

# 吡磺环己脲对Ⅱ型糖尿病病人 降糖作用的临床研究\*

余斌杰 梁奕铨 曾育安 钟月娟 陈寅 林文栋

(第一附属医院内科内分泌科)

**摘要** 25例Ⅱ型糖尿病病人用吡磺环己脲治疗,每天剂量5~30mg,持续追踪观察6个月,总有效率为88%,治疗前后吡磺环己脲-葡萄糖介导胰岛素分泌面积无改变,但葡萄糖介导胰岛素分泌面积、胰岛素敏感性和葡萄糖利用常数(KI)明显升高。提示该药的降糖作用除刺激胰岛β细胞分泌胰岛素,改善葡萄糖介导胰岛素分泌外,还改善机体对胰岛素的敏感性和增加葡萄糖利用。

**关键词** 吡磺环己脲 Ⅱ型糖尿病 葡萄糖利用常数

吡磺环己脲(Glipizide)为第二代磺脲类口服降糖药之一,近年来欧美各国已在临床应用,并对其作用机理进行研究,认为具有吸收迅速、降血糖作用明显和较少产生低血糖等优点。但目前该药在我国临床使用不多,有关其降糖作用的研究报道尚少。为探讨该药对我国Ⅱ型糖尿病病人的疗效及降糖作用,我们近年来用以治疗25例Ⅱ型糖尿病病人并进行长达半年的系统观察。现予报道。

## 研究对象和方法

**一、病例选择** 按WHO标准,经临床及实验室检查确诊为Ⅱ型糖尿病,收入内分泌专科病房住院,经两周以上单纯饮食治疗,而高血糖状态未能控制者作为研究对象。全组25例,男11例,女14例。平均年龄 $49.8 \pm 9.5$ 岁(30~70岁)。3例是原使用优降糖疗效不佳的病人,余22例为新诊断未经治疗者。均无伴有其它内科疾病。

**二、研究方法** 吡磺环己脲(Minidiab<sup>®</sup>意大利Farmitalia Carlo Erba药厂生产)从每天5mg开始,以后根据空腹血糖、餐后2小时血糖、24小时尿糖定量和4段(早餐后至午餐前,午餐后至晚餐前,晚餐后至睡前,睡后至早餐前)尿糖定性结果,每周调整剂量一次,最大剂量为每天30mg。全日剂量开始均

于早餐前30分钟一次口服,如控制不满意除考虑剂量不足外,同时改变服药方法。病情控制稳定后出院,在专科门诊由固定医师随诊,按照住院时的方案继续饮食治疗和用药。定期每月复查糖化血红蛋白A<sub>1c</sub>[GHbA<sub>1c</sub>,化学法,以每克血红蛋白含有相应的5-甲基糠醛量为单位(mgHMF/gHb)表示],空腹血糖(血浆邻甲苯胺法)和标准馒头(含富强面粉100g)餐后2小时血糖,追踪观察时间6个月。治疗前、后均作馒头负荷试验〔试验前一天禁食,翌晨空腹取血后服标准馒头一个,服馒头后1、2、3小时取血,分别作血糖及胰岛素测定(RIA法)〕。21例作吡磺环己脲-馒头负荷试验(试验前一天晚上禁食,次晨空腹取血后服吡磺环己脲5mg,30分钟后服标准馒头一个,服馒头后取血分别测血糖和胰岛素,取血时间与馒头试验同)。20例作胰岛素耐量试验〔早上空腹以每公斤体重静脉注射0.1u速效胰岛素(Actrapid<sup>®</sup> HM Novo厂),于注射前,注射后每5分钟测定血糖一次,共30分钟(血糖测定采用Glucosmeter II,Ames)〕。全组病人均于治疗前后查血清总胆固醇,甘油三酯,血钾、钠、氯化物、总蛋白、尿素氮、肌酐、二氧化碳张力和肝功能,以及心电图、X

\* 国家教育委员会科学基金资助项目

线胸部透视和眼底检查等。

### 结果分析

**一、降糖效果** 全组除1例原发性失效未能按计划完成治疗外，余24例均持续治疗6个月。吡磺环己脲的平均用量为每天16.7mg（5~30mg），21例（88%）于早餐前30分钟一次口服，3例每天剂量分两次于早、晚餐前30分钟口服。空腹血糖和餐后2小时血糖于用药1个月后分别从用药前的 $11.1 \pm 0.4$  mmol/L ( $\bar{x} \pm SE$ , 下同)和 $20.3 \pm 0.9$  mmol/L 下降至 $8.1 \pm 0.4$  mmol/L 和 $11.7 \pm 0.7$  mmol/L, 以后5个月基本维持在同一水平。GHbA<sub>1</sub> 则于用药后第二个月明显下降, 从用药前的 $0.306 \pm 0.01$  mg HMF/gHb 降至 $0.216 \pm 0.01$  mgHMF/gHb(正常范围0.160~0.220mgHMF/gHb), 以后未见明显波动(图1)。馒头负荷血糖面积治疗后从用药前的 $65.3 \pm 7.1$  mmol·h·L<sup>-1</sup>降至 $36.7 \pm 1.8$  mmol·h·L<sup>-1</sup> (P<0.001, 表2)。

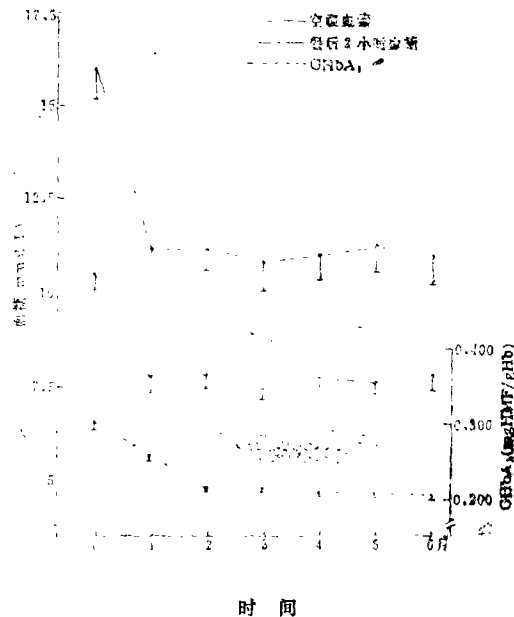


图1 25例Ⅱ型糖尿病病人使用吡磺环己脲治疗后的空腹血糖、标准馒头餐后2小时血糖和GHbA<sub>1</sub>的下降结果( $\bar{x} \pm SE$ )

以病人最后四次的空腹血糖的均值和GHbA<sub>1</sub>来评估本药对Ⅱ型糖尿病病人的病情控制效果。用药前空腹血糖在7.2~8.3mmol/

L者1例, 8.4~11.1mmol/L者15例, 11.2~13.9mmol/L者4例, 大于13.9mmol/L者5例。用药后病情控制达优和良者18例(72%), 病情控制中等者4例(16%), 总有效率88%(表1)。控制差的1例, 空腹血糖和GHbA<sub>1</sub>分别由14.1mmol/L和0.449mgHMF/gHb降至11.4mmol/L和0.237mgHMF/gHb。2例无效, 1例原用优降糖治疗5年出现继发性失效, 改用本药4周后空腹血糖18mmol/L无明显改变, 后改用胰岛素治疗。1例用药头两个月空腹血糖曾一度由用药前的9.4mmol/L降至7.2mmol/L, 但以后又升至8.7mmol/L, 血糖较

表1 25例Ⅱ型糖尿病病人用吡磺环己脲治疗的病情控制效果

	空腹血糖 (mmol/L)	GHbA <sub>1</sub> (mgHMF/gHb)	例数	%
优	<7.2(130mg/dl)	<0.220	9	36
良	7.2~8.3 (130~150mg/dl)	0.221~0.240	9	36
中	8.4~10 (151~180mg/dl)	0.241~0.260	4	16
差	>10(180mg/dl)	>0.260	1	4
无效			2	8

用药前下降小于10%。全组空腹血糖较用药前下降大于40%者5例, 大于30%者10例, 空腹血糖下降大于10%者22例, 占88%(图2)。有降糖作用的23例, 其空腹血糖较用药前平均降低29%。提示空腹血糖超过16.7mmol/L者, 其降糖效果受影响。全组病人在6个月治疗期间无出现低血糖反应。

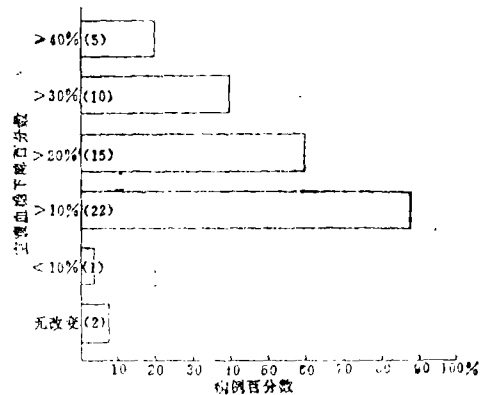


图2 25例Ⅱ型糖尿病病人吡磺环己脲治疗后空腹血糖较治疗前下降的百分数

二、对胰岛素分泌的影响 以馒头负荷试验和吡磺环己脲-馒头负荷试验的血糖面积、胰岛素面积和胰岛素生成值(胰岛素面积/血糖面积)来了解用药前后葡萄糖介导和吡磺环己脲-葡萄糖介导B细胞分泌功能的变化。结果见

表2。用药治疗前,吡磺环己脲-葡萄糖介导血糖面积明显小于葡萄糖介导血糖面积(前者为 $39.9 \pm 2.5 \text{ mmol}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$ ,后者为 $65.3 \pm 7.1 \text{ mmol}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$ ,  $P < 0.01$ ),胰岛素分泌面积则吡磺环己脲-葡萄糖介导较葡萄糖介导明显增

表2 吡磺环己脲治疗前、后葡萄糖介导、葡萄糖-吡磺环己脲介导胰岛素分泌、葡萄糖利用常数( $K_I$ )的改变( $\bar{x} \pm \text{SE}$ )

	葡萄糖介导 (N=24)			吡磺环己脲-葡萄糖介导 (N=21)			$K_I^A$ (n=20)
	血糖面积 ( $\text{mmol}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$ )	胰岛素面积 ( $\mu\text{U}\cdot\text{h}\cdot\text{ml}^{-1}$ )	胰岛素生成 ( $\frac{\text{胰岛素面积}}{\text{血糖面积}}$ )	血糖面积 ( $\text{mmol}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$ )	胰岛素面积 ( $\mu\text{U}\cdot\text{h}\cdot\text{ml}^{-1}$ )	胰岛素生成 ( $\frac{\text{胰岛素面积}}{\text{血糖面积}}$ )	
治疗前	$65.3 \pm 7.1$	$50.0 \pm 8$	$0.05 \pm 0.01$	$39.9 \pm 2.5^*$	$95.9 \pm 10^*$	$0.15 \pm 0.02^{**}$	$2.8 \pm 1$
治疗后	$36.7 \pm 1.8$	$91.7 \pm 15$	$0.15 \pm 0.04$	$34.1 \pm 1.6$	$78.2 \pm 8^{AA}$	$0.14 \pm 0.02^{AA}$	$4.4 \pm 1$
P	$< 0.001$	$< 0.01$	$< 0.02$	$< 0.05$	$> 0.05$	$> 0.05$	$< 0.01$

注<sup>A</sup> $K_I$ 为静脉注射速效胰岛素 $0.1\text{u/kg}$ 后,血糖每分钟下降百分数

<sup>AA</sup>与葡萄糖介导比较  $P > 0.05$

\*与葡萄糖介导比较  $P < 0.01$

\*\*与葡萄糖介导比较  $P < 0.05$

高,从 $50.0 \pm 8 \mu\text{U}\cdot\text{h}\cdot\text{ml}^{-1}$ 升至 $95.9 \pm 10 \mu\text{U}\cdot\text{h}\cdot\text{ml}^{-1}$  ( $P < 0.01$ ),胰岛素生成值亦从 $0.05 \pm 0.01$ 升至 $0.15 \pm 0.02$  ( $P < 0.05$ )。然而,治疗6个月后,吡磺环己脲-葡萄糖介导胰岛素分泌面积、胰岛素生成值则维持在治疗前水平,与治疗后葡萄糖介导的相应数值比较无明显差异。

三、血糖对外源性胰岛素反应和葡萄糖利用的改善 通过静脉注射胰岛素后测定血糖的变化来了解治疗前后机体对胰岛素敏感性的变化。结果表明经吡磺环己脲治疗6个月后,血糖对胰岛素反应明显增强(图3),反映机体对胰岛素敏感性的葡萄糖利用常数( $K_I$ ,以胰岛素耐量试验中血糖的自然对数与时间关系作图,计算血糖每分钟下降的百分数<sup>[1]</sup>)明显升高( $P < 0.01$ ,表2)。为了分析治疗后血糖下降与机体对胰岛敏感性改变、胰岛素分泌增加的关系,以治疗后血糖面积改变的百分数(治疗后血糖面积/治疗前血糖面积)分别和 $K_I$ 增高的百分数(治疗后 $K_I$ /治疗前 $K_I$ )、

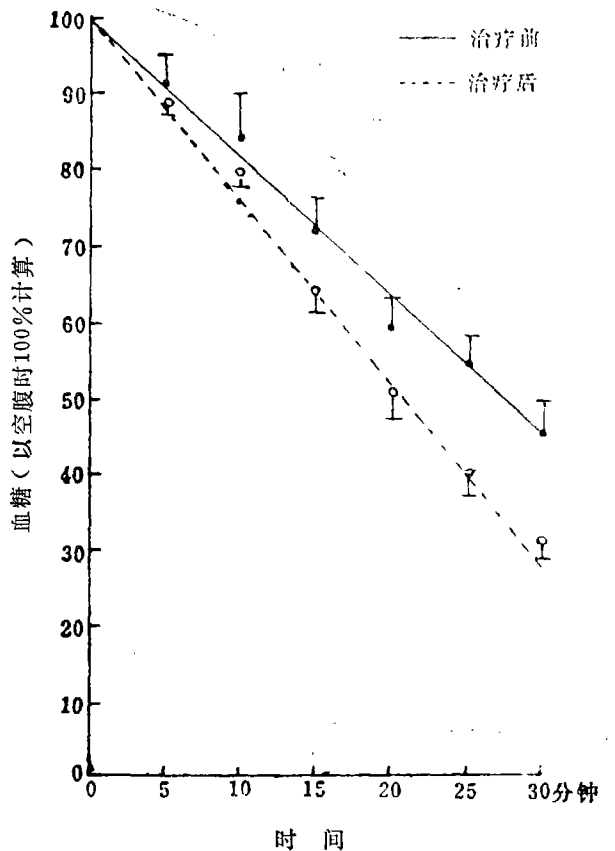


图3 25例Ⅱ型糖尿病病人静脉注射 $0.1\text{U/kg}$ 胰岛素后血糖下降情况( $\bar{x} \pm \text{SE}$ )

胰岛素面积改变的百分数(治疗后胰岛素面积/治疗前胰岛素面积)作相关分析,结果前者呈明显的负相关(图4),而后者无明显相关( $r=0.067$ ,  $P>0.05$ )。

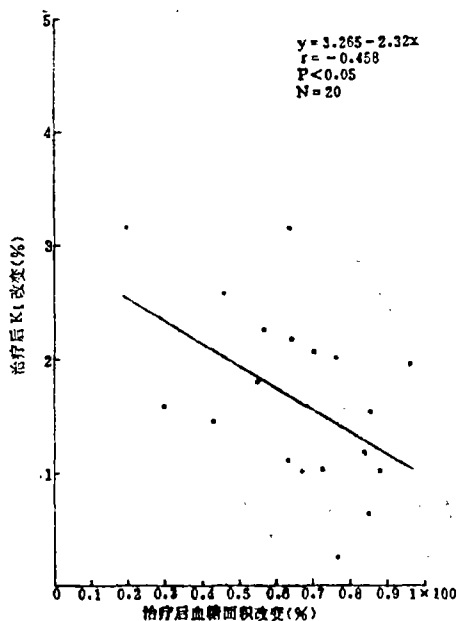


图4 吡磺环己脲治疗6个月后葡萄糖利用常数( $K_t$ )与血糖面积改变的关系

**四、对血脂的影响** 24例治疗前的血清总胆固醇和甘油三酯分别为  $5.83 \pm 0.28 \text{ mmol/L}$  和  $2.36 \pm 0.60 \text{ mmol/L}$ , 治疗后分别降至  $5.49 \pm 0.23 \text{ mmol/L}$  和  $1.88 \pm 0.50 \text{ mmol/L}$ , 但经统计学处理均未见明显差异 ( $P>0.05$ )。

**五、对体重的影响** 24例治疗前体重为  $56.0 \pm 2 \text{ kg}$  (体重指数  $0.22 \pm 0.02$ ), 治疗6个月后为  $56.8 \pm 2 \text{ kg}$  (体重指数  $0.22 \pm 0.03$ ), 体重未见明显改变 ( $P>0.05$ )。

**六、副作用** 1例曾出现一过性轻度低血糖症状, 但当时血糖值为  $3.8 \text{ mmol/L}$ , 未达到低血糖水平。全组未见有明显的消化道, 心血管, 神经系统等不适反应。实验室检查亦未见肝、肾功能和血液方面异常。

## 讨 论

吡磺环己脲为较新的第二代磺脲类口服降糖药, 我们的资料显示该药对单纯饮食治疗无

效的Ⅱ型糖尿病病人有明显的降低空腹和餐后血糖作用。它最大能把空腹血糖降低51%, 三分之一病人降低30%以上。在临床控制方面其有效率达88%, 其中获优和良临床控制者达72%, 与文献报告相似<sup>[2-6]</sup>。根据治疗前后体重无明显差异, 说明其降糖作用与体重减轻无关, 可除外饮食治疗的因素。吡磺环己脲的降糖效果稳定, 用药1个月后血糖能达到满意控制, 以后一直维持至6个月以上,  $\text{GHbA}_1$ 于第二个月下降至相应的控制水平, 以后未见明显波动。治疗后馒头负荷之血糖面积亦显示明显下降 ( $P<0.001$ )。有报告本药对老年病人 ( $>60$ 岁) 的降糖效果较好, 且对其它磺脲类药物无效者改用本药仍有50%有效<sup>[3]</sup>。本组3例过去用优降糖治疗出现继发性失效, 1例改用本药仍无效, 2例改用本药达中度临床控制。提示部份病人使用其它磺脲类药物无效改用本药可能有效。

吡磺环己脲口服单剂量后30分钟可见血液中胰岛素浓度升高, 1~2小时达到高峰, 半寿期平均4.1小时, 因此是属于吸收快, 起作用迅速而半寿期短的药物, 但其体内降糖生物效应可长达24小时<sup>[6,7]</sup>。本组病人用药剂量平均每天为16.7mg, 其中88%采用早上空腹一次口服能得到满意控制, 与文献报道相同<sup>[8]</sup>。因此是一种服用方便的药物。由于其半寿期短, 代谢产物无活性, 因而不易因积蓄或肾功能损害而发生迟发性低血糖反应<sup>[7]</sup>。我们24例用药半年来未发现低血糖反应。美国 Sachs等702例总结报告中, 有低血糖症状者39例 (5.6%), 但实验室检查仅1例有低血糖, 且其它方面副作用亦仅为1~2.25%, 故低血糖反应及其它副作用远较其它第二代磺脲类药物低<sup>[3]</sup>。本组亦未发现其它明显的副作用反应, 实验室检查也无发现有肝、肾功能异常, 说明本药具有极大安全性, 尤其适用于老年患者。

吡磺环己脲的降糖作用机理仍未清楚, 我们的资料说明治疗开始前, 吡磺环己脲-葡萄糖介导的胰岛素分泌面积与胰岛素生成值均较葡萄糖介导者明显升高 (前者  $P<0.01$ , 后者

$P < 0.05$ ), 而血糖面积则明显降低 ( $P < 0.01$ )。然而, 经过6个月治疗后, 葡萄糖介导的血糖面积较治疗前明显降低 ( $P < 0.01$ ), 但吡磺环己脲-葡萄糖介导的胰岛素分泌面积和胰岛素生成值仍维持在治疗前水平 ( $P > 0.05$ )。而葡萄糖介导的胰岛素分泌面积和胰岛素生成值则明显较治疗前升高 (前者  $P < 0.01$ , 后者  $P < 0.02$ ), 并达到吡磺环己脲-葡萄糖介导的水平 (表2)。提示本药在短期降糖作用方面依赖刺激胰岛B细胞增加胰岛素分泌来完成, 而长期作用则与改善葡萄糖介导胰岛素分泌增加有关。随着研究深入, 有人提出药物和营养介导胰岛素分泌增加仅是本药维持其降糖作用的基础, 更重要的是提高机体对胰岛素的敏感性和葡萄糖利用<sup>[4,9]</sup>。本组资料显示本药治疗后,  $K_1$ 较治疗前明显增高 ( $P < 0.01$ ), 血糖下降和  $K_1$ 增高呈明显负相关, 而和胰岛素的增加则不呈相关。提示血糖下降是由于机体对胰岛素敏感性增强使葡萄糖利用加强所致, 支持上述意见。近年越来越多的报告认为对胰岛素敏感性升高的胰外作用是吡磺环己脲增加胰岛素受体数量及/或敏感性所致<sup>[6,9]</sup>, 值得进一步探讨。

### 参 考 文 献

[1] Lebovitz HE, Feinglos MN. Therapy of insulin-independent diabetes mellitus: General considerations. *Metabolism* 1980;29(5):474.

[2] Shuman CR. Glipizide: An overview. *Am J Med* 1983;75(5B):55.

[3] Sachs R, et al. Overview of clinical experience with glipizide. First international glipizide symposium Princeton. NJ Excerpta, March 24-25, 1977.

[4] Feinglos MN, Lebovitz HE. Long-term safety and efficacy of glipizide. *Am J Med* 1983; 75(5B):60.

[5] Spanish Study Group (Chairman: Serrano-Rios M): Long-term effects of glipizide on glycaemia, HbA<sub>1c</sub> levels, alpha- and beta-cell pancreatic activities and insulin-erythrocyte receptor binding in non-insulin-dependent diabetics. In: *Clinical and pharmacological Activities of Sulfonylurea Drugs*, ed. by Serrano-Rios M, Krall LP. Excerpta Medica, Amsterdam, 1983; p77-107.

[6] Ostman J, et al. The antidabetic effect and pharmacokinetic properties of glipizide. *Acta Med Scand* 1981; 210:173.

[7] Melander A, Wahlin-Boll E. Clinical pharmacology of glipizide. *Am J Med* 1983;75(5B): 41.

[8] Wahlin-Boll E, et al. Therapeutic equivalence of once and thrice daily glipizide. *Eur J Clin Pharm* 1986; 31:95.

[9] Lebovitz HE, Feinglos MN. Mechanism of action of the second-generation sulfonylurea glipizide. *Am J Med* 1983; 75(5B):46.

## Clinical Study the Hypoglycemic Effect of Glipizide in Patients with Type II Diabetes Mellitus

Yu Binjie    Liang Yiquan    Zeng Yuang    Zhong Yuexian

Chen Yin    Lin Wendong

(Division of Endocrinology, Department of Medicine,

First Affiliated Hospital)

### Abstract

Twenty-five type II diabetics (11 male, 14 female), mean age  $49.8 \pm 9.5$  years, uncontrolled by only on diet after two weeks, were treated with glipizide, and followed up continually over 6 months, but 1 case was discontinued because of insufficient therapeutic response. Twenty two of 25 patients were newly diagnosed untreated patients, and remaining 3 cases had been previously treated with glibenclamide of failed response. Glipizide daily dosage ranged from 5mg up to a maximum of 30mg and mean dose was 16.7mg. In 88% of patients, the drug was taken once daily one half hour before breakfast by oral. Fasting blood glucose and two hours post-prandial glucose fell from  $11.1 \pm 0.4$ mmol/L ( $\bar{X} \pm SE$ ) to  $8.1 \pm 0.4$ mmol/L and  $20.3 \pm 0.9$ mmol/L to  $11.7 \pm 0.7$ mmol/L respectively at the end of first month of glipizide treatment, and glycosylated hemoglobin A<sub>1c</sub> (GHbA<sub>1c</sub>) was  $0.306 \pm 0.01$ mgHMF/gHb vs  $0.216 \pm 0.01$ mgHMF/gHb after 2nd month during therapy, and then, steadily remained in same levels throughout the therapeutic course. The overall clinical efficacy was 88% of the patients, and 72% of the evaluable patients were under excellent and good control. There were no hypoglycemic and other side effects while on therapy. The insulin areas of glucose-glipizide-mediated insulin secretion in patients were unchanged before and after treatment, but the insulin areas of glucose-mediated insulin secretion, the insulin sensitivity, and the glucose disposal constant( $K_I$ ) in patients after therapy were significantly higher than the baseline. Our study indicates that the beneficial hypoglycemic effects of glipizide in type II diabetics are not solely dependent on improvement in both fasting and glucose-mediated insulin secretion in pancreatic B cell, but the enhancement of insulin inducing glucose utilization and insulin sensitivity is most important.

**Key words:** Glipizide    Type II diabetes mellitus    Glucose disposal constant( $K_I$ )