

实用

SHIYONG XUEYE JIBING
ZHILIAOXUE

血液疾病治疗学

杨晓凤 张素芬 张清媛 主编



军事医学科学出版社

实用血液疾病治疗学

主 编 杨晓凤 张素芬 张清媛
副主编 蒋复高 于 雁 孙文洲 张士发 张晓东
王海林 秦兰香 周 凡 刘彦琴
编 委 (按姓氏笔画排列)

于 明	于 雁	马瑛桓	王 迪	王 静
王红梅	王海林	车兆畅	付全威	左 巍
白 颖	刘 卫	刘亚滨	刘彦琴	刘静如
吕 欣	吕乃武	孙文洲	朴 瑛	吴 蕊
吴天勤	宋丽新	张 明	张士发	张轶斌
张晓东	张素芬	张清媛	李 萍	李汉冲
李成浩	李鉴峰	杨增健	杨 力	杨晓凤
陈宪英	周 凡	周 蕾	金 涛	赵 昕
展德廷	徐海萍	秦兰香	郭 阳	高继勇
曹 宁	蒋复高	虞 菲	熊 英	

军事医学科学出版社
· 北 京 ·

内 容 提 要

本书着重于介绍常见血液病的各种治疗,在药物治疗方面包括了药物的药理作用、应用剂量及方法。除常见血液病外,本书还涉及有关其他系统血液学改变的治疗方法,如血液病患者腹痛的治疗、有关消化系统、内分泌系统、肾脏疾病、妇产科等的血液学异常的治疗。本书尚有较多篇幅阐述血液病皮肤表现的诊断与治疗。本书适合血液科医师和从事其他专业的临床医师阅读。

图书在版编目(CIP)数据

实用血液疾病治疗学/杨晓凤,张素芬,张清媛主编.

—北京:军事医学科学出版社,2007.12

ISBN 978-7-80121-990-9

I. 实… II. ①杨…②张…③张… III. 血液病-治疗学

IV. R552.05

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 138556 号

出 版:军事医学科学出版社

地 址:北京市海淀区太平路 27 号

邮 编:100850

联系电话:发行部:(010)63801284

63800294

编辑部:(010)66884418,86702315,86702759,86703183,86702802

传 真:(010)63801284

网 址:<http://www.mmssp.cn>

印 装:北京市顺义兴华印刷厂

发 行:新华书店

开 本:889mm×1194mm 1/16

印 张:26

字 数:988 千字

版 次:2008 年 9 月第 1 版

印 次:2008 年 9 月第 1 次

定 价:52.00 元

本社图书凡缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换

前 言

血液病学是近年来医学领域中发展迅速的学科之一,又是医学科学的重要组成部分,涉及范围非常广泛。血液病学的显著特点是基础医学与临床医学联系紧密,随着基础医学研究不断深入和进展,在血液系统疾病治疗学的理论和临床方面有了璀璨的前景,呈现出可喜的学术研究局面。

参加本书编写的人员大多数是长期从事血液病临床工作的医务人员,还有一部分是其他专业的临床医师,他们对血液学专业技术具有较丰富的经验和体会。但由于参编人员的理论水平、临床经验有所不同,所编撰的各章节由多人分头执笔,难免协调不够,在内容上有重叠之处,加之我们的水平和经验有限,肯定存在缺点和不足,恳请同道批评和谅解。

编 者

2008 年 1 月

目 录

第一篇 红细胞疾病

第一章 铁代谢障碍所致红细胞疾病	(1)	第三节 嘧啶-5'-核苷酸酶缺乏症	(37)
第一节 缺铁性贫血	(1)	第六章 地中海贫血	(38)
第二节 铁粒幼细胞性贫血	(5)	第七章 自身免疫性溶血性贫血	(44)
第三节 运铁蛋白缺乏症	(14)	第一节 温抗体型自身免疫性溶血性贫血	(44)
第四节 血色病	(14)	第二节 冷凝集素综合征	(50)
第五节 原发性肺含铁血黄素沉着症	(15)	第三节 阵发性冷性血红蛋白尿症	(51)
第二章 巨幼细胞贫血	(17)	第四节 Evens 综合征	(52)
第三章 再生障碍性贫血	(19)	第五节 药物性免疫性溶血性贫血	(52)
第四章 红细胞膜异常所致溶血性贫血	(31)	第六节 新生儿同种免疫性溶血性贫血	(54)
第一节 遗传性球形红细胞增多症	(31)	第八章 阵发性睡眠性血红蛋白尿症	(59)
第二节 遗传性椭圆形红细胞增多症	(32)	第九章 高铁血红蛋白血症	(62)
第三节 遗传性口形红细胞增多症	(33)	第十章 红细胞增多症	(63)
第五章 红细胞酶缺乏所致红细胞疾病	(34)	第一节 相对性红细胞增多症	(63)
第一节 丙酮酸激酶缺乏症	(34)	第二节 继发性红细胞增多症	(63)
第二节 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症	(35)	第三节 真性红细胞增多症	(64)

第二篇 白细胞及淋巴系统疾病

第十一章 白细胞减少症及急性粒细胞缺乏症 ..	(70)	第七节 幼淋巴细胞白血病	(120)
第一节 白细胞减少症	(70)	第八节 多毛细胞白血病	(121)
第二节 急性粒细胞缺乏症	(76)	第九节 浆细胞白血病	(123)
第三节 周期性中性粒细胞减少症	(79)	第十节 白血病的免疫治疗	(124)
第四节 纯白细胞再生障碍性贫血	(79)	第十六章 骨髓增生异常综合征	(127)
第十二章 白细胞增多	(80)	第十七章 恶性淋巴瘤	(132)
第一节 中性粒细胞增多症	(80)	第一节 病理学分类	(132)
第二节 嗜酸粒细胞增多	(82)	第二节 临床分期	(133)
第三节 嗜碱粒细胞增多症	(85)	第三节 诊断和鉴别诊断	(133)
第四节 传染性单核细胞增多症	(86)	第四节 治 疗	(135)
第五节 传染性淋巴细胞增多症	(88)	第十八章 其他淋巴结病	(150)
第十三章 脾脏功能亢进	(90)	第一节 大颗粒淋巴细胞白血病	(150)
第十四章 骨髓纤维化	(93)	第二节 假性淋巴瘤	(151)
第十五章 白血病	(97)	第三节 淋巴瘤样肉芽肿病	(152)
第一节 概 述	(97)	第四节 窦性组织细胞增生伴巨大淋巴结病	(153)
第二节 急性髓系白血病	(98)	第五节 坏死增生性淋巴结病	(154)
第三节 急性淋巴细胞白血病	(107)	第六节 Castleman 病	(155)
第四节 慢性粒细胞白血病	(113)	第七节 药物诱发假淋巴瘤反应	(156)
第五节 慢性中性粒细胞白血病	(117)		
第六节 慢性淋巴细胞白血病	(118)		

第十九章 恶性组织细胞病	(158)	第二十六章 浆细胞病	(169)
第二十章 噬血细胞综合征	(160)	第一节 多发性骨髓瘤	(169)
第二十一章 神经鞘磷脂病	(162)	第二节 重链病	(177)
第二十二章 葡萄糖脑苷脂病	(163)	第三节 原发性单克隆丙球蛋白病	(177)
第二十三章 海蓝组织细胞综合征	(164)	第四节 浆细胞瘤	(178)
第二十四章 朗格汉斯组织细胞增生症	(165)	第五节 巨球蛋白血症	(181)
第二十五章 淀粉样变性	(167)	第六节 POEMS 综合征(POEMS Syndrome)	(184)

第三篇 出血与凝血系统疾病

第二十七章 特发性血小板减少性紫癜	(187)	第三节 对自身 DNA 敏感所致的紫癜	(209)
第二十八章 药物及其他血小板减少	(195)	第三十二章 遗传性毛细血管扩张症	(210)
第一节 药物性血小板减少性紫癜	(195)	第三十三章 血小板增多症	(212)
第二节 肝素相关血小板减少性紫癜	(195)	第一节 原发性血小板增多症	(212)
第三节 新生儿同种免疫性血小板减少性紫癜 (NAT)	(196)	第二节 继发性血小板增多症	(214)
第四节 输血后紫癜(PTP)	(196)	第三十四章 遗传性血小板功能异常	(216)
第五节 人类免疫缺陷病毒引起血小板减少性紫癜	(197)	第三十五章 血友病	(220)
第六节 周期性血小板减少症	(197)	第三十六章 遗传性血管性血友病	(225)
第七节 先天性及遗传性血小板减少症	(197)	第三十七章 纤维蛋白原缺乏症	(229)
第八节 获得性纯巨核细胞再生障碍性血小板减少性紫癜	(198)	第三十八章 弥散性血管内凝血	(231)
第九节 妊娠期血小板减少性紫癜	(199)	第三十九章 遗传性凝血因子异常	(247)
第十节 感染性血小板减少性紫癜	(199)	第四十章 获得性凝血因子异常	(251)
第十一节 大量输血引起的血小板减少性紫癜	(199)	第一节 严重肝病所致的获得性凝血因子异常症	(251)
第二十九章 血栓性血小板减少性紫癜	(200)	第二节 获得性依赖维生素 K 凝血因子异常症	(252)
第三十章 过敏性紫癜	(204)	第三节 获得性凝血因子Ⅷ抑制物	(253)
第三十一章 非过敏性紫癜及其他紫癜	(208)	第四节 获得性其他凝血因子抑制物	(254)
第一节 非过敏性紫癜	(208)	第四十一章 遗传性易栓症	(257)
第二节 对自身红细胞敏感所致的紫癜	(208)	第四十二章 血栓病的治疗	(260)
		第四十三章 药物与血栓形成	(270)

第四篇 各系统疾病血液学表现及治疗

第四十四章 消化系统疾病血液学表现的诊断与治疗	(275)	第二节 肾小球源性血尿的诊断及鉴别诊断	(295)
第一节 慢性萎缩性胃炎与贫血	(275)	第三节 紫癜性肾炎的鉴别诊断及治疗	(304)
第二节 消化道出血与贫血	(277)	第四十六章 内分泌疾病血液学改变的诊断及治疗	(308)
第三节 吸收不良综合征与贫血	(278)	第一节 内分泌疾病所致血液学改变	(308)
第四节 慢性肠道炎症与贫血	(278)	第二节 脑垂体前叶功能低下与贫血	(309)
第五节 盲袢综合征与贫血	(279)	第三节 甲状腺疾病与血液学改变	(312)
第六节 胃肠道恶性肿瘤与贫血	(279)	第四节 肾上腺皮质疾病与血液学改变	(317)
第七节 消化系统疾病与白细胞减少症或粒细胞缺乏症	(279)	第五节 甲状旁腺功能亢进所致贫血	(320)
第四十五章 肾脏疾病血液学表现的诊断及治疗	(282)	第六节 嗜铬细胞瘤的血液学改变	(321)
第一节 肾性贫血的诊断及治疗	(282)	第七节 性腺功能失调所致贫血	(324)

第四十七章 核医学在血液系统疾病诊断中的应用	(327)	第十二节 遗传性血管性水肿	(359)
第一节 红细胞寿命测定	(327)	第五十章 血液病与脾脏外科	(361)
第二节 红细胞破坏部位的测定	(327)	第一节 概述	(361)
第三节 脾显像	(328)	第二节 脾切除治疗血液病的适应证及疗效	(361)
第四节 骨髓显像	(328)	第三节 血液病脾切除的术前准备	(372)
第五节 骨显像在血液系统中的应用	(329)	第四节 血液病脾切除术后常见并发症及处理	(372)
第六节 放射免疫测定在血液系统中的应用	(330)	第五十一章 妊娠合并血液系统疾病的诊断及处理	(377)
第四十八章 放射性核素内照射治疗血液性疾病	(334)	第一节 妊娠合并贫血	(377)
第一节 ^{32}P 治疗真性红细胞增多症	(334)	第二节 妊娠与血小板减少症	(379)
第二节 ^{32}P 治疗继发性红细胞增多症	(335)	第三节 妊娠合并弥散性血管内凝血	(380)
第三节 ^{32}P 治疗原发性血小板增多症	(335)	第五十二章 附红细胞体病	(383)
第四节 ^{32}P 治疗慢性白血病	(336)	第五十三章 白细胞形态异常	(385)
第五节 ^{32}P 治疗多发性骨髓瘤	(337)	第一节 Pelger-Huët 白细胞异常	(385)
第四十九章 血液病腹痛的诊断及治疗	(338)	第二节 遗传性中性粒细胞核分叶过多症	(385)
第一节 概述	(338)	第三节 遗传性巨型中性粒细胞增多症	(386)
第二节 卟啉病	(342)	第四节 家族性白细胞空泡症	(386)
第三节 腹型过敏性紫癜	(344)	第五十四章 造血干细胞移植	(387)
第四节 肠系膜上静脉血栓形成	(347)	第五十五章 血液病输血治疗	(393)
第五节 肠系膜上动脉血栓形成	(350)	第一节 红细胞疾病输血治疗	(393)
第六节 回盲肠综合征	(352)	第二节 白细胞疾病输血治疗	(398)
第七节 α -重链病	(353)	第三节 出血性疾病输血治疗	(400)
第八节 消化道恶性淋巴瘤	(354)	第五十六章 血细胞分离机的临床应用	(405)
第九节 原发性脾恶性淋巴瘤	(356)	第一节 外周血造血干细胞单采	(405)
第十节 血液病脾破裂	(357)	第二节 血细胞分离术	(407)
第十一节 脾梗死	(358)	第三节 血浆置换(TPE)	(408)

第一篇 红细胞疾病

第一章 铁代谢障碍所致红细胞疾病

第一节 缺铁性贫血

缺铁性贫血(iron deficiency anemia, IDA)是指人体内用于制造血红蛋白的储存铁缺乏,红细胞生成减少所产生的一种小细胞低色素性贫血,是临床上最常见的一种贫血。世界卫生组织(WHO)调查发现,全世界10%~20%的人口存在缺铁,发展中国家高于发达国家。国内天津、北京、上海、宁夏等地的调查资料表明,儿童、孕妇及育龄期妇女是铁缺乏症和缺铁性贫血的高发人群。

一、病因及发病机制

IDA常见原因有机体摄入不足和铁需要量增加,如婴幼儿、青少年、妊娠及哺乳期妇女,其生理性需铁增加;长期慢性失血引起铁丢失过多;胃肠道手术后及慢性胃肠道疾患所致的铁吸收不良。铁缺乏时,铁与原卟啉结合形成血红素减少,血红蛋白下降,形成低色素性贫血。此外,铁缺乏时含铁酶活力降低,引起组织细胞内线粒体肿胀,严重时可引起中枢神经、循环系统及消化系统功能紊乱。

铁是人体正常生理活动不可缺少的物质,它在血红蛋白代谢中起着重要作用。在正常的生理过程中,在电荷、多种氧化状态、立体化学以及形成各种不同的电子构形的能力方面,铁都起着重要作用。铁在溶液中的正电荷能减弱共价键的结合力,使其更易分离。铁的电荷能使分子易接近而使相互作用更易发生。几种铁的氧化状态有广泛的氧化还原电位,因而使铁复合物在电子传递反应中能更起作用。

(一) 铁的分布

铁在体内分布很广,几乎所有组织都有铁,正常成人含铁总量:男性为50 mg/kg,女性为35 mg/kg。体内铁约70%组成血红蛋白,10%在肌红蛋白,16%~21%以铁蛋白和含铁血黄素形成储存,0.2%存在于参加细胞代谢的血色素酶类中,不到0.2%为血液中运转铁。

(二) 铁的吸收

每日普通饮食中所供给的铁量为15~20 mg,其中

5%~10%被吸收,吸收量为1 mg/d。主要吸收部位在十二指肠和空肠上段,其他肠段吸收很少。铁的吸收有2种方式:一种为血红素铁,来自血红蛋白、肌红蛋白及动物食物的其他血红蛋白。经胃酸和蛋白酶消化,游离出血红素,直接被肠黏膜细胞摄取,在细胞内经血红素加氧酶分解为原卟啉和铁而吸收。血红素铁的吸收一般不受食物成分影响,吸收率高。第二种为非血红素铁,来自铁盐、铁蛋白、含铁血黄素及植物性食物中的高铁化合物。非血红素铁的吸收取决于铁原子的价数。由于可溶性及食物中螯合剂的存在,食物中的铁必须成为可溶性二价铁才易被吸收,胃酸可增加非血红素铁的溶解度;维生素C作为还原剂和螯合剂可促进铁的吸收;动物蛋白质分解后的多数或某些氨基酸都可与铁形成易于溶解的螯合物而利于吸收;柠檬酸盐等也能增加无机铁的可溶性。植物性食物中磷酸盐、植酸盐,茶叶中的鞣酸及咖啡中的一些多酚类化合物等都可以与铁形成难以溶解的盐类抑制非血红素铁的吸收。蛋黄中的磷蛋白和卵黄高磷蛋白和铁结合后可溶性差而不易吸收。因此,铁吸收率因食物种类而异,动物性食物为20%~25%,植物性食物小于5%,人乳50%,牛乳仅10%。非血红素铁的吸收须依赖肠黏膜受体主动的过程。进入黏膜细胞的二价铁,氧化为三价铁,部分与脱铁蛋白的结合形成铁蛋白贮存,另一部分未结合者直接被运送到黏膜下层,穿过细胞进入血液。肠黏膜细胞在调节铁吸收中起重要作用,它可通过黏膜受体数目、胞浆内运铁蛋白浓度及脱铁蛋白的合成来调节铁的吸收。铁的吸收量取决于贮铁量及红细胞的生成速度。

(三) 铁的运转

血浆铁有来自肠道吸收的外源性铁及由巨噬细胞和肝细胞释放的内源性铁,衰老红细胞及无效生成红细胞被巨噬细胞吞噬后释放的铁约80%以上被重新利用。血浆铁须经铜蓝蛋白氧化为高价铁后,与运铁蛋白结合而被输送到骨髓和其他组织中。运铁蛋白是分子量为80 000的糖蛋白,属 β_1 球蛋白,主要由肝脏合成。一分子运铁蛋白有2个结合三价铁位点,所以可结合1个或2个铁离子。正常人运铁蛋白血浆浓度为2.84~

3.41 $\mu\text{mol/L}$,应用间接法测定,即为总铁结合力。正常情况下仅以其总量的 1/3 与铁结合,这部分称血清铁,2/3 未与铁结合的运铁蛋白可称为未饱和的运铁蛋白。

(四) 细胞摄取铁

细胞摄取运铁蛋白的铁须具备特殊的受体,此种受体存在于幼红细胞、网织红细胞、肝细胞上。每个网织红细胞上具有 300 000 个受体,受体可随细胞成熟而丢失。运铁蛋白受体是一种跨膜糖蛋白,可以直接测定骨髓幼红细胞受体表达水平,亦可测定脱落入血浆中的受体浓度,缺铁性贫血时两者都升高。运铁蛋白与受体结合后,通过胞饮方式进入细胞内酸性非溶酶体囊泡,在囊泡内由于酸性 pH,铁被离解,而运铁蛋白和受体重新被送到细胞表面,运铁蛋白被释放而重新被利用,铁则被细胞摄取。进入幼红细胞的铁在线粒体上与原卟啉结合形成血红素,多余的铁以铁蛋白形式贮存于红细胞中。

(五) 铁的贮存

铁主要贮存在肝细胞和单核-巨噬细胞系统的巨噬细胞内。贮存形式有铁蛋白和含铁血黄素 2 种。铁蛋白的分子量为 450 000,是由 24 个多肽亚单位组成一个中空的球形蛋白质,腔内可贮存 4 500 个铁原子。同种铁蛋白是由 2 种亚单位(L 和 H)按不同比例构成,中心型铁蛋白主要含 H 亚单位,是一种酸性铁蛋白。血清铁蛋白主要是碱性铁蛋白,由巨噬细胞释放出来;红细胞内铁蛋白则由酸性和碱性铁蛋白所组成。铁粒幼细胞中铁颗粒即为聚合的铁蛋白。含铁血黄素是变性或部分去蛋白质的铁蛋白聚合形成的不溶性含铁复合物,骨髓中可染铁即分布于骨髓颗粒的含铁血黄素。

(六) 铁的排泄

正常情况下,人体每天铁的排泄不超过 1 mg。主要是随肠黏膜脱落细胞从粪便排出,或随泌尿道上皮细胞从尿中排出。随皮肤细胞或出汗时排泄的铁量极少。哺乳妇女每天从乳汁中约排出 1 mg 铁。在体内铁负荷过重时,铁的排泄量并不会增加太多。缺铁时,铁的排泄量比正常约减少 50%。

二、诊断及鉴别诊断

(一) 临床表现

临床上,根据铁缺乏程度分为三期:铁减少期、缺铁性红细胞生成期和缺铁性贫血期,临床症状出现在缺铁性贫血期。除贫血外,可有神经、精神症状,烦躁、易怒、头晕、目眩、心悸、感觉异常,儿童发育障碍,注意力不集中,部分儿童有异食癖。皮肤、毛发干燥,指甲扁平,不光整,严重者有反甲。口角炎、舌炎,舌乳头萎缩,消化道症状有食欲不振、腹胀、便秘。严重者可出现吞咽困难,肝脾及淋巴结肿大。

(二) 实验室检查

1. 血象 典型者为小细胞低色素性贫血,外周血中成熟红细胞形态大小不一,以小细胞为主,中心苍白区扩大,血红蛋白降低比红细胞数减少更明显。白细胞和血小板正常或血小板轻度增高。

2. 骨髓 幼红细胞增生活跃,以中、晚幼红细胞增生为主。幼红细胞体积偏小,核染色质致密,胞浆少、边缘不整齐。用普鲁士兰染色幼红细胞,IDA 时幼红细胞外铁消失而内铁显著减少或消失,此是反映体内储存铁的金标准。

3. 血清铁蛋白(SF) 正常值为 $100 \pm 60 \mu\text{g/L}$ 。IDA 时 $\text{SF} < 20 \mu\text{g/L}$,是估计骨髓贮存铁的一种敏感方法,准确率高,用于早期缺铁的诊断。

4. 血清铁(SI)和总铁结合率(TIBC) SI 正常值为 $1150 \pm 500 \mu\text{g/L}$,TIBC 正常值为 $3300 \pm 300 \mu\text{g/L}$,IDA 时 SI 降低,而 TIBC 明显升高,血清铁饱和度 $< 15\%$ (正常 $35\% \pm 15\%$)。

5. 红细胞游离原卟啉(FEP) 正常值为 $20 \sim 40 \mu\text{g/dl}$ 。IDA 时大量原卟啉不能与铁结合为血红素,而以原形大量积聚于红细胞内,故测定 FEP 可敏感地反映血红素生成障碍情况,准确度 75%。

6. 红细胞碱性铁蛋白(EF) 复合性缺铁(慢性感染、肿瘤)时,SF 检查受多种病理因素干扰,故 EF 优于 SF,但 EF 敏感度不及 SF。不能用作 IDA 早期诊断。

7. 运铁蛋白受体(S-TfR) 目前认为 S-TfR 测定是诊断早期缺铁最为敏感指标,不受感染因素影响,IDA 时明显增高,可作为贫血鉴别诊断的检查指标。

(三) 鉴别诊断

1. 铁粒幼细胞贫血 本病可为低色素性和正色素性贫血并存,但骨髓检查铁染色铁粒幼红细胞增多,血清铁增高,总铁结合力减低,铁饱和度高于正常,与 IDA 可进行鉴别。

2. 地中海贫血 地中海贫血血象检查可见小细胞、低色素性贫血,临床上可表现有黄疸、脾肿大,Hb 电泳呈现异常 Hb 区带等可与 IDA 鉴别。

三、治疗

IDA 治疗的原则,一是补充铁剂量要充足,二是去除引起缺铁性贫血的病因。

(一) 铁剂治疗

口服铁剂是治疗 IDA 首选给药方法。目前治疗 IDA 的铁剂主要有两大类:无机铁剂有硫酸亚铁和还原铁粉;有机铁剂有葡萄糖酸亚铁(0.3 g/片);枸橼酸铁铵、山梨醇铁、含糖氧化铁、富马酸铁(0.2 g/片)、右旋糖酐铁(0.025 g/片)、琥珀酸亚铁(0.1 g/片)和多糖铁复合物(0.15 g/片)等。

1. 硫酸亚铁 [Ferrous Sulfate (硫酸低铁, Iron Sulfate)]

(1) 是至今口服铁剂中临床应用最久的药物,空腹时口服硫酸亚铁吸收完全,但其胃肠道反应难以为患者所接受。硫酸亚铁缓释片于口服 1~2 h 内均衡释放铁,减少在胃内释放铁而在十二指肠和空肠上段吸收增加。富马酸亚铁和葡萄糖酸亚铁的疗效和不良反应,与硫酸亚铁基本相同。目前临床上常用的琥珀酸亚铁(速力菲)、右旋糖酐铁和多糖铁复合物(力蜚能)等口服铁剂,不但

含铁量高,而且胃肠道不良反应较硫酸亚铁轻,其疗效与硫酸亚铁相近。

(2)作用机制:硫酸亚铁是由铁粉和硫酸作用而制得的二价铁盐。铁是红细胞合成血红素必不可少的物质,口服二价铁在十二指肠和空肠上段吸收,进入血循环后,二价铁氧化为三价铁,由转铁蛋白运至骨髓幼红细胞线粒体中,与原卟啉合成血红素,再与珠蛋白结合成血红蛋白。有些三价铁被运至肝、脾和骨髓等处,以铁蛋白和含铁血黄素的形式贮存。在消化道吸收的铁量与体内贮存情况相关,即缺铁重多吸收,缺铁轻少吸收。铁排泄量少,随肠道、皮肤的细胞脱落而排出体外。

(3)适应证:硫酸亚铁是治疗缺铁性贫血最有效的药物,主要用于下列疾病:①慢性失血性疾病,如消化道溃疡、消化道癌肿、肠钩虫病、水杨酸引起的胃炎、肠道息肉、出血性毛细血管扩张症的肠道出血、食管静脉曲张、痔疮等引起消化道慢性失血,妇女月经量过多、子宫肌瘤引起慢性失血。②生长发育期儿童、青少年、妊娠期和哺乳期妇女、月经来潮期的女青年,因体内需铁量增加,如饮食中缺乏铁,很容易导致缺铁性贫血。③胃次全切除手术后,长期严重腹泻、缺乏胃游离盐酸,致使铁吸收障碍而发生缺铁性贫血。应用注射铁剂的指征:①吸收不良,尤其是胃大部切除手术的患者或不能适应口服铁剂的患者;②铁剂需求量大,超过口服所提供的量;③患者不配合口服给药。然而,注射铁剂明显增加了危险性,应严格掌握适应证,不能作为常规治疗。此外,注射铁剂时不能同时口服铁剂,必须停止口服铁剂 48 h 后才能注射铁剂。

(4)用法及副作用:临床上常用的口服铁剂有:①硫酸亚铁:成人 0.3~0.6 g,每日 3 次;小儿 0.1~0.3 g,每日 3 次;②富马酸亚铁:成人 0.2~0.4 g,每日 3 次;小儿 50~100 mg,每日 3 次;③葡萄糖酸亚铁:成人 0.3~0.6 g,每日 3 次,小儿酌减;④琥珀酸亚铁(速力非):0.1~0.2 g,每日 3 次;⑤枸橼酸铁铵(10%溶液或糖浆):适用儿童,0.5~2.0 g,每日 3 次;⑥多糖铁复合物(力蜚能):150 mg,每日 2 次,4~6 周后改为 150 mg,每日 1 次;⑦右旋糖酐铁:100 mg,每日 3 次;⑧福乃得:为硫酸亚铁控释片剂,同时加有多种维生素,1 丸,每日 1~2 次。

口服铁剂治疗时,饮食中鱼、肉类、橘子水可促进铁剂吸收,而谷类、乳及茶则可抑制铁剂吸收。

临床上口服铁剂治疗有效的患者,早期主要表现为骨髓中铁粒幼细胞和外周血中网织红细胞增多,网织红细胞多在 5~10 d 上升至高峰。2 周后 Hb 浓度开始上升,绝大多数病例于治疗开始后 2 个月内 Hb 浓度达正常。但补足体内储存铁,铁剂治疗在 Hb 浓度恢复正常后至少持续 4~6 个月甚或更长。

最常用的注射用铁为右旋糖酐铁复合物,国产的肌肉注射剂,2 ml 注射液含铁 50 mg,深部肌肉注射给药。进口(英国产,商品名 Imferon)为每毫升含铁 50 mg。首次给药用 0.5 ml 作试验剂量,观察 1 h 无过敏反应,给予足量治疗,最大剂量 100 mg/d。注射铁剂总量的计算方法

为:

所需铁总量(mg) = [150(正常人 Hb 浓度)-患者 Hb 浓度(g/L)] × 患者体重(kg) × 0.33

代谢途径:肌肉注射后,约需 72 h,一半剂量可从注射部位被缓慢吸收,然后逐渐从血浆廓清,血浆浓度降低很慢,注射后 10 d 仍可见峰值血浆浓度,3~4 周后达正常值。右旋糖酐铁被巨噬细胞从血浆中清除,最终铁被用于血红蛋白合成,铁从肌肉注射部位动员相对较慢且不完全,1 个月后仍有 20%~35% 剂量留在注射部位。

口服铁剂的主要副作用为胃部灼热感、上腹部不适、恶心和腹泻或便秘等胃肠道症状。大量口服可至急性中毒。注射铁剂的副作用包括局部反应和全身反应。局部反应有局部疼痛,局部淋巴结肿痛,长者可持续数周。注射局部皮肤变黑,甚至肌肉坏死。静脉给药者常有静脉炎表现,这种情况多发生于用 5% 葡萄糖溶液稀释右旋糖酐铁时,用生理盐水稀释时较少见,未经稀释直接注射时不常见。全身反应包括头痛、头昏、恶心、发热、面部潮红、关节肌肉酸痛、荨麻疹及其他过敏反应。多数反应轻微,极少数可发生严重过敏反应,甚或有死亡报道。注射铁剂最危险的并发症是过敏反应,不论肌肉注射或静脉注射其发生率不到 1%,属剂量非依赖性的。静脉滴注经稀释的右旋糖酐铁溶液或肌注后数分钟内即可发生,典型临床表现为:输注的最初几分钟内,患者主诉呼吸困难、窒息感、出汗多、焦虑、恶心、呕吐、呼吸暂停,继以喘鸣;血压突然下降,随即进入昏迷。一旦出现过敏反应征兆,必须终止输注,立即皮下注射 1:1 000 的肾上腺素 0.5 ml,并采用其他抗过敏休克措施,包括头低位、辅助呼吸、注射皮质激素等,如救治及时,大部分患者可存活。

急性铁中毒是婴幼儿误服了原定成人服用的含铁药物,任何口服制剂均可引起铁中毒,而且这种严重情况并不少见。铁中毒的早期表现是呕吐,发生误服 1 h 后,可以有呕血、黑便、烦躁不安、呼吸急促、低血压等,数小时后即可发生昏迷和死亡。紧急治疗是迅速洗胃,在家庭采用手指探喉,口服微温的食用苏打溶液。这样可以刺激呕吐,加速碳酸离子与铁结合,延缓吸收。如果误服元素铁超过 60 mg/kg,则有必要住院治疗。在急救室应尽快洗胃,选用含 40 g/L 碳酸氢钠的溶液,洗胃后拔管前可灌入含 5~10 g 去铁胺或大约 60 ml 重碳酸盐溶液以清除滞留在胃肠中的铁。如果出现休克或代谢性酸中毒也应加强必要的支持治疗,若患者血压正常可给予 1 次去铁胺肌肉注射,成人用 2 g,儿童用 1 g;若血压下降则宜用静脉滴注,最大剂量 15 mg/(kg·h),4~6 h 后减量,总剂量 24 h 不超过 80 mg/kg。根据情况每 4~12 h 重复此剂量,数小时或数天后临床状况改善,可以是持久性改善,但也可能因为肺炎或严重的肝或神经系统失代偿使病情加重。

(5) 药物相互作用

①稀盐酸能促进 Fe^{3+} 转变为 Fe^{2+} ,有助于铁剂吸收,对胃酸缺乏患者尤适用。

②维生素 C 为还原性物质,可促使 Fe^{3+} 还原为 Fe^{2+} ,防止 Fe^{3+} 氧化,有利于铁剂的吸收。

③食钙、磷酸盐、鞣酸的药物和植物(茶叶)以及抗酸药物,可使铁剂发生沉淀,不利于肠道吸收。

④四环素类药物与铁剂形成络合物,相互影响吸收。

⑤胰酶制剂含不耐热因子,可抑制铁在肠道吸收。

2. 枸橼酸铁胺 [Ferric Ammonium Citrate (柠檬酸铁胺, Iron Ammonium Citrate)]

(1)概述:枸橼酸铁胺药理作用及临床应用同硫酸亚铁,但此药物为 Fe^{3+} ,必须还原为 Fe^{2+} 才能吸收,所以吸收率较差,铁的利用率约 2.3%,可配制成糖浆剂,对胃肠道刺激轻、作用缓和,适用于儿童及不能吞服药片的患者。由于本品含铁量低,不适于重症贫血患者,仅适合于轻症缺铁性贫血患者的治疗。

(2)剂量与用法:0.5 ~ 2 g (10% 溶液 5% ~ 20%), 3 次/d, 饭后服用。

(3)不良反应:不良反应同硫酸亚铁,但反应较轻微。可将舌、牙染黑,用玻璃管吸服及服后漱口以保护牙齿。腹泻患者慎用。此药遇光变质,应避光保存。

(4)制剂:10% 糖浆剂。

3. 富马酸亚铁 [Ferrous Fumarate (富马铁, Fumiron)]

(1)概述:药理作用及临床应用同硫酸亚铁。此药是 Fe^{2+} , 含铁量较高 (含铁 33%, 硫酸亚铁 20%)。铁的吸收率同硫酸亚铁,但吸收较快。适用于轻症和重症缺铁性贫血的患者。

(2)药物副作用或不良反应:不良反应较硫酸亚铁少,症状较轻,可有恶心、呕吐、便秘等。溃疡结肠炎、肠炎、铁剂过敏者忌用。

(3)剂量及用法:0.2 ~ 0.4 g, 3 次/d, 饭后服用。轻症 2 ~ 3 周一个疗程,重症 3 ~ 4 周一个疗程。

(4)制剂:片剂 (0.2 g; 0.5 g)。

4. 多糖铁复合物 [polysaccharid-Iron Complex (力蜚能, Niferex)]

(1)概述:以完整分子形式存在,不产生游离铁离子,具有稳定的高水溶性。其分子结构与胃铁结合因子十分近似,能以分子形式被吸收。经核素示踪试验证实,其吸收率不低于硫酸亚铁,且吸收率不受胃酸减少、食物成分的影响,有极高的生物利用度。由于不产生游离铁离子,对胃肠黏膜无刺激和腐蚀作用,避免了各种消化道副作用 (口腔异味、牙染黑、恶心呕吐、腹痛腹泻、便秘等),耐受性好,可长期服用,从而达到根治贫血的目的。

(2)药理作用:力蜚能中基础铁含量高达 46%, 大于任何补铁剂,具有稳定的高水溶性。其分子结构与胃铁结合因子一胃铁十分近似,能以分子形式被吸收,有极高的生物利用度。动物实验研究表明,其小鼠 $\text{LD}_{50} > 3\ 200\ \text{mg/kg}$, 安全系数是普通铁剂的 13 倍以上。

(3)不良反应:极少出现胃肠道刺激或便秘。

(4)临床应用:用于治疗缺铁性贫血,也可以预防儿童、青少年、妇女 (尤其是孕妇) 等特殊人群的缺铁性疾病。

(5)禁忌证:含铁血黄素沉着症禁用。

(6)剂量与用法:每粒胶囊含基础铁 150 mg。力蜚能

的剂量应个体化,即应根据缺铁性贫血的严重程度和饮食的缺铁程度来决定,其中的灵活性只有通过医师的处方方能体现。作为预防贫血的铁补充剂,每天 50 mg 足以满足儿童生长和成人的基本需求。作为治疗药物,成人,1 粒/d。

5. 乳酸亚铁 [Ferrous Lactate (乳酸低铁, Zron Lactate)]

(1)概述:药理作用及临床应用同硫酸亚铁。此药因含有乳酸,较易在肠道内吸收,0.15 ~ 0.6 g, 3 次/d, 饭后服用。不良反应同硫酸亚铁,但较少并且较轻。

(2)制剂:片剂 (0.15 g)。

6. 右旋糖酐铁 [Iron Dextran (葡聚糖铁, Dextraron)]

(1)概述:此药是可溶性 Fe^{3+} , 含铁 27% ~ 30%。右旋糖酐铁在体内代谢、分布、排泄同硫酸亚铁,但此药显效快,3 ~ 7 d 显效, T_{max} 为 24 ~ 48 h, 持续时间 2 周。

(2)药理作用:同硫酸亚铁。

(3)不良反应

①肌肉注射后可出现局部疼痛感、淋巴结炎、头痛、头昏、发热、荨麻疹、关节肌肉痛等表现。所以,首次肌肉注射 50 mg 后观察患者有无不良反应,如无不良反应,然后再加大剂量。有不良反应者应停止应用,并加用抗过敏药物治疗。

②静脉注射右旋糖酐铁可引起全身反应。轻者可有面部潮红、头痛、头晕。较重者肌肉酸痛、恶心、呕吐、腹泻、发热、寒颤;严重者可有气促、前胸压迫感、心动过速、出汗;个别患者可发生过敏性休克,应立即停药抢救,采取抗过敏、升压、输液、吸氧等措施,尽早纠正休克。

③静脉注射本品可发生局部静脉痉挛、静脉炎,外溢可引起局部剧痛和炎症,故应少用或不用静脉注射。出现上述反应,可局部外敷 50% 硫酸镁减轻疼痛和炎症,也可服用抗生素治疗。

④右旋糖酐铁对肝、肾功能有损害,严重肝、肾功能减退者忌用。早期妊娠、泌尿系感染、无尿者忌用。

⑤可致类风湿关节炎急性病变、关节痛复发等。

(4)临床应用:右旋糖酐铁注射剂不如口服铁盐方便,不良反应较多,需严格掌握适应证。

①肠道对铁的吸收障碍造成的缺铁性贫血,如胃大部切除和胃肠吻合术后,慢性腹泻、脂肪痢等。

②胃肠道疾病所致的缺铁性贫血,如消化性溃疡、溃疡性结肠炎、节段性回肠炎、胃大部切除术后,的胃肠功能紊乱、妊娠期呕吐。

③口服铁剂治疗中,虽减量但仍有严重胃肠道反应的患者。

④不易控制的慢性失血,失铁量超过肠道吸收的铁量。

⑤妊娠晚期伴有严重的缺铁性贫血,急需改善铁的供应情况者。

(5)剂量与用法:给药前先准确计算患者所需铁的总剂量:每提高血红蛋白 0.1 g/L,需给右旋糖酐铁 300 mg, 达到正常人的血红蛋白 150 g/L 后,再加上补充贮存铁量

500 mg,即为患者所需铁的总剂量。

①右旋糖酐铁应深部肌肉注射给药:成人每次100 mg,1次/d。儿童每次2.5 mg/kg,1次/d。首次给药50 mg(儿童减量),肌注后观察15~20 min,无不良反应后,第2天加量到100 mg,每天或隔天肌注,持续到铁的总剂量用完。

②右旋糖酐铁静脉注射:首次剂量25~50 mg,用生理盐水或5%葡萄糖注射液稀释,2~3 min推注完毕。观察15~20 min,无不良反应后,第2天可增至100~150 mg静脉推注,1次/d。也可用生理盐水或葡萄糖液稀释后缓慢静脉滴注。

③口服:右旋糖酐铁剂25~50 mg,3次/d,饭后服用。若服药后胃肠道反应较重,可隔日服用。

(6)制剂:注射剂[50 mg(2 ml), 10 mg(4 ml)],片剂(25 mg)。

7. 山梨醇铁[Iron Sorbitox]

(1)概述:药理作用及临床应用同右旋糖酐铁。吸收较快,局部反应少。深部肌肉注射;1.5~2 ml,1次/d。不宜静脉注射。不良反应同右旋糖酐铁,可有排尿刺激症状,尿排出后可变黑色。

(2)制剂:注射剂[50 mg(1 ml)]。

(二)其他治疗

1. 饮食治疗 应鼓励患者进食多种食物,以满足身体对各种营养的需求。食入含铁量高的食物,如海带、发菜、紫菜、木耳、香菇、动物肝及血等。

2. 病因治疗 对治愈IDA,防止复发十分重要。胃肠道疾患如消化性溃疡、肿瘤、痔疮等,以及妇女月经过多是引起慢性失血最常见病因,应及时予以相应治疗。钩虫病应驱虫治疗。对感染、慢性消耗性疾病应积极抗感染及加强支持治疗。

近几年来,IDA治疗取得了一些新进展。口服铁剂治疗IDA的临床研究发现,小儿IDA口服铁剂治疗,间隔补铁(每周用药2 d)与常规补铁(每天用药)治疗的疗效比较,结果间隔补铁与常规补铁的疗效无明显区别。实验检查某些参数如血清转铁结合力、转铁蛋白的饱和度和转铁蛋白受体,间隔补铁优于常规补铁($P < 0.05$)。不同剂量硫酸亚铁治疗IDA的临床疗效观察表明,小剂量组(0.3 g/d)、常规组(0.9 g/d)和控释片组(福乃得1片/d)的总有效率和达到治愈的时间,三组间比较无显著差异,而副作用发生率,三组间有显著差异。结果提示:小剂量硫酸亚铁治疗IDA疗效满意,简便,价廉,副作用小。

铁剂与其他药物联用的临床研究。李占山等报道维生素B₂与铁剂联用治疗孕期IDA的疗效,结果表明维生素B₂与铁剂联合用药的疗效明显优于单纯补铁组,具有协同作用,且副作用小。重组人红细胞生成素(rhEPO)与非口服补铁联合用药治疗单纯口服补铁无效或不能耐受口服补铁治疗的孕期中重度IDA妇女的研究,亦有新进展。Sifakis等报道了26例经单纯口服补铁治疗8周无效的孕期中重度IDA妇女,治疗方法:rhEPO 1 500万单位,3次/周,皮下注射;蔗糖铁100 μg,每天1次,静脉注射;

连用4周。结果26例中19例(73%)显示迅速疗效反应,于治疗初始2周内Hb达正常水平。作者认为,此疗法提升Hb快,可替代输血。Breyman等对同样的IDA孕妇进行了rhEPO加静脉补铁联合用药的疗效和安全性的研究。40例中重度IDA孕妇被随机分为联合用药组和单纯静脉补铁组各20例。研究结果显示,网织红细胞计数明显升高时间、中位治疗时间(d)和四周内Hb达到指标水平(11.0/dl)的例数,联合用药组具有显著的优势,rhEPO能安全地增加不能耐受口服补铁治疗的孕期中重度IDA妇女的静脉补铁的疗效。维生素E与非肠道补铁剂合用治疗IDA,可部分地恢复患者的抗氧化状态。

新的补铁剂不断用于临床,如山楂载体铁剂、复方红衣补血口服液等治疗儿童IDA,疗效明显,副作用小。蛋白琥珀酸铁治疗孕妇IDA疗效好,无明显不良反应,是中晚期妊娠补铁的理想药物。国家中药II类新药生血宁为蚕砂提取物,治疗IDA数百例,疗效显著,无毒副作用。

对IDA的相关病因及治疗也进行了调查研究。张东辉等报道31例幽门螺杆菌(Hp)阳性胃炎伴IDA患者,其病因检查未发现其他原因。单用根除Hp治疗,经6个月、12个月治疗随访,分别有74.2%和90.3%的IDA患者贫血得到纠正。

如果缺铁性贫血的诊断正确,经适当的治疗后贫血和其他缺铁的表现应有改善。如果治疗失败:①可能是采用了不溶解的铁剂、肠溶片或仅含很少量铁剂的药物;②出血未被控制;③铁剂剂量不足;④炎性疾病、肿瘤、肝肾疾病影响铁剂吸收;⑤伴有其他缺乏(如维生素B₁₂、叶酸、甲状腺激素等)影响治疗反应。应积极查找原因,祛除病因,调整治疗。

四、预防

缺铁性贫血的预防,主要是积极防治各种慢性失血性疾病,纠正儿童偏食,正确指导婴儿喂养。对高危人群如妊娠妇女、婴幼儿、早产儿、胃大部切除患者,及时给予含铁量及铁吸收率高的食品,或口服铁剂。妊娠后期和哺乳期妇女可给予硫酸亚铁0.2 g/d,于餐中服用。

第二节 铁粒幼细胞性贫血

铁粒幼细胞性贫血(sideroblastic anemia, SA)是血红素合成障碍与铁利用不良所引起的低色素性贫血。临床常易误诊为缺铁性贫血。本病分为遗传性和获得性,后者又分为原发性和继发性两型。

一、病因及发病机制

正常情况下血红素的合成过程,首先由维生素B₆于体内转变成具有生物学活性的5-磷酸吡哆醛,它是甘氨酸与琥珀酸辅酶A结合成δ-氨基-γ-酮戊酸(ALA)不可缺少的辅酶。此为在线粒体内叶啉生物合成的第一步,再经一系列酶的作用,生成原叶啉,最后通过线粒体中铁螯合酶的作用,将亚铁(Fe²⁺)嵌入原叶啉环形成血红素。

无论遗传性或获得性铁粒幼红细胞贫血,均存在 ALA 合成酶活力降低,原卟啉生成障碍,导致幼红细胞内血红素合成障碍,线粒体中铁未能被利用而大量积聚。原发性 SA 发病可能与基因突变有关,可能为克隆性干细胞病,约 50% 的患者可检出染色体核型异常,且伴有病态造血,属骨髓增生异常综合征(MDS) II 型(RAS),有向急性白血病转化的倾向。SA 可继发于某些疾病、药物及慢性酒精中毒。

二、诊断与鉴别诊断

(一) 临床表现

遗传性 SA 以男性青少年居多,中至重度贫血为主,皮肤苍白,少数呈淡柠檬色,或有暗黑色素沉着。重型者贫血可出现于婴幼儿期。晚期有肝脾肿大、糖尿病及心律失常。原发性 SA 则多见于中老年人,男女均可患病。贫血发展缓慢,1/2 ~ 1/3 患者有肝脾肿大。铁负荷重者有肝、心脏失代偿表现及严重心律失常。

(二) 实验室检查

1. 血象 呈小细胞低色素性贫血。血片中见形态正常和不正常两类红细胞,后者红细胞大小不等,中央苍白区扩大,异形呈靶形、椭圆形红细胞及嗜碱性点彩细胞。可见铁粒细胞。网织红细胞正常或轻度增多。白细胞及血小板正常。少数原发性 SA 白细胞和血小板或增多或减少。

2. 骨髓 幼红细胞明显增多,幼红细胞核固缩,胞质少,可见巨幼样变,可能与叶酸缺乏有关。铁染色后含铁血黄素显著增多,铁粒幼红细胞增多,可达 80% ~ 90%,环形铁粒幼红细胞可达 15% ~ 100%。原发性 SA 患者可见有病态造血表现。

3. 其他 血清铁浓度、血清铁饱和度及血清铁蛋白浓度显著增高,血浆总铁结合力降低。

(三) 鉴别诊断

主要应与缺铁性贫血相区别,详见本章第一节缺铁性贫血。

三、治 疗

(一) 改善贫血

1. 维生素 B₆ [Vitamin B₆ (吡多辛, Pyridoxine)]

(1) 概述:大剂量维生素 B₆: 100 ~ 300 mg/d, 可使部分遗传性 SA 和原发性 SA 贫血改善,极少数可恢复正常。维生素 B₆ 治疗时间要长,至少 3 个月以上。因停药后易复发,需应用维持量治疗。大剂量维生素 B₆ 可使 SGOT 升高。

(2) 药理作用:本品为水溶性维生素,主要参与氨基酸代谢,也参与糖和脂肪代谢,是形成血红蛋白所需要的。口服从胃肠道吸收,转化为活性的磷酸吡哆醛,肝脏内代谢,经肾脏排除。磷酸吡多醛可以透过胎盘,并经乳汁泌出。

(3) 临床应用:主要用于:①防治因大量或长期服用异烟肼、肼苯达嗪等引起的周围神经炎、失眠、不安,减轻

抗癌药和放射治疗引起的恶心、呕吐或妊娠呕吐等;②治疗婴儿惊厥或给孕妇服用以预防婴儿惊厥;③治疗白细胞减少症;④局部涂搽治疗酒糟鼻、脂溢性湿疹等。

(4) 不良反应:肾功能正常时几乎不产生毒性。长期大量应用可引起周围神经炎。孕妇接受大量维生素 B₆, 可致新生儿产生维生素 B₆ 依赖综合征。

(5) 剂量及用法:①预防维生素 B₆ 减少,口服维生素 B₆ 每日 10 ~ 300 mg。②治疗维生素 B₆ 减少:口服或肌注、静注:每日 50 ~ 200 mg, 共 3 周,然后每日 25 ~ 100 mg。先天性代谢障碍病,成人每日口服 100 ~ 500 mg。遗传性铁粒幼红细胞性贫血,每日口服 200 ~ 600 mg, 共 1 ~ 2 个月,然后每日 30 ~ 50 mg, 终生服用。③解毒:环丝氨酸中毒,每天 300 mg 或以上,肌注或静注;异烟肼中毒,每 1 g 异烟肼给 1 g 维生素 B₆ 静注。④维生素 B₆ 依赖综合征:成人用量为每日口服 30 ~ 600 mg, 维持量每日 50 mg, 终生服用;肌注或静注,开始每日 30 ~ 600 mg, 维持量用片剂。

(6) 相互作用:维生素 B₆ 能降低左旋多巴的作用,但有脱羧酶抑制剂时,对左旋多巴无影响。服用口服避孕药、肼屈嗪、异烟肼和青霉素时,维生素 B₆ 需要量增加。

(7) 制剂:片剂(10 mg)。针剂[每支(1 ml) 25 mg, 50 mg], 霜剂[每支(10 g) 含 12 mg]。

2. 磷酸-5-吡哆醇 用于对维生素 B₆ 无效者, 50 ~ 100 mg, 皮下注射, 每日 4 次, 2 周后改为 100 mg, 每周 2 ~ 3 次。

3. 叶酸[Folic Acid(维生素 M, 维生素 Bc, Vitamin M, Vitamin Bc)] 是一种水溶性维生素,为机体细胞生长和分裂所必需的物质。

(1) 概述:主要以多聚谷氨酸盐的形式存在,其他由左旋谷氨酸、对氨基苯甲酸及蝶啶核三部分组成。天然叶酸主要存在于动物的肝、肾,以及酵母和绿叶蔬菜如豆类、菠菜、番茄、胡萝卜等内,现已能人工合成。叶酸为黄色或橙黄色结晶性粉末,无臭、无味。不溶于水、乙醇、丙酮、氯仿和乙醚中。易溶于氢氧化钠或碳酸钠稀溶液中。口服后主要在近端空肠吸收,数分钟可出现于血液中, T_{max} 为 1 h, 贫血患者吸收速度较正常人快。吸收到体内的叶酸转变为四氢叶酸,主要贮存在肝脏中,占机体叶酸总量的 1/3。其他的四氢叶酸可与血中蛋白相结合分布到各组织中去。四氢叶酸可传递一碳基团,参与 DNA 的合成,促进红细胞的生长及成熟。体内叶酸 90% 自尿和粪中出,大部分保持原形,小部分为甲酰四氢叶酸。由胆汁排泄至肠道中的叶酸可被再吸收,形成肝肠循环。

(2) 药理作用:叶酸在体内被叶酸还原酶和二氢叶酸还原酶还原为四氢叶酸,四氢叶酸可传递一碳基团,如获得甲基基团可形成 N⁵ 甲基四氢叶酸,参与氨基酸的互变,获得亚甲基基团,可形成 N⁵, 10 亚甲基四氢叶酸,参与嘧啶的合成,如获得甲酰基基团形成 N¹⁰ 甲酰四氢叶酸,参与嘌呤的合成。因氨基酸、嘧啶、嘌呤都是合成 DNA 的原料,叶酸缺乏使四氢叶酸减少,使氨基酸、嘧啶、嘌呤形成受阻,造成 DNA 合成障碍,使红细胞成熟分裂停

滞。所以,叶酸是体内合成 DNA 的重要辅酶,是红细胞生成和成熟所必需的物质。

(3) 临床应用:主要治疗各种原因造成的巨幼红细胞性贫血。

①叶酸的摄入不足:如婴幼儿喂养不当、营养不良、偏食、食物烹煮过度造成叶酸缺乏而引起巨幼红细胞性贫血者。

②妊娠期和哺乳期的妇女,全身性疾病(如溶血性贫血、骨髓增生性疾病、恶性肿瘤、甲状腺功能亢进、感染、长期发热等疾病),叶酸需要量增加,但得不到充足补充而引起的巨幼红细胞性贫血的患者。

③小肠吸收功能不良:如乳糜泻、热带口炎性腹泻等,因叶酸吸收不良而造成的巨幼红细胞性贫血的患者。

④病毒性肝炎、胆汁性肝硬化、恶性肿瘤、吸收不良综合征。

⑤应用叶酸拮抗药物,如甲氨蝶呤、乙氨嘧啶、苯妥英钠、异烟肼、环丝氨酸等药物所致的巨幼红细胞性贫血。因二氢叶酸还原酶受上述药物抑制,造成四氢叶酸生成障碍,故需用甲酰四氢叶酸钙治疗。

⑥治疗恶性贫血:虽然叶酸能纠正红细胞的异常,但不能改善神经损害症状,故应以维生素 B₁₂ 治疗为主,叶酸治疗为辅。

⑦治疗由铅、苯等化学物质中毒引起的贫血。

(4) 不良反应:口服及肌注叶酸不良反应少见,过敏反应罕见。静脉注射叶酸易导致不良反应,故不易采用。大剂量服用叶酸能拮抗苯巴比妥、苯妥英钠和扑米酮的抗癫痫作用,并使敏感儿童的发作次数增加,所以癫痫儿童及成人不宜大剂量服用叶酸,应小剂量间断给药。

(5) 剂量及用法:口服,成人 5 mg, 1~2 次/d, 儿童 2.5 mg, 1~2 次/d。服药开始后第 4 天网织红细胞计数明显上升,以后逐渐下降。1~2 个月血象和骨髓象完全恢复正常。其治疗根据致病原因而定,病因不易祛除者疗程可延长。肌内注射:成人 15~30 mg, 1 次/d, 儿童 15 mg, 1 次/d, 20~30 d 为一个疗程。

(6) 药物相互作用:叶酸和维生素 B₁₂ 都是体内合成 DNA 的辅酶,两者可同时用于治疗巨幼红细胞性贫血。二者虽可互补,但不能相互替代。治疗恶性贫血时叶酸改善贫血、维生素 B₁₂ 改善神经症状。治疗病毒性肝炎作用与维生素 B₁₂ 相似,多主张叶酸和维生素 B₁₂ 合用,以增强治疗。

叶酸拮抗药物有乙醇、苯妥英钠、扑米酮、苯巴比妥、甲氨蝶呤、乙氨嘧啶、异烟肼、环丝氨酸、氨苯蝶呤、甲氧嘧啶、消胆胺等药物,可抑制二氢叶酸还原酶,使叶酸在体内不能转成四氢叶酸,阻止叶酸的利用。

(7) 制剂:片剂(5 mg),注射剂[5 mg(1 ml)]。

4. 雄激素(Androgens)

(1) 概述:睾丸由曲细精管和间质所组成。其中曲细精管由 2 种细胞所构成,即多层的生殖细胞及支持细胞,对生殖细胞起支持和营养作用。分泌抑制素,并构成睾屏障,间质中有间质细胞,能分泌雄性激素。

雄激素是蛋白同化类固醇激素,男性主要在睾丸间质细胞产生,女性卵巢和肾上腺皮质亦可分泌少量的雄激素。在男性,睾是最重要的雄激素。雄激素具有 2 种作用,即男性化作用及蛋白同化作用。以上述 2 种作用之一为主的激素分别称为男性激素和蛋白同化类固醇,所有的蛋白同化类固醇都是睾酮的合成衍生物,故亦具雄激素的特点。但由于其在 C19 的位置上缺少甲基族,其雄激素的特点有所减弱,但保留了蛋白同化作用。因此,虽然曾报道过有少数人化合物具有纯雄激素的活性,而一些具有纯蛋白同化活性,但事实上大部分睾酮的衍生物具有双重活性,只是其中的一种活性更为重要。因此,要完全将雄激素和蛋白同化类固醇的作用完全分离开来是不可能的,雄激素、蛋白同化类固醇其适应证、禁忌证及其副作用亦是重叠的。

正常女性每天产生大约 0.25 mg 睾酮,其中大部分循环中的睾酮是由卵巢和肾上腺分泌的雄烯二酮在周围组织中转变而来的。

内源性的或外源性的血睾酮大部分与来自肝脏的糖蛋白紧密结合,此种糖蛋白称之为性激素结合球蛋白,少部分与蛋白较弱地结合,只有不到 1%~2% 的为游离睾酮。与白蛋白结合的睾酮由于亲和力很低,随时可分离,在功能上与未结合的睾酮是相等的。

(2) 药理作用:雄激素-蛋白同化类固醇,它可以促进蛋白合成,促进生长发育,维持生育及第二性征。人们从青壮年男性的血红蛋白水平普遍高于青壮年女性,而儿童和老年人的血红蛋白水平无性别差异的现象中,认识到了雄激素-蛋白同化类固醇对血液系统的作用,而进行了其机制的研究。

①雄激素直接作用于造血细胞促进造血。睾酮的一种降解产物 5 β -双氢睾酮(5 β -DHT)可直接刺激造血干、祖细胞增殖分化作用,某些睾酮的衍生物亦有类似作用。动物实验研究发现,雄激素直接作用于红细胞周期,使 G₀、G₁ 期细胞迅速进入 S 期,雄激素致红细胞 Fe²⁺ 的掺入量增加发生在促红细胞生成素(EPO)升高之前,这有力地说明了雄激素对造血细胞有直接刺激作用。雄激素促进造血干细胞分化为红系定向祖细胞(EPO 效应细胞),而使 EPO 的作用增强。

②雄激素通过促进造血因子的释放刺激造血。雄激素能够刺激肾脏产生 EPO 促进红系造血,口服雄激素后约 4 周,EPO 分泌达高峰,停药后 2 周,EPO 恢复正常水平。女性 EPO 的分泌对雄激素更敏感,可增高 10 倍,而男性只增高 2 倍。雄激素尚能刺激单核巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF),后者作用于 CFU-GM,使之分化成熟。雄激素刺激巨核细胞增殖发生较晚,落后于红系和粒系,可能与红系和粒系分别有 EPO 和 GM-CSF 的刺激有关。

③造血细胞雄激素受体(AR)水平与雄激素的造血作用。雄激素受体(AR)为固醇类激素受体的一种,分布于细胞的胞浆和胞核内。非激活形式的 AR 主要分布于胞浆内,而活性形式的 AR 主要分布于胞核内,雄激素对其自身受体有多方面影响:首先雄激素存在情况下,AR

的降解明显减慢,说明雄激素作用下可提高 AR 的水平,同时活化状态的 AR 亦增加,从而可增强雄激素的生物学效应。其次,在雄激素存在的情况下可引起胞浆内 AR 向核内输入,使核内 AR 水平提高,核内活化的 AR 与雄激素的复合物结合到染色体 DNA 上的 AR 结合区可促进 DNA 的转录。第三,雄激素能够促进 AR 的磷酸化。雄激素可使效应细胞内 AR 的数目增加。雄激素对其效应组织的作用主要通过靶细胞内的 AR 介导,通过对再生障碍性贫血(AA)骨髓造血细胞 A 水平与疗效关系的研究,发现 AR 水平高的患者雄激素的疗效好,临床症状改善明显,血红蛋白回升快,而 AR 水平低的患者雄激素疗效差,甚至不起作用。同时发现 AA 造血细胞 AR 水平在雄激素治疗过程中可发生改变,雄激素取得疗效后,随着雄激素的应用,AR 水平可得到提高。

④雄激素能够增加红细胞内 2,3-二磷酸甘油醛(2,3-DPG)的含量,而 2,3-DPG 可通过降低氧与血红蛋白的亲合力使红细胞携带的氧在组织中易于释放。2,3-DPG 的增加是由于雄激素直接增加红细胞内葡萄糖酵解所致。某些雄激素的衍生物(如达那唑)尚具有降低红细胞渗透脆性的作用,使红细胞增强对渗透压的耐受性,但高浓度的达那唑可增加渗透脆性。

⑤雄激素尚有免疫调节作用。雄激素是以其活性代谢产物 5 α -DHT 发挥免疫调节作用。睾酮和雄烷二酮在巨噬细胞 5 α 还原酶的作用下生成 5 α -DHT,后者能够调节 T 细胞白介素的生成,尤其是 IL-4、IL-5 等,而不生成 IL-2。并发现胸腺细胞内有 AR,雄激素与胸腺细胞内的 AR 结合,对胸腺细胞内 T 细胞的功能具有调节作用。达那唑能够增加辅助性 T 细胞及增强其功能,而对 B 细胞功能无影响。达那唑尚能使体内单核巨噬细胞表面的 IgG 的 Fc 受体减少,并能抑制抑制性 T 细胞的功能。

(3) 适应证

①体质性青春期发育延缓:体质性青春期发育延缓的男孩,可用睾酮来诱发青春发育期。对骨骼未早期关闭,可用短期治疗,注射 250 mg 十一酸睾酮,每月 1 次,共 3 次,停药后观察 3 个月。若青春期已经发育,不再继续第 2~3 个月的治疗。

②男性性功能减退症:男性性功能减退症为男性最常见的激素性缺乏症,可由丘脑、垂体或睾丸的损害引起,一般多用睾酮酯,而不用合成的其他雄激素制剂。

③妇科疾病:雄激素与雌激素联合使用,可减轻乳房肿胀和疼痛,绝经前妇女的乳腺肿瘤、绝经后的子宫内出血。

④作为蛋白同化剂使用:雄激素和蛋白同化类固醇的应用与加强营养和运动相结合,可用于创伤、手术或长期不活动引起的蛋白质丢失、慢性消耗性疾病及极度虚弱的患者。

⑤骨质疏松:单用雄激素或蛋白同化类固醇治疗或两者联合使用。

⑥血液病:雄激素-蛋白同化激素治疗再生障碍性贫血(再障 AA)已有 30 余年的历史,主要用于骨髓尚有一

定再生能力的轻、中型慢性再障的患者。目前,对慢性再障(CAA)以雄激素-蛋白同化激素治疗为主,康力龙治疗 CAA 缓解率可达 30% 左右,有效率在 60% 左右,首先是血红蛋白上升,应用此类药不应少于 6 个月,治疗 2~7 个月,部分患者血红蛋白水平可达 100 g/L 以上。其疗效与疗程相关,一般一种药物无效换另一种可能有效。各种药物的雄激素化和蛋白同化作用不完全一致,如丙酸睾酮雄激素化作用和蛋白同化作用之比为 1:1,复康龙为 20:1,康复龙、美雄酮(大力补)、司坦唑醇(康力龙)都是 17- α 烷基睾酮,又是口服同化激素,其中康力龙疗效最好。环砵和庚酸睾酮是长效睾酮类化合物,可减少肌注次数。

复发率大约 50%,复发多发生在雄激素开始减量后 3~40 个月间。复发患者中有的仍对雄激素敏感,有的对雄激素依赖。

由于多数 AA 患者缓解后骨髓巨核细胞恢复迟缓,外周血小板恢复较慢,骨髓造血祖细胞培养 CFU-GM、CFU-E 和 BFU-E 长期低于正常水平,且雄激素治疗缓解的病例,如不维持治疗复发率较高。因此,雄激素-蛋白同化激素治疗取得明显血液学改善后,切勿突然停药,否则易导致疾病很快复发,应逐渐减量,维持治疗 3~5 个月后停药。减量过快亦可致疾病复发。

(4) 不良反应

①主要副作用:青春前期男性可产生男性化体征,如阴毛生长、生殖器增大、射精频率增加。若使用大剂量则抑制精子生成,曲细精管退变,尤其在年轻男性可引起过度性交刺激和阴茎的持久勃起。男性长期用药,可能由于减少了内源性促性腺激素的释放而引起女性化,表现为男性乳腺增生、音调升高,主要见于使用睾酮及其酯剂。

在女性,由于雄激素抑制垂体前叶促性腺激素分泌功能、卵巢功能和月经受到抑制,若长期使用,可出现男性化症状,如多毛、月经量少或闭经、喉结增大、声音低沉、阴蒂增大、性欲增加、痤疮、痤疮、进取心增加,食欲增加,身体脂肪减少,乳房、子宫内膜萎缩,泌乳受到抑制,甚至使用小剂量的女性都可能发生。一些雄激素类固醇可激发出黄体酮作用,而导致子宫内膜出血,如孕妇使用此剂,可使女婴的外生殖器男性化。

②肝脏副作用:大部分合成的雄激素和蛋白同化类固醇是 17 烷基置换类固醇。17 α -甲基雄激素具有很高的肝脏副作用,可导致多种酶的升高,如天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、乳酸脱氢酶(LDH)和碱性磷酸酶(AKP)。雄激素-蛋白同化类固醇一经停止,这些改变的酶常恢复正常,如不停用,则可能发生剂量依赖的胆汁淤积性黄疸。一般能产生黄疸的 17- α 烷基雄激素-蛋白同化类固醇有甲基睾酮、羟次甲氢龙和康力龙,而非烷基化的雄激素-蛋白同化类固醇则很少产生肝脏损害如睾酮、19-去甲基睾酮。有使用大量烷基化雄激素-蛋白同化类固醇发生肝细胞癌、肝脏血管瘤的报道,亦有苯丙酸诺龙发生肝脏腺瘤的报道。

雄激素-蛋白同化类固醇药物的副作用主要为肝功能损害及男性化作用。肝功能损害以康力龙等 17α -烷化雄激素类为多见,而男性化作用以丙酸睾酮等睾酮素酯类较为多见。临床观察表明,肝功能损害康力龙>达那唑>丙酸睾酮,而男性化作用则丙酸睾酮>康力龙>达那唑。

③心血管副作用:大剂量使用雄激素-蛋白同化类固醇,可降低高密度脂蛋白(HDL)的浓度,增加低密度脂蛋白(LDL)的浓度,HDL的降低使总胆固醇增高,增加冠心病的危险性。

④心理作用:个别患者使用雄激素-蛋白同化类固醇可以引起性格和精神状态的改变,如抑郁、谵妄、躁狂、幻觉、妄想,甚至可有急性分裂症发作。长期使用可以成瘾,一旦停止使用,可有类似可卡因、鸦片等的撤药症候群。

⑤其他副作用:尚可引起钠潴留和水肿。老年人前列腺增大而导致排尿困难,个别病例发生前列腺癌、Wilms肿瘤。儿童应用由于使骨骼提前关闭而致身材矮小,降低糖耐量,或使原有糖尿病加重,个别男性可发生泌乳素瘤。

(5)用量及用法

①单用其中一种雄激素-蛋白同化类固醇

康力龙 2~4 mg, 3次/d,持续1~2年,口服。

大力补 15~30 mg/d,口服。

达那唑 0.4~0.8 g/d,口服。

丙酸睾酮 50~100 mg/d, im, 用药不少于半年。

长效癸酸诺龙 50~100 mg, im, 3~4次/周。

②联合中药:联合一叶秋碱。

SSLP方案:康力龙(S)6~12 mg/d;一叶秋碱(S)8~16 mg/d, im;左旋咪唑(L)150 mg/d, LPK ET 3 d, 停4 d;泼尼松(P)30 mg/d, 连用4 d, 停3 d。

(6)分类

① 17α -烷化雄激素类:康力龙、甲氧雄烯醇酮等。

②睾酮素酯类:常用的有丙酸睾酮、庚酸睾酮。

③其他非 17α -烷化雄激素类:如苯丙酸诺龙、癸酸诺龙。

④睾酮的中间活性代谢产物:如本胆烷醇酮等。

【康力龙】(吡唑甲氢龙, Stanazolol, Androstannazole, Terabolin)

1. 概述 白色结晶性粉末,无臭,熔点232~235℃。不溶于水,溶于乙醇、丙酮、氯仿、乙醚、乙酸乙酯。

2. 药理作用 蛋白同化作用较强,为甲睾酮的30倍,雄激素活性为后者的0.25倍,分化指数为120。男性化副作用甚微。

3. 不良反应 服药初期,下肢、颜面可能出现浮肿,继续用药自行消失。长期使用可出现肝功能障碍、黄疸等。肝功能不全者慎用。前列腺肥大、前列腺癌及孕妇忌用。出现痤疮等男性化副作用时停药。

4. 临床应用

(1)慢性消耗性疾病、骨质疏松症、严重感染和创伤

等引起的负氮平衡。促进早产儿及未成熟儿的生长等。

(2)用于再生障碍性贫血、MDS(骨髓增生异常综合征)及白细胞减少症,也可用于血小板减少症。

5. 剂量与用法 口服一次2 mg, 2~3次/d。

6. 制剂 片剂:2 mg。

【达那唑】(炔睾醇,安宫唑, Danazol, Danocrine, Danal)

1. 概述 本品为白色或类白色结晶性粉末,熔点223~230℃。易溶于氯仿,溶于丙醇,略溶于乙醇,不溶于水。口服易从胃肠道吸收,吸收后在体内迅速代谢,其代谢产物为 α -羟甲基乙炔睾酮。主要分布在肾上腺,并在肝、肾浓缩。代谢产物主要从尿中排泄,小部分经粪便排出,消除 $t_{1/2}$ 4.5 h。

2. 药理作用 本品为 17α -2炔睾酮的衍生物,为弱雄激素,兼有蛋白同化作用和抗孕激素作用。抑制下丘脑促进性腺激素释放激素和(或)垂体促性腺激素;直接抑制卵巢甾类激素的产生;直接与子宫内膜及异位子宫内膜的雌激素和孕激素受体结合;增加体内雌二醇和孕酮的清除率。

3. 不良反应

(1)体重增加、水肿、乳房缩小、痤疮、皮脂增加、多毛、声音改变、头痛、潮热、性欲改变、肌肉痛性痉挛等。患者多能耐受,必要时停药。

(2)多数使用达到有效剂量时,可发生闭经,少数有不规则阴道流血。一般停药后4~6周内月经恢复,宜于月经完全正常2~3个周期后再受孕。

(3)治疗期间乳腺结节仍然存在或扩展,要考虑乳腺癌的可能。

(4)对青春期性早熟患者,本品有增加骨成长的刺激作用,故只限于其他药物治疗无效时使用。可引起谷丙转氨酶升高,停药3~7周可恢复正常。

(5)严重肝、肾、心功能不全,不明原因的阴道出血、怀孕及哺乳妇女、癫痫及严重高血压患者忌用。周期性偏头痛患者慎用。

4. 临床应用

(1)子宫内膜异位症:本品适用于轻度及中度痛经,明显或不孕的子宫内膜异位症患者。亦可作保守性手术前用药。400~800 mg/d,分2~3次口服。400 mg/d不能使症状迅速缓解,月经停止和体征改善时可逐渐加大至600~800 mg/d。一般在月经第一天开始,持续服用6个月。近年有报道,本品经阴道给药,可避免口服的首过效应及肝脏代谢损伤肝功,有用药剂量小疗效好,不良反应少等优点。

(2)纤维性乳腺炎:100~400 mg/d,分2~3次口服,连续3~6个月。

(3)男性乳房发育:200~600 mg/d,分2~3次口服。

(4)性早熟:200~400 mg/d,分2~3次口服。

(5)再生障碍性贫血,血小板减少性紫癜:400~800 mg/d,分2~3次口服。

(6) 血友病: 600 mg/d, 分 2~3 次口服, 连用 14 d。

(7) 遗传性血管水肿: 开始 600 mg, 3 次/d, 6~12 周后逐渐减至 100~200 mg, 直至恒定控制症状发作。

(8) 红斑狼疮: 400~600 mg/d。

5. 制剂 胶囊剂: 100 mg; 200 mg。

【**睾酮**】(睾丸素、睾丸酮、睾甾酮, Mertestate, Androlin)

1. 概述 化学名称 17 β -羟基雄甾-4-烯-3-酮。本品为白色结晶性粉末, 几乎不溶于水, 溶于乙醇、乙醚和氯仿。

2. 药理作用 本品是睾丸内形成的雄性激素, 促进男性性器官及副性征的发育, 并有蛋白同化作用。主要在肝内代谢成雄烷-3 α 、17 β -二醇, 雄甾酮和 β -雄酮。这些代谢产物从尿中排泄。皮下埋植可达长效。

3. 临床应用 主要用于无睾症长期替代治疗。还有用于睾丸功能不足、功能性子宫出血、子宫肌瘤、晚期乳腺癌和卵巢癌、再生障碍性贫血、虚弱性疾病等。

4. 不良反应 可引起与其雄性征和同化作用有关的副作用, 在青春期大量和反复使用可引起松果体闭合和身体停止生长; 对于妇女, 通过本品对垂体前叶功能的阻止作用导致对卵巢功能和月经的抑制; 对成年男子, 大剂量可抑制精子发生和引起输精管退化。

5. 用法及用量 睾酮皮下植入剂剂量 100~600 mg。若使用 600 mg 植入剂, 可维持血浆睾酮达生理范围 4~5 个月。睾酮肌注给药, 每周 2~3 次, 每次 10~25 mg。睾酮治疗功能性子宫出血, 每次 25~50 mg, 隔日 1 次, 共用 3~4 次。

6. 制剂 丙酸睾酮注射液: 25 mg/ml, 50 mg/ml, 100 mg/ml。

【**甲睾酮**】(甲基睾丸素, Methyltestosterone, Androsan, Homandren)

1. 概述 化学名称为 17 β -羟基-17 α -甲基-4-雄烯-3-酮。白色结晶性粉末; 无臭, 无味; 微有引湿性。在乙醇、丙酮或氯仿中易溶, 在乙醚中略溶, 在植物油中溶解, 在水中不溶。

2. 药理作用 作用与天然睾酮相同, 但口服有效, 能促进男性性器官及副性征的发育、成熟; 对抗雌激素, 抑制子宫内膜生长及卵巢、垂体功能; 促进蛋白合成及骨质形成; 刺激骨髓造血功能, 使红细胞和血红蛋白增加。口服能从胃肠道吸收, 经 1~2 h 血浓度达峰值, $t_{1/2}$ 2.7 h; 也可从口腔黏膜吸收。由于口服经肝脏代谢失活, 故以舌下含服为宜, 剂量可减半。

3. 临床应用 临床用于男性性腺功能减退症、无睾症及隐睾症; 妇科疾病, 如月经过多、子宫肌瘤、子宫内膜异位症; 老年性骨质疏松症及小儿再生障碍性贫血等。

4. 不良反应 大剂量可引起女性男性化、浮肿、肝损害、黄疸、头晕、痤疮等。

5. 用法及用量 口服或舌下含服: 1 次 5~10 mg, 10~30 mg/d。男性雄性激素缺乏症开始时每 30~

100 mg/d, 维持量 20~60 mg/d; 月经量过多或子宫肌瘤每次舌下含服 5~10 mg, 2 次/d, 每月剂量不可超过 300 mg。子宫内膜异位症每次舌下含服 5~10 mg/d, 2 次/d, 连用 3~6 个月。老年性骨质疏松症 10 mg/d, 舌下含服。小儿再生障碍性贫血 2 mg/(kg·d), 分次口服。治疗晚期乳腺癌, 50~200 mg/d, 分次服用。

6. 制剂 片剂: 5 mg。

【**丙酸睾酮**】(丙酸睾丸素, 丙酸睾丸酮, Andronate, Testosid)

1. 概述 化学名称为 17-(1-氧丙氧基)雄甾-4-烯-3-酮。白色结晶或类白色结晶性粉末; 无臭; 在氯仿中极易溶解, 在乙醇或乙醚中易溶, 在醋酸乙酯中溶解, 在植物油中略溶, 在水中不溶。

2. 药理作用 本品为人工合成的雄激素, 作用与睾酮、甲睾酮相同, 能抑制垂体前叶促进腺激素的分泌和促进蛋白质的合成。

3. 临床应用 临床适用于无睾症、隐睾症、男性性腺功能减退症; 妇科疾病, 如月经过多、子宫肌瘤; 老年性骨质疏松及再生障碍性贫血等。

4. 不良反应 大剂量可引起女性男性化、浮肿、肝损害、黄疸、头晕等。局部注射可引起刺激性疼痛, 有水钠潴留作用。

5. 用法及用量 肌注: 通常为 1 次 25~100 mg, 2~3 次/d。雄激素缺乏症肌注 10~50 mg, 2~3 次/d。月经过多或子宫肌瘤肌注 25~50 mg, 2 次/d。功能性子宫出血, 配合黄体酮使用肌注 25~50 mg, 隔日 1 次, 共 3~4 次。再生障碍性贫血每日或隔日肌注 100 mg, 连用 6 个月以上。老年性骨质疏松症肌注 25 mg, 2~3 次/周, 连用 3~6 个月。女性乳腺癌及乳癌骨转移每次肌注 50~100 mg, 隔日 1 次, 用药 2~3 个月。

6. 制剂 注射剂: 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml。

【**复方长效睾丸酮注射剂**】(巧理宝, 起能特灵, Triolandren)

1. 概述 成分: 1 次性注射针内有 1 ml 油溶液, 共含睾丸酮 250 mg, 即: 丙酸睾丸酮 20 mg, 戊酸睾丸酮 80 mg 和十一烷酸睾丸酮 150 mg。

2. 药理作用 睾丸酮与一般类固醇激素相似, 在细胞内有特定作用点, 即在靶器官的细胞内产生作用。在大部分靶器官内, 睾丸酮经酶化作用转化为双氢睾丸酮, 此化学物质能与体内的雄性激素受体结合, 构成有效成分。此激素能刺激靶器官内之特殊蛋白质合成而发挥作用。

如将 17 β -羟基和不同链长的脂肪酸或用其他有机酸酯化反应后, 睾丸酮即转变成非极性之化合物, 因而从肌肉中吸收变得缓慢, 并产生长效作用。仅 1%~2% 之睾丸酮呈游离状态, 而循环于血浆中。同时 98%~99% 睾丸酮则与白球蛋白结合。游离睾丸酮之浓度和血浆 $t_{1/2}$ (10~20 min) 与血浆中性激素结合性球蛋白水平直接相