药物继发失效的缘故，应及时加用其他降糖机制的药物或胰岛素治疗。

2.2 双胍类

2.2.1 双胍类作用机制 双胍类属强碱性药，在生理条件下，以带正电的阳离子形式存在，其强碱性侧链决定了分子的亲脂性，与细胞膜和线粒体膜有较强的亲和性。它改善糖耐量，却不增加胰岛素的分泌，不会引起低血糖。其作用机制为①抑制食欲及肠道对葡萄糖的吸收，静脉用药无此作用；②不刺激胰岛素分泌，但能增强胰岛素与受体结合；③促进细胞对葡萄糖的无氧酵解，抑制组织呼吸，促使乳酸生成；④抑制肝、肾糖原增生。

2.2.2 双胍类种类和副作用 主要药物为二甲双胍和苯乙双胍。苯乙双胍又名降糖灵，通过肝脏细胞色素 P 450 羟化作用，抑制线粒体内乳酸向葡萄糖转化，引起乳酸堆积导致乳酸酸中毒。我们在临床曾遇到多例，国外也有很多类似报道，很多国家早已停止生产和使用，由于其价格低廉，我们国家一些地区仍在应用，应该引起警惕。由于双胍类药物有抑制食欲的副作用，所以临床上往往利用其降糖作用和抑制食欲的副作用，尤其适用于那些肥胖型的糖尿病患者。二甲双胍的常用剂量是 0.25 ~ 0.5g，每日 3 次。降糖作用达 20% ~ 30%。常见的副作用为胃肠道反应，包括恶心、呕吐、食欲下降、腹痛、腹泻等。为避免胃肠道副作用，建议在餐中或餐后服药，从小剂量开始。二甲双胍引起乳酸酸中毒很少见。

2.3 葡萄糖苷酶抑制剂（Acarbose）

食物中的碳水化合物主要是淀粉，淀粉在唾液和胰淀粉酶作用下生成寡糖，寡糖在 α 葡萄糖苷酶作用下生成单糖后才被小肠吸收入血。在正常生理情况下，寡糖大部分在小肠上段被吸收，形成餐后血糖升高。 α 葡萄糖苷酶口服后在肠道抑制 α 葡萄糖苷酶，抑制小肠上段寡糖和单糖的吸收，未被吸收的寡糖和单糖在回肠被吸收，这样使血糖吸收变

得缓慢而平和，可有效地控制餐后高血糖。此药不吸收入血，有 50mg/片和 100mg/片两种规格，用法为每日 3 次。此药也可与双胍类合用治疗 1 型糖尿病。副作用为腹胀、肠鸣，偶有腹泻、腹痛。宜从小剂量开始，逐渐增加剂量，进餐时服用。目前国内上市的有阿卡波糖（拜糖苹），用量为 50 ~ 100mg，每日 3 次；还有伏格列波糖（倍欣），用法为 200 ~ 300mg，每日 3 次。

葡萄糖苷酶抑制剂抑制小肠寡糖分解和吸收，未被吸收的寡糖进入结肠发酵成短链脂肪酸、二氧化碳和 H₂，并生成甲烷，刺激结肠引起腹泻和胃肠胀气，多数病人在继续服药后这些不良反应会缓解或消失。单用葡萄糖苷酶抑制剂不会引起低血糖。

2.4 胰岛素增敏剂

噻唑烷二酮类衍生物（Thiozolidinediones - TZDs）是近年来发现的增加胰岛素敏感性的药物，所以也称为胰岛素增敏剂。

噻唑烷二酮类通过与细胞特异性受体——过氧化物酶增殖体激活受体（PPAR γ ）结合，调控葡萄糖和脂肪（如脂蛋白酯酶、GLUT-4 和乙酰辅酶 A 合成酶）等代谢有关酶和蛋白质的表达，导致脂肪细胞的分化和脂肪合成，从而阻断脂肪代谢与糖代谢的联系，促使骨骼肌对葡萄糖的利用和抑制肝糖原异生。药物还可改善脂质异常，升高高密度脂蛋白，降低低密度脂蛋白、总胆固醇和血浆游离脂肪酸。

目前上市的制剂包括曲格列酮、罗格列酮（文迪雅）和吡格列酮（艾汀）。使空腹血糖降低 2.5 mmol/L 或使 HbA_{1c} 降低 1.0%，药物发挥最大效应时间较长，需要 2 ~ 4 周。关于曲格列酮有 28 例死于严重肝毒性的报道，也不被临床应用。推荐剂量为罗格列酮 4 ~ 8mg/d，或吡格列酮 15 ~ 30mg/d。格列酮类药物可与双胍类药物合用，有叠加降糖效应。对磺脲类继发失效的患者，噻唑烷二酮类仍然有降血糖作用。与胰岛素合用，可减少胰岛素用量。噻唑烷二酮类衍生物对肝脏有毒性作用，服用中应监测肝功能。

2.5 非磺脲类胰岛素促泌剂

那格列奈是其代表性药物，选择性促进餐后胰岛素反应，不增加胰岛素水平，很少导致低血糖，是一种新型口服胰岛素分泌促进剂。苯丙酸衍生物为胰岛素促泌剂，是氨基酸的衍生物，降糖作用与磺脲类相似，也是抑制钾离子外流，使细胞膜去极化，开放钙离子通道，增加钙离子内流，促使胰岛素分泌。它与磺脲类不同之处为与受体结合位点不同，通过与细胞膜上的 ATP 敏感性 K⁺ 通道受体结合并将其关闭，使细胞去极化，钙通道开放，钙离子内流，刺激胰岛素分泌。药物不进入细胞，吸收和代谢迅速，可促使胰岛素快速释放，有效降低餐后血糖，因此被称为餐后降糖药，起效迅速，半衰期短，无需经常监测，老年患者、肾功能不全患者或轻度肝功能不全的患者使用无需调整剂量。

目前上市的药物有瑞格列奈（诺和龙）和那格列奈（唐力）。瑞格列奈用法为 0.5 ~ 2mg，每日 3 次，那格列奈用法为 30 ~ 180mg，每日 3 次。由于作用时间短，很少引起低血糖，同时起效快，进餐前即刻口服，不进餐不服药，非常方便。

2.6 口服降糖药的用法和影响药物

磺脲类药物最好在餐前半小时服用，这样使药物的作用高峰与餐后血糖高峰同步，使降糖效果达到最佳，同时可避免餐后 3 ~ 4h 的低血糖。拜糖苹应该嚼碎与第一口饭同服，空腹服药没有效果。双胍类药物有胃肠道副作用，常需在饭中或饭后服用。

临床在考虑药物治疗时，可以参考空腹血糖和餐后 2h 血糖值，①如果空腹血糖及餐后血糖均 < 11.1 mmol/L，说明病人胰岛素分泌能力不低于正常人的 50%，不易发生酮症，可先用单纯饮食疗法控制血糖；②如果病人的空腹血糖 < 11.1 mmol/L 而餐后血糖 > 11.1 mmol/L，可以单用双胍类或双胍类加磺脲类药物；③如果病人的空腹血糖和餐后血糖均 > 11.1 mmol/L，应立即使用两种或两种以上降糖药；④如果空腹血糖 > 16.7 mmol/L，说明患者胰岛素分泌能力严重缺乏，应立即使用胰岛素治疗。

某些因素和药物会影响降糖药物的效果，如大

量饮酒、使用解热镇痛药（保泰松、阿司匹林、氨基比林）、抗菌素（磺胺类、氯霉素、异烟肼）等。保泰松可置换与血浆蛋白结合的磺脲类药物，使作用时间缩短，作用增强，同时保泰松抑制羟磺环己脲从尿中排出，羟磺环己脲有降糖作用。酒精能够抑制糖原异生，尤其是空腹时饮酒抑制糖原异生作用更明显。阿司匹林抑制氯磺丙脲从尿中排出，而且直接刺激肌肉组织摄取葡萄糖。能够减弱降糖药物效果的药物，包括一些升糖激素（糖皮质激素、甲状腺素、肾上腺素、拟肾上腺素、生长激素、雌激素）、利尿降压药（呋塞米、噻嗪类）、中枢抑制剂（苯巴比妥类、苯妥英钠）和β受体阻滞剂等。噻嗪类利尿剂主要通过减少血钾，继之减少胰岛素分泌，诱使血糖升高；β受体阻滞剂致血糖升高作用机制尚不明了，可能和影响胰腺β细胞分泌功能，使之释放胰岛素减少有关。

2.7 糖尿病治疗的目标

糖尿病患者健康状况和血糖控制好坏有密切的关系，由于目前治疗糖尿病的药物疗效和检测水准大大提高，所以对糖尿病控制的要求也相应提高，

世界卫生组织提出了对糖尿病控制的要求（见表2）。

表2 糖尿病控制目标

	理想	良好	差
血糖 (mmol/L) 空腹	4.4 ~ 6.1	≤7	< 7
非空腹	4.4 ~ 8.0	≤10.0	> 10
HbA1c (%)	< 6.5	6.5 ~ 7.5	> 7.5
血压 (mmHg)	< 130/80	130/80 ~ 140/90	≥140/90
BMI* (kg/m ²) 男性	< 25	< 27	≥27
女性	< 24	< 26	≥26
TC* (mmol/L)	< 4.5	≥4.5	≥6.0
TG* (mmol/L)	< 1.5	< 2.2	≥2.2
HDL-C* (mmol/L)	> 1.1	1.1 ~ 0.9	< 0.9
LDL-C* (mmol/L)	< 3.0	2.5 ~ 4.0	> 4.0

此标准为2002年亚洲-太平洋地区2型糖尿病政策组制订；BMI：体质指数；TG*：甘油三酯；TC*：血浆总胆固醇；HDL-C*：高密度脂蛋白胆固醇；LDL-C*：低密度脂蛋白胆固醇

糖尿病病人常常合并肥胖、高脂血症、高血压等并发症，这些情况对糖尿病患者来说都是独立危险因素，对糖尿病的治疗不仅要控制血糖，还要控制血脂和血压等危险因子，才能保障患者的健康。

（上接第62页）

后排暗红色血便少量，BP降至50/30mmHg，HR130次/min，面色灰白，周身可见大量荨麻疹，考虑清开灵所致过敏性休克。即刻换液，吸氧，肌注肾上腺素1mg，小壶加入地塞米松10mg，0.9%生理盐水250mL+多巴胺60mg+阿拉明10mg，液速20~40滴/min。40min后BP升至110/60mmHg，HR90次/min，症状逐步缓解，皮疹渐渐消退，血压、心率平稳，升压药逐渐减量至停用。观察1d无不适，好转回家。

2 讨论

清开灵是一种中药制剂，具有清热解毒，化痰

通络，醒神开窍等功能。临床常用于肝炎、发热等疾病。此药过敏曾有报道，但导致过敏性休克实属少见。该患者磺胺过敏，静点清开灵后发生过敏性休克，给了我们一些警示：①使用某些说明书上未注明致敏的药也可发生过敏性休克，故在使用任何药物时都要做好抢救的准备，以便应对。②流感高发季节，发热患者较多，临床常用清开灵。鉴于此药可致过敏性休克，应严格掌握用药指征。对于过敏性体质的病人应慎用，以防不测。③治疗一般疾病还应本着能口服不肌注、能肌注不静点的原则，这样也可以减少意外的发生。