



第三十章 胰岛素和口服降血糖药



糖尿病 (diabetes mellitus)

糖尿病两种类型：

- I型，即胰岛素依赖型糖尿病（IDDM），胰岛素分泌绝对缺乏。
- II型，即非胰岛素依赖型糖尿病（NIDDM），胰岛素相对缺乏与胰岛素抵抗，NIDDM占95%以上。

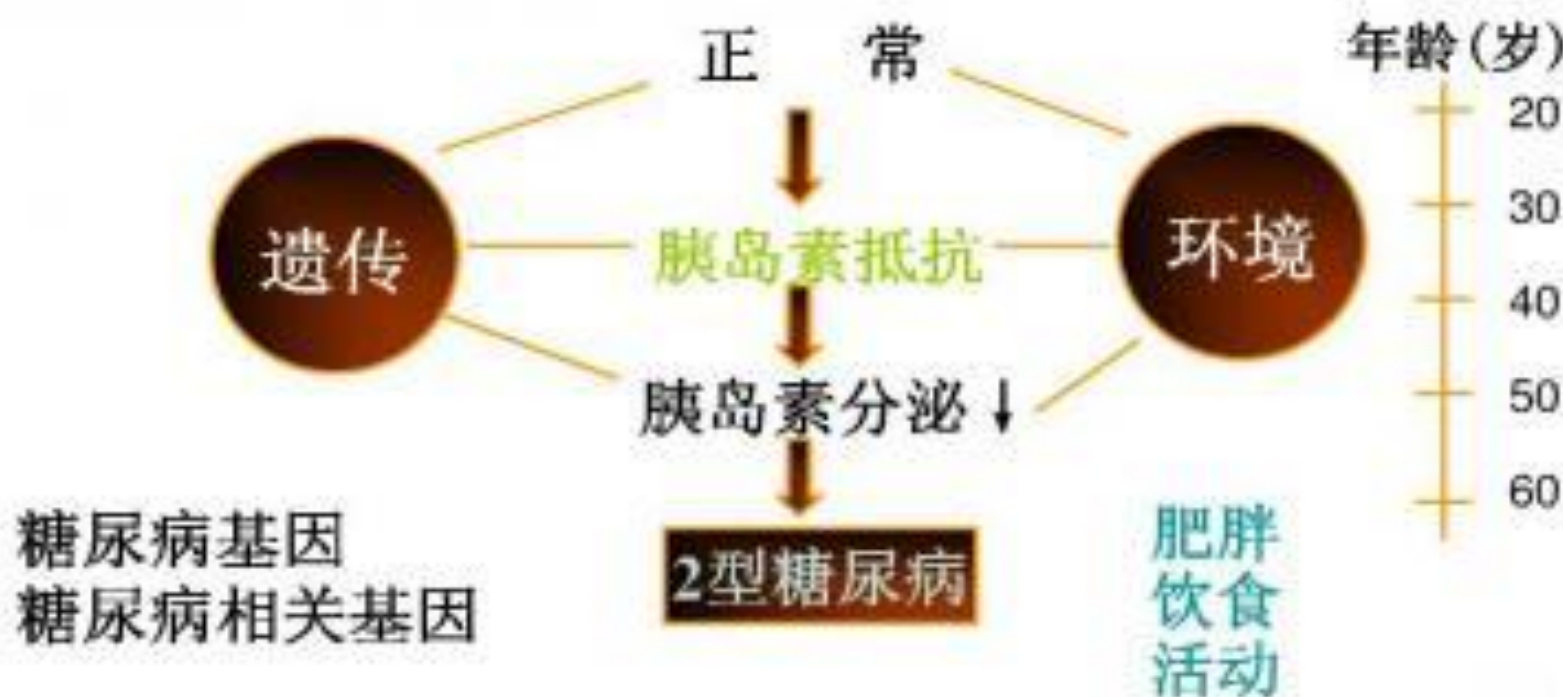
1型糖尿病与2型糖尿病的特点比较



1 型	2 型
胰岛素依赖型 发病率0.5% 幼年型 (<30岁) 胰岛素绝对缺乏 不伴有肥胖 胰岛素治疗 通常有酮症酸中毒 与遗传有关	非胰岛素依赖型 发病率5% 成年型 (>30岁) 胰岛素相对缺乏或过量 通常伴有肥胖 通常用口服降血糖药治疗 酮症酸中毒不常见 与遗传无关



2型糖尿病的发病机制





胰岛素



- ✓ 胰岛是分散在胰腺腺泡之间的细胞团。胰岛细胞按其形态和染色特点主要可分为五种。其中最重要的有 α 和 β 细胞。 α 细胞占胰岛细胞总数的25%，分泌胰高血糖素； β 细胞约占胰岛细胞总数的60%，分泌胰岛素。
 - ✓ 胰岛素是一种小分子量蛋白质，由51个氨基酸残基组成，人胰岛素分子量为6000，有A、B两个肽链。60年代中期，我国生物化学家成功地合成了有生命力的胰岛素分子，在生物化学与内分泌学史上作出了巨大贡献。
- 



胰岛素的发现

1921年加拿大医生Banting和生理学家Best在多伦多大学著名生理学教授J. J. R. Mcleod的实验室里从胰岛中提取分离得到了胰岛素，并确定它有抗糖尿病的作用。由于这个贡献，Banting和J. J. R. Mcleod获得了1923年诺贝尔医学和生理学奖。

胰岛素的发现挽救了无数的糖尿病人的生命。也因此世界卫生组织和国际糖尿病联合会确定每年11月14日为“世界糖尿病日”，旨在纪念胰岛素发明人Banting的生日。





胰岛素的药理作用



- ✓ 糖代谢 促进糖的去路，减少糖的来源
 - ✓ 脂肪代谢 促进脂肪的合成，减少分解
 - ✓ 蛋白质代谢 促进蛋白质的合成，减少分解
 - ✓ 促进 K^+ 转运 促进 K^+ 进入细胞内，增加细胞内 K^+ 浓度。
- 



胰岛素的临床应用



治疗糖尿病 胰岛素的替代疗法是治疗糖尿病的最合理措施。目前主要用于：

- ✓ I型糖尿病人；
- ✓ 重度II型糖尿病人；
- ✓ 轻、中度糖尿病人并发发热、感染、甲状腺功能亢进、消耗性疾病，或者分娩、手术、创伤等情况时；
- ✓ 发生酮症酸中毒或高渗性糖尿病昏迷时。

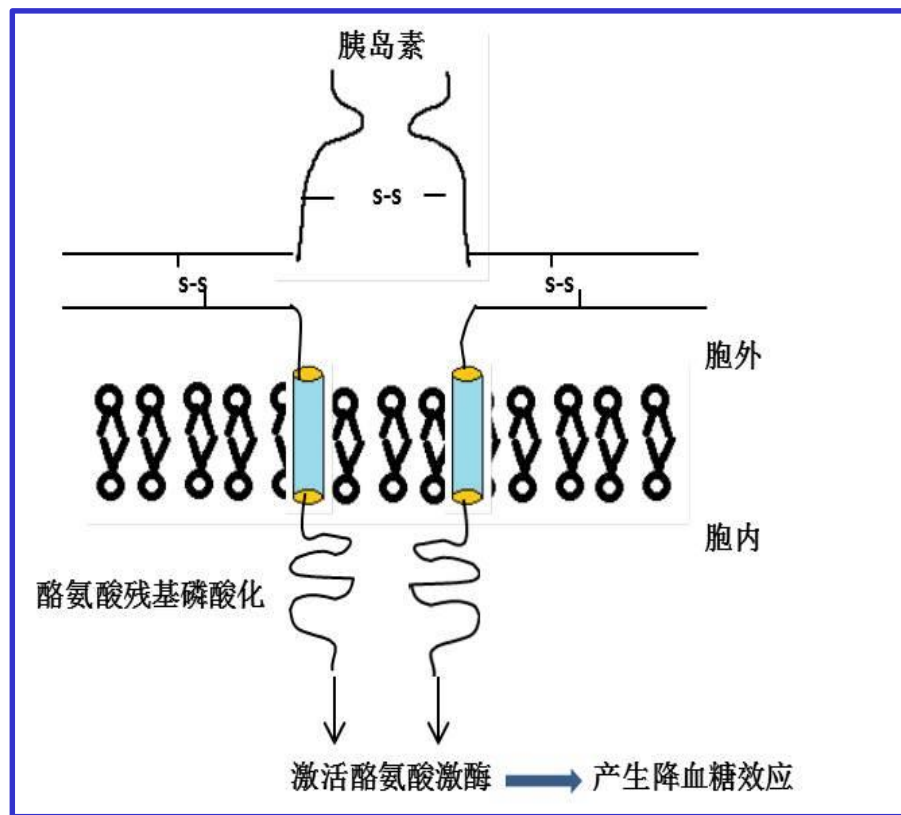
纠正细胞内缺钾 与葡萄糖、氯化钾组成极化液，可防治心肌梗死时的心律失常。



胰岛素的作用机制



胰岛素受体具有酪氨酸激酶的活性，故称为酪氨酸激酶受体，这一类受体由三部分构成，位于细胞外侧与配体结合的部位，与之相连的是一段跨膜结构，细胞内侧为酪氨酸激酶活性部位，含有可被磷酸化的酪氨酸残基。当配体与受体结合后，受体构象发生改变，酪氨酸残基被磷酸化，激活酪氨酸激酶，诱发一系列细胞内信息的传递，进而产生降血糖效应



胰岛素的不良反应



- ✓ 血糖过低
- ✓ 过敏反应
- ✓ 胰岛素抵抗
- ✓ 脂肪萎缩



胰岛素泵

胰岛素泵是一种计算机控制的、可连续微量注射胰岛素的蠕动泵，它可以模拟人体胰岛素生理分泌模式给病人补充胰岛素，同时根据病人的血糖控制情况来调节胰岛素的注入量，最大可能的减少血糖的波动，减少并发症的发生，还可能使早期的并发症得到缓解。胰岛素泵体积小，使用时将导管针头埋入腹部皮下，携带方便，不影响日常生活。大部分应用注射胰岛素治疗的病人都可以使用胰岛素泵治疗。

混合胰岛素及人胰岛素类似物



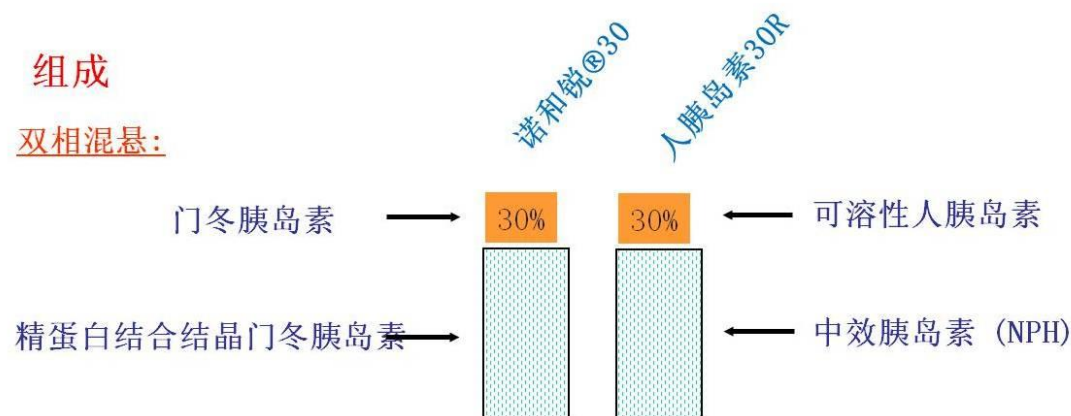
混合胰岛素及人胰岛素类似物

混合胰岛素包括70-30混合人胰岛素，由70%低精蛋白锌人胰岛素和30%可溶性人胰岛素组成；50-50混合人胰岛素，由50%低精蛋白锌人胰岛素和50%可溶性人胰岛素组成。一般于注射后0.5h后起作用，最佳作用时间2~12h，持续时间16~24h。每天早餐前30~60min皮下注射。

预混胰岛素类似物——诺和锐®30

组成

双相混悬：





混合胰岛素及人胰岛素类似物



重组人胰岛素类似物通过生物工程合成。目前应用于临床的主要有两类。

- ✓一类是**速效胰岛素类似物**，在模拟餐时胰岛素分泌模式上获得了重大进展。主要制剂有门冬胰岛素、赖脯胰岛素。
 - ✓另一类**超长效胰岛素类似物**，与速效胰岛素类似物联合应用，能很好模拟正常人的生理性胰岛素分泌，使糖尿病患者的血糖水平在24h内得到理想控制。
- 



课堂活动



李某，女性，58岁，患糖尿病10余年，长期用胰岛素治疗。某清晨突感心悸、出冷汗、震颤，继而出现昏迷，入院后查血糖为 3.2mmol/L 。

课堂讨论：

1. 患者为何出现该反应？
 2. 应采取什么治疗措施？
- 



参考答案：

1. 该现象为使用胰岛素治疗时引起的低血糖反应。
2. 立即给予静脉注射50%葡萄糖治疗。



口服降血糖药



- ✓ 磺酰脲类
 - ✓ 双胍类
 - ✓ α -葡萄糖苷酶抑制剂
 - ✓ 胰岛素增敏剂等
- 



磺酰脲类



【药理作用】

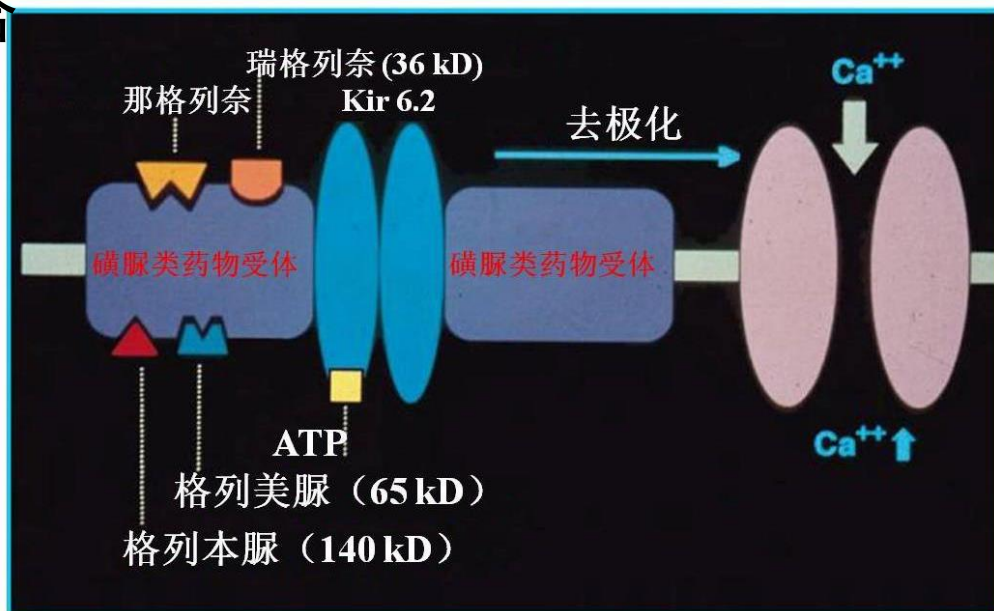
- ✓ **降血糖** 可降低正常人及胰岛功能尚存的糖尿病患者的血糖，对1型糖尿病患者及切除胰腺者则无作用，对严重糖尿病患者疗效差。
 - ✓ **格列齐特**能减弱血小板的黏附力，对防治糖尿病患者微血管并发症有一定作用。
 - ✓ **抗利尿** 格列本脲、氯磺丙脲能够促进抗利尿激素的分泌并增强其作用，从而减少水的排泄，可用于尿崩症。
- 

磺酰脲类



【作用机制】

- ✓刺激胰岛B细胞释放胰岛素
- ✓降低胰岛素代谢
- ✓增加周围组织对胰岛素的敏感性
- ✓增加胰岛素与其受体的结合
- ✓抑制胰高血糖素的分泌。





磺酰脲类



【临床用途】

- ✓ **糖尿病** 用于单用饮食治疗不能控制的胰岛功能尚存的2型糖尿病患者。对胰岛素已产生耐受的患者用后可刺激内源性胰岛素的分泌，因而与胰岛素合用时可减少胰岛素的用量。
- ✓ **尿崩症** 格列本脲、氯磺丙脲可使患者尿量明显减少，与噻嗪类合用可提高疗效。

【不良反应】

- ✓ **消化道反应** 常见有食欲下降、口苦、金属味、恶心、呕吐、腹泻等。
 - ✓ **粒细胞减少、血小板减少**
 - ✓ **肝损害**
 - ✓ **低血糖症**
- 

双胍类



【药理作用】

- ✓ 降血糖 对正常人血糖无影响，可明显降低糖尿病患者血糖，对胰岛功能完全丧失的糖尿病人仍有降血糖作用

【作用机制】

- ✓ 促进周围脂肪组织对葡萄糖的摄取和利用
- ✓ 促进肌肉组织内糖的无氧酵解
- ✓ 抑制葡萄糖在肠道的吸收及糖原异生
- ✓ 抑制胰高血糖素释放。





双胍类



【临床用途】

- ✓ 主要用于2型糖尿病患者，尤其是肥胖、超重及单用饮食控制无效者。

【不良反应】

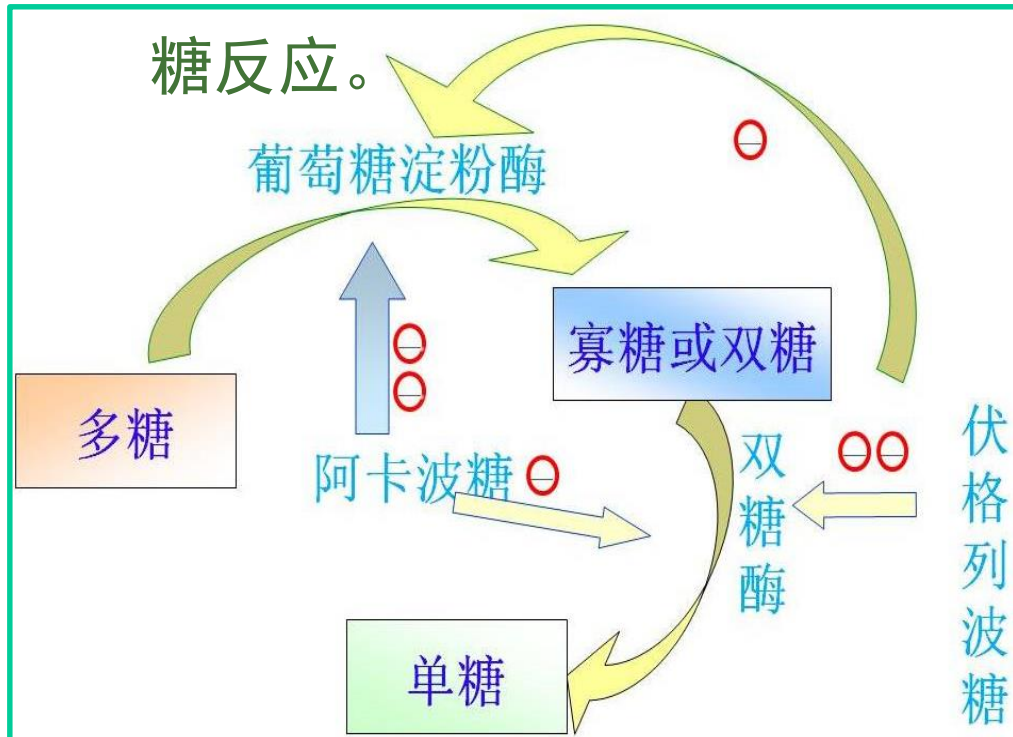
- ✓ 胃肠反应 表现为食欲不振、腹部不适、恶心、呕吐、腹泻等。
 - ✓ 乳酸性酸血症或酮尿 尤以苯乙双胍的发生率高，二甲双胍一般不引起乳酸血症，应用较广。
- 

α -葡萄糖苷酶抑制剂



- ✓ 阿卡波糖为 α -葡萄糖苷酶抑制剂。特点是：对餐后高血糖降低作用最明显，长期服用也可降低空腹血糖。
- ✓ 临床上用于治疗2型糖尿病，尤其适用空腹血糖正常，而餐后血糖明显增高的糖尿病患者。

- ✓ 主要不良反应为胃肠道反应，可出现肠胀气、腹痛、腹泻等症状，个别患者亦可出现低血糖反应。





餐时血糖调节剂



- ✓ **格列奈类**为一种新型促胰岛素分泌的药物，主要是通过促进胰岛素分泌而起作用。优点是可模仿胰岛素的生理性分泌。现用于临床的有**瑞格列奈、那格列奈、米格列奈**等。每餐前服用。临床用于2型糖尿病患者，尤适合餐后高血糖，并能预防糖尿病的心血管并发症。
- 

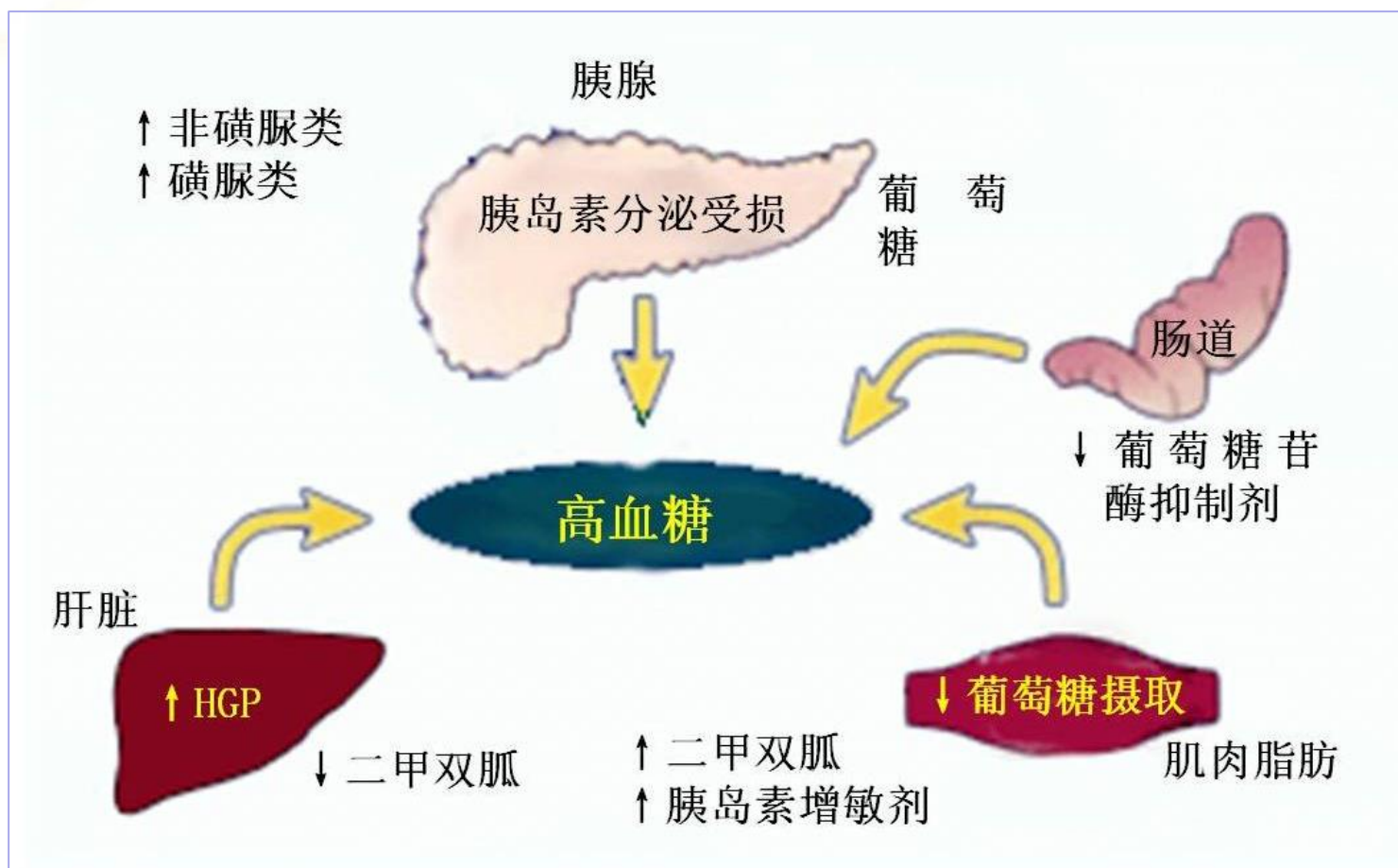


胰岛素增敏剂



- ✓ 属噻唑烷二酮类化合物（TDs），能增强靶组织对胰岛素的敏感性而改善胰岛素抵抗，具有降低血糖，改善脂质代谢紊乱等作用。
 - ✓ 临床主要用于治疗其他降糖药疗效不佳的2型糖尿病，尤其是有胰岛素抵抗的糖尿病患者。
 - ✓ 主要有嗜睡、体重增加、水肿、肌肉和骨骼痛、头痛、消化道症状等不良反应。
- 

各类口服降糖药的作用部位



处方分析



王某，男性，68岁，2型糖尿病患者，因感冒而头痛、体温 38.5°C ，所开处方如下，分析是否合理？为什么？

Rp: 甲磺丁脲片 $0.5\text{g} \times 100$

Sig. $1\text{g}/\text{次}$, t. i. d.

阿司匹林片 $0.3\text{g} \times 10$

Sig. $0.3\text{g}/\text{次}$, t, l, d. 餐后服

分析：该处方不合理。因阿司匹林与血浆蛋白结合率高，可从血浆蛋白结合部位置换出甲磺丁脲，使其游离型药物浓度增高，降糖作用增强，易致低血糖反应。



案例分析



患者病情及用药简介：

一位65岁轻度稳定型糖尿病男性患者，伴有风湿性关节炎。口服甲磺丁脲、保泰松和维生素C进行治疗。用药期间，患者经常发生饥饿感、出汗、心悸、焦虑、震颤等低血糖症状。

用药分析与指导：

- (1) 保泰松能明显抑制甲磺丁脲的降解代谢；
 - (2) 保泰松与血浆蛋白具有高度结合力，能置换与血浆蛋白结合的甲磺丁脲，增加了血中游离的甲磺丁脲，增强了降血糖作用。两者不宜合用，或按血糖水平调节甲磺丁脲剂量。
- 



课堂活动



黄某，女，43岁。一年以来多饮、多尿，乏力，近来症状加重，来院就诊。检查：体重超重12%，空腹血糖和餐后血糖均高于正常，结合临床表现，诊断为2型糖尿病。

课堂讨论：

1. 根据上述情况，可用哪些药物治疗？
 2. 2型糖尿病患者除了药物治疗外，日常生活起居还应该注意什么？
- 



参考答案：

1. 上述患者黄某，已经被临床诊断为2型糖尿病，且体重超重，建议口服降糖药治疗，可以选用双胍类药物
2. 进行健康教育，注重合理膳食，多吃粗粮，控制体重。鼓励体育锻炼，适当的体育运动有利于减轻体重，提高胰岛素敏感性。定期检测血糖，每年至少一次全面复查