

糖尿病的药物治疗

糖尿病是因胰岛素的绝对或相对不足引起广泛代谢紊乱的慢性疾病。由于发病年龄、病情轻重，有无合并症和并发症等情况的差别，治疗方案不可能是一样的。对于糖尿病患者治疗首先应使病人树立正确对待疾病的态度，懂得疾病的规律和治疗的规律，正确掌握某些检验和治疗技术（如糖尿测定，注射胰岛素等）。治疗方案应包括饮食调节、生活制度（包括适当的体力劳动和锻炼），药物选择、制剂选择、和剂量调整。因此药物治疗仅是糖尿病治疗方案中的一个组成部分。同时在患病和治疗的长期过程中，可能出现病情的改变，出现急性或慢性合并症和并发症等情况，还必需及时地调整治疗方案。

治疗糖尿病的西药有两种，一是注射用药，即胰岛素，另一是口服降糖药，有磺酰脲类和双胍两类。下面就这三类药物的制剂、作用、适应症、毒性副作用等作一简略介绍。

（一）胰岛素 (Insulin)

胰岛素治疗为一替代疗法，以补充内源性胰岛素的不足。因胰岛素的化学成分为多肽，在胃肠道内为消化酶所分解而失去代谢活性，所以只能作注射用。

一、制剂类型

普通胰岛素（短效）皮下注射后吸收快，作用时限短暂，除用于急救外，对于一般糖尿病患者，需要每次餐前注射，使用不方便，而且不能完全适应生理需要。为减慢吸收速度延长作用时间，有“中效”和“长效”胰岛素制剂、目前短效制剂有普通胰岛素（RI）、锌结晶胰岛素（CZI）、半结晶胰岛素

液 (Semi-Lente) 三种, 中效制剂有球旦白胰岛素 (GZI), 低精旦白胰岛素 (NPH) 和特忒胰岛素锌悬液 (Lente) 三种, 长效制剂有精旦白胰岛素 (PZI) 和特忒胰岛素锌悬液 (Ultralente) 各种胰岛素制剂的主要成分和作用时间见下表:

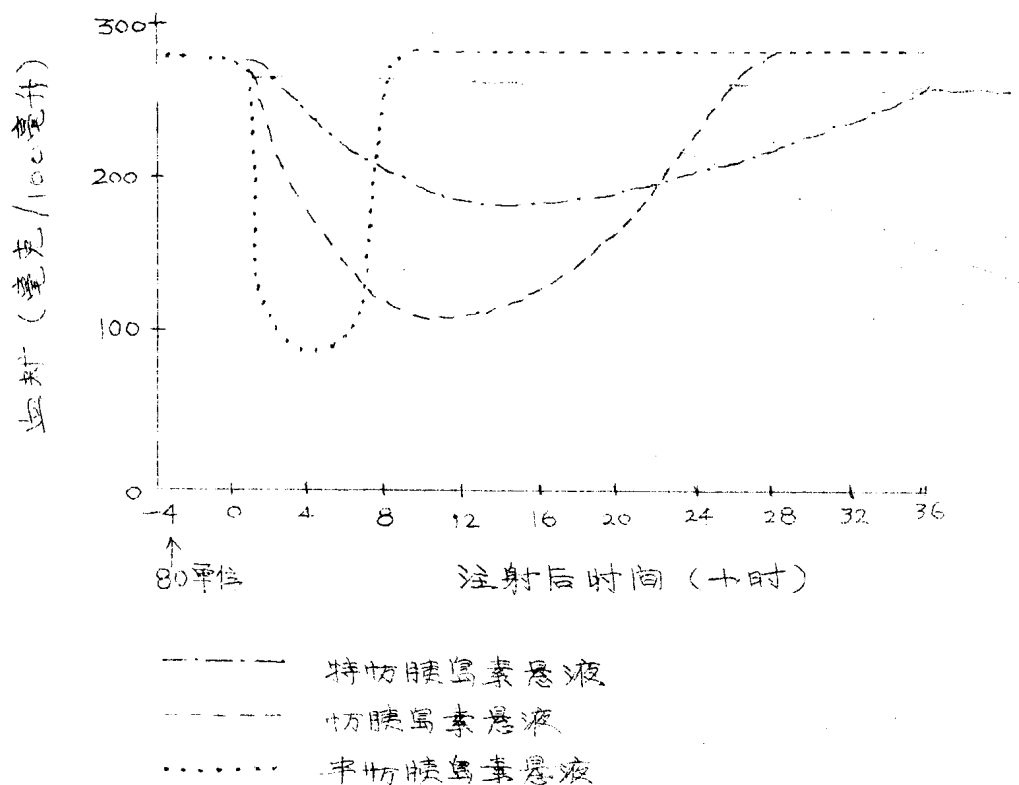
类别	类型	缓冲液	PH	锌		注射后作用时间			
				毫克/100U	毫克/100U	途径	开始作用 (小时)	最大作用 (小时)	持续作用 (小时)
短效	正规 (普通)	—	—	—	—	皮下静注	1/2-1 即刻	2-4 1/2	6-8 2
	结晶锌	—	2.5-3.5	0.01~0.04	—	皮下静注	1/2-1 即刻	4-6 1/2	6-8 2
	丰忒	醋酸盐	7.1-7.5	0.2 0.25	—	皮下	即刻	4-6	12-16
中效	球旦白锌	—	3.4-3.8	0.25 0.35	—	皮下	2-4	6-10	12-18
	特忒	醋酸盐	7.1-7.5	0.2 0.25	—	皮下		8-12	18-24
	低精旦白锌	磷酸盐	7.1-7.4	0.01 0.04	0.4	皮下	3-4	8-12	18-24
长效	精旦白锌	磷酸盐	7.1-7.4	0.2 0.25	1.25	皮下	3-4	14-20	24-36
	特忒	醋酸盐	7.1-7.4	0.2 0.25	—	皮下		16-18	30-36

目前的制剂多从牛和猪的胰腺提取胰岛素。1 国际单位 (IU) 胰岛素为能使 2 公斤体重禁食正常白兔的血糖于注射后 5 小时内降低到油滴水平 (约 45 毫克/100 毫升) 的胰岛素量。

二、临床药理

各种胰岛素制剂应保存在普通冰箱内($0^{\circ}\sim 12^{\circ}\text{C}$)，其生理活性可保持两年。在室温中约可保持一个月。在各种制剂中仅短效制剂可供静脉注射用。其他制剂均不可作静注用。静注短效胰岛素在循环血液中的半衰期为5~7.5分钟，肌肉注射半衰期约为2小时，皮下注射半衰期约为4小时。因胰岛素在体内没有储存，为胰岛素分解酶—抗胰岛素分解酶系统所分解，其半衰期和持续作用时间的长短主要决定于吸收速率。对于糖尿病患者的急救一般不用胰岛素作静脉滴注，因胰岛素将吸附于玻璃或塑料瓶和管壁，其吸附量可能达到50%。为解除吸附可在输液中加入人血浆白蛋白，使胰岛素与血浆白蛋白结合从而避免吸附。当然这种方法在目前是不实际的。

对于一般糖尿病患者的治疗，均皮下注射胰岛素。现将短效、中效、长效胰岛素降低血糖作用的形式示意于下图：



中效制剂比较适应正常生理需要、每天皮下注射一次常可达到治疗控制目的。

糖尿病患者对胰岛素的生理效应不尽相同，甚至有相当大的差异。一般来说青少年患者对胰岛素较敏感，血糖下降较快，波动较大，较多出现低血糖反应。成年发病特别是超体重肥胖患者，对胰岛素较不敏感，也较少出现低血糖反应，每天需要量甚至超过正常人胰岛素分泌量（约30~50单位/天）。肾上腺皮质激素、生长激素、雌激素等均对胰岛素的外周作用有对抗作用、感染、特别是急性化脓性感染、酸中毒如酮症酸中毒，某些生理状态如肥胖、某些病理生理状态如慢性肝肺和肾脏疾患均对抗胰岛素的外周作用。但个别晚期肝硬化患者可能对胰岛素的敏感性增强。

正常人及糖尿病患者反复多次接受胰岛素注射后，在其循环血液中均可发现胰岛素抗体（与胰岛素结合的γ球蛋白）。但在临床上都很少出现对胰岛素的耐药性，虽经多年治疗，胰岛素需要量没有明显增加。如每天需要量超过200单位，则表示病人对胰岛素产生耐药性，应给予激素（如强的松40~60毫克/天）治疗，虽然激素对抗胰岛素的外周作用，但降低血中胰岛素抗体水平和降低抗体与胰岛素的结合，从而减少胰岛素需要量，并可克服耐药性状态。

少数糖尿病患者可能对胰岛素过敏，但严重过敏反应如过敏性休克却很少见。虽然牛、猪或其他动物胰岛素的化学结构与人类胰岛素的结构有所不同，也属于异性蛋白，但一般认为致敏原大都并非胰岛素本身，而是制剂中的杂质。一般胰岛素制剂的纯度为95%，其余5%含有胰岛素聚合物、前胰岛素及其中间产物和降解产物。

三、适应症

对于糖尿病的合併症——酮症酸中毒、高渗性（非酮性）糖尿病昏迷、乳酸酸中毒，胰岛素治疗是必需的而且是关键性的，对于重症酮症酸中毒往往又首先静脉注射短效胰岛素50~100

单位、密切观察病情——意识状态，呼吸，心率，血压等变化。一小时后宜复查血糖和血酮，可用半定量法快速测定血酮。如血糖，血酮水平没有降低甚至升高，宜再次静注胰岛素，剂量可加倍。如血糖、血酮水平已降低，应减少胰岛素剂量，一两次静注后转为皮下注射。治疗糖尿病酮症酸中毒的目的在于迅速纠正严重的广泛代谢紊乱，恢复正常的体液平衡，酸碱平衡和电解质平衡。既要防止胰岛素剂量不足（这是主要的），以致不能迅速纠正代谢紊乱，也要防止胰岛素剂量过大，以致出现低血糖昏迷。至于血糖本身可以允许在较高水平（如200~300毫克/100毫升）。静注的大量胰岛素，估计相当部分被体内胰岛素分解酶——抗胰岛素分解酶系统（主要存在于肝、肾、肌肉）所破坏而没有起到其生理作用，静脉滴注的方法因胰岛素吸附作用而不实际，因此有人对糖尿病酮症酸中毒而未出现休克的患者，给予小剂量胰岛素肌肉注射治疗，（如已出现休克者剂量仍静注），首剂量10~20单位，以后每小时肌注5~10单位，直至血糖降低到150~300毫克/100毫升，改为胰岛素皮下注射。在一组14例酮症酸中毒中，治疗前患者神志昏迷到昏迷者11例，治疗前患者血糖平均值为 637 ± 60 毫克/100毫升，经上述方案治疗后，平均每小时血糖下降达92毫克/100毫升，得到满意的治疗效果。但是小剂量胰岛素肌注治疗酮症酸中毒的临床经验不多，还不是一个成熟的治疗方法。

糖尿病患者出现急性并发症，如脑血管意外，急性心肌梗塞、感染，特别是急性化脓性感染，或需要进行手术，尤其是在全身麻醉下进行大手术，均应使用或改用胰岛素治疗。如患者不能正常进食，可采用每六小时皮下注射短效胰岛素，按摄入热量和尿糖量调节胰岛素剂量。此时治疗的要求是尽可能减少代谢紊乱，保持正常的体液平衡，酸碱平衡，和电解质平衡，不出现酮症，安全地渡过急性期。以后再调整治疗方案。

没有急性并发症的糖尿病患者，病情轻重差别很大，其中重症患者，口服降糖药治疗失败者，及伴有慢性肝脑肾胰四脏性病患者，均宜用胰岛素治疗，如一患者在妊娠期也宜用胰岛素治疗，重症患者表现为糖尿病的症状（多饮，多食，多尿等）

较明显，身体消瘦较多，较易出现酮症，尿糖较多，空腹血糖水平较高。这个类型患者的胰岛β细胞功能已基本或全部丧失，内源性胰岛素绝对不足。大多数青少年发病及少数成年发病者属于这个类型。用中效胰岛素较好，每天早晨注射一次，以小剂量开始，（也可以从治疗前血糖水平折算胰岛素需要量：

$$\text{胰岛素需要量(单位)} = \frac{\text{血糖(毫克/100毫升)} - 100}{100}$$

$$\times \text{体重(公斤)} \times 60/100 \times 1/2$$

从一丰剂量开始），以尿糖测定或血糖测定为指标，每2-3天调整剂量一次，并与饮食调整相结合，直至控制满意为止。少数患者可能还需要于早或午或睡前加注一次短效胰岛素，也可以与口服降糖药联合使用。

糖尿病治疗控制的低标准是消除糖尿病症状，保持适当的体重和劳动力，尿糖一般不超过十。高标准要求是在上述基础上争取达到生化指标（空腹血糖及饭后血糖）正常。严格控制糖尿病的意图是为了降低糖尿病合并症（主要是血管退行性病变）的发病率，因对急性合并症防治的进展，动脉硬化症已是对糖尿病患者的主妥威胁。但在这一方面，高标准严格控制糖尿病是否有肯定的优越性，还存在不同意见。

四、副作用

胰岛素剂量过大，饮食不配合，尤其是对胰岛素敏感的患者可导致低血糖反应。较多见于注射长效制剂者。

过敏反应并不多见。通常为局部过敏反应，在注射部位感觉痒痒，随后出现荨麻疹样皮疹。全身性荨麻疹少见，发作时可伴有嗜睡、呕吐、腹泻等症状。血管神经性水肿和血清病更为少见。个别病例可能出现过敏性紫癜或过敏性休克，治疗措施包括肾上腺皮质激素、抗过敏药物，脱敏疗法和激素治疗，并考虑是否需停用胰岛素治疗。

少见的局部反应还有局部皮下脂肪增生或萎缩，出现

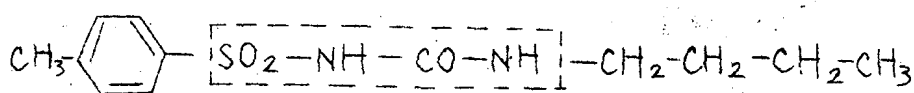
于注射部位，可能因多次注射于同一部位而没有输控。这种局部反应通常是可逆的。

个别糖尿病患者于胰岛素治疗后可能出现暂时的轻度水肿和浮肿，一般不影响治疗的继续进行，必要时可临时使用利尿剂。

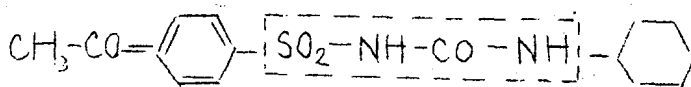
(二) 口服降糖药——磺脲类

较早用于临床的口服降糖药是甲磺丁脲 (D860)，因其作用时间较短(相当于短效制剂)，以后陆续有一些相当于中效(如 Aceto-hexamide)和长效(如氯磺丙脲)的合成制剂。较近的制剂有优降糖 (Glibenclamide)，其作用时间相当于中效。

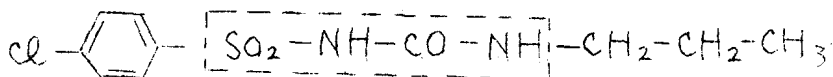
一、化学结构和临床药理



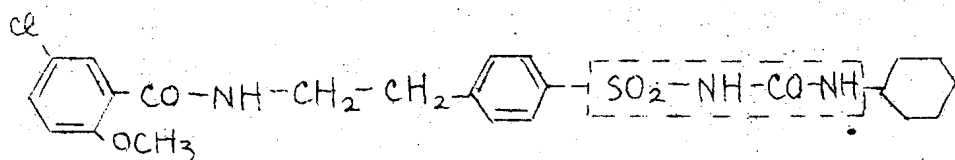
甲磺丁脲 (Tolbutamide)



Acetohexamide



氯磺丙脲 (Chlorpropamide)



优降新

其中共同的有效结构为 $\text{SO}_2\text{---NH---CO---NH}$ 。

	甲磺丁脲	Acetohexamide	氯磺丙脲
一般剂量克/天	1.5	0.75	0.25
剂量范围克/天	0.5~3.0	0.25~1.25	0.1~0.5
每次服药次数	2-3	1-2	1
血液浓度高峰(小时)	3-5	2-4	2-4
生物半衰期(小时)	5.6	4.7~5.3	3.5
代谢半衰期(小时)	4.7	6-8	*
开始作用(小时)	2-4	1-2	4
作用高峰(小时)	4-6	3	10
作用时间(小时)	6-10	10-16	40-72

* 服药3~5天后血液浓度达到恒定水平。

Acetohexamide 的生物半衰期仅为 1.3 小时，但其主要代谢产物 Hydroxyhexamide 具有更强的降血糖作用（约 2.5 倍），其生物半衰期为 4.6 小时，因此与其代谢产物联合的生物半衰期为 4.7~5.3 小时。

口服优降糖 5 毫克 2~4 小时后血浆浓度达到高峰，约 3 小时后血浆浓度降低一半，其作用时间相当于中效制剂，一般剂量为每天 2.5~7.5 毫克，最大剂量每天 15 毫克，每天服药 1~2 次。

二、作用机理

磺脲类药物主要作用于胰腺，主要作用是直接刺激 β 细胞释放胰岛素。在组织学上可以观察到 β 细胞内的分泌颗粒向细胞外周移动和积出。对于胰岛素的合成大概没有影响。药物的胰腺以外的作用尚难肯定，至少不是主要的。因此磺脲类药物治疗糖尿病是否有效，决定于患者尚保留多少有功能的 β 细胞组织。如果有功能的 β 细胞组织已基本丧失，胰岛素绝对缺乏（例如大多数青少年发病患者），这类药物就没有或仅有微弱降血糖作用，而不能达到治疗控制的目的，也有部分患者开始治疗阶段有效，但经过一段时间（如 6~12 个月）后， β 细胞功能进一步衰竭，终于导致治疗失败，临床上称为继发治疗失败。

三、适应症

由于磺脲类药物降血糖作用依赖于存在相当数量的有功能的胰岛 β 细胞组织（30% 以上），虽然大多数青少年发病和重症成年发病的糖尿病患者，有急性合并症和需要进行手术特别是在全身麻醉下进行大手术的糖尿病患者，均不应用。一般认为妊娠期的妇女患者也不宜用口服降糖药治疗。

磺脲类治疗的主要适应症是轻症和轻度成年发病的糖尿病患者。他们具有相对的胰岛素不足，临床症状较轻，消瘦不

多、没有酮症酸中毒病史，如过去使用胰岛素治疗，每天的剂量在40单位以下，并且没有急性合併症。治疗的实际效果还是通过实践的验证。

通常以使用中效制剂较好，每天服药1-2次。从十剂量开始，用尿糖佐以血糖测定为指标，同时密切观察药物的毒性付作用，每2-4天增加剂量一次，但最大剂量不要超过剂量范围因更大剂量不一定能增强疗效，同时毒性付作用的发生率明显增加，在治疗期间不能饮酒。

如病例选择适宜，多数患者可以得到满意的疗效。对于少数疗效不佳者可联合使用双胍类药物或联合使用胰岛素或改用胰岛素治疗。

四、毒性付作用

磺脲类药物毒性付作用的总发生率约不到10%，它不能导致低血糖反应，这种情况较多见于使用长剂制剂者，并且低血糖反应可能持续一个较长时间。

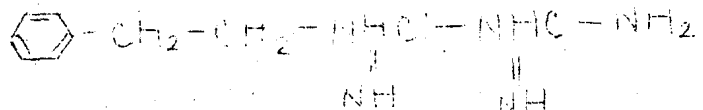
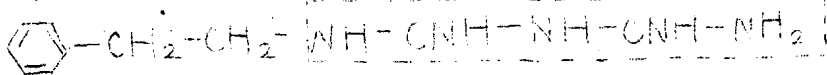
最常见的付作用是胃肠道反应，表现为胃部不适、烧灼感、恶心、腹泻等，发生率与药物剂量有关。饭后服药，从十剂量开始，同时给予制酸剂可防止或减轻胃肠道反应。它还可能导致溃疡病复发，有溃疡病的糖尿病患者宜慎用或不用这类药物。

较少见的是过敏反应，可能的表现形式是皮肤红斑、皮疹、白细胞减少，血小板减少，全血细胞减少、粒细胞缺乏，溶血性贫血，再生障碍性贫血，和肝脏损害、黄疸等。这些付作用较多发生于治疗后6-8周内，也与剂量有关。一旦发现过敏反应宜立即停药并给予相应治疗，以避免较严重的造血器官和肝脏损害。

更少见的中枢神经系统症状，表现为肌无力，眩晕、共济失调、和精神错乱，主要是因使用大剂量氯磺丙脲（每天超过750毫克）所致，一般可以恢复。氯磺丙脲还有一定的类抗利尿激素作用，它可能导致低钠血症和^水中毒。

(三) 口服降糖药—双胍类

苯乙双胍(降糖灵, DBI)是这类药物中最常使用的一种, 它的分子结构是:



双胍类对正常人并无降低血糖的作用。它降低糖尿病患者血糖的作用机理尚未肯定。可能的主要作用机理是：1. 促进外周组织摄取葡萄糖和加速葡萄糖的无氧酵解，从而加速葡萄糖在外周组织的利用。2. 减少和抑制葡萄糖在胃肠道的吸收。磺脲类与双胍类联合使用可加强降血糖作用。苯乙双胍的通常剂量为每天0.1克，剂量范围每天0.05~0.15克，每天服药2次，作用时间约6~10小时。

最多见的毒性作用是胃肠道反应，表现为口苦、口干、食欲减退、恶心、呕吐、腹泻。与剂量有关。饭后服药，逐渐增加剂量可减少或减轻胃肠道反应，它不影响溃疡病的加重。偶有过敏反应，表现为皮肤红斑和荨麻疹。尚未有发现肝、肾实质性损害，因双肱促进葡萄糖的无氧酵解，产生乳酸，如存在某些诱发因素，如慢性肝、肾功能低下、低血容量休克、心衰等，可能导致乳酸酸中毒。

双胍类药物治疗主要适用于超体重肥胖的成年发病者糖尿病患者，这类患者的血糖水平往往高于正常，给予低热量饮食和双胍治疗，较有利于减轻体重，增强患者对内源性胰岛素的敏感性，从而达到治疗控制的目的。也可以与磺脲类药物或与胰岛素联合治疗。不适宜使用双胍治疗的范围与磺脲类药物大致相同。

