

第三十四章 第一节 糖皮质激素药师资格考试 PDF转换可能丢失图片或格式，建议阅读原文

https://www.100test.com/kao_ti2020/582/2021_2022__E7_AC_AC_E4_B8_89_E5_8D_81_E5_c23_582227.htm 肾上腺皮质激素

(adrenocortical hormones) 是肾上腺皮质所分泌的激素的总称，属甾体类化合物。可分为三类：盐皮质激素 (mineralocorticoids)，由球状带分泌，有醛固酮 (aldosterone) 和去氧皮质酮 (desoxycortone, desoxycorticosterone) 等。糖皮质激素 (glucocorticoids)，由束状带合成和分泌，有氢化可的松 (hydrocortisone) 和可的松 (cortisone) 等，其分泌和生成受促皮质素 (ACTH) 调节。性激素，由网状带所分泌，通常所指肾上腺皮质激素，不包括后者。临床常用的皮质激素是指糖皮质激素。「化学结构及构效关系」肾上腺皮质激素的基本结构为甾核 (图34-1)，构效关系非常密切：C3的酮基、C20的羰基及C4-5的双键是保持生理功能所必需；糖皮质激素的C17上有-OH；C11上有=O或-OH；盐皮质激素的C17上无-OH；C11上无=O或有O与C18相联；C1~2为双键以及C6引入-CH₃则抗炎作用增强、水盐代谢作用减弱；C9引入-F，C16引入-CH₃或-OH则抗炎作用更强、水盐代谢作用更弱。为了提高皮质激素的临床疗效，曾对它们的结构进行改造并获得多种新型药物。

第一节 糖皮质激素 糖皮质激素作用广泛而复杂，且随剂量不同而异。生理情况下所分泌的糖皮质激素主要影响物质代谢过程，超生理剂量的糖皮质激素则还有抗炎、抗免疫等药理作用。「生理效应」1.糖代谢 糖皮质激素能增加肝糖原、肌糖原含量并升高血糖，其机制为：促

进糖原异生；减慢葡萄糖分解为CO₂的氧化过程；减少机体组织对葡萄糖的利用。2.蛋白质代谢 促进淋巴和皮肤等的蛋白质分解，抑制蛋白质的合成，久用可致生长减慢、肌肉消瘦、皮肤变薄、骨质疏松、淋巴组织萎缩和伤口愈合延缓等。3.脂肪代谢 促进脂肪分解，抑制其合成。久用能增高血胆固醇含量，并激活四肢皮下的脂酶，使四肢脂肪减少，还使脂肪重新分布于面部、胸、背及臀部，形成满月脸和向心性肥胖。4.水和电解质代谢 也有较弱的盐皮质激素的作用，能潴钠排钾。增加肾小球滤过率和拮抗抗利尿素，故可利尿。过多时还可引起低血钙，长期应用可致骨质脱钙。「药理作用」1.抗炎作用 糖皮质激素有强大的抗炎作用，能对抗各种原因如物理、化学、生理、免疫等所引起的炎症。在炎症早期可减轻渗出、水肿、毛细血管扩张、白细胞浸润及吞噬反应，从而改善红、肿、热、痛等症状；在后期可抑制毛细血管和纤维母细胞的增生，延缓肉芽组织生成，防止粘连及瘢痕形成，减轻后遗症。但必须注意，炎症反应是机体的一种防御功能，炎症后期的反应更是组织修复的重要过程。因此，糖皮质激素在抑制炎症、减轻症状的同时，也降低机体的防御功能，可致感染扩散、阻碍创口愈合。皮质激素抗炎作用的基本机制在于糖皮质激素（GCS）与靶细胞浆内的糖皮质激素受体（G-R）相结合后影响了参与炎症的一些基因转录而产生抗炎效应。糖皮质激素的靶细胞广泛分布于肝、肺、脑、骨、胃肠平滑肌、骨骼肌、淋巴组织、成纤维细胞、胸腺等处。各类细胞中受体的密度也各不相同。G-R由约800个氨基酸构成。其C端与GCS结合；其中央有两个锌指（zinc finger），各结合4个半胱氨酸；其N端的功能区 1涉及

与DNA结合后的转录性基因转移活化以及与其他转录因子的结合，人的G-R的结合功能区中还有 2，它对受体进入核内有重要作用。未活化的G-R与一大分子（约30kDa）蛋白质复合物相结合，该复合物含有两个热休克蛋白90（heat shock protein 90，Hsp 90），其C端与受体相结合；该复合物可能还结合有其他蛋白，如抑制性蛋白等。一旦GCS与G-R结合，Hsp 90被解离，则被活化的GCS-G-R复合物迅速进入核内，进而与靶的基因的启动子（promoter）序列的糖皮质激素反应成分（glucocorticoid response element，GRE）或负性糖皮质激素反应成分（negative glucocorticoid responses element，nGRE）相结合，相应地引起转录增加或减少，继而通过mR-NA影响介质蛋白合成。GCS可通过增加或减少基因转录而抑制炎症过程的某些环节，如对细胞因子、炎症介质及一氧化氮合成酶等的影响等。细胞因子（cytokine）在慢性炎症起到重要作用。它们能促进血管内皮细胞粘附白细胞，进而使其从血液渗出到炎性部位，并能使内皮细胞、嗜中性白细胞及巨噬细胞活化，还能使血管通透性增加、刺激成纤维细胞增生以及刺激淋巴细胞增殖与分化。GCS通过与G-R结合-nGRE的相互作用而抑制了一些与慢性炎症有关的细胞因子白介素1（IL-1）、肿瘤坏死因子（TNF）、巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）、白介素3（IL-3）、白介素4（IL-4）、白介素5（IL-5）、白介素6（IL-6）及白介素8（IL-8）等的转录，而强烈地抑制细胞因子介导的炎症。也有证据表明GCS可增加mRNA的断裂而使IL-1、IL-3及GM-CSF减少。GCS也可通过抑制IL-2受体的合成，或通过活化转录因子活化蛋白-1（activator protein-1，AP-1）等的

活化调节逆转，或通过直接与AP-1相互作用，而对抗细胞因子的效应。炎症介质，如白三烯（LT）、前列腺素（PG）等，前者有较强的白细胞趋化作用和增加血管通透性的作用，后者可引起红、肿、热、痛等炎症反应。GCS可通过增加脂皮素（lipocortin-1）的合成及释放而抑制脂质介质白三烯（LT）、前列腺素（PG）及血小板活化因子（PAF）的生成，因为脂皮素（37kDa）可抑制脂质生成所必需的磷脂酶A2（PLA2）。皮质激素还可以诱导血管紧张素转化酶（ACE）而降解缓激肽（可引起血管舒张和致痛），产生抗炎作用。GCS可抑制巨噬细胞中一氧化氮合酶（NO synthase，NOS）而发挥抗炎作用，因为各种细胞因子均可诱导NOS，使NO生成增多而增加炎性部位的血浆渗出，水肿形成及组织损伤，加重炎症症状。

2.免疫抑制作用（详见第五十章）对免疫过程的许多环节均有抑制作用。首先抑制巨噬细胞对抗原的吞噬和处理。其次，对敏感动物由于淋巴细胞的破坏和解体，使血中淋巴细胞迅速减少；糖皮质激素对人也引起暂时性淋巴细胞减少，其原因可能与淋巴细胞移行至血液以外的组织有关，而不是淋巴细胞溶解所致。动物实验指出，小剂量主要抑制细胞免疫；大剂量则能抑制由B细胞转化成浆细胞的过程，使抗体生成减少，干扰体液免疫，原因可能与其选择性地作用于T细胞亚群，特别是增强了T.抑制B细胞的作用有关。但在人体迄未证实糖皮质激素在治疗剂量时能抑制抗体产生。

3.抗休克超大剂量的皮质激素类药物已广泛用于各种严重休克，特别是中毒性休克的治疗，对其评价虽尚有争论，但一般认为其作用与下列因素有关： 扩张痉挛收缩的血管和加强心脏收缩； 降低血管对某些缩血管活性物质的敏感

性，使微循环血流动力学恢复正常，改善休克状态；稳定溶酶体膜，减少心肌抑制因子（myocardio-depressant factor, MDF）的形成。提高机体对细菌内毒素的耐受力。保护动物耐受脑膜炎双球菌、大肠杆菌等内毒素致死量数倍至数十倍。

4.其他作用（1）血液与造血系统 皮质激素能刺激骨髓造血机能，使红细胞和血红蛋白含量增加，大剂量可使血小板增多并提高纤维蛋白原浓度，缩短凝血时间；促使中性白细胞数增多，但却降低其游走、吞噬、消化及糖酵解等功能，因而减弱对炎症区的浸润与吞噬活动。对淋巴组织也有明显影响，在肾上腺皮质功能减退者，淋巴组织增生，淋巴细胞增多；而在肾上腺皮质功能亢进者，淋巴细胞减少，淋巴组织萎缩。（2）中枢神经系统 能提高中枢神经系统的兴奋性，出现欣快、激动、失眠等，偶可诱发精神失常。大剂量对儿童能致惊厥。（3）消化系统 糖皮质激素能使胃酸和胃蛋白酶分泌增多，提高食欲，促进消化，但大剂量应用可诱发或加重溃疡病。「体内过程」口服、注射均可吸收。口服可的松或氢化可的松后1~2小时血药浓度可达高峰。一次给药作用持续8~12小时。氢化可的松在血浆中（浓度小于25 μg%时）约有90%以上与血浆蛋白结合，其中77%与皮质激素转运蛋白（transcortin, corticosteroid binding globulin, CBG）结合，CBG在血浆中含量少，虽亲和力大（ $3 \times 10^{-7} \text{mol/L}$ ），但结合容量仍小；另有15%与白蛋白结合，其血浆含量高，结合量大。CBG在肝中合成，雌激素可促进其合成，妊娠期间或雌激素治疗时，血中CBG浓度增高而游离的氢化可的松减少，但通过反馈调节，可使游离型者恢复正常水平。肝、肾病时CBG合成减少，可使游离型增多。吸收后，在肝分

布较多。主要在肝中代谢，与葡萄糖醛酸或硫酸结合，与未结合部分一起由尿排出。氢化可的松的血浆 $t_{1/2}$ 为80~144分钟，但在2~8小时后仍具有生物活性，剂量大或肝、肾功能不全者可使 $t_{1/2}$ 延长；甲状腺功能亢进时，肝灭活皮质激素加速，使 $t_{1/2}$ 缩短。泼尼松龙因不易被灭活， $t_{1/2}$ 可达200分钟。可的松和泼尼松在肝内分别转化为氢化可的松和泼尼松龙而生效，故严重肝功能不全的病人只宜应用氢化可的松或泼尼松龙。与肝微粒体酶诱导剂如苯巴比妥、苯妥英钠等合用时需加大皮质激素的用量。

表34-1 常用糖皮质激素类药物的比较

类别	药物	对受体的亲和力*	水盐代谢 (比值)	糖代谢 (比值)	抗炎作用 (比值)	等效剂量 (mg)	半衰期 (分)	半效期 (小时)	一次口服常用量 (mg)
短效	氢化可的松	1	1.0	1.0	1.0	20	90	8~12	10~20
中效	可的松	0.01	0.8	0.8	0.8	25	90	8~12	12.5~25
中效	泼尼松	0.05	0.6	3.5	3.5	5	>200	12~36	2.5~10
中效	泼尼松龙	2.2	0.6	4.0	4.0	5	>200	12~36	2.5~10
中效	甲泼尼龙	11.9	0.5	5.0	5.0	4	>200	12~36	2.0~8
中效	曲安西龙 (去炎松)	1.9	0.5	5.0	5.0	4	>200	12~36	2.0~8
长效	地塞米松	7.1	0	30	30	0.75	>300	36~54	0.75~1.5
长效	倍他米松	5.4	0	30	35	25~35	0.60	>300	36~54
外用	氟氢可的松	3.5	125	12					
外用	氟轻松	1	40						

*胎儿肺细胞「临床应用」

- 替代疗法 用于急、慢性肾上腺皮质功能减退症（包括肾上腺危象）、脑垂体前叶功能减退及肾上腺次全切除术后作替代疗法。
- 严重感染或炎症 (1) 严重急性感染，如中毒性菌痢、暴发型流行性脑膜炎、中毒性肺炎、重症伤寒、急性粟粒性肺结核、猩红热及败血症等，在应用有效的抗菌药物治疗感染的同时，可用皮质激素作辅助治疗，但对其疗效尚有不同看法。病毒性感染一般不用激素，因用后可减低机

体的防御能力反使感染扩散而加剧。但对严重传染性肝炎、流行性腮腺炎、麻疹和乙型脑炎等，也有缓解症状的作用。

(2) 防止某些炎症后遗症，如结核性脑膜炎、脑炎、心包炎、风湿性心瓣膜炎、损伤性关节炎、睾丸炎以及烧伤后疤痕挛缩等，早期应用皮质激素可防止后遗症发生。对虹膜炎、角膜炎、视网膜炎和视神经炎等非特异性眼炎，应用后也可迅速消炎止痛、防止角膜混浊和疤痕粘连的发生。

3. 自身免疫性疾病及过敏性疾病

(1) 自身免疫性疾病 风湿热、风湿性心肌炎、风湿性及类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、结节性动脉周围炎、皮炎、自身免疫性贫血和肾病综合征等应用皮质激素后可缓解症状。一般采用综合疗法，不宜单用，以免引起不良反应。异体器官移植手术后所产生的排异反应也可应用皮质激素。

(2) 过敏性疾病 荨麻疹、枯草热、血清热、血管神经性水肿、过敏性鼻炎、支气管哮喘和过敏性休克等，应以肾上腺受体激动药和抗组胺药治疗，病情严重或无效时，也可应用皮质激素辅助治疗，使能抑制原-抗体反应反致的组织损害和炎症过程。

4. 抗休克治疗 感染中毒性休克时，在有效的抗菌药物治疗下，可及早、短时间突击使用大剂量皮质激素，见效后即停药；对过敏性休克，皮质激素为次选药，可与首选药肾上腺素合用；对心原性休克，须结合病因治疗；对低血容量性休克，在补液补电解质或输血后效果不佳者，可合用超大剂量的皮质激素。

5. 血液病 可用于急性淋巴细胞性白血病、再生障碍性贫血、粒细胞减少症、血小板减少症和过敏性紫癜等的治疗，但停药后易复发。

6. 局部应用 对接触性皮炎、湿疹、肛门搔痒、牛皮癣等都有疗效。宜用氢化可的松、泼尼松龙或氟轻松。对天疱疮及剥

脱性皮炎等严重病例仍需全身用药。「不良反应」1.长期大量应用引起的不良反应（1）类肾上腺皮质功能亢进综合征 因物质代谢和水盐代谢紊乱所致，如满月脸、水牛背、向心性肥胖、皮肤变薄、痤疮、多毛、浮肿、低血钾、高血压、糖尿等（图34-3）。停药后可自行消退，必要时采取对症治疗，如应用降压药、降糖药、氯化钾、低盐、低糖、高蛋白饮食等。（2）诱发或加重感染 因皮质激素抑制机体防御功能所致。长期应用常可诱发感染或使体内潜在病灶扩散，特别是在原有疾病已使抵抗力降低如肾病综合征者更易产生。还可使原来静止的结核病灶扩散、恶化。故结核病患者必要时应并用抗结核药。（3）消化系统并发症 使胃酸、胃蛋白酶分泌增加，抑制胃粘液分泌，降低胃肠粘膜的抵抗力，故可诱发或加剧胃、十二指肠溃疡，甚至造成消化道出血或穿孔。对少数患者可诱发胰腺炎或脂肪肝。（4）心血管系统并发症 长期应用可引起高血压和动脉粥样硬化。（5）骨质疏松、肌肉萎缩、伤口愈合迟缓等与激素促进蛋白质分解、抑制其合成及增加钙、磷排泄有关。骨质疏松多见于儿童、老人和绝经妇女，严重者可有自发性骨折。因抑制生长素分泌和造成负氮平衡，还可影响生长发育。对孕妇偶可引起畸胎。（6）其他 精神失常。有精神病或癫痫病史者禁用或慎用。

2.停药反应（1）长期应用尤其是连日给药的病人，减量过快或突然停药时，由于皮质激素的反馈性抑制脑垂体前叶对ACTH的分泌，可引起肾上腺皮质萎缩和机能不全。多数病人可无表现。肾上腺皮质功能恢复的时间与剂量、用药期限和个体差异有关。停用激素后垂体分泌ACTH的功能需经3~5个月才恢复；肾上腺皮质对ACTH起反应机能的恢复约

需6~9个月或更久。因此不可骤然停药。停药后也有少数患者遇到严重应激情况如感染、创伤、手术时可发生肾上腺危象，如恶心、呕吐、乏力、低血压、休克等，需及时抢救。这种皮质功能不全需半年甚至1~2年才能恢复。（2）反跳现象因病人对激素产生了依赖性 or 病情尚未完全控制，突然停药或减量过快而致原病复发或恶化。常需加大剂量再行治疗，待症状缓解后再逐渐减量、停药。「禁忌证」曾患或现患严重精神病和癫痫，活动性消化性溃疡病，新近胃肠吻合术，骨折，创伤修复期，角膜溃疡，肾上腺皮质功能亢进症，严重高血压，糖尿病、孕妇，抗菌药不能控制的感染如水痘、霉菌感染等都是皮质激素的禁忌证。当适应证与禁忌证同时并存时，应全面分析，权衡利弊，慎重决定。一般说，病情危重的适应证，虽有禁忌证存在，仍不得不用，待危急情况过去后，尽早停药或减量。「用法及疗程」宜根据病人、病情、药物的作用和不良反应特点确定制剂、剂量、用药方法及疗程：1.大剂量突击疗法 用于严重中毒性感染及各种休克。氢化可的松首次剂量可静脉滴注200~300mg，一日量可达1g以上，疗程不超过3天。对于休克有人主张用超大剂量，每次静脉注射1g，一日4~6次。2.一般剂量长期疗法 用于结缔组织病、肾病综合征、顽固性支气管哮喘、中心性视网膜炎、各种恶性淋巴瘤、淋巴细胞性白血病等。一般开始时用泼尼松口服10~20mg或相应剂量的其他皮质激素制剂，每日3次，产生临床疗效后，逐渐减量至最小维持量，持续数月。3.小剂量替代疗法 用于垂体前叶功能减退、阿狄森病及肾上腺皮质次全切除术后。一般维持量，可的松每日12.5~25mg，或氢化可的松每日10~20mg。4.隔日疗法 皮质激素的分泌具

有昼夜节律性，每日上午8～10时为分泌高潮（约450nmol/L），随后逐渐下降（下午4时约110nmol/L），午夜12时为低潮，这是由ACTH昼夜节律所引起。临床用药可随这种节律进行，即长期疗法中对某些慢性病采用隔日一次给药法，将一日或两日的总药量在隔日早晨一次给予，此时正值激素正常分泌高峰，对肾上腺皮质功能的抑制较小。实践证明，外源性皮质激素类药物对垂体-肾上腺皮质轴的抑制性影响，在早晨最小，午夜抑制最大，隔日服药以用泼尼松、泼尼松龙等中效制剂较好。更多信息请访问：[执业药师网校](#) [百考试题论坛](#) [百考试题在线考试系统](#) [百考试题执业药师加入收藏](#) 特别推荐：[2009年药师资格考试报名时间汇总](#)"#F8F8F8" 100Test 下载频道开通，各类考试题目直接下载。详细请访问 www.100test.com