

## 糖尿病的药物治疗

### 口服降糖药物

高血糖的药物治疗多基于 2 型糖尿病的两个主要异常病理生理改变——胰岛素抵抗和胰岛素分泌受损<sup>[13, 26]</sup>。口服降糖药物根据作用机制的不同，可以分为促胰岛素分泌剂（磺脲类和格列奈类）和非促胰岛素分泌剂（双胍类、噻唑烷二酮类和  $\alpha$ -糖苷酶抑制剂）。磺脲类药物和格列奈类药物直接刺激胰岛素分泌；噻唑烷二酮类药物可改善胰岛素抵抗；双胍类药物主要减少肝脏葡萄糖的输出； $\alpha$ -糖苷酶抑制剂主要延缓碳水化合物在肠道内的吸收<sup>[27-30]</sup>。

由于不同种类口服降糖药作用的环节不同，在临床上常常需要口服药联合治疗。

饮食和运动是控制 2 型糖尿病高血糖的基本措施，但往往很难使血糖控制长期达标，应及时采用药物治疗。



### 双胍类药物

目前临床上使用的双胍类药物主要是盐酸二甲双胍。双胍类药物主要药理作用是通过减少肝脏葡萄糖的输出而降低血糖，许多国家和国际组织制定的糖尿病指南中推荐二甲双胍作为超重和肥胖 2 型糖尿病患者控制高血糖的一线用药，有些指南还推荐为非肥胖 2 型糖尿病患者的一线用药。临床试验显示，二甲双胍可以使 HbA1c 下降 1%~2%，UKPDS 亚组试验显示可以减少肥胖 2 型糖尿病患者心血管事件和死亡率<sup>[31]</sup>。此外，双胍类药物还可以防止或延缓糖耐量异常向糖尿病的进展<sup>[32]</sup>。单独使用二甲双胍不导致低血糖，并有使体重下降的趋势，但常常引起胃肠道不适等副作用。二甲双胍与胰岛素或促胰岛素分泌剂联合使用时可增加低血糖发生的危险性。双胍类药物罕见的严重副作用是诱发乳酸酸中毒。因此，双胍类药物禁用于肾功能不全（血肌酐水平男性  $>133 \mu\text{mol/L}$  (1.5mg/dl)，女性  $>124 \mu\text{mol/L}$  (1.4mg/dl) 或肾小球滤过率  $<60\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{m}^2$ )、肝功能不全、严重感染、缺氧或接受大手术的患者。在使用碘化造影剂作造影检查时，应暂时停用二甲双胍。

## 磺脲类药物

磺脲类药物属于促胰岛素分泌剂，主要药理作用是刺激胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素，增加体内的胰岛素水平。临床试验显示，磺脲类药物可以使 HbA1c 降低 1%–2%，是目前许多国家和国际组织制定的糖尿病指南中推荐的控制 2 型糖尿病患者高血糖的主要用药。目前在我国上市的磺脲类药物主要为格列苯脲、格列齐特、格列吡嗪、格列喹酮和格列美脲。磺脲类药物如果使用不当可以导致低血糖，特别是在老年患者和肝、肾功能不全者，磺脲类药物还可以导致体重增加。有肾功能轻度不全的患者，宜选择格列喹酮。患者依从性差时，建议服用每天一次的磺脲类药物。

## 噻唑烷二酮类药物

噻唑烷二酮类药物主要通过促进靶细胞对胰岛素的反应而改善胰岛素敏感性。目前在我国上市的主要有罗格列酮和吡格列酮。临床试验显示，噻唑烷二酮类药物可以使 HbA1c 下降 1%–1.5%。DREAM 研究显示马来酸罗格列酮可防止或延缓 IGT 进展为糖尿病<sup>[33]</sup>。噻唑烷二酮类药物是许多国家和国际组织制定的糖尿病指南中推荐控制 2 型糖尿病患者高血糖的主要用药之一。

体重增加和水肿是噻唑烷二酮类药物的常见副作用。这种副作用在与胰岛素联合使用时表现更加明显。由于存在体液潴留的不良反应，已经有潜在心衰危险的患者应用此类药物可以导致心衰加重。噻唑烷二酮类药物单独使用时不导致低血糖，但与胰岛素或促胰岛素分泌剂联合使用时可增加发生低血糖的风险。

在使用噻唑烷二酮类药物之前应检查肝功能并在使用过程中注意肝功能的监测。有活动性肝病或转氨酶增高超过正常上限 2.5 倍的患者禁用本类药物。有关评价噻唑烷二酮类药物对心血管系统影响的临床试验正在进行中。近期研究提示此类药物可能增加女性患者骨折的风险<sup>[34]</sup>。

## $\alpha$ -糖苷酶抑制剂

作用机制为抑制碳水化合物在小肠上部的吸收，降低餐后血糖，并通过对餐后糖负荷的改善而改善空腹血糖，适用于以碳水化合物为主要食物成分和餐后血糖升高的患者。国内上市的  $\alpha$ -糖苷酶抑制剂有阿卡波糖和伏格列波糖。 $\alpha$ -糖苷酶抑制剂可使 HbA1c 下降 0.5%–0.8%，不增加体重，并且有使体重下降的趋势，可与磺脲类、双胍类、噻唑烷二酮类或胰岛素合用。

$\alpha$ -糖苷酶抑制剂的常见不良反应为胃肠道反应。服药时从小剂量开始，逐渐加量是减少不良反应的有效方法。单独服用本类药物通常不会发生低血糖；合用  $\alpha$ -糖苷酶抑制剂的患者如果出现低血糖，治疗时需使用葡萄糖，牛奶或蜂蜜，而食用蔗糖或淀粉类食物纠正低血糖的效果差。

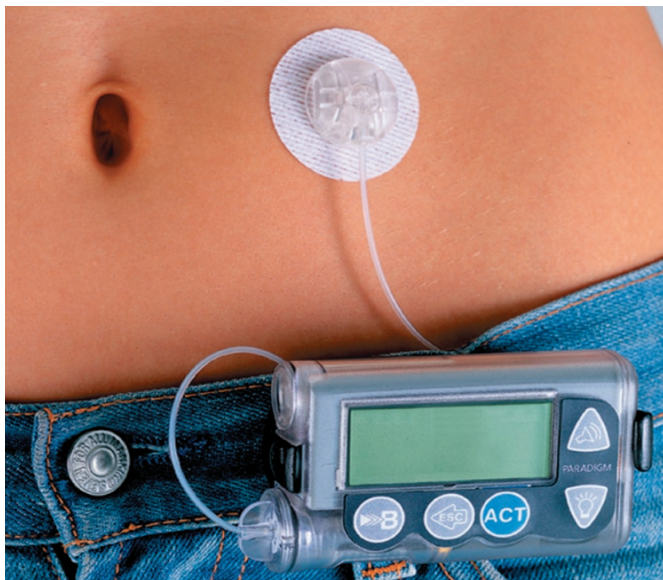
STOP-NIDDM 研究显示阿卡波糖可防止或延缓 IGT 进展为 2 型糖尿病，次级终点分析显示可能降低糖耐量异常者发生心血管疾病的风险<sup>[35]</sup>。

## 格列奈类药物

为非磺脲类的胰岛素促分泌剂，我国上市的主要有瑞格列奈和那格列奈。本类药物主要通过刺激胰岛素的早期分泌有效降低餐后血糖，具有吸收快、起效快和作用时间短的特点，可降低 HbA1c 1.0%–1.5%。此类药物需在餐前即刻服用，可单独使用或与其他降糖药物联合应用（磺脲类除外）<sup>[36]</sup>。

格列奈类药物可引发低血糖，但低血糖的发生频率和程度较磺脲类药物轻<sup>[37]</sup>。

## 胰岛素治疗



### 概述

胰岛素治疗是控制高血糖的重要手段。1 型糖尿病患者需依赖胰岛素维持生命，也必须使用胰岛素治疗才能控制高血糖。2 型糖尿病患者虽然不需要胰岛素来维持生命，但在口服降糖药失效和出现口服药物使用的禁忌症时，仍需要使用胰岛素控制高血糖，以减少糖尿病急、慢性并发症发生的危险。在某些时候，尤其是病程较长时，胰岛素治疗可能会变成最佳的、甚至是必需的保持血糖控制的措施<sup>[13, 38-40]</sup>。

开始胰岛素治疗后应该继续坚持生活方式干预，并加强对患者的宣教，鼓励和指导患者进行自我血糖监测，以便于胰岛素剂量调整和预防低血糖的发生。所有开始胰岛素治疗的患者都应该接受低血糖危险因素、症状和自救措施的教育。

理想的胰岛素治疗应该接近生理性胰岛素分泌的模式，包括基础胰岛素和餐时胰岛素两部分的补充。理想的基础胰岛素的作用应该能覆盖全天 24 小时，无明显峰值，避免空腹和餐前低血糖。餐时胰岛素注射后能在进餐后 30 分钟左右达到峰值，从而通过抑制肝糖输出和促进葡萄糖的利用以降低餐后高血糖。此外，理想的餐时胰岛素还能在血糖下降到正常水平时其作用降至基础水平，避免下餐前出现低血糖。

胰岛素根据其来源和化学结构可分为动物胰岛素，人胰岛素和胰岛素类似物。胰岛素根据其作用特点可分为超短效胰岛素类似物、常规（短效）胰岛素、中效胰岛素、长效胰岛素（包括长效胰岛素类似物）和预混胰岛素。临床试验证明，胰岛素类似物在模拟生理性胰岛素分泌和减少低血糖发生的危险性方面优于动物胰岛素和人胰岛素<sup>[41, 44]</sup>（详见附录 2）。



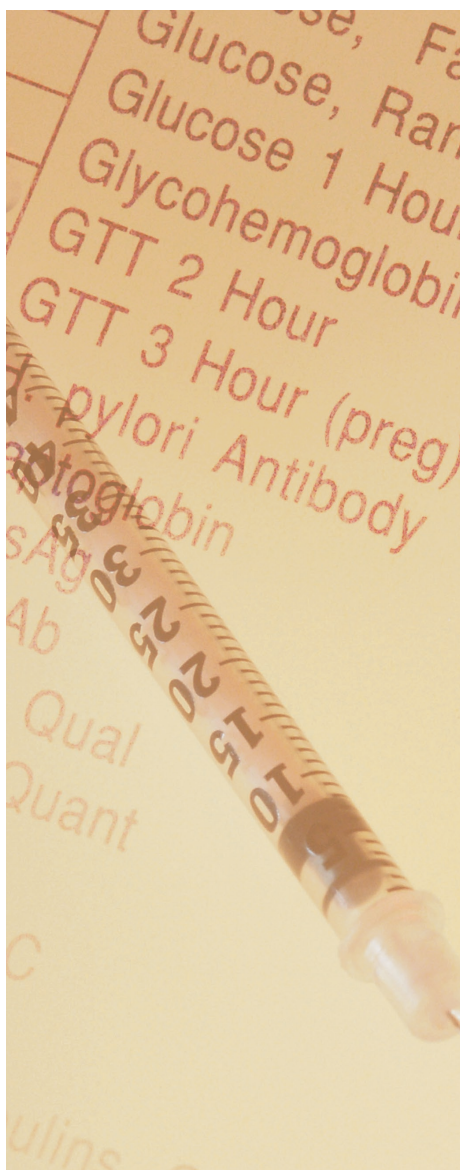
### 胰岛素的起始治疗：

- 1 型糖尿病患者在发病时就需要胰岛素治疗，而且需终生胰岛素替代治疗
- 2 型糖尿病患者在生活方式和口服降糖药联合治疗的基础上，如果血糖仍然未达到控制目标，即可开始口服药物和胰岛素的联合治疗。一般经过最大剂量口服降糖药治疗后 HbA1c 仍大于 7.0% 时，就应该启动胰岛素治疗。口服降糖药可以保留。当仅使用基础胰岛素治疗时，不必停用胰岛素促分泌剂<sup>[45]</sup>
- 对新诊断的并与 1 型糖尿病鉴别困难的消瘦的糖尿病患者，应该把胰岛素作为一线治疗药物
- 在糖尿病病程中（包括新诊断的 2 型糖尿病患者），出现无明显诱因的体重下降时，应该尽早使用胰岛素治疗

### 胰岛素的起始治疗中基础胰岛素的使用

- 基础胰岛素包括中效和长效胰岛素。一般情况下，基础胰岛素是口服药物失效时实施口服药和胰岛素联合治疗的首选用药<sup>[44]</sup>
- 使用方法：继续口服降糖药物治疗，联合中效或长效胰岛素睡前注射。起始剂量约为 0.2 单位 / 公斤体重。根据患者空腹血糖水平调整胰岛素用量，通常每 3-4 天调整一次，根据血糖的水平每次调整 1-4 个单位直至空腹血糖达标
- 如白天血糖不达标，可改为每天多次注射





## 预混胰岛素的使用

- 在饮食、运动和口服降糖药治疗的基础上，HbA1c 较高的 2 型糖尿病患者，可以直接使用预混胰岛素作为胰岛素的起始治疗，但胰岛素促泌剂应停用<sup>[46, 47]</sup>
- 1 型糖尿病在蜜月期，可以短期使用预混胰岛素
- 使用方法：起始的胰岛素剂量一般为  $0.4-0.6 \text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ，按 1:1 的比例分配到早餐前和晚餐前。根据空腹血糖，早餐后血糖和晚餐前后血糖分别调整早餐前和晚餐前的胰岛素用量，每 3-5 天调整一次，根据血糖水平每次调整的剂量为 1-4 单位，直到血糖达标

## 多次胰岛素注射治疗

- 在基础胰岛素和口服药物联合治疗后餐后血糖控制欠佳或者需要进餐时间灵活的患者应该进行每日多次胰岛素注射（餐时 + 基础胰岛素）<sup>[40]</sup>
- 在预混胰岛素治疗的基础上血糖仍然未达标或反复出现低血糖者，需进行多次胰岛素注射
- 使用方法：根据空腹血糖和三餐前后血糖的水平分别调整睡前和三餐前的胰岛素用量，每 3-5 天调整一次，根据血糖水平每次调整的剂量为 1-4 单位，直到血糖达标

## 持续皮下胰岛素输注（CSII）

- 是胰岛素强化治疗的一种形式，更接近生理性胰岛素分泌模式，在控制血糖方面优于多次皮下注射<sup>[48]</sup>
- 需要胰岛素泵来实施治疗
- 主要适用人群有：1 型糖尿病患者；计划受孕和已孕的糖尿病妇女；需要胰岛素强化治疗的糖尿病患者

## 特殊情况下胰岛素的应用：

- 初诊糖尿病患者的高血糖

对于血糖较高的初发 2 型糖尿病患者，由于口服药物很难使血糖得到满意的控制，而高血糖毒性的迅速缓解可以部分减轻胰岛素抵抗和逆转  $\beta$  细胞功能，故新诊断的 2 型糖尿病伴有明显高血糖时可以使用胰岛素强化治疗。可以选择各种胰岛素强化治疗方案，如多次皮下注射、胰岛素泵注射等。应注意加强血糖的监测，及时调整胰岛素剂量，使各点血糖在最短时间接近正常，同时尽量减少低血糖的发生。



- 围手术期（见相关章节）
- 感染（见相关章节）
- 妊娠（见相关章节）

## 胰岛素注射装置

- 可以根据个人需要和经济状况选择使用胰岛素注射笔（胰岛素笔或者特充装置）、胰岛素注射器和胰岛素泵