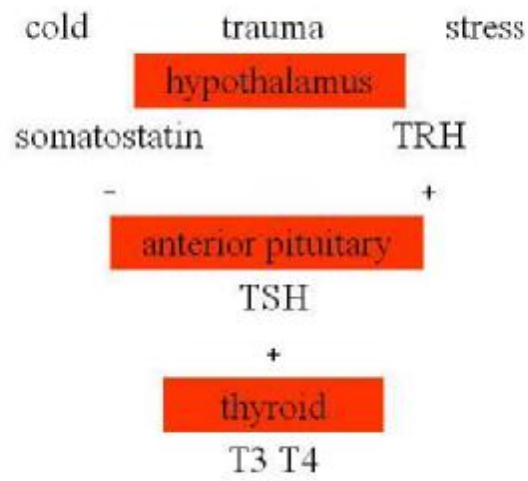



甲状腺激素及抗甲状腺药





甲状腺激素 thyroid hormone		
四碘甲状腺原氨酸 thyroxine	T ₄ 75 μg/d	isolated from thyroid tissue in crystalline form by Kendall in 1914, and subsequently synthesized by Harrington & Barger in 1927
三碘甲状腺原氨酸 triiodothyronine	T ₃ 25 μg/d	T ₃ -3 to 5 fold more active than thyroxine shown by Gross & Pitt-Rivers in 1952
降钙素 calcitonin	'C' cell	plasma calcium

thyroid hormone action 		
normal growth and development	energy metabolism	sympathetic nervous system
	物质氧化/氧耗 ↑	CA敏感性 ↑
infant-cretinism 呆小症/克汀病 adult-myxoedema 粘液性水肿	BMR ↑ 产热	甲亢: 神经过敏、急躁、震颤、HR↑、CO↑ → atrial fibrillation



PK of thyroid hormone			
	pool	turnover rate	place
T4	large	low	circulation
T3	small	fast	intracellular



Use: hypothyroidism

cretinism

* early

myxoedema

* from low dose

simple non-toxic goitre



ADR: hyperthyroidism

过量→甲亢、心绞痛、心肌梗死

药物
治疗

手术
治疗

放射
治疗



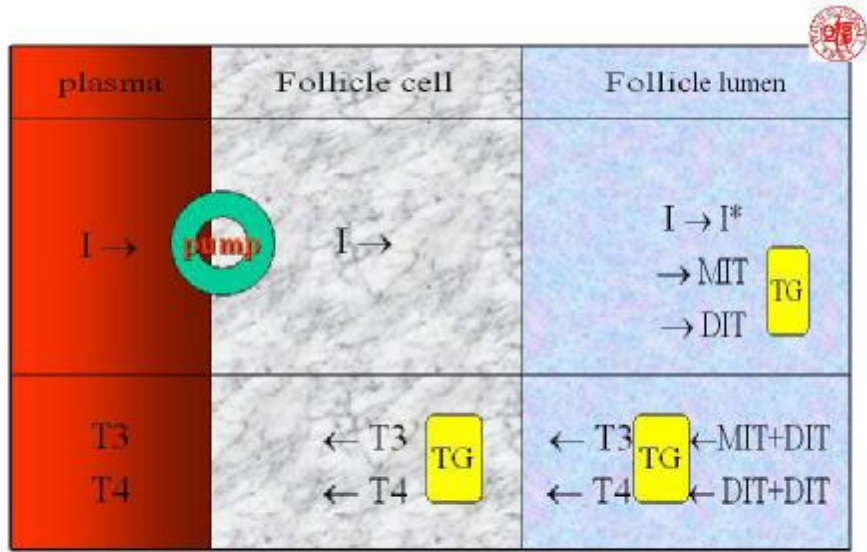
抗甲状腺药

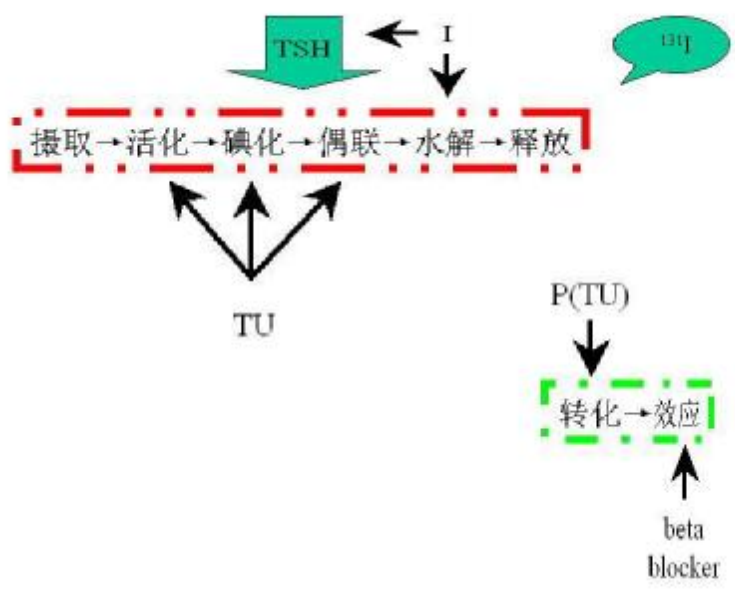
硫脲类

碘及碘化物

放射性碘

β 受体阻断药





硫脲类 thioureas



- 硫氧嘧啶类thiouracils
- 咪唑类imidazole
- 甲硫氧嘧啶
- 丙硫氧嘧啶
- 甲巯咪唑
- 卡比马唑



1. 抑制甲状腺激素合成

⊖过氧化物酶（对已合成的激素无效）

起效慢 2~3周起效，1~2月BMR恢复正常

2. 抑制TSI的生成

3. 丙硫氧嘧啶抑制 $T_4 \rightarrow T_3$

（重症甲亢、甲亢危象首选）



甲亢	术前准备	甲状腺危象
轻症 不宜手术 不宜 ¹³¹ I治疗者	硫脲类： 抑制甲状腺功能→减少并发症，防止甲状腺危象 大剂量碘： 甲状腺组织退化→腺体变硬、血管减少	主要： 大剂量碘 辅助用药： 硫脲类→⊖甲状腺激素合成



过敏反应

消化道反应

粒细胞减少症

甲状腺肿

碘 (iodine) 及碘化物 (iodide)	
小剂量	大剂量
⊕TH合成	PE → TH释放 (主要) ⊖抗甲状腺 PO → TH合成 (次要)
单纯性甲状腺肿	术前准备 甲状腺危象





特点和不良反应

起效快、作用强 (to TU)

不能长期、单独用于内科治疗

急性反应：水肿

慢性碘中毒：刺激

诱发甲状腺功能紊乱：甲亢



131I			
β-射线			γ-射线
破坏腺实质	辐射作用	淋巴细胞↓	体外可测
T ₃ 、T ₄ 分泌↓	上皮萎缩	抗体↓	甲状腺功能检查



易致甲状腺功能低下
补T₃、T₄对抗



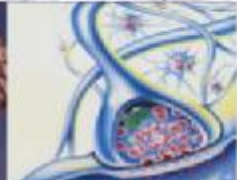





α 粒子	带正电 He 原子	一张薄纸阻挡
β 粒子	电荷	β 射线比 α 射线更具有穿透力一张几毫米厚的铝箔完全阻挡
γ 粒子	原子内部引起的光量子	很强穿透力。几英尺厚的混凝土能阻挡 γ 射线
X射线	原子外部引起的光量子	穿透力小于 γ 射线。几毫米厚的铅能够阻挡



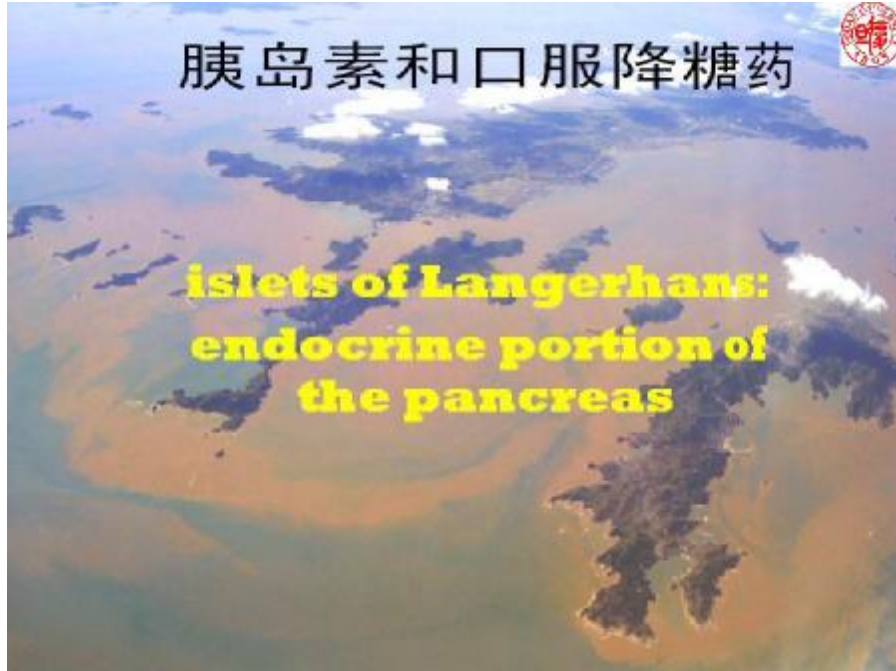
β 受体阻断药

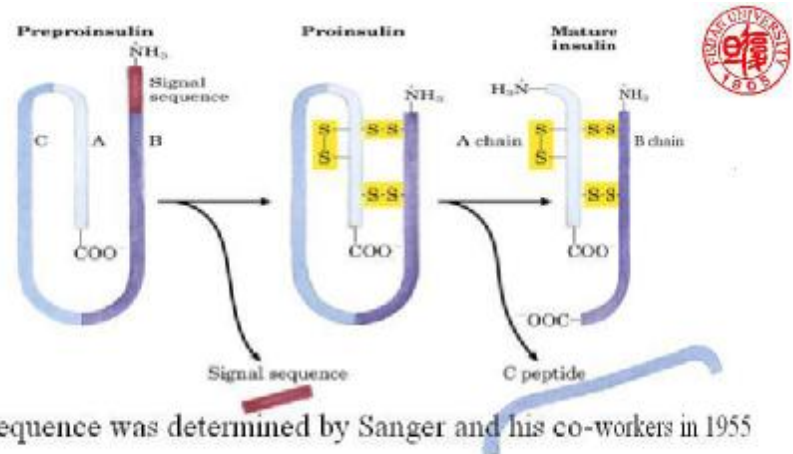
			
β_1	β	PS β_2	?
HR ↓	anxiety ↓	NA release ↓	T4 → T3 ↓
甲亢 甲状腺危象 +TU, 辅助治疗			

胰岛素和口服降糖药

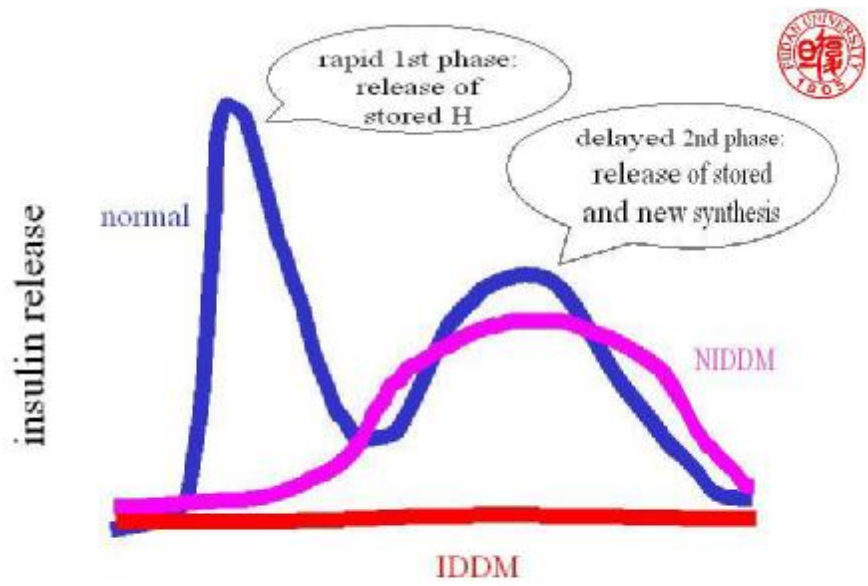


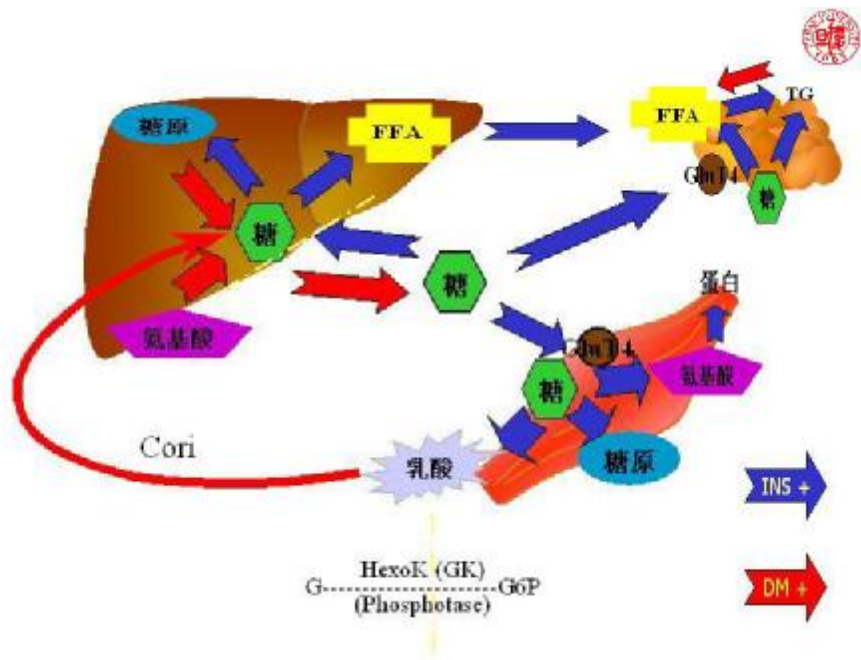
**islets of Langerhans:
endocrine portion of
the pancreas**

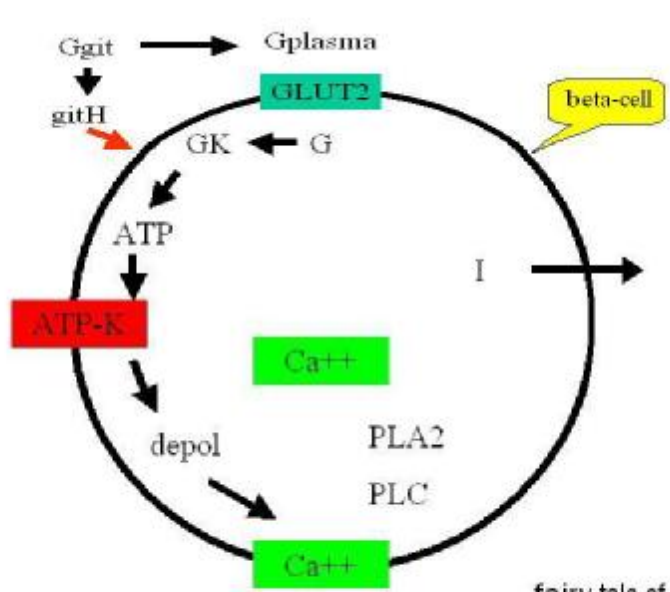




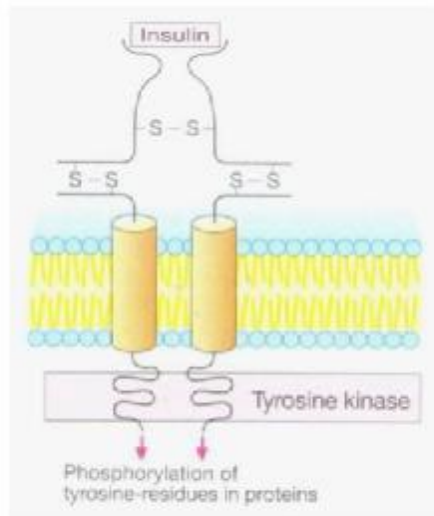
AA sequence was determined by Sanger and his co-workers in 1955
 insulin and C-peptide are co-secreted in equimolar amounts, together with smaller and variable amounts of proinsulin
 synthesis and secretion: main factor = blood glucose concentration





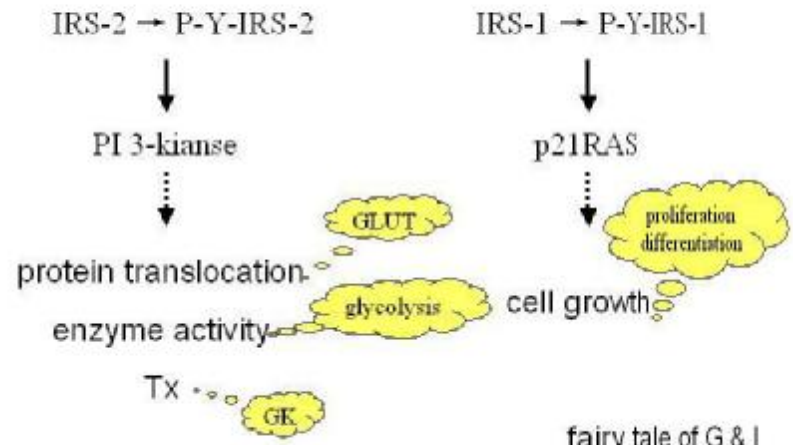


fairy tale of G & I
1. G came

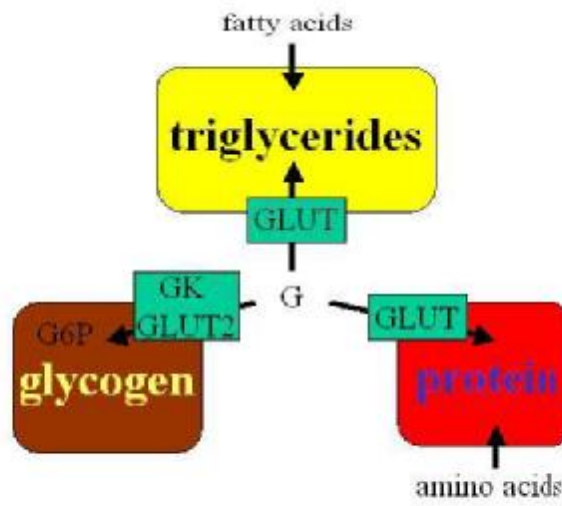


fairytale of G & I

2. Instrument



fairytale of G & I
2. I works



fairy tale of G & I

2. I homes G

糖		脂肪	蛋白质
insulin action			
G转运、氧化和酵解 糖原合成、储存		脂肪酸转运 脂肪合成	氨基酸转运 蛋白质合成
糖原分解 糖异生		脂肪分解	蛋白质分解
diabetes			
血糖 ↑		游离脂肪酸 ↑	体质 ↓
能量不足 饥饿	高渗性 利尿	酮体	脱水口渴
多食 ↑	多尿 ↑	酮血症	消瘦 ↓ 多饮 ↑

fairytale of G & I

3. I homes G & F & P

PK



☞ PO (GIT enzyme)

∴ SC rapid

short-lived effect

precipitating insulin with protamine or zinc
suspension (intermediate acting, long-acting)



use

- IDDM
- NIDDM（经饮食控制或用口服降血糖药未能控制者）
- 发生急性或严重并发症
- 合并重度感染、消耗性疾病、高热、妊娠、创伤及手术

GIK-sugery

胰岛素分子结构的种属差异



种属	A链			B链
	A ₃	A ₉	A ₁₀	B ₃₀
人	苏	丝	异亮	苏
猪	苏	丝	异亮	丙*
兔	苏	丝	异亮	丝
马	苏	甘*	异亮	丙*
牛	丙*	丝	缬*	丙*
羊	丙*	甘*	缬*	丙*

*与人胰岛素有差异



	原因	表现	解决方案
过敏	牛胰岛素 (异体蛋白)	偶尔休克	猪、人I
低血糖症	胰岛素过量所致	轻: 饥饿、出汗、心率↑、焦虑、震颤 重: 昏迷、惊厥、休克、死亡	G
胰岛素抵抗	应激状态: 抗胰岛素物质↑ 酮症酸中毒→脂肪酸、酮体→↓G摄取利用	胰岛素作用明显降低	+I 剂量) 1000 u
	受体前: AIRA 受体: 数量、亲和力 受体后: G转运	> 200 u/day	换I制剂
脂肪萎缩	免疫反应	注射部位脂肪萎缩	换I制剂

allergy, hypoglycemia, IR



糖尿病昏迷的鉴别					
诊断	发作	病史症状	用药史	体征	实验室检查
低血糖昏迷	突然	心慌、出汗、颤抖、神志障碍、癫痫	胰岛素、优降糖、氯磺丙脲	瞳孔放大、心率快、出汗、昏迷	血糖 $<2.5\text{mmol/L}$ 尿糖(-)
酮症酸中毒昏迷	1~24h	口渴、多尿、恶心、呕吐、食欲减退、腹痛、无力	部分糖尿病患者有胰岛素史	轻度脱水、酸中毒呼吸、呼吸有酸臭	血糖 $>6.6\sim 3.3\text{mmol/L}$ 尿糖(++++)， 酮体(+) 血pH和 CO_2CP 下降
非酮症高渗性昏迷	1~14d	多为老年有脱水和感染病史，40%可无糖尿病史	利尿药、激素	明显脱水、血压低或休克，可有病理反射征和癫痫，昏迷多见	血糖 $>44.43\text{mmol/L}$ 尿糖(++++)， 酮体(-) 或弱(+) 血渗透压 $>330\text{mOsm/L}$
乳酸酸中毒	1~24h	有肝肾病史或心肺功能不全	DBI	深大呼吸、皮肤潮红、发热、深昏迷	血乳酸 $>5\text{mmol/L}$ ， 阴离子间隙 $>18\text{mmol/L}$



口服降血糖药

磺脲类药物

双胍类药物

α -葡萄糖苷酶抑制剂

噻唑烷二酮类药物

格列奈类药物

磺酰脲类 **sulfonylureas**



- 第一代：
 - 甲苯磺丁脲 (Tolbutamide)
 - 氯磺丙脲 (Chlorpropamide)
 - 妥拉磺脲 (Tolazamide)
 - 醋磺己脲 (Acetohexamide)
 - 第一代磺酰脲类药物因其副作用较大，现在基本被淘汰。

磺酰脲类 **sulfonylureas**



- 第二代：
 - 格列本脲 (Glibenclamide)
 - 格列吡嗪 (Glipizide)
 - 格列齐特 (Gliclazide)
 - 格列喹酮 (Gliquidone)
- 第三代：
 - 格列美脲 (Glimepiride)



stimulate insulin secretion

$SU + SUR \rightarrow (I_{K(ATP)}) K^+ \text{ efflux } \downarrow \rightarrow \text{depolarization}$
 $\rightarrow \text{Ca channel opening} \rightarrow \text{Ca}^{2+} \text{ influx} \rightarrow \text{Ca}^{2+} \uparrow \uparrow \rightarrow$
 $\text{exocytosis} \rightarrow \text{release insulin}$

(only effective if beta-cells are functional)

初始：释放胰岛素

长期：胰岛素水平恢复，降血糖作用仍存在 ?



胰外作用机制:

↓ glucagon secretion

↑ # & affinity of insulin receptor

↓ insulin metabolism



低血糖

氯磺丙脲易在体内蓄积

抗利尿

格列本脲、氯磺丙脲
能促进抗利尿激素分泌



糖尿病

胰岛功能存在的NIDDM且单用饮食控制无效者

胰岛素产生耐受的患者（可减少胰岛素用量）

尿崩症

氯磺丙脲



持久性低血糖症（以氯磺丙脲为甚）

胃肠不适

粒细胞减少 ✓

肝损害 ✓（胆汁淤积性黄疸）

CNS

hypo
glycaemia

双胍类biguanides



丁双胍 (**buformin**)

苯乙双胍 (**phenformin** 降糖灵)

以上两种由于容易产生严重的乳酸酸中毒，国外已经彻底禁用。

二甲双胍 (**metformin** 甲福明)

≠ 降血糖药
= 抗高血糖药



降低葡萄糖GIT吸收
抑制糖原异生
促进组织摄取葡萄糖
抑制胰高血糖素释放



轻症糖尿病，尤适用于肥胖
及单用饮食控制无效者

SU	非肥胖的2型DM首选
BG	是肥胖的2型DM首选



胃肠反应

严重的乳酸血症

rare 1/10- 1/15 of phenformin,
but fatal

Lactic
acidosis



对正常人血糖无影响

减肥



(商品名)，如格华止、甲福明、美迪康或迪化糖錠等

改善胰岛素抵抗：增加胰岛素的敏感性20%~30%，增加葡萄糖利用达15%~40%。骨骼肌是主要部位。

控制体重：BMI下降达2%~4%。体重减轻1%~3%。

对脂肪代谢的作用：降低TG20%~45%；降低TC17%，LDL5%~10%，升高HDL2%；降低FFA10%~20%。

对高血压的影响：降低SBP11.3%和DBP13.3%。

<http://www.tub123.com> 2004年03月13日 来源：家庭用药



葡萄糖苷酶抑制药
Acarbose 阿卡波糖 Voglibose 伏格列波糖

α -amylase: starch \rightarrow maltose

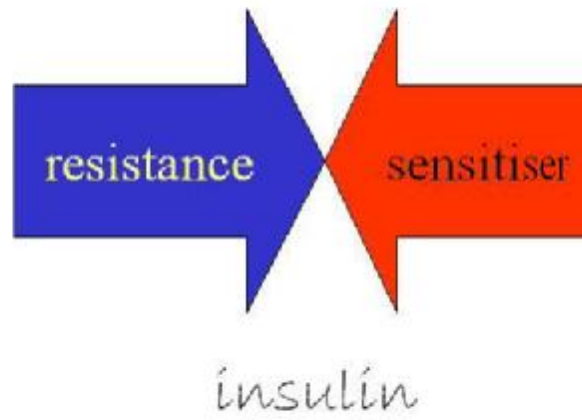
α -glucosidase: maltose \rightarrow glucose

Slows the absorption of carbohydrate

Blunt the PPG rise in both normal and diabetics

USE: 单用或合用（与每餐第一口饭同时服用）

GI ADR: flatulence; loose stools; abdominal pain





噻唑烷二酮类 (Thiazolidinediones)

曲格列酮 (Troglitazone) 急性肝功能衰竭引起的死亡

罗格列酮 (rosiglitazone)

吡格列酮 (pioglitazone)

action (PPAR γ)



改善胰岛素抵抗降低血糖

纠正脂质代谢紊乱

改善高血压

防治II型糖尿病的血管病发症



瑞格列奈

第一餐时血糖调节剂 $t_{1/2}=1\text{hr}$

作用

1. 模仿胰岛素的生理性分泌
2. 促进胰岛素分泌
3. 保护受损胰岛细胞
4. 低血糖较SU少见

90% via bile

用途

II型糖尿病



	磷酸脲类	格列奈类	双胍类	α -糖苷酶抑制剂	噻唑烷二酮类
代表药	格列苯脲	瑞格列奈	二甲双胍	阿卡波糖	罗格列酮
作用机制	刺激 I分泌		抑制 I抵抗?	抑制 CH吸收	增加 I敏感性
靶分子	SU受体/ATP-K通道		多种环节?	α -糖苷酶	PPAR γ
HbA1C	↓1.5~2.0%		↓1.5~2.0%	↓0.7~1.0%	↓1.0~1.2%
FPG	↓		↓	—	↓
PPG	↓		↓	↓	↓
血清I水平	↑		—或↓	—或↓	—或↓
体重	↑		—或↓	—	—或↓
血浆FFA	—或↓		—或↓	—	—或↓
甘油三酯	—或↓		—或↓	—	—或↓
总胆固醇	—或↓		—或↓	—	—或↓
PO耐受性	—		+	+	—
安全性	低血糖		乳酸性 酸中毒	肝功能	肝毒性, 钠水 潴留, 贫血