



第九讲

内分泌系统药临床评价 与合理用药

基础医学院药理学系

徐丹 副教授



- 糖尿病治疗药物
- 甲状腺功能亢进治疗药物
- 骨质疏松症治疗药物

——临床评价与合理用药



- 糖尿病治疗药物

——临床评价与合理用药



糖尿病 (diabetes mellitus)

一组由于胰岛素分泌缺陷和/或胰岛素作用缺陷导致的以慢性血糖水平增高为特征的代谢异常综合征, 可导致碳水化合物、蛋白质以及脂肪代谢的紊乱。

据WHO估计, 全球目前糖尿病患者已超过1.9亿, 到2025年将增加到3亿。

我国糖尿病发病率由0.67%(80年)上升至3.6%(96年), 现有患者估计约4000万。





- 主要特点
高血糖、 糖尿

- 症状

“三多一少”：多饮、多食、多尿、体重减轻

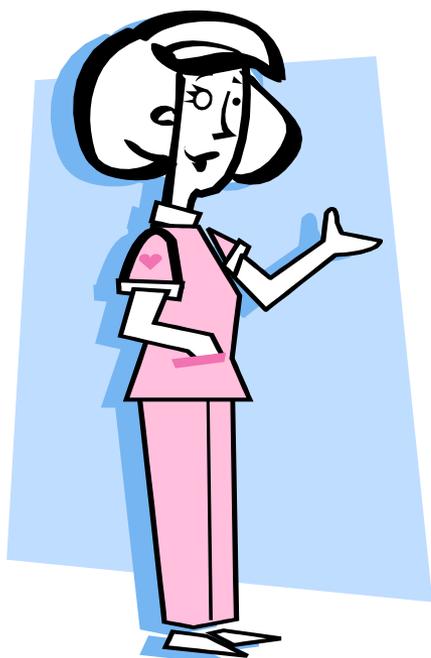
急性并发症：酮症酸中毒、非酮症性糖尿病昏迷、感染

慢性并发症：糖尿病肾病、视网膜病变、神经病变



糖尿病的分型

根据1997年ADA建议，分为4个类型：



- 1型糖尿病 (T1DM)
- 2型糖尿病 (T2DM)
- 特异型糖尿病
- 妊娠糖尿病 (GDM)



1型糖尿病（约占10%）

- 胰岛 β 细胞收到自身免疫性破坏引起胰岛素绝对缺乏；
- 多发于儿童及青少年，病情重、发病急、有酮症倾向；
- 给予外源胰岛素控制血糖和抑制酮体。



2型糖尿病（占90%以上）

- 胰岛素抵抗和胰岛素分泌相对不足；
- 多发于中老年人，病情较轻，起病缓慢；
- 较少发生酮症酸中毒，有较强的遗传易感性；
- 采用饮食控制和口服降糖药治疗。



一、胰岛素

酸性蛋白质，56KD，由A、B两条链组成；目前临床上有动物胰岛素及人胰岛素系列。

1923年诺贝尔奖授予胰岛素的发明者

上左： Frederick G. Banting
(1891-1941)



上右： James B. Collip
(1892-1965)



下左： Charles H. Best
(1899-1978)



下右： J.J.R. Macleod
(1876-1935)



分类：

1. 按制剂来源

- 动物胰岛素：由猪、牛胰腺提取、纯化
- 半合成人胰岛素：将猪胰岛素B链30位丙氨酸用苏氨酸替代
- 生物合成人胰岛素：人胰岛素基因插入酵母菌/大肠埃希菌所得
- 人胰岛素类似物：对人胰岛素的氨基酸进行修饰，如门冬胰岛素

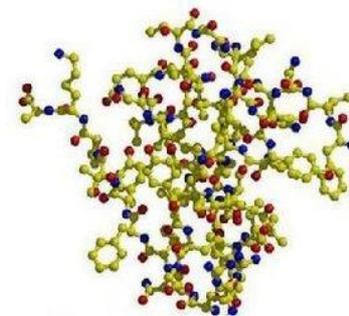


人胰岛素较动物胰岛素的优点

- 免疫原性小；过敏反应少
- 生物效价较高；副作用少



2. 按药效时间长短



常用胰岛素制剂及其效应时间

	胰岛素制剂	起效时间	持续时间
速效	门冬胰岛素	5~15分钟	3~5小时
短效	人胰岛素	30~60分钟	5~8小时
中效	低鱼精蛋白锌胰岛素	2~4小时	18~24小时
	鱼精蛋白锌胰岛素	4~6小时	24~36小时
长效	甘精胰岛素	1~2小时	24~36小时



药理作用：

1. 对代谢的影响

① 糖代谢：促进糖原合成，抑制糖原分解和异生，加速葡萄糖氧化和酵解（降糖）

② 脂肪代谢：促进肝脏合成脂肪酸，抑制脂肪分解，减少脂肪酸和酮体的生成

③ 蛋白质代谢：促进蛋白质合成，抑制蛋白质分解。

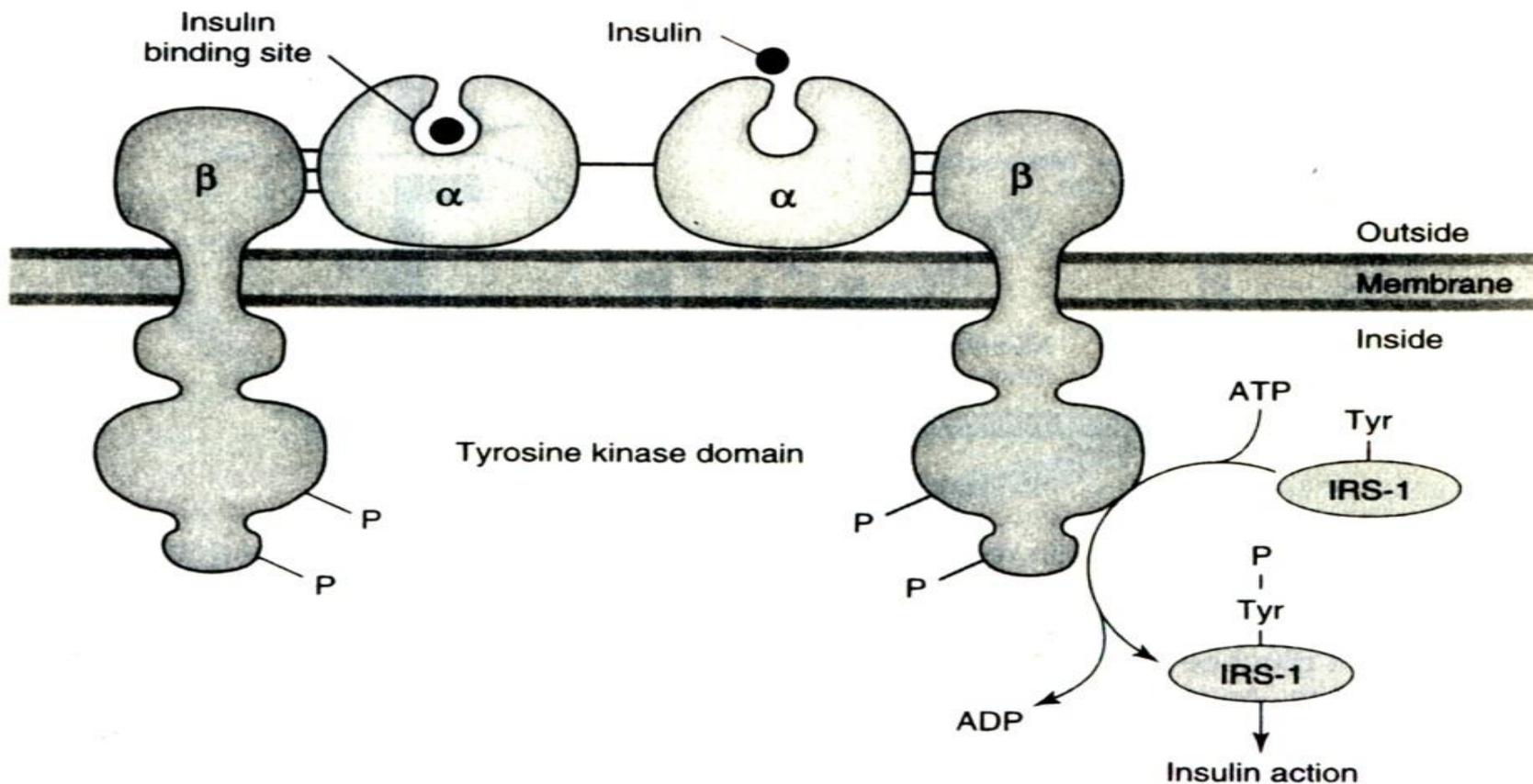
2. 促细胞生长

与IGF-1受体结合，发挥促细胞生长作用



作用机制：

胰岛素作用于细胞膜胰岛素受体，通过第二信使产生生物效应

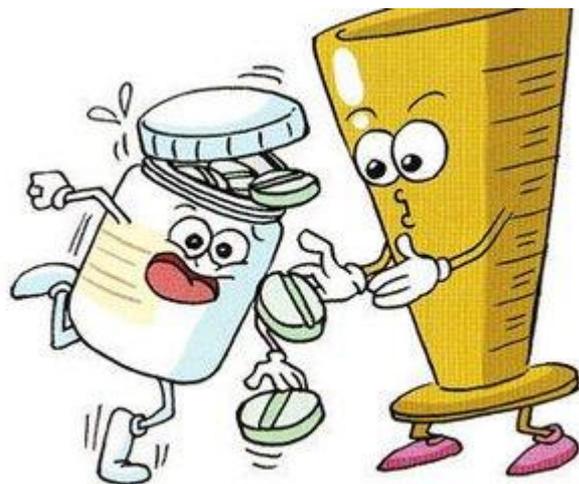


临床应用及评价：

1. 1型糖尿病

治疗方案：基础+餐后胰岛素，模拟内源性胰岛素分泌模式

- 餐前短效+睡前低精蛋白胰岛素
- 餐前短效+早或晚餐前精蛋白锌胰岛素
- 短效与低精蛋白胰岛素预混合
- 胰岛素泵持续皮下胰岛素注射



临床应用及评价：

2. 2型糖尿病

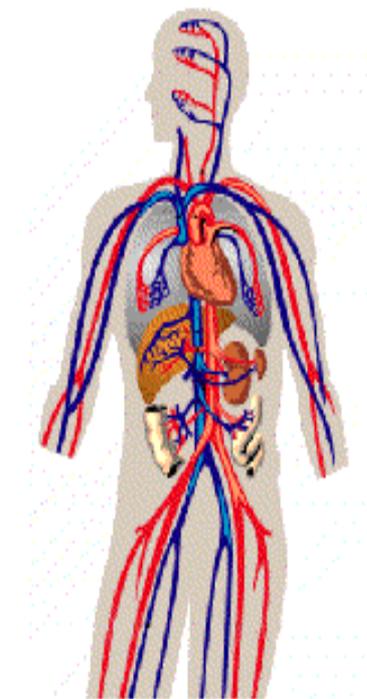
- 饮食控制和口服降糖药未能控制者
- 在应激情况下暂用（手术、感染、心梗等）
- 出现急性并发症即刻使用（酮症酸中毒等）
- 出现体重减轻、营养不良等情况加用或改用
- 晚期合并慢性并发症联合应用

倾向早期应用，延缓逆转 β 细胞损伤！



不良反应与防治：

- 低血糖反应：
常见，由胰岛素过量所致；准备含糖食物，静注50%葡萄糖
- 过敏反应：
局部轻微短暂的荨麻疹等
- 胰岛素耐受：
 - ✓ 急性耐受常由急性并发症引起，宜加大胰岛素用量（数百至数千）；
 - ✓ 慢性耐受与抗体产生有关，分析受体前、受体或受体后失常原因



心跳过快



二、口服降血糖药

- 促胰岛素分泌剂：磺酰脲类、格列奈类
- 胰岛素增敏剂：双胍类、噻唑烷二酮类
- 延缓葡萄糖吸收的药物： α 糖苷酶抑制剂



(一) 磺酰脲类 (sulfonylurea, SU)

第一代：甲苯磺丁、氯磺丙脲

第二代：格列本脲、格列吡嗪

第三代：格列齐特、格列美脲

第一代具有肝脏毒性，易引起低血糖，极少应用

第二代作用强、剂量小，毒性低，广泛应用

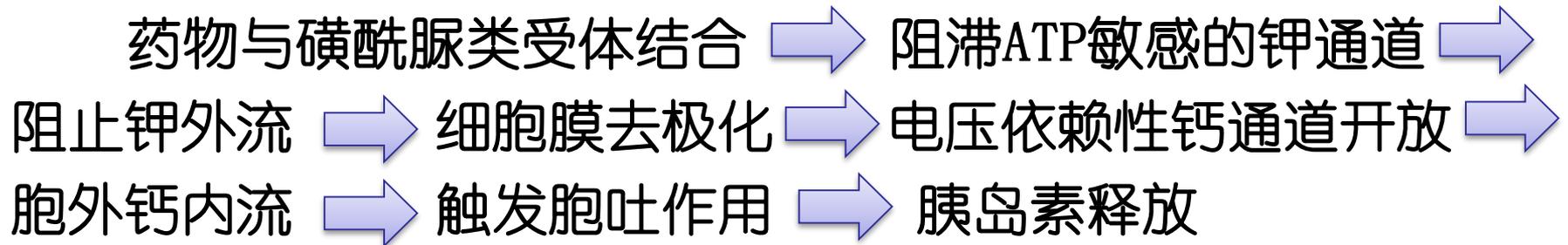
第三代起效快、毒性小、毒性低，亦能改善血小板功能



药理作用及机制：

降血糖作用：对正常人及胰岛功能尚存的糖尿病患者有效

机制：刺激胰岛素释放



第三代格列美脲：

增加靶细胞胰岛素受体数量和亲和力，提高胰岛素敏感性！

增加糖原合成酶活性，减少肝糖输出！



临床应用及评价：



- 2型糖尿病非肥胖者

适用于空腹血糖8~9 mmol/L, 早期患者；空腹血糖10~12 mmol/L, 与胰岛素或其他口服降糖药联用

- 2型糖尿病肥胖者或超重者

与其他口服降糖药联用；早期避免使用；格列美脲适用

- 某些缓慢发病的1型糖尿病

与胰岛素或其他口服降糖药联用，以减少用量，避免继发性失效



不良反应与防治：

- 低血糖

氯磺丙脲、格列本脲最常见；

应从小剂量开始，宜选用肾毒性小的格列喹酮、格列美脲

- 胃肠反应

胃肠不适、恶心、厌食、腹泻、肝损害、黄疸等

- 过敏反应

皮疹、皮肤红斑等

- 其他

如嗜睡、眩晕、粒细胞减少等



(二) 格列奈类

- 促胰岛素分泌的新型餐时血糖调节剂
- 作用机制与磺酰脲类相似
- 适用于以餐后血糖升高为主的2型糖尿病患者
- 不良反应常见低血糖反应，但较磺酰脲类少见

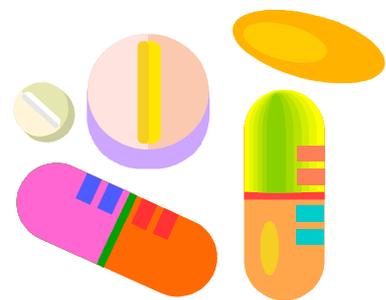


(三) 双胍类

二甲双胍、苯乙双胍

药理作用及机制：

- 降低糖尿病患者血糖，对正常人血糖无影响
- 机制：促进组织对葡萄糖的摄取；减少肝细胞糖异生；减慢葡萄糖在肠道的吸收；
- 降低血脂水平；抑制血小板聚集



临床应用及评价：

- 主要用于轻中度2型糖尿病患者，尤其是肥胖或超重者
- 亦可用于非肥胖糖尿病患者的初始治疗

不良反应及防治：

- 乳酸血症：最严重，以苯乙双胍常见，已淘汰
- 厌食、恶心、口中金属味、腹痛、腹泻等



(四) 噻唑烷二酮类 (thiazolidinediones, TZD)

罗格列酮、吡格列酮、曲格列酮等



药理作用及机制：

- 降低骨骼肌、脂肪及肝脏胰岛素抵抗，提高胰岛素敏感性（对肝脏较弱），降低空腹血糖、餐后血糖、血浆胰岛素
- 机制：竞争性激活PPAR γ ，增加糖代谢相关基因转录和蛋白合成
- 改善脂肪代谢紊乱：降低FFA、TG水平；增加HDL水平；降低VLDL、LDL含量



临床应用及评价：

- 主要用于其他降血糖药（磺酰脲类、双胍类、胰岛素）疗效不佳的2型糖尿病患者，尤其是胰岛素抵抗患者
- 适宜伴血脂异常的2型糖尿病患者

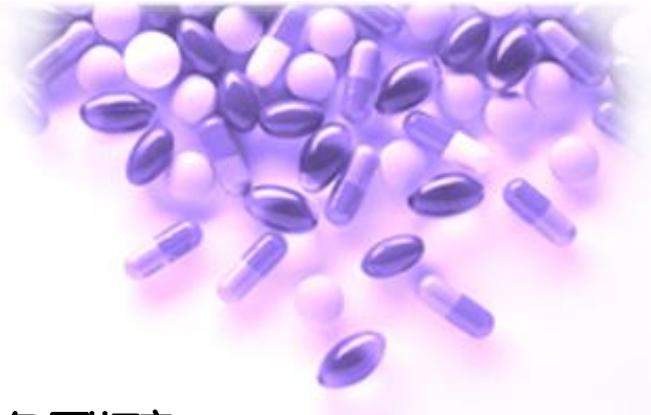


不良反应及防治：

- 肝毒性：见于曲格列酮，已淘汰
- 嗜睡、水肿、肌肉和骨骼痛、头痛、消化道症状



(五) α 葡萄糖苷酶抑制剂



阿卡波糖、伏格列波糖、米格列醇

药理作用及机制：

- 降低空腹血糖，减轻尿糖、降低TG和减轻体重
- 机制：在小肠中竞争性抑制 α 葡萄糖苷酶抑制，使淀粉等水解产生的葡萄糖减少



临床应用及评价：

- 单用或联合其他降血糖药物联用
- 适用于肥胖、以餐后血糖升高为主的2型糖尿病患者

不良反应：

- 肠道功能紊乱
(腹胀、腹泻、胃肠道痉挛性疼痛等)



- 甲状腺功能亢进治疗药物

——临床评价与合理用药



甲状腺激素：

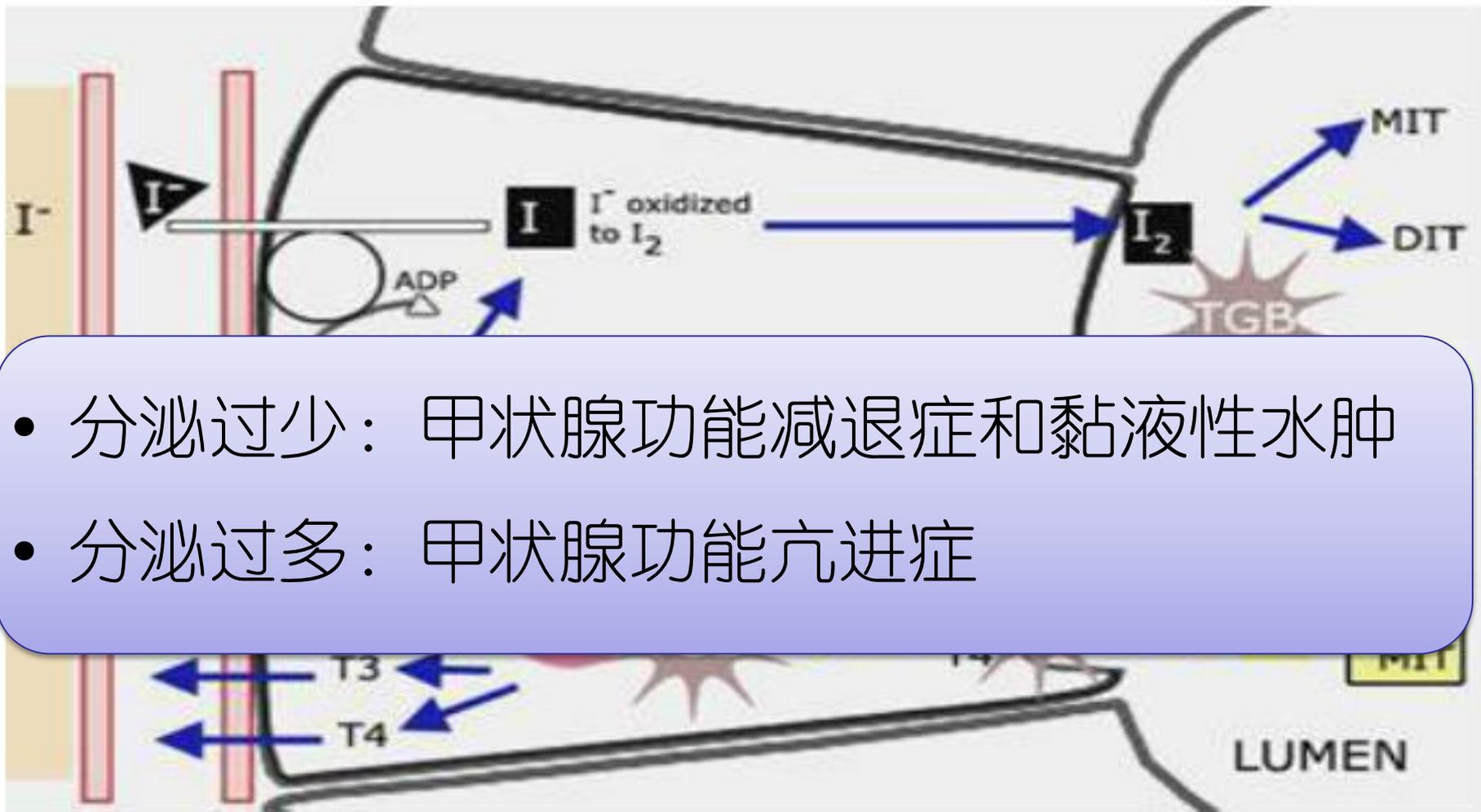
碘化酪氨酸的衍生物，包括甲状腺素（四碘甲状腺原氨酸， T_4 ）和三碘甲状腺原氨酸（ T_3 ）。



维持机体正常代谢，促进生长发育所必需！



甲状腺激素的合成、贮存与释放



- 分泌过少：甲状腺功能减退症和黏液性水肿
- 分泌过多：甲状腺功能亢进症

一碘酪氨酸 (MIT)、二碘酪氨酸(DIT)

甲状腺球蛋白 (TGB)

PLASMA血浆
lumen滤泡腔

甲状腺功能亢进症 (hyperthyroidism, 甲亢)

甲状腺激素分泌过多所致的代谢紊乱综合征

- 典型病变：高代谢、弥漫性甲状腺肿、突眼以及神经、心血管、胃肠等系统受累
- 最常见：毒性弥漫性甲状腺肿（Graves病）



临床表现：三高症群

- 高代谢症群
怕热多汗、多食易饥、体重锐减、大便频数
- 高神经应激症群
神经过敏、多言好动、紧张焦躁、手舌震颤
- 高循环动力症群
心动过速、心律失常（早博、房颤）、心脏扩大及心力衰竭、脉压差增大周围血管征



抗甲亢药物

- 作用：干扰甲状腺激素的合成和释放等环节，减少甲状腺激素的分泌，消除甲状腺功能亢进的症状。
- 分类：1、硫脲类；2、碘化物；3、放射性碘；4、 β 肾上腺素受体阻断药



(一) 硫脲类

- 硫氧嘧啶类：丙硫氧嘧啶、甲硫氧嘧啶
- 咪唑类：甲巯咪唑、卡比马唑

药理作用及机制：

- 作用及机制：抑制甲状腺细胞内过氧化酶，阻止碘离子氧化、酪氨酸的碘化及偶联，阻碍甲状腺激素合成；免疫抑制甲状腺自身抗体产生
- 特点：不阻碍甲状腺摄取碘，不直接对抗甲状腺激素，亦不影响其释放





临床应用及评价：

- 内科药物治疗：适用于轻型、不宜手术和放射性治疗的甲亢患者
- 术前准备：术前两周同服碘剂，减少麻醉和术后并发症
- 甲状腺危象的辅助治疗：需同服大剂量碘剂

甲状腺危象：由于某些诱因（如感染、手术、外伤等）引起甲状腺激素大量释放入血，患者出现高热、焦虑、烦躁、虚脱和电解质紊乱的急性症候群。



不良反应与防治：

- 常见反应：过敏反应
- 严重反应：粒细胞缺乏症，定期查血相
- 过量反应：甲状腺肿和甲状腺功能减退
- 一般反应：消化道症状



(二) 碘和碘化物

碘化钾、复方碘溶液



药理作用及机制：

- 小剂量碘：治疗单纯性甲状腺肿
- 大剂量碘：抑制谷胱甘肽还原酶，阻断T₃、T₄与甲状腺球蛋白解离，抑制甲状腺素的释放；抑制氧化酶阻断酪氨酸碘化，抑制甲状腺素合成。



临床应用及评价：

- 防治单纯性甲状腺肿
- 术前准备：术前两周加服
- 甲状腺危象：同时配合硫脲类，迅速控制症状



不良反应与防治：

- 一般反应：咽喉和口腔烧灼感、口内金属味等
- 过敏反应：发热、皮炎、水肿等
- 诱发甲状腺功能紊乱：诱发甲亢、甲状腺肿和甲状腺功能减退、新生儿甲状腺肿



(三) 放射性碘

^{131}I 、 ^{125}I 、 ^{123}I



药理作用及机制：

- 被甲状腺大量摄取后，产生 β 射线，破坏大部分甲状腺组织

临床应用及评价：

- 甲亢治疗：适用于不宜手术、术后复发或硫脲类过敏患者
- 甲状腺摄碘实验：甲亢（3h摄碘率超过30%，24h超过45%）
甲低（最高不超过15%）
- 甲状腺癌：碘（ ^{131}I ）化钠胶囊



不良反应及防治：

- 甲状腺功能低下：较常见
- 染色体异常：卵巢对放射性碘的浓集能力

^{131}I 过高的紧急措施？

- 立即口服氯化钾，阻止甲状腺对 ^{131}I 的摄取，促进甲状腺释放 ^{131}I 入血
- 给予利尿剂，多饮水，促进 ^{131}I 的排泄



(四) β 受体阻断药

普萘洛尔、美托洛尔

- 适宜于不宜手术、不宜应用硫脲类、碘和碘化物以及 ^{131}I 治疗的甲亢患者
- 通过阻断 β 受体，对抗交感-肾上腺系统兴奋症状
- 主要用于甲亢、术前准备及甲状腺危象的辅助治疗，与硫脲类合用疗效迅速显著



- 骨质疏松症治疗药物

——临床评价与合理用药



骨质疏松症

(Osteoporosis, OP)

是以低骨量和骨组织微结构破坏为特征，导致骨脆性增加和易发生骨折的全身性疾病。

- 原发性骨质疏松症 {
 - 1型：绝经后骨质疏松症
 - 2型：老年性骨质疏松症
- 继发性骨质疏松症：明确疾病所致
- 特发性骨质疏松症：孕妇、哺乳期、青壮年骨质疏松症



临床表现：

疼痛、脊柱骨折或股骨上端骨折



药物分类：

- 骨吸收抑制剂：抑制破骨细胞活性从而抑制骨吸收，如双磷酸盐、雌激素、依普黄酮、降钙素
- 骨形成促进剂：促进成骨细胞活性从而刺激骨形成，如氟化物、合成类固醇激素、甲状旁腺素等
- 骨矿化物：如钙制剂和维生素D等
- 新药：如选择性雌激素受体调节剂等



钙剂+维生素D:

为骨质疏松治疗第一步措施

- (1) 血25(OH)D水平应至少50nmol/L, 平均值接近 75nmol/L, 需日补充维生素D 800IU;
- (2) 推荐绝经后妇女和 >65 岁男子补充日维生素D, 骨质疏松患者日补充1000IU;
- (3) 维生素D的安全上限为日2000IU;
- (4) 维生素D和钙剂应同时补充。



双膦酸盐: 阿仑膦酸钠片

- 能预防绝经后骨质丢失, 具有快速抗骨折效果;
- 耐受性良好, 无新发安全性问题;
- 用于预防日剂量为5mg, 用于治疗日10mg或每周70mg; 服药半小时后才能进食或其他药物, 服药半小时内不能平卧。



降钙素:

- 可抑制破骨细胞的增殖, 减少破骨细胞的数量和生存期, 抑制骨吸收, 降低骨转换;
- 如患者骨痛明显、骨折伴骨痛, 则为首选;



- 目前有鲑鱼降钙素和鳗鱼降钙素类似物, 均可肌肉注射, 鲑鱼降钙素还有鼻喷制剂。



选择性雌激素受体调节剂: 雷洛昔芬

- 在骨骼具雌激素样作用, 在子宫和乳腺表现为拮抗作用;
- 可降低椎体骨折发生的危险性, , 用药1年起效, 3-4年治疗效果可维持。



- 病案讨论
- 思考题



- (1) 胰岛素的分类及临床应用
- (2) 口服降糖药的临床应用及用药依据
- (3) 治疗甲状腺功能亢进的临床用药及用药依据
- (4) 治疗骨质疏松症药物的分类及临床应用

