

# 第三十五章 肾上腺皮质激素类药

1

## 肾上腺皮质激素

定义、种类（熟悉）

分泌调节（熟悉）

结构及构效关系（了解）

2

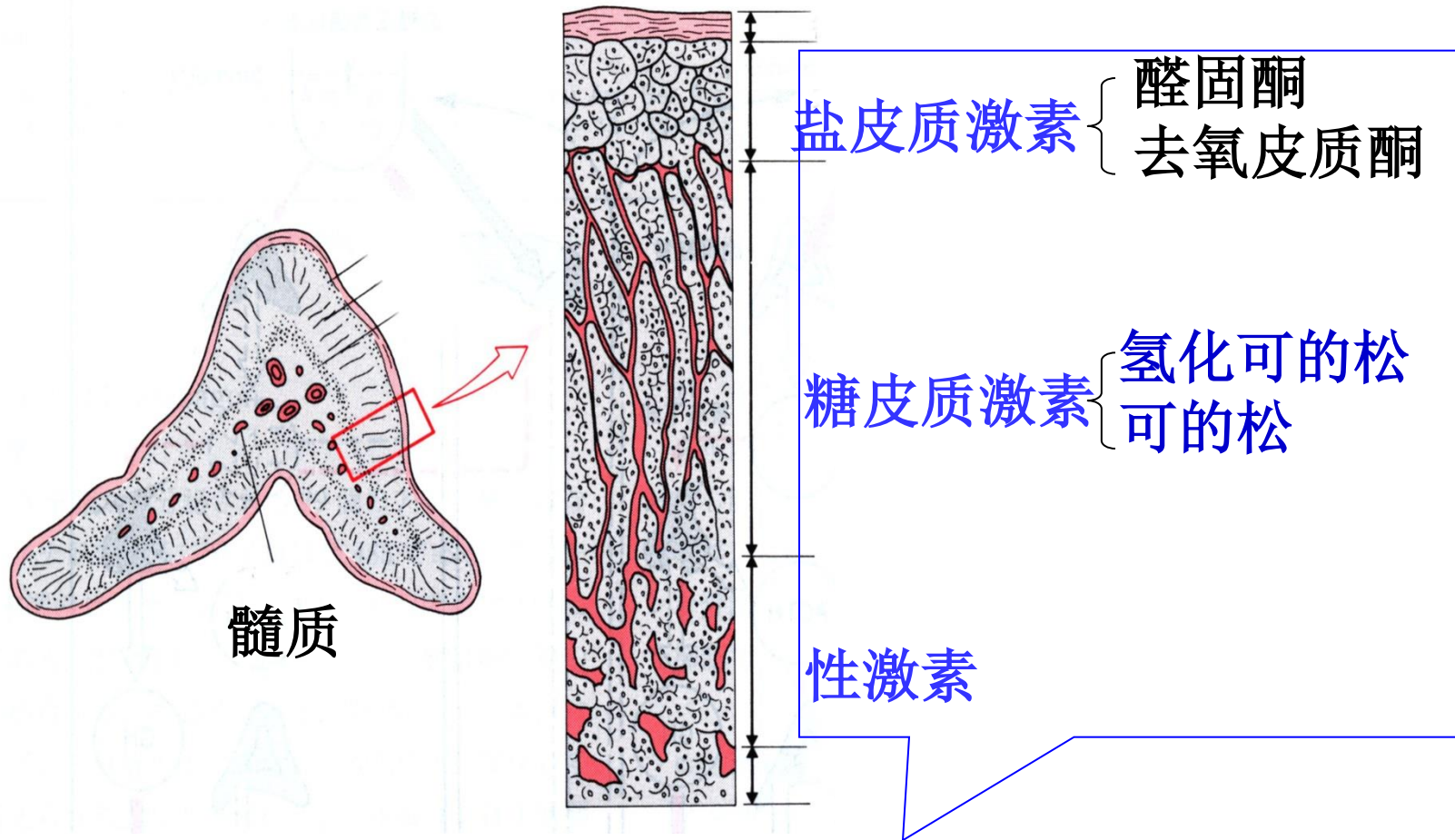
## 肾上腺皮质激素类药物

糖皮质激素★

盐皮质激素(自学)

促皮质激素及皮质激素抑制药(自学)

# 1.肾上腺皮质激素种类及定义



由**肾上腺皮质**分泌的一类**具有甾体母核**的**生物活性物质**的总称。



## 2.分泌调节

- 下丘脑- 腺垂体- 肾上腺轴
- 醛固酮还受RAS的调节
- GCs分泌具有昼夜节律性:
  - 每日上午8~10时分泌高峰,
  - 午夜12时为低潮,
  - 由ACTH昼夜节律所引起。

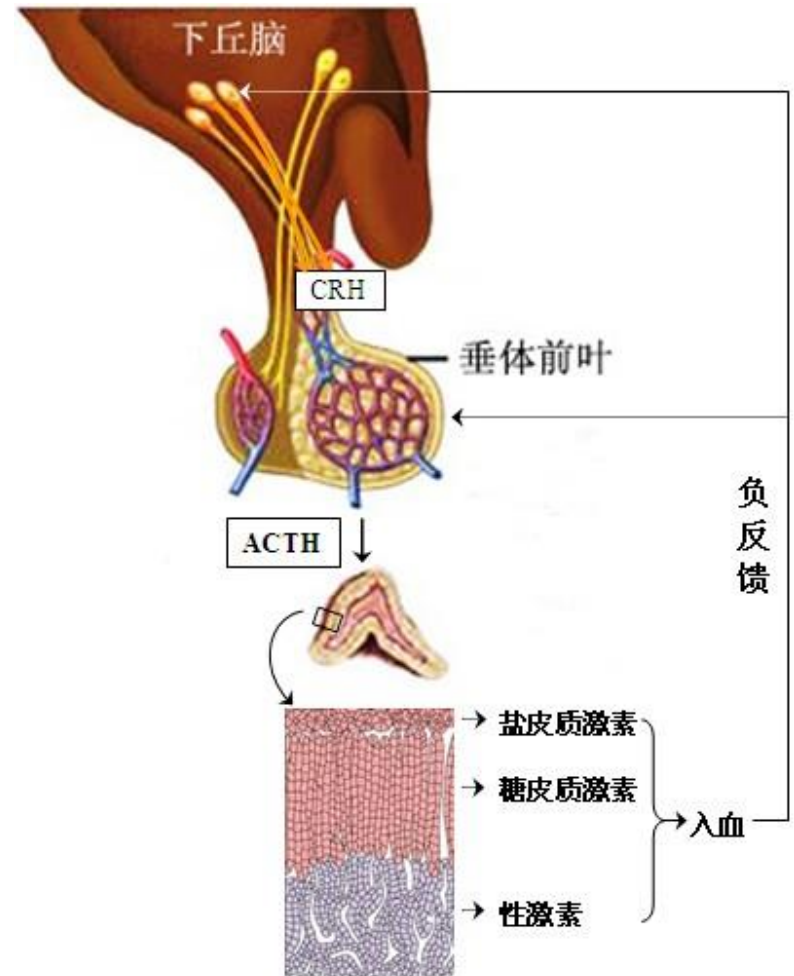


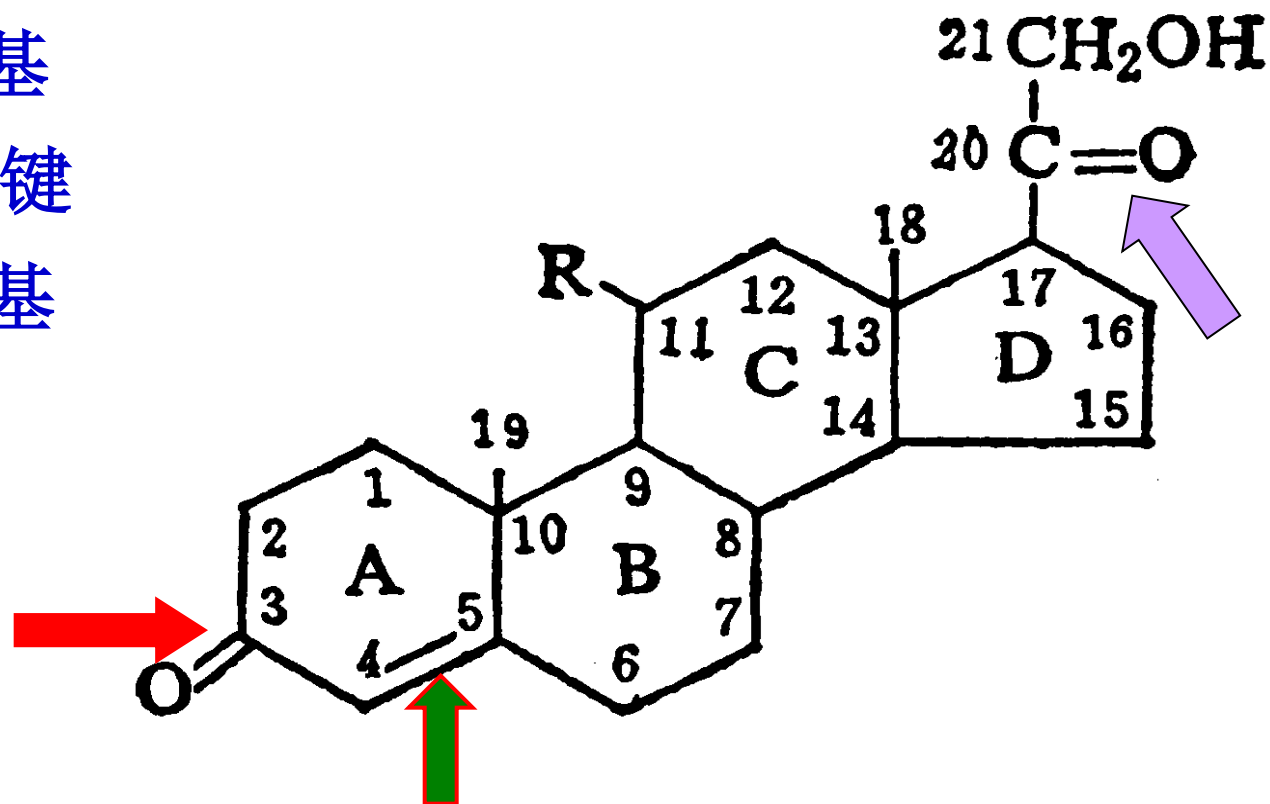
图35-1 肾上腺皮质激素分泌的调节

### 3. 肾上腺皮质激素的结构

基本结构：甾体（Steroids）

维持生理功能必需基团

- C<sub>3</sub>的酮基
- C<sub>4-5</sub>的双键
- C<sub>20</sub>的羰基



# 第一节 糖皮质激素

## (*glucocorticoids, GCs*)

---

- 体内过程（熟悉）
- 药理作用及作用机制（掌握/熟悉）
- 临床应用（掌握）
- 不良反应（掌握）
- 禁忌证（掌握）
- 用法与疗程（掌握）

## 【体内过程】

### (1)吸收

口服、注射均可吸收;局部用药**过量**可致全身作用.

### (2)分布

☆血浆蛋白结合率高(90%) { 80%与CBG结合  
10%与白蛋白结合

☆CBG在肝合成

肝肾疾病时,血中游离型药物增加

☆雌激素促进CBG合成

妊娠及雌激素治疗患者CBG↑ → 游离型药物↓

↓  
**ACTH↑**

↓  
游离型药物恢复正常

## 【体内过程】

(3)代谢 :主要在肝代谢

①可的松  
泼尼松 }  $\xrightarrow{\text{肝转化}}$  氢化可的松  
泼尼松龙  $\rightarrow$  才具有生物效应

②联合肝药酶诱导剂  
甲亢 }  $\rightarrow$  GCS代谢 $\uparrow$

③肝功能不良 $\rightarrow$  GCS代谢 $\downarrow \rightarrow t_{1/2}\uparrow$

(4)排泄 :主要经肾排泄

肾功能不良 $\rightarrow$ 排泄 $\downarrow \rightarrow t_{1/2}\uparrow$

# 表35-1 常用糖皮质激素类药物的比较

药物	药理作用			等效口服 剂量(mg)
	抗炎	局部应用	水盐代谢	
短效				
氢化可的松	1	1	1	20
可的松	0.8	0	0.8	25
泼尼松	4	0	0.3	5
泼尼松龙	5	4	0.3	5
甲泼尼松龙	5	5	0	4
甲基泼尼松	5	—	0	4
中效				
曲安西龙	5	5	0	4
对氟米松	10	—	0	2
氟泼尼松龙	15	7	0	1.5
长效				
倍他米松	25~40	10	0	0.6
地塞米松	30	10	0	0.75

注：与氢化可的松比较的相对强度。



# 【药理作用及机制】

---

GCs作用广泛而复杂，且随剂量不同而异。

## (1) 生理剂量：

主要影响物质及水、电解质代谢，维持机体自身稳定

## (2) 超生理剂量（药理剂量）：

影响物质代谢及水、电解质代谢，  
抗炎、免疫抑制等药理作用

# 1. 对代谢的影响

## (1) .糖代谢

①促进糖异性

②减慢葡萄糖的氧化分解

③减少组织对葡萄糖的利用

血糖升高

生理剂量

维持正常血糖水平

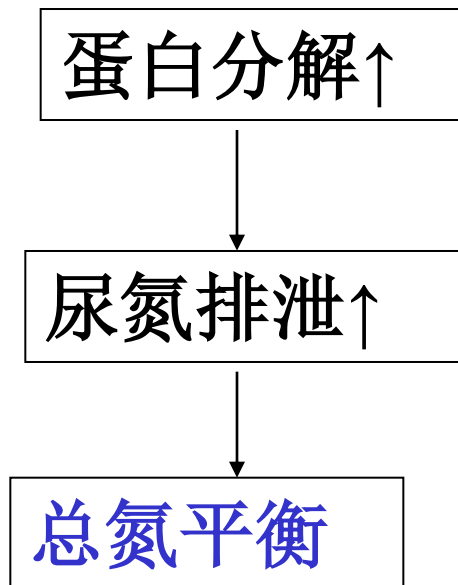
药理剂量(长期用)

高血糖

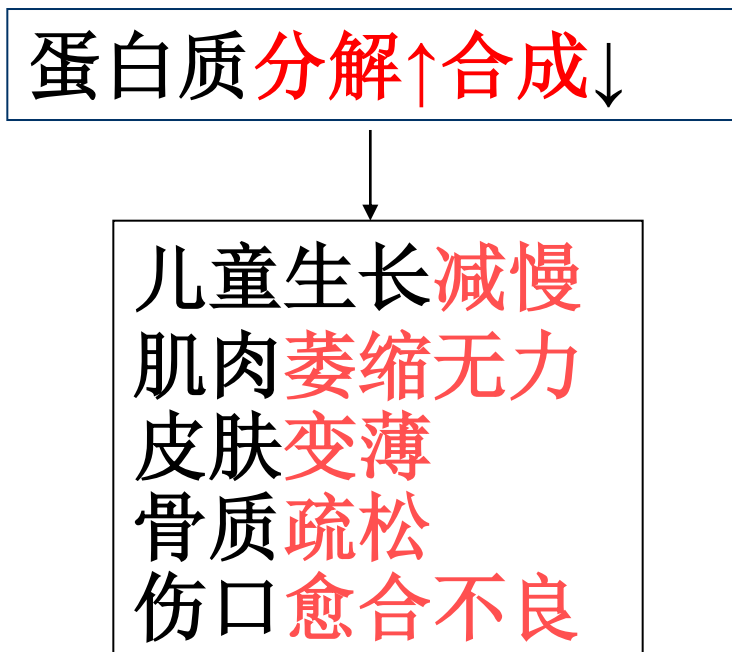
# 1. 对代谢的影响

## (2) .蛋白质代谢——促进分解，抑制合成

### (1)生理量



### (2)药理剂量

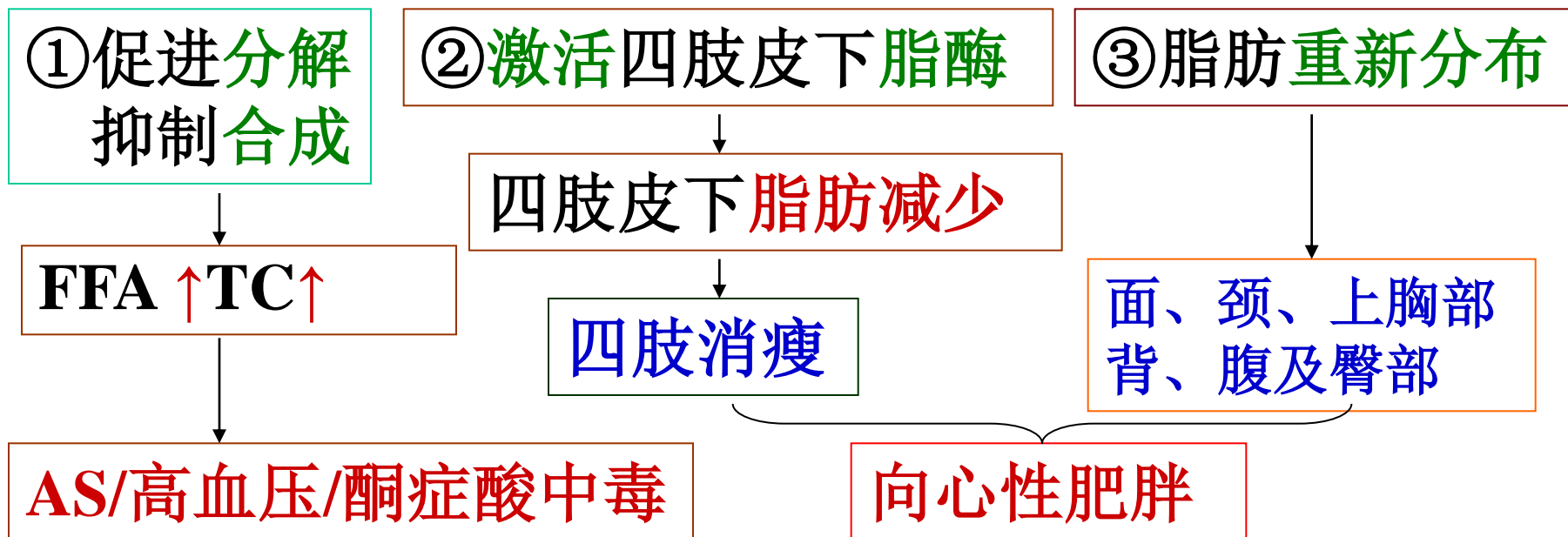


# 1. 对代谢的影响

## (3) 脂肪代谢

➤ 短期使用，无明显影响；

➤ 过量（大剂量长期）：



# 1. 对代谢的影响

## (4) 对水、电解质代谢

➤生理剂量:

- ①弱的保钠排钾作用
  - ②利尿作用 弱
- } 相互抵消

↑肾小球滤过率; 拮抗ADH, 肾小管重吸收水↓

➤长期用药或过量:

◎水钠潴留→高血压; 排钾过多→低血钾

◎减少小肠对钙的吸收

◎抑制肾小管对钙的重吸收

} 骨质脱钙

## 2. 抗炎作用

---

### (1) 特点

①强大

②抗炎不抗菌

③非特异性抗炎作用

④炎症的各个阶段均有效

### (2) 注意

①炎症反应是机体的一种防御反应

滥用→→?? 感染扩散

②炎症后期更是组织修复的重要过程

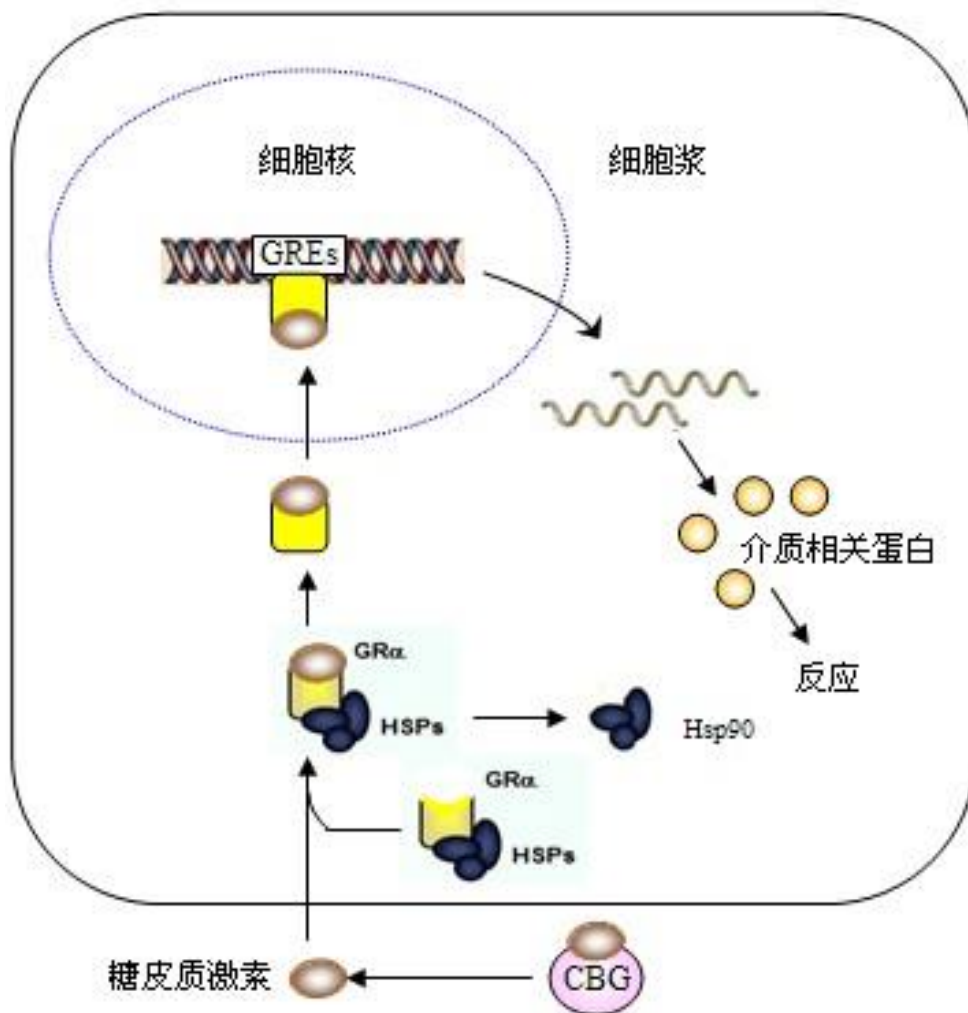
滥用→→?? 创面愈合延迟

## 2. 抗炎作用

### (3) 抗炎作用机制

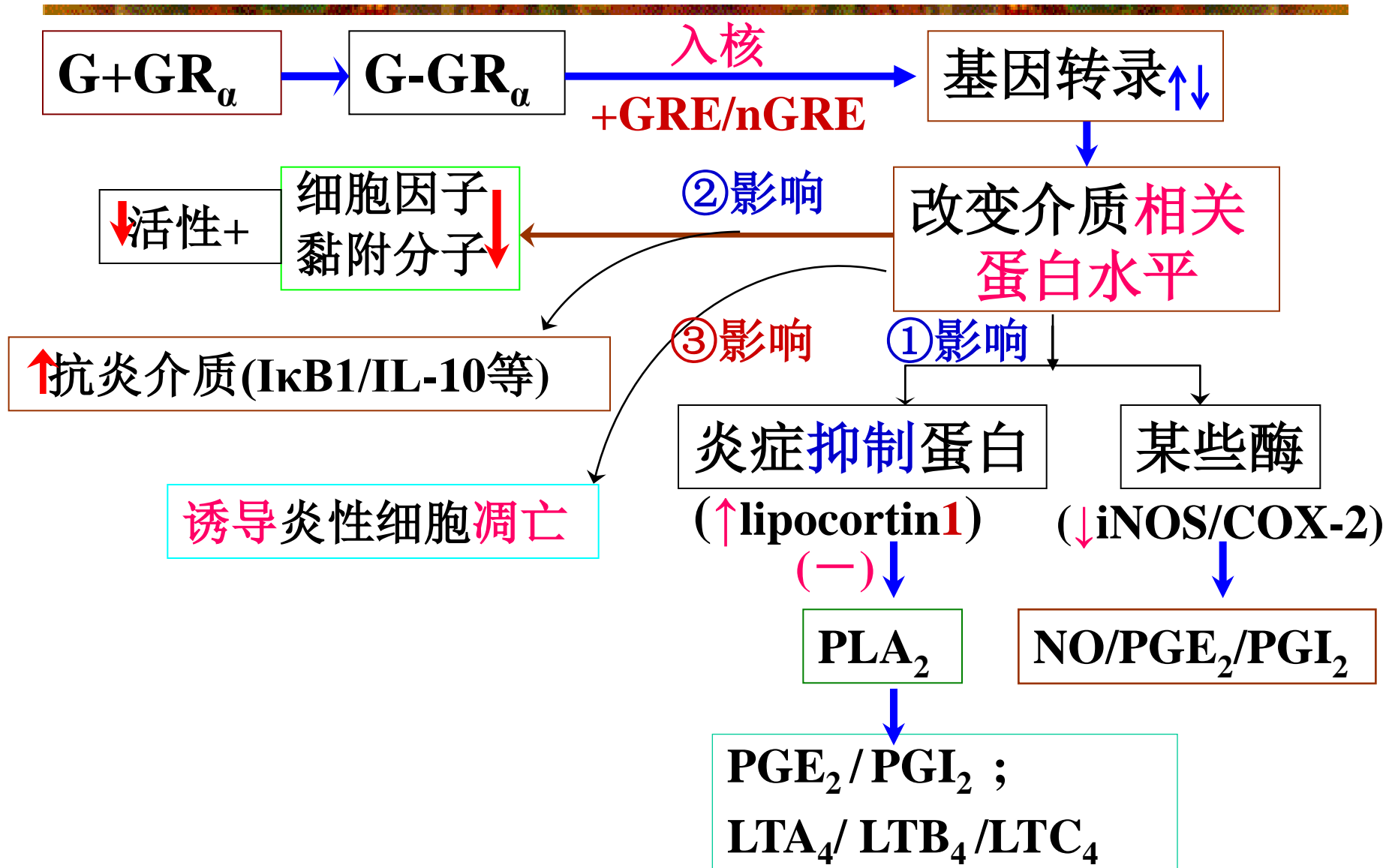
①基因效应

②非基因效应  
(快速效应)



基因效应示意图







### 3.允许作用（permissive action）

---

糖皮质激素对有些组织细胞无直接效应，但可给其他激素作用的发挥创造有利条件

- 如：增强儿茶酚胺的血管收缩作用；  
增强胰高血糖素的升血糖作用
- 通过允许作用，提高机体的应激能力。

## 4. 免疫抑制作用与抗过敏作用

---

### (1) 免疫抑制作用

GCS对免疫过程的许多环节都有作用

☆抑制巨噬细胞对抗原的吞噬和处理

☆使敏感动物的淋巴细胞破坏和解体

☆干扰淋巴组织在抗原作用下的分裂和增殖，

阻止致敏T细胞诱发的单核细胞及巨噬细胞聚集，

阻断其释放各种淋巴因子，抑制炎症反应

☆抑制补体反应

### (2) 抗过敏作用

抑制肥大细胞脱颗粒反应→过敏介质释放↓

## 4. 免疫抑制作用与抗过敏作用

**注意：**免疫抑制作用因动物**种属不同**而不同。

**人的敏感性较差** { 不能使正常人淋巴细胞溶解  
不能使Ig合成减少及补体生成减少  
不能抑制特异性Ab生成

糖皮质激素免疫抑制的机制

- ◎ **诱导**淋巴细胞**DNA降解**
- ◎ **影响**淋巴细胞的**物质代谢**
- ◎ **诱导**淋巴细胞**凋亡**
- ◎ **抑制****NF-κB活性**



## 5. 抗毒作用

---

**抗毒作用：**提高机体对内毒素的耐受力，但不能中合细菌内毒素。

可减少内源性致热原的释放，有较好退热作用  
可迅速缓解细菌内毒素导致的中毒症状

## 6. 抗休克作用（超大剂量）

---

- ①加强心肌收缩力，**增加心输出量**
- ②降低血管对某些缩血管活性物质的敏感性，  
扩张痉挛收缩血管，**改善微循环**
- ③**稳定**溶酶体膜，**减少MDF释放**，从而**减轻**  
由MDF所致的心肌收缩无力与内脏血管收缩
- ④**抑制**某些炎性因子的产生，**减轻**全身炎症反应综  
合征及组织损伤（**与其抗炎作用有关**）
- ⑤与抗毒作用有关（**提高**机体对细菌内毒素的**耐受力**  
→改善一系列毒血症状）

## 7. 其他

### (1) 血液及造血系统

①RBC、HB、PL及纤维蛋白原↑→凝血时间缩短

②WBC↑，游走、吞噬及消化功能↓→对炎症区的浸润与吞噬活动↓

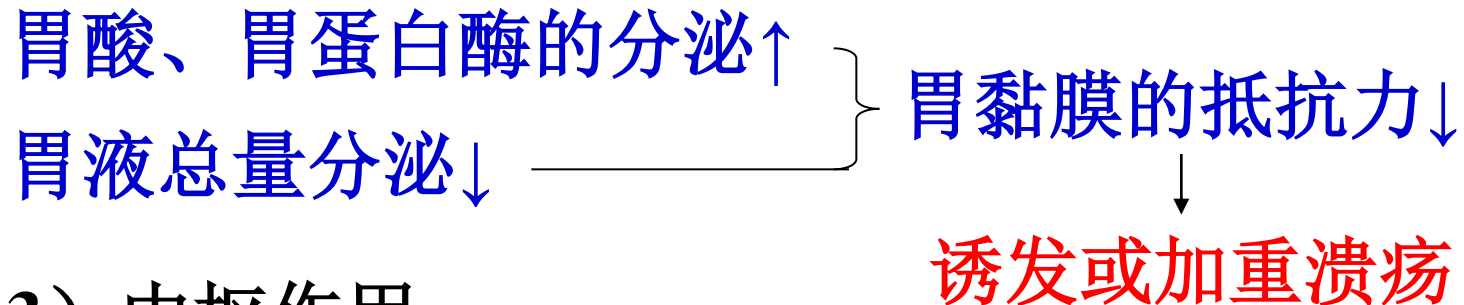
③淋巴组织：药物可减少淋巴细胞数量 (动物种属差异)

临床可见 {  
    肾上腺皮质功能减退者  
    ----淋巴组织增生，淋巴细胞数量增加  
    肾上腺皮质功能亢进者  
    ----淋巴细胞数量减少，淋巴组织萎缩

## 7. 其他

---

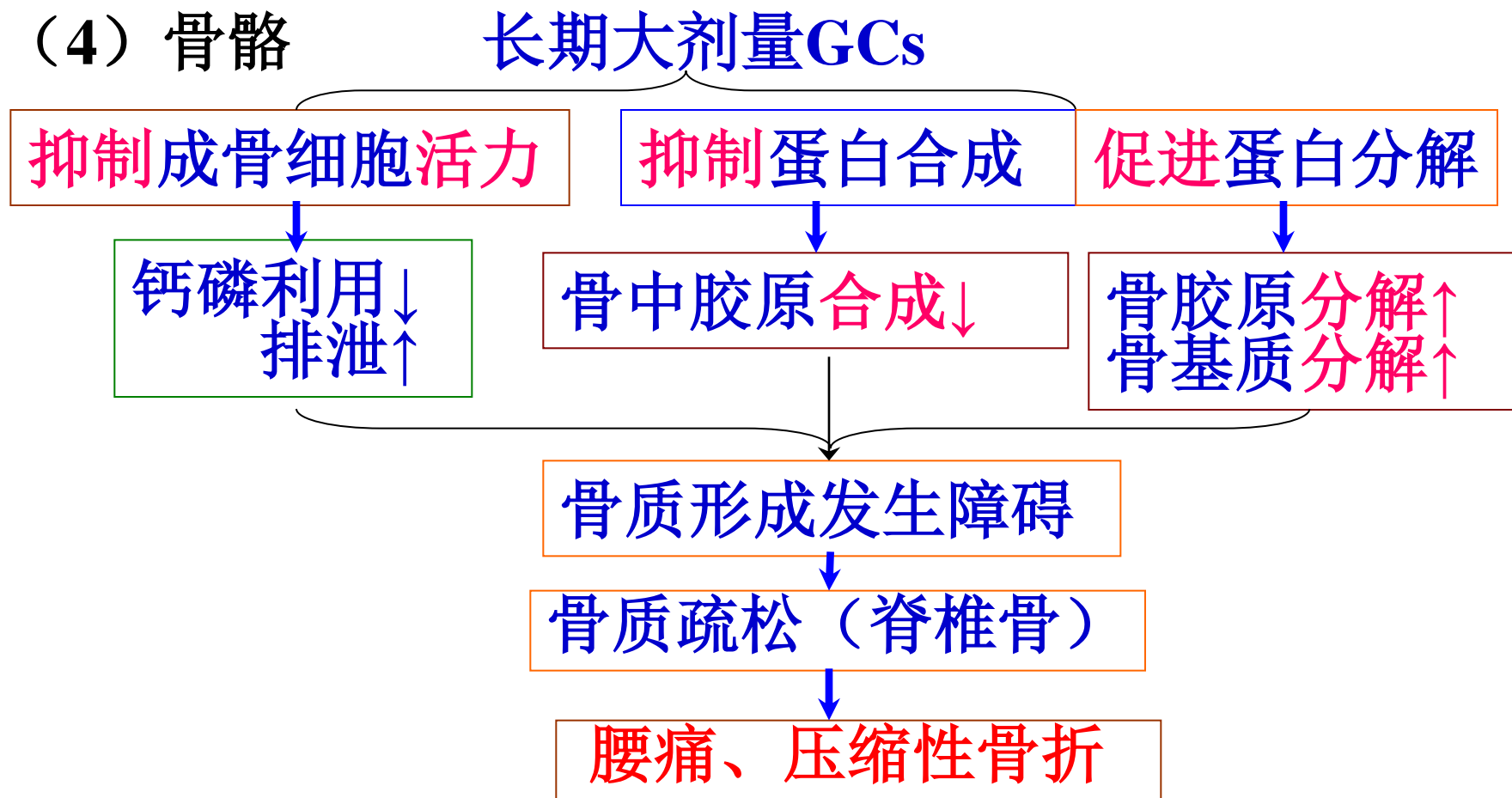
### (2) 消化系统



### (3) 中枢作用

- ①NS兴奋性↑→欣快、激动、失眠 →诱发精神失常
- ②降低大脑的电兴奋阈→癫痫发作
- ③大剂量可致儿童惊厥

## 7. 其他





## 7. 其他

---

### (5) 退热作用

- ①稳定溶酶体膜→内源性致热原的释放↓
- ②降低体温中枢对致热原的敏感性

### (6) 增强应激能力

- ❖应激状态下，机体对皮质激素的需要量明显增加，而机体分泌量一般不能满足需要，应及时适量补充糖皮质激素。
- ❖肾上腺皮质受损患者（如艾迪生病），抗感染和耐受应激的能力下降。

## 【临床应用】

---

1. 严重感染或预防炎症后遗症
2. 自身免疫性疾病、过敏性疾病  
及器官移植排斥反应
3. 抗休克治疗
4. 血液病
5. 局部应用
6. 替代疗法
7. 恶性肿瘤

# 1. 严重感染或炎症

## (1) 严重的急性感染

中毒性感染或同时伴有休克

### ● 适应证----细菌感染

如：中毒性菌痢，暴发性流脑、败血症  
结核性脑、胸及腹膜炎，胸包炎等

● 目的：提高机体对有害刺激的耐受力 } 使患者  
减轻中毒症状 } 度过危险期

● 注意 { 与足量有效的抗菌药联用  
病毒性感染一般不用  
以渗出为主的结核病适宜小剂量

● 用法 { 细菌感染：大剂量、短疗程突击疗法  
结核分枝杆菌感染：小剂量、短疗程

# 1. 严重感染或炎症

---

## (2) 抗炎治疗及防止某些炎症的后遗症

### ① 适应证

- 人体重要器官的炎症

如结核性脑膜炎、脑炎，心包炎

- 炎症损伤或恢复时产生的粘连和瘢痕  
(尤其是重要部位)

如风湿性心瓣膜炎、损伤性关节炎、睾丸炎及烧伤后的疤痕挛缩。

- 非特异性眼炎（虹、角膜炎、视神经、视网膜炎）

② 目的：减少炎性渗出；防止粘连及疤痕形成

③ 注意：用药早；角膜溃疡者禁用。

## 2. 免疫相关性疾病

(1) 自身免疫性疾病  
适应证

风湿、类风湿性关节炎  
肾病综合征等

注意

一般作为辅助用药

多发性皮肤炎--首选GCs

只能缓解症状，不能根治，停药后易复发  
不宜单用

(2) 过敏性疾病

目的:抑制抗原抗体反应引起的组织损伤和炎症过程。

注意:只能缓解症状，不能根治，停药后易复发,次选

(3) 异体器官移植后的排斥反应

### 3. 休克（大剂量、短疗程）

---

适应证-----各种休克

(1) 感染中毒性休克

① 治疗原因（抗休克作用）

② 注意 { 与足量有效抗菌药合用(Why? )  
早期、大剂量、短疗程（ $\leq 3$ 天）。  
抗菌药用药后开始应用，抗菌药停药前停药  
并用氢氧化铝凝胶等

(2) 过敏性休克

糖皮质激素是次选药，可与首选药肾上腺素合用

(3) 低血容量性休克

补液补电解质或输血效果不佳者（超大剂量）

# 【临床应用】

## 4. 血液病

- 急性淋巴细胞白血病：与抗肿瘤药联合
- 再生障碍性贫血
- 粒细胞减少症
- 血小板减少症
- 过敏性紫癜

停药后  
易复发

5. 局部应用——可用于治疗接触性皮炎、湿疹等。

## 6. 替代疗法

适应证

- 急慢性肾上腺皮质功能不全症（肾上腺危象）
- 腺垂体功能减退症
- 肾上腺次全切除

用法：小剂量，糖皮质激素和盐皮质激素交替用。

# 【临床应用】

---

## 7. 恶性肿瘤

- 对**晚期乳腺癌**和**转移性乳腺癌**、**骨转移**和**肝转移**引起的疼痛、胸膜和肺转移引起的呼吸困难、脑转移引起的颅内压迫症状均有一定疗效。
- 对**前列腺癌**术后雌激素疗效不佳者，泼尼松可明显改善症状。



# 【不良反应】

---

## ●长期大量应用所致不良反应

- 诱发或加重感染

- 消化系统并发症

- 医源性肾上腺皮质功能亢进

- 心血管系统并发症

- 骨质疏松、肌肉萎缩、伤口愈合延迟等

- 其他:糖皮质激素性青光眼、糖尿病

## ●停药反应

# 长期大量应用所致不良反应

## (1) 诱发或加重感染

- 炎症反应是机体的防御功能→滥用GCs致防御力↓
- GCs抑制机体免疫功能→防御力↓

注意：

一般感染性疾病不宜用GCs  
对机体抵抗力已下降的疾病不宜应用GCs

## (2) 消化系统并发症

胃酸、胃蛋白酶分泌↑  
胃液分泌↓

} 胃黏膜的抵抗力↓

诱发或加剧胃十二指肠溃疡  
甚至致消化道出血或穿孔

# 长期大量应用所致不良反应

## (3)医源性肾上腺皮质功能亢进

原因

物质代谢紊乱

+

水、电解质代谢紊乱

糖代谢

脂质代谢

蛋白代谢

潴钠排钾

高血糖

库欣综合征  
高血脂、AS  
高胆固醇血症

皮肤变薄  
肌肉萎缩  
伤口愈合延迟  
骨质疏松

水肿  
低血钾  
高血压

临床表现

雄激素样作用：多毛、痤疮

处理

抗高血压药、降糖药、补钾  
低盐、低糖、高蛋白饮食

## 长期大量应用所致不良反应

#### (4) 心血管系统

高血压、动脉粥样硬化 ← { 水钠潴留  
血脂升高

(5)骨质疏松、肌肉萎缩、伤口愈合延迟等

原因：蛋白分解↑、合成↓；钙、磷排泄↑

**注意：新近手术、骨折、创伤修复期不宜用GCs**

## (6)类固醇性糖尿病

此类糖尿病对一般的降糖药效果较差

(7)其他：诱发癫痫或精神病、小儿惊厥等

## 2.停药反应

### (1)医源性肾上腺皮质功能不全

①原因 {  
    ◎长期应用GCs→反馈性抑制垂体致ACTH分泌↓→内源性GCs↓  
    ◎突然停药→外源性GCs↓

②表现:恶心、呕吐、肌无力、低血糖、低BP等

③预防 {  
    缓慢停药  
    停药后连续用ACTH一周  
    停药1年内若有应激情况, 应给予足量GCs

## 2.停药反应

---

### (2)反跳现象与停药症状

#### ①反跳现象

长期用药后，患者对GCs形成依赖性 or 症状未完全控制时，突然停药或减量过快，致原病复发或加重

#### ②停药症状

长期用药后，患者对GCs形成依赖性 or 症状未完全控制时，突然停药或减量过快，出现与原有疾病无关的症状。如肌痛、乏力、发热、情绪低沉等。

## 【禁忌证】

---

- 肾上腺皮质功能亢进
- 抗菌药不能控制的感染等
- 活动性消化性溃疡
- 严重高血压、糖尿病、孕妇
- 骨折、创伤修复期
- 严重精神病和癫痫

## 【用法与疗程】

---

### 1.大剂量冲击疗法

适应症：急性、重度、危及生命的重症抢救

注意事项：一般选用短效制剂；合用氢氧化铝

### 2.一般剂量长期疗法

(1)适应症：结缔组织病和自身免疫性疾病

(2)选药：多用泼尼松口服

(3)用药方法：

获效后，逐渐减量(每3~5天减一次，每次按20%递减)→最小维持量



## 【用法与疗程】

### (4)维持量给药方法

①方法 { 每日晨给药法(短效: 可的松/氢化可的松)  
          隔晨给药法(中效: 强的松/强的松龙)

②依据: 根据GCs分泌的昼夜节律性, 于GCs分泌高峰期给药对肾上腺皮质的抑制功能最小

### (5)停药指征

- 维持量=基础需要量
- 疗效差
- 出现严重ADR或并发症

### 3. 小剂量替代疗法

## 第二节 盐皮质激素类药物

- ❖ 主要有醛固酮(aldosterone)和去氧皮质酮。
- ❖ 对维持机体正常的水、电解质代谢起重要作用。

### 【体内过程】

醛固酮：在肠内不易吸收，而肌肉注射后吸收良好。在体内70%~80%与血浆蛋白结合，在肝中迅速被代谢失活，因此，无蓄积作用。

去氧皮质酮：现应用去氧皮质酮油剂注射液作肌肉注射。在体内转化为孕二醇，从尿中排泄。

## 第二节 盐皮质激素类药物

### 【药理作用】

#### ❖ 醛固酮：

主要作用于肾远曲小管，促进 $\text{Na}^+$ 的重吸收及 $\text{K}^+$ 的排出，产生保钠排钾作用。

#### ❖ 去氧皮质酮：

在机体内的分泌量小，具有与醛固酮相似的潴钠排钾作用。

### 【临床应用】

去氧皮质酮与糖皮质激素合用作为临床替代疗法，治疗慢性肾上腺皮质功能减退症

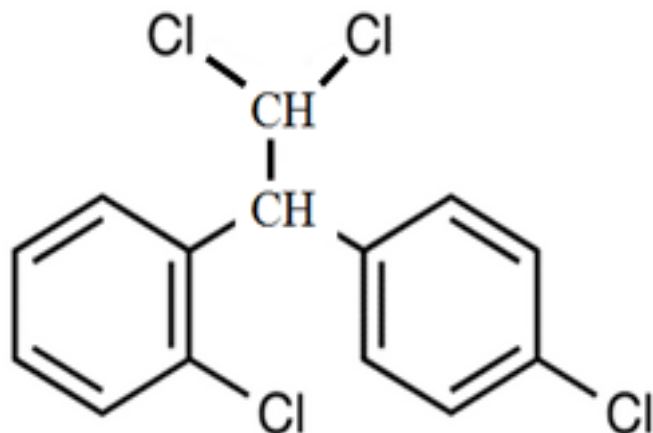
### 第三节 促皮质素及皮质激素抑制药

#### 一、促皮质素(ACTH)

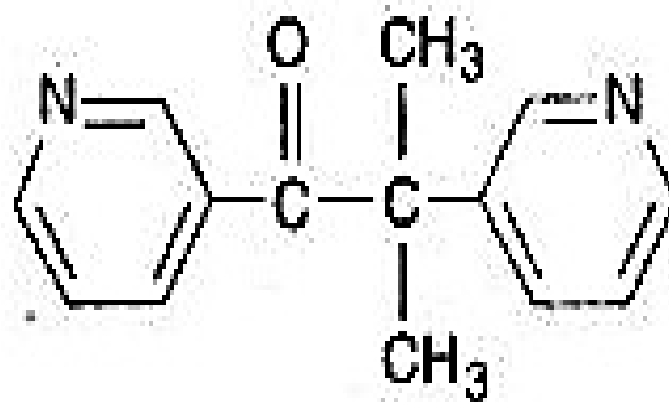
- 口服后在胃内被胃蛋白酶破坏而失效，只能注射应用。血浆 $t_{1/2}$ 约为15min。
- 其主要作用是促进糖皮质激素的分泌，但必须在皮质功能完好时方能发挥作用。一般在ACTH给药后2h，肾上腺皮质才开始分泌氢化可的松。
- 临床上利用此作用诊断腺垂体-肾上腺皮质功能水平状态及长期使用糖皮质激素停药前后的皮质功能水平，以防止因停药而发生皮质功能不全。

### 第三节 促皮质素及皮质激素抑制药

#### 二、皮质激素抑制药 临床常用米托坦和美替拉酮



米托坦  
mitotane



美替拉酮  
metyrapone