

华东理工大学

EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY

药理学

第三十四章 胰岛素及口服降血糖药



肖婧凡

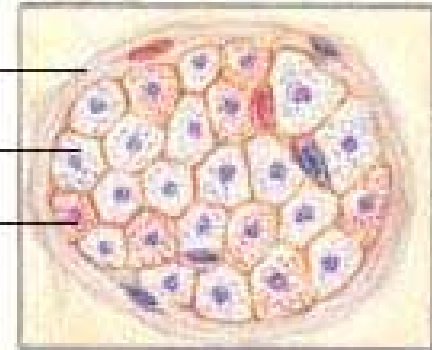
生物工程学院



相关知识

胰腺是人的第二大消化腺，在胃的后方，横行于腹后壁，相当于第一、二腰椎间的水平。

胰岛
 β 细胞
 α 细胞



胰腺

胰腺的内分泌部分成为胰岛，内含4种细胞：

A细胞(20%)：胰高血糖素

B细胞(60-70%)：胰岛素

D细胞(10%)：生长抑素

PP细胞(很少)：胰多肽



糖尿病

❖ 糖尿病

胰岛素绝对或相对分泌不足引起的糖类、脂肪、蛋白质等代谢紊乱综合征。

❖ 主要特征

血糖过高。超过肾糖阈会出现尿糖。

❖ 主要表现

三多一少。

❖ 并发症

多发性神经炎、感染、心、脑血管疾病（冠心病）

正常血糖范围:3.9~6.1mmol/L (70~110mg/dl)

肾糖阈: 8.96~10.08mmol/L (160~180mg/dl)



糖尿病的症状：

多饮：尿多使水和电解质从体内大量丢失而引起脱水，造成烦渴多饮

多食：细胞内糖缺乏后，使下丘脑饱食中枢的活动受到抑制，而摄食活动加强，出现多食。

三多一少

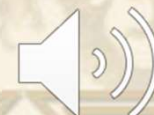
多尿：血糖水平超过肾糖阈时，可以产生糖尿，而糖尿可引起渗透性利尿，造成多尿。

体重减轻：G从尿中排出，这意味着体内大量能源的丢失，组织只好动用脂肪和蛋白质来提供能量，故又引起体重减少。



糖尿病诊断标准

- ❖ 根据1999年美国糖尿病协会（ADA）标准：
- ❖ 血糖升高达任意一条可诊断糖尿病：
 - ∞ 空腹血糖 $>7.0\text{mmol/L}$
 - ∞ 餐后2小时血糖 $>11.1\text{mmol/L}$
- ❖ 当血糖升高未达诊断标准，但高于正常高限时，进一步诊断需要：
 - ∞ OGTT试验（口服糖耐量试验）
 - ∞ 糖耐量异常（IGT）



不同采血方式的血糖标准

血糖浓度单位: mmol/l

类别	血浆 静脉	毛细血管	全血 静脉	毛细血管
（糖尿病）				
空腹	≥ 7.0	≥ 7.0	≥ 6.1	≥ 6.1
餐后2小时	≥ 11.0	≥ 12.2	≥ 10.0	≥ 11.1
（糖耐量损伤）				
空腹	6.1-6.9	6.1-6.9	5.6-6.0	5.6-6.0
餐后2小时	7.8-11.0	8.9-12.1	6.7-9.9	7.8-11.0



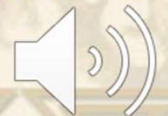
其他诊断要点

1、具有典型症状，空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/l或餐后血糖 ≥ 11.1 mmol/l

2、没有典型症状，仅空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/l或餐后血糖 ≥ 11.1 mmol/l应再重复一次，仍达以上值者，可以确诊为糖尿病

3、没有典型症状，仅空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/l或餐后血糖 ≥ 11.1 mmol/l，糖耐量实验2小时血糖 ≥ 11.1 mmol/l者可以确诊为糖尿病。

4、如糖耐量2小时血糖7.8-11.1 mmol/l之间，为糖耐量低减；如空腹血糖6.1-7.0 mmol/l为空腹血糖受损，均不诊断为糖尿病。



糖尿病分类

❖ IDDM~（胰岛素依赖型）（I型）

- ∞ 自身免疫机制引起胰岛 β 细胞破坏，胰岛素分泌绝对缺乏。
- ∞ 青少年多见，常伴发酮症昏迷，必须用胰岛素控制

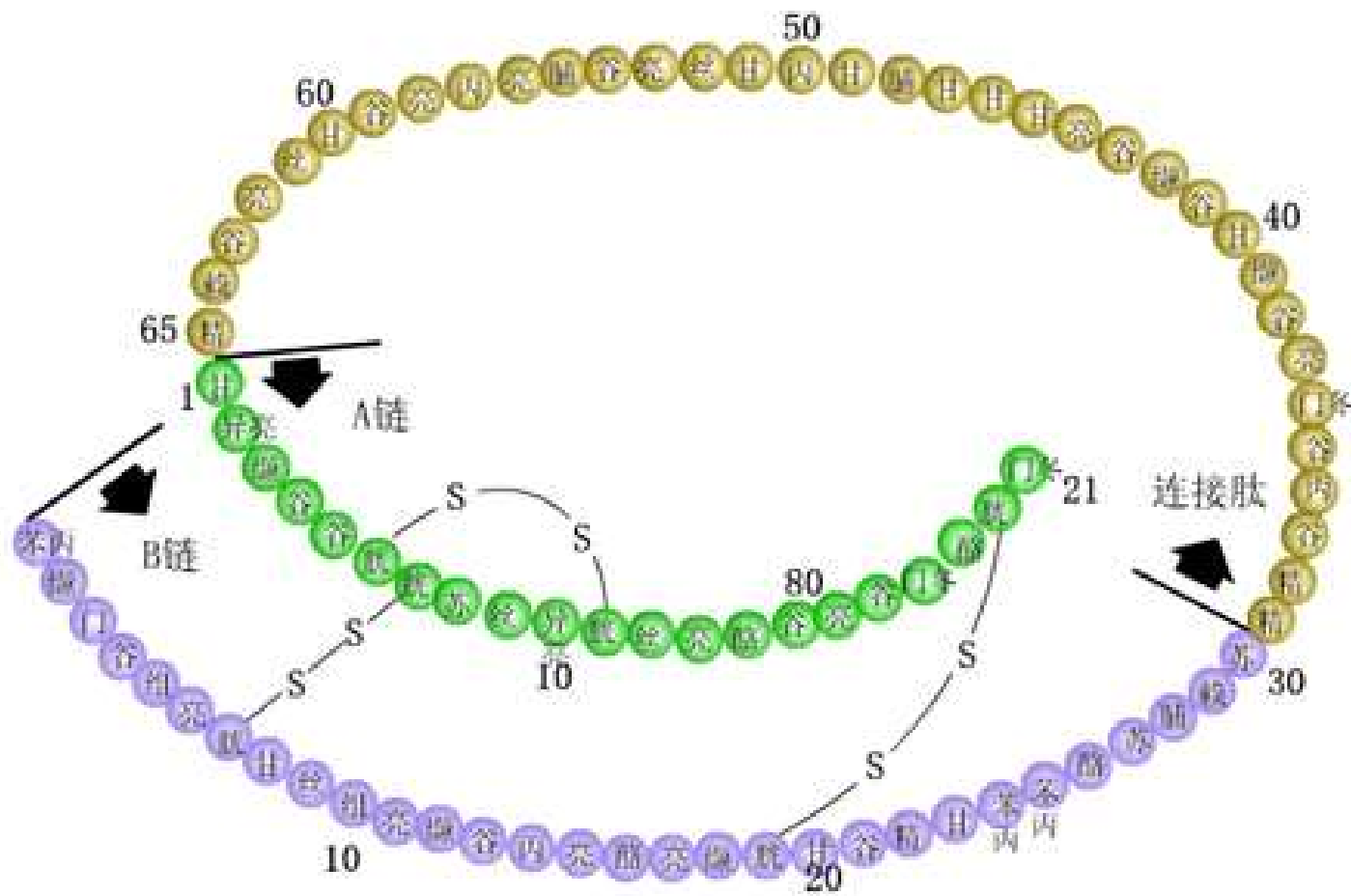
❖ NIDDM~（非胰岛素依赖型）（II型）

- ∞ 胰岛 β 细胞功能低下，胰岛素相对缺乏，或胰岛素抵抗导致。肥胖是发病的主要原因，肥胖引起胰岛素分泌相对不足、分泌异常及组织对胰岛素抵抗。
- ∞ 中老年常见，严格控制饮食和口服降糖药可控制，少数要胰岛素治疗

❖ 营养不良性糖尿病和继发性糖尿病



第一节 胰岛素



人胰岛素原的氨基酸排列



【药理作用】

调节物质代谢，影响某些离子转运：

1.糖代谢

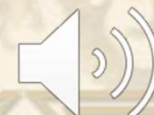
∞ **增加糖的去路：**促进细胞摄取，增加肝糖原生成，增加葡萄糖的氧化、磷酸化，使糖转变为脂肪等。

∞ **减少糖的来源：**即抑制肝糖原分解及抑制甘油、乳酸及氨基酸等非糖物质转变为糖原，减少糖原异生，使血糖来源少，血糖降低。



2、脂肪代谢

- ∞ **促进合成**：激活脂肪组织中的丙酮酸脱氢酶，使丙酮酸转化成乙酰CoA的反应加速；还能促进脂蛋白脂肪酶的合成，加速脂肪组织从血中摄取脂肪酸。这些都有利于脂肪的合成。
- ∞ **抑制分解**：降低释放脂肪酸和甘油的速度，使肝脏氧化脂肪酸及生成酮体的速度也相应下降。
- ∞ （糖尿病患者由于糖代谢障碍，能量不足而通过脂肪酸大量氧化供能，酮体产生↑，造成酮症酸中毒，胰岛素具有一定的治疗作用。）



3、蛋白质代谢

- ❖ 促进合成，抑制分解
- ❖ 原因：胰岛素能促进氨基酸通过细胞膜进入细胞内并促进其活化，增加DNA和RNA的合成，进而促进蛋白质的合成；同时抑制蛋白分解，促进机体生长。

4、对K离子转运的影响

- ❖ 增加细胞内钾浓度
- ❖ 原因：可以激活Na-K-ATP酶，促进K⁺内流，使细胞外K⁺降低，细胞内K⁺浓度升高。可纠正临床上细胞内缺钾，防止心梗时的心律失常。

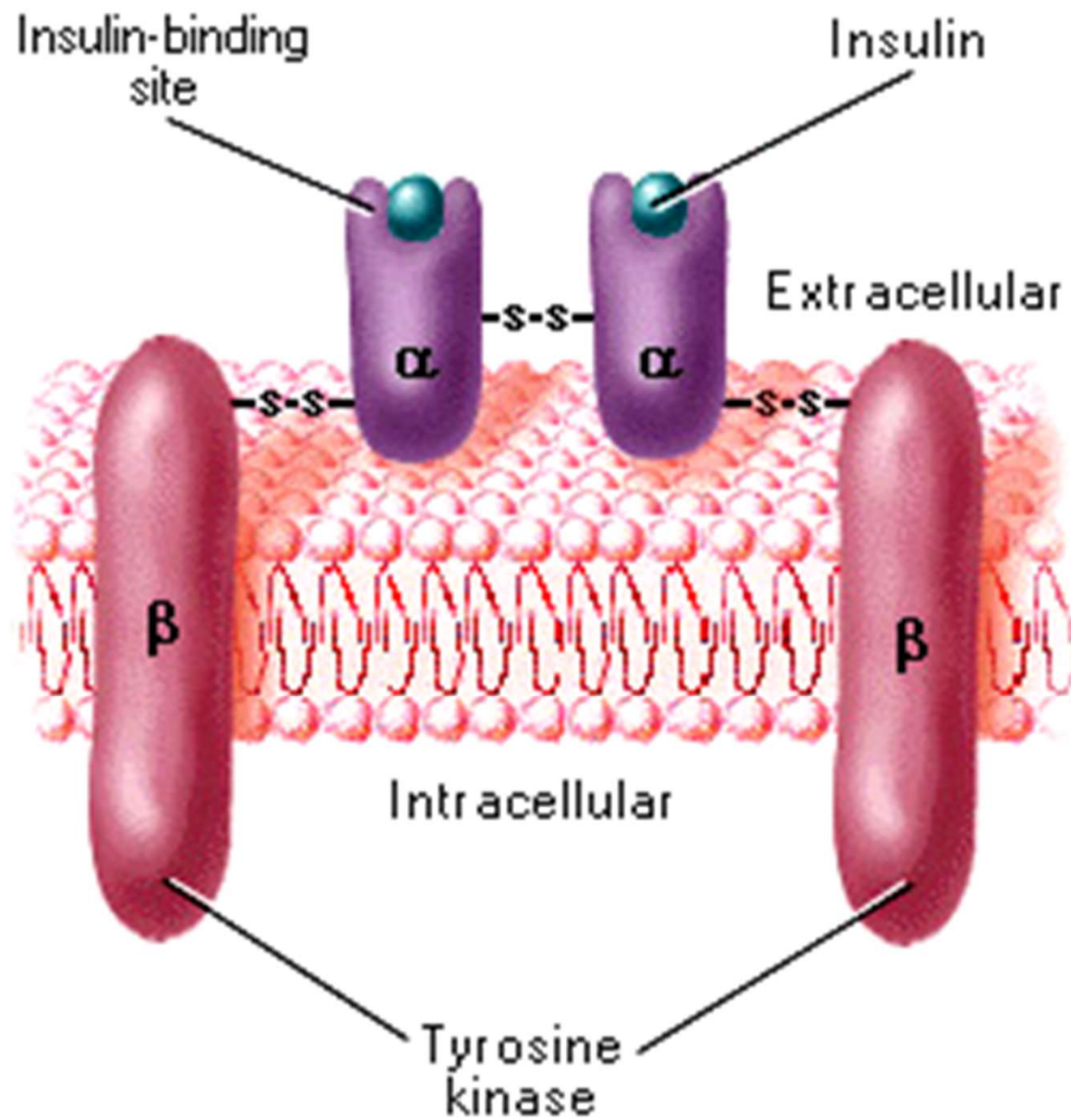


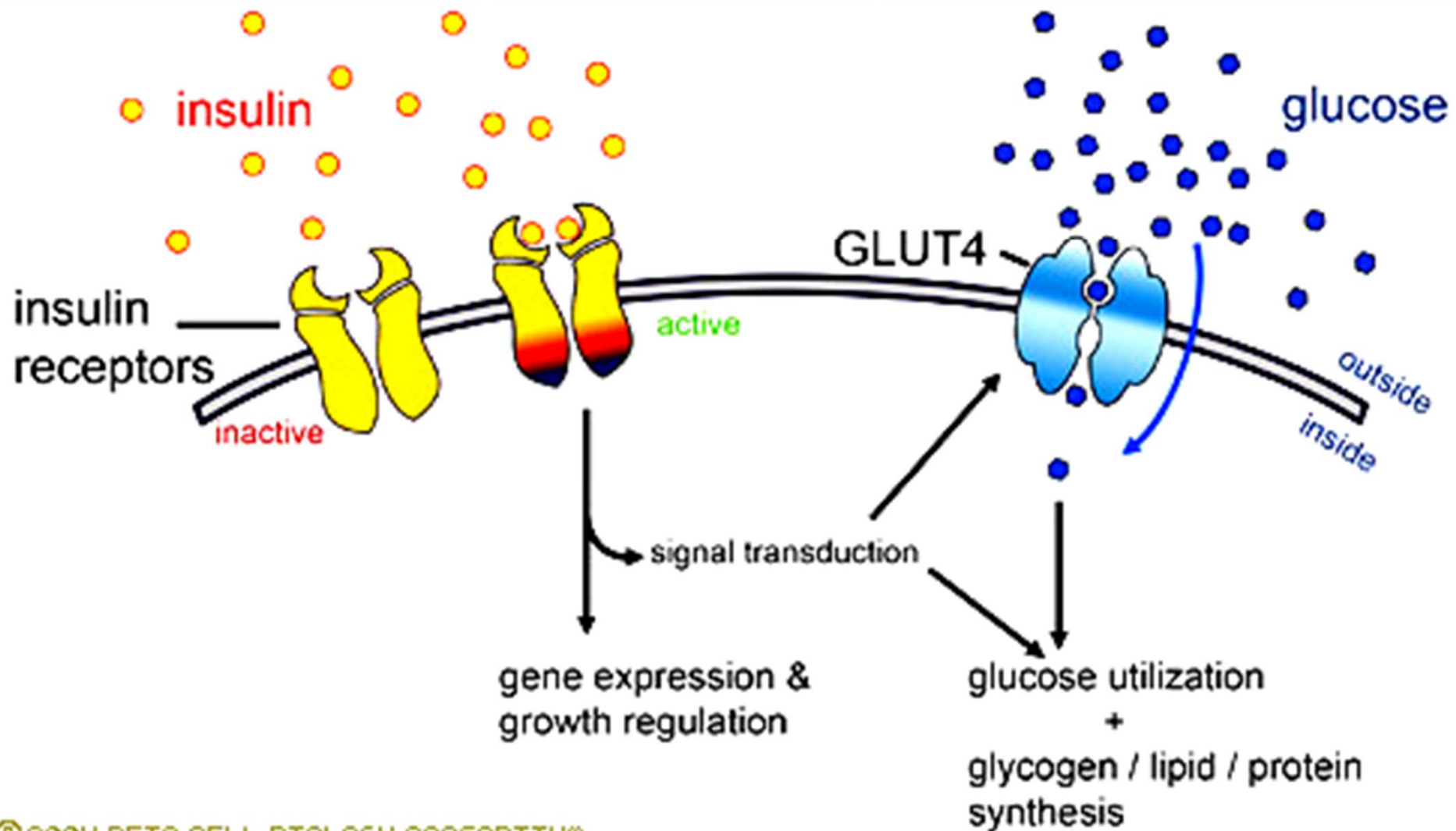
5、其他作用

胰岛素能引起交感神经兴奋和骨骼肌血管扩张，可加快心率，加强心肌收缩力和减少肾血流。近来报道胰岛素具有促进细胞生长作用。



The structure of the insulin receptor





体内过程

- 易被蛋白酶水解破坏，口服无效，需注射给药；
- 皮下注射吸收快，但代谢快，作用维持时间短；
- 肝、肾灭活，肝、肾功能不良者药物灭活时间延长；
- 起效快，可用于重症患者抢救；
- 为了延长作用时间，可制成中、长效制剂。

加入碱性蛋白质（精蛋白）和锌，使其等电点接近体液PH值，降低其溶解度，提高稳定性。

这类制剂均为混悬剂，经皮下或肌肉注射后，在注射部位发生沉淀，再缓慢吸收，作用维持时间延长。不可静脉注射。



胰岛素制剂及其作用时间

分类	药物	注射途径	作用时间 (h)			给药时间
			开始	高峰	维持	
短效	正规胰岛素	静脉	立即	0.5	2	急救
		皮下	0.5~1	2~3	6~8	餐前 0.5h , 3~4次/日
中效	低精蛋白锌胰岛素	皮下	2~4	8~12	18~24	早餐或晚餐前 1h , 1~2次/ 日
	珠蛋白锌胰岛素	皮下	2~4	6~10	12~18	
长效	精蛋白锌胰岛素	皮下	3~6	16~18	24~36	早餐或晚餐前 1h, 1次/日



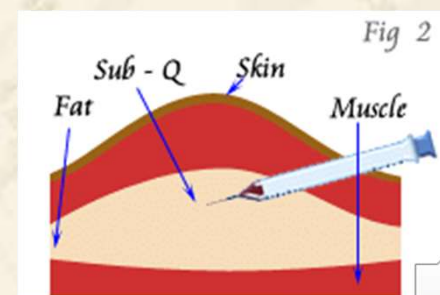
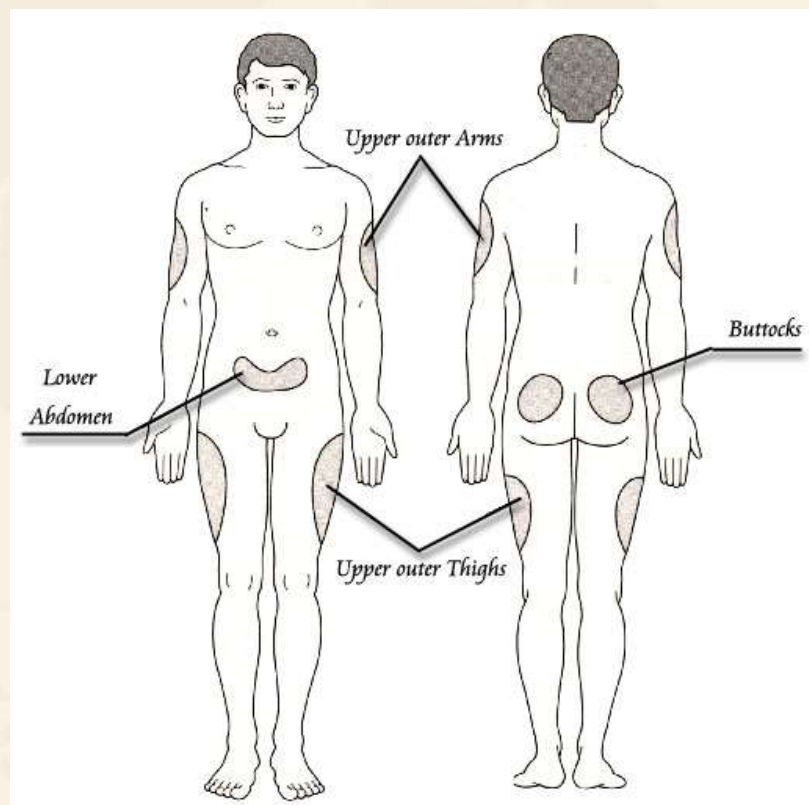
【临床应用】

1. 重症糖尿病（IDDM，I型）

尤其是幼年型糖尿病，胰岛素是唯一有效的治疗药物。

2. 非胰岛素依赖性糖尿病（NIDDM）

经饮食控制或口服降糖药未能控制者



【临床应用】

3. 继发性糖尿病

如因垂体疾病，胰腺疾病，胰腺切除，药物及化学物质等引起的疾病。

4. 糖尿病发生各种急性或严重并发症者

❖ 酮症酸中毒

∞ 非酮症高渗性糖尿病昏迷

∞ 其他：合并重度感染、消耗性疾病、甲亢、高热、妊娠、创伤及手术的各型糖尿病；

5. 细胞内缺钾

临床上合用葡萄糖、胰岛素，促进钾内流,纠正细胞内缺钾。



【临床应用】

5、重病恢复期加强胃纳，恢复体重

- ❖ 因胰岛素可以刺激胃酸分泌，也可以加强胃的活动功能，故有时病后用普通胰岛素**4u**皮下注射（饭前）以促进食欲，加强食物消化和利用，使病人的体力和精力得以恢复。

6、治疗精神分裂症

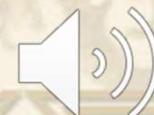
- ❖ （胰岛素休克疗法）临床上用大剂量的胰岛素引起低血糖性休克，对治疗精神分裂症有一定的疗效。但有一定的危险性，故需在设备与护理条件比较好的医院中进行。



不良反应

1.过敏反应

- 一般反应轻微而短暂,如荨麻疹,血管神经性水肿,偶见过敏性休克.
- 多为牛胰岛素所致. 可改用高纯度的胰岛素或人胰岛素.
- 可用H1受体阻断药及糖皮质激素治疗.



2. 低血糖症

- **常见症状：**

多为胰岛素用量过大或未按时进食所致。此时患者出现饥饿感，出汗，心悸，焦虑，震颤等症状。严重者可出现昏迷，惊厥，休克，甚至死亡。

- **抢救办法：**

一般轻者口服糖水。

重者应立即静脉注射50%的葡萄糖注射液20-40ml进行救治。

- **需特别注意：**

有些老年患者发生低血糖时，往往缺乏典型症状，迅速表现为昏迷，称为“无警觉性低血糖昏迷”。



3. 耐受性-胰岛素抵抗

急性耐受:

常由并发感染，创伤，手术，情绪激动等应激状态所致。

- ①血中抗胰岛素物质（如肾上腺皮质激素）增多；
- ②酮症酸中毒时游离脂肪酸和酮体增多，妨碍葡萄糖的摄取利用；
- ③胰岛素与受体结合减少。

慢性耐受:

- ①体内产生抗胰岛素受体抗体；
- ②胰岛素受体水平发生变化，胰岛素与受体亲和力下降；
- ③葡萄糖转运系统异常，妨碍胰岛素正常发挥作用。



【胰岛素制剂】

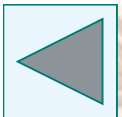
- ❖ 短效：正规胰岛素
- ❖ 中效：珠蛋白锌胰岛素
- ❖ 低精蛋白锌胰岛素
- ❖ 长效：精蛋白锌胰岛素
- ❖ 此外，尚有两种纯制剂：
 - ❖ 1) 单峰胰岛素 2) 单组分胰岛素



胰岛素剂型选择

- ❖ **短效胰岛素：**急需胰岛素者，如糖尿病酮症 酸中毒、糖尿病昏迷、糖尿病伴严重感染；
- ❖ **先用短效、再用中效：**幼年糖尿病患者；
- ❖ **中效或长效：**稳定型糖尿病患者；





第二节 口服降糖药

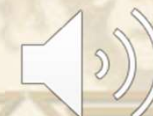
一、磺酰脲类

二、双胍类

三、葡萄糖苷酶抑制药

四、胰岛素增敏药

五、其他



一、磺酰脲类

常用药物

第一代：甲苯磺丁脲（甲糖宁）

氯磺丙脲

第二代：格列本脲（优降糖）：作用最强

格列吡嗪（美吡哒）

格列美脲（佳和洛）

格列喹酮（糖适平）

第三代：格列齐特（达美康）：作用温和，抗血小板

药理作用

- **降血糖作用**

- **特点：**对正常人和胰岛功能尚存的糖尿病人均有降血糖作用；对 I 型糖尿病患者和胰腺切除的动物无效。

- **促进胰岛素释放；**

- **增强胰岛素与靶组织及受体的结合能力；**

- **通过激活糖原合成酶和3-磷酸甘油脂防酰转移酶，促进葡萄糖利用以及糖原和脂肪的合成；**

- **机制：**刺激胰岛B细胞释放胰岛素而发挥作用



葡萄糖
葡萄糖
葡萄糖

K^+
通道

磺酰脲类
去极化

Ca^{2+}
通道
 Ca^{2+}

胰岛素

刺激胰岛B细胞释放胰岛素。

首先磺酰脲类与胰岛B细胞表面的受体结合，使钾通道阻滞，钙通道开放，引起胰岛素释放。

故胰岛中至少有30% 正常B细胞是产生作用的必要条件。

作用
机制



药理作用

- **抗利尿作用**

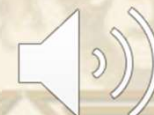
氯磺丙脲、格列本脲通过促进抗利尿激素分泌和增强抗利尿激素的作用而产生抗利尿作用。

- **对凝血功能的影响**

第三代磺酰脲类减少血小板粘附聚集、降低血栓素水平、增加纤溶酶原活性，可解决糖尿病人易凝血和血管栓塞倾向等问题。

- **长期应用降糖作用**

- ①抑制胰高血糖素的分泌；
- ②提高靶细胞对胰岛素的敏感性；
- ③增加靶细胞膜上胰岛素受体数目和亲和力。



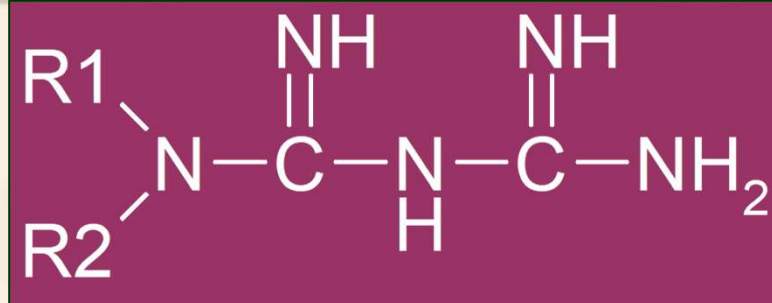
临床应用

- 1、主要用于轻、中型糖尿病患者，用于胰岛功能尚存的、非胰岛素依赖型糖尿病，且单用饮食控制无效者
- 2、氯磺丙脲可治疗尿崩症

不良反应

- 1、胃肠反应
- 2、中枢神经系统症状
- 3、粒细胞、血小板减少、胆汁郁积性黄疸及肝损害
- 4、低血糖症：药物过量引起持续性低血糖。





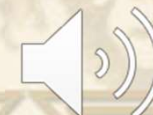
常用药物

- 甲福明（二甲双胍）、苯乙福明（苯乙双胍，降糖灵）

● 药理作用

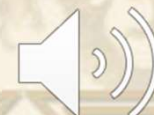
双胍类的作用与磺酰脲类相比有两点不同:

- ①能明显降低糖尿病患者的血糖；但对正常人血糖无影响；
③在胰岛功能丧失时仍有降糖作用。



作用机制

- (1) 抑制葡萄糖经肠道吸收。**
- (2) 抑制胰高血糖素的释放。**
- (3) 大量双胍类还能增加组织中糖的无氧酵解，促进组织对葡萄糖的摄取，使葡萄糖的利用增加。**
- (4) 降低糖原异生，使生成减少。**



临床应用

- 主要用于轻、中度Ⅱ型糖尿病患者；
- 尤其是单用饮食不能控制的伴有肥胖的患者。
- 也可与胰岛素或磺酰脲类合用，治疗对胰岛素耐受的患者。

不良反应

- 胃肠道反应
- B12和叶酸缺乏：抑制B12经肠道吸收，产生巨幼红细胞性贫血
- 乳酸性酸血症、酮血症



二甲双胍的其他应用

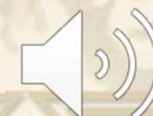


F

Control

Metformin

- ✓ 抗衰老
- ✓ 减肥
- ✓ 保护心血管
- ✓ 改善多囊卵巢综合征
- ✓ 抗癌
- ✓ 改善肠道菌群
- ✓ 治疗部分自闭症
- ✓ 逆转肺纤维化
- ✓ 协助戒烟
- ✓ 抗炎作用
- ✓ 逆转认知障碍



三、胰岛素增敏药

➤ **胰岛素抵抗 (insulin resistance)** 是导致**II**型糖尿病的主要原因。胰岛素增敏药可降低机体胰岛素抵抗性，使胰岛素能正常发挥作用。

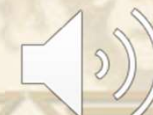
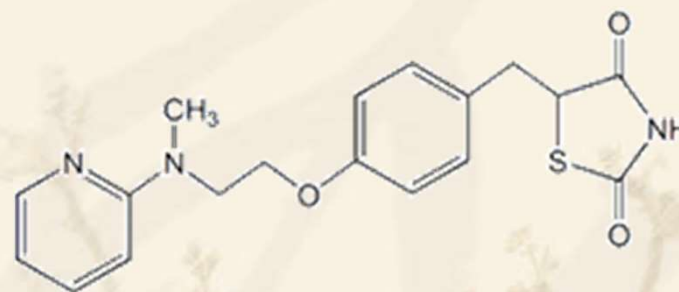
➤ 主要为噻唑烷二酮 (**thiazolidinedione**) 的衍生物，包括：

➤ 罗格列酮 (**rosiglitazone**)

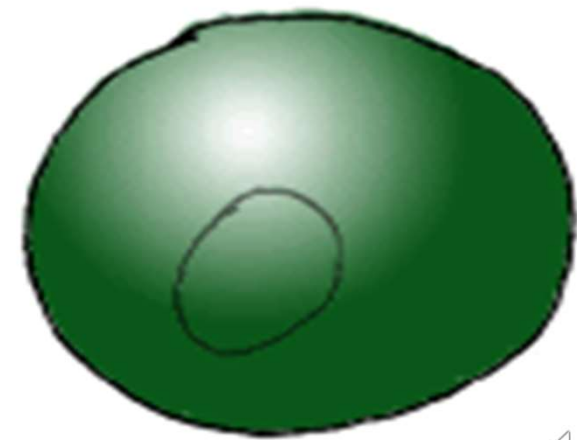
➤ 环格列酮 (**ciglitazone**)

➤ 吡格列酮 (**pioglitazone**)

➤ 恩格列酮 (**englitazone**) 等



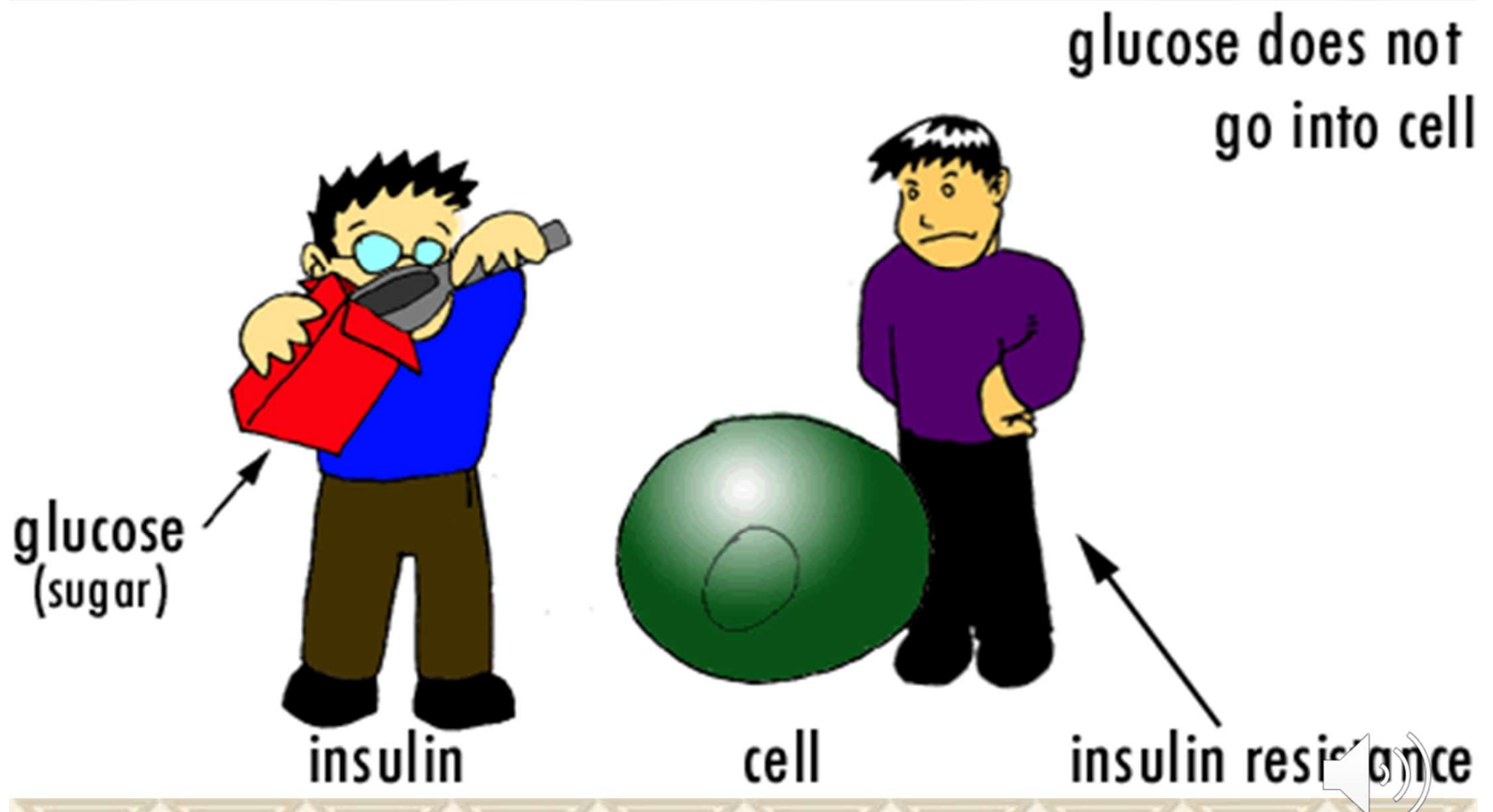
胰岛素增敏药

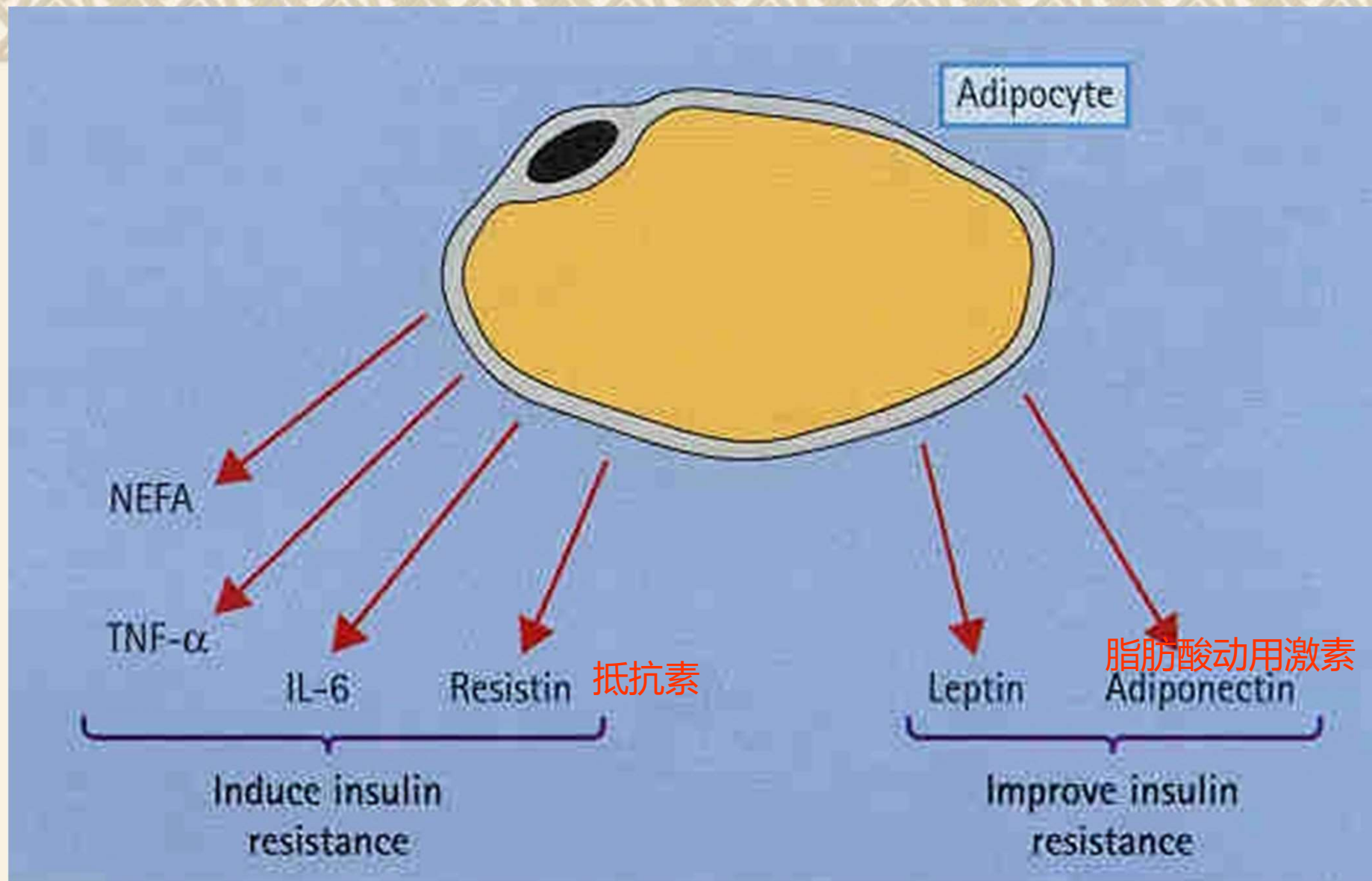


cell



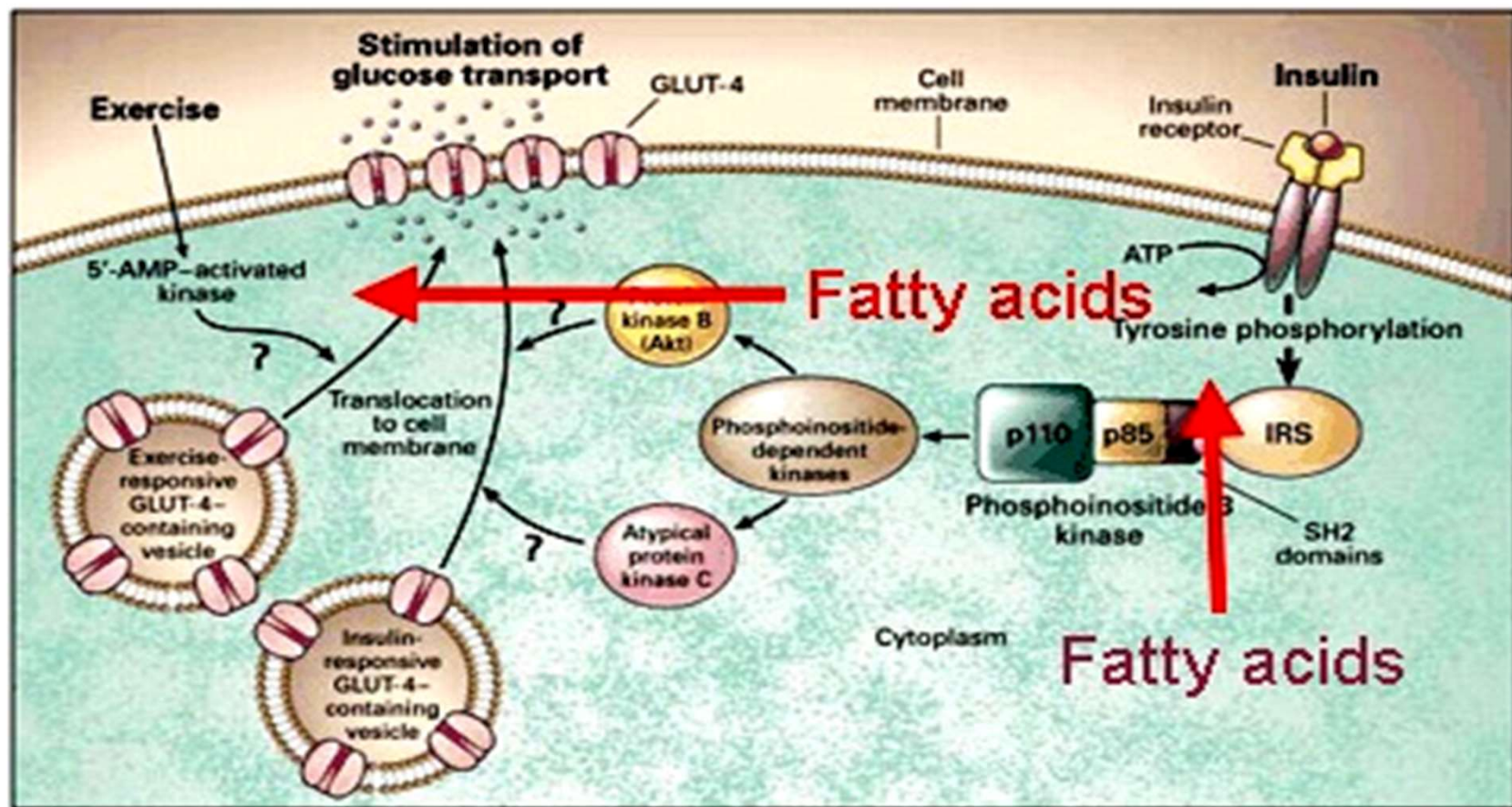
胰岛素抵抗





脂肪组织：产生细胞因子，释放脂肪酸





胰岛素受体激活的酶功能异常，可以引起胰岛素抵抗。脂肪组织释放的脂肪酸可以阻断胰岛素受体底物IRS (insulin-receptor substrate) 分子，防止GLUT的激活，进而干扰胰岛素的作用。

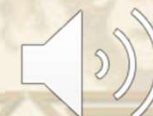
● 常用药物

罗格列酮，环格列酮，吡格列酮等

● 药理作用和临床应用

增加肌肉和脂肪组织对胰岛素的敏感性，提高细胞对葡萄糖的利用，明显降低空腹和餐后血糖，临床主要用于治疗胰岛素抵抗和Ⅱ型糖尿病。

- > 改善胰岛素抵抗、降低高血糖
- > 改善脂肪代谢紊乱
- > 改善胰岛b细胞功能
- > 对Ⅱ型糖尿病血管并发症的防治

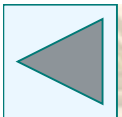


改善胰岛素抵抗的作用机制

竞争性激活过氧化物酶增殖体受体（PPAR γ ），调节胰岛素反应性基因的转录。

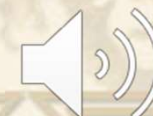
- 提高和改善胰岛素的敏感性；
- 增强胰岛素信号传递；
- 降低脂肪细胞瘦素和TNF- α 的表达；
- 改善胰岛B细胞功能；
- 增加外周组织葡萄糖转运体的转录和蛋白合成，增加葡萄糖的摄取和转运。





四、葡萄糖苷酶抑制药

- **常用药物** 阿卡波糖、伏格列波糖和米格列醇。
- **降糖作用机制** 在小肠上皮刷状缘竞争性抑制 α -葡萄糖苷酶，减慢淀粉类水解产生葡萄糖的速度，减少葡萄糖吸收，降低餐后血糖。
- **临床应用** 用于饮食无法控制的Ⅱ型糖尿病，可单用；也可与其它降糖药合用；与胰岛素合用，用于血糖不稳定的Ⅰ型糖尿病，减少胰岛素用量，但单用效果不好。
- **主要副作用** 胃肠道反应。



五、其他

瑞格列奈、米格列奈、那格列奈为新型的非磺酰脲类口服降糖药，为“餐时血糖调节剂”，可促进胰岛素的分泌。

作用机制 同磺酰脲类。

临床应用 适用于b细胞尚有分泌胰岛素的功能的Ⅱ型糖尿病患者、糖尿病肾病患者及老年患者。



思考与讨论

1. 胰岛素的药理作用、临床适应症及不良反应？
2. 口服降糖药包括哪几类？各类的代表药物？作用机制？
3. 磺酰脲类药物的药理作用与临床适应症的关系？
4. 胰岛素增敏药的药理作用、临床应用

