

胰岛素及口服降糖药



糖尿病

- 发病率在全球范围内呈上升趋势，成为全世界发病率和死亡率最高的疾病之一；
- 病因与免疫功能紊乱、遗传、环境等因素的改变有关；
- 分类
 - 1型(insulin-dependent diabetes mellitus, IDDM)
自身免疫性疾病 – β 细胞破坏，胰岛素分泌缺乏
 - 2型(non-insulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM)
 β 细胞功能低下，胰岛素相对缺乏、胰岛素抵抗(INR)

糖尿病治疗方法及展望

● 1型糖尿病

- 普通胰岛素替代疗法(猪、牛胰岛素注射)
- 普通胰岛素结构改造(猪胰岛素 β 链第30位的丙氨酸用苏氨酸代替)
- 重组DNA技术利用大肠杆菌合成胰岛素
- 胰岛素基因工程细胞替代治疗, 重建患者的胰岛素分泌功能(异种胰岛细胞、 β 细胞系、非胰岛细胞等)



● 2型糖尿病

- 控制饮食
- 药物治疗
- 常用药物种类

磺酰脲类

双胍类

α -葡萄糖苷酶抑制剂

胰岛素增敏剂（罗格列酮、吡格列酮）

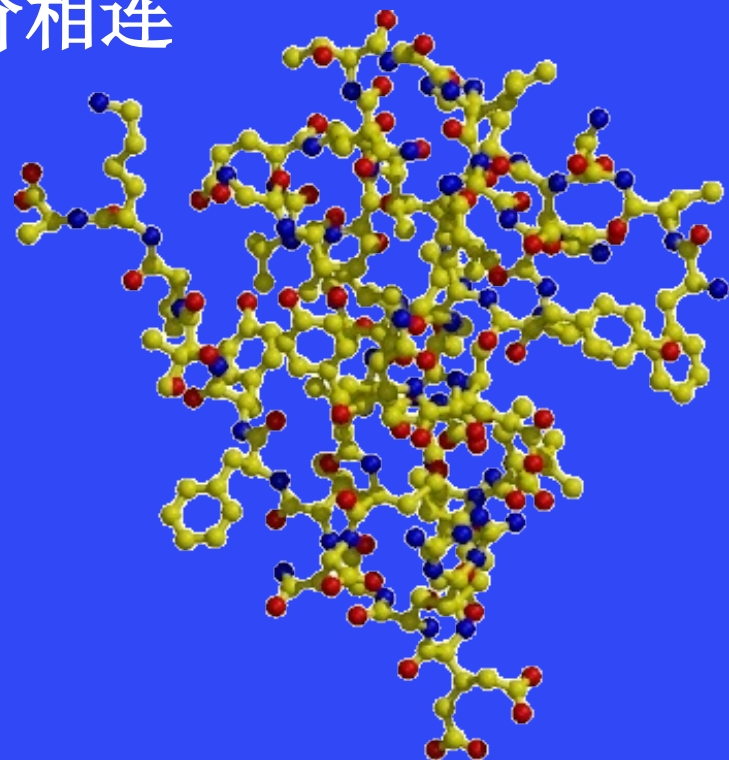
餐时血糖调节剂（瑞格列奈）

- 胰岛素治疗



● 胰岛素的结构

- 分子量为56kD的酸性蛋白质
- 由两条多肽链以二硫键共价相连
- A链有21个氨基酸残基
- B链有30个氨基酸残基。



● 胰岛素对物质代谢过程具有广泛的影响

- 糖代谢：增加葡萄糖转运，加速氧化和酵解，促进糖原合成贮存，抑制糖原分解和异生。
- 脂肪代谢：合成增加，分解减少，脂肪酸转运增加，FFA、酮体生成减少。
- 蛋白质代谢：合成增加，分解减少，核酸、蛋白质合成增加。
- 钾离子转运：激活钠、钾-ATP酶， K^+ 内流增加，胞内 K^+ 浓度增加。
- 加快心率，心肌收缩力增加，肾血流量减少

二. 作用机制

- 胰岛素受体为一糖蛋白、大分子复合物
 - 两个13kD的 α -亚单位
 - 两个90kD 的 β -亚单位
- α -亚单位在胞外，含胰岛素结合部位
- β -亚单位为跨膜蛋白，其胞内部分含酪氨酸蛋白激酶。

●作用机制假说

- 胰岛素诱导第二信使形成
- 与INsR α -亚单位结合，激活 β -亚单位的自身磷酸化，激活 β -亚基上的酪氨酸蛋白激酶，导致活性蛋白的磷酸化，进而产生生物效应
- 使葡萄糖转运蛋白从胞内分布到胞膜，促进葡萄糖转运蛋白的合成及转运活性，加速葡萄糖的转运

三. 体内过程

- 口服无效，被消化酶破坏，必须注射给药
- 代谢快， $t_{1/2}$ 仅为9-10分钟，但作用可维持数小时
- 主要在肝、肾灭活
 - 经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，或被肾胰岛素酶直接水解
- 延长胰岛素作用时间，制成中、长效制剂。
 - 用碱性蛋白质与之结合，提高等电点（7.3）；加入微量锌使制剂稳定
 - 中、长效制剂均为混悬剂，不可静脉注射

表 36-1 胰岛素制剂及其作用时间

分类	药 物	注射 途径	作用时间(小时)			给药时间
			开始	高峰	维持	
短效	正规胰岛素 (regular insulin)	静脉	立即	0.5	2	急救
		皮下	0.5~1	2~3	6~8	餐前 0.5 小时, 3~4 次/日。
中效	低精蛋白锌胰岛素 isophane insulin	皮下	2~4	8~12	18~24	早餐或晚餐前 1 小时, 一日 1~2 次
	珠蛋白锌胰岛素 (globin zinc insulin)	皮下	2~4	6~10	12~18	
长效	精蛋白锌胰岛素 (protamine zinc insulin)	皮下	3~6	16~18	24~36	早餐或晚餐前 1 小时, 1 日 1 次

四. 临床应用

- 重症糖尿病(IDDM, I 型)
- 非胰岛素依赖型糖尿病, 经饮食控制及口服降糖药未能控制者
- 糖尿病发生各种急性或严重并发症 (酮症酸中毒及非酮症高血糖高渗性昏迷等)
- 合并症
 - 重度感染
 - 消耗性疾病
 - 高热、妊娠、创伤
 - 手术的各型糖尿病

其它含胰岛素的制剂

● 极化液

- 由胰岛素、葡萄糖与KCl组成
- 纠正胞内缺K⁺
- 提供能量，减少缺血心肌中的FFA，防治心率失常

● 能量合剂

- 由胰岛素、ATP与辅酶A组成
- 用于肝炎、肝硬化、肾炎及心衰

● 胰岛素休克 – 精神病

五. 不良反应

- 低血糖反应：
 - 血糖 $< 2.77\text{mmol/L}$ ($50\text{mg}\%$) 致死
 - 及早发现，严重者立即注射50%葡萄糖
 - 注意鉴别低血糖昏迷、酮症酸中毒昏迷及非酮症性糖尿病昏迷
- 过敏反应：异体蛋白进入人体所致
- 反应性高血糖：
 - 低血糖代偿性导致生长激素、NA、胰高血糖素、糖皮质激素分泌增多，出现高血糖
- 胰岛素耐受性
- 局部反应：脂肪萎缩

胰岛素耐受性– 胰岛素抵抗 (insulin resistance, INR)

- 定义：病人血中胰岛素含量正常或高于正常，但其生物效应明显降低

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/755242243323012003>