



本PDF文件由 www.ichemistry.cn 免费提供, 全部信息请点击[9004-10-8](http://www.ichemistry.cn), 若要查询其它化学品请登录[CAS号查询网](http://www.ichemistry.cn)

如果您觉得本站对您的学习工作有帮助, 请与您的朋友一起分享:) [爱化学www.ichemistry.cn](http://www.ichemistry.cn)

CAS Number:9004-10-8 基本信息

中文名:	胰岛素; 胰激素; 因苏林
英文名:	Insulin
别名:	INSULIN SODIUM SALT; INSULIN PORC; INSULIN (PORCINE); INSULIN HUMAN; INSULIN BOVINE PANCREAS; INSULIN; actrapid; decurvon
分子式:	$C_{256}H_{381}N_{65}O_{76}S_6$
CAS登录号:	9004-10-8
EINECS登录号:	235-703-3


物理化学性质

性质描述:	<p>胰岛素(9004-10-8)的性状:</p> <p>本品系从猪或牛胰中提取制得的白色或类白色结晶性粉末。由于精制方法不同有两种形态, 一种为不规则细微颗粒, 称“无定形”, 另一种为扁斜形六面体。本品可溶于80%以下的稀醇、稀丙酮、酸、碱中, 不溶于90%以上的乙醇及其他有机溶剂, 在pH2~4时更稳定, 在碱性介质中易破坏, 加热易变性。遇蛋白酶、强酸、强碱均能破坏。等电点pH=5.3~5.4易与锌、铜、钴等2价金属结合, 药用常制成锌胰岛素, 与鱼精蛋白能形成复合体, 复合体的激素作用时间较长。</p> <p>胰岛素分子由51个氨基酸残基组成, 分A链(含21个氨基酸残基)和B链(含30个氨基酸残基), 两链之间由两个二硫键相连, A链本身也有一个二硫键。</p> <p>本品的作用主要为调节糖代谢, 能减少糖原异生, 促进糖原合成, 抑制糖原分解, 加速葡萄糖的无氧酵解和有氧氧化, 促进组织对葡萄糖的利用, 并能促进葡萄糖转变为脂肪, 因而可降低血糖。此外还能促进脂肪的合成, 抑制脂肪分解, 使酮体产生减少, 纠正酮症、酸血症各种症状。且能促进蛋白质的合成, 抑制蛋白质的分解。与葡萄糖同用, 可促使钾离子从细胞外液进入细胞内液。</p>
-------	--

安全信息

安全说明:	S22: 不要吸入粉尘。 S24/25: 防止皮肤和眼睛接触。
-------	------------------------------------

CAS#9004-10-8化学试剂供应商(点击生产商链接可查看价格)

 百灵威科技有限公司 专业从事9004-10-8及其他化工产品的生产销售 400-666-7788
 供应商信息已更新且供应商的链接失效, 请登录爱化学 [CAS No. 9004-10-8](http://www.ichemistry.cn) 查看
 若您在此化学品供应商, 请按照[化工产品收录](#)说明进行免费添加

其他信息

	胰岛素(9004-10-8)的用途:
--	--------------------

产品应用:	本品是降血糖药。治疗胰岛素依赖性糖尿病(I型糖尿病)及经调整饮食和口服降血糖药治疗无效的非胰岛素依赖性糖尿病(II型糖尿病),以及合并重度感染、消耗性疾病(如结核病)、糖尿病性视网膜病变、神经病变、肾病、妊娠以及大手术的各型糖尿病;治疗酮症酸中毒和高渗性非酮症糖尿病昏迷;纠正细胞内缺钾。
	<p>1. 胰岛素(9004-10-8)的制备:</p> <p>本品可以从猪、牛、羊等食用动物胰脏中提取。现已成功地应用遗传工程方法将人胰岛素基因克隆植于大肠杆菌的脱氧核糖核酸中,从而开发了利用细菌生产人胰岛的新技术,并已进入放大试生产阶段。这种重组产品人胰岛素由于不受天然资源限制,成本低,最终将取代现有的猪、牛胰岛素。</p> <p>从猪胰提取本品的工艺过程:(1)剥离、提取、过滤;(2)氨化、压滤、酸化、浓缩;(3)脱脂、盐析;(4)精制;(5)结晶、干燥。</p> <p>(1)方法一:</p> <p>酸醇提取减压浓缩法。</p> <p>①提取、碱化、酸化:</p> <p>将冻胰刨碎,加入2.3-2.6倍量86%-88%乙醇和5%草酸,10-15℃搅拌提取3h,离心,滤渣再用1倍量68%-70%乙醇和0.4%草酸提取2h,分离后合并滤液。提取液在10-15℃搅拌,并用氨水调pH为8-8.4,压滤除去蛋白质,及时酸化pH3.6-3.8,降温为5℃,静置4h使酸性蛋白沉淀。</p> <p>猪胰脏[乙醇(70%),草酸]→[10-15℃]提取液[氨水]→[pH8-8.4]碱化液[硫酸, pH3.6-3.8]→[5℃]酸化液</p> <p>②浓缩、去脂、盐析:</p> <p>将上清液置减压浓缩锅,下层用帆布过滤,弃沉淀,将上清液并入滤液,减压回收乙醇,将余液浓缩至相对密度为1.04-1.06。浓缩液转入去脂锅,速热至50℃,速降至5℃,静置4h,分离下层清液,调pH2-2.5,20℃搅拌加入270g/L固体氯化钠,保温静置,得盐析物胰岛素粗品。</p> <p>酸化液[30℃以下]→浓缩液[速热速冷]→去脂液[NaCl, pH2]→盐析物</p> <p>③除酸性蛋白、锌沉淀:盐析物按干重计算,用7倍量蒸馏水溶解,再加3倍量冷丙酮,4mol/L氨水调pH4.2-4.3,补加丙酮,使液中水和丙酮的比例为7:3,充分搅拌,5℃以下放置过夜。次日低温分离,得除酸性蛋白的滤液。滤液中加入氨水(4mol/L),调pH6.2-6.4,加入体积分数为3.6%的乙酸锌(20%)溶液,再用上述氨水调pH6,低温过夜。过滤,收集沉淀,用冷丙酮洗涤。</p> <p>盐析物[水, 丙酮, 氨水]→[pH4.2-4.3]滤液[氨水, 醋酸锌]→[pH6]沉淀</p> <p>④除碱性蛋白、结晶:沉淀按每克加冷2%枸橼酸50ml、65g/L乙酸锌溶液2ml、丙酮16ml,用冰水稀至100ml,溶解冷至5℃以下,用氨水(浓度同前)调pH8,速过滤,滤液速用枸橼酸(10%)液调pH6,补加丙酮,使丙酮含量达16%。慢速搅拌3-5h,结晶析出后,于5℃放置3-4天。离心,取沉淀,去除上层灰黄沉淀,用水洗,丙酮、乙醚脱水,离心将结晶干燥,得结晶胰岛素。pH4.2沉淀回收制剂。</p> <p>沉淀[枸橼酸, 乙酸锌, 丙酮, 氨水]→[pH8, 5℃以下, 过滤]滤液[枸橼酸, 丙酮]→[pH6]结晶[干燥]→结晶胰岛素</p> <p>⑤沉淀回收:取除酸性蛋白(pH4.2-4.3)的沉淀,用冷蒸馏水(7倍量)搅匀,盐酸(2mol/L)调pH2.5,加干品量的3倍丙酮,用氨水(2mol/L)调pH4.2-4.3,补丙酮至30%,冷藏过夜。5℃以下,过滤,用氨水(2mol/L)调pH6.2,每100ml加乙酸锌(20%)1.8ml,用氨水(2mol/L)调pH6,低温过夜。过滤,沉淀按④结晶处理。</p> <p>(2)方法二:</p> <p>分级提取直接锌盐沉淀。</p> <p>①提取:</p> <p>将冻胰用刨胰机刨碎,按100kg胰加入300L82%乙醇的比例投料。在10-12℃下加入6mol/L硫酸调pH2.8-3,搅拌提取0.5h,再加6mol/L盐酸调pH2,继续搅拌2.5h。分离残渣,再加入65%乙醇150L,用上述盐酸调pH2,搅拌提取2h,分离,合并两次提取液。</p> <p>猪胰脏[乙醇, 硫酸, HCl]→[pH2.8-3, 10-12℃]提取液</p> <p>②碱化、酸化:</p> <p>提取液冷至0-5℃,用浓氨水调pH7.8,加硅藻土板框压滤,即用V盐酸:V硫酸:V水=4:1:1液酸化pH2.5,沉淀完全后虹吸清液,吊滤,清液加氯化锌液(每100kg胰加3kg, pH2.5),取清液吊滤,清液用浓氨水调pH6.8,于5℃过夜。次日,虹吸除去清液,过滤收集沉淀(上述过程均在0-5℃)。</p> <p>提取液[氨水, 水, 混合酸]→[pH7.8-8, pH2.5]滤液[氯化锌, 氨水]→[pH2.5-6.8]沉淀</p> <p>③锌沉淀、脱脂、盐析、分级沉淀:</p> <p>取沉淀溶于5倍量蒸馏水,用6mol/L盐酸调pH2.7,12-15℃放置。次日放出下层清液,上层脂肪再用5倍量蒸</p>

馏水洗涤,回收下层清液做下批锌沉淀溶解用。脱脂液用6mol/L盐酸调pH2.5,25℃加入270g/L氯化钠盐析,得粗制品,溶于20倍量蒸馏水中,再用上述盐酸调pH2.5,加160g/L氯化钠盐析,过滤,收集盐析物,将其溶于7倍量蒸馏水中,加3倍量丙酮,用4mol/L氨水调pH4.5,冷至0-5℃过夜,除沉淀(另回收)得清液。

沉淀[HCl, 12-15℃]→[pH2.7]脱脂液[HCl, NaCl]→[pH2.5]粗制品[HCl, NaCl]→[pH2.5]盐析物[氨水, 丙酮, 水]→[pH4.5]清液

④ 锌沉淀、结晶、干燥:

取清液用4mol/L氨水调pH6,加20%醋酸锌液(按100kg胰加30ml),析出白色沉淀,过滤,收集沉淀。按下列配方结晶(以100kg胰所得沉淀物计算):2%枸橼酸500ml,20%醋酸锌6.5ml,丙酮160ml,蒸馏水稀释至1000ml。冷却至0-5℃,用4mol/L氨水调pH8,过滤,除去沉淀。用10%枸橼酸调pH6,搅拌结晶2天,虹吸除去清液,离心收集结晶,用蒸馏水、丙酮各洗2次,置于五氧化二磷真空干燥器中干燥,即得本品成品。

清液[醋酸锌, 氨水]→[pH6]沉淀[枸橼酸, 丙酮, 醋酸锌]→[0-5℃, pH6]结晶体[水, 丙酮]→[P₂O₅]本品成品。

2. 质量标准:

中国药典2000版

指标名称	指标
效价, 单位/mg	≥26
吸光度A[276nm, 0.5mg/mL (0.01mol·L ⁻¹ HCl)]	0.48~0.55
氮, %	14.5~16.0
干燥失重, %	≤10.0
锌, mg/1000单位	≤0.4

3. 制剂:

(1) 胰岛素注射液; (2) 中性胰岛素注射液; (3) 精蛋白锌胰岛素注射液。

胰岛素注射液100mL注射液中含本品4000单位、甘油1.4~1.8g、苯酚0.20g、盐酸适量。

中国药典1995年版754页

指标名称	指标
效价	为标示量的91%~116%
pH值	2.5~3.5
其他	符合注射剂有关规定

中性胰岛素注射液每100mL中可加甘氨酸1.4~1.6g、间甲酚0.22g。中性胰岛素较之酸性可溶性胰岛素能更好地保持其生物活性,疗效更可靠。此外,它可以与血液、组织液相溶,而且不会出现酸可溶性胰岛素的局部刺激作用;在任何温度下,比酸可溶性胰岛素液稳定得多。给药后半小时开始起作用,2.5~5小时作用最大,约8小时后作用终止。

中国药典2000年版733页

指标名称	指标
效价/%	为标示量的91~116
pH值	6.6~8.0
内毒素EV/单位	<0.8
有关蛋白质	符合规定
锌	符合规定
其他	符合注射剂有关规定

精蛋白锌胰岛素注射液为含有鱼精蛋白与氯化锌的胰岛素(猪或牛)的灭菌混悬液。0.28g(防腐)、与磷酸氢二钠0.15~0.25g。鱼精蛋白与锌胰岛素形成复合体。

中国药典2000年版

指标名称	指标
效价/%	为标示量的91~116
pH值	6.6~8.0
氮/(mg/100单位)	≤1.2
锌/(mg/100单位)	≤0.4
延缓作用	符合规定
其他	符合注射剂有关规定

4. 贮藏:

遮光, 密闭, 避光, 在-15℃以下保存。

5. 来源:

本品合成的控制基因在第11对染色体短臂上。基因正常则生成的本品结构是正常的;若基因突变则生成的本品结构是不正常的,为变异胰岛素。在β细胞的细胞核中,第11对染色体短臂上胰岛素基因区DNA向mRNA转录,mRNA从细胞核移向细胞浆的内质网,转译成由105个氨基酸残基构成的前胰岛素原。前胰岛素原经过蛋白水解作用除其前肽,生成86个氨基酸组成的长肽链——胰岛素原(Proinsulin)。胰岛素原随细胞浆中的微泡进入高尔基体,经蛋白水解酶的作用,切去31、32、60三个精氨酸连接的链,断链生成没有作用的C肽,同时生成本品,分泌到B细胞外,进入血液循环中。未经过蛋白酶水解的胰岛素原,一小部分随着本品进入血液循环,胰岛素原的生物活性仅有本品的5%。

本品半衰期为5-15分钟。在肝脏,先将胰岛素分子中的二硫键还原,产生游离的AB链,再在胰岛素酶作用下水解成为氨基酸而灭活。

胰岛β细胞中储备本品约200U,每天分泌约40U。空腹时,血浆胰岛素浓度是5~15μU/mL。进餐后血浆胰岛素水平可增加5~10倍。体内本品的生物合成速度主要受以下因素影响:

(一)血浆葡萄糖浓度是影响本品分泌的最重要因素。口服或静脉注射葡萄糖后,本品释放呈两相反应。早期快速相,门静脉血浆中本品在2分钟内即达到最高值,随即迅速下降;延迟缓慢相,10分钟后血浆胰岛素水平又逐渐上升,一直延续1小时以上。早期快速相显示葡萄糖促使储存的本品释放,延迟缓慢相显示本品的合成和胰岛素原转变的本品。

(二)进食含蛋白质较多的食物后,血液中氨基酸浓度升高,本品分泌也增加。精氨酸、赖氨酸、亮氨酸和**苯丙氨酸**均有较强的刺激本品分泌的作用。

(三)进餐后胃肠道激素增加,可促进本品分泌如胃泌素、胰泌素、胃抑肽、肠血管活性肽都刺激胰岛素分泌。

(四)自由神经功能状态可影响胰岛素分泌。迷走神经兴奋时促进胰岛素分泌;交感神经兴奋时则抑制本品分泌。

本品是与C肽以相等分子分泌进入血液的。临床上使用本品治疗的病人,血清中存在胰岛素抗体,影响放射免疫方法测定血胰岛素水平,在这种情况下可通过测定血浆C肽水平,来了解内源性胰岛素分泌状态。

6. 结构:

不同种族动物(人、牛、羊、猪等)的本品功能大体相同,成分稍有差异。图中为人胰岛素化学结构。

本品由A、B两个肽链组成。人胰岛素(Insulin Human)A链有11种21个氨基酸,B链有15种30个氨基酸,共26种51个氨基酸组成。其中A7(Cys)-B7(Cys)、A20(Cys)-B19(Cys)四个半胱氨酸中的巯基形成两个二硫键,使A、B两链连接起来。此外A链中A6(Cys)与A11(Cys)之间也存在一个二硫键。

7. 品种:

(一)按来源不同分类

(1)动物胰岛素:从猪和牛的胰腺中提取,两者药效相同,但与人胰岛素相比,猪胰岛素中有1个氨基酸不同,牛胰岛素中有3个氨基酸不同,因而易产生抗体。

(2)半成人胰岛素:将猪胰岛素第30位丙氨酸,置换成与人胰岛素相同的苏氨酸,即为半成人胰岛素。

(3)生物合成人胰岛素:利用生物工程技术,获得的高纯度的生物合成人胰岛素,其氨基酸排列顺序及生物活性与人体本身的本品完全相同。

(二)按药效时间长短分类

(1)超短效:注射后15分钟起作用,高峰浓度1~2小时。

(2)短效(速效):注射后30分钟起作用,高峰浓度2~4小时,持续5~8小时。

(3)中效(低鱼精蛋白锌胰岛素):注射后2~4小时起效,高峰浓度6~12小时,持续24~28小时。

(4)长效(鱼精蛋白锌胰岛素):注射后4~6小时起效,高峰浓度4~20小时,持续24~36小时。

(5)预混:即将短效与中效预先混合,可一次注射,且起效快(30分钟),持续时间长达16~20小时。市场有30%短效和70%中效预混,和短、中效各占50%的预混两种。

8. 作用:

(1)药理作用:治疗糖尿病、消耗性疾病。

(2)生理作用:本品是机体内唯一降低血糖的激素,也是唯一同时促进糖原、脂肪、蛋白质合成的激素。作用机理属于受体酪氨酸激酶机制。

(一)调节糖代谢:

本品能促进全身组织对葡萄糖的摄取和利用,并抑制糖原的分解和糖原异生,因此,本品有降低血糖的作用。本品分泌过多时,血糖下降迅速,脑组织受影响最大,可出现惊厥、昏迷,甚至引起本品休克。相反,本品分泌不足或

本品受体缺乏常导致血糖升高;若超过肾糖阈,则糖从尿中排出,引起糖尿;同时由于血液成份中改变(含有过量的葡萄糖),亦导致高血压、冠心病和视网膜血管病等病变。本品降血糖是多方面作用的结果:

- (1) 促进肌肉、脂肪组织等处的靶细胞细胞膜载体将血液中的葡萄糖转运入细胞。
- (2) 通过共价修饰增强磷酸二酯酶活性、降低cAMP水平、升高cGMP浓度,从而使糖原合成酶活性增加、磷酸化酶活性降低,加速糖原合成、抑制糖原分解。
- (3) 通过激活丙酮酸脱氢酶磷酸酶而使丙酮酸脱氢酶激活,加速丙酮酸氧化为乙酰辅酶A,加快糖的有氧氧化。
- (4) 通过抑制PEP羧激酶的合成以及减少糖异生的原料,抑制糖异生。
- (5) 抑制脂肪组织内的激素敏感性脂肪酶,减缓脂肪动员,使组织利用葡萄糖增加。

(二)调节脂肪代谢:

本品能促进脂肪的合成与贮存,使血中游离脂肪酸减少,同时抑制脂肪的分解氧化。本品缺乏可造成脂肪代谢紊乱,脂肪贮存减少,分解加强,血脂升高,久之可引起动脉硬化,进而导致心脑血管的严重疾患;与此同时,由于脂肪分解加强,生成大量酮体,出现酮症酸中毒。

(三)调节蛋白质代谢:

本品一方面促进细胞对氨基酸的摄取和蛋白质的合成,一方面抑制蛋白质的分解,因而有利于生长。腺垂体生长激素的促蛋白质合成作用,必须有本品的存在才能表现出来。因此,对于生长来说,本品也是不可缺少的激素之一。

(四)其它功能:

本品可促进钾离子和镁离子穿过细胞膜进入细胞内;可促进脱氧核糖核酸(DNA)、核糖核酸(RNA)及三磷酸腺苷(ATP)的合成。

9. 影响本品分泌的因素:

体内本品的分泌主要受以下因素影响:

- (1) 血糖浓度是影响本品分泌的最重要因素。口服或静脉注射葡萄糖后,本品释放呈两相反应。早期快速相,门静脉血浆中本品在2分钟内即达到最高值,随即迅速下降;延迟缓慢相,10分钟后血浆胰岛素水平又逐渐上升,一直延续1小时以上。早期快速相显示葡萄糖促使储存的本品释放,延迟缓慢相显示本品的合成和胰岛素原转变的本品。
- (2) 进食含蛋白质较多的食物后,血液中氨基酸浓度升高,本品分泌也增加。精氨酸、赖氨酸、亮氨酸和苯丙氨酸均有较强的刺激本品分泌的作用。
- (3) 进餐后胃肠道激素增加,可促进本品分泌如胃泌素、胰泌素、胃抑肽、肠血管活性肽都刺激本品分泌。
- (4) 自由神经功能状态可影响本品分泌。迷走神经兴奋时促进本品分泌;交感神经兴奋时则抑制本品分泌。

10. 发现:

本品于1921年由加拿大人F. G. 班廷和C. H. 贝斯特首先发现。1922年开始用于临床,使过去不治的糖尿病患者得到挽救。至今用于临床的本品几乎都是从猪、牛胰脏中提取的。不同动物的本品组成均有所差异,猪的与人的本品结构最为相似,只有B链羧基端的一个氨基酸不同。80年代初已成功地运用遗传工程技术由微生物大量生产人的本品,并已用于临床。

1955年英国F. 桑格小组测定了牛胰岛素的全部氨基酸序列,开辟了人类认识蛋白质分子化学结构的道路。1965年9月17日,中国科学家人工合成了具有全部生物活力的结晶牛胰岛素,它是第一个在实验室中用人工方法合成的蛋白质。稍后美国和联邦德国的科学家也完成了类似的工作。70年代初期,英国和中国的科学家又成功地用X射线衍射方法测定了猪胰岛素的立体结构。这些工作为深入研究本品分子结构与功能关系奠定了基础。人们用化学全合成和半合成方法制备类似物,研究其结构改变对生物功能的影响;进行不同种属本品的比较研究;研究异常本品分子病,即由于本品基因的突变使本品分子中个别氨基酸改变而产生的一种分子病。这些研究对于阐明某些糖尿病的病因也具有重要的实际意义。

胰岛细胞根据其分泌激素的功能分为以下几种:

- ①B细胞(β 细胞),约占胰岛细胞的60%~80%,分泌本品,本品可以降低血糖。
- ②A细胞(α 细胞),约占胰岛细胞的24%~40%,分泌胰升糖素,胰升糖素作用同本品相反,可增高血糖。
- ③D细胞,约占胰岛细胞总数的6%~15%,分泌生长激素抑制激素。

糖尿病患者,由于病毒感染、自身免疫、遗传基因等各种发病因素,其病理生理主要是由于本品活性相对或绝对不足以及胰升糖素活性相对或绝对过多所致,也即B和A细胞双边激素功能障碍所致。本品依赖型糖尿病本品分泌细胞严重损害或完全缺如,内源性胰岛素分泌极低,需用外源性胰岛素治疗。非胰岛素依赖型糖尿病,本品分泌障碍较轻,基础胰岛素浓度正常或增高,而糖刺激后本品分泌则一般均较相应体重为低,即本品相对不足。

11. 本品的分泌:

生产方法及其他:

本品在胰岛B细胞中合成。本品合成的控制基因在第11对染色体短臂上。基因正常则生成的本品结构是正常的;若基因突变则生成的本品结构是不正常的,为变异本品。在B细胞的细胞核中,第11对染色体短臂上胰岛素基因区DNA向mRNA转录,mRNA从细胞核移向细胞浆的内质网,转译成氨基酸相连的长肽——前胰岛素原,前胰岛素原经过蛋白水解作用除其前肽,生成胰岛素原。胰岛素原随细胞浆中的微泡进入高尔基体,由86个氨基酸组成的长肽链——胰岛素原在高尔基体中经蛋白酶水解生成本品及C肽,分泌到B细胞外,进入血液循环中。未经过蛋白酶水解的胰岛素原,一小部分随着本品进入血液循环,胰岛素原的生物活性仅及本品的5%。

胰岛素的分子量5700,由两条氨基酸肽链组成。A链有21个氨基酸,B链有30个氨基酸。A-B链之间有两处二硫键相连。胰岛B细胞中储备本品约200U,每天分泌约40U。空腹时,血浆胰岛素浓度是5~15 μ U/mL。进餐后血浆胰岛素水平可增加5~10倍。本品的生物合成速度受血浆葡萄糖浓度的影响,当血糖浓度升高时,B细胞中胰岛素原含量增加,本品合成加速。

本品是与C肽以相等分子分泌进入血液的。临床上使用本品治疗的病人,血清中存在胰岛素抗体,影响放射免疫方法测定血胰岛素水平,在这种情况下可通过测定血浆C肽水平,来了解内源性胰岛素分泌状态。

12. 体内对抗本品的激素:

体内对抗本品的激素主要有胰升糖素、肾上腺素及去甲肾上腺素、肾上腺皮质激素、生长激素等。它们都能使血糖升高。

(1)胰升糖素(胰高血糖素)。由胰岛 α 细胞分泌,在调节血糖浓度中对抗本品。胰升糖素的主要作用是迅速使肝脏中的糖元分解,促进肝脏葡萄糖的产生与输出,进入血液循环,以提高血糖水平。胰升糖素还能加强肝细胞摄入氨基酸,及因能促进肝外组织中的脂解作用,增加甘油输入肝脏,提供了大量的糖异生原料而加强糖异生作用。胰升糖素与本品共同协调血糖水平的动态平衡。

进食碳水化合物时,产生大量葡萄糖,从而刺激本品的分泌,同时胰升糖素的分泌受到抑制,本品/胰升糖素比值明显上升,此时肝脏从生成葡萄糖为主的组织转变为将葡萄糖转化为糖元而贮存糖元的器官。

饥饿时,血液中胰升糖素水平显著上升而本品水平下降。糖异生及糖元分解加快,肝脏不断地将葡萄糖输送到血液中。同时由于本品水平降低,肌肉和脂肪组织利用葡萄糖的能力降低,主要是利用脂肪酸,从而节省了葡萄糖以保证大脑等组织有足够的葡萄糖供应。

(2)肾上腺素及去甲肾上腺素。肾上腺素是肾上腺髓质分泌的,去甲肾上腺素是交感神经末梢的分泌物。当精神紧张或寒冷刺激使交感神经处在兴奋状态,肾上腺素及去甲肾上腺素分泌增多,使肝糖元分解输出增多,阻碍葡萄糖进入肌肉及脂肪组织细胞,使血糖升高。

(3)生长激素及生长激素抑制激素。

①生长激素。由脑垂体前叶分泌,它能促进人的生长,且能调节体内的物质代谢。生长激素主要通过抑制肌肉及脂肪组织利用葡萄糖,同时促进肝脏中的糖异生作用及糖元分解,从而使血糖升高。生长激素可促进脂肪分解,使血浆游离脂肪酸升高。饥饿时本品分泌减少,生长激素分泌增高,于是血中葡萄糖利用减少及脂肪利用增高,此时血浆中葡萄糖及游离脂肪酸含量上升。

②生长激素抑制激素。由胰岛D细胞分泌。生长激素释放抑制激素不仅抑制垂体生长激素的分泌,而且在生理情况下有抑制本品及胰升糖素分泌作用。但生长激素释放抑制激素本身对肝葡萄糖的产生或循环中葡萄糖的利用均无直接作用。

(4)肾上腺糖皮质激素。肾上腺糖皮质激素是由肾上腺皮质分泌的(主要为皮质醇,即氢化可的松),能促进肝外组织蛋白质分解,使氨基酸进入肝脏增多,又能诱导糖异生有关的各种关键酶的合成,因此促进糖异生,使血糖升高。

13. 本品的受体:

本品在细胞水平的生物作用是通过与靶细胞膜上的特异受体结合而启动的。本品受体为本品起作用的靶细胞膜上特定部位,仅可与本品或含有本品分子的胰岛素原结合,具有高度的特异性,且分布非常广泛。受体是一种糖蛋白,每个受体由 α 、 β 各两个亚单位组成,并由各两条亚基组成四聚体型受体。 α 亚单位穿过细胞膜,一端暴露在细胞膜表面,具有本品结合位点。 β 亚单位由细胞膜向胞浆延伸,是本品引发细胞膜与细胞内效应的功能单位。本品与亚单位结合后, β 亚单位中酪氨酸激酶被激活,使受体磷酸化,产生介体,调节细胞内酶系统活性,控制物质代谢。并由各两条亚基组成四聚体型受体。每种细胞与本品结合的程度取决于受体数目与亲和力,此二者又受血浆胰岛素浓度调节。当本品浓度增高时往往胰岛素受体数下降,称下降调节。如肥胖的非本品依赖型糖尿病人由于脂肪细胞膜上受体数下降,临床上呈本品不敏感性,称抵抗性。当肥胖的非本品依赖型糖尿病患者经饮食控制、体育锻炼后体重减轻时,脂肪细胞膜上胰岛素受体数增多,与本品结合力加强而使血糖利用改善。此不仅是肥胖的非本品依赖型糖尿病的重要发病机制,也是治疗中必须减肥的理论依据。

14. 药物简介:

insulin脊椎动物胰腺中兰氏岛(Yangerhans)的 β 细胞分泌的激素。1921年由F. G. Banting和C. H. Best所发现。insulin一名系由insula(岛)而来。本品可用酸性乙醇从胰腺中提取。1926年J. J. Abel已分离出胰岛素结晶, 结晶中含有微量锌。单体的分子量为5700, 在中性溶液中可互相融合。F. Sanger就作为牛胰岛素的蛋白质曾首次确定了其氨基酸的排列顺序(1955)。本品的结构是, 通过S—S键在两处把A链(含有N末端以甘氨酸、C末端以天冬酰胺结束的21个氨基酸的残基)和B链(由N末端为苯丙氨酸和C末端为丙氨酸的30个氨基酸残基构成)连结起来的结构。在A链内含有一个二硫键(S—S)。牛、猪、羊、马、鲸等动物的本品, 链中特定部位的残基并不相同, 有种属差异。本品由于化学合成的成功结构已经清楚。单独的A链或B链并不具有活性, 在一S—S—键正确地将两链连结后才产生活性。在 β 细胞中最先合成的称为胰岛素原(proinsulin), 它是由86个氨基酸残基(是人的, 而牛的为81个)组成的一条链的前身, 在蛋白酶的作用下, 去掉肽链的一部分便形成本品分子而分泌到血液中。本品的分泌受葡萄糖等的刺激。本品对物质代谢的调节起着重要作用。对葡萄糖之进入组织细胞、氧化以及由糖转变成糖元和脂肪有促进作用, 其结果可使血糖含量降低。此外, 它还能使氨基酸进入细胞的速度加快, 促进细胞内的蛋白质合成。据谓本品的作用是通过与靶细胞表面的受体进行特异的结合而发生的。但具体的作用机制还不清楚。本品可用于治疗糖尿病, 为了延长本品在体内的持续时间, 可使用与鱼精蛋白结合的鱼精蛋白胰岛素, 或复与氯化锌结合的鱼精蛋白-锌-胰岛素。

15. 药理作用:

促进血循环中葡萄糖进入肝细胞、肌细胞、脂肪细胞及其他组织细胞合成糖原使血糖降低, 促进脂肪及蛋白质的合成。

16. 适应症:

主要用于糖尿病, 特别是本品依赖型糖尿病:

- (1) 重型、消瘦、营养不良者;
- (2) 轻、中型经饮食和口服降血糖药治疗无效者;
- (3) 合并严重代谢紊乱(如酮症酸中毒、高渗性昏迷或乳酸酸中毒)、重度感染、消耗性疾病(如肺结核、肝硬变)和进行性视网膜、肾、神经等病变以及急性心肌梗塞、脑血管意外者;
- (4) 合并妊娠、分娩及大手术者。也可用于纠正细胞内缺钾。

17. 用量用法:

一般为皮下注射, 1日3~4次。早餐前的1次用量最多。午餐前次之, 晚餐前又次之, 夜宵前用量最少。有时肌注。静注只有在急症时(如糖尿病性昏迷)才用。因病人的本品需要量受饮食热量和成分、病情轻重和稳定性、体型胖瘦、体力活动强度、本品抗体和受体的数目和亲和力等因素影响, 使用剂量应个体化。可按病人尿糖多少确定剂量, 一般24小时尿中每2~4g糖需注射1个单位。中型糖尿病人, 每日需要量约为5~40单位, 于每次餐前30分钟注射(以免给药后发生血糖过低症)。较重病人用量在40单位以上。对糖尿病性昏迷, 用量在100单位左右, 与葡萄糖(50~100g)一同静脉注射。此外, 小量(5~10单位)尚可用于营养不良、消瘦、顽固性妊娠呕吐、肝硬变初期(同时注射葡萄糖)。

18. 注意事项:

(1) 本品过量可使血糖过低。其症状视血糖降低的程度和速度而定, 可出现饥饿感、精神不安、脉搏加快、瞳孔散大、焦虑、头晕、共济失调、震颤、昏迷, 甚至惊厥。必须及时给予食用糖类。出现低血糖休克时, 静注50%葡萄糖液50ml。必要时, 再静滴5%葡萄糖液。注意必须将低血糖性昏迷与严重酮体血症相鉴别。有时在低血糖后可出现反跳性高血糖, 即somogyi反应。若睡前尿糖阴性, 而次晨尿糖强阳性, 参考使用本品剂量, 应想到夜间可能有低血糖症, 此时应试行减少本品剂量, 切勿再加大本品剂量。

(2) 为了防止血糖突然下降, 来不及呼救而失去知觉, 应给每一病人随身记有病情及用本品情况的卡片, 以便不失时机及时抢救处理。

(3) 注射部位可有皮肤发红、皮下结节和皮下脂肪萎缩等局部反应。故需经常更换注射部位。

(4) 少数可发生荨麻疹等, 偶有过敏性休克(可用肾上腺素抢救)。

(5) 极少数病人可产生本品耐受性: 即在无酮症酸中毒的情况下, 每日本品需用量高于200单位。其主要原因可能为感染、使用皮质激素或体内存在有本品抗体, 能和本品结合。此时可更换用不同动物种属的制剂或加服口服降血糖药。

(6) 低血糖、肝硬变、溶血性黄疸、胰腺炎、肾炎等病人忌用。

(7) 注射液中多含有防腐剂, 一般不宜用于静注。静注宜用针剂安瓿胰岛素制剂。

本品的主要生理作用是调节代谢过程。对糖代谢: 促进组织细胞对葡萄糖的摄取和利用, 促进糖原合成, 抑制糖异生, 使血糖降低; 对脂肪代谢: 促进脂肪酸合成和脂肪贮存, 减少脂肪分解; 对蛋白质: 促进氨基酸进入细胞, 促进蛋白质合成的各个环节以增加蛋白质合成。总的作用是促进合成代谢。

19. 存放方法:

本品须保存在10℃以下的冷藏器内，在2℃~8℃温度的冰箱中可保持活性不变2~3年，即使已部分抽吸使用的本品也是如此。使用时，温度不超过30℃和大于2℃的地方均可，但必须避开阳光，以防失效。

正在使用中的本品，只要放在室内阴凉处就可以了。开瓶使用中的瓶装本品可以放在冰箱的冷藏室中，保存约3个月。使用中的胰岛素笔芯不要和胰岛素笔一起放回冷藏室中，可随身携带保存4周。

混浊型胰岛素若是被震荡几个小时或是没有适当保存时便可能会形成团块，这时本品就应该丢弃。

20. 本品的反应：

有全身及局部反应两类。全身反应有：

(1)低血糖反应：最常见。多见于I型中脆性型或II型中重型，特别是消瘦者。一般由于体力活动运动太多，偶或饮食太少、减量、失时或剂量过大。症状有饥饿感、头晕、软弱、出汗、心悸，甚而出现神经症状，如定向失常、烦躁不安、语无伦次、哭笑无常，有时可更严重，甚而昏厥、抽搐、状似癫痫，昏迷不醒，以致死亡。疗程中应教会病人熟知此反应而随时提高警惕，及早摄食糕饼甜食或糖水以缓解，较重者应立即静脉注射50%葡萄糖40ml以上，继以静脉滴注10%葡萄糖水直至清醒状态；有时可先注胰高血糖素，每次皮下或肌肉1mg，如低血糖反应历时较久而严重者还可采用氯化可的松，每次100~300mg于5%~10%葡萄糖水中静滴。当低血糖反应恢复后必须谨慎估计下次剂量，分析病情，以防再发。在多次低血糖症后由于刺激胰岛 α 细胞及肾上腺可发生反应性高血糖(Somogyi效应)，由此常导致脆性型，必须尽量避免。

(2)过敏反应：少数病人有过敏反应，如荨麻疹、血管神经性水肿、紫癜，极个别有过敏性休克。此种反应大致由于制剂中有杂质所致。轻者可治以抗组胺类药物，重者须调换高纯度制剂如单组分人胰岛素，由于其氨基酸序列与内源性胰岛素相同，且所含杂质极少，引起过敏极罕见，或可改用口服药。必需时还可采用小剂量多肽胰岛素皮下注射脱敏处理。

(3)胰岛素性水肿：糖尿病未控制前常有失水失钠，细胞中葡萄糖减少，控制后4~6日可发生水肿滞留而水肿，可能与胰岛素促进肾小管回吸收钠有关，称为胰岛素水肿。

(4)屈光失常：本品疗程中有时病人感视力模糊，由于治疗时血糖迅速下降，影响晶状体及玻璃体内渗透压，使晶状体内水分逸出而屈光率下降，发生远视。但此属暂时性变化，一般随血糖浓度恢复正常而迅速消失，不致发生永久性改变。此种屈光突变多见于血糖波动较大的幼年型病者。

(5)局部反应有：

①注射局部皮肤红肿、发热及皮下有小结发生，多见于NPH或PZI初治期数周内，由于含有蛋白质等杂质所致，改变注意部位后可自行消失，不影响疗效。

②皮下脂肪萎缩或增生，脂肪萎缩成凹陷性皮脂缺失，多见于女青年及小儿大腿、腹壁等注射部位；皮下组织增生硬块，多见于男性臀部等注射部位，有时呈麻木刺痛，可影响吸收，须更换注射部位而保证治疗。

(6)本品抗药性：极少数病者有本品抗药性，每日本品需要量超过200U，历时48小时以上，同时无酮症酸中毒及其他内分泌病引起的继发性糖尿病者称为本品抗药性。此组不包括肥胖、感染、肝病、血色病、白血病、类风湿性关节炎、脂肪萎缩性糖尿病等所致的抗药性。据近年来多方面研究，大多认为此种抗药性属本品免疫反应，由于注射本品后血液中产生抗胰岛素抗体，一般属IgG类，尤以牛胰岛素易于产生。因而，此处的本品抗药性不要与病理生理中的本品抵抗相混淆。

21. 处理方案：

①改用单组分人胰岛素可明显减少抗体产生，缓解抗药性；

②试改用口服抗糖尿病药物及其相互的联合；

③在抗体浓度明显增高的患者，必要时可试服强的松，30mg~40mg/d，分3次服，大多也可于1~2周内使本品剂量明显减少，见效后渐减，停强的松。疗程中，须密切观察病情和血糖，以免在抗药性消退时发生反复严重的低血糖症。

传统的II型糖尿病治疗方案遵循着从生活方式干预开始，继而一种口服药到多种口服药联合，最终使用本品的逐步递增方法。长期以来，由于对本品的使用存在认识偏差，许多病人宁可血糖长期控制不好，也不愿意使用本品，白白错失了应用本品的最佳时机，从而导致并发症的出现，而这些并发症完全可以通过早期应用本品来减少或者避免。

许多患者认为，只有在糖尿病病情非常严重的情况下，才会选择用本品治疗；而且担心长期注射本品会产生依赖。赵家军博士告诉记者，本品是人体胰腺 β 细胞分泌的唯一能降低血糖的物质，研究表现其并不存在依赖性，而且II型糖尿病一般不需要终生应用。

对早期II型糖尿病患者进行适当的本品治疗，在短期内有效控制高血糖，并逆转“糖毒性”对胰岛 β 细胞的损害，这已成为目前治疗II型糖尿病的新趋势。预防糖尿病并发症最好的办法是从一诊断糖尿病开始采用最佳的治疗方法尽快

地使血糖下降,以获得最佳的代谢控制,从而预防、阻止或延缓糖尿病并发症的发生和发展。

有研究证实,对II型糖尿病病人进行早期强化治疗,同样可以显著减少慢性微血管并发症的发生、发展。因此,尽管糖尿病无法根治,但通过对II型糖尿病病人尽早实施本品治疗,可使血糖长期严格控制达标,大大减少糖尿病慢性并发症(尤其是微血管并发症)的发生率。而且,给予适量的本品治疗,有利于维持正常的糖代谢和脂代谢,改善本品抵抗,对心血管具有保护作用。

同时越来越多的研究表明本品不仅可以控制血糖,同时还可以扩张血管、改善循环、抗炎症反应,预防各种并发症,因此专家认为早期及长期正确使用本品对身体有益而无害,本品是身体的自然物质,注射它既没有毒性也不会成瘾。

22. 速效人胰岛素类似物的主要特点:

(1)起效快,皮下注射后15分钟起效,可以在餐前即刻甚至餐后立即注射,不需提前半小时,提高了病人用药的依从性;

(2)达峰快,注射后15分钟起效,30~60分钟达到药效高峰,恰好与餐后血糖高峰时间相匹配,控制餐后血糖效果好;

(3)药效维持时间短,大约在3小时左右(2~4小时),能够很好地控制当餐后血糖而且不容易发生低血糖。

“长效胰岛素类似物(lantus)”配合餐前注射“超短效胰岛素(lispro或aspart)”的强化治疗方案进行强化治疗,更加符合本品的生理性分泌,血糖控制更佳,发生低血糖的机会更少。由于可以在餐前即刻注射,增加了病人就餐的灵活性,因而病人的治疗依从性明显提高。睡前用甘精胰岛素代替中效胰岛素(nph)与白天的口服降糖药的联合治疗,降糖效果更好更安全。

23. 注射的正确方法:

本品是糖尿病患者的常用药,许多病人都需要在家自己注射本品,正确选择注射部位和工具。

每次注射部位都应轮换,可按照以下原则:选左右对称的部位轮流注射,如先选左右上臂,并左右对称轮换注射。待轮完后,换左右腹部。这样可避免因不同部位本品吸收不同而造成血糖波动。

常用注射部位有上臂外侧、腹部、大腿外侧、臀部,不同部位本品吸收由快到慢,依次为腹部、上臂、大腿、臀部,如果偶尔吃饭时间提前,则选腹部脐外五厘米以外之处;如果推迟,则选臀部注射。

注射工具应选用本品专用注射器或胰岛素笔,上述注射工具操作简单,剂量准确,针头幼细,大大减轻了疼痛感。在这里,特别要提醒正在注射本品的糖尿病朋友,无论是专用注射器还是笔用针头,均应为一次性使用,重复使用会使针头变钝,产生肉眼不易察觉的缺口和倒钩,增加了疼痛感,甚至有断针和皮肤感染的危险。

24. 购买与储存:

用完本品需要再到医院购买时,一定要携带病历及用完的胰岛素瓶子,以便医生准确地开处方。若到药店购买,要注意检查有效期以及是否与医生要求使用的本品相符合。

未开封的本品应放在冰箱冷藏室内(温度在2-8℃)储存,不能放入冷冻室,否则会破坏本品的蛋白质成分。如果没有冰箱,应放在阴凉处,且不宜长时间储存。使用中的本品可放在室温下,避免阳光直射,使用时间不超过30天。

经常用手指按压注射部位有无硬结、疼痛感,严重时应请教专业医护人员,打针时要避开这些部位。

注射本品的人,应自备血糖仪,保证每天自测血糖,了解血糖波动情况,每次将结果记录下来,以便复查时医生调整本品用量。

随身携带含糖食物以备自救,包括2-4块糖果或方糖、5-6块饼干、一勺蜂蜜等。如有心慌、饥饿感、头晕、出冷汗等症状,应立即自测血糖或去医院,进食含糖食物后,一般能在15分钟内缓解,仍未缓解者应到医院诊治。

25. 单位:

本品有笔芯和瓶装两种剂型,笔芯型要配合注射笔才能使用。本品的计量单位是IU,瓶装剂型一般为40IU一毫升,多是400IU一瓶,也称为400单位一瓶。笔芯多是300IU一支。一盒一支。IU是国际计量单位和U是相通的,二者等量。本品的吸收和注射方式和被注射者的身体情况有直接关系。静脉注射吸收最快。据说一千单位的本品足以杀死一头大象。

26. 正常值:

5~20μU/ml。

27. 临床意义:

(1)1型糖尿病患者多在5μU/ml以下,2型患者血浆胰岛素水平可正常、偏低或高于正常。增高明显者呈高胰岛素血症,提示有本品抵抗。在进行OGTT的同时测定血浆胰岛素浓度,了解胰岛β细胞功能,以鉴别1型糖尿病和2型糖尿病。1型糖尿病患者空腹和糖刺激后本品水平均较低,呈低平曲线;2型糖尿病患者可表现为本品分泌高峰延迟或增高,本品

分泌的第一时相降低或缺如,和同时相的血糖值相比,本品分泌偏低。亦可同时测定血清C肽以加以鉴别。

(2)血浆胰岛素降低尚可见于嗜 α 细胞瘤、生长抑素瘤、醛固酮增多症、原发性甲状旁腺功能减退症等所引起的继发性糖尿病和胰岛B细胞瘤、胰外肿瘤、肾上腺功能减退及垂体功能低下等所致的低血糖症。

(3)X综合征患者多同时具有肥胖、高脂血症、高血压和高胰岛素血症。

28. 规格:

针剂: 每瓶400单位(10ml)、800单位(10ml)。 针(粉): 50u, 100u, 400u。

相关化学品信息

[胆碱酯酶](#) [90754-58-8](#) [90268-17-0](#) [聚氧化亚烷基与丙三醇的加合物](#) [90068-06-7](#) [9017-43-0](#) [i-卡拉胶](#) [90272-83-6](#) [90533-23-6](#) [90293-62-2](#) [90631-70-2](#) [孟鲁斯特亚砜](#) [90349-23-8](#) [90109-92-5](#) [90048-02-5](#) 420

生成时间2015-7-25 9:23:24