

# 卡托普利的降糖作用及机理

贺佩祥 宁伏城 谢树华 (湖南省益阳市中心医院, 益阳 413000)

**摘要** 用双盲方法观察34例非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)患者口服卡托普利(CPT)或安慰剂治疗对糖代谢、胰岛素水平、甲状腺、肾上腺皮质功能的影响。表明:(1)用CPT治疗2wk后NIDDM患者的空腹和餐后血糖均降低,CPT与降糖药合用血糖下降更明显,说明CPT对NIDDM患者有降糖作用,并与降糖药有协同作用;(2)CPT治疗前后血清胰岛素无显著差异,说明CPT的降糖作用不是通过刺激胰岛素分泌来实现的;(3)CPT治疗后血 $FT_3$ 、 $FT_4$ 、皮质醇等胰岛素拮抗激素的浓度降低是其降糖作用原理之一。

**关键词** 卡托普利 非胰岛素依赖型糖尿病

卡托普利(CPT)是一种血管紧张素I转换酶抑制剂,作为降压药应用于临床已10余年,近几年来许多研究证明CPT对早期糖尿病肾病的疗效显著<sup>[1-2]</sup>,被视为治疗糖尿病肾病的首选药物,但其降糖作用尚未肯定。为进一步观察CPT对DM糖代谢的作用,探讨其机理,作者对23例非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)患者给予CPT短期治疗,并就CPT对游离 $T_3$ 和游离 $T_4$ ( $FT_3$ 和 $FT_4$ )、皮质醇(F)的影响及不良反应进行了观察。

## 1 对象与方法

**1.1 观察对象:** NIDDM 34例,按1985 WHO标准诊断,男20例,女14例,年龄 $54.8 \pm 12.1$  a,已知病程0~10 a,平均 $2.7 \pm 2.8$  a。4例合并高血压,均无明显的糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病及糖尿病周围神经病变。

**1.2 试验方法:** 采用双盲方法,将上述DM患者中初诊的12例且空腹血糖(FBS)  $\leq 13.9$  mmol/L的患者,用饮食控制加CPT或安慰剂治疗,治疗2wk后停1wk,再换用药物,观察单独用CPT的降糖效果。其余22例在不改变原来饮食、降糖药物治疗方案的基础上稳定2wk后加用CPT或安慰剂,以观察其与降糖药物的协同作用,用随机分组确定为治疗组(11例)和安慰剂组(11例),观察2wk(在观察前,22例患者的原来治疗方案为口服优降糖(10例)、达美康(8例)、达美康加二甲双胍(2例)、皮下注射普通

胰岛素(2例),剂量各不相同<sup>\*</sup>。疗效判断标准以FBS降低30%以上为显效、降低10~29%为有效、降低10%以下为无效<sup>[5]</sup>。

**1.3 检测方法:** 血糖用葡萄糖氧化酶法,血清免疫反应胰岛素(IRI)、24 h尿白蛋白(A1b)用放射免疫法, $FT_3$ 、 $FT_4$ 、F用瑞士SERONO公司SEROZYME-I型酶标仪测定。 $FT_3$ 、 $FT_4$ 、F均于早晨7点抽静脉血。FBS及早餐后2 h血糖( $2^{\circ}$ BS)在抽血后2 h内测定。A1b、空腹IRI(FIRI)、早餐后2 h IRI( $2^{\circ}$ IRI)、 $FT_3$ 、 $FT_4$ 、F按试剂合要求处理标本置 $-20^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存,待一批检测。

**1.4 统计学处理:** 结果均以均值 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,所得资料采用t检验和 $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 CPT与安慰剂治疗前后结果见表1

表1可见,用CPT和安慰剂治疗后,CPT治疗组,FBS、 $2^{\circ}$ BS、 $FT_3$ 、 $FT_4$ 、F、A1b均有显著下降,FIRI和 $2^{\circ}$ IRI亦稍有下降,但无统计学意义。

### 2.2 CPT和降糖药治疗前后血糖

表2可见,加用CPT组,FBS、 $2^{\circ}$ BS均显著下降,加用安慰剂组无显著变化。

**2.3 根据疗效判断标准,单用CPT治疗12例和CPT与降糖药合用治疗11例的疗效见表3**

表3可见,CPT与降糖药合用组显效率明显

1 (……)为22例患者住院前的治疗方案,入院后,住院前的治疗方案不变,稳定2wk后,加用CPT或安慰剂。作者认为可省去(……)

表1 CPT治疗前后各项指标

| 项 目                      | CPT组(n=12)  |               | 安慰剂组(n=12)  |              |
|--------------------------|-------------|---------------|-------------|--------------|
|                          | 治 疗 前       | 治 疗 后         | 治 疗 前       | 治 疗 后        |
| 收缩压(mmHg)                | 132.8±15.6  | 119.2±10.2**  | 131.3±18.1  | 128.5±14.6*  |
| 舒张压(mmHg)                | 80.2±6.4    | 74.2±5.0**    | 81.7±9.3    | 80.2±8.7*    |
| FBS(mmol/L)              | 9.88±2.24   | 7.97±1.71**   | 9.87±2.18   | 8.96±2.03*   |
| 2°BS(mmol/L)             | 16.30±3.01  | 13.41±2.91**  | 15.93±3.24  | 14.78±2.94*  |
| FIRI(mu/L)               | 8.80±7.82   | 7.88±6.63*    | 8.36±8.25   | 8.42±8.55*   |
| 2°IRI(mu/L)              | 38.23±23.53 | 29.04±19.14*  | 40.17±27.83 | 37.94±23.68* |
| FT <sub>3</sub> (pmol/L) | 3.48±0.82   | 2.89±0.45**   | 3.36±0.85   | 3.52±1.03*   |
| FT <sub>4</sub> (pmol/L) | 12.46±2.5   | 10.42±2.13**  | 13.12±3.10  | 13.43±3.36*  |
| F(nmol/L)                | 278.0±43.3  | 219.6±45.1*** | 296.3±50.3  | 273.7±48.5*  |
| Alb(mg/d)                | 52.1±14.3   | 31.6±10.5***  | 60.3±18.9   | 57.7±16.8*   |

\* P&gt;0.05; \*\* P&lt;0.05; \*\*\* P&lt;0.01

表2 CPT和降糖药治疗前后血糖水平

| 项 目          | CPT组(n=11) |               | 安慰剂组(n=11) |             |
|--------------|------------|---------------|------------|-------------|
|              | 治 疗 前      | 治 疗 后         | 治 疗 前      | 治 疗 后       |
| FBS(mmol/L)  | 11.93±3.10 | 8.73±2.83**   | 11.85±2.94 | 11.38±3.23* |
| 2°BS(mmol/L) | 18.52±4.41 | 13.86±2.37*** | 17.21±4.30 | 16.75±4.86* |

\* P&gt;0.05; \*\* P&lt;0.05; \*\*\* P&lt;0.01。

表3 二组CPT治疗效果

| 组 别 (n)      | 显 效 | (%)    | 有 效 | (%)    | 无 效 | (%)    | P     |
|--------------|-----|--------|-----|--------|-----|--------|-------|
| 单用CPT组(n=12) | 1   | (8.3)  | 7   | (58.3) | 4   | (33.3) | <0.05 |
| 合用CPT组(n=11) | 6   | (54.5) | 3   | (27.3) | 2   | (18.2) |       |

优于单用CPT组。

2.4 不良反应: 23例用CPT治疗的患者中, 除2例有头昏、血压偏低外, 未见其他副作用。

### 3 讨论

用双盲法对23例NIDDM患者加服CPT治疗后, FBS及2°BS均有明显降低, 而安慰剂对照组却无此种变化, 证明CPT对NIDDM患者确有降糖作用, 与文献报告不一致<sup>[6]</sup>。CPT与降糖药合用, 其降糖疗效优于单用CPT, 提示CPT与降糖药具有协同作用。

近年来, 已有用CPT治疗甲亢的报告<sup>[7-9]</sup>, 本文研究结果证实了CPT能使FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>降低, 而FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>是胰岛素的拮抗激素, 可能通过降低FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>而达到降低血糖的作用。F是体内较为重要的升糖激素, 本组资料也证明CPT有使血F

降低的作用。CPT使FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、F降低的原理有待进一步研究。

本研究结果提示CPT对胰岛素释放的影响不大, 治疗后胰岛素水平较治疗前有降低, 但无显著性差异, 证明CPT的降糖作用不是通过促进胰岛素释放、增加血胰岛素浓度来实现的。相反, CPT可能具有降低高胰岛素血症的作用。NIDDM最主要的特征是存在胰岛素抵抗, 胰岛素受体缺陷(受体数目减少或亲和力降低)是胰岛素敏感性降低的主要原因<sup>[10]</sup>。CPT与降糖药物合用的降糖效果优于单用CPT, 在单用降糖药血糖控制不佳时加用CPT可能得到较满意效果, 提示CPT与降糖药具有协同作用, 即CPT有协同降糖药物改善胰岛素抵抗的作用。

本研究证明CPT具有降血糖作用, 其副作用

较少。因此血管紧张素转换酶抑制剂在糖尿病及其慢性并发症的治疗中有广阔的应用前景。

### 参 考 文 献

- 1 周智广,等. 山莨菪碱与卡托普利对糖尿病肾病的影响. 中华内分泌代谢杂志, 1994; 10:19
- 2 Morcelli E, et al. Effect of converting-enzyme inhibition on barrier function in diabetic glomerulopathy. Diabetes. 1990; 39: 76.
- 3 肖新华,等. 疏甲丙脯酸对早期 NIDDM 患者肾血流动力学、前列腺素及尿白蛋白的影响. 中华内分泌代谢杂志, 1994; 10:219.
- 4 Abu-Rometh SH, et al. Short term effect of angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril in incipient diabetic nephropathy.

Clin Nephron, 1989; 31: 18.

- 5 Anderson JH, et al. Effect of lithium on pancreatic islet insulin release. Endocrinology, 1978; 102: 291.
- 6 陈上云,等. 疏甲丙脯酸可逆性加重糖尿病肾病的氮质血症. 中华内分泌代谢杂志, 1992; 8: 81.
- 7 杜修海,等. 疏甲丙脯酸治疗高血压合并 甲亢一例. 中华内科杂志, 1987; 26:212
- 8 魏世华,等. 疏甲丙脯酸治疗甲状腺功能亢进症疗效观察. 中华内分泌代谢杂志, 1990; 6:109.
- 9 彭兴. 疏甲丙脯酸治疗甲亢疗效探讨. 中华内分泌代谢杂志, 1993; 9:37.
- 10 Craig J, et al. Diabetes mellitus in a patient on lithium. Lancet, 1977; 2: 1028.

收稿日期: 1996—08—07