



# 第二十章 内分泌及代谢性 疾病的临床用药



# 第一节 抗糖尿病药

# 一、概述

## （一）定义

糖尿病（diabetes mellitus）是由遗传和环境因素相互作用而引起的以慢性高血糖为特征的代谢异常综合征。

## (二) 分型

1. 1型糖尿病
2. 2型糖尿病
3. 特异型糖尿病
4. 妊娠糖尿病

# 糖尿病的危害

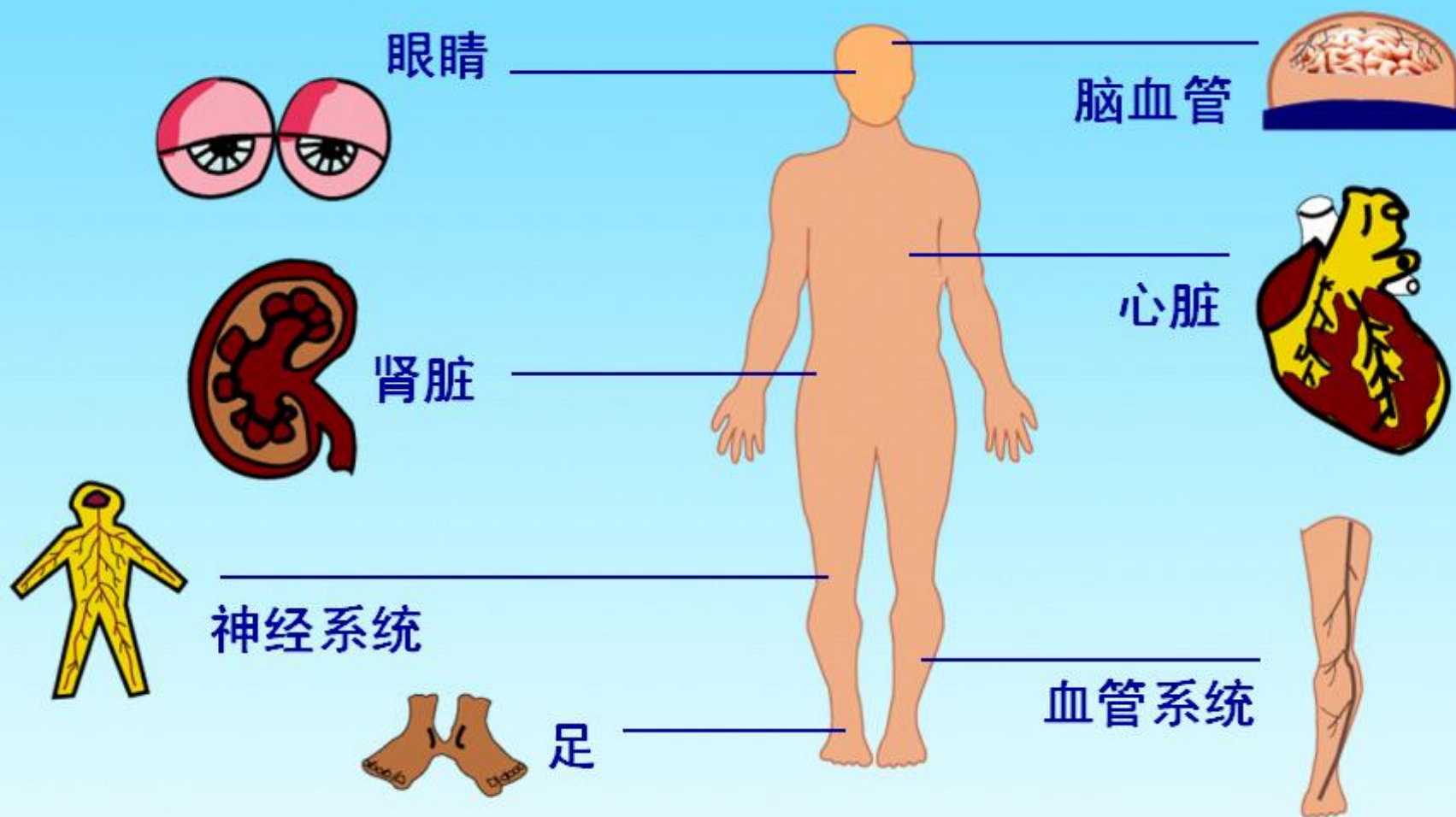


图20-1 糖尿病的危害



## 二、常用抗糖尿病药



## （一）胰岛素（insulin）

表20-1 胰岛素制剂的分类

分类	药物	起效时间	给药时间	峰时间	作用持续时间
速效胰岛素类似物	门冬胰岛素 (Insulin Aspart)	10-15min	餐前或餐后立即	1-2h	4-6h
	赖脯胰岛素 (Insulin Lispro)	10-15min	餐前或餐后立即	1-1.5h	4-5h
短效胰岛素	普通胰岛素 (Regular Insulin, RI)	15-60min	餐前20-30min	2-4h	5-8h
中效胰岛素	低精蛋白锌胰岛素 (Neutral Protamine Hagedorn's Insulin, NPH)	2.5-3h	睡前和(或)早餐前	5-7h	13-16h
长效胰岛素	精蛋白锌胰岛素 (Protamine Zinc Insulin, PZI)	3-4h	早餐前或睡前	8-10h	长达20h
长效胰岛素类似物	甘精胰岛素 (Insulin Glargine)	2-3h	早餐前或睡前	无峰浓度	长达30h
	地特胰岛素 (Insulin Detemir)	3-4h	早餐前或睡前	3-14h	长达24h
预混胰岛素	预混胰岛素(HI 30R, HI 70/30)	0.5h	早餐前、晚餐前20-30min	2-12h	14-24h
	预混胰岛素(50R)	0.5h	早餐前、晚餐前20-30min	2-3h	10-24h
预混胰岛素类似物	预混门冬胰岛素30	10-20min	早餐、晚餐前立即	1-4h	14-24h
	预混赖脯胰岛素25	15min	早餐、晚餐前立即	30-70min	16-24h
	预混赖脯胰岛素50	15min	早餐、晚餐前立即	30-70min	16-24h



# 【药效学】

## 1. 对代谢的影响

(1) 糖代谢：促进糖原的合成和贮存，加速葡萄糖的氧化和酵解，并抑制糖原分解和异生而降低血糖。

(2) 脂肪代谢：促进脂肪合成，减少游离脂肪酸和酮体的生成，增加脂肪酸和葡萄糖的转运，使其利用增加。

(3) 蛋白质代谢：增加氨基酸的转运和核酸、蛋白质的合成，抑制蛋白质的分解。

## 2. 促细胞生长作用

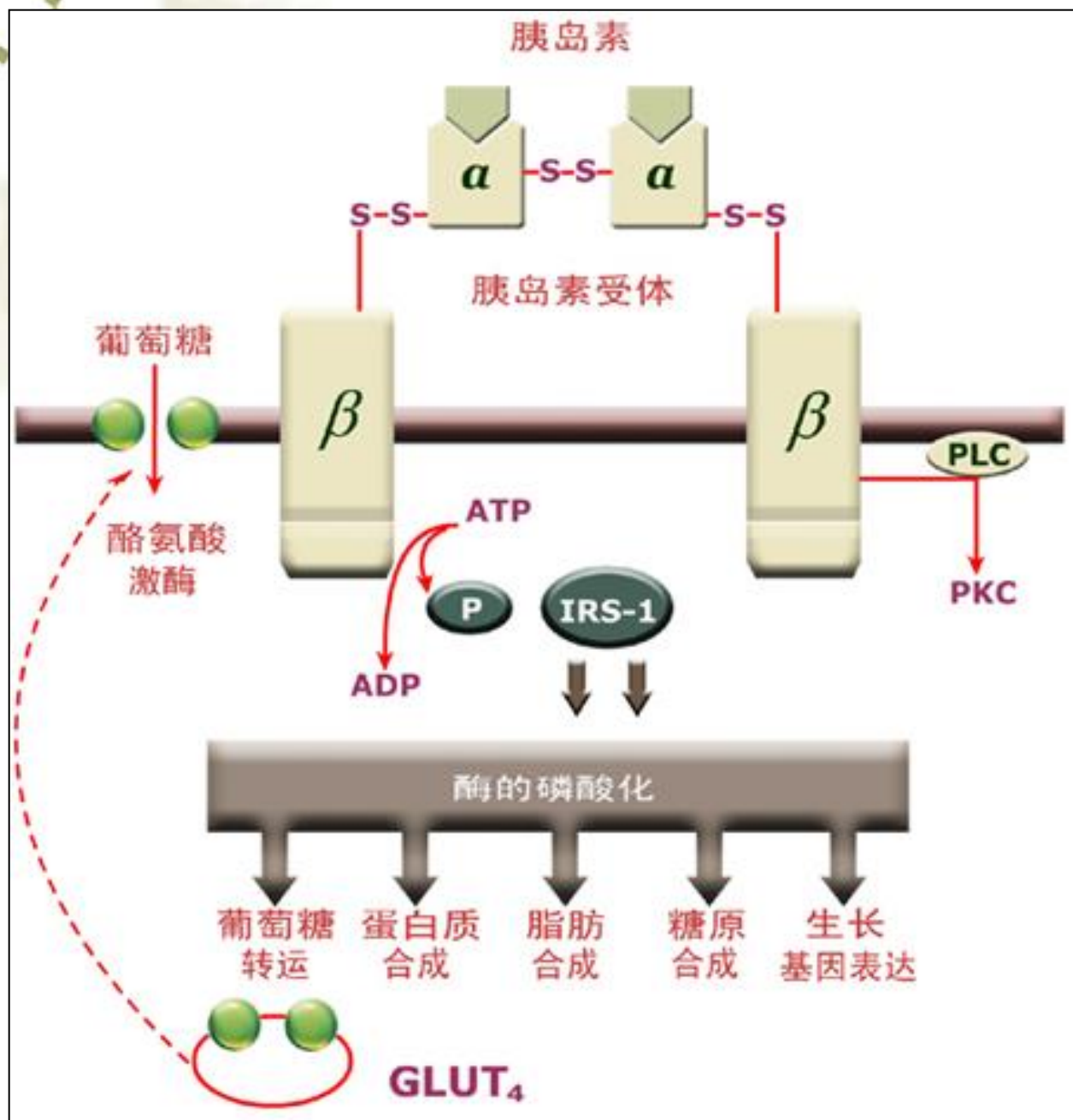


图20-2 胰岛素受体结构及信号转导示意图

# 【临床应用】

1. 1型糖尿病
2. 伴有特殊情况的2型糖尿病
3. 某些特异型糖尿病
4. 糖尿病合并妊娠或妊娠糖尿病

## 【不良反应】

1. 低血糖反应
2. 过敏反应
3. 胰岛素抵抗
4. 脂肪萎缩

# 【药物相互作用】

1. 胰岛素的降糖作用可被口服降糖药、单胺氧化酶抑制剂、磺胺类、抗凝血药、甲氨蝶呤、水杨酸盐等增强；被肾上腺素、生长激素、糖皮质激素、二氮嗪、噻嗪类、呋塞米、雌激素、甲状腺激素、口服避孕药等减弱。

2.  $\beta$  受体阻断药能阻断低血糖时的代偿性升血糖反应，且可掩盖心率加快等早期低血糖症状。

3. 乙醇能抑制糖异生，减少肝的葡萄糖输出，应用胰岛素的糖尿病患者大量饮酒可致严重低血糖，甚至死亡。

# 【用法与注意事项】

## 1. 1型糖尿病患者

需终生胰岛素强化治疗。对病情相对稳定的1型糖尿病，初始剂量为 $0.5\sim 1.0\text{U}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。维持昼夜基础胰岛素水平需全天剂量的40%~50%，剩余部分按需要分别用于每餐前。注射方式可以三餐前短效加睡前中效胰岛素注射或三餐前速效加长效胰岛素类似物或早、午餐前短效和晚餐前短效加长效胰岛素注射。短效胰岛素用量早餐前最多，晚餐前次之，午餐前最少；短效与长效胰岛素混合比例为 $(2\sim 4):1$ 。



# 【用法与注意事项】

## 2. 2型糖尿病患者

(1) 空腹血糖在7.8~11.1mmol/L，可于睡前注射中效胰岛素。

(2) 空腹血糖>11.1mmol/L，可每天注射2次中效或预混胰岛素。

(3) 空腹血糖>13.9~16.7mmol/L，采用预混胰岛素或预混胰岛素类似物每日2~3次皮下注射，或采用与1型糖尿病类似的治疗方案。

## (二) 口服降血糖药

- 磺酰脲类
- 双胍类
- 胰岛素增敏剂
- $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂
- 餐时血糖调节剂



# 1. 磺酰脲类

第一代： 甲苯磺丁脲、氯磺丙脲

第二代： 格列本脲、格列吡嗪、

格列喹酮、格列波脲

第三代： 格列美脲、格列齐特

表20-2 磺酰脲类药物的药动学特点

药物	峰时间 (h)	维持时间 (h)	$t_{1/2}$ (h)	蛋白结合率 (%)	剂量范围 (mg/d)	每日服药次数
甲苯磺丁脲	4-6	6-10	4-6	88	500-3000	2-3
氯磺丙脲	10	30-60	25-40	>90	100-500	1
格列本脲	2-6	16-24	10-16	90-95	2.5-15	1-2
格列吡嗪	1-2	12	3-7	>90	2.5-20	1-2
格列喹酮	2-3	8-24	1.5	>90	30-180	1-3
格列波脲	2-4	12-24	6-10	95	25-100	1-2
格列美脲	2-3	24	2.7-7	99.5	1-6	1
格列齐特	2-6	24	10-12	95	40-320	1-2

## 【药效学】

对正常人及胰岛功能尚存的糖尿病患者均有降血糖作用，但对1型或严重的2型糖尿病患者以及完全切除胰腺的糖尿病患者无效。

# 【临床应用】

1. 用于胰岛功能尚未完全丧失且经饮食治疗和体育锻炼不能很好控制血糖的轻、中度2型糖尿病患者。
2. 用于肥胖的2型糖尿病患者应用双胍类药物治疗后血糖控制仍不满意或因胃肠道反应不能耐受者。
3. 胰岛素不敏感者可试加用磺酰脲类药物。

# 【不良反应】

1. 胃肠道反应
2. 低血糖反应
3. 过敏反应
4. 其他

# 【药物相互作用】

1. 可与保泰松、水杨酸钠、吲哚美辛、青霉素、双香豆素等发生竞争，使游离药物浓度升高而诱发低血糖反应。

2. 氯丙嗪、糖皮质激素、噻嗪类利尿药、口服避孕药等可降低磺酰脲类药物的降血糖作用。

# 【用法与注意事项】

1. 一般中年的轻、中度糖尿病患者宜选用甲苯磺丁脲或格列本脲。
2. 老年轻、中度糖尿病患者宜选用格列吡嗪或格列喹酮。
3. 格列齐特最适用于糖尿病伴有心、脑血管并发症的老年人。
4. 对继发性失效者可加用双胍类或  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂等联合治疗，但大多数患者最终需用胰岛素治疗。

# 【用法与注意事项】

1. 1型及2型糖尿病有酮症倾向者、2型糖尿病合并严重慢性并发症或伴肝肾功能不全者、哺乳期糖尿病患者不适合应用磺酰脲类药物。
2. 2型糖尿病合并严重感染、酮症酸中毒、高渗性昏迷等，大手术或合并妊娠时应暂停磺酰脲类，改为胰岛素治疗。



## 2. 双胍类

➤ 二甲双胍

➤ 苯乙双胍

## 【药效学】

1. 明显降低糖尿病患者的血糖，对正常人血糖没有明显影响。
2. 降低高血脂患者的低密度脂蛋白、极低密度脂蛋白、三酰甘油和胆固醇。

## 【临床应用】

1. 主要用于单用饮食控制无效的轻、中度2型糖尿病患者，尤其是有胰岛素抵抗的肥胖患者。
2. 磺酰脲类治疗效果不理想时，可加用双胍类。
3. 胰岛素治疗1型糖尿病时加用双胍类有助于稳定血糖，减少胰岛素用量。

## 【不良反应】

1. 常见的不良反应有食欲缺乏、恶心、呕吐、腹泻、口中有金属味等。
2. 还可引起巨幼细胞贫血；苯乙双胍易引起乳酸性酸中毒。

## 【药物相互作用】

1. 与胰岛素、磺酰脲类、乙醇合用会增强二甲双胍的降血糖作用。
2. 与华法林等抗凝血药合用，二甲双胍可增强抗凝血药的作用。

# 【用法与注意事项】

## （一）用法

### 临床常用二甲双胍

口服给药，成人开始一次250mg，每日2~3次，餐前或餐后服，以后根据尿糖或血糖情况逐渐调整，一般每日1000~1500mg，最大剂量每日不超过2000mg。

## （二）注意事项

有酮症酸中毒、高渗性昏迷、乳酸性酸中毒、严重缺氧、心衰、严重肝病和肾病、妊娠和哺乳期者禁用。

### 3. 胰岛素增敏剂

#### 噻唑烷酮类化合物

- 罗格列酮
- 吡格列酮
- 曲格列酮
- 环格列酮
- 恩格列酮



## 【药效学】

1. 改善胰岛素抵抗，降低血糖
2. 纠正脂质代谢紊乱
3. 防治2型糖尿病血管并发症
4. 改善胰岛B细胞功能

## 【临床应用】

主要用于治疗其他降血糖药疗效不佳的2型糖尿病，尤其适用于有胰岛素抵抗者。

## 【不良反应】

1. 主要有嗜睡、贫血、水肿、肌肉和骨骼痛、头痛、消化道症状等。
2. 曲格列酮有明显的肝毒性。
3. 罗格列酮可增加心血管疾病的发生风险。

## 【药物相互作用】

1. 与胰岛素或者其他口服降血糖药联合应用时，会有发生低血糖的风险。
2. 与口服避孕药合用，可降低避孕药的疗效。

# 【用法与注意事项】

## （一）用法

### 1. 罗格列酮

可于空腹或进餐时服用，起始用量为4mg/d，每日1次，经12周的治疗后，若空腹血糖控制仍不理想，可加量至8mg/d，每日1次或分2次服用。

### 2. 吡格列酮

服药与进食无关，用量为15~30mg/d，每日1次，病情严重的可增加至45mg/d，但最大不宜超过45mg/d。单用吡格列酮疗效不满意时，可用该品15~30mg与磺酰脲类、二甲双胍或胰岛素合用，根据血糖变化，调节各药剂量。

## (二) 注意事项

妊娠、哺乳期妇女、心力衰竭或有心力衰竭病史的患者、严重酮症、1型糖尿病患者、严重肝肾功能障碍的患者、严重的感染症的患者禁用该类药物。

## 4. $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂

- 阿卡波糖
- 伏格列波糖
- 米格列醇

## 【药效学】

1. 竞争性抑制位于小肠的各种  $\alpha$ -葡萄糖苷酶，使淀粉类、麦芽糖、蔗糖分解为葡萄糖的速度减慢，从而减缓肠道内葡萄糖的吸收，降低餐后高血糖。
2. 不刺激胰岛素分泌，但可降低餐后胰岛素水平。



## 【临床应用】

主要用于通过饮食和运动治疗控制不佳、单用二甲双胍或磺酰脲类药物控制不佳、单用胰岛素控制不佳的轻、中度2型糖尿病患者。

## 【不良反应】

1. 主要表现为胃肠道症状，如腹胀、暖气、腹泻、胃肠痉挛性疼痛、便秘等。
2. 偶见乏力、头痛、眩晕、皮肤瘙痒或皮疹等。

## 【药物相互作用】

不宜与抗酸药、考来烯胺、肠道吸附剂和助消化的酶制剂（如淀粉酶、胰酶等）合用，会降低本品的降血糖作用。

# 【用法与注意事项】

## （一）用法

阿卡波糖口服给药，每日3次，  
每次50~100mg，需在饭前或进食时  
服用。

## （二）注意事项

1. 有肠道炎症、慢性肠道疾病伴吸收或消化不良者，部分肠梗阻或有肠梗阻倾向者，结肠溃疡者，可因肠道充气而加重病情者（如疝气等），禁用本药。
2. 有肝功能异常者，严重造血系统功能障碍者，感染发热者，孕妇、哺乳期妇女，18岁以下儿童，恶性肿瘤患者均不宜应用本药。
3. 肾功能损害者，血肌酐超过 $176.8\mu\text{mol/L}$ 时不用本药。

## 5. 餐时血糖调节剂

- 瑞格列奈
- 那格列奈

## 【药效学】

本类药物可刺激胰岛分泌胰岛素，促进糖尿病患者胰岛素生理性分泌曲线的恢复，有效地降低餐后高血糖。

## 【临床应用】

主要用于饮食控制、降低体重及运动锻炼不能有效控制的轻、中度2型糖尿病患者，尤其适用于以餐后血糖升高为主的2型糖尿病患者。



## 【不良反应】

主要有低血糖反应，腹痛、腹泻、恶心、呕吐和便秘等胃肠道反应，皮肤瘙痒、发红、荨麻疹等过敏反应。

# 【药物相互作用】

1. 单胺氧化酶抑制剂、非选择性 $\beta$ 受体阻断药、血管紧张素转换酶抑制剂、非甾体类抗炎药、水杨酸盐、乙醇以及促合成代谢的激素等与格列奈类合用，可增强其降血糖作用。

2. 口服避孕药、噻嗪类药物、皮质激素、甲状腺激素和拟交感神经药等与格列奈类合用，可减弱其降血糖作用。

# 【用法与注意事项】

## 1. 瑞格列奈

应在餐前服用，通常在餐前15min内服用本药，剂量根据血糖值因人而异，推荐起始剂量为每次0.5mg，每日3次，以后可根据血糖值每周或每两周作调整。最大的单次剂量为4mg，最大日剂量不应超过16mg。

妊娠或哺乳期妇女、12岁以下儿童、严重肝肾功能不全的患者禁用本药。

# 【用法与注意事项】

## 2. 那格列奈

在餐前10min内服用，每次90mg，每日3次，以后根据病情需要逐渐增加至每次120mg。

对本品过敏者、妊娠期妇女、重症感染、手术前后和严重外伤患者、糖尿病性昏迷和1型糖尿病患者禁用。严重肝肾功能不全者、缺血性心脏病患者、老年人和儿童慎用。



## 第二节 抗骨质疏松药

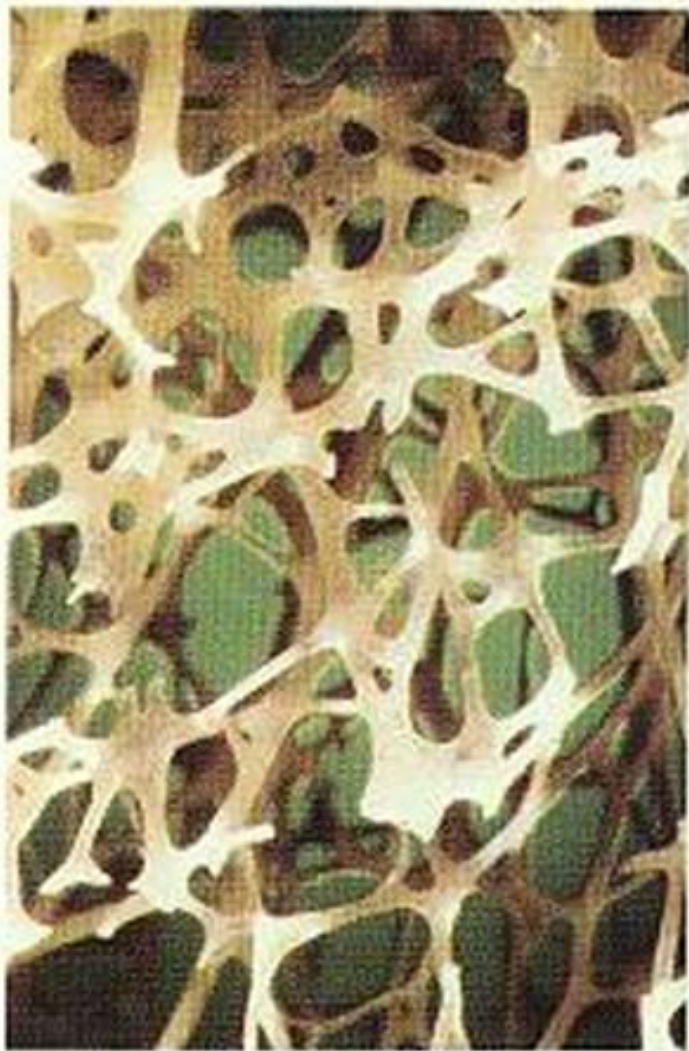
# 一、概述

## （一）定义和分类

### 1. 定义

骨质疏松症（osteoporosis, OP）是一种以骨量减少，骨组织微结构损坏，导致骨脆性增加，易发生骨折为特征的全身性疾病。





正常骨



骨质疏松骨

## 2. 分类

### ✓ 原发性骨质疏松症

绝经后骨质疏松症（1型）

老年性骨质疏松症（2型）

特发性骨质疏松症（包括青少年型）

### ✓ 继发性骨质疏松症



## (二) 病因及机制

1. 性激素分泌减少
2. 代谢改变
3. 营养因素
4. 运动减少
5. 遗传因素
6. 骨微环境中的细胞因子

### （三）临床表现

- ❖ 疼痛
- ❖ 脊柱变形
- ❖ 发生脆性骨折



## （四）治疗措施

- ★ 药物治疗
- ★ 营养治疗
- ★ 运动治疗
- ★ 物理治疗
- ★ 手术治疗

## 二、常用抗骨质疏松药物

按其作用方式分为三类：

1. 骨吸收抑制剂：双膦酸盐、降钙素、雌激素  
及其替代药物
2. 骨形成促进剂：氟化物、合成类固醇激素、  
甲状旁腺激素
3. 骨矿化物：钙剂、维生素D

# （一）骨吸收抑制剂

## 1. 双膦酸盐类（diphosphonate）

第1代：依替膦酸二钠和氯屈膦酸二钠

第2代：替鲁膦酸钠和帕米膦酸二钠

第3代：阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠、唑来膦酸

# 阿仑膦酸钠 (alendronate sodium)

## 【药效学】

本品是骨代谢调节剂。能抑制破骨细胞介导的骨吸收作用，降低骨转换。

其特点是有较强的抑制骨吸收及增加骨量的作用，降低骨折发生率。

## 【临床应用】

1. 绝经后妇女的骨质疏松症
2. 糖皮质激素诱发的骨质疏松症
3. Paget病
4. 恶性高钙血症

## 【不良反应】

主要有腹痛、腹泻、恶心、便秘、消化不良等胃肠道刺激症状。



# 【药物相互作用】

1. 与非甾体抗炎镇痛药合用，可增加上消化道不良反应。
2. 抗酸药和导泻剂因常含钙或其他金属离子如镁、铁等而会影响本药吸收。
3. 与橘子汁和咖啡同时服用会显著影响本品的吸收。
4. 与氨基糖苷类合用会诱发低钙血症。

# 【用法与注意事项】

## （一）用法

1. 骨质疏松症 口服10mg/d。
2. Paget病 口服40~80mg/d，3~6个月。
3. 恶性高钙血症 单剂量静脉注射本药（ $\geq 5\text{mg}$ ）能有效地将高血 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度恢复到正常值。

## (二) 注意事项

1. 每日早餐前至少30min用200ml温开水送服，用药后至少30min方可进食及再服用其他药物。
2. 服药后即卧床有可能引起食管刺激或溃疡性食管炎。
3. 胃肠道功能紊乱、胃炎、食管不适、十二指肠炎、溃疡病、婴幼儿、青少年及轻中度肾功能异常者慎用。

## 2. 降钙素 (calcitonin)

➤ 鲑鱼降钙素

➤ 鳗鱼降钙素

## 【药效学】

1. 降钙素是一种破骨细胞的强烈抑制剂，通过受体不仅作用于破骨细胞，还可作用于脑组织。
2. 降钙素治疗的短期作用主要表现在可迅速抑制破骨细胞的活性，减少破骨细胞的增殖及其数量，从而抑制骨吸收，阻止骨量丢失并增加骨量；长期作用可降低骨转换。
3. 降钙素可抑制骨盐溶解，阻止钙由骨释出，由于骨骼对钙的摄取仍在进行，因而可降低血钙。
4. 降钙素还可激活阿片类受体，抑制疼痛介质及增加 $\beta$ 内啡肽的释放，阻断疼痛感觉的传导和对下丘脑的直接作用。

# 【临床应用】

1. 绝经后妇女的骨质疏松症：特别是对于不愿意或不能接受雌激素治疗，骨痛明显的患者，常选用此类药物。

2. Paget病

3. 高钙血症

4. 痛性骨病

## 【不良反应】

常见的不良反应有恶心、呕吐、面部潮红、手部麻刺感。

# 【用法与注意事项】

## （一）用法

### 1. 骨质疏松症

鲑鱼降钙素：皮下或肌肉注射，每日1次，根据疾病的严重程度，每次50~100IU或隔日100IU。

鳗鱼降钙素：肌肉注射，每次10IU，每周2次。



## 2. 高钙血症

鲑鱼降钙素：皮下或肌肉注射，每日5~10IU/kg，1次或分2次皮下或肌肉注射。

鳗鱼降钙素：肌肉注射，每次40IU，每日2次。

## 3. Paget病

鲑鱼降钙素：皮下或肌肉注射，每日或隔日100IU。

鳗鱼降钙素：肌肉注射，每次40IU，每日1次。

## (二) 注意事项

1. 临床使用前必须进行皮肤试验。
2. 长期卧床治疗的患者，每日需检查血液生化指标和肾功能。
3. 治疗过程中如出现耳鸣、眩晕、哮喘等应停药。
4. Paget病及有骨折史的慢性疾病患者，应根据血清碱性磷酸酶及尿羟脯氨酸排出量决定停药或继续治疗。
5. 长期使用降钙素会引起低钙血症和继发性甲状旁腺机能亢进，用药时应每日摄入 $\text{Ca}^{2+}$  1000~1500mg和维生素D 400~800IU。

### 3. 雌、孕激素及其替代药物

#### (1) 雌、孕激素制剂：

- 尼尔雌醇
- 替勃龙
- 复合雌醇

# 尼尔雌醇 (nilestriol)

## 【药效学】

1. 雌激素能促进降钙素的分泌，抑制骨细胞对甲状旁腺激素的反应性。
2. 刺激成骨细胞产生骨基质，从而促进骨形成而抑制骨吸收。
3. 促进钙在肠道的吸收和肾小管上皮细胞的重吸收，起到恢复骨代谢平衡，防止骨量丢失，减少骨折危险性的作用。

## 【临床应用】

1. 防治绝经后妇女骨质疏松症
2. 改善由于雌激素缺乏引起的  
绝经期或更年期综合征

## 【不良反应】

1. 主要表现为恶心、呕吐、腹胀、头痛、头晕、突破性出血、乳房胀痛、白带增多、高血压等，偶有肝功能损害。
2. 若长期使用雌激素还有增加乳腺癌、子宫内膜癌、深静脉血栓和肺栓塞的危险性。

# 【药物相互作用】

1. 与抗凝药或三环类抗抑郁药合用可降低抗凝或抗抑郁作用。
2. 与卡马西平、苯妥英钠、苯巴比妥、扑米酮等合用，可降低雌激素的作用。
3. 与抗高血压药合用可减低降压效果。

# 【用法与注意事项】

## （一）用法

口服，1次5mg，每月1次。症状改善后维持量为每次1~2mg，每月2次，3个月为一个疗程。每2个月给予孕激素10日以抑制雌激素的内膜增生作用。



## （二）注意事项

雌激素替代疗法禁用于：

- ① 雌、孕激素依赖性肿瘤；
- ② 严重肝肾疾病；
- ③ 红斑狼疮、血卟啉病；
- ④ 原因不明的阴道出血；
- ⑤ 近期内或正患血栓栓塞性疾病。

以下患者应慎用：

子宫内膜异位症、子宫肌瘤；严重高血压、糖尿病；  
癫痫；严重乳腺纤维腺瘤史、乳腺癌家族史、血栓形成倾向者。

## (2) 选择性雌激素受体调节剂:

- 雷洛昔芬
- 他莫昔芬
- 屈洛昔芬

# 雷洛昔芬 (raloxifene)

## 【药效学】

1. 对骨骼和心血管系统显示出雌激素的激动作用。
2. 对乳房和子宫则呈现雌激素拮抗作用。

## 【临床应用】

绝经后妇女的骨质疏松症

## 【不良反应】

可出现面部潮红、小腿痉挛、外周水肿和静脉血栓栓塞等，偶有致畸作用。

# 【药物相互作用】

1. 雷洛昔芬与华法林或其他香豆素类衍生物合用时，能轻度减少凝血酶原时间。
2. 消胆胺可减少本品吸收60%，两者并用须间隔2h以上。

# 【用法与注意事项】

## （一）用法

口服，每次60mg，每日1次，可以在一天中的任何时候服用且不受进餐的限制。

## （二）注意事项

绝经前妇女、儿童、有静脉血栓史的妇女、肝肾严重损伤、原因不明的子宫出血、子宫内膜增生者禁用。

## 4. 依普利酮 (ipriflavone)

### 【药效学】

1. 促进成骨细胞的增殖，促进骨胶原合成和骨基质的矿化，增加骨量。
2. 减少破骨细胞前体细胞的增殖和分化，抑制成熟破骨细胞活性，降低骨吸收。
3. 通过雌激素样作用增加降钙素的分泌，间接产生抗骨吸收作用，但无雌激素对生殖系统的影响。

# 【临床应用】

1. 绝经后妇女和老年骨质疏松症
2. 对青年人长期使用糖皮质激素引起的骨质疏松也有一定疗效
3. 原发性甲状旁腺功能亢进症
4. Paget病



## 【不良反应】

主要表现为消化系统的症状，如恶心、呕吐、食欲不振、胃部不适、烧心、腹痛、腹部胀满、腹泻等。

## 【药物相互作用】

与雌激素合用时可增强雌激素的作用；与茶碱合用时，可使茶碱的血药浓度上升；与香豆素类抗凝剂合用时，可增强香豆素类抗凝剂的作用。

# 【用法与注意事项】

## （一）用法

饭后口服，1次200mg，1日3次。

## （二）注意事项

重度食管炎、胃炎、十二指肠炎、溃疡病、胃肠功能紊乱、中重度肝肾功能不全患者慎用。儿童、青少年不宜服用。服药期间需补钙。

## （二）骨形成促进剂

### 1. 氟化物 (fluoride)

# 特乐定 (tridin)

## 【药效学】

1. 作用于成骨细胞，可刺激成骨细胞分裂和运动，促进骨形成。
2. 提供骨骼矿化作用所需的钙盐，增加骨量，能有效地提高骨密度，降低骨折发生率。

## 【临床应用】

主要用于骨质疏松症的预防和治疗，  
尤其适用于低骨量的骨质疏松症患者。

## 【不良反应】

长期应用后偶尔出现关节的疼痛，  
特别是下肢关节。

# 【用法与注意事项】

## （一）用法

口服，1次1片，每日3次，于进餐时服用，疗程可持续1年以上。

## （二）注意事项

儿童、发育期间、妊娠期间、哺乳期间、骨软化、严重肾衰、高血钙及高尿钙患者禁用特乐定。

## 2. 甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH)

重组人甲状旁腺激素 (recombinant human parathyroid hormone, rhPTH) (1-34)

## 【药效学】

促进体内成骨细胞增殖和分化，抑制成骨细胞凋亡，对成骨细胞的刺激活性高于破骨细胞，可以刺激骨小梁和皮层骨表面新骨的形成，还可以增加骨量，增加骨形成和重吸收的标记物，使骨的力学强度增强。



## 【临床应用】

国外已批准用于治疗男性和女性严重骨质疏松症。国内即将上市。

## 【不良反应】

部分患者可能有腿部痉挛、恶心、头痛、直立性低血压、血清和尿钙的短暂升高、血清尿酸升高等。

# 【用法与注意事项】

## （一）用法

皮下注射，注射部位为大腿或腹壁，20 $\mu$ g/d。

治疗时间不宜超过2年。

## （二）注意事项

对于合并Paget病、骨骼疾病放射治疗史、肿瘤骨转移及合并高钙血症的患者，应避免使用rhPTH（1-34）。

### 3. 类固醇激素

- ◆ 苯丙酸诺龙
- ◆ 司坦唑醇
- ◆ 甲睾酮
- ◆ 丙酸睾酮

## 【药效学】

1. 增加骨松质骨量，也能增加骨基质和蛋白质的合成，减少钙、磷排泄，促进骨矿化。

2. 提高性欲，改善更年期情绪抑郁、头痛、乏力等症状。

## 【临床应用】

1. 适用于由于衰老、运动减少、服用糖皮质激素导致的骨质疏松症，尤其对老年男性骨质疏松症具有较好的疗效。
2. 对于雄激素缺乏性骨质疏松，用雄激素治疗，效果较好；对于原发性骨质疏松，选择同化激素治疗，效果更佳。

## 【不良反应】

主要有女性男性化、肝损害、恶心、呕吐、消化不良、腹泻、水钠潴留、皮疹、颜面潮红等。

## 【药物相互作用】

1. 同钙剂和维生素D合用可提高治疗效果；也可与降钙素和双膦酸盐合用。
2. 苯丙酸诺龙可增强抗凝血药香豆素、华法林等的抗凝作用。
3. 苯丙酸诺龙与皮质激素合用，可使血糖升高。

## 【用法与注意事项】

长期应用此类药物，可产生垂体抑制，睾丸激素分泌抑制，前列腺癌发生的危险性增加，高血压及糖尿病等病情恶化的副作用。故建议在治疗的过程中，采用短期用药或间歇性用药，短期用药的疗程为2.5~4个月，长期用药可达9~15个月。



## 4. 锶盐 (strontium)

### 雷奈酸锶 (strontium ranelate)

1. 具有抑制骨吸收和促进骨形成的双重作用，能显著提高骨密度，改善骨的微观结构，降低椎体骨折及非椎体骨折发生的风险。
2. 临床上主要用于治疗绝经后妇女的骨质疏松症。
3. 睡前口服，最好在进食2h之后，每日1次，1次2g。不宜与钙和食物同时服用，以免影响药物吸收。肌酐清除率 $<30\text{ml/min}$ 的重度肾功能损害的患者禁用。
4. 常见的不良反应有恶心、腹泻、头痛、皮炎和湿疹等。

## 5. 四烯甲萘醌 (menatetrenone)

1. 不仅能活化成骨细胞，促进骨形成，而且能抑制破骨细胞的分化，进而抑制破骨细胞的骨质吸收能力，从而抑制骨质疏松。
2. 临床上主要用于治疗绝经后妇女的骨质疏松症。
3. 少数患者用药后有胃部不适、恶心、呕吐、腹泻、腹痛、皮肤瘙痒、头痛、水肿和转氨酶暂时性轻度升高等。
4. 口服给药，每次15mg，每日3次，空腹服用吸收较差，必须饭后服用。

## (三) 骨矿化物

### 1. 钙剂

(1) 氯化钙：口服，每日400~800mg，饭后服。

(2) 碳酸钙：口服，每次500~1000mg，每日2~3次，饭后服用。

(3) 葡萄糖酸钙：口服，每次500~2000mg，每日3次。

(4) 乳酸钙：口服，每次500~1000mg，每日2~3次。

(5) 门冬氨酸钙：口服，每次200~400mg，每日3次。

## 2. 维生素D

骨化三醇 (calcitriol)

## 【药效学】

1. 作用于肠黏膜细胞，促进肠钙的主动吸收，增加血钙浓度，促进骨矿化，加速骨形成。
2. 作用于成骨细胞，促进成骨细胞的增殖和分化，促进骨基质形成，增加骨矿化，从而促进骨形成。
3. 作用于肌细胞，提高神经肌肉协调性，增强肌力，降低老年人跌倒的倾向，降低髌部等部位骨折的发生率。

## 【临床应用】

1. 绝经后及老年性骨质疏松症。
2. 慢性肾衰竭患者的肾性骨营养不良，特别是需要长期血液透析的患者。
3. 用于手术后、自发性及假性甲状旁腺功能减退、维生素D依赖性佝偻病、血磷酸盐缺乏抗维生素D性佝偻病。

## 【不良反应】

较少发生，如用药不当，可引起高血钙、食欲不振、呕吐、腹泻，继之软组织异常、多尿、蛋白尿或钙中毒等。



## 【药物相互作用】

1. 与噻嗪类利尿药合用，可增加高钙血症的危险性。
2. 与洋地黄类药物合用，易诱发心律失常。
3. 与巴比妥类药物合用，能加速骨化三醇在肝的代谢，需增加剂量以保证疗效。
4. 同时服用含镁的制剂（例如抗酸剂），可引起高镁血症。



## 【用法与注意事项】

口服，每次0.25 $\mu$ g，每日1~2次，治疗的同时注意钙的适量摄入。

禁用于高血钙的患者或维生素D中毒者。

# 阿法骨化醇 (alfacalcidol)

## 【药效学】

1. 促进肠道吸收钙，使血钙升高，促进骨形成。
2. 增加老年人肌肉力量和平衡能力，降低跌倒的危险，进而降低骨折发生率。

# 【临床应用】

1. 治疗骨质疏松症
2. 改善慢性肾功能衰竭、甲状旁腺功能减退症、抗维生素D性佝偻病、软骨病等所致的维生素D代谢异常的各种症状（如低血钙、手足搐搦、骨痛、骨病变等）

## 【不良反应】

主要为消化系统症状，如食欲不振、恶心、暖气、腹泻、便秘、消化不良等。尚有头痛、失眠、精神恍惚等精神神经系统症状，以及肝功能障碍和肾功能减退等。

## 【药物相互作用】

1. 与含镁制剂合用时，可引起高镁血症。
2. 与洋地黄类药物合用，可能出现心律不齐。
3. 与钙制剂（乳酸钙、碳酸钙等）合用，可能出现高钙血症。
4. 与维生素D及其衍生物（骨化三醇等）合用，可能出现高钙血症。

## 【用法与注意事项】

口服，每次0.5~1.0 $\mu$ g，每日1次。

为了预防过量给药，在服用本品期间，应定期测定血钙值，调整服药量以避免导致高钙血症。在发生高钙血症时，应立即停止服用。在血钙值恢复正常后，再开始减量服药。



### 第三节 甲状腺激素和抗 甲状腺药



# 一、甲状腺激素



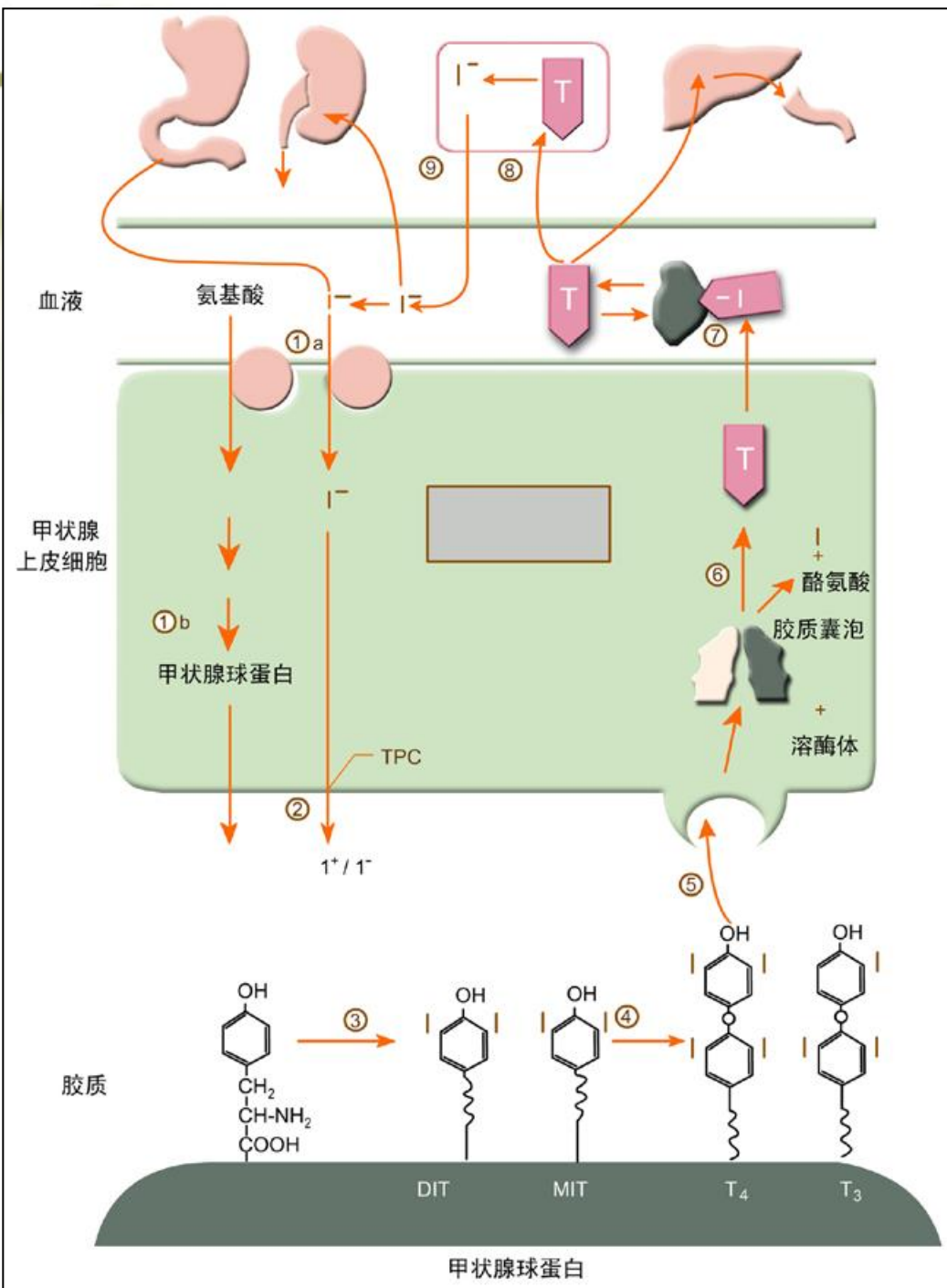


图20-3 甲状腺激素的合成、贮存与分泌

## 【药效学】

1. 维持正常生长发育
2. 促进代谢
3. 提高交感神经系统的敏感性

## 【临床应用】

1. 呆小病
2. 黏液性水肿
3. 单纯性甲状腺肿
4.  $T_3$ 抑制试验
5. 其他

## 【不良反应】

过量应用可引起心悸、手震颤、失眠、多汗、体重减轻等甲状腺功能亢进的症状，重者可出现腹泻、呕吐、发热、心律失常等。对老年人和心脏病患者，可发生心绞痛和心肌梗死，一旦出现上述现象，应立即停用甲状腺激素，并用  $\beta$  受体阻断药对抗。

# 【药物相互作用】

1. 口服避孕药或雌激素类药物可升高血浆甲状腺结合球蛋白浓度，使血浆总 $T_3$ 、 $T_4$ 水平升高。
2. 雄激素可降低血浆甲状腺结合球蛋白浓度，使血浆总 $T_3$ 、 $T_4$ 水平下降。
3. 苯妥英钠、阿司匹林、香豆素类及口服降血糖药等可与 $T_3$ 、 $T_4$ 竞争性结合甲状腺结合球蛋白，丙硫氧嘧啶、糖皮质激素等能抑制 $T_4$ 脱碘生成 $T_3$ 。

# 【用法与注意事项】

## （一）用法

1. 黏液性水肿：开始时口服不超过15~30mg/d，以后逐渐增加至90~180mg/d，分3次服。基础代谢率恢复到正常（成人在-5%左右，儿童应在+5%左右）后，改用维持量（成人一般为60~120mg/d）。

2. 呆小病：剂量随年龄而异，1岁以内8~15mg/d；1~2岁为20~45 mg/d；2岁以上为30~120 mg/d，均分3次服用。

3. 单纯性甲状腺肿：开始每天60mg，渐增至120~180mg/d，疗程一般为3~6个月。

## (二) 注意事项

动脉硬化、心功能不全、糖尿病、高血压患者慎用本类药；对病程长、病情重的甲状腺功能低下或黏液性水肿患者使用本类药应谨慎小心，开始用小剂量，以后缓慢增加至生理替代剂量；伴有腺垂体功能减退症或肾上腺皮质功能不全患者应先服用糖皮质激素，待肾上腺皮质功能恢复正常后再用本类药。



## 二、抗甲状腺药

- 硫脲类
- 碘和碘化物
- 放射性碘
- $\beta$ 受体阻断药



# (一) 硫脲类

## 1. 硫氧嘧啶类:

甲硫氧嘧啶 (methylthiouracil)

丙硫氧嘧啶 (propylthiouracil)

## 2. 咪唑类:

甲巯咪唑 (thiamazole)

卡比马唑 (carbimazole) 。

## 【药效学】

1. 抑制甲状腺激素的生物合成
2. 抑制外周组织的 $T_4$ 转化为 $T_3$
3. 免疫抑制作用

## 【临床应用】

1. 甲亢的内科治疗
2. 甲状腺手术前准备
3. 甲状腺危象的辅助治疗

## 【不良反应】

1. 过敏反应
2. 消化道反应
3. 粒细胞缺乏症
4. 甲状腺肿及甲状腺功能减退

# 【药物相互作用】

1. 与口服抗凝药合用可使后者疗效增加。
2. 锂盐、磺胺类、对氨水杨酸、保泰松、巴比妥类、酚妥拉明、磺酰脲类、维生素B<sub>12</sub>等药物都能不同程度地抑制甲状腺功能，如与硫脲类合用，可能增加抗甲状腺效应。
3. 高碘食物或药物的摄入可使甲亢病情加重，使抗甲状腺药需要量增加或起效时间延长，故在服用该类药物时应避免服用碘剂。

# 【用法与注意事项】

## （一）用法

### 1. 甲亢的内科治疗

丙硫氧嘧啶或甲硫氧嘧啶300~600mg/d，甲巯咪唑或卡比马唑30mg/d，分3~4次服用。1~3个月后，症状明显缓解，基础代谢率下降即可减量，每2~4周减量1次，丙硫氧嘧啶或甲硫氧嘧啶每次减50~100mg，甲巯咪唑或卡比马唑每次减5~10mg，待症状完全消除，基础代谢率恢复正常时改为维持量，丙硫氧嘧啶或甲硫氧嘧啶50~100mg/d，甲巯咪唑或卡比马唑5~10mg /d，疗程1~2年。

### 2. 术前准备

丙硫氧嘧啶或甲硫氧嘧啶300~600mg/d，连续服用至甲状腺功能恢复正常，术前两周加服大剂量碘剂。

### 3. 甲状腺危象

丙硫氧嘧啶或甲硫氧嘧啶首次剂量600mg，甲巯咪唑或卡比马唑首次剂量60mg，口服或胃管内注入。继而用丙硫氧嘧啶或甲硫氧嘧啶200mg，甲巯咪唑或卡比马唑20mg，每日3次，口服，待症状减轻后改用一般治疗量。

### （二）注意事项

因该类药物易进入乳汁和通过胎盘，妊娠时慎用或不用，哺乳期妇女禁用；结节性甲状腺肿合并甲亢及甲状腺癌患者禁用。

## (二) 碘和碘化物

- ✓ 复方碘溶液
- ✓ 碘化钾
- ✓ 碘化钠



## 【药效学】

1. 小剂量碘剂促进甲状腺激素的合成
2. 大剂量碘剂产生抗甲状腺作用

## 【临床应用】

1. 防治单纯性甲状腺肿
2. 甲亢的手术前准备
3. 甲状腺危象的治疗

## 【不良反应】

1. 急性过敏反应
2. 慢性碘中毒
3. 诱发甲状腺功能紊乱

# 【用法与注意事项】

## （一）用法

### 1. 防治单纯性甲状腺肿

缺碘地区在食盐中按 $1/10^5 \sim 1/10^4$ 的比例加入碘化钾或碘化钠，可有效预防单纯性甲状腺肿的发生。预防剂量应视缺碘情况决定，一般每日用 $100\mu\text{g}$ 即可。早期患者用碘化钾（ $10\text{mg}/\text{d}$ ）或复方碘溶液（ $0.1 \sim 0.5\text{ml}/\text{d}$ ）疗效好，晚期病例疗效差。

## 2. 甲亢的手术前准备

复方碘溶液，3~10滴/次，每天3次，用水稀释后口服，约服2周。

## 3. 甲状腺危象的治疗

可将碘化物加到10%葡萄糖溶液中静脉滴注；也可服用复方碘溶液，首次服2~4ml，以后每4h服用1~2ml，可迅速改善症状，在2周内逐渐停药。

## （二）注意事项

1. 在不缺碘地区给甲状腺功能正常的人和非毒性结节性甲状腺肿患者应用碘化物后可能诱发甲亢。
2. 在缺碘地区用碘化物治疗单纯性甲状腺肿患者，也可能诱发甲亢。
3. 应用抗甲状腺药治疗的甲亢患者在甲状腺功能恢复正常后数月，投用少量碘化物有时也可引起甲亢复发。
4. 碘化物也可诱发甲状腺功能减退和甲状腺肿大。
5. 慢性阻塞性肺疾病患者应用大剂量碘剂治疗时可发生伴有或不伴有甲状腺功能减退的甲状腺肿，以女性更多见，原有慢性淋巴细胞性甲状腺炎或其他甲状腺炎患者更易发生这种病例。

## (三) 放射性碘

### 【药效学】

1.  $^{131}\text{I}$ 被甲状腺摄取后可产生 $\beta$ 射线， $\beta$ 射线主要破坏甲状腺实质，很少损伤周围其他组织，能使腺泡上皮破坏，减少TH分泌，可起到类似手术切除部分甲状腺的作用。
2.  $^{131}\text{I}$ 也可使甲状腺内淋巴细胞产生抗体减少，从而发挥治疗甲亢的作用。

# 【临床应用】

1. 甲亢的治疗
2. 甲状腺功能的检查



## 【不良反应】

1. 甲状腺功能低下
2. 放射性甲状腺炎
3. 影响遗传

# 【用法与注意事项】

## （一）用法

### 1. 甲亢的治疗

$^{131}\text{I}$ 的剂量主要根据最高摄碘率、有效  $t_{1/2}$  和甲状腺重量三个参数来计算。但个体对射线作用的敏感性有差异，故剂量不易准确掌握，相当数量的患者需作第二或第三次治疗，但每次治疗后至少观察半年才可以考虑下一次治疗。一般用药后1个月见效，3~4个月后甲状腺功能恢复正常。

## 2. 甲状腺功能的检查

检查前两周停用一切可能影响碘摄取和利用的药物和食物，检查当日空腹服小剂量 $^{131}\text{I}$ ，服药后1h、3h及24h（或2h、4h、24h）分别测定甲状腺的放射性，计算摄碘率。甲状腺功能亢进时，3h摄碘率超过30%~50%，24h超过45%~50%，摄碘高峰前移。甲状腺功能低下时，摄碘率最高不超过15%，高峰在24h以后。

## (二) 注意事项

年龄小于20岁的患者、妊娠或哺乳的妇女、严重肝肾功能不全、白细胞减少及重度甲亢患者不宜用 $^{131}\text{I}$ 治疗。此外，甲状腺危象、重症浸润性突眼症及甲状腺不能摄碘者禁用 $^{131}\text{I}$ 。

## （四） $\beta$ 受体阻断药

- 普萘洛尔
- 美托洛尔
- 阿替洛尔

## $\beta$ 受体阻断药主要用于：

1. 甲亢的辅助治疗：普萘洛尔每次10mg，口服，每日3次，待甲亢症状消失后，可逐渐减量，直至停药。
2. 甲状腺危象的辅助治疗：普萘洛尔30~50mg，每6~8h口服1次，或1mg稀释后缓慢静脉注射，视需要可间歇给3~5次，同时监测心率及血压。
3. 甲亢术前准备：普萘洛尔每次40~60mg，每6h口服1次。一般在4~6d后心率即可接近正常，甲亢症状得到控制后，可以进行手术。术前1~2h再服1次，手术后仍需继续用药数天，以后根据病情逐渐减量，如病情稳定，可在一周后停药。