

# 磺脲类促泌药在 2 型糖尿病治疗中的地位和作用

【作者】 于冬妮 郭立新

卫生部北京医院内分泌科 (北京 100730)

【摘要】 磺脲类促泌药在 2 型糖尿病治疗中有着重要的地位, 目前被广泛的应用于 2 型糖尿病患者。其降糖机制主要是刺激胰岛素的分泌, 目前应用较多的是第二代药物, 与第一代药物相比, 第二代药物增强了降糖效果同时减少了不良反应的发生率。磺脲类促泌药的主要不良反应有低血糖、对心肌缺血预适应的影响及体重增加, 在使用过程中, 我们应严格掌握其适应证和禁忌证, 尤其是对老年患者, 更应该谨慎, 避免严重不良反应, 控制好血糖, 使糖尿病患者得到更多的获益。

【关键词】 磺脲类促泌药; 2 型糖尿病; 不良反应

【中图分类号】 R587.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384 (2011) -03-0024-04

2 型糖尿病的治疗是目前和今后相当长一段时期内所面临的严峻挑战, 不仅因为全球糖尿病的患病率逐年增高, 而且由于糖尿病的发病机制非常复杂, 需要更加个体化的治疗方案。磺脲类促泌药是一类重要的口服降糖药物, 已有 50 多年的发展历史, 它由于含有  $-SO_2-NH-CO-NH-$  基团而被命名。由于其价格低廉, 降糖作用显著, 不良反应较少, 而且有广泛的循证医学证据如 UKPDS 和 ADVANCE 的支持, 所以多个国内外的糖尿病治疗指南中都将磺脲类药物作为 2 型糖尿病的一线治疗药物, 广泛应用于 2 型糖尿病患者。

## 1 磺脲类药物的作用机制

磺脲类促泌药的降糖机制主要是刺激胰岛素

的分泌。磺脲类促泌药可结合胰岛 B 细胞的相应受体, 引起 ATP 敏感的钾离子通道关闭, 细胞膜去极化, 使电压敏感性的钙离子通道开放, 引起钙离子内流, 促进胰岛素的分泌。长期应用磺脲类药物可以增加大约 25% 的第 2 时相的胰岛素分泌<sup>[1]</sup>, 同时, 它也有很多胰腺外的作用, 它可以增加脂肪细胞和胰岛素的结合, 放大胰岛素的外周作用, 同时可以减少肝糖的输出<sup>[2]</sup>。磺脲类药物中的格列齐特, 除了具有降糖作用外, 还可以减少血小板的反应, 刺激血管内皮前列环素的合成, 增加纤溶作用, 改善血管内皮功能<sup>[3-4]</sup>。上述作用可能是格列齐特具有独特的氨基氮杂双环辛烷结构, 具有清除自由基的能力, 从而减少了氧化应激反应。

[6] 柴智明, 张正明, 芮景. 蛇毒抗高凝状态酶对人肝癌细胞及肝细胞作用的研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 13: 266-270.

[7] 张正明, 芮景, 柴智明. 蝮蛇毒抗高凝状态酶对小鼠肝癌抑制作用及 p53、c-myc 表达的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 12: 778-781.

[8] 柴智明, 陈永攀, 钱大青. 蛇毒抗高凝状态酶合用氟尿嘧啶对肝癌细胞、肝细胞作用的实验研究[J]. 实用肿瘤杂志, 2008, 23: 49-51.

[9] 柴智明, 芮景. AHCSE 对人肝癌细胞 BEL-7404 的抑瘤研究[J]. 皖南医学院学报, 2005, 24: 245-247.

[10] 陈冬云, 潘学兵, 吉兆宁. 皖南尖吻蝮蛇毒提取物体外抗肿瘤活性的实验研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2009, 14: 37-41.

[11] 怀建国, 芮景. 皖南尖吻蝮蛇毒抗凝蛋白组分的分离纯化及其急性毒性实验研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2009, 14: 274-278.

[12] 汪德明, 芮景. 蝮蛇毒抗凝蛋白组分对人结肠癌细胞株 SW480 凋亡的实验研究[J]. 实用肿瘤学杂志, 2009, 23: 406-410.

[13] 朱伟杰, 张正明, 许力, 等. 蛇毒抗高凝状态酶对小鼠骨髓造血系统的影响[J]. 皖南医学院学报, 2007, 26: 83-88.

2 磺脲类药物的分类

磺脲类促泌药目前分为两代:第一代药物包括氯磺苯脲、妥拉磺脲、醋磺己脲和甲苯磺丁脲;第二代药物包括格列本脲、格列齐特、格列喹酮、格列吡嗪、格列美脲。第二代药物的化学结构相似,在磺脲基团的各个末端有碳环,这使其药效大幅提高(比甲苯磺丁脲要高 100~200 倍)。第一代和第二代药物的降糖机制基本相似,都是刺激胰岛 B 细胞分泌胰岛素。第二代药物效力增强的机制目前并不完全清楚,可能与这些药物的胰外作用有关,即通过受体或受体后途径增加胰岛素的生物学作用。第二代药物与血浆白蛋白为非离子式结合,由于不被阴离子替换,所以药物之间的相互作用更少<sup>[5-6]</sup>。磺脲类促泌药的具体用法、剂量及药代动力学特点见表 1。

3 磺脲类药物的适应证和禁忌证

3.1 适应证

糖尿病的基本病理机制是由于胰岛素分泌不足和(或)胰岛素抵抗。有酮症倾向的 1 型糖尿病患者的胰岛 B 细胞功能丧失不能使用磺脲类促泌药,只能应用胰岛素治疗。基于同样的理由,迟发自身免疫成人型糖尿病(LADA)也不宜应用磺脲类促泌药。磺脲类促泌药仅能用于 2 型糖尿病的治疗。有研究报道 2 型糖尿病患者的胰岛功能在临床确诊前 15 年就已经开始减退,而且胰岛功能减退是血糖进行性升高的主要原因<sup>[7]</sup>。但是需要明确的是,对于肥胖的 2 型糖尿病患者,疾病早期

是以胰岛素抵抗为主,胰岛素分泌水平可能是正常或升高的,这时磺脲类促泌药并不作为首选。我国 2007 年版糖尿病治疗指南中明确指出,在控制饮食、运动的基础上,磺脲类促泌药可以作为正常体重的 2 型糖尿病患者的首选药物。对于超重和肥胖的 2 型糖尿病患者,在控制饮食、运动和体重,使用二甲双胍 3 个月血糖未达标者,可以联合使用磺脲类促泌药。磺脲类促泌药与二甲双胍联用,可以减少因胰岛素增多而引起体重增加的不良反应。UKPDS 的研究数据也证明了磺脲类促泌药和二甲双胍联合治疗的有效性和安全性<sup>[8]</sup>。除二甲双胍外,磺脲类促泌药还可以和阿卡波糖、罗格列酮等多种降糖药物联合使用。但是随着 2 型糖尿病疾病的进展,胰岛 B 细胞功能逐渐减丧失,磺脲类药物刺激胰岛素释放的作用也逐渐减弱。当残留的内源性胰岛素水平很低时,就需要使用外源性的胰岛素治疗了。

3.2 禁忌证

1 型糖尿病,有严重并发症或晚期 B 细胞功能很差的 2 型糖尿病患者,儿童糖尿病,孕妇,哺乳期妇女,大手术围手术期,全胰腺切除后,对磺脲类药物过敏或有严重不良反应者,严重肝肾功能损害者禁用磺脲类降糖药。

4 原发性失效和继发性失效

4.1 原发性失效

原发性失效是指糖尿病患者过去从未使用过磺脲类药物,应用足量的磺脲类药物 1 个月未见

表 1 磺脲类促泌药的剂量、用法及药动学<sup>[15]</sup>

药品名	英文名	每日剂量(mg)	每日次数	作用持续时间(h)	肾脏排泄率(%)
甲苯磺丁脲	tolbutamide	500~3000	2~3	6~10	100
醋磺己脲	acetohexamide	250~1500	2	12~18	100
妥拉磺脲	tolazamide	100~1000	1~2	16~24	100
氯磺苯脲	chlorpropamide	100~500	1	24~72	100
格列苯脲	glyburide	2.5~20	1~2	16~24	50
格列吡嗪	glipizide	2.5~40	1~2	12~16	85
格列美脲	glimepiride	1~8	1	24	60
格列齐特	gliclazide	80~320	1~2	10~20	60~70

明显的降糖效应。其发生率为 20% ~ 30%, 原因可能是缺乏饮食控制、严重的胰岛 B 细胞功能受损, 高血糖对 B 细胞的急性糖毒性作用。治疗可以在饮食控制的基础上使用胰岛素或其他口服药。

#### 4.2 继发性失效

继发性失效是指服用磺脲类药物初期能有效控制血糖, 使用一段时间后疗效逐渐下降, 不能有效地控制血糖, 直至无效, 年发生率约为 10%。引起继发性失效的原因很多, 除了饮食、运动控制欠佳和胰岛细胞分泌胰岛素功能下降外, 还与慢性高血糖毒性, 合用升高血糖的药物, 并发感染、外伤等疾病, 某些特殊类型的糖尿病如 LADA 和 MODY(青年发生的成年型糖尿病)等有关<sup>[9]</sup>。所以在应用磺脲类药物前就应该先排除 LADA 和 MODY 等特殊类型糖尿病。如果出现了继发性失效, 应该合用或换用其他口服降糖药物, 或使用胰岛素, 在治疗过程中需避免上述因素以减少继发性失效的发生。

### 5 磺脲类药物常见的不良反应

#### 5.1 低血糖

在糖尿病的治疗中, 是否应强化治疗一直是一个争议的焦点。近期的几个大型的临床观察研究的结论都显示强化降糖治疗可以减少微血管并发症、减少心脑血管终点事件的发生。同时也应注意到强化降糖治疗所伴随的低血糖事件发生率的增高及其危害。VADT 研究者在对其研究结果分析中发现: 严重低血糖是 VADT 研究中全因死亡、心血管死亡和心血管事件的重要危险因素。美国心脏病学会基金会(ACCF)/美国心脏病学会(ACC)/美国糖尿病学会(ADA)联合声明也指出, 一次严重的医源性低血糖或由此诱发的心血管事件可能会抵消一生将血糖维持在正常范围所带来的益处。

使用磺脲类药物时需关注的主要的不良反应是低血糖。UKPDS 研究的强化降糖组目标是使  $HbA_{1c} \leq 7.0\%$ , 在近 10 年的观察中发现, 强化降糖组的低血糖发生率比对照组高且有统计学意义 ( $P < 0.0001$ )。对照组低血糖事件的年发生率是

0.7%, 而使用氯磺丙脲、格列苯脲和胰岛素的发生率分别为 1.0%、1.4% 和 1.8%<sup>[10]</sup>。2008 年公布的以格列齐特为基础治疗药物的 ADVANCE 研究中其强化治疗组目标是  $HbA_{1c} \leq 6.5\%$ , 严重低血糖的发生率在强化治疗组也比标准治疗组要高 (2.7% 对 1.5%,  $P < 0.001$ )<sup>[11]</sup>。英国一项在对 719 个中心 33 243 例使用不同磺脲类药物(包括格列苯脲、格列齐特、氯磺丙脲、格列吡嗪、甲苯磺丁脲)的患者中低血糖的发生率调查得出的结论是, 使用磺脲类药物发生低血糖的年风险率是 1.8%, 其中格列苯脲的发生低血糖的风险比其他的磺脲类药物高<sup>[12]</sup>。不同磺脲类药物发生低血糖的风险不同, 可能与药物作用的持续时间、服用剂量及降糖效力有关。同时, 低血糖还多见于老年患者(尤其是 >65 岁的患者)、同时合用其他口服降糖药物及使用长效磺脲类制剂者。使用磺脲类药物时, 应考虑到此类药物可能引起的低血糖, 并严格把握药物的适应证, 以减少低血糖的发生。

#### 5.2 对心脏的影响

在生理情况下, 因为心肌细胞内 ATP 水平很高, 所以对 ATP 敏感的  $K_{ATP}$  通道保持关闭。当心肌缺血时, 细胞内的 ATP 水平下降, 导致了  $K_{ATP}$  通道开放, 加快心肌细胞的复极化, 减少  $Ca^{2+}$  内流, 也可以增加  $Na^+$  与  $Ca^{2+}$  交换而增加  $Ca^{2+}$  的排出, 从而减轻  $Ca^{2+}$  超负荷对心肌造成的损害, 保护心肌细胞, 这个过程称为心肌的缺血预适应机制。ATP 敏感的钾离子通道通常有共同的 Kir6.2 亚单位, 不同组织的  $K_{ATP}$  的 SUR 亚单位不同。胰腺 B 细胞的  $K_{ATP}$  由 Kir6.2 与 SUR1 组成, 而心肌的  $K_{ATP}$  由 Kir6.2 与 SUR2A 组成, 血管平滑肌的  $K_{ATP}$  由 Kir6.2 与 SUR2B 组成。磺脲类药物不仅作用于胰腺 ATP 敏感的钾离子通道, 也可以作用于心肌 ATP 敏感的钾离子通道。磺脲类药物与心肌上 Kir6.2/SUR2A 受体结合时, 使  $K_{ATP}$  通道关闭, 影响了心肌的缺血预适应机制, 这对缺血时心肌的自我保护是不利的<sup>[13]</sup>。不同的磺脲类药物对磺脲类药物受体(sulfonylurea receptor, SUR)的亲和力不同。格列

苯脲与胰腺 B 细胞和心肌  $K_{ATP}$  通道都有很高的亲和力和,且不容易与受体解离。甲苯磺丁脲和格列齐特对胰腺的 Kir6.2/SUR1 受体亲和力高,而对心肌的 Kir6.2/SUR2A 受体亲和力低,并且此类药物与受体的结合是快速可逆的。新一代的磺脲类药物格列美脲对 SUR 受体的选择性也很高<sup>[14]</sup>。对有缺血性心脏病的 2 型糖尿病患者,应慎重选择磺脲类药物,如必须使用,尽量选用对胰腺 B 细胞的  $K_{ATP}$  通道有高度选择性的磺脲类药物。

### 5.3 体重增加

部分治疗方案中糖尿病患者血糖得到良好控制后,体重会有一定程度的增加,多见于使用胰岛素、噻唑烷二酮类药物和磺脲类药物的患者。在 UKPDS 随访 10 年的观察中,使用格列苯脲的患者平均体重增加了 1.7kg,使用甲苯磺丁脲的患者平均体重增加了 2.6kg。同时 UKPDS 研究也显示血糖控制后,患者体重虽略有增加,但患者所获得的益处更大<sup>[10]</sup>。有研究结果显示磺脲类药物中的格列吡嗪控释片、格列齐特和格列美脲对体重影响较小。磺脲类药物所致的体重增加在一定程度上能够通过限制饮食、适量运动、服用药物等方式得到控制。

除上述不良反应外,应用磺脲类药物还可能出现皮疹、皮肤瘙痒等皮肤过敏反应,上腹不适、食欲减退等消化系统反应,偶有肝功能损害、胆汁淤积性黄疸。第一代药物的不良反应较多,如氯磺丙脲有只能通过肾脏排泄,水潴留和酒精样潮红的缺点。目前第一代药物已较少使用。新二代的磺脲类药物的不良反应发生率较低。

虽然不断有新的降糖药物出现,但是目前磺脲类药物在 2 型糖尿病的治疗中仍具有重要的地位,是 2 型糖尿病治疗的基本药物之一。磺脲类降糖药的历史悠久,使用人群广泛,降糖效果明显,而且在这个大家族中,不断有新的成员出现,这些新出现成员更是增强了磺脲类药物的降糖效力,减少了不良反应,为糖尿病的治疗提供了更多更好的选择。在使用此类药物时,应严格把握适应证,老年

患者应从小剂量开始使用,避免严重不良反应,控制好血糖,使糖尿病患者得到更多的获益。

### 【参考文献】

- [1] Grodsky GM, Epstein GH, Fanska R, et al. Pancreatic action of the sulfonylureas[J]. Fed Proc, 1977, 36: 2714-2719.
- [2] Kolterman OG. Longitudinal evaluation of the effects of sulfonylurea therapy in subjects with type II diabetes mellitus[J]. Am J Med, 1985, 79: 23-33.
- [3] Renier G, Mamputu J. C., Serri O. Benefits of gliclazide in the atherosclerotic process; decrease in monocyte adhesion to endothelial cells[J]. Metabolism, 2003, 8: S13-S18.
- [4] Jennings PE. Vascular benefits of gliclazide beyond glycemic control[J]. Metabolism, 2000, 10: S17-S20.
- [5] Skillman TG, Feldman JM. The pharmacology of sulfonylureas[J]. Am J Med, 1981, 70: 361-372.
- [6] Brown KF, Crooks MJ. Displacement of tolbutamide, glibenclamide and chlorpropamide from serum albumin by anionic drugs[J]. Biochem Pharmacol, 1976, 25: 1175-1178.
- [7] U. K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes; a progressive disease. U. K. Prospective Diabetes Study Group[J]. Diabetes, 1995, 44: 1249-1258.
- [8] Effect of intensive blood - glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group[J]. Lancet, 1998, 352: 854-865.
- [9] Kanno H, Sakura H. Primary and secondary failure of sulphonylureas[J]. Nippon Rinsho, 2002, 60: S719-S723.
- [10] Intensive blood - glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group[J]. Lancet, 1998, 352: 837-853.
- [11] ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2008, 358: 2560-2572.
- [12] van Staa T, Abenhaim L, Monette J. Rates of hypoglycemia in users of sulfonylureas[J]. J Clin Epidemiol, 1997, 50: 735-741.
- [13] Brady P. A., Terzic A. The sulfonylurea controversy; more questions from the heart[J]. J Am Coll Cardiol, 1998, 31: 950-956.
- [14] Ashcroft FM, Gribble FM. Tissue - specific effects of sulfonylureas; lessons from studies of cloned  $K(ATP)$  channels[J]. J Diabetes Complications, 2000, 14: 192-196.
- [15] Zimmerman B R. Sulfonylureas[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 1997, 26: 511-522.