

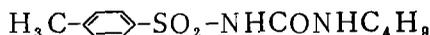
甲磺丁脲临床应用

南京军区卫校 苏开仲
解放军118医院 韩保民
吉林空军医院 张振家

甲磺丁脲(Tolbutamide)是磺酰脲类口服降血糖药。主要用于成年后起的轻、中度糖尿病而每日需要胰岛素在20~40单位以下的患者。本品经口服给药近期疗效达70~80%，疗效较胰岛素持久，具有一定的临床价值⁽¹⁾。

一、理化性质

化学结构：



分子式： $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$

分子量：270.34

化学名：1-正丁基-3对甲苯磺酰脲

国内名称：甲磺丁脲、甲苯磺丁脲、甲糖宁、D₈₆₀₀。

国外名称：Tolbutamide (Tolbutamidum)、Tolbet、Tolbusal、Tolbutone。

甲磺丁脲为白色结晶或结晶性粉末，无臭、无味，熔点为126~130℃⁽²⁾。易溶于丙酮(1:3)、乙醚(1:3.2)和氯仿，可溶于乙醇(1:10)，而在水中极难溶；与氢氧化钠溶液或稀盐酸溶液可生成盐而溶解。本品的pKa=5.3。

二、药理作用

甲磺丁脲通过刺激胰腺β细胞释放胰岛素而间接发挥降血糖作用。因而必须在胰岛具有分泌功能的前提下才有作用；对缺乏内源性胰岛素的患者如幼年型糖尿病及胰腺全切除的患者几乎无效⁽³⁾。另据报道⁽⁴⁾，本品可能减少外源性胰岛素与血浆蛋白结合，

使游离的胰岛素增多而增强外源性胰岛素的作用。体外实验表明，本品高浓度时能抑制肝组织对胰岛素的降解作用；此外，以长期慢作用疗法给药，发现其血糖持续降低的同时，伴随胰岛素浓度能恢复至治疗前的水平。上述现象表明本品降血糖作用可能还有其他途径，目前提出的假设有：1. 本品能提高β细胞对血糖过高刺激的敏感性；2. 甲磺丁脲直接协同外源性胰岛素的作用，如①加速肌肉和肝脏中葡萄糖的转化，②直接影响肝脏的糖异生，③提高胰岛素对组织受体的结合力，从而增加其效能。

本品适用于稳定型、轻度无酮症或控制饮食不能奏效的成人糖尿病和不适合用胰岛素治疗的而无并发症的糖尿病患者。

本品静脉给药(1.0g)可用于诊断胰岛细胞瘤(如有可能应连续3小时测定血糖和血浆胰岛素的浓度，在胰岛细胞瘤患者中，低血糖程度较正常者为低且持久)⁽⁵⁾。

三、不良反应

甲磺丁脲毒性较低，偶尔可见过敏反应，且多数在治疗开始两个月左右出现。近来报道⁽⁴⁾，虽然本品常见的不良反应发生率较低，但涉及面却较广。有人研究了9168名接受甲磺丁脲治疗6228个月的患者，发现本品不良反应的发生率占治疗总人数的3.2%，其中因此而被迫停药者占总体受试者的1.53%。

1. 常见的不良反应 主要是①皮肤反应(1.1%)；诸如皮肤瘙痒、红斑、光敏性

皮炎、荨麻疹、斑疹等，若上述反应持续出现就应立即停药。②胃肠道反应（1.4%）：常见有恶心、呕吐、胃灼热感、上腹部胀满、消化不良、腹泻及导致消化性溃疡患者胃肠道出血。

2. 不常见的不良反应 ①神经系统：偶尔发生头痛、神经衰弱、感觉异常、短暂性眼神经炎和远视。②心血管：可能增加心血管疾病死亡的危险性，1961年美国12所大学的糖尿病临床基地完成了一项双盲试验（研究结果于1970年公布），该研究分为4组：安慰剂组、甲磺丁脲标准剂量组、胰岛素标准剂量组和胰岛素非标准剂量组。研究持续8.5年，参加实验人数823名，其中有61人死于心血管疾病（安慰剂组10人、甲磺丁脲组26人、胰岛素标准剂量组13人、胰岛素非标准剂量组12人）。经分析死亡病因各组间无明显差异，但死亡人数甲磺丁脲组却比其他组明显增加。该研究认为甲磺丁脲与心血管疾病死亡的危险性相关，尽管此结论目前仍有争议，但应引起重视。③血液系统（约占0.24%）：白细胞减少、粒性白细胞减少、血小板减少或溶血性贫血等。④内分泌：极少见的甲状腺机能减退或功能不全。⑤肝脏：黄疸、肝脾肿大、非特异性肝炎、胆汁滞留。⑥肾脏：偶尔导致肾病综合症。⑦其他：出现低钠血症、过敏性脉管炎、碱性磷酸酶值升高及扩散性肺部疾病等。

3. 中毒与超剂量 本品应用过量（尤其是对本品治疗剂量敏感者或服用了其他能加强本品作用效力的药物）可能引起低血糖症状。①临床表现：出汗、面部潮红或苍白、麻木感、饥饿感、震颤、头痛、眩晕、心动过速、心悸、血压升高、恐惧或晕厥等。②处理：立即停止给药。并给于足够量的葡萄糖（重复发生者可长期连续应用葡萄糖）或胰高血糖素；同时观察患者的持续症状，采取相应的治疗措施。

四、药物动力学

吸收 本品口服吸收程度较高，服药后30分钟血中即可检出药物浓度，3~5小时后血中浓度达高峰。本品对正常人和糖尿病患者均有降血糖作用，口服3克后可使血糖平均下降46.3%⁽¹⁾；但作用出现的时间在糖尿病患者中较正常受试者缓慢。在糖尿病患者中一次服药后需5~8小时其作用才能到达高峰，一般可维持12小时。轻型糖尿病患者连续用药4~5天方可使尿糖明显降低或完全消失。

本品降血糖的血药浓度范围在53~96 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，但在上述范围以下仍有降血糖效应⁽⁴⁾。甲磺丁脲的生物利用度约在85~100%之间。通常认为食物并不影响本品的生物利用度，但可延长达峰浓度的时间。

分布 本品的表观分布容积为0.11~0.14L/kg。分布至唾液中的比值约占血浆浓度的1.2%，而乳汁中的比值可达10~40%。据实验表明⁽⁶⁾，口服本品500mg 4小时后，母乳中的药物浓度达30~40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。本品的血浆蛋白结合率为91~94%，其中86%与白蛋白结合，其余与球蛋白结合^(6,7)。

代谢 本品几乎全部在肝脏中迅速转化成羧基甲磺丁脲和羟基甲磺丁脲两种代谢产物，后二者均无降血糖作用。羧基甲磺丁脲的半衰期为0.38~0.56小时⁽⁴⁾。

据动物实验表明^(4,6)，本品能激活肝脏微粒体酶系统；同时发现，给狗长期应用本品，可因自身代谢的刺激而导致其血浆药物浓度降低。

排泄 本品主要经尿中以无活性代谢物排泄（约占给药剂量的85~97%），羧基甲磺丁脲在尿中的比值为2:1；而本品在尿中的原形排泄率<5%，经粪便排泄率约占9%^(4,6)。

本品的半衰期通常为4~9小时，但在正常受试者中可超出此范围（2.9~25小

时)。严重患者的消除半衰期为1.7~19.2小时。恶性肿瘤和充血性心衰患者的消除速率较缓慢，尤其是心衰患者的心输出量、分布容积、肝血流量以及肾小球滤过率诸因素的改变均可影响甲磺丁脲的消除速率⁽⁷⁾。

本品在大量饮酒而无心血管疾患和病情较为轻微者中的消除迅速，而在肝病或非肝病患者中的消除半衰期无显著差异，但在患有病毒性肝炎患者中的半衰期却缩短。另据报道，本品在慢性呼吸衰竭和持续性碳酸过多症的患者中的消除速率较正常人为快，而在肝硬化患者中的消除较慢⁽⁸⁾。

药物动力学的临床意义

1. 本品口服吸收迅速(30分钟内即可检出)，服药后1~2小时血糖开始下降，3~5小时后作用达高峰，可维持12~24小时；是目前较为理想的口服降血糖药。

2. 本品在乳汁中的分布浓度较高，但对新生儿是否有影响尚未搞清；故通常不推荐用于哺乳期患者。

3. 本品几乎全部在肝脏转化成无活性的羧、羟基甲磺丁脲，其半衰期一般为4~9小时。但某些疾病对本品的半衰期有影响，如病毒性肝炎急性期可因血浆蛋白结合力下降而致本品半衰期缩短，但分布容积无改变；多数认为，即使在急性肝炎期间也无需调整给药剂量，同样能维持有效治疗浓度⁽⁴⁾。本品在肝硬化病人中的半衰期有所延长，且肝硬化患者中，肝脏处置葡萄糖的作用可能受阻；因此应用本品时须注意发生低血糖现象，一旦出现就有必要相应调整给药方案。

4. 本品从尿中原形排泄率很低(<5%)，故对轻度肾功能损害者不致于产生蓄积现象。而严重肾功能损害者对胰岛素的消除受阻，故可能使本品的降血糖效应增强。

5. 本品在正常受试者中的半衰期变化较大，重要的是应实行个体化给药方案；有

可能应进行血药浓度监测。本品在不同疾患病人中的半衰期有所差异，如恶性肿瘤、充血性心衰或预先使用过非诱导型药物者的半衰期可延长，而大量饮酒者的半衰期却缩短⁽⁹⁾。上述患者均须相应调整给药剂量。

五、药物相互作用

乙醇 乙醇与甲磺丁脲可发生复杂的相互作用，引起难以预料的血糖浓度改变，严重者导致低血糖症状⁽⁴⁾。大量嗜酒者的肝微粒体酶对本品代谢灭活加强(嗜酒者本品的半衰期约为正常人的1/2)。此外，乙醇本身可抑制糖异生作用，并可促进胰岛素分泌，具轻度降血糖作用，可能在一定程度上减低这种酶诱导作用的影响。另据报道⁽¹¹⁾，本品与酒精并用可发生戒酒硫—酒精样反应，表现为恶心、呕吐、头痛、皮肤充血、胸闷及心动过速。其机理可能是磺酰脲类药物抑制乙醇脱氢酶，使乙醇降解产物(乙醛)分解受阻而蓄积，或可能伴有5-羟色胺释放增多所致⁽⁹⁾。

总之，接受磺酰脲类药物的糖尿病患者应戒酒，若无法节制也应避免大量饮酒。

食物 进餐时同服本品可使其吸收程度降低6%⁽¹⁰⁾，但无临床治疗学的意义。虽然食物可致本品的吸收程度减少，然而对其生物利用度及药效学的特点无显著性改变，故服用本品时不必考虑进餐的时间。

消炎痛 本品与消炎痛并用可使其降血糖效应降低，因消炎痛可能引起内源性血糖升高，必要时可增加本品的用量。

水杨酸盐 水杨酸盐可延缓本品的降血糖作用，因水杨酸盐类可置换其血浆蛋白结合部位；大剂量时可抑制糖异生作用，促进外周组织对糖的利用⁽¹³⁾。

保泰松 少数研究者认为，保泰松可置换本品的血浆蛋白结合而提高游离型甲磺丁脲的血浆浓度。而多数报道认为，保泰松及羟基保泰松是通过抑制肝微粒体酶的活性，延缓甲磺丁脲代谢灭活而增强降血糖效

应^(11,13)。

苯妥因 苯妥因可能抑制胰岛素分泌而引起内源性高血糖，从而减弱本品的降血糖效力和延缓其吸收^(12,13)。此外，本品亦可能置换苯妥因的蛋白结合部位而使血浆中游离苯妥因浓度暂时性升高；故两药并用时应严密观察病人的反应⁽⁴⁾。

左旋多巴 本品与左旋多巴并用可致血糖加剧，增加病情控制的困难⁽¹¹⁾，必要时可增加本品的用量。

单胺氧化酶抑制剂 甲苯胍或异苯丙胍可提高糖尿病患者的糖耐量，改善糖尿病症状；故单胺氧化酶抑制剂可促使本品的降血糖作用增强。

β -受体阻断剂 以往报道⁽¹¹⁾， β -受体阻断剂（如心得安）与磺酰脲类可产生明显的相互作用；因心得安可抑制血糖升高所引起的促胰岛素分泌作用，不利于磺酰脲类发挥作用和血糖调节；此外还因心得安可掩盖心悸、出汗等低血糖症状而不利于临床观察。近来报道⁽¹⁴⁾，甲磺丁脲刺激胰岛素的分泌不受 β -阻断剂（心得安、美多心安）的影响。实验发现，在糖尿病与非糖尿病患者中接受安慰剂或 β -阻断剂后，其胰岛素或葡萄糖对甲磺丁脲的效应无显著性差异。上述结果与以往报道不一，因而本品最好避免与心得安、美多心安并用。

α -受体阻断剂 α -受体阻断剂能阻断儿茶酚胺对胰岛素的分泌抑制，有一定降血糖作用，故可能增加本品的降血糖效应。

可乐宁 可乐宁抑制肝糖原分解，可能阻断儿茶酚胺对胰岛素分泌的抑制，有轻度降血糖效应，若与本品并用，可致其疗效增加。

交感神经阻滞剂 利血平及胍乙啶与本品并用可使后者的作用降低，因利血平与胍乙啶促使外周组织对胰岛素的敏感性增强，加速糖的利用⁽¹³⁾。

神经节阻断药 神经节阻断药有可能

增强磺酰脲类的降血糖作用⁽¹³⁾。

安妥明 安妥明可置换口服降血糖药的血浆蛋白结合部位，从而增加游离型药物的血浓度而使降血糖效应增强⁽¹¹⁾。

抗凝剂 华法令及双香豆素均可增强本品的降血糖效应⁽¹⁵⁾；同时本品也能增强抗凝作用。其机理可能是抗凝剂抑制肝微粒体酶对磺酰脲类的代谢或竞争血浆蛋白部位的置换，故两者间存在双重性的相互作用。若需并用时应经常监测血糖及凝血酶原时间，相应调整两者的用量。

抗结核药 异烟肼、对氨基水杨酸、吡嗪酰胺可降低糖耐量，使少数患者血糖升高⁽¹¹⁾；利福平可诱发甲磺丁脲在肝脏中的代谢而致降血糖作用减弱。

利尿药 双氢克尿塞等利尿药可抑制胰岛素分泌而加剧糖尿，但对降血糖药的效力不发生显著影响，一般不妨碍两者的并用⁽¹¹⁾。丙磺舒有轻度降血糖作用，若与本品并用可致降血糖效力增加⁽¹⁵⁾。

镇静催眠药 本品可能延长镇静催眠药的作用时间应当引起注意。

内分泌制剂 甲状腺素与本品并用，可能因甲状腺素促进线粒体增长及葡萄糖的吸收，增强糖异生及肝糖原分解而使内源性血糖升高，从而导致本品的降血糖作用减低。

胰高糖素 可使肝糖原大量分解和促进糖原异生作用，导致血糖明显升高，亦可导致本品的降血糖作用减弱。

可的松类药物 可使糖异生作用增加，并使周围组织拮抗胰岛素的作用而减低葡萄糖的利用；故具有内源性高血糖效应。本品若与可的松类并用应相应增加用量^(9,11)。

吩噻嗪类 磺酰脲类与吩噻嗪类并用可能引起黄疸及肝功能异常，加重肝损害。

磺胺药 某些磺胺药（如磺胺苯吡唑、磺胺异恶唑）可置换口服降血糖药的血浆蛋白结合部位，或通过酶抑制作用增加降

血糖效力。据报道⁽¹⁾磺胺苯吡唑能使甲磺丁脲的半衰期延长24~72小时,尤其是肾功能不全者,其半衰期更长。

抗生素类 氯霉素可抑制肝微粒体酶活性而延缓口服降血糖药(甲磺丁脲、氯磺丙脲)的代谢灭活或置换降血糖药的血浆蛋白结合部位,加强其降血糖效应。据研究每日应用氯霉素2g,并用甲磺丁脲1.5g,结果后者血浓度增加1倍,半衰期延长2倍,甚至引起低血糖昏迷。

综观上述,甲磺丁脲的药物相互作用主要包括三方面:

1. 相减作用 这类药物主要通过两种机制而降低甲磺丁脲的作用:①导致内源性血糖升高(如异烟肼、对氨基水杨酸、肾上腺素、高血糖素、甲状腺素、可的松、苯妥因、左旋多巴、噻嗪类利尿药等均有内源性高血糖作用)。②诱发本品在肝脏中的代谢(如利福平等)。

2. 协同作用 这类药物能使甲磺丁脲产生较持久的降血糖效应,甚至引起低血糖症状。其协同作用的机制包括:①药物本身具有内源性低血糖效应(如 β -受体阻断剂、 α -受体阻断剂、可乐宁、氟苯丙胺、单胺氧化酶抑制剂、水杨酸盐、丙磺舒等均有降血糖效应)。②抑制本品在肝脏中的代谢(如乙醇、氯霉素、安妥明、双香豆素、华法令、保泰松、磺胺苯吡唑等均可不同程度地使甲磺丁脲代谢灭活)。③竞争本品的血浆蛋白结合部位(如水杨酸盐、苯妥因、磺胺异恶唑等能置换其蛋白结合,从而使游离型药物浓度升高)。

3. 双重性相互作用 如华法令和双香豆素可增强甲磺丁脲的降血糖作用,同时也可使本品增加抗凝剂的抗凝作用,苯妥因与本品竞争蛋白结合,有可能使游离型甲磺丁脲血浓度增加,然而也可能使血浆游离苯妥因的浓度增加;噻嗪类利尿药具有内源性高血糖效应可致本品作用减弱,但磺酰脲类却

可促使噻嗪类发生低钠血症的作用。上述药物与本品并用时应严密观察病人的反应。

六、给药剂量

成人剂量 本品尚无固定的治疗剂量,通常成人的初始剂量为1~2g/天,随后依病情而增减。据报道⁽⁴⁾本品日剂量达2g以上而无效的患者,即使再加大用量也不一定奏效。然而为了控制尿糖症状,或有必要短期使用>2g/天的剂量,但维持剂量一般以每日不超过2g为宜。本品日总量可于早餐时一次服下,也可分次服用;但多数主张其日剂量在1g以上时还是分次服用为好,以免因用量过大而产生胃肠道反应。

老年人剂量 老年人对低血糖反应较为敏感,故本品的初始剂量以每日晨服用0.5g为宜;若病情需要亦可每次1g,每日2次用药,但应注意观察可能产生的不良反应。

另据报道⁽⁷⁾,病毒性肝炎患者对本品无须调整剂量,但肝硬化患者因肝脏处置葡萄糖的功能受阻,有必要调整剂量。对于肾功能损害者,因本品尿中原形排泄率低,通常无须调整剂量。值得注意的是,本品在肾功能受损者中的降血糖作用可能增强。

七、用药须知

1. 本品代替胰岛素使用时须知⁽⁴⁾:①每日需要胰岛素剂量低于20单位的患者可直接使用本品,同时停用胰岛素;②每日需要胰岛素剂量为20~40单位者,使用本品时应将胰岛素的用量降至其初始剂量的30~50%;③严密观测患者的血糖浓度和酮症迹象,若出现酮症或血糖控制不佳时应取消本品,恢复胰岛素治疗。

2. 在使用本品期间如伴有酮症、严重外伤、大手术感染、严重腹泻、呕吐等时则须用胰岛素维持治疗。

3. 孕妇对本品忌用或慎用,因有报道说,母体服用本品与新生儿先天性畸形的发生率有关⁽⁴⁾。动物实验表明,接受本品1~2.5g/kg/天的动物可发生坠胎和致畸现

象；而对人体是否有此作用尚未搞清。故在未搞清或确立本品对孕妇的安全性之前，建议避免使用或慎用。此外，本品能透过胎盘，并刺激胰腺产生胰岛素，从而使胎儿发生低血糖症。

4. 本品有少量从乳汁中排泄，其对新生儿是否影响也未搞清，哺乳期的患者应慎用。

5. 幼年型糖尿病患者对本品无效，新生儿糖尿病者应选用胰岛素。此外，本品对并发性酸中毒、酮症、高血糖昏迷者的疗效不可靠，通常也不推荐使用。

6. 老年人、肝肾机能严重障碍、营养不良、饮食摄取不规则、原发性或继发性肾机能不全者使用本品时应谨慎。

7. 本品在使用过程中有时可出现疗效自然下降现象（称自发性失效，发生率为3~30%），若加大剂量后疗效仍不满意时可并用其他磺酰脲类口服降血糖药，如二甲双胍等。

8. 对本品有过敏者禁用。

9. 本品使用过程中应避免饮酒，以免发生复杂的相互作用。患者应于饭后服药，以减少胃肠道反应。

主要参考文献

[1] 上海第一医学院主编：医用药理学，人民卫生

出版社，p. 650~651，1976

[2] 成都、北京军医学校主编：药物化学，解放军战士出版社，p. 183，1981

[3] 济南军医学校主编：药理学，解放军战士出版社，p. 189，1981

[4] Aust J pharm, 65 (771) : 459~471, 1984

[5] 於毓文等译：临床药理学，人民卫生出版社，p. 607，1985

[6] Judis J. et al; Journal of pharmaceutical Sciences, (61) : 89~93, 1972

[7] Jain A. et al; New England Journal of Medicine, (293) : 1282~1287, 1975

[8] Larsson Y. et al; Lancet, (2) : 1424~1426, 1960

[9] Iber F. et al; Clinical Pharmacology and Therapeutics, (22) : 736~742, 1977

[10] 苏开仲译：药学情报通讯，(2) : 35, 1986

[11] 唐镜波编：药物相互作用，河南科技出版社出，p. 485~494, 1981

[12] Bird G. et al; British Medical Journal, (1) : 687~692, 1972

[13] Aust. J. Pharm, 65 (768) : 201, 1984

[14] 苏开仲译：药学情报通讯，(1) : 53, 1986

[15] Andreasen P. et al; Clinical pharmacology and Therapeutics, (16) : 1059~1064, 1974

新的非甾体抗炎药——芳基丙酸类

解放军第一七二医院 姜宝珍

非甾体抗炎药物中阿司匹林易引起消化道出血，消炎痛及保太松毒副作用较大，因而限制了它们的临床应用。非那西汀因对肾脏毒性较强而被淘汰。六十年代初问世的新非甾体抗炎药——芳基丙酸类的共同特点是疗效强、毒性低、患者易于耐受。经国内外

研究和临床证明，它是一类高效、安全的抗炎、解热、镇痛药。近几年来这类药物发展很快，已有20几个品种应用于临床，常用的有布洛芬、苯酮苯丙酸、苯氧苯丙酸、萘普生、氟联苯丙酸等。现以布洛芬为典型，重点介绍如下：