

SHENSHANGXIANTANG
ZHJISULEIYAOWUZAI
FUKEDHEYINGYONG

肾上腺糖皮质激素类

药物在皮肤科的应用

主编 李林峰

北京大学医学出版社

肾上腺糖皮质激素类药物 在皮肤科的应用

主编 李林峰

参加编写人员(以姓氏笔画为序)

马 川 王文慧 李林峰 施 辛 路雪艳

北京大学医学出版社

SHENSHANGXIAN TANGPIZHI JISU LEI YAOWU ZAI PIFUKE DE YINGYONG

图书在版编目(CIP)数据

肾上腺皮质激素类药物在皮肤科的应用/李林峰主编

北京:北京大学医学出版社,2004

ISBN 7-81071-587-9

I. 肾... II. 李... III. 肾上腺皮质激素—应用—
皮肤病学:治疗学 IV. R751.05

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 034041 号

北京大学医学出版社出版发行

(100083 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内 电话:010-82802230)

责任编辑:韩忠刚

责任校对:于明

责任印制:张京生

北京地泰德印刷有限公司印刷 新华书店经销

开本:787mm×1092mm 1/16 印张:8.25 字数:131 千字

2004 年 6 月第 1 版 2004 年 6 月第 1 次印刷 印数:1-5000 册

定价:16.90 元

版权所有 不得翻印

作者简介

李林峰（李邻峰）教授现任北京大学第三医院皮肤科主任，皮肤性病学研究室主任。博士生导师。毕业于北京医科大学。1992 年在北京医科大学获医学博士学位。1995 年至 1998 年在美国伊利诺大学皮肤病学系及遗传学系任访问副教授（Visiting Associate Professor），并于 1997 年聘为研究员。从事接触性皮炎与皮肤变态反应及毛发病研究。曾获美国芝加哥皮肤病协会研究基金奖。1998 年回国工作至今。目前已主编著作 5 部。包括《接触性皮炎与皮肤变态反应》，《接触性皮炎》，《皮肤性病学》，《肾上腺糖皮质激素类药物在皮肤科的应用》及《全微助忆医学复习精要》。参加编写著作多部。包括郑芝田教授主编，《医学缩略语词典》，北京大学医学出版社，2003；王光超教授主编，《皮肤性病学》，科学出版社，2002；朱学骏教授主编，《皮肤性病学》北京医科大学出版社，2002；王德炳教授主译，《现代医学诊断与治疗》，人民卫生出版社，2002 等。已在 Contact Dermatitis, British Journal of Dermatology, Clinical and Experimental Dermatology, Journal of Dermatology 等杂志发表中英文论文 70 余篇。积极参与医学继续教育及科学普及工作。发表医学科普文章数十篇。1995 年曾获健康报药物不良反应有奖征文二等奖。自 1994 年起，主讲了 8 期全国接触性皮炎与皮肤变态反应学习班。

施辛教授现任苏州大学附属第二医院（原苏州医学院附属第二医院、核工业总医院）皮肤科主任、硕士生导师。1986 年毕业于上海第二军医大学。从事皮肤性病学专业临床工作 18 年，承担市级课题 2 项，获省、市医学新技术奖 2 项，以第一作者身份正式发表学术论文 20 余篇，参编业务书籍 4 部。

马川、王文慧、路雪艳医师现为北京大学第三医院皮肤科医师，医学硕士，均毕业于北京大学。

前 言

肾上腺糖皮质激素（简称激素）类药物在皮肤科的应用引起了皮肤病治疗的巨大变革。其影响可以与青霉素的伟大发现相媲美。美国当代著名皮肤病学家 Maibach 教授认为皮肤病学的发展可以分为外用肾上腺糖皮质激素类药物前时代及外用肾上腺糖皮质激素类药物后时代。根据国外调查，在 20 世纪 80 年代，约 95% 的医生处方中含有肾上腺糖皮质激素类药物。肾上腺糖皮质激素类药物的应用无疑为广大皮肤病患者解除了痛苦。但是，随着这类药物的广泛应用也带来了各种各样的不良反应。肾上腺糖皮质激素类药物的不合理应用甚至滥用又使事情变得更为复杂。当前，在患者中普遍存在着“激素恐怖症”。许多患者看病后首先声明“别给我用激素”。某些医生由于害怕医疗纠纷，对使用激素也越来越有顾虑。本书的主要目的即是帮助医生及患者正确合理地使用肾上腺糖皮质激素类药物，最大限度地发挥肾上腺糖皮质激素类药物的治疗作用，减少副作用。在达到最大治疗效果的同时将医疗风险降到最低。

本书是作者在阅读国内外文献的基础上，结合自身经验总结而成，有不妥之处，还望广大同道积极指正，共同提高我们的临床治疗水平。

马川、王文慧、路雪艳医师参加了本书第 18 章的编写，施辛教授参加了第 19 章的编写。费东方、尤艳明、袁小英、刘广仁、陈煊等为检索查阅文献、文字录入等付出了艰苦的劳动，在此一并致谢。

李林峰

2004 年 1 月于北京

特别说明

1. 肾上腺糖皮质激素类药物是对症治疗药物，本身并不针对病因进行治疗，在使用肾上腺糖皮质激素类药物的同时，不能忽视针对病因的检查及治疗。

2. 本书药品的用法，用量仅供参考，具体用药请按国家药典及药品说明书执行。

目 录

第一章 肾上腺糖皮质激素类药物的发明及发展	(1)
一、系统应用肾上腺糖皮质激素类药物的发明及发展	(1)
二、外用肾上腺糖皮质激素的发明及发展	(3)
第二章 肾上腺糖皮质激素的化学结构	(5)
一、肾上腺糖皮质激素的核心结构	(5)
二、外用肾上腺糖皮质激素的基本结构	(6)
三、结构修饰的原则与方法	(6)
第三章 肾上腺糖皮质激素的生理和药理作用	(8)
一、肾上腺糖皮质激素的作用机制	(8)
二、肾上腺糖皮质激素对代谢的影响	(9)
三、肾上腺糖皮质激素类药物的抗炎作用	(11)
四、肾上腺糖皮质激素类药物的抗增生作用	(21)
第四章 肾上腺糖皮质激素的生理调节	(23)
一、肾上腺糖皮质激素的生理调节机制	(23)
二、肾上腺糖皮质激素分泌的节律性	(23)
三、其他因素对肾上腺糖皮质激素分泌的影响	(24)
第五章 肾上腺糖皮质激素类药物的吸收和代谢	(25)
一、系统应用肾上腺糖皮质激素类药物	(25)
二、外用肾上腺糖皮质激素类药物	(26)
第六章 肾上腺糖皮质激素类药物系统应用的适应证	(28)
一、肾上腺糖皮质激素类药物系统应用注意事项	(28)
二、肾上腺糖皮质激素类药物系统应用的适应证	(28)
第七章 系统应用肾上腺糖皮质激素类药物的不良反应	(32)
一、系统应用肾上腺糖皮质激素类药物不良反应的分类	(32)
二、短期系统应用肾上腺糖皮质激素类药物的不良反应	(32)
三、长期系统应用肾上腺糖皮质激素类药物的不良反应	(33)
四、肾上腺糖皮质激素类药物的过敏反应	(36)

五、肾上腺糖皮质激素类药物对临床检查试验的影响	(37)
六、不良反应的风险因素及防治	(38)
第八章 内用肾上腺糖皮质激素类药物的禁忌证	(41)
一、绝对禁忌证	(41)
二、相对禁忌证	(41)
第九章 肾上腺糖皮质激素的药物相互作用	(43)
一、增加肾上腺糖皮质激素类药物血清浓度的药物	(43)
二、降低肾上腺糖皮质激素类药物血清浓度的药物	(43)
三、肾上腺糖皮质激素类药物对其他药物的影响	(44)
第十章 肾上腺糖皮质激素类药物的合理应用	(45)
一、使用前的准备	(45)
二、治疗疗程	(46)
三、剂量选择	(47)
四、药物选择	(48)
五、给药途径	(49)
六、减量方法	(50)
七、停药	(51)
八、系统应用肾上腺糖皮质激素类药物的监测	(51)
九、常用内用肾上腺糖皮质激素类药物	(52)
第十一章 外用肾上腺糖皮质激素类药物的成分	(54)
一、肾上腺糖皮质激素	(54)
二、基质	(54)
三、复方外用肾上腺糖皮质激素制剂	(55)
第十二章 外用肾上腺糖皮质激素类药物的疗效强度及评价方法	(57)
一、疗效强度的概念及临床意义	(57)
二、影响外用肾上腺糖皮质激素制剂强度的因素	(57)
三、抗炎症作用评价试验	(59)
四、抗增生作用评价试验	(60)
第十三章 外用肾上腺糖皮质激素类药物的分类	(61)
一、外用肾上腺糖皮质激素类药物强度的分类	(61)
二、含氟外用肾上腺糖皮质激素类药物	(64)

三、外用肾上腺糖皮质激素类药物复方制剂	(65)
第十四章 常用外用肾上腺糖皮质激素类药物	(66)
第十五章 外用肾上腺糖皮质激素类药物的禁忌证与适应证	(68)
一、外用肾上腺糖皮质激素类药物的禁忌证	(68)
二、外用肾上腺糖皮质激素类药物的适应证	(69)
第十六章 外用肾上腺糖皮质激素类药物的不良反应	(71)
一、外用肾上腺糖皮质激素类药物的不良反应分类	(71)
二、肾上腺糖皮质激素全身吸收的不良反应	(71)
三、局部不良反应	(73)
四、外用肾上腺糖皮质激素类药物局部不良反应的预测试验	(77)
五、低系统不良反应的外用肾上腺糖皮质激素的发展	(78)
第十七章 外用肾上腺糖皮质激素类药物的合理应用	(79)
一、使用外用肾上腺糖皮质激素类药物前的准备	(79)
二、外用肾上腺糖皮质激素类药物的选择原则	(80)
三、外用肾上腺糖皮质激素类药物的使用方法与用量	(84)
第十八章 常见皮肤病的肾上腺糖皮质激素类药物治疗	(87)
一、感染性皮肤病	(87)
二、结缔组织病	(89)
三、大疱性皮肤病	(93)
四、无菌性脓疱性皮肤病	(96)
五、湿疹皮炎类皮肤病	(97)
六、其他可能变态反应性皮肤病	(100)
七、寄生虫、昆虫及其他动物性皮肤病	(101)
八、红斑性皮肤病	(103)
九、红斑鳞屑性皮肤病	(103)
十、血管炎	(106)
十一、皮下脂肪组织疾病	(108)
十二、光线性皮肤病	(108)
十三、皮肤附属器疾病	(109)
十四、内分泌代谢障碍性皮肤病	(111)
十五、色素障碍性皮肤病	(111)

十六、皮肤肿瘤·····	(112)
十七、非感染性肉芽肿·····	(113)
第十九章 肾上腺糖皮质激素的替代治疗·····	(115)
一、保湿剂与保湿化妆品·····	(115)
二、非甾体类抗炎药物·····	(117)
三、新型抗炎药物-大环内酯类免疫抑制剂·····	(118)
主要参考资料·····	(121)

第一章 肾上腺糖皮质激素类药物的发明及发展

肾上腺糖皮质激素类药物在皮肤科的应用引起了皮肤病治疗的巨大变革，具有划时代的意义。其影响可以与青霉素的发现相媲美。肾上腺糖皮质激素类药物可能是皮肤科医生最常处方的药物。从认识肾上腺到发明大量高效的肾上腺糖皮质激素类药物，人类经历了几百年漫长的岁月。

一、系统应用肾上腺糖皮质激素类药物的发明及发展

历史上至少有两次由于新药的发明而引起医学重大变革的例子。第一个是青霉素的伟大发现，第二个即是肾上腺糖皮质激素的发现和肾上腺糖皮质激素类药物的开发。

肾上腺糖皮质激素是由肾上腺皮质束状带分泌的一种激素，是一种维持生命的重要激素。人类认识它的历史并不长。1563年，意大利医生首先注意到肾上腺的存在。但最早使肾上腺扬名的是英国医生 Addison。

1855年，Addison 在英国一所医院里接连遇到了几位被怀疑贫血病来诊的病人。这些病人皮肤很黑，像是黑人，身体非常虚弱，消瘦，极易疲劳，血压降低，经常头晕、目眩。奇怪的是，这种病人血液中红细胞并不减少，因此不能考虑贫血。Addison 敏锐地认识到这可能是一种尚未报告的疾病，于是首先报告了这一疾病。后来，人们为了纪念他，称这种病为 Addison 病。对患者的尸体解剖发现患者的双侧肾上腺存在破坏性病变。因此 Addison 于 13 年后即 1868 年首先提出这一疾病是由肾上腺皮质病变引起的。目前已经明确，Addison 病即慢性肾上腺皮质机能减退症。

1856年，Brown-Sequard 提出肾上腺是维持动物生命的重要器官。

1923年，肾上腺被魏斯洛正式命名。

1932年，库欣报告了 13 例垂体腺瘤患者，发现这些患者双侧肾上腺皮质增生，临床上有共同的特征，表现向心性肥胖、满月脸、水牛背、皮肤变薄、红润有光泽、面部易生痤疮、多毛、腿部腹部皮肤紫纹、无力等等，称为库

欣综合征。

1935 年, Kendall 首先描述由动物肾上腺皮质提取的粗制皮质激素, 即 E 合剂 (compound E)。实际上主要成分为 17-羟-11-脱氢皮质酮。

1938 年, 去氧皮质酮合成成功, 用于慢性肾上腺皮质机能减退症的治疗。

二次世界大战的时候, 战场上曾经有一个谣言, 引起了英国及美国的巨大恐慌, 谣言说德国已从动物肾上腺中提取出一种新的化学物质, 这种物质可以明显提升飞行员的适应能力, 英美于是加紧了这一方面的研究。战后很快证明了这是一个谣言。倒是美国人首先发现了肾上腺糖皮质激素的重要医疗价值。有趣的是, 这一发现是先驱者们基于错误理论而导致的。

当时人们错误地认为类风湿性关节炎是由于肾上腺皮质机能不足引起的。1948 年, 在美国明尼苏达州罗切斯特的 Mayo Clinic, 一群关节炎患者开始在上世界上首次接受粗提皮质类固醇注射治疗, 结果出奇的好, 以至医生们认为人类已经可以根治类风湿关节炎。1949 年, 美国 Mayo Clinic 的 Hench PS, Kendall EC, Sloumb CH 及 Polley HF 在 Mayo Clinic 员工会议记录刊物上发表了使用由动物肾上腺皮质提取的粗制皮质激素 E 合剂治疗风湿性疾病的报告。用这种药物治疗风湿性疾病有神效, 短期即可将各种症状一扫而光。这一发现很快在医学界引起了巨大轰动, 以至当时 1 克氢化可的松可以卖 200 美元。肾上腺糖皮质激素在临床各科的应用一发不可收, Hench 因此获诺贝尔奖金。从此, 人们开始研发系统应用肾上腺糖皮质激素类药物并取得了巨大成功。自 20 世纪 50 年代开始, 人类大量合成肾上腺糖皮质激素类药物, 并研究了肾上腺糖皮质激素类药物的结构与疗效的关系, 为临床各科提供了重要的治病武器。1952 年, Sulzberger 与 Witten 在杂志上首先报道了外用氢化可的松治疗湿疹样皮炎的结果, 从此开创了皮肤科广泛应用外用肾上腺糖皮质激素类药物的新纪元。

20 世纪 80 年代以后, 由于肾上腺糖皮质激素类药物广泛的临床应用及肾上腺糖皮质激素类药物的滥用, 肾上腺糖皮质激素类药物的药物不良反应越来越引起医生及患者的重视, 出现了不敢用肾上腺糖皮质激素类药物的倾向, 称为“激素恐怖症”。

人类认识肾上腺糖皮质激素并开发肾上腺糖皮质激素类药物的重要历史事件可以归纳为下表。

表 1-1 肾上腺糖皮质激素类药物发展史上的部分重要历史事件

时 间	历史事件
1563 年	意大利医生首先注意到肾上腺的存在
1855 年	英国医生艾迪生 (Addison) 发现了一种怪病, 以后被命名为 Addison 病
1856 年	Brown-Sequard 提出肾上腺是维持动物生命的重要器官
1923 年	肾上腺被魏斯洛正式命名
1932 年	库欣报告了 13 例垂体腺瘤患者, 称为库欣综合征
1935 年	Kendall 首先描述 E 合剂
1938 年	去氧皮质酮合成成功
1952 年	Sulzberger 等报告使用氢化可的松治疗炎症性皮肤病
1961 年	Reichling 及 Kligman 提出间歇疗法减少药物不良反应
1970 年代	免疫抑制剂的应用
1980 年代	冲击疗法
1990 年代	肾上腺糖皮质激素类药物滥用及肾上腺糖皮质激素类药物恐怖症 (corticophobia, scare-oids)

目前已经知道肾上腺皮质对维持生命起重大作用, 在一般情况下, 肾上腺皮质类固醇对维持水、电解质、碳水化合物、蛋白质及脂肪代谢起重要作用。在机体应激的情况下, 如创伤、感染、情绪变动, 机体还需临时分泌大量的肾上腺皮质激素维持机体的正常机能。急性肾上腺皮质功能衰竭可以引起人的死亡, 称为 Waterhouse Friderichsen syndrome, 肾上腺发育不全患者如胸腺淋巴体质 (status thymolympathics), 在应激情况下可以死亡。

二、外用肾上腺糖皮质激素的发明及发展

系统应用肾上腺糖皮质激素类药物的临床成功促使皮肤病学家及医药学家开始对外用肾上腺糖皮质激素类药物的研发, 但一直不能获得成功。这主要是因为可的松在 C11 位上是一个酮基, 需在体内代谢, 还原成为氢化可的松后才具有活性, 而皮肤不具备这种转化能力。了解这一情况后, 人们直接使用氢化可的松治疗皮肤病, 终于获得成功。Goldman 首先使用 17-羟皮质酮-21-乙酸酯, 当时称 F 合剂, 皮内注射, 发现可以抑制随后的斑贴试验反应。Sulzberger 及 Witten 则首先应用 F 合剂外用治疗特应性皮炎。当时共治疗 7 例, 结果 1 例明显改善, 4 例轻度改善, 2 例无效。1952 年, Sulzberger 与

Witten 在杂志上首先报道了用氢化可的松治疗湿疹样皮炎的结果，从此，皮肤科开始了广泛应用外用肾上腺糖皮质激素类药物的新纪元。

应用外用肾上腺糖皮质激素类药物有很多优点，这些药物疗效高、见效快、无异味、顺应性好、副作用相对较轻、可以制成多种剂型、患者易于接受，目前有几百种制剂应用于临床。

第二章 肾上腺糖皮质激素的化学结构

肾上腺糖皮质激素类药物的疗效与其化学结构紧密相关，了解肾上腺糖皮质激素类药物的化学结构对临床用药有一定指导意义。

一、肾上腺糖皮质激素的核心结构

肾上腺糖皮质激素属于甾体（类固醇，steroids）激素类药物。这一类药物包括肾上腺皮质激素类药物、性激素类药物及维生素 D₃ 的衍生物，它们均为胆固醇的衍生物，故称为“类固醇”，基本结构均为甾体。

肾上腺糖皮质激素的核心结构是环戊烷多氢菲核（图 2-1），“甾体”二字即根据这一结构而来。由此结构派生出其他肾上腺糖皮质激素。

环戊烷多氢菲核（cyclopentano - perhydrophenanthrene）的基本结构由三个六元环和一个五元环组成，共有 17 个碳原子。四个环分别称为 A、B、C、D 环。甾体核上的碳原子，顺序以数字 C1~C17 表示。

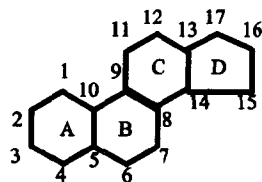


图 2-1 肾上腺皮质激素的核心结构环戊烷多氢菲

如果甾体核上的取代物（原子或基团）投射在环平面的下面者，称为 α 位，其键以虚线（...）表示；位于环平面之上者，则为 β 位，以实线（—）表示；如果连接键的构型未知，则以波状线（~~~~）表示，称为 ξ （希腊字母，音克西）。

甾体核环上有羟基取代者，称为醇（-ol）；酮基取代者则为酮（-one）。

由于甾体核上有很多不对称碳原子，因此可能形成很多立体异构体。根据构型的特点、相邻的两个环的连接形式，可分为顺式（cis）和反式（trans）两种。肾上腺糖皮质激素的连接均为反式，即 C-8 和 C-9 或 C-13 和 C-14 的氢原子均伸向相反方向。

在 C-10、C-13 存在甲基，C-17 上又有乙基侧链者，称为孕烷（pregnane）。孕烷为孕激素和肾上腺皮质激素的基本结构。

二、外用肾上腺糖皮质激素的基本结构

外用肾上腺糖皮质激素的核心结构是氢化可的松。在肾上腺糖皮质激素的核心结构上，11- β ，17- α 及21位为羟基，4位变为双键（图2-2）。对氢化可的松的结构修饰产生了众多的外用肾上腺糖皮质激素。

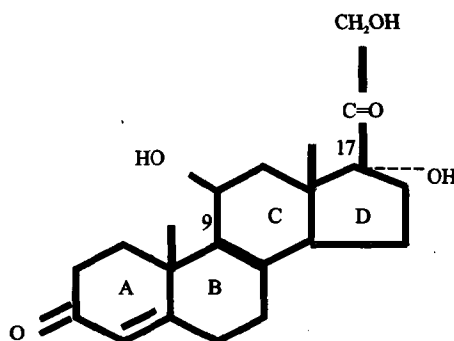


图2-2 氢化可的松的结构

在氢化可的松的9 α 位进行氟化，便产生了9 α -氟氢化可的松，这是众多氟化外用肾上腺糖皮质激素的核心结构。在16或17位的羟基进行酯化，如醋酸、丙酸或戊酸化可以降低肾上腺糖皮质激素的盐皮质激素副作用，在9 α 氟氢化可的松的16 α 位引入羟基，便为去炎松（triamcinolone，曲安西龙）；16 α 位引入甲基为地塞米松；16 β 位引入甲基则为倍他米松。

三、结构修饰的原则与方法

结构修饰必须遵循增强疗效，减小副作用的原则。首先，产生的新产品，应有更强的治疗作用。其次，结构修饰要减少药物副作用。

1. 结构修饰促进皮肤对药物的吸收。
2. 结构修饰降低药物在皮肤内的降解。
3. 增强药物与肾上腺糖皮质激素受体的结合能力。
4. 减少药物在体内的吸收，从而减少系统作用。

5. 增加药物对肾上腺糖皮质激素受体结合的特异性，避免对其他受体结合产生副作用，减少盐皮质激素作用。

高极性亲水性化合物不易通过皮肤类脂质膜，增加亲脂性可以促进其吸

收，如对 C16 及 C17 位及 C21 位的酯化；C17 和 C21 的侧链可以阻止极性羟基的失活。在 C16 及 C17 位加缩丙酮基，不但增加了其抗炎作用，也增加了皮肤的吸收。

第三章 肾上腺糖皮质激素的生理和药理作用

肾上腺糖皮质激素是体内自然存在的激素，了解这些激素的生理及药理作用是正确使用肾上腺糖皮质激素类药物的前提。

一、肾上腺糖皮质激素的作用机制

同其他甾体类激素一样，肾上腺糖皮质激素类药物通过以下过程发挥生理及药理作用（图 3-1）：

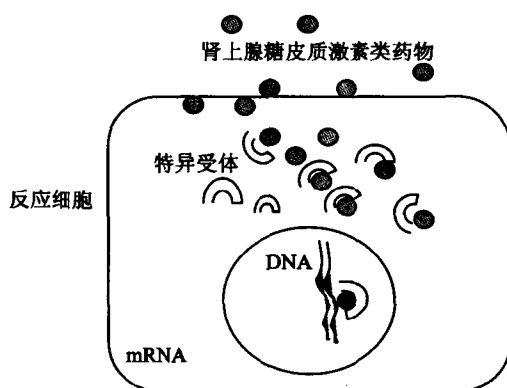


图 3-1 肾上腺糖皮质激素类药物作用机制示意图

（一）肾上腺糖皮质激素类药物进入细胞

肾上腺糖皮质激素通过被动扩散作用进入靶细胞胞浆内。

（二）受体结合

在胞浆内肾上腺糖皮质激素类药物与肾上腺糖皮质激素受体结合，人体内几乎所有细胞均有肾上腺糖皮质激素受体。

1. 由于受体会达到饱和，因此药物并非越多越好。
2. 不同肾上腺糖皮质激素类药物与受体饱和结合的情况下，所能激发的效应不同，因此，不同药物的疗效不同。
3. 受体存在暂时性失活现象，可以造成肾上腺糖皮质激素急性耐受，机