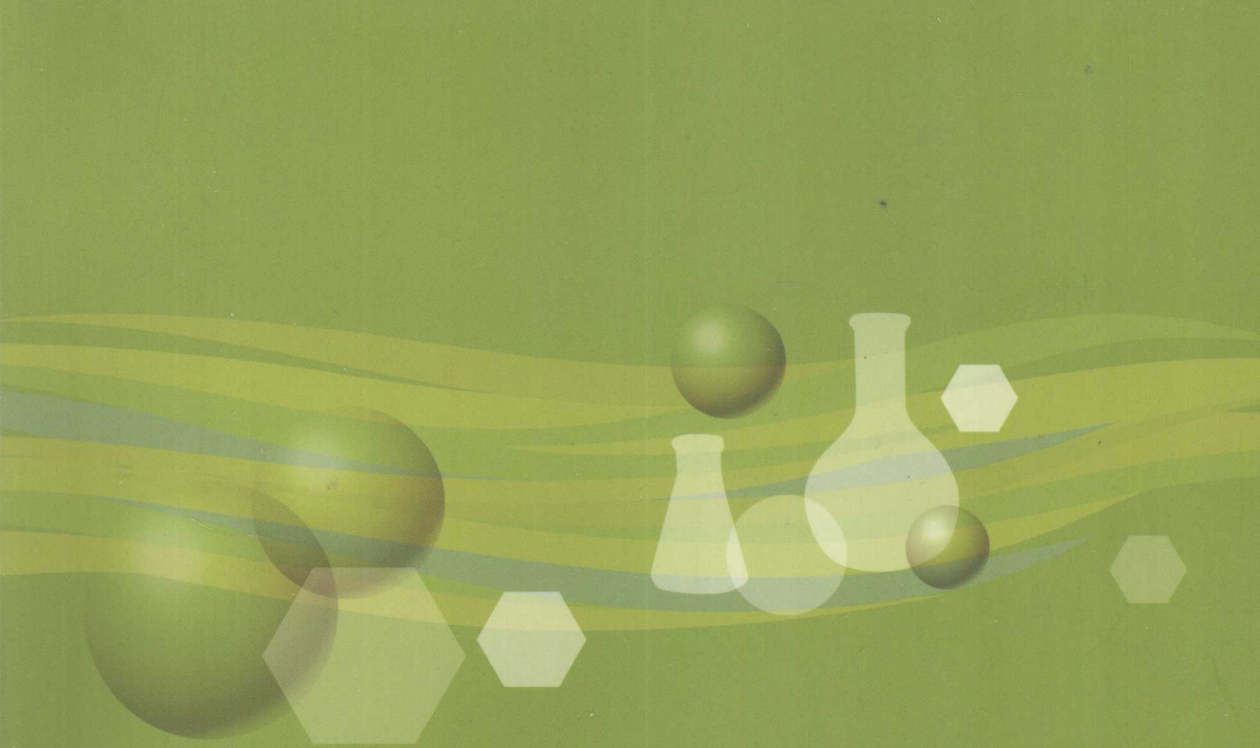




天然产物

降血糖功能性成分研究

TIANRAN CHANWU
JIANGXUETANG GONGNENGXING CHENGFEN YANJIU

靳学远 董海丽 著

上海交通大学出版社

天然产物降血糖 功能性成分研究

靳学远 董海丽 著

上海交通大学出版社

内 容 提 要

本书是一本介绍天然产物降血糖功能性成分的专著,作者根据近年来国内外在天然产物降血糖功能性成分这一领域的最新研究进展以及多年科研工作的成果撰写而成。

全书共分8章。首先介绍糖尿病的药物的研究进展,然后介绍目前常用的糖尿病筛选模型,最后分别介绍多糖、黄酮、皂苷、萜类、硫键化合物、生物碱和不饱和脂肪酸的组成、分类、分离纯化方法以及具体的降血糖研究实例。

本书可作为从事食品、营养、医药、卫生、生化等领域的科研人员、生产管理人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

天然产物降血糖功能性成分研究/靳学远,董海丽著.

—上海:上海交通大学出版社,2009

ISBN978-7-313-05738-9

I. 天... II. ①靳... ②董... III. 糖尿病—
药物:天然有机化合物—研究 IV. R977.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 047081 号

天然产物降血糖功能性成分研究

靳学远 董海丽 著

上海交通大学出版社出版发行

(上海市番禺路 951 号 邮政编码 200030)

电话:64071208 出版人:韩建民

常熟市梅李印刷有限公司 印刷 全国新华书店经销

开本:787mm×960mm 1/16 印张:11.25 字数:228 千字

2009 年 6 月第 1 版 2009 年 6 月第 1 次印刷

印数:1~1030

ISBN978-7-313-05738-9/R 定价:22.00 元

版权所有 侵权必究

序

糖尿病是一种常见的内分泌代谢疾病,常伴随多种慢性并发症,造成多器官、多系统的广泛损害,具有较高的致残率,是继心脑血管疾病、癌症之后危害人类身体健康的第三大疾病。根据世界卫生组织研究报告,全球糖尿病患者已超过 1.5 亿,预计到 2025 年将突破 2 亿。美国大约有 1600 万糖尿病患者,我国患者也已达 2000 多万。糖尿病不仅因急性并发症导致生命危险,更重要的是各种严重的慢性并发症,如糖尿病性肾病、糖尿病性眼部疾患、糖尿病性神经病变、糖尿病性心脏病及糖尿病合并高血压、高血脂症等,糖尿病作为一种常见的慢性非传染性疾病,已经成为全球关注的严重公共卫生问题。

目前治疗糖尿病及其并发症的药物主要依赖于化学及生物化学类药物,但据报道,使用这些药物并不能使患者完全康复,且毒副作用大、价格昂贵。因此,从纯天然药物中去筛选和研究有效、安全、方便使用的降糖药物越来越引起人们的高度关注,天然产物中有效化学成分具有的良好药理活性和治疗糖尿病的良好效果,为将来治疗糖尿病新型药物的研发提供了可靠的依据。

在天然产物中,近年来发现了许多降血糖成分,如多糖、黄酮、皂苷、生物碱、植物多酚、萜类、蛋白质和氨基酸、不饱和脂肪酸、含硫化合物和苯丙素酚类等化合物。研究者对这些成分的降糖效果、降糖机理等进行了大量的研究,取得了丰硕成果。同时,在天然产物的提取、分离和纯化上,除传统的提取方法外,许多新技术得到广泛应用,如:物理场强化提取、仿生提取、酶法提取、超临界流体提取、树脂吸附纯化、超滤、分子蒸馏和超微粉碎技术等。这些新技术的应用极大地提高了天然产物化学成分的提取效率、收率和质量,展示了它们在天然产物提取分离方面广阔的应用前景。

淮南联合大学化工系的靳学远和董海丽两位老师近年来在天然产物降血糖成分的提取、分离纯化和活性分析方面进行了大量的工作,《天然产物降血糖功能性成分研究》一书是二位多年来工作的总结,从多糖、黄酮、皂苷、生物碱、植物多酚、萜类、蛋白质、氨基酸、不饱和脂肪酸、含硫化合物和苯丙素酚类等天然化合物的提取、分离纯化和活性分析方面进行了详细的阐述,内容丰富。愿该书的出版,能为进一步提高天然降糖成分的研究水平,发扬光大我国传统医药产业起到积极的推进作用。

王 磊

2009 年 3 月于淮北相山

前 言

糖尿病是一种病情较复杂、较难治愈的影响健康和生命的内分泌代谢性疾病,常伴随多种慢性并发症,造成多器官、多系统广泛损害,具有较高的致残率,给病人及家庭带来极大的痛苦。随着我国社会经济的迅速发展,人民生活水平的提高,以及社会老龄化的迅速形成,糖尿病发病率呈逐年上升趋势,已迅速成为危害人民健康的主要疾病之一。降血糖药物通常包括口服降糖药、中药和胰岛素。西药虽短期降糖作用明显,但治疗毒副作用大,容易导致低血糖,而且价格昂贵,而天然药物降血糖作用温和持久、毒副作用小、并且具有综合治疗作用,可有效地延缓并发症的发生和发展。因此从天然药物中寻找降血糖有效成分的研究日益受到重视。近年来,已从天然药物中发现和分离出多种疗效显著的活性成分,而且还对其活性成分的化学结构进行了研究,为开发治疗糖尿病的药物增添了新的途径。

为了使广大读者更好地了解天然产物降血糖功能性成分的发展状况,传播这一领域的知识和技术,促进从天然药物中去筛选和研究有效、安全、方便使用的降糖药物,使传统中药及天然的抗糖尿病有效成分以其新颖的化学结构和较好的药理活性,为糖尿病药物的研制开发提供借鉴。作者根据掌握的国内外资料和研究工作的积累,已发表了多篇有影响的论文。在此基础上,作者根据近年来国内外在降血糖功能性成分这一领域的最新研究进展以及我们多年科研工作的积累,特撰写成此书。本书共分8章,前3章分别介绍糖尿病药物的研究进展、糖尿病药物筛选模型、天然产物活性成分分离纯化方法,后5章分别对多糖、黄酮、皂苷、生物碱、萜类、含硫化合物和不饱和脂肪酸等降血糖成分的近年来国内外研究进展进行了介绍。本书可作为从事医药、食品、营养、卫生、生化等领域的科研人员参考。

本书的第一、二、三、四章由淮南联合大学靳学远撰写,第五、六、七、八章由淮南联合大学董海丽撰写。本书旨在使读者熟悉和了解天然产物降血糖功能性成分的基本知识和相关开发技术,传播这一学科领域的知识,对促进我国天然产物降血糖功能性成分提取及利用有所裨益。鉴于该领域发展速度很快,加上作者学识有限,书中的遗漏和错误之处在所难免,敬请读者批评指正。

本书在撰写过程中得到了淮北煤炭师范学院院长王磊教授及邓凡政教授、华中农业大学韩鹤友教授、安徽师范大学叶世勇教授、淮南联合大学李跃中教授的热情支持和鼓励;王磊院长又在百忙中抽出时间为我们作序;郑州轻工业学院的纵伟教授对本书的初稿进行了评阅,提出了许多宝贵意见,并对有关章节进行补充修

改；西北农林科技大学杨胜祥博士对部分章节的内容筛选提出了很好的建议；淮南联合大学刘红、秦霞两位老师在文稿的整理、打印等方面付出了许多辛勤的劳动；书中引用了国内外同行发表的一些宝贵资料，在此一并致谢。

愿本书的出版能促进我国天然产物降血糖功能性成分研究的深入发展，鼓励创新思维，以期获得更高层次的研究成果，从天然药物中发现和分离出更多疗效显著的活性成分，开发出更多治疗糖尿病的新药，为治疗糖尿病做出贡献。

靳学远

2009年3月于安徽淮南

目 录

第 1 章 糖尿病与降糖药物	1
1.1 糖尿病的分型	1
1.2 糖尿病新的诊断标准	4
1.3 糖尿病治疗药物	5
参考文献	31
第 2 章 糖尿病药物筛选	32
2.1 药物筛选模型的分类	32
2.2 糖尿病药物筛选动物模型	34
2.3 基于细胞水平的糖尿病药物筛选模型	39
2.4 基于酶水平的糖尿病药物筛选模型	42
参考文献	43
第 3 章 天然产物中功能性成分提取与分离	46
3.1 传统提取法	46
3.2 传统有效成分的分离和精制	47
3.3 超临界流体萃取	48
3.4 微波萃取	54
3.5 超声波萃取	59
3.6 分子蒸馏技术	64
3.7 膜分离技术	69
3.8 高速逆流色谱技术	72
3.9 大孔树脂吸附分离	76
参考文献	79
第 4 章 多糖及降血糖作用	84
4.1 多糖的提取	84
4.2 多糖的纯化	86
4.3 多糖的纯度鉴定	90

4.4	多糖的结构分析	90
4.5	多糖降血糖作用	94
	参考文献	98
第5章	黄酮及降血糖作用	102
5.1	黄酮类化合物的结构与分类	102
5.2	黄酮类化合物的提取和纯化	103
5.3	黄酮的分析方法	108
5.4	黄酮降血糖研究	112
	参考文献	114
第6章	皂苷及降血糖作用	118
6.1	皂苷的结构	118
6.2	皂苷的提取与纯化方法	121
6.3	皂苷的分析方法	125
6.4	降血糖皂苷	131
	参考文献	140
第7章	生物碱及降血糖作用	144
7.1	生物碱的分类及结构类型	144
7.2	生物碱的提取和纯化	145
7.3	生物碱的分析	151
7.4	生物碱降血糖研究	155
	参考文献	159
第8章	其他天然产物降血糖成分	162
8.1	植物多酚	162
8.2	萜类	163
8.3	蛋白质和氨基酸	166
8.4	不饱和脂肪酸	167
8.5	含硫化合物	167
	参考文献	168

第 1 章 糖尿病与降糖药物

1.1 糖尿病的分型

1.1.1 先前所用的糖尿病的分型

世界各国先前所用的糖尿病的分型诊断标准是根据 1979 年美国糖尿病数据组(NDDG)和 1990 年及 1985 年 WHO 公布的标准来诊断和分类的。将糖尿病分为临床类型和统计学危险性类型两大类,其分类标准见表 1-1。

表 1-1 先前所用的糖尿病的分型诊断标准

临床类型	(1) 糖尿病:胰岛素依赖型糖尿病,非胰岛素依赖型糖尿病(肥胖型或非肥胖型),营养不良相关型糖尿病,其他类型(如胰腺疾病、内分泌疾病、药源性或化学物质引起、胰岛素或其受体异常,某些遗传综合征等) (2) (葡萄)糖耐量异常(肥胖或非肥胖) (3) 妊娠型糖尿病
统计学危险性类型	(1) 曾有糖耐量异常 (2) 潜在糖耐量异常

1.1.2 新的糖尿病分型

随着对糖尿病的病因和发病机制研究的深入,许多学者认为,对糖尿病的诊断标准和分类分型应加以修改。1995 年,美国糖尿病协会成立了国际性的专家委员会,提出了对 1980 年糖尿病诊断标准和分型的修改意见。1996 年 12 月,在英国召开了有 19 名专家参加的糖尿病及其并发症的诊断标准和分型的咨询委员会。1997 年 7 月,美国糖尿病协会(ADA)发表了糖尿病诊断标准及分型的修改报告。1999 年,得到 WHO 的认可并建议临床广泛采用,以取代先前的糖尿病诊断术语,新的糖尿病的分型如下:

1.1.2.1 1 型糖尿病

胰岛 β 细胞破坏导致胰岛素绝对缺乏。分为自身免疫性(包括急性发病及缓慢发病)和特发性。临床可分为急性起病典型 1 型糖尿病(多见于青少年)、成人隐匿自身免疫型糖尿病和特发性 1 型糖尿病。

1.1.2.2 2 型糖尿病

根据病因不同可分为胰岛素抵抗为主伴胰岛素分泌不足,或胰岛素分泌不足

为主伴或不伴胰岛素抵抗, 占所有糖尿病患者的 90% 以上, 其病因尚不十分明确。现认为由多基因遗传和环境因素(主要为运动不足和能量相对过剩)共同促发, 其遗传倾向较 1 型糖尿病更加明显。大多数这种病人为肥胖, 而肥胖本身可加重胰岛素抵抗。2 型糖尿病病人也可发生酮症, 其主要病因目前还不清楚。当病因和发病机制明确后, 可能有部分患者将从这一类中归入其他类型。

1.1.2.3 特异性糖尿病

特异性糖尿病包括一系列病因比较明确或继发性糖尿病, 主要有以下 8 类:

1) β 细胞遗传缺陷

现主要包括年轻起病成人型糖尿病(MODY)和线粒体糖尿病。MODY 根据基因异常的不同可分为 3 个亚型: MODY1, 位于 12 号染色体上的肝细胞核转录因子突变, 称为肝细胞核因子-4 α (HNF-4 α); MODY2, 位于 7 号染色体短臂的葡萄糖激酶基因突变; MODY3, 位于 20 号染色体上的肝细胞核转录因子突变, 称之为肝细胞核因子-1 α (HNF-1 α)。

线粒体糖尿病是 1992 年 Ven den Ouweland 等及 Ballinger 等分别确认由线粒体基因(mt)tRNA^{Leu} 基因的二氢尿嘧啶环上 mt3243A $\rightarrow$ G 点突变及 mt 大段缺乏引起, 临床表现为糖尿病及耳聋家系。

2) 胰岛素作用遗传缺陷

胰岛素受体缺失或突变, 其范围可以从高胰岛素血症和轻度的高血糖到严重的糖尿病, 常伴有黑棘皮症、多毛和女性男性化, 包括 A 型胰岛素抵抗、妖精症、Robson-Mendenhall 综合征、脂肪萎缩性糖尿病等。

3) 内分泌疾病

许多内分泌激素, 如生长激素、糖皮质激素、胰升糖素和肾上腺素等可拮抗胰岛素的作用, 这些激素过量分泌(如肢端肥大症、皮质醇增多症、胰升糖素瘤、嗜铬细胞瘤)可以引起糖尿病, 这些情况常发生在事先已存在胰岛素分泌缺陷的患者中。当上述疾病被消除后, 高血糖可得到缓解或恢复正常。

4) 胰腺疾病

任何一种引起弥漫性胰岛损伤的病变, 均可引起高血糖, 这些病变包括纤维钙化胰腺病、胰腺炎、外伤或胰腺切除、肿瘤或肿瘤浸润、囊性纤维化和血色病等。胰腺疾病所致的糖尿病多需长期应用胰岛素替代治疗。

5) 药源性或化学物质所致糖尿病

许多药物对糖代谢有不良影响, 在糖尿病易感的人群中可能诱发糖耐量异常或糖尿病发生。常见的药物如烟酸、糖皮质激素、甲状腺素、肾上腺拮抗剂、噻嗪类利尿药、大仑丁、喷他脒(pentamidine)、Vacor(毒鼠药)、 α -干扰素等。

6) 感染

先天性风疹及巨细胞病毒感染等可以伴随 β 细胞的破坏,但这些患者大部分具有1型糖尿病特征性组织相容性抗原(HLA)和免疫性标记物;除此之外,柯萨奇B₄病毒、巨细胞病毒、腺病毒以及流行性腮腺炎病毒等均可以引起这种类型的糖尿病。

7) 少见的免疫介导的糖尿病。

胰岛素自身免疫综合征:机体自发产生胰岛素自身抗体,高滴定度和高亲和力的抗体与胰岛素结合可降低胰岛素的生物活性,导致糖耐量受损或糖尿病发生,但当抗体与胰岛素解离,则可能导致低血糖发生,特别是在空腹状态下。

抗胰岛素受体抗体(黑棘皮病Ⅱ)可以通过与胰岛素受体结合,阻断靶组织中胰岛素受体与胰岛素的结合,从而导致糖耐量减退或糖尿病发生。但在某些情况下,这些抗体在与胰岛素受体结合后,其作用可以作为胰岛素受体的激动剂而导致低血糖的发生。在患有系统性红斑狼疮以及其他自身免疫性疾病的患者中,偶可发现有胰岛素受体抗体的存在。

Stiff Man 僵人综合征是中枢神经系统的一种自身免疫性疾病,其特征性表现为中枢性肌肉强直,并伴有痛性痉挛,患者体内通常有较高的 IGA 和 GAD 自身抗体的滴定度,大约有 1/3 的患者将发展为糖尿病。

此外,有报道,使用 α -干扰素治疗的患者可能发生糖尿病,并多伴随有胰岛细胞抗体的出现,在某些情况下可导致胰岛素严重不足。

8) 其他与糖尿病相关的遗传综合征

许多遗传综合征伴随有升高的糖尿病发病率,这些包括 Down 综合征、Friedreich 共济失调、Huntington 舞蹈症、Klinefelter 综合征、Lawrence Willin 综合征、肌强直性萎缩、先天性卵巢发育不良、Wolfram 综合征等。

1.1.2.4 妊娠型糖尿病

妊娠型糖尿病是指在妊娠期间发生或首次发现的葡萄糖耐量异常(IGT)和糖尿病,但需与妊娠前已患糖尿病合并妊娠者区分开来。应该强调的是,妊娠早期糖耐量正常者,并不表明以后不发生糖尿病:糖耐量诊断试验,ADA 仍沿用以前使用的方法,而 WHO 再次强调诊断时应用 75 g 葡萄糖做糖耐量试验。

1.1.3 新旧糖尿病分型区别

(1) 取消“胰岛素依赖型糖尿病(1DDM)”和“非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)”两个术语,因该分型是基于临床治疗,常给临床糖尿病的诊断和理解带来混乱。因非胰岛素依赖型糖尿病在许多情况下,需要使用或依赖胰岛素来控制病情,如胰岛 β 细胞功能继发性衰竭、严重的急性或慢性并发症等;而部分胰岛素依赖型糖尿病如 MDA,在早期并不一定依赖胰岛素也可使病情得到控制。所以继续保留 I 型糖

尿病和Ⅱ型糖尿病的提法,取消了罗马数字,建议采用阿拉伯数字表示为1型糖尿病和2型糖尿病。

(2) 取消了至今尚不能确认的营养不良相关性糖尿病,将其中纤维钙化性胰腺疾病置于新分型的胰外分泌病中,取消了2型糖尿病的非肥胖及肥胖亚型。

(3) 保留了妊娠期糖尿病,并在定义中限定了此种情况是指妊娠过程中初次发现的任何程度的糖耐量异常,不包括妊娠前已知的糖尿病。

(4) 增加了“特异型糖尿病”这个诊断术语,在特异型糖尿病中,根据病因和发病机制分为8个亚型,其中包括了1985年分型中的继发性糖尿病,同时将病因和发病机制比较明了的及新近发现的糖尿病亦归属其中,如1985年分型中的2型糖尿病亚型-MODY和线粒体糖尿病等。

1.2 糖尿病新的诊断标准

1.2.1 糖尿病新的诊断标准

(1) 有糖尿病症状并且随机血浆葡萄糖浓度 ≥ 11.1 mmol/L或空腹血浆葡萄糖浓度 ≥ 7.0 mmol/L或口服葡萄糖耐量试验(OGTT)2h血浆葡萄糖浓度 ≥ 11.1 mmol/L。

(2) 空腹血浆葡萄糖(FPG)的分类:FPG < 6.1 mol/L=正常水平;FPG ≥ 6.1 mol/L并且 < 7.0 mol/L=空腹葡萄糖受损;FPG ≥ 7.0 mol/L暂时诊断为糖尿病。

(3) OGTT中2h血糖的分类:OGTT中2h血浆葡萄糖(PG) < 7.8 mol/L=正常的葡萄糖耐量;OGTT中2h PG ≥ 7.8 mol/L并且 < 11.1 mmol/L=葡萄糖耐量低减;OGTT中2h PG ≥ 11.1 mmol/L=暂时诊断为糖尿病。

(4) FPG由8mol/L降为7.0 mmol/L的依据:OGTT中2h诊断的PG ≥ 11.1 mmol/L糖尿病人中,30%以上FPG < 7.8 mol/L,即FPG定为7.8 mol/L,不做OGTT,则1/3以上病人会漏诊;国外研究表明,FPG ≥ 7.0 mol/L与PG ≥ 11.1 mmol/L具有相当的值;FPG ≥ 7.0 mol/L时大、小血管并发症的危险性增加。

诊断时应注意:血糖为葡萄糖氧化酶法测定的静脉血浆葡萄糖;空腹指无能量摄入减少;随机指任何时候,无须考虑与进餐的关系;随机血糖不能用于诊断糖耐量受损(IGT)和空腹血糖降低(IFG);除非有显著高血糖伴急性代谢失代偿或明显症状,否则应该在1d内重复实验以确认诊断;存在急性感染、外伤、循环或其他应激情况下测定出的严重高血糖可能是暂时性的,不能因此而立即诊断为糖尿病,而应待应激恢复后复查。

1.2.2 新旧诊断标准的比较

(1) 新的诊断标准将FPG > 7.8 mmol/L下调至FPG > 7.0 mmol/L,因为一些

研究表明, $\text{FPG} > 7.0 \text{ mmol/L}$ 对糖尿病的诊断与 OGTT 中 $2\text{h PG} \geq 11.1 \text{ mmol/L}$ 的符合率增加, 并且 $\text{FPG} \geq 7.0 \text{ mmol/L}$ 时微血管病变发生的危险性也增加。

(2) 推荐优先使用空腹血糖 $\geq 7.0 \text{ mmol/L}$ 作为诊断糖尿病的常用方法; 糖耐量试验不作临床常规使用。因为前者较后者简便、经济、易行, 更易为检查者所接受, 且具有与 OGTT 中 $2\text{h PG} > 11.1 \text{ mmol/L}$ 诊断糖尿病相同的准确性。

总之, 修改后的糖尿病诊断标准与分型, 有利于对糖尿病包括糖尿病高危人群的早期发现和诊断, 最终目的还是希望通过对糖尿病的早期发现、早期诊断和早期干预治疗, 包括早期的行为干预如合理的饮食与运动以及严格的血糖控制, 以达到防止和减少糖尿病慢性并发症的目的。

1.3 糖尿病治疗药物

当前在我国所用的口服降糖药物主要有三大类: 胰岛素促泌剂、胰岛素增敏剂及 α -葡萄糖苷酶抑制剂。

1.3.1 胰岛素促泌剂

1.3.1.1 胰岛素促泌剂作用机制

胰岛素促泌剂是临床应用最广泛的口服降糖药, 包括磺酰脲类(SU)和格列奈类共近 10 种药物。

磺酰脲类药物研发初期所观察到的降糖作用是促进胰岛素的分泌, 目前对该类药物作用于胰岛 β 细胞促进胰岛素释放的机制已较明确, 主要通过与 β 细胞膜上磺酰脲受体(SUR)结合而发挥促进胰岛素分泌的作用, 格列奈类也是经此途径达到胰岛素促泌效应, 两类药物与 SUR 的结合位点不同, 故有不同胰岛素促泌效应。磺酰脲类还可影响 β 细胞内胰岛素分泌颗粒膜上的氯通道, 促进分泌颗粒向胞膜移动, 增加胰岛素的释放。此外, 临床上观察到的磺酰脲类药物对胰外细胞的胰岛素增敏作用也得到进一步的证实。

1) 依赖 ATP 敏感的钾离子通道(K^+ -ATP)的途径

已知胰岛素促泌剂均通过与胰岛 β 细胞膜特异性受体蛋白结合, 关闭 K^+ -ATP 通道, 使细胞膜去极化, 开放钙离子通道, 细胞外钙离子内流, 促使含有胰岛素的颗粒向细胞膜移动并与之融合, 最终通过胞吐而分泌胰岛素, 不影响胰岛素的合成。

2) 不依赖钾离子通道(K^+ -ATP)的途径

近年来发现磺酰脲类药物并不局限于与 β 细胞膜上的 SUR 结合。分泌颗粒内 pH 降低是胰岛素分泌颗粒释放的必要条件, 胰岛素分泌颗粒膜上的 v 型质子泵(v-H^+ -ATPase)负责将 H^+ 泵入分泌颗粒内使颗粒内环境酸化, 这一过程需要颗粒膜上的 CIC-3 氯离子通道同时将 Cl^- 转运入颗粒内以保持电中性。磺酰脲类

药物与胰岛素分泌颗粒膜上相对分子质量为 65 000 的受体蛋白(gSUR)结合后,引起与之偶联的 CIC-3 氯离子通道活性增加,后者与分泌颗粒膜上的 $v\text{-H}^+\text{-ATPase}$ 协同作用,分别将细胞质中的 Cl^- 和 H^+ 转运入分泌颗粒内,使颗粒内的微环境极度酸化,从而引起胰岛素以胞吐方式分泌。

3) 胰外作用机制

磺酰脲类药物除对 β 细胞具有直接刺激作用外,近年采用葡萄糖钳夹技术研究发现磺酰脲类药物还可使人体外周葡萄糖利用增加 10%~52%(平均 29%),但也有研究者认为,此作用可能继发于葡萄糖毒性作用的改善。大量研究报道,格列美脲在离体培养的脂肪细胞和肌肉中具有直接的模拟胰岛素和胰岛素增敏作用。格列美脲可激活细胞内特异的蛋白磷酸化酶而促进葡萄糖转运子的转位,激活糖原合成酶,降低糖原合成酶激酶 3 活性,从而促进外周组织的葡萄糖利用。

1.3.1.2 磺酰脲类

磺酰脲类药物的种类较多,按其发现的先后分为两代:第 1 代于 20 世纪 50 年代用于临床,包括甲磺丁脲及氯磺丙脲。第 2 代于 60 年代用于临床,目前被广泛应用的是第 2 代磺酰脲类药物,其中格列本脲、格列奇特、格列吡嗪、格列奎酮应用最为广泛。新一代的磺酰脲类降糖药格列美脲为长效降糖药,有胰岛素增敏和模拟胰岛素的作用。

第 2 代 SU 的特点有:①词首均以英文 gli 开头;②作用比第 1 代强;以毫克计,其生物活性比 D_{860} 强十多倍至数百倍;③剂量小,不良反应小;④失效率低。

SU 的基本结构包括磺酰脲基及酰脲基两个辅基。两个辅基的结合决定了此药的降糖作用,辅基的不同决定了各种 SU 类药物作用,有强弱与作用时间长短的不同。制剂有每片数毫克(如格列本脲)、数十毫克(如格列齐特、格列喹酮)及数百毫克[如甲苯磺丁脲(D_{860})]不等。毫克级片剂的作用强于十毫克级片剂,后者又强于百毫克级片剂。

1) 格列本脲

化学名称: N-[2-[4-[[[(环己氨基)羰基]氨基]磺酰基]苯基]乙基]-2-甲氧基-5-氯苯甲酰胺

结构式: 格列本脲的结构式见图 1-1。

分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$

相对分子质量: 494.01

药理毒理:

a. 刺激胰腺胰岛 β 细胞分泌胰岛素,先决条件是胰岛 β 细胞还有一定的合成和分泌胰岛素的功能。

b. 通过增加门静脉胰岛素水平或对肝脏直接作用,抑制肝糖原分解和糖原异

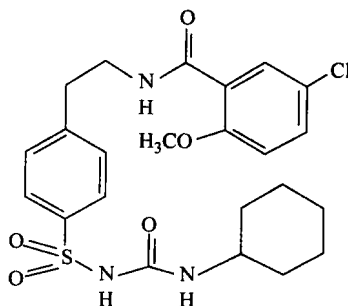


图 1-1 格列本脲结构式

生作用,肝生成和输出葡萄糖减少。

c. 也可能增加胰外组织对胰岛素的敏感性和糖的利用(可能主要通过受体后作用)。因此,总的作用是降低空腹血糖和餐后血糖。

药代动力学:口服吸收快,蛋白结合率很高,为 95%,口服后 2~5 h 血药浓度达峰值,持续作用 24 h。半衰期为 10 h。在肝内代谢,由肝和肾排出各约 50%。

适应证:适用于单用饮食控制疗效不满意的轻、中度 2 型糖尿病,病人胰岛 β 细胞有一定的分泌胰岛素功能,并且无严重的并发症。

用法用量:口服,开始 2.5 mg,早餐前或早餐及午餐前各一次,轻症者 1.25 mg,3 次/d,三餐前服,7 d 后递增每日 2.5 mg。一般用量为每日 5~10 mg,最大用量每日不超过 15 mg。

不良反应:

- 可有腹泻、恶心、呕吐、头痛、胃痛或不适。
- 较少见的有皮疹。
- 少见而严重的有黄疸、肝功能损害、骨髓抑制、粒细胞减少(表现为咽痛、发热、感染)、血小板减少症(表现为出血、紫癜)等。

药物相互作用:

- 与酒精同服时,可以引起腹部绞痛、恶心、呕吐、头痛、面部潮红和低血糖。
- 与 β 受体阻滞剂合用,可增加低血糖的危险,而且可掩盖低血糖的症状,如脉率增快、血压升高;小量使用选择性 β 受体阻滞剂如阿替洛尔(atenolol)和美托洛尔(metoprolol)造成此种情况的可能性较小。
- 氯霉素、胍乙啶、胰岛素、单胺氧化酶抑制剂、保泰松、羟保泰松、丙磺舒、水杨酸盐、磺胺类与本品同时使用,可加强降血糖作用。
- 肾上腺皮质激素、肾上腺素、苯妥英钠、噻嗪类利尿剂、甲状腺素可增加血糖水平,与本类药同用时,可能需增加本类药的用量。

e. 香豆素类抗凝剂与本类药同用时,最初彼此血浆浓度皆升高,但以后彼此血浆浓度皆减少,故需要调整两者的用量。

2) 格列齐特

化学名称:1-(3-氮杂双环[3.3.0]辛基)-3-对甲苯磺酰脲

结构式:格列齐特的结构式见图 1-2。

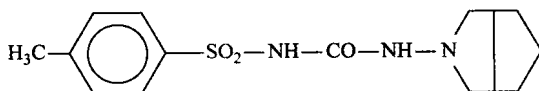


图 1-2 格列齐特结构式

分子式: $C_{15}H_{21}N_3O_3S$

相对分子质量: 323.41

药理毒理:本品是第 2 代磺酰脲类降血糖药,作用较强,其机制是选择性地作用于胰岛 β 细胞,促进胰岛素分泌,并提高进食葡萄糖后的胰岛素释放,使肝糖原生成和输出受到抑制。本品经动物实验和临床使用证明能降低血小板的聚集和黏附力,有助于防治糖尿病微血管病变。

药代动力学:本品口服,在胃肠道迅速吸收,3~4 h 可达血浆峰值,血浆蛋白结合率为 92%,半衰期为 10~12 h,口服后主要在肝脏代谢,经尿排出。

用法用量:口服,开始用量 40~80 mg,1~2 次/d,以后根据血糖水平调整至一日 80~240 mg,分 2~3 次服用,待血糖控制后,每日改服维持量。老年病人酌减。

不良反应:偶有轻度恶心、呕吐、上腹痛、便秘、腹泻、红斑、荨麻疹,血小板减少、粒性白细胞减少、贫血等,大多数于停药后消失。

药物相互作用:与非甾体抗炎药(特别是水杨酸盐)、磺胺类抗菌药、双香豆素类抗凝剂、单胺氧化酶抑制剂、 β -受体阻断剂、苯二氮草类、四环素、氯霉素、双环己乙哌啶、氯贝丁酯、乙醇等药合用时,用量应减少,以免发生低血糖反应。

3) 格列吡嗪

化学名称:1-环己基-3-{4-[2-(5-甲基吡嗪-2-酰胺)-乙基]苯磺酰}脲

结构式:格列吡嗪的结构式见图 1-3。

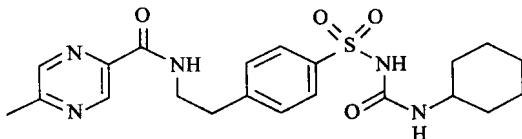


图 1-3 格列吡嗪结构式

分子式: $C_{21}H_{37}N_5O_4S$

相对分子质量:445.50

适应证:适用于经饮食控制及体育锻炼疗效不满意的轻、中度2型糖尿病患者。

药理毒理:本品是第2代磺酰脲类口服降糖药。能促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素、增强胰岛素对靶组织的作用;亦能刺激胰岛 α 细胞使胰高血糖素分泌受抑制,尚有抑制肝糖原分解,促进肌肉利用和消耗葡萄糖的作用。

药代动力学:口服后通过小肠吸收,30 min 见效。 $t_{1/2}$ 为2~4 h,达血药浓度峰值需1~2 h,维持降血糖长达10 h以上,药物在体内代谢成无活性物质,排泻药量的97%3 d内全部由肾脏排出体外,不会造成药物积蓄性低血糖。

用法用量:口服,剂量因人而异,一般推荐剂量2.5~20 mg/d,早餐前30 min服用。日剂量超过15 mg,宜在早、中、晚分3次餐前服用。单用饮食疗法失败者:起始剂量一日2.5~5 mg,以后根据血糖和尿糖情况增减剂量,每次增减2.5~5.0 mg。若一日剂量超过15 mg,分2~3次餐前服用。已使用其他口服磺酰脲类降糖药者则停用其他磺酰脲药3 d,复查血糖后开始服用本品。从5 mg起逐渐加大剂量,直至产生理想的疗效。最大日剂量不超过30 mg。

药物相互作用:

a. 本药与双香豆素类、单胺氧化酶抑制剂、保泰松、磺胺类药、氯霉素、环磷酰胺、丙磺舒、水杨酸类药合用可增加其降血糖作用。

b. 与肾上腺素、肾上腺皮质激素、口服避孕药、噻嗪类利尿剂合并使用时,可降低其降血糖作用。

c. 与 β 受体阻断药并用时应谨慎。

d. 若有缩短本品在胃肠道滞留时间的胃肠道疾病,可影响本品的药代动力学和药效。

4) 格列喹酮

化学名称:1-环己基-3-[对-[2-(3,4-二氢-7-甲氧基-4,4-二甲基-1,3-双氧基-2-(1H)-异喹啉基)-乙基]苯基磺酰基]脲

结构式:格列喹酮结构式见图1-4。

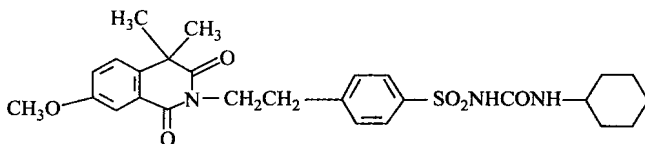


图1-4 格列喹酮结构式

分子式: $C_{27}H_{33}N_3O_6S$