

第37章
胰岛素及
口服降血糖药

**Insulin and
oral hypoglycemic drugs**

糖尿病 (diabetes mellitus)

- 定义

因胰岛素分泌相对或绝对不足或靶组织细胞对胰岛素的敏感性降低而引起的糖、蛋白质、脂肪及水电解质代谢紊乱的一组临床综合征，以高血糖为主要共同表现。

- 流行病学

严重危害人类健康，患病率逐年增长，成为全世界发病率和死亡率最高的种疾病之一。

WHO估计，至2050年，全球糖尿病患病数将达到亿；我国现在约有000万糖尿病患者。

糖尿病分型

1. I 型糖尿病 胰岛素依赖性糖尿病(**insulin-dependent diabetes mellitus, IDDM**), 自身免疫机制引起胰岛 β 细胞破坏, 胰岛素分泌缺乏。多见于青少年

- 胰岛素 (注射、埋植)
- 基因工程胰岛细胞移植

2. II 型糖尿病 非胰岛素依赖性糖尿病 **non-insulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM**), β 细胞功能低下, 出现胰岛素相对不足及胰岛素抵抗。以肥胖病人多见。

- 口服降血糖药: 磺酰脲类; 胰岛素增敏剂
 α -葡萄糖苷酶抑制剂; 双胍类

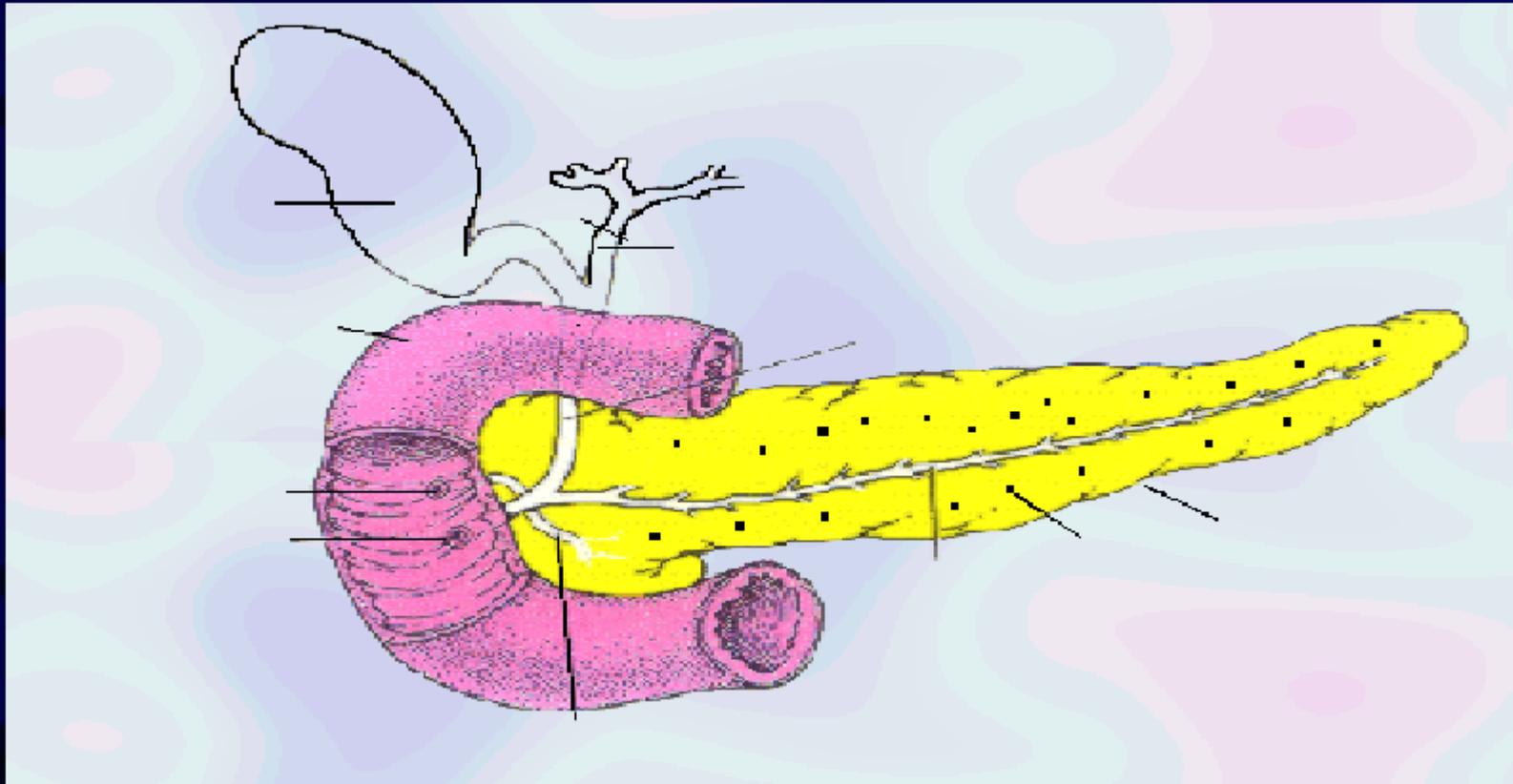
降血糖药

一、胰岛素

二、口服降血糖药



第一节 胰岛素



胰 腺	A细胞	— 胰高血糖素 (glucagon)
	B细胞	— 胰岛素 (insulin)
	D细胞	— 生长抑素 (GHRIN)
	PP细胞	— 胰多肽 (pancreatic polypeptide)

➤ 人胰岛素

51个氨基酸的小蛋白质：

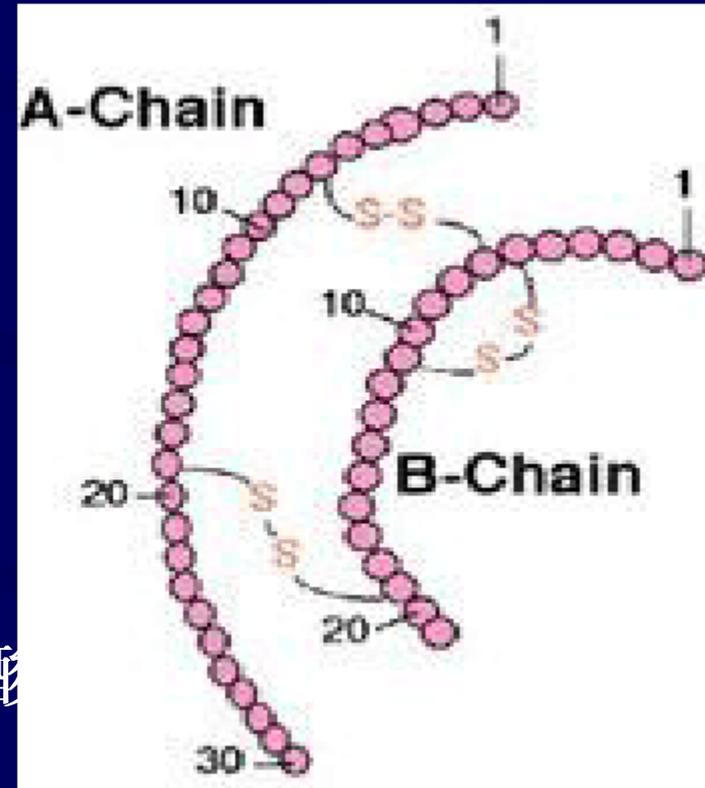
21个氨基酸的A链 + 30个氨基酸的B链

➤ 动物胰岛素

- 牛胰岛素与人胰岛素相差个氨基酸
- 猪胰岛素与人胰岛素相差个氨基酸

B₃₀位 —— 人为苏氨酸，猪为丙氨酸

故猪、牛胰岛素应用广泛



一、类别（来源）

▶ 动物胰岛素

- ❖ 低纯度：疗效较差，不良反应较多
- ❖ 高纯度：疗效确实，抗原性弱，过敏反应少
局部脂肪组织萎缩少

▶ 人胰岛素

- ❖ 半合成人胰岛素
- ❖ 生物合成人胰岛素

人胰岛素来源

- ❖ **半合成人胰岛素**：将猪胰岛素B₃₀位丙氨酸切去，换上苏氨酸，与人胰岛素相同后，再经过纯化得到与人胰岛素氨基酸构成一致的半合成人胰岛素。
- ❖ **生物合成人胰岛素**：通过基因重组技术，生产的一种与天然的人胰岛素相同的高纯度制剂。

二、分类 (维持时间)

为延长时间，用碱性蛋白与之结合，再用少量锌使之稳定，
注射后→沉淀→缓慢释放吸收

短效 正规胰岛素 **RI** / 普通胰岛素 (6-8h)

中效 低精蛋白锌胰岛素 **NPH** (18-24h)

珠蛋白锌胰岛素 **GZI**

长效 精蛋白锌胰岛素 **PZI** (24-36h)

单组分胰岛素 *McI* 为高纯度胰岛素

【体内过程】

1. 短效：正规胰岛素普通胰岛素

----- 唯一能iv

中效：低精蛋白锌胰岛素混悬剂

珠蛋白锌胰岛素 } 不宜iv

长效：精蛋白锌胰岛素

口服无效

2. 吸入剂：重组胰岛素与适宜辅料制备的溶液经喷雾干燥后得到。

3. 经肝、肾灭活

【药理作用】

参与合成代谢,促进糖原及脂肪的储存

胰岛素是唯一降低血糖的激素,参与合成代谢

🕒 糖代谢: 促进糖原合成,降低血糖

🕒 脂肪代谢: 减少游离脂肪酸和酮体的生成

🕒 蛋白质代谢: 促进合成全过程,抑制其分解

👉 钾离子转运: 激活 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶,促进 K^+ 内流

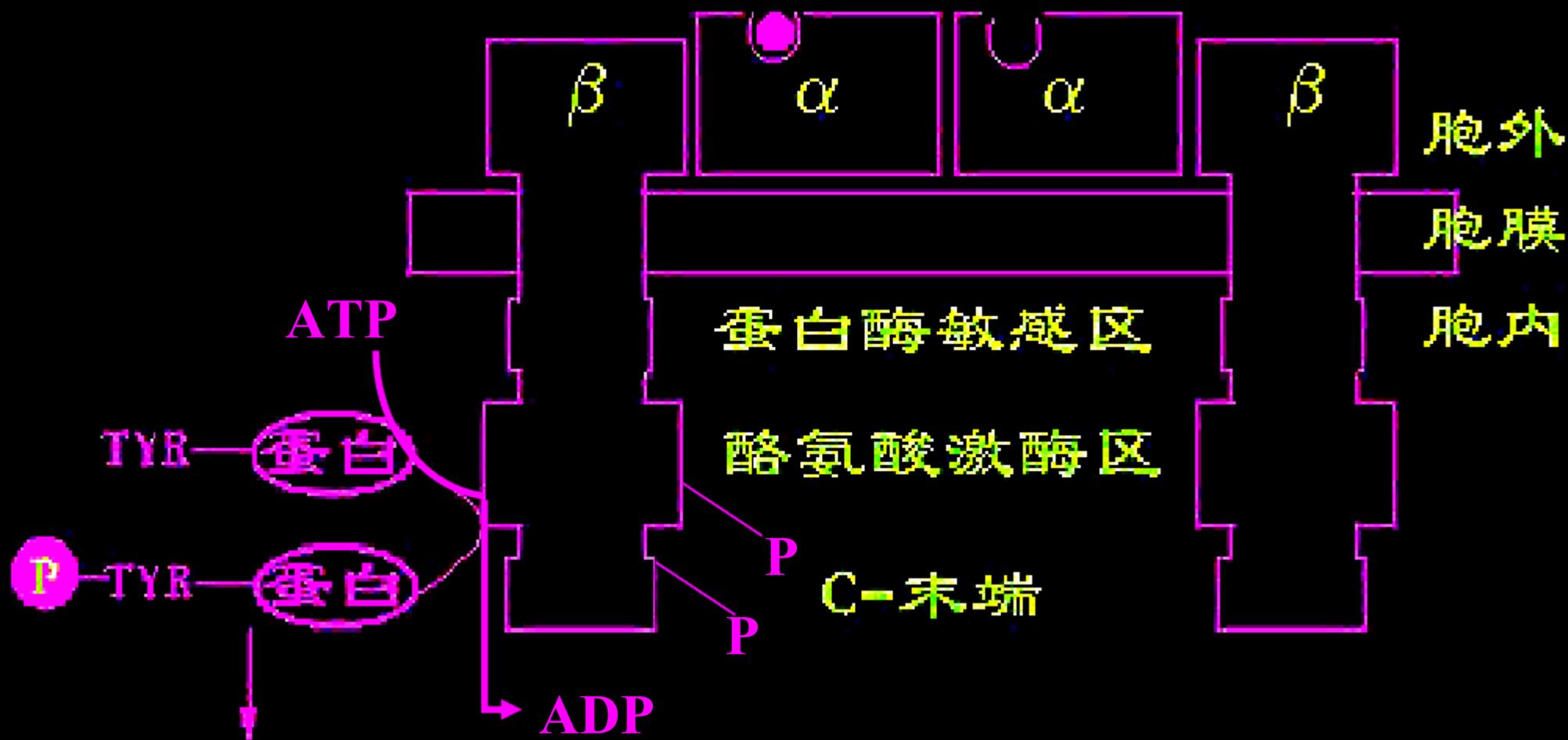
【作用机制】

胰岛素与膜受体结合形成复合物，激活受体，通过第二信使系统调节细胞内各种酶活性，产生一系列生物效应。

$\text{Ins} + \text{Ins-R} \longrightarrow \text{酪氨酸蛋白激酶} (\uparrow)$
 $\longrightarrow \text{底物蛋白磷酸化} \longrightarrow \text{启动磷酸化的连锁反应}$

{ 促进细胞膜对代谢物质的转运
改变组织细胞酶的活性

胰岛素结合位点



胰岛素生物学效应

胰岛素作用原理

【临床应用】

1. 糖尿病

- ⌚ 1型
- ⌚ 2型 经饮食控制或口服降血糖药未能控制者
- ⌚ 糖尿病急性并发症：
酮症酸中毒、非酮症高血糖高渗性昏迷
- ⌚ 糖尿病伴合并症：
合并重度感染、高热、妊娠、创伤、手术等

2. 细胞内缺钾或高钾血症

葡萄糖、胰岛素、kcl组成极化液 (GIK)



【不良反应】

1. 低血糖
2. 过敏反应
3. 胰岛素抵抗
4. 脂肪萎缩与肥厚

1. 低血糖 — 最常见不良反应（短效类常见）

与剂量过大或饮食失调有关，多见于1型糖尿病病人

临床表现:

交感神经兴奋: 饥饿感、心慌、手足颤抖、面色苍白、大汗淋漓

神经系统低糖: 头痛、视力模糊、思维障碍等，严重者可引起昏迷甚至死亡

血糖浓度 (mmol/L)

3.9 — 4.4

2.8 — 3.9

<2.2

临床表现

饥饿感、出汗、心跳加快

手足颤抖、头晕、迟钝、共济失调

抽搐、低血糖昏迷、休克、死亡

处理 一般：饮用糖水、摄食
严重：静脉注射50%葡萄糖水急救

鉴别：高血糖昏迷

酮症酸中毒

高渗性非酮症酸中毒

糖尿病合并乳酸中毒

2. 过敏反应

表现：局部——注射局部水肿、瘙痒（自行消退）
全身——荨麻疹、血管性水肿等

原因：动物胰岛素与人胰岛素结构差异所致
制剂纯度较低，杂质所致

处理：换用高纯度胰岛素或人胰岛素
必要时行脱敏疗法
严重的全身性过敏反应需加用糖皮质激素类药物
治疗

3. 胰岛素耐受性胰岛素抵抗

定义：机体对胰岛素的敏感性降低称为胰岛素耐受性

分类：

急性抵抗

血中抗胰岛素物质增多
妨碍葡萄糖摄取、利用

胰岛素抵抗

慢性抵抗

产生抗胰岛素抗体、抗胰岛素受体抗体
胰岛素受体下调
血中抗胰岛素物质增多

处理：

急性抵抗：需短时间内大大增加的剂量，每天需用数百至数千单位以上胰岛素；诱因消除后恢复常规用量

慢性耐受：与不纯的动物胰岛素在体内引起胰岛素抗生成有关，及时换用高纯度或人胰岛素

4. 局部反应

表现：注射部位皮下脂肪萎缩
注射部位皮下脂肪肥厚

原因：局部高浓度胰岛素的脂肪生成作用，
常见于在同一部位重复注射胰岛素的病人

处理：避免同一部位反复注射
改用高纯度胰岛素制剂

胰岛素制剂

分类	药 物	给药途径	作用时间 (小时)		
			开始	高峰	维持
短效	正规胰岛素 regular insulin	皮下、静脉	0.5-1,	2-4,	5-7
	半慢胰岛素 semilente insulin	皮下	0.5-1,	2-4,	12-16
	结晶锌胰岛素 crytalline zinc insulin	皮下	0.5-1,	2-4,	5-7
中效	低精蛋白锌胰岛素 isophane insulin	皮下	1-2,	6-12,	24-28
	珠蛋白锌胰岛素 globin zinc insulin	皮下	2-4,	6-10,	12-18
	慢胰岛素 lente insulin	皮下	1-4,	6-12,	24-28
长效	精蛋白锌胰岛素 protamine zine insulin	皮下	4-8,	14-24,	>36
	特慢胰岛素 ultralente insulin	皮下	4-8,	18-24,	>36
	单峰胰岛素 single peak insulin				
	单组分胰岛素 monocomponent insulin				
	人胰岛素 human insulin				

第二节 口服降血糖药

1. 磺酰脲类
 - 改善胰岛素抵抗，降低高血糖
2. 双胍类
 - 改善脂肪代谢紊乱
3. α -葡萄糖苷酶抑制剂
 - 对2型糖尿病血管并发症的防治作用
4. 餐时血糖调节剂
 - 改善胰岛 β 细胞功能
5. 胰岛素增敏剂

一、磺酰脲类 **sulfonylureas** ， SU

第一代	甲苯磺丁脲D860 氯磺丙脲
第二代	格列本脲 优降糖 格列吡嗪 美吡达 格列喹酮 糖适平
第三代	格列齐特 达美康

【体内过程】

- 口服吸收快
- 血浆蛋白结合率高 $\geq 90\%$
- 在肝内氧化成羟基化合物，从尿中排出
- 甲苯磺丁脲作用时间最短 $t_{1/2}$ 8h)；氯磺丙脲最长 ($t_{1/2}$ 36h)，易蓄积，引起严重的低血糖
- 肝肾功能不良者，老年人忌用

【药理作用及作用机制】

1. 降血糖作用

⌚ 对胰腺的作用

- 促使胰岛 β 细胞释放胰岛素。[\[机制\]](#)

⌚ 胰腺外作用

- 增加外周组织对葡萄糖的利用并促进糖原合成，抑制糖原分解
- 增加胰岛素与靶组织的结合能力，使胰岛素受体上调
- 降低血液中游离脂肪酸的浓度，间接提高胰岛素的作用



2. 对水的排泄作用

（氯磺丙脲、格列本脲具有抗利尿作用）

刺激AD释放，增强对AD敏感性

3. 对凝血功能的影响（格列齐特）

抑制血小板黏附、聚集；刺激纤溶酶原的合成，恢复纤溶活性，改善微循环。



【临床应用】

1. 糖尿病

适应症：轻、中度**2型糖尿病**胰岛功能尚存，且单用饮食控制和运动治疗无效者；对**Insulin** 产生耐受者可减少其用量

2. 尿崩症 氯磺丙脲 + 氯噻嗪

【不良反应】

1. 持久性低血糖症：常因药物过量所致

第一代常见，第二代少见

老年人及肝肾功能不良者较易发生

2. 胃肠道反应：多与药物剂量有关

3. 过敏反应：服药后-2个月常发

表现有皮疹、粒细胞减少、黄疸、肝损害等

定期检查血象与肝功能

4. CNS 症状：见于氯磺丙脲大剂量应用

表现为精神错乱、嗜睡、眩晕、共济失调等

【药物相互作用】

1. 低血糖反应

由于磺酰脲类有**较高的血浆蛋白结合率** 因此在蛋白结合上能与其他药物（如保泰松、水杨酸钠、吲哚美辛、青霉素、双豆素等）发生竞争，使游离药物浓度上升而引起**低血糖反应**。

乙醇——抑制糖异生，减少肝脏的葡萄糖输出，病人饮酒导致**低血糖**。

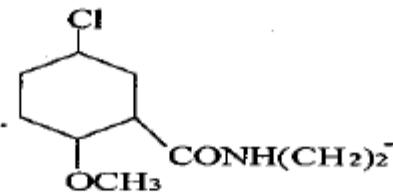
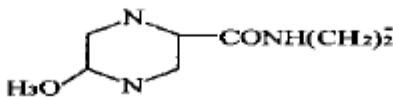
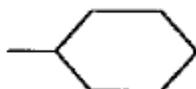
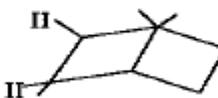
2. 降低降血糖作用

噻嗪类利尿剂——抑制内源性胰岛素分泌

GCS 肾上腺素、 β -R激动剂等——升高血糖

长期应用甾体激素避孕药——可能影响胰岛功能

临床常用的磺脲类药物

药名		商品名	R1	R2	作用特点
第一代	甲磺丁脲 (Tolbutamide)	D860	CH_3^-	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	作用温和，近期疗效好，继发失效率高，长期使用可导致肝肾功异常
	氯磺丙脲 (Chlorpropanide)	P607 (Diabinese)	Cl^-	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	降糖强度为 D860 的 7-8 倍，且作用时间长，对乙醇耐受性低，长期使用可能有蓄积作用，可引起持久性低血糖
第二代	格列本脲 (Glibenclamide) (Glyburide)	优降糖 Euglucon HB419 Donil			降糖强度为 D860 的 200 倍，继发失效低，使用不当可引起严重低血糖，老年人慎用，有对抗血小板聚集作用
	吡磺环己脲 格列吡嗪 (Glipizide)	美吡达 minidiab			降糖强度为 D860 的 100 倍，疗效与优降糖相似。有抗血小板凝聚，增加蛋白溶解活性作用和降低甘油三酯、胆固醇。有可能逆转化学性糖尿病患者基底膜的增厚
	甲磺二冰脲 (Glibornuride)	克糖利 Glutril	CH_3^-		降糖强度为 D860 的 40 倍，为优降糖的 1/4 作用缓和，耐受性好、较适于老年患者
第三代	甲磺吡脲 格列齐特 (Gliclazide)	达美康 Diamicon	H_3C^-		降糖强度为 D860 的 10 倍，疗效弱于优降糖，作用温和、耐受性好、有抗血小板聚集和粘附作用

二、双胍类 biguanides

表 63-5 常用双胍类药物

基本结构	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 - \text{C} - \text{NH} - \text{C} - \text{R} \\ \qquad \qquad \\ \text{NH} \qquad \qquad \text{NH} \end{array}$		药名	化学结构 (R)	血浆 半衰期 (h)	作用时间 (h)	代谢及排出	剂量 mg
苯乙福明 苯乙双胍 (降糖灵)			—NH—(CH ₂) ₂ — 	3.0	6~7	1/3 肝代谢 2/3 原型由 尿排出	25~100 2~3 次/d	
甲福明 二甲双胍 (降糖片)			—N—(CH ₃) ₂	1.5	5~6	大部以原 形由尿排 出	250~1500 2~3 次/d	

丁福明(丁双胍)

buformin

【药理作用及作用机制】

1. 降血糖作用

- 促进脂肪组织对葡萄糖的摄取
- 增加肌肉组织中糖的无氧酵解
- 抑制肠道吸收葡萄糖
- 抑制肝糖原异生
- 抑制胰高血糖素的释放

2. 降低血脂

[临床应用] 用于轻症非胰岛素依赖性糖尿病，特别是肥胖病人。多与磺酰脲类合用



【不良反应】

严重的不良反应是**乳酸性酸血症** 甚至发生**酮血症**，降糖灵的此一反应发生率高**达50%** 发生后死亡率也较高因药物促进无氧糖酵解，产生乳酸，缺氧时，乳酸大量堆积，易诱发**乳酸性酸中毒**

欧美一些国家已禁用
我国控制使用：

1. 肝肾功能不良或伴慢性心肺功能不全及重症贫血和尿酮体阳性者禁用
2. 用药者每日用量限定不超**达5mg**



三、 α -葡萄糖苷酶抑制剂

(α -glucosidase inhibitors)

阿卡波糖 (acarbose, 拜糖平)

伏格列波糖 (Voglibose, 倍欣)

口服后能与糖类竞争性抑制小肠上皮刷状缘 α -葡萄糖苷酶, 从而延缓了糖类的消化和吸收, 改善餐后高血糖。

适用于轻症患者或与其他类合用

四、餐时血糖调节剂（促胰岛素分泌剂）

瑞格列奈: 1998年“第一个餐时血糖调节药”

- ✓刺激胰岛分泌胰岛素，可以模仿胰岛素的生理性分泌
- ✓适用于降餐后血糖。
- ✓作用快、强: 15' 起效，1h达峰值。

用途:

2型糖尿病患者，包括老年及糖尿病肾病患者。

五、胰岛素增敏药(**insulin sensitizer**)

噻唑烷酮类化合物:

- 罗格列酮 **rosiglitazone**
- 环格列酮 **pioglitazone**
- 吡格列酮 **ciglitazone**
- 恩格列酮 **englitazone**

作用：

竞争性激活过氧化物酶增殖体受体PPAR α ，调节胰岛素反应性基因的转录。改善肌肉及脂肪组织对胰岛素的敏感性而发挥降血糖作用

- 1) 增加脂肪细胞总数量，提高和改善对胰岛素的敏感性
- 2) 增加胰岛素受体数量，增强胰岛素的信号传递
- 3) 抑制脂肪细胞瘦素和肿瘤坏死因子的表达
- 4) 改善胰岛B细胞的功能
- 5) 增加基础葡萄糖的摄取和转运。

用途：

用于伴有胰岛素抵抗的2型糖尿病，可与其他口服降糖药合用；6-12周产生最大效应。

降血糖药

一、胰岛素

二、口服降血糖药

1. 磺酰脲类
2. 双胍类
3. α -葡萄糖苷酶抑制剂
4. 餐时血糖调节剂
5. 胰岛素增敏剂



1 糖代谢

- 胰岛素能促进全身各个组织，尤其能加速肝细胞和肌细胞摄取葡萄糖，并促进它们对葡萄糖的储存和利用。肝细胞和肌细胞大量吸收葡萄糖后，一方面将其作为糖原储存起来，或在肝细胞内将葡萄糖变成脂肪酸转运到脂肪组织储存；另一方面促进葡萄糖氧化生成高能磷酸化合物，如ATP作为能量来源。由于胰岛素的上述作用，结果降低了血糖浓度。

- 胰岛素缺乏时，血中葡萄糖不能被细胞储存和利用，因而血糖浓度升高，如超过肾糖阈(180mg/100ml)时，从尿中排出葡萄糖并伴以尿量增加，发生胰岛素依赖糖尿病。



2 脂肪代谢

- 胰岛素可以促进肝细胞合成脂肪酸，运送到脂肪细胞贮存。此外，胰岛素还能抑制脂肪分解，减少游离脂肪酸和酮体的生成。
- 胰岛素缺乏时不仅引起血糖升高，而且引起脂肪代谢紊乱，出现血脂升高，动脉硬化，引起心血管系统发生严重病变；加速脂肪酸在肝内的氧化，生成大量酮体，引起酮血症和酸中毒。

3 蛋白质代谢

- 胰岛素对于蛋白质代谢也非常重要。它促进氨基酸进入细胞，然后直接作用于核糖体，促进蛋白质的合成。它还能抑制蛋白质分解。



药物+磺酰脲受体 → 阻滞AT敏感的钾通道 → K^+ 外流↓ → 膜去极化 → 电压依赖的钙通道开放↑ → 胞外 Ca^{2+} 内流↑ → **insulin** 释放↑