

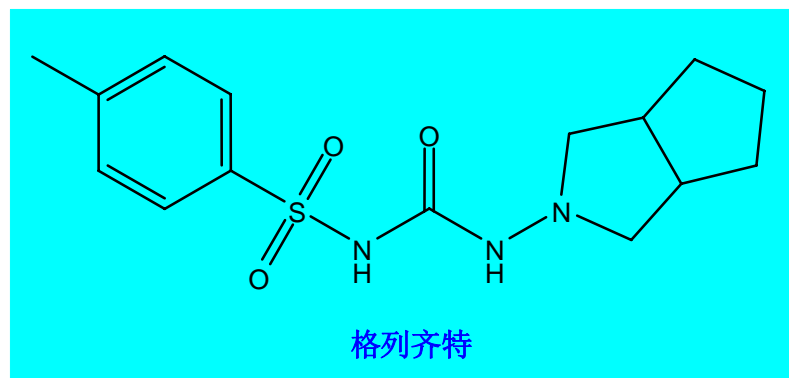


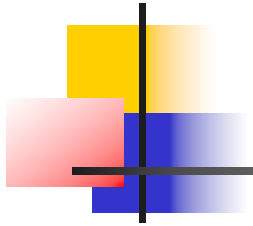
第十章 利尿药及合成降血糖药物

Diuretics and Synthetic Hypoglycemic Drugs

说明

- 从磺酰胺类的化合物发展
 - 磺胺类利尿
 - 磺胺类降血糖药物





第一节 口服降血糖药

Hypoglycemic Drugs



糖尿病

- Diabetes Mellitus
- 胰岛素(Insulin)分泌不足或作用减低
- 导致碳水化合物、脂肪及蛋白质代谢异常，以慢性高血糖为主要表现的一组综合征
 - “三多一少”
 - 多尿、多饮、多食，消瘦



糖尿病分类

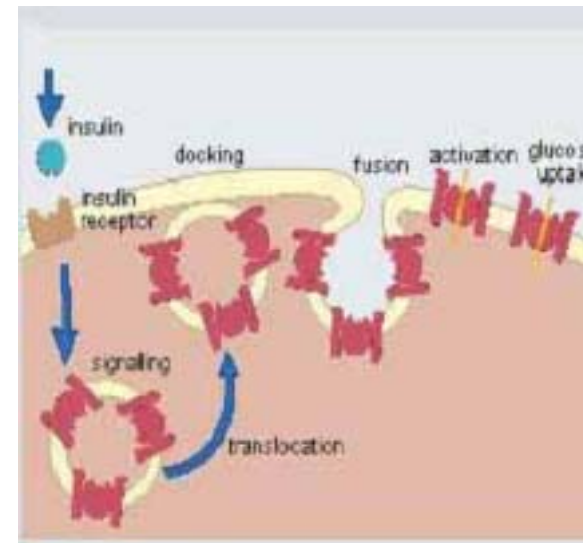
- 1型糖尿病（原发性糖尿病）
 - 胰岛素依赖型糖尿病
 - Insulin dependent diabetes mellitus (IDDM)
 - 多发生于青少年，因胰岛素分泌缺乏，
依赖外源性胰岛素补充以维持生命
- 2型糖尿病
 - 非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)
 - 约90%以上的糖尿病人属2型糖尿病
 - 主要的治疗手段---口服降糖药

Features of insulin-dependent (IDDM) and non-insulin-dependent (NIDDM) diabetes mellitus

	IDDM	NIDDM
Age at onset	< 30 yrs	> 30 yrs
Family history of diabetes mellitus	Uncommon	Common
Body weight	Not obese	Obese
Ketoacidosis	Common	Rare
Insulin treatment	All patients	Some patients
Other autoimmune endocrine deficiencies	Yes (rare)	No
Prevalence in adult population	0.5%	5%
HLA association	Yes	No

NIDDM 的病因和发病机制

- (1) 胰岛素分泌不足
- (2) 胰岛素释放延迟
- (3) 胰岛素外周组织作用损害
- (4) 肝糖产生增加





口服降糖药的作用机制

- ① 改变营养物质在胃肠道的吸收
- ② 增加胰岛素分泌量和速度
- ③ 抑制肝糖产生
- ④ 增加胰岛素敏感性
- ⑤ 增加非胰岛素介导的糖代谢

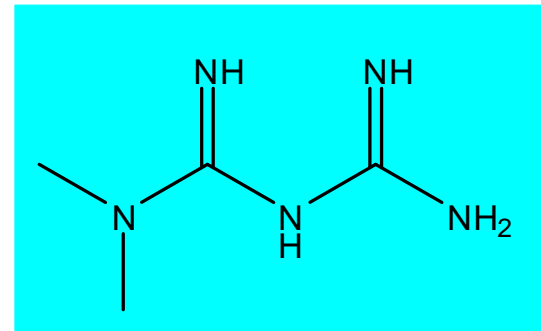
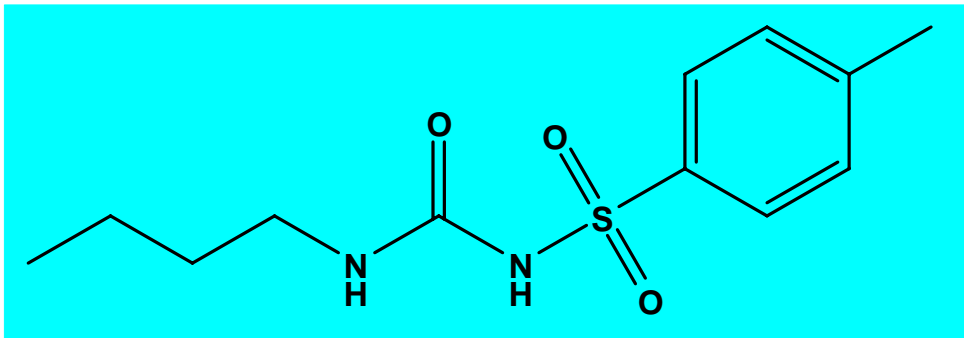


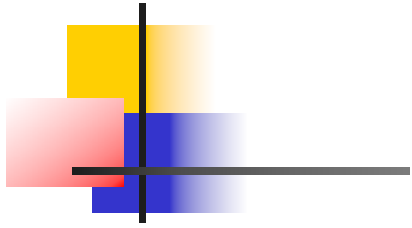
口服降糖药的分类

- 磺酰脲类-促胰岛素分泌剂
- 双胍类-增加外周葡萄糖利用的药物
- 苯丙氨酸类-胰岛素分泌模式调节剂
- 胰岛素增效剂-噻唑烷二酮类
- α -葡萄糖苷酶抑制剂-减少肠道吸收葡萄糖
- 改善糖尿病并发症的药物

主要学习药物

- 甲苯磺丁脲
- 二甲双胍
- 那格列奈
- 马来酸罗格列酮

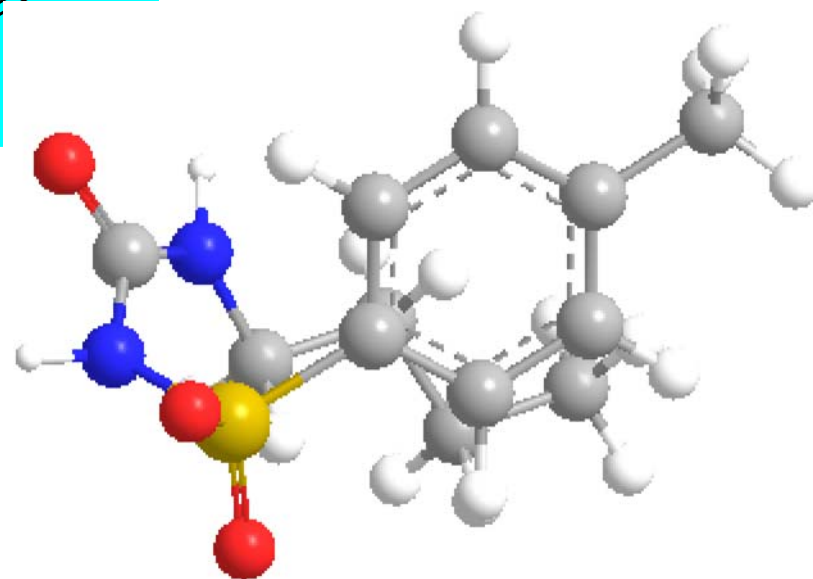
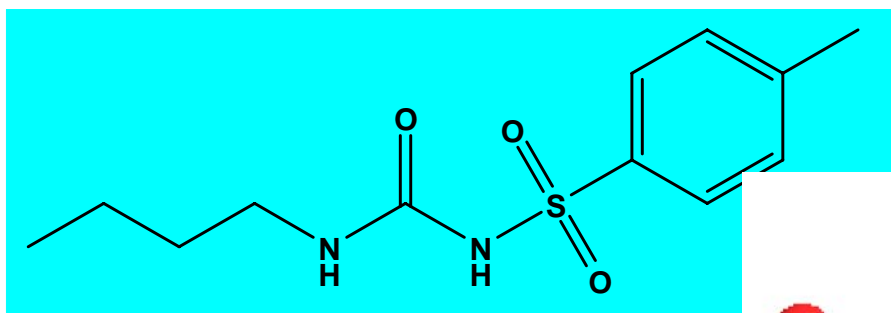




枸杞

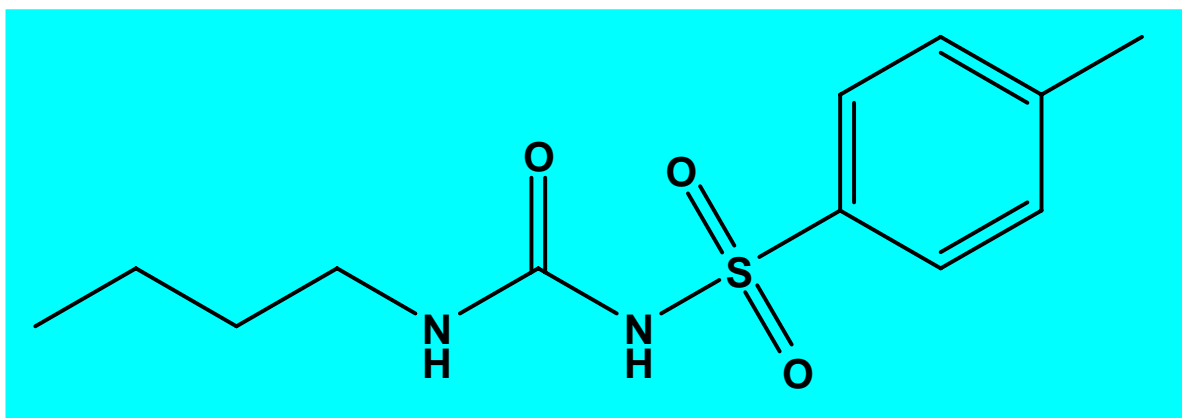
甲苯磺丁脲 Tolbutamide

- D-860 , 甲糖宁, 雷司的浓, 甲磺丁脲

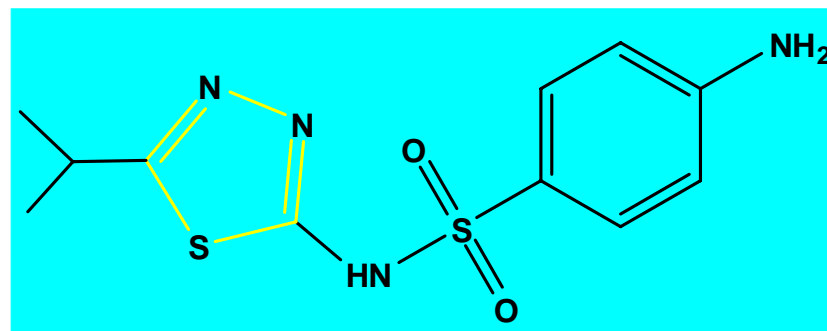


结构和化学名称

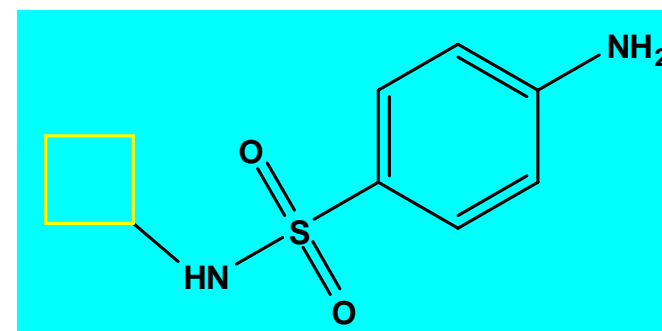
- 4-甲基-*N*-[(丁氨基)羰基]苯磺酰胺



发现

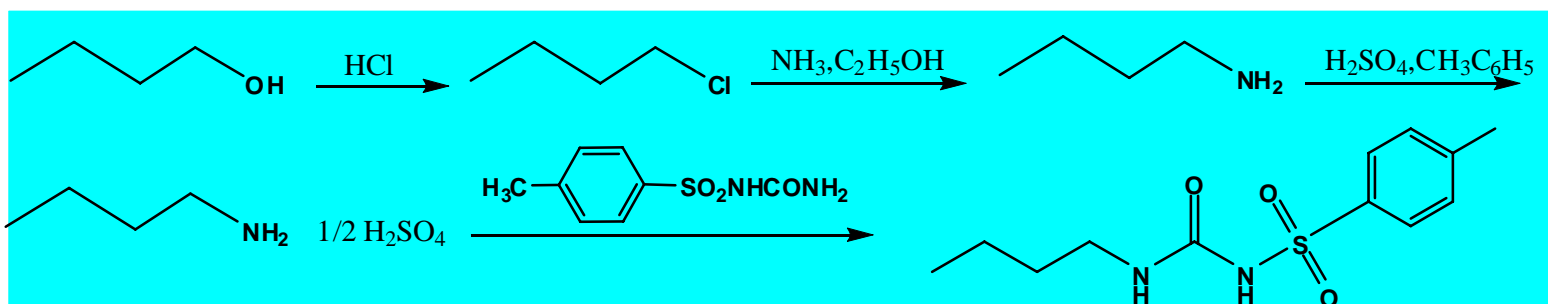


- 1942年磺胺异丁基噻二唑
- 1955年氨磺丁脲
第一代磺酰脲类口服降糖药
- 70年代
第二代磺酰脲类口服降糖药
- 80年代
第三代磺酰脲类口服降糖药（格列美脲）



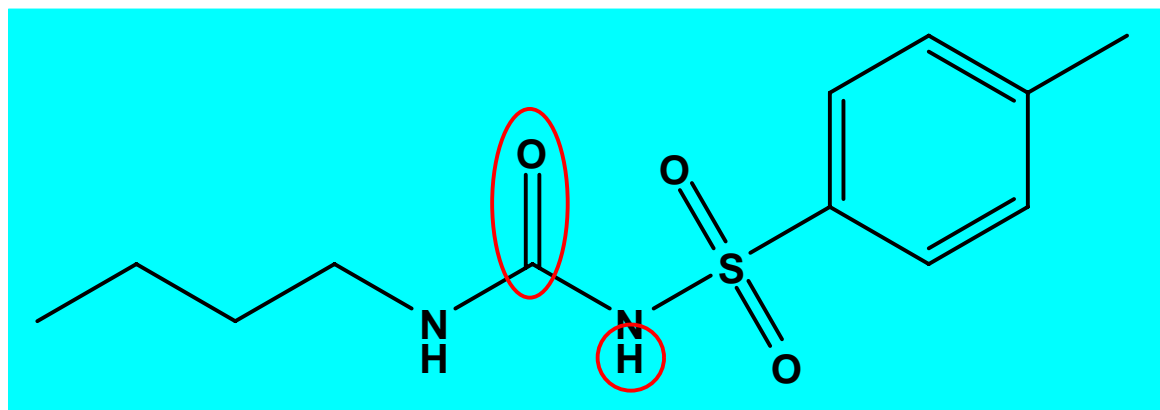
合成

- 由正丁醇氯化、胺化、成盐后，与对甲苯磺酰脲缩合来制备



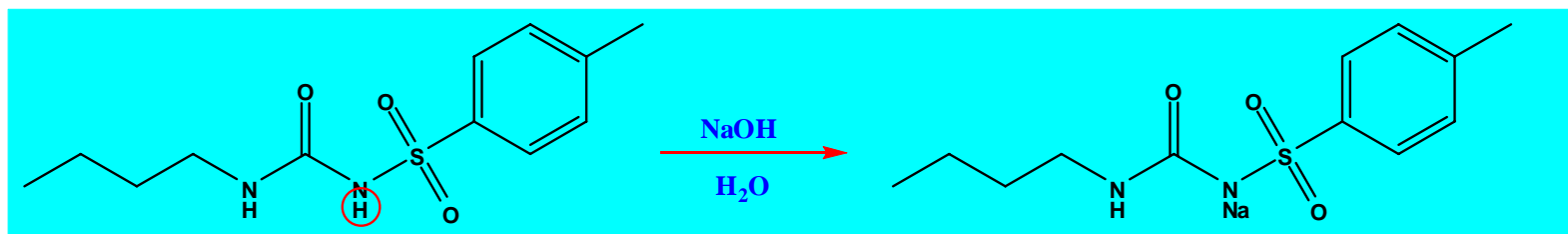
理化性质

- 酸性
- 鉴定



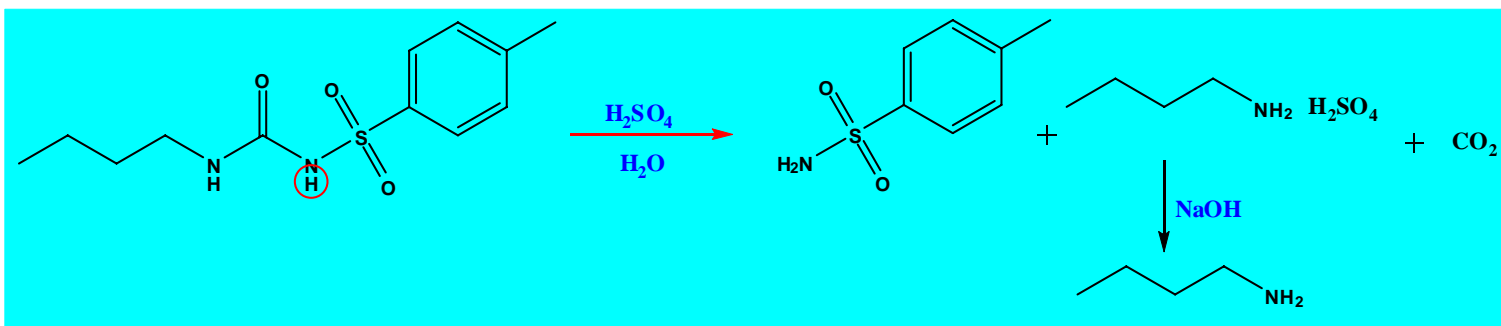
酸性

- 磺酰脲结构
 - 可溶于氢氧化钠溶液
- 可用酸碱滴定法进行含量测定



鉴定

- 脲在酸性液中受热易水解
 - 析出对甲苯磺酰胺沉淀
 - mp 138°C
 - 硫酸正丁胺用氢氧化钠溶液加热
 - 产生正丁胺的臭味



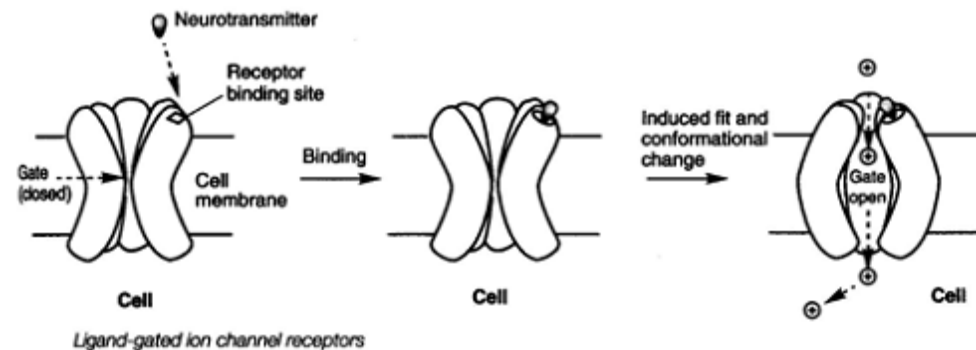


磺酰脲类的降糖作用机制

- 刺激胰岛素分泌，减少肝脏对胰岛素的清除
- 长期使用能改善外周组织胰岛素敏感性
 - 增加胰岛素受体数量
 - 增加胰岛素与其受体的结合
- 减少肝糖产生
 - 增加肌肉细胞内葡萄糖的转运
 - 增加糖原合成酶的活性

磺酰脲类的降糖作用机制

- 特异性地抑制胰岛 β 细胞上的K-ATP通道，使其关闭， β 细胞去极化，钾通道关闭，钾离子停止内流，
- 钙通道打开，钙离子内流，
- 从而促进胰岛素分泌





Tolbutamide 作用特点

- 降糖作用较弱
- 但安全有效
 - 罕有急性毒性作用
- 用于治疗轻中度II型糖尿病
 - 尤其是老年糖尿病人
- 注射剂用于诊断胰岛素瘤

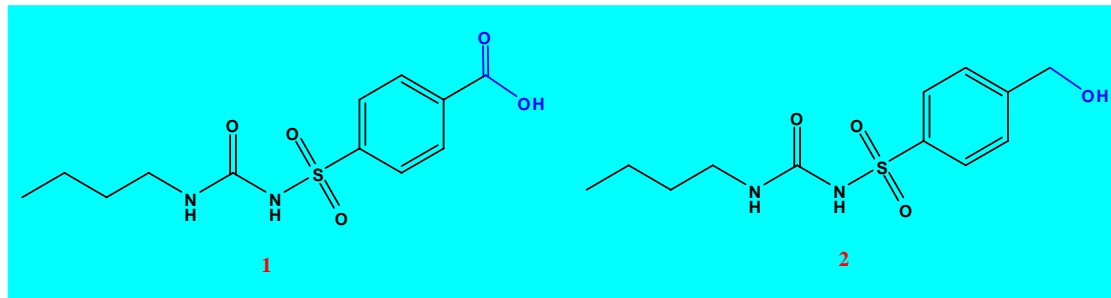


吸收

- 口服后迅速由胃肠道吸收
 - 30分钟即可在血内检出
 - 2~3小时达血浆浓度峰值
- 短效磺酰脲类降糖药
 - 持效6~12小时
 - 半衰期约6小时

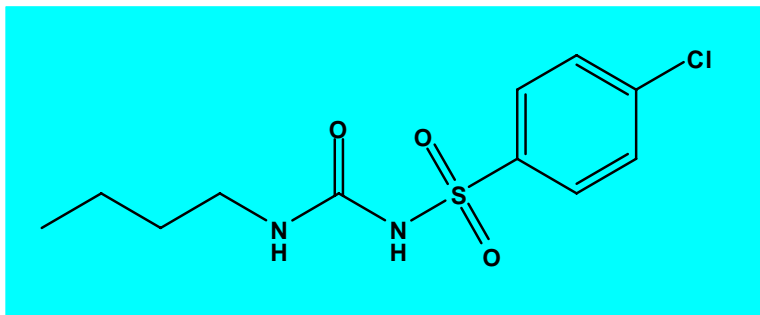
代谢

- 与血浆蛋白结合
- 在肝脏氧化而失活

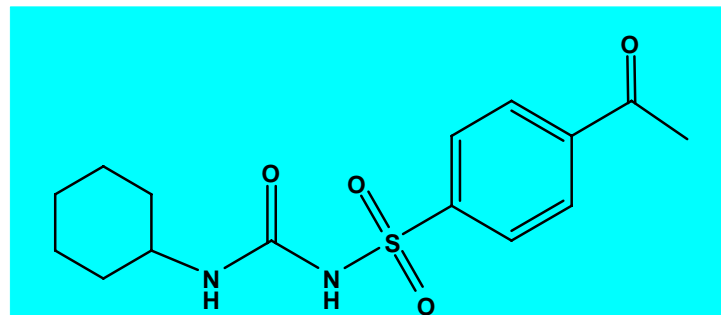


- 主要由肾脏排出
— 肝、肾功能不良者忌用

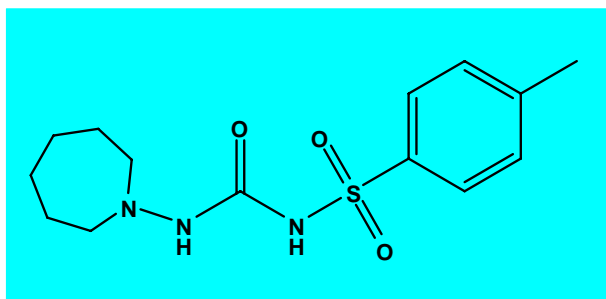
同类药物-第一代



氯磺丙脲



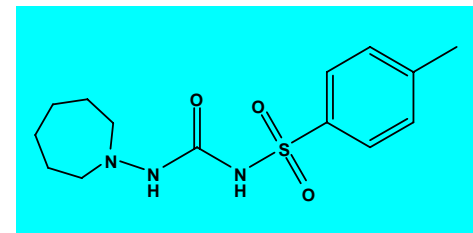
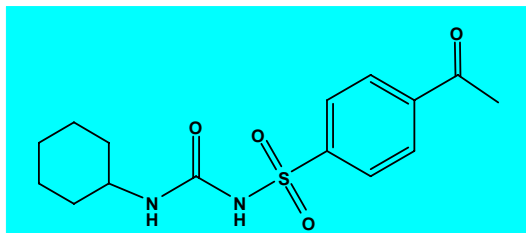
醋磺己脲



妥拉磺脲

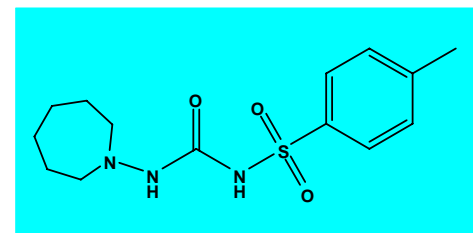
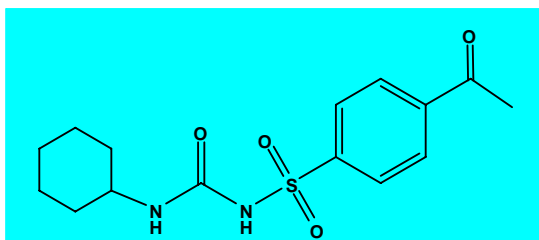
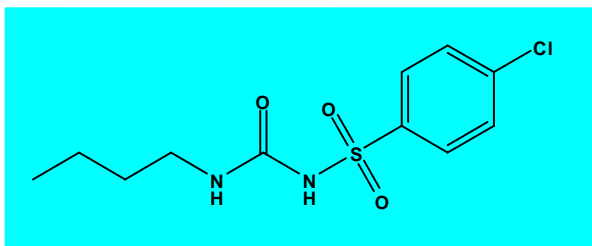
结构与代谢特点

- 具苯磺酰脲的基本结构
- 苯环及脲基末端带有不同取代基
 - 导致药物的作用强度及持续时间存在差别
- 代谢方式是苯环上磺酰基对位的氧化



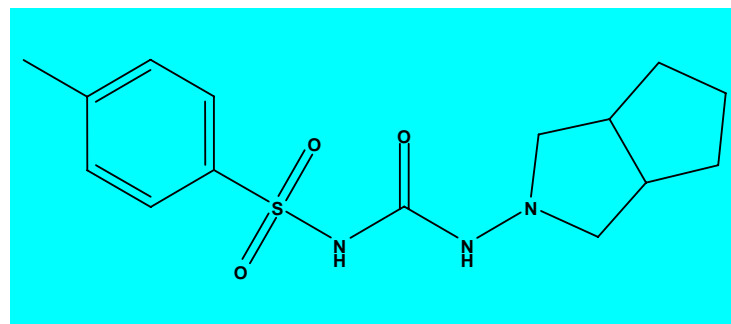
结构与代谢特点

- Chlorpropamide的对位氯不易代谢失活
 - 半衰期较长
- Acetohexamide对位羰基在肝脏被还原成仲醇
 - 使降糖作用增强2.5倍，作用时间延长
- Tolazamide二步氧化成羧酸失活
 - 代谢中间体羟基和甲氧基衍生物仍具有一定降血糖活性，作用时间较长

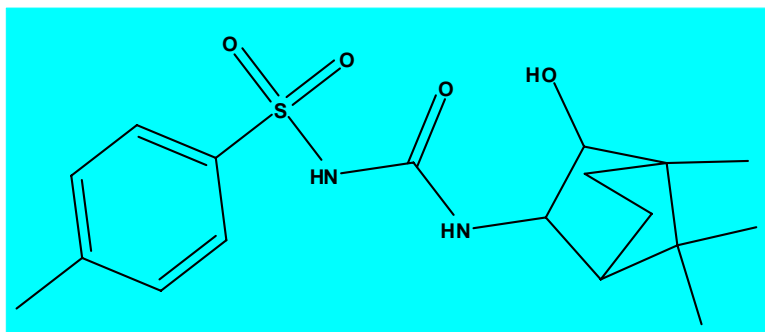


第二代磺酰脲类口服降糖药

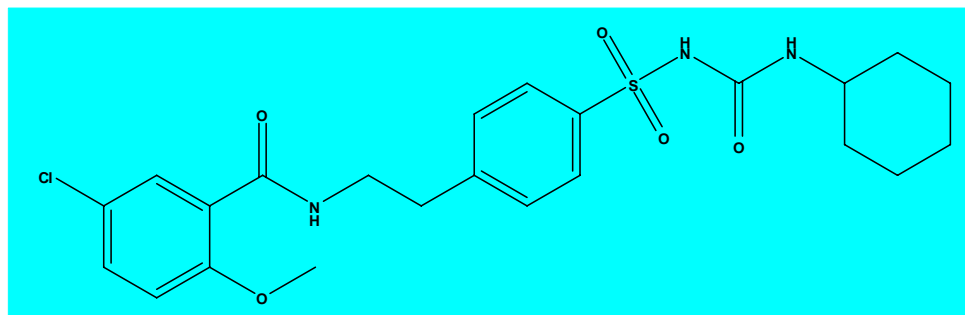
- 70s 降糖作用更好、副作用更少
- 因而用量较小



格列齐特



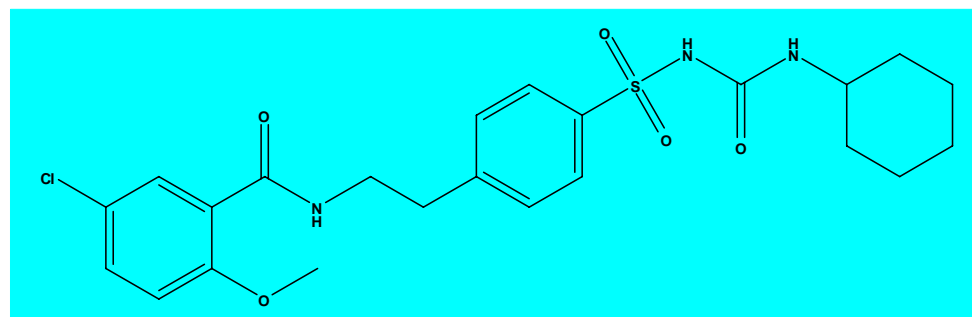
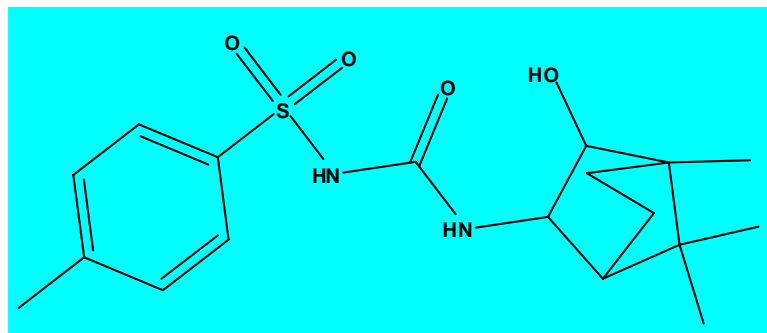
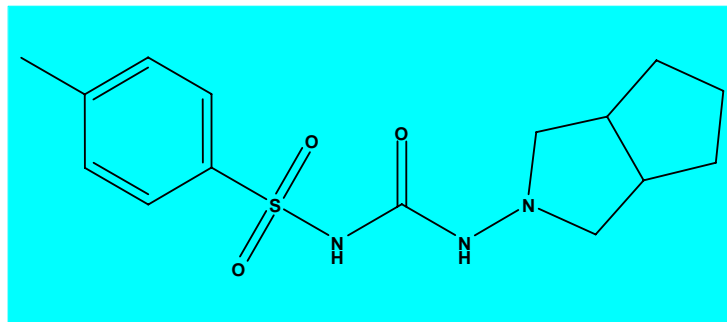
格列波脲



格列本脲

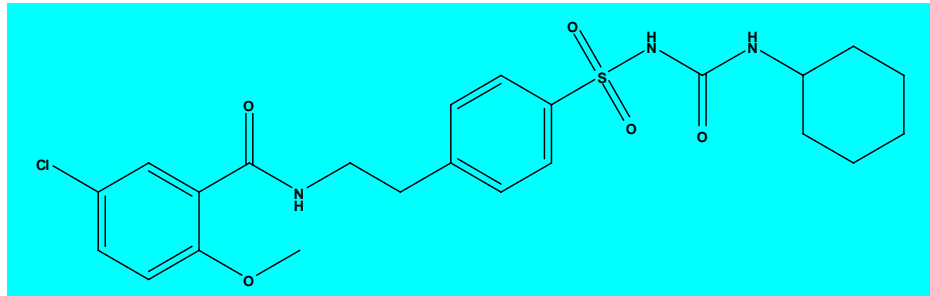
第二代的结构和代谢特点

- 苯环上磺酰基的对位引入较大的结构侧链
- 脲基末端都带有脂环或含氮脂环
- 脂环氧化失活



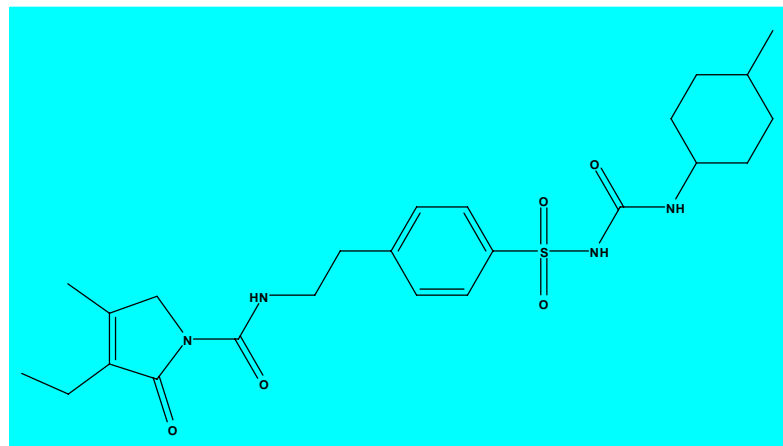
Glibenclamide 代谢特点

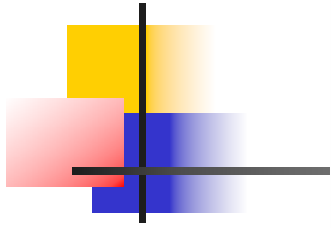
- 代谢产物
 - 反式-4-羟基格列本脲和顺式-3-羟基格列本脲
 - 代谢产物一半由胆汁经肠道，一半由肾脏排泄
- 代谢产物仍有生物活性
 - 肾功能不良者因排除减慢可能导致低血糖，尤其老年患者要慎用



新一代磺酰脲类口服降糖药

- (又称为第三代)
- 格列美脲 (Glimepiride)
 - 特别适用于对其它磺酰脲类失效的糖尿病患者
- 降糖效果与Glibenclamide相似
 - 但用量较小
 - 更安全

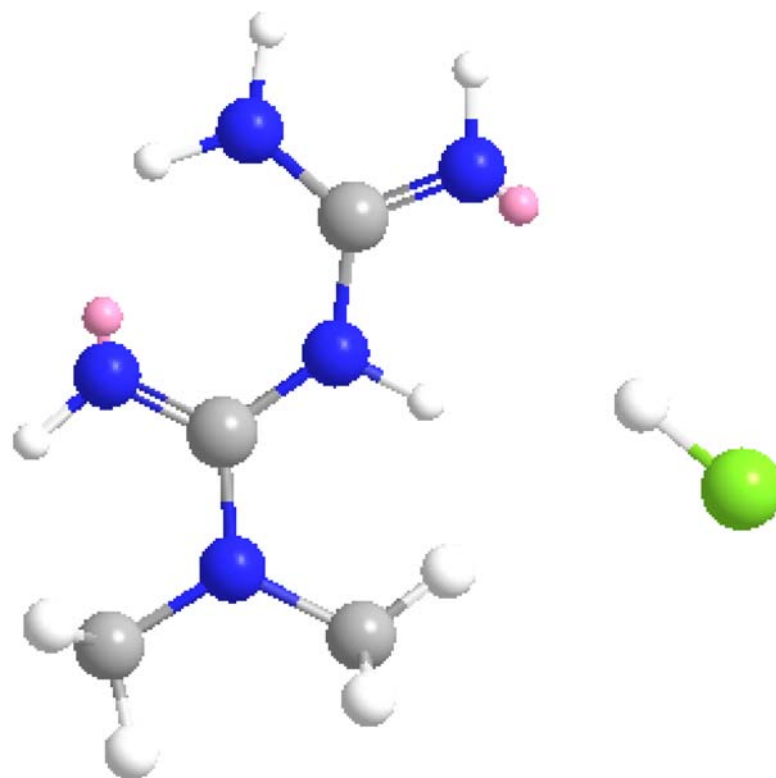
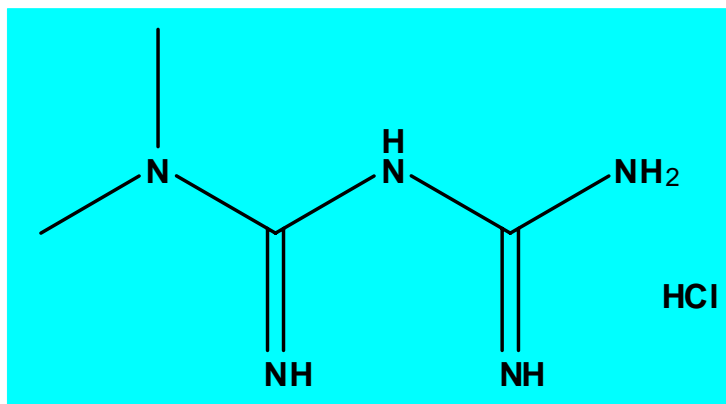




凌霄

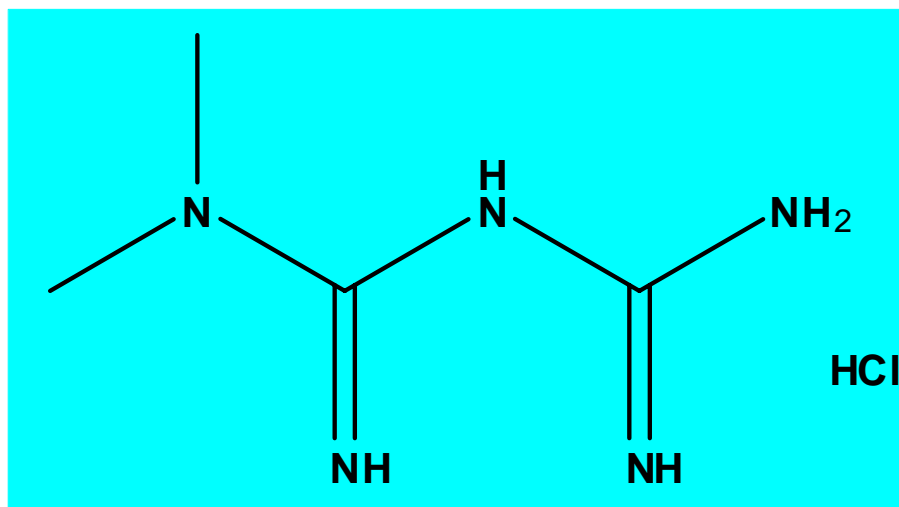
盐酸二甲双胍

Metformin Hydrochloride



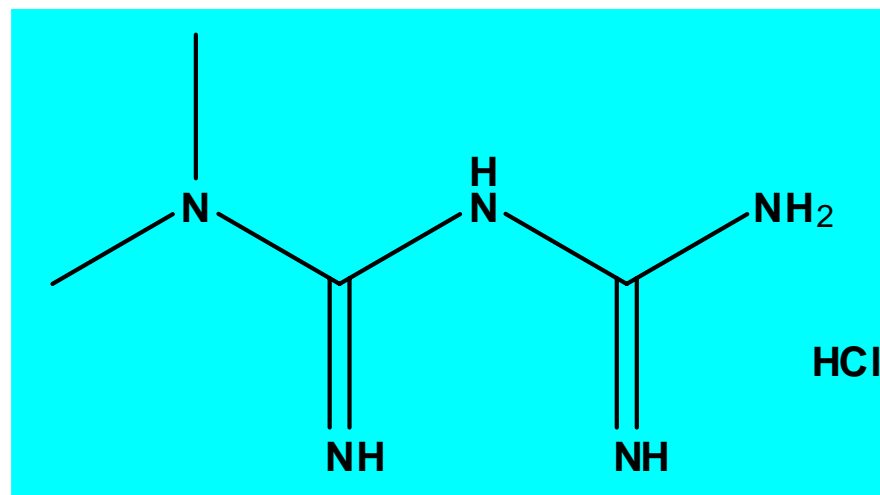
结构和化学名称

- 1,1-二甲基双胍盐酸盐



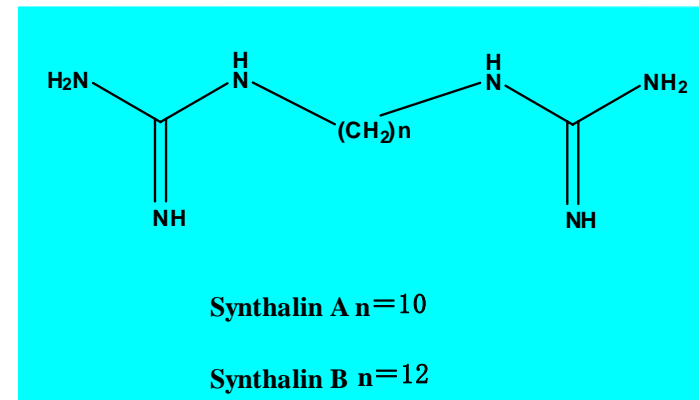
结构特点

- 双胍母核
- 连接不同侧链



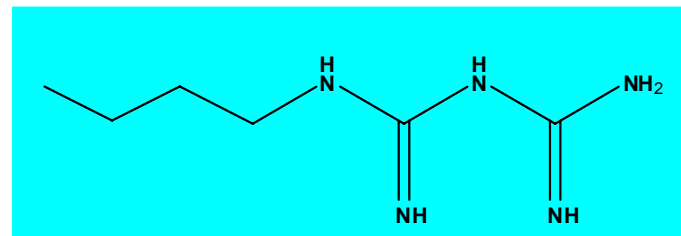
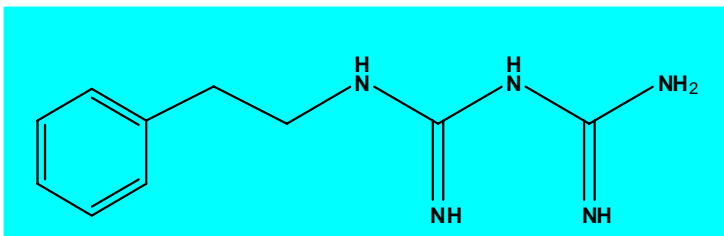
发现

- 在1918年，发现胍可降低动物体内血糖水平
 - 毒性较大不能作药用
- 20年代，胍衍生物Synthalin A和B
 - 因毒性稍弱曾用于糖尿病治疗
 - 无优于胰岛素之处
 - 长期使用引起肝肾损害
 - 在30年代初停用



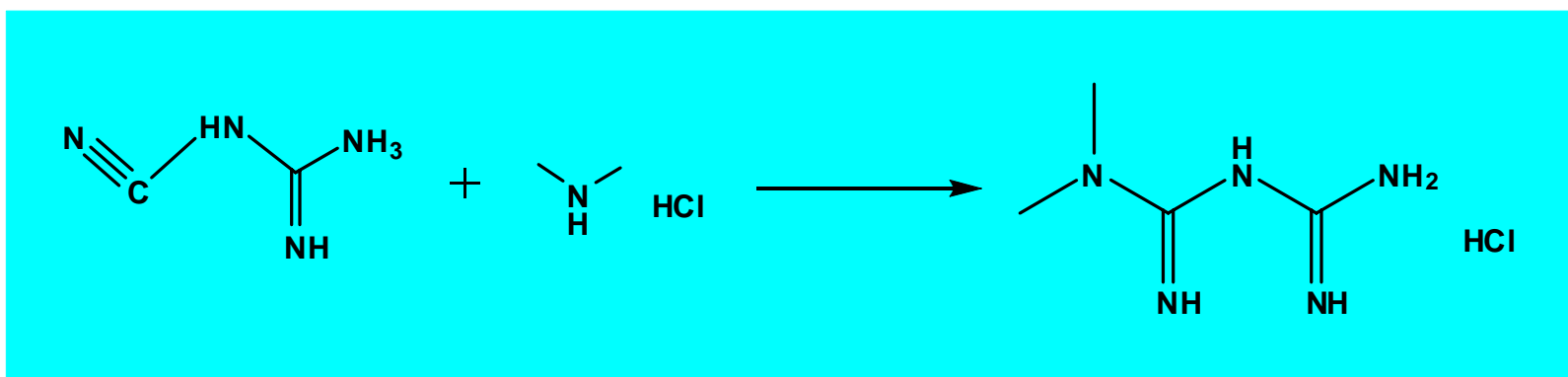
发现

- 50s发现苯乙双胍的降糖作用
- 陆续上市Metformin和丁福明(Buformin)
 - Phenformin因发生乳酸性酸中毒，已较少使用
 - 广泛使用Metformin
- 肥胖伴胰岛素抵抗的II型糖尿病人的首选药



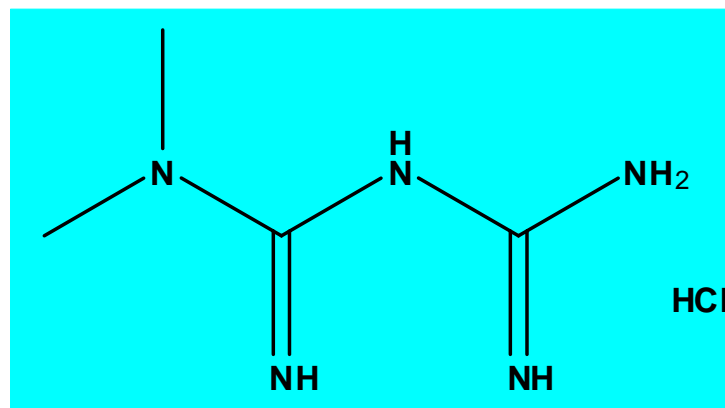
合成

- 由氯化二甲基铵和双氰胺缩合



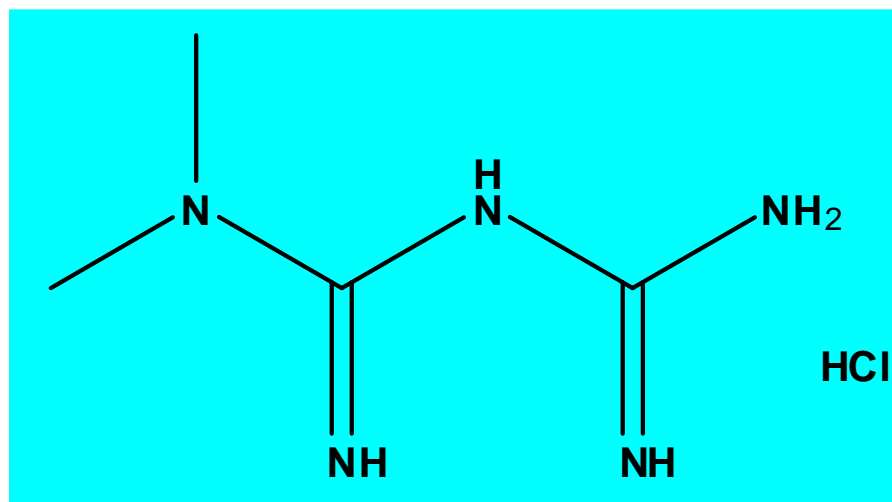
杂质--双氰胺检查

- 采用薄层色谱法
- 用10%亚硝基铁氰化钠溶液-铁氰化钾试液-10%氢氧化钠溶液显色



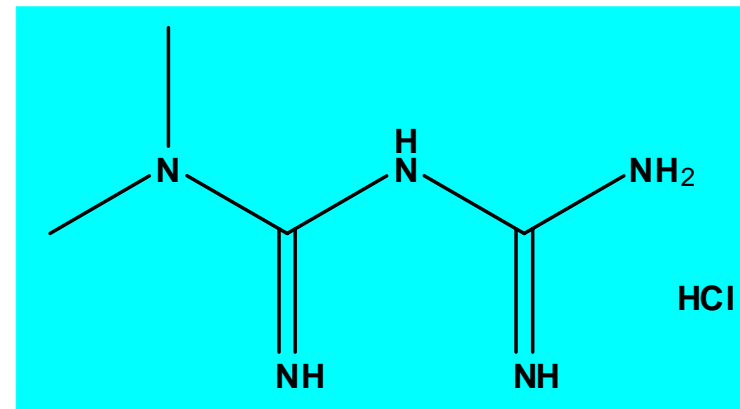
理化性质

- 酸碱性
- 鉴别



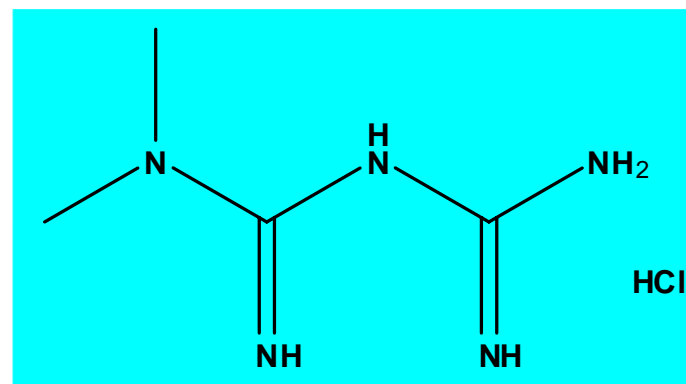
酸碱性

- 高于一般脂肪胺的强碱性
 - pKa值为12.4
- 盐酸盐的1%水溶液的pH为6.68
 - 呈近中性



鉴别

- 显氯化物的鉴别反应
- 加10%亚硝基铁氰化钠溶液-铁氰化钾试液
-10%氢氧化钠溶液
- 3分钟内溶液呈红色



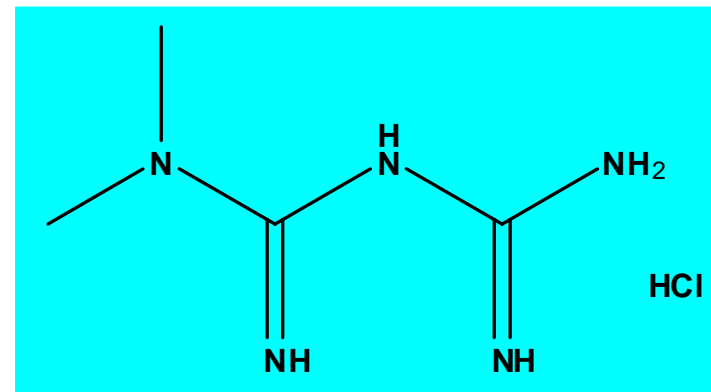


双胍类的降糖机制

- 不是促进胰岛素的分泌
 - 与磺酰脲类不同
- 增加葡萄糖的无氧酵解和利用
 - 增加骨骼肌和脂肪组织的葡萄糖氧化和代谢
 - 减少肠道对葡萄糖的吸收，利于降低餐后血糖
 - 能抑制肝糖的产生和输出，利于控制空腹血糖
 - 能改善外周组织胰岛素与其受体的结合和作用

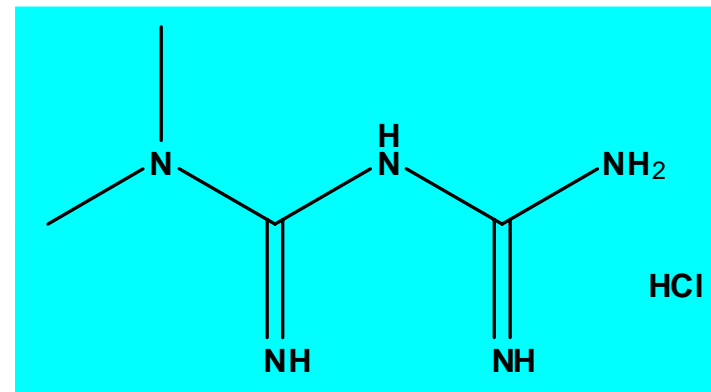
吸收与代谢

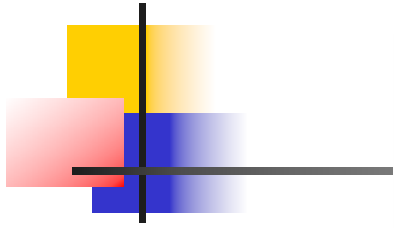
- 吸收快，半衰期短（1.5~2.8小时）
- 很少在肝脏代谢，也不与血浆蛋白结合
- 几乎全部以原形由尿排出
 - 因此肾功能损害者禁用
 - 老年人慎用



作用特点

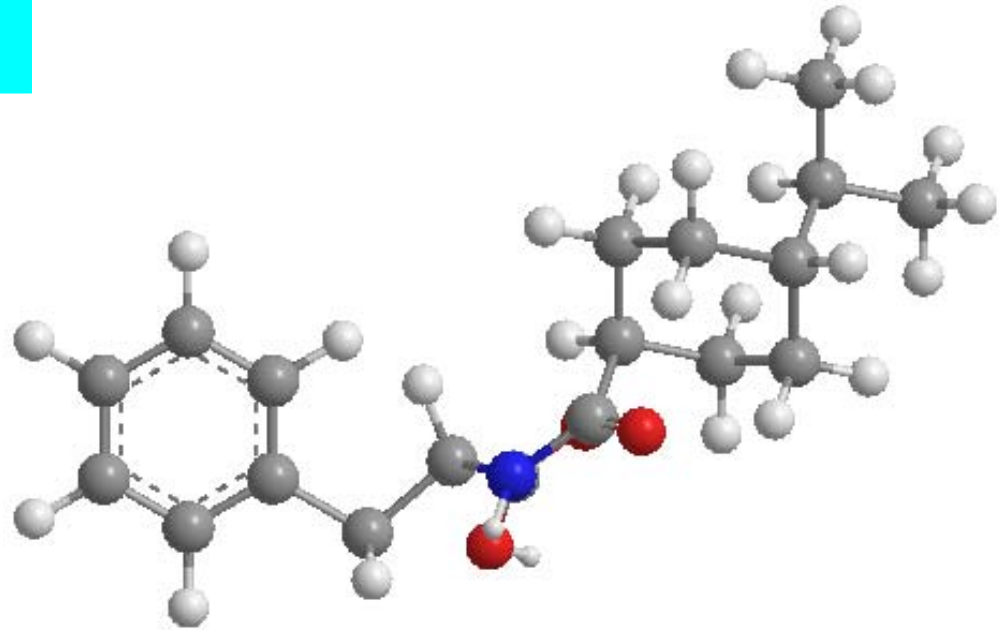
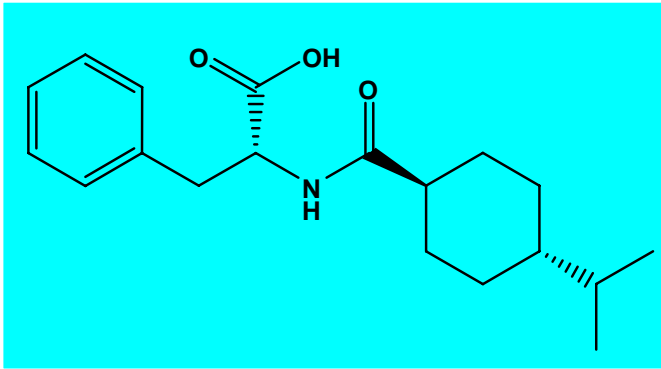
- Metformin的降糖作用弱于Phenformin
- 副作用小，使用安全
 - 罕有乳酸酸中毒，也不引起低血糖
 - 约20%的人有轻度胃肠反应





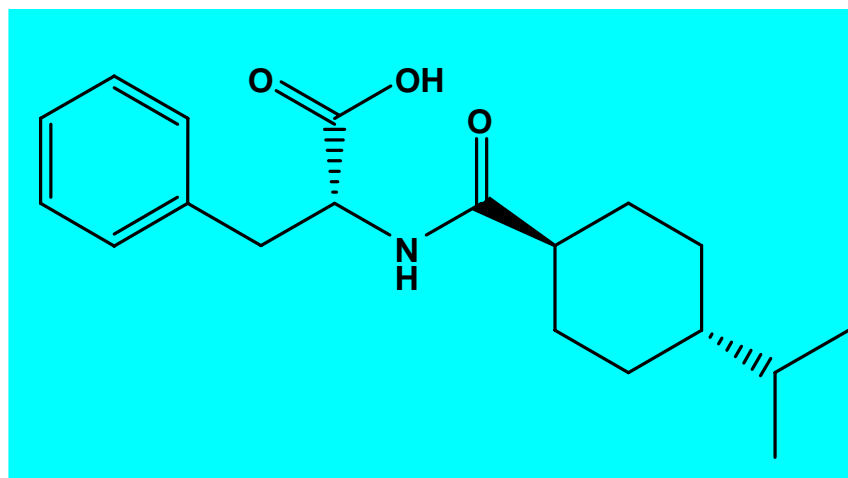
牡丹（中国十大名花之一）

那格列奈



结构与化学名称

- (-)-*N*-(反式-4-异丙基环己基-1-羰基)-*D*-苯丙氨酸

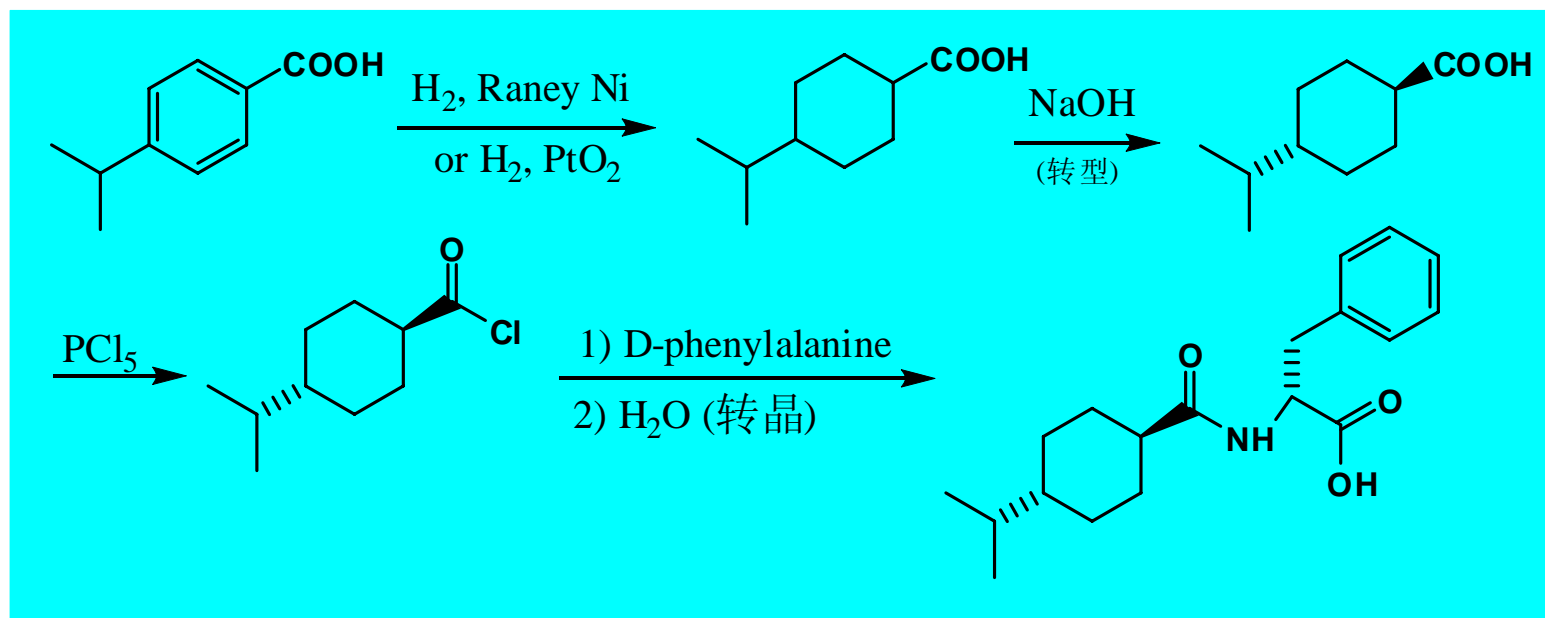




发现

- 氨基酸具有降血糖作用
精氨酸 > 赖氨酸 > 苯丙氨酸 > 亮氨酸 > 组氨酸
> 苏氨酸 > 色氨酸
- *D*-苯丙氨酸衍生物
活性为 *D*-苯丙氨酸的50倍

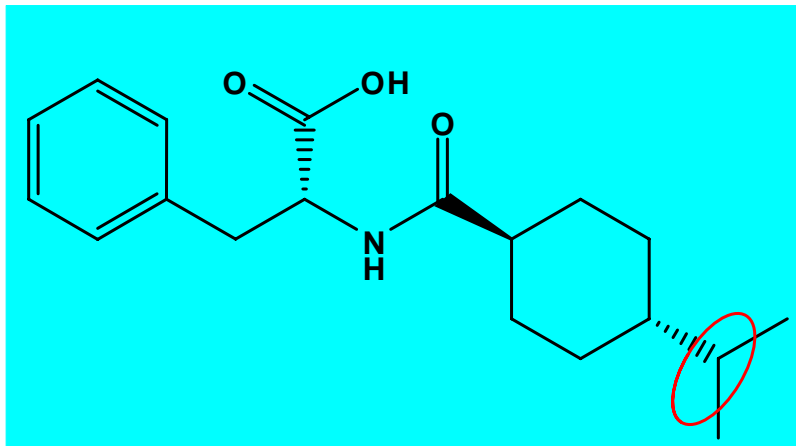
制备



代谢

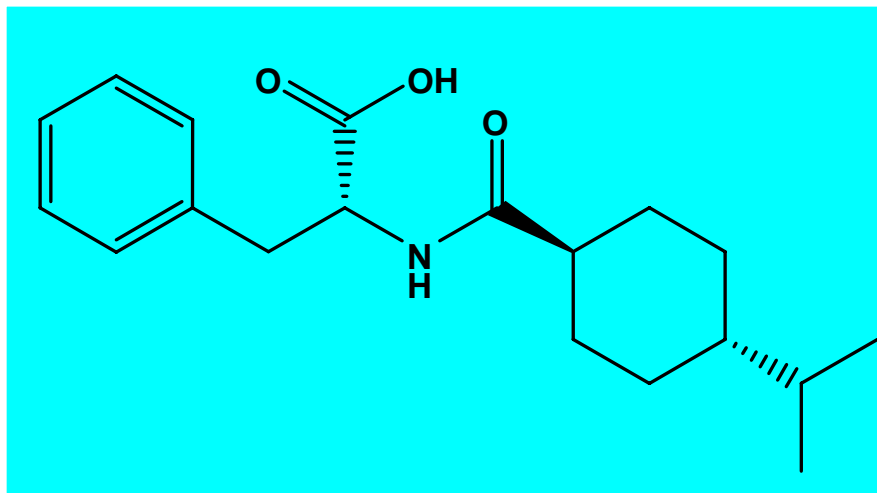
- 异丙基氧化

8种代谢产物，只有一种具有微弱活性



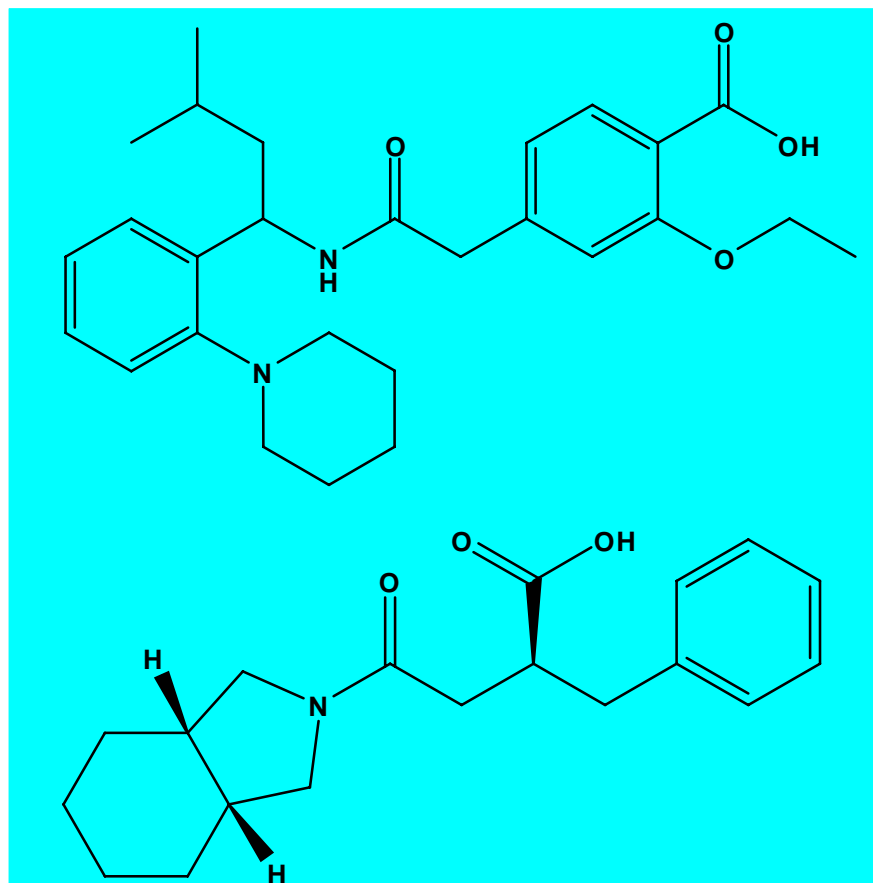
作用机制

- 胰岛素分泌模式调节剂
- 餐时血糖调节剂

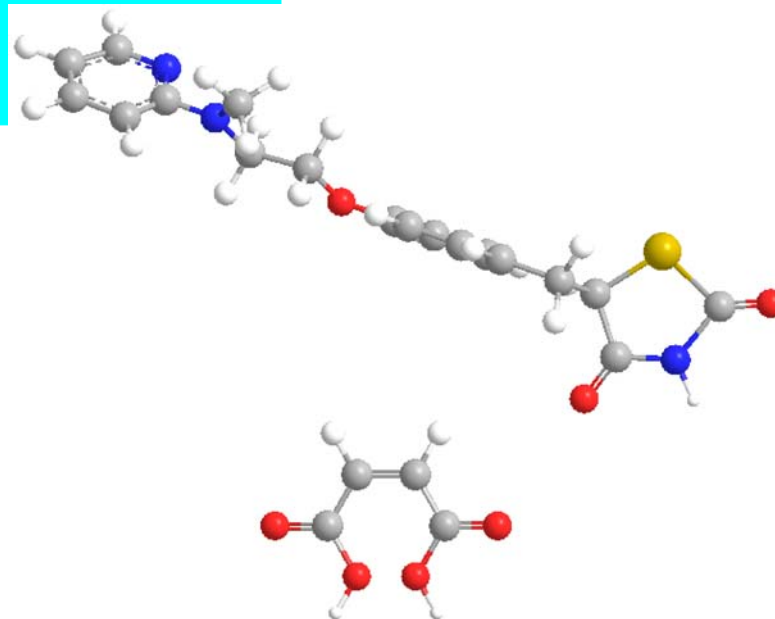
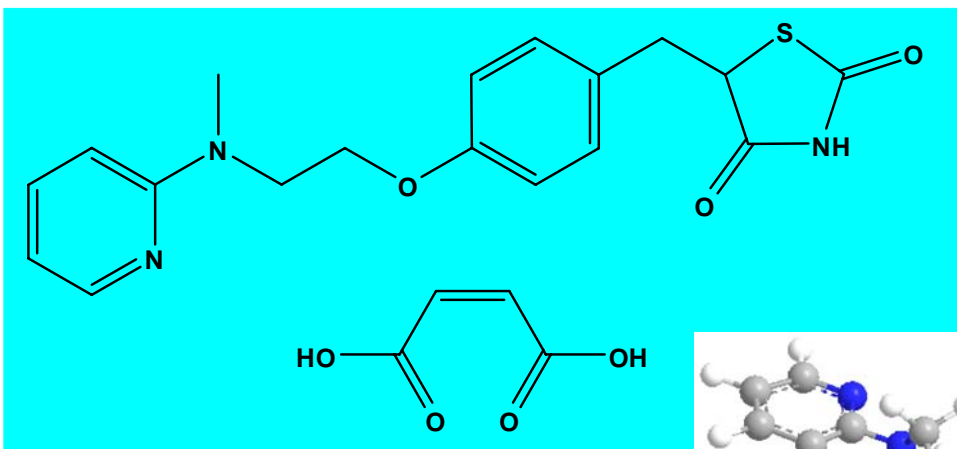


同类药物

- 瑞格列宗
- 米格列宗

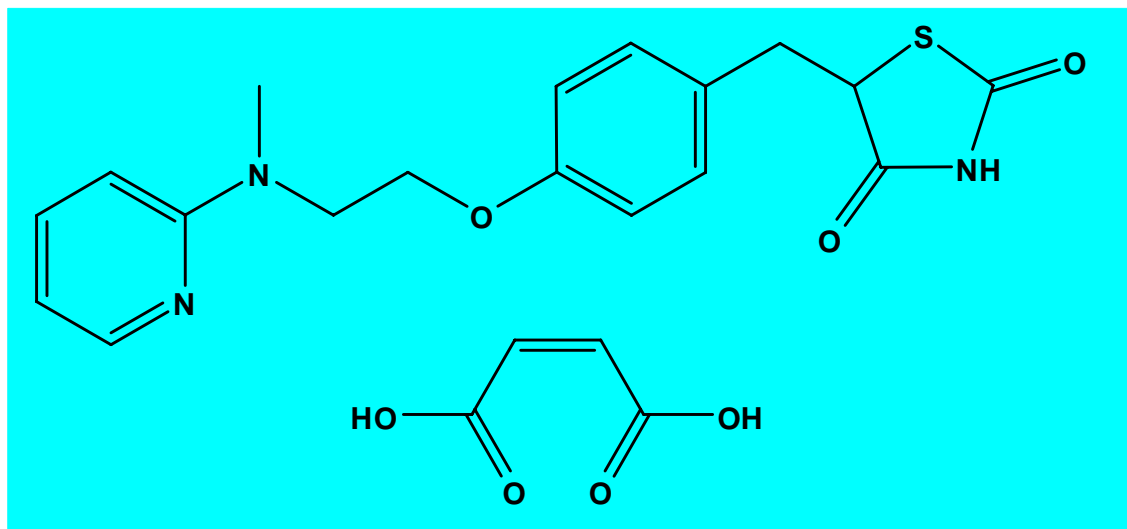


马来酸罗格列酮



结构与化学名称

- 5-[[4-[2-(甲基-2-吡啶氨基)乙氧基]苯基]苯基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮马来酸盐



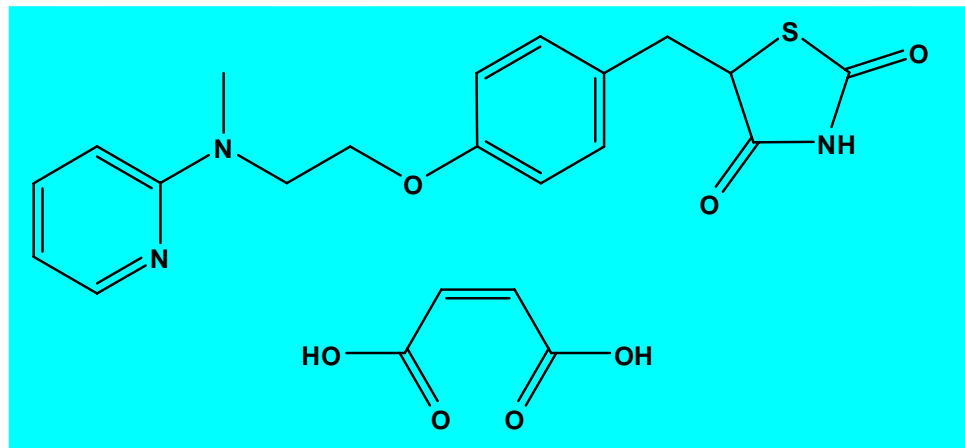


代谢

- *N*-脱甲基化产物
- 吡啶环3或5-羟基化产物
- 硫酸、葡萄糖醛酸结合物

作用机制

- 胰岛素增敏剂





作用

- 适用于饮食管理和运动治疗未能满意控制血糖水平或其他口服抗糖尿病药物或胰岛素疗效欠佳的2型糖尿病患者



同类药物

- 曲格列酮
- 吡格列酮

主要学习内容

■ 重点药物

— 甲苯磺丁脲，二甲双胍，
那格列奈，马来酸罗格列酮

■ 口服降糖药的分类

■ 各类药物的结构特点

■ 各类药物的作用机制

