

第三十七章胰岛素和口服降血糖药

- 糖尿病
- 胰岛素
- 胰岛素的药理作用
- 胰岛素的应用
- 口服降血糖药

糖尿病的定义及分类

定义：由遗传和环境等因素引起胰岛素绝对或相对减少，以慢性高血糖为主要表现的一组临床综合征。临床表现为高血糖、糖尿、多饮、多尿及多食，体重下降，**慢性并发症**有眼、肾、神经、血管和心脏、肢体等病变，肺结核、细菌、皮肤真菌感染等。**急性并发症**有糖尿病酮症酸中毒、高渗性昏迷、乳酸性酸中毒等。

■ 分为两种类型：

■ 1型，即胰岛素依赖型糖尿病 (IDDM)；

■ 2型，即非胰岛素依赖型糖尿病 (NIDDM)， 也称成人发病型糖尿病，多在35~40岁之后发病，占糖尿病患者90%以上。

■ 2007年，我国大陆地区(不包括港、澳、台)已经成为仅次于印度(4085万人)的糖尿病第二大国，患者3981万人，患病率4.3%；预计2025年达到5927万人，患病率达5.6%。

第一节 胰岛素(insulin)

胰岛素是一种由两条肽链组成的酸性蛋白质，其两条肽链通过两个二硫键共价结合。

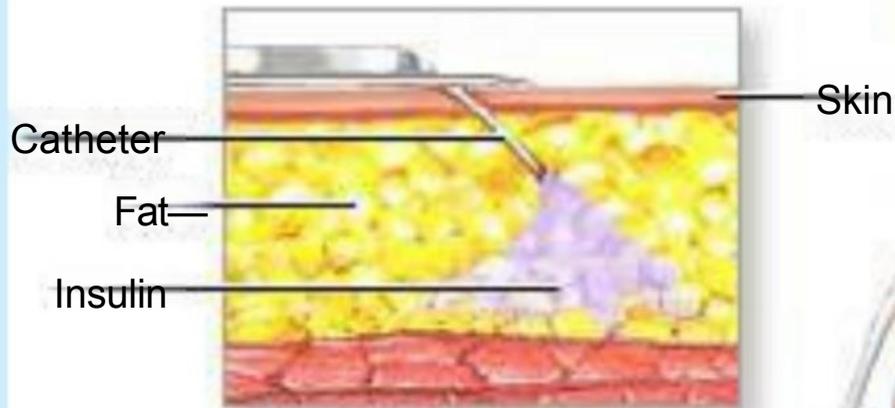
药用胰岛素根据来源分为两类：

- (1) 动物胰岛素：从牛、猪等动物的胰腺中提取，按纯度不同又分为高纯度和低纯度胰岛素两种。
- (2) 人工合成胰岛素：通过基因重组技术生产，是一种与天然的人胰岛素相同的高纯度制剂，可静脉注射。

【体内过程】

- 为小分子蛋白质，普通制剂易被消化酶所破坏，口服无效，**因此必须注射给药**，皮下注射吸收快，尤以前臂外侧和腹臂明显。
- 代谢快， $t_{1/2}$ 为10min，但作用可维持数小时。
- 在肝和肾中灭活，由谷胱甘肽转氨酶还原二硫键，再由蛋白水解酶水解成短肽或氨基酸，也可被肾胰岛素酶直接水解，因此严重肝、肾不全者影响其灭活， $t_{1/2}$ 延长。
- 加锌或加碱性鱼精蛋白使溶解度降低且稳定，延缓吸收，中、长效制剂，注射部位发生沉淀。均为混悬剂，不可静注。





Dosage instructions are entered into the pump's small computer and the appropriate amount of insulin is then injected into the body in a calculated, controlled manner

Insulin pump



【胰岛素的药理作用】

- 1. 糖代谢 降低血糖：**能加速葡萄糖的有氧氧化和无氧酵解，促进糖原的合成和贮存，促进葡萄糖转变为脂肪，抑制糖原分解和糖异生。**使血糖来源减少，去路增加。**
- 2. 脂肪代谢 降低血酮体：**可促进脂肪合成，抑制脂肪分解，减少游离脂肪酸和酮体的生成。
- 3. 蛋白质代谢 促进氨基酸进入细胞，直接作用于核糖体，促进蛋白质的合成；抑制蛋白质分解。**

【胰岛素的药理作用】

4. **心血管系统** 加快心率、加强心肌收缩力和减少肾血流。
5. **钾离子转运** 可激活Na-k⁺-ATP酶，促进钾离子内流，增高细胞内钾离子浓度。

【作用机制】

胰岛素与胰岛素受体结合而发挥作用，已知胰岛素受体是由2个 α 亚单位和2个 β 亚单位组成的大分子蛋白复合物。

α 单位位于胞膜外，含胰岛素结合部位， β 亚单位为跨膜蛋白，含酪氨酸蛋白激酶(TPK)，具有接受与传递信息的功能，当胰岛素与其受体 α 亚单位结合后迅速引起 β 亚单位的自身磷酸化，激活酪氨酸蛋白激酶，使胞内其他蛋白的酪氨酸残基磷酸化，从而启动了磷酸化的连锁反应，产生降血糖效应。

【作用机制】

活化的胰岛素受体激酶可通过G 蛋白激活磷脂酶C，
通过第二信使产生生物效应。
胰岛素可以使葡萄糖载体蛋白从细胞内重新分布
到细胞膜，从而加速葡萄糖的转运和利用。

【临床应用】

1.糖尿病 注射用普通胰岛素制剂是治疗糖尿病特别是1型糖尿病最合理措施。目前主要用于：

1型糖尿病：胰岛素是唯一的治疗药物，且须终生服药。

2型糖尿病：经饮食控制及口服降血糖药疗效不满意的糖尿病患者。

糖尿病伴有并发症：高热、感染、甲亢、消耗性疾病、妊娠、手术、创伤等情况时。

糖尿病急性并发症：糖尿病酮症酸中毒或非酮症高渗性昏迷。

2. 细胞内缺钾

临床上将葡萄糖、胰岛素和氯化钾三者合用（通常称为GIK）可促进钾内流，可以治疗高血钾症。

胰岛素制剂分类:

- ▲ 1. **速效胰岛素**: 包括正规胰岛素和lispro insulin。
共同特点: 溶解度高、**可静脉注射、皮下注射**, 起效快, 作用时间短(维持6~8h)。
- 2. **中效胰岛素**: 包括低精蛋白锌胰岛素和珠蛋白锌胰岛素, 维持(18~24h), 不能静脉给药, 只能皮下注射
- 3. **长效胰岛素**: 精蛋白锌胰岛素, 维持(24~36h), 不能静脉给药, 只能皮下注射。
- 4. **单组分胰岛素**: 为高纯度胰岛素(纯度大于99%)。
- ▲ **胰岛素吸入剂**: Exubera 2006年1月上市

【不良反应】

1. 低血糖及低血糖休克：

是最重要、最常见的不良反应，早期表现为饥饿感、出汗、心跳加快、焦虑、震颤等症状，严重者会引起昏迷、休克甚至死亡。

治疗：口服糖水；重者立即静注50%葡萄糖注射液20~40ml进行抢救。（要注意鉴别昏迷类型）

2. 过敏反应：

一般反应轻微而短暂，如荨麻疹，偶见过敏性休克。可用组胺受体阻断药处理；严重者用GCS。

3. 局部反应：

注射部位出现炎症，皮下硬结，皮下脂肪萎缩。

4. 胰岛素抵抗：指机体对胰岛素的敏感性降低，可分为急性和慢性两种类型。

急性抵抗性：由于创伤、手术、情绪激动等应激原因，血中拮抗胰岛素物质增多，或因酮症酸中毒时，血中大量游离脂肪酸和酮体存在妨碍葡萄糖的摄取和利用，使胰岛素作用锐减。治疗上主要是消除诱因，短期内加大Ins的用量。

慢性抵抗性：产生的原因较为复杂，可能与体内产生的Ins抗体有关，①受体前异常：体内产生了抗胰岛素受体的抗体，可更换不同动物来源的胰岛素制剂或用免疫抑制剂控制症状；②受体水平变化：胰岛素受体数目减少，③受体后异常：靶细胞膜上葡萄糖转运系统失常，可换用高纯度胰岛素。

药物相互作用：

- 利尿药：噻嗪类、速尿——抑制内源性胰岛素分泌
- 糖皮质激素、肾上腺素等：升高血糖，拮抗胰岛素作用
- β 受体阻断剂：阻断低血糖时的代偿性升血糖反应，掩盖心率加快等早期低血糖症状，可致严重低血糖
- 乙醇：抑制糖异生，减少肝糖输出，可致严重低血糖

第二节 口服降血糖药

- 胰岛素增敏剂：噻唑烷酮类
- 磺酰脲类
- 双胍类
- 葡萄糖苷酶抑制剂
- 餐时血糖调节药
- 其它新型降血糖药

血糖达标的三个标准

- **血糖达标的三个标准是空腹血糖、餐后2小时血糖及糖化血红蛋白均达标。**很多糖尿病患者只重视空腹和餐后2小时血糖，而忽视了糖化血红蛋白的检测。
- **只有空腹血糖控制在4.4~6.1毫摩尔/升之间，餐后2小时血糖控制在4.4~8.0毫摩尔/升之间，糖化血红蛋白控制在6.5%以下，才能达到理想的控制目标，即不仅要控制基础状态下的空腹高血糖，还要控制负荷状态的餐后高血糖，这两个血糖都控制好了，糖化血红蛋白才能降到理想水平，进而延缓和防止多种并发症的发生。**

- **糖化血红蛋白**是衡量血糖控制水平的重要指标，糖化血红蛋白是人体血液中红细胞内的血红蛋白与血糖结合的产物。糖化血红蛋白越高表示血糖与血红蛋白结合越多，糖尿病病情也越重。糖化血红蛋白的英文代号为HbA1c。

糖化血红蛋白的特点：①与血糖值相平行。所以能反映血糖控制水平。②生成缓慢。用餐不影响其测定。③一旦生成就不易分解。能很好地反映较长时间的血糖控制程度④较少受血红蛋白水平的影响。

■ 糖化血红蛋白能够反映过去2~3个月血糖控制的平均水平，它不受偶尔一次血糖升高或降低的影响，因此对糖化血红蛋白进行测定，可以比较全面地了解过去一段时间的血糖控制水平。世界权威机构对于糖化血红蛋白有着明确的控制指标，**ADA (美国糖尿病学会) 建议糖化血红蛋白控制在小于7%，IDF (国际糖尿病联盟) 建议糖化血红蛋白控制标准为小于6.5%，目前我国将糖尿病患者糖化血红蛋白的控制标准定为6.5%以下。**

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/977065162125010004>