

# 第三十三章

## 性激素类药及避孕药

...



潍坊医学院药理学教研室 房春燕



# 性激素（sex hormones）

- ❖ 天然性激素：性腺所分泌的甾体类激素，包括雌激素、孕激素和雄激素。目前临床应用的性激素类药物是。
- ❖ 人工合成品及其衍生物：应用于临床



# 性激素的分泌及调节

- ❖ 下丘脑-腺垂体-性腺轴的调节
- ❖ 促性腺激素释放激素（**GnRH**→腺垂体→促性腺激素（**FSH**和**LH**）→卵泡发育与成熟，雌激素和孕激素（雄激素）↑
- ❖ 正反馈或负反馈两方面的调节：长反馈，短反馈与超短反馈



# 性激素的作用机制

❖ 与细胞核内的性激素受体结合，然后作用于 **DNA**，使**mRNA**转录增加，诱导合成功能不同的蛋白质，产生效应



# 第一节 雌激素类药 及雌激素拮抗药

## 一、雌激素类药

来源与结构：

- ❖ 天然雌激素：雌二醇（**E2**），雌酮（**E1**）和雌三醇（**E3**）
- ❖ 人工合成：高效、长效、可口服的衍生物  
炔雌醇（**EE**）、炔雌醚、戊酸雌二醇、美雌醇
- ❖ 具有雌激素样作用：己烯雌酚，乙蔗酚



# 体内过程

- ❖ 天然雌激素：易被肝代谢，生物利用率低
- ❖ 人工合成：储存于脂肪组织，代谢较慢，故口服，作用维持时间长
- ❖ 多数雌激素可经皮肤和黏膜缓慢吸收，避免首过消除



# 生理及药理作用

- ❖ 促进女性性成熟
- ❖ 促进子宫内膜增殖
- ❖ 影响排卵：小剂量 促进排卵，大剂量抑制排卵
- ❖ 对乳腺的影响
- ❖ 对代谢的影响
- ❖ 对代谢的影响：促凝血，抗雄激素



# 临床应用

- ❖ 围绝经期综合征
- ❖ 卵巢功能不全和闭经
- ❖ 功能性子宫出血
- ❖ 乳房胀痛及回乳
- ❖ 绝经后晚期乳腺癌
- ❖ 前列腺癌
- ❖ 青春期痤疮
- ❖ 避孕
- ❖ 其他





# 不良反应及注意事项

## ❖ 消化道反应

- ❖ 长期大量应用可→子宫内膜过度增生—子宫出血
- ❖ 其他 大剂量应用→水钠潴留，→水肿、高血压，  
→加重心力衰竭；胆汁性黄疸，儿童生长受抑；  
诱发宫颈癌和阴道癌



## 二、雌激素拮抗药

- ❖ 与雌激素受体结合，竞争性拮抗雌激素作用
- ❖ 对骨骼系统及心血管系统则发挥拟雌激素样作用
- ❖ 对雌激素的替代治疗具有重要意义
- ❖ 常用药物：氯米芬（**clomifene**）、他莫昔芬（**tamoxifen**）、雷洛昔芬（**raloxifene**）



## 氯米芬（**clomifene**，氯地酚胺，克罗米酚）

- ❖ 三苯乙烯衍生物，与己烯雌酚的化学结构相似
- ❖ 中等程度的抗雌激素作用和较弱的拟雌激素活性
- ❖ 竞争雌激素受体，阻断雌激素对下丘脑-垂体的负反馈作用
- ❖ 临床应用：不孕症、功能性子宫出血、月经不调和长期应用避孕药后引发的闭经



## 雷洛昔芬 (**raloxifene**)

- ❖ 选择性雌激素受体调节剂的第二代产品
- ❖ 用于预防和治疗绝经后妇女骨质疏松



## 第二节 孕激素及孕激素拮抗药

### 一、孕激素类药

来源和分类：

- ❖ 天然孕激素：黄体酮（**progesterone**，孕酮），含量甚少，口服无效
- ❖ 人工合成品及其衍生物：**17 $\alpha$ -羟孕酮类**，**19-去甲睾酮类**



# 体内过程

- ❖ 黄体酮口服后，在胃肠道及肝内被迅速破坏，生物利用度低，需注射给药
- ❖ 衍生物代谢减慢，口服有效
- ❖ 油溶液肌内注射，吸收时间长，长效作用
- ❖ 血浆中大部分与蛋白结合，代谢产物与葡萄糖醛酸结合，肾排出



# 生理及药理作用

## 1. 生殖系统

- (1) 助孕作用：子宫内膜增厚、充血，腺体增生、分泌
- (2) 保胎作用：抑制子宫收缩
- (3) 避孕作用：抑制卵巢排卵
- (4) 对乳房作用：促进乳腺腺泡发育

## 2. 代谢：可竞争性对抗醛固酮

## 3. 升高体温：影响下丘脑体温调节中枢



# 临床应用

- 1.功能性子宫出血**
- 2.痛经和子宫内膜异位症**
- 3.先兆流产或习惯性流产**
- 4.子宫内膜癌**
- 5.前列腺肥大和前列腺癌**
- 6.避孕**
- 7.闭经的诊断**





# 不良反应

不良反应较少，偶见头晕、恶心、乳房胀痛



## 二、孕激素拮抗药

作用：干扰孕酮的合成，影响孕酮的代谢

### ①孕酮受体拮抗药

孕三烯酮**gestrinone**，米非司酮**mifepristone**

### ②3- $\beta$ 羟甾脱氢酶抑制剂

环氧司坦**epostane**，阿扎斯丁**azastene**，

中断妊娠，抗早孕



## 第三节 雄激素类药和同化激素类药

### 一、雄激素类药

#### 来源

- ❖ 天然雄激素：睾酮
- ❖ 人工合成的睾酮及其衍生物：甲睾酮，丙酸睾酮，苯乙酸睾酮



# 体内过程

- ❖ 睾酮口服易吸收，但生物利用率低，故口服无效
- ❖ 油剂肌肉注射或片剂植于皮下，作用长达**6**周
- ❖ 血中大部分睾酮与蛋白结合
- ❖ 代谢物与葡萄糖醛酸或硫酸结合，经肾排泄



# 生理及药理作用

- 1.生殖系统，促进男性性器官和第二性征发育**
- 2.同化作用**
- 3.骨髓造血功能**
- 4.免疫增强作用**



# 临床应用

- 1. 睾丸功能不全**
- 2. 功能性子宫出血**
- 3. 晚期乳腺癌和卵巢癌**
- 4. 再生障碍性贫血及其他贫血**
- 5. 虚弱**



# 不良反应及注意事项

- 1.长期应用，女性患者男性化，发现此现象应立即停药**
- 2.干扰肝内毛细胆管的排泄，引起胆汁淤积性黄疸，出现肝功能障碍，发生此情况亦应立即停药**



## 二、同化激素类药

同化激素：

司坦唑醇、康力龙、苯丙酸诺龙及美雄酮

雄激素样作用较弱，同化作用保留或增强





# 药理作用与临床应用

## 药理作用

- ❖ 促进蛋白质合成，抑制其分解
- ❖ 减少尿氮排泄，造成正氮平衡，使肌肉增长

## 临床应用

- ❖ 用于蛋白质同化或吸收不良
- ❖ 以及蛋白质分解亢进或损失过多等情况
- ❖ 同化激素类药是体育竞赛的一类违禁药。



## 第四节 避孕药

### 一、主要抑制排卵的避孕药

药理作用：

- 1.抑制排卵
- 2.抗着床
3. 宫颈黏液增稠、减少，精子不易进入子宫腔
4. 影响输卵管收缩，受精卵不能适时到达子宫



# 分类及用途

- 1.短效口服避孕药** 复方炔诺酮片、复方甲地孕酮片及复方炔诺孕酮片
- 2.长效口服避孕药** 炔诺孕酮或氯地孕酮的复方片剂
- 3.长效注射避孕药** 复方己酸羟孕酮注射液（避孕针**1**号）和复方醋酸甲地孕酮注射液
- 4.埋植剂**
- 5.避孕阴道环**



# 不良反应及注意事项

- 1. 类早孕反应**
- 2. 子宫不规则出血**
- 3. 闭经**
- 4. 乳汁减少**
- 5. 凝血功能亢进**
- 6. 其他**



## 二、抗着床避孕药

- ❖ 使子宫内膜发生各种功能和形态变化，阻碍孕卵着床，亦称探亲避孕药
- ❖ 由大量孕激素组成，如炔诺酮（每次**5mg**）、甲地孕酮（每片**2mg**）或双炔失碳酯，**53号抗孕片（7.5 mg）**



### 三、抗早、中孕药物

❖ 米非司酮与低剂量米索前列醇的配伍

终止早期妊娠

试用于终止中期妊娠

米非司酮 抗孕激素作用

前列腺素 增强子宫收缩活动，促进宫颈扩张



## 四、男性避孕药

❖ 棉酚 (**gossypol**)

❖ 干扰男性生殖活动的神经内分泌调节、干扰精子生成、干扰精子成熟



## 五、外用避孕药

壬苯醇醚 (**nonoxynol**)

孟苯醇醚 (**menfegol**)

烷苯醇醚 (**alfenoxynol**)

❖ 杀精作用

❖ 形成黏液，影响精子运动