

激素类药物的合理应用

主 编 童荣生 李 刚 陈 岷



人民卫生出版社

激素类药物的合理应用

主 编 童荣生 李 刚 陈 岷

副主编 龙恩武 何 霞 张 敏

编 委 (以姓氏笔画为序)

边 原(电子科技大学医学院·四川省人民医院)

方 伟(重庆三峡中心医院)

王 娜(重庆医科大学附属第二医院)

包明晶(电子科技大学医学院·四川省人民医院)

龙恩武(电子科技大学医学院·四川省人民医院)

刘 娜(西安交通大学第二附属医院)

刘心霞(电子科技大学医学院·四川省人民医院)

陈 岷(电子科技大学医学院·四川省人民医院)

何 霞(电子科技大学医学院·四川省人民医院)

李 刚(电子科技大学医学院·四川省人民医院)

吴 越(电子科技大学医学院·四川省人民医院)

杨 勇(电子科技大学医学院·四川省人民医院)

张 川(四川大学华西第二医院)

张 敏(电子科技大学医学院·四川省人民医院)

周燕萍(宜宾市第二人民医院)

郭 璐(电子科技大学医学院·四川省人民医院)

郭秋实(吉林大学附属白求恩医院)

童荣生(电子科技大学医学院·四川省人民医院)

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

激素类药物的合理应用/童荣生, 李刚, 陈岷主编.
—北京: 人民卫生出版社, 2016
ISBN 978-7-117-22138-2

I. ①激… II. ①童… ②李… ③陈… III. ①激素
类药物-用法 IV. ①R977.1

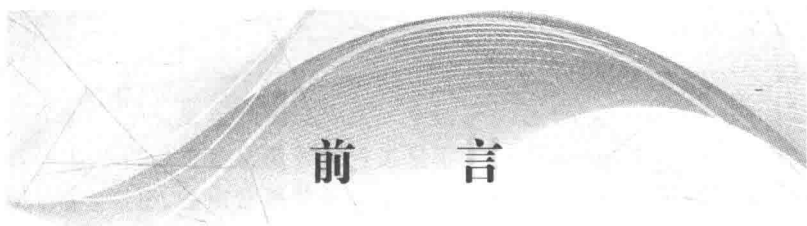
中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 054733 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数 据库服务, 医学教育资 源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

激素类药物的合理应用

主 编: 童荣生 李 刚 陈 岷
出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)
地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号
邮 编: 100021
E - mail: pmph @ pmph.com
购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830
印 刷: 三河市潮河印业有限公司
经 销: 新华书店
开 本: 850 × 1168 1/32 印张: 18
字 数: 468 千字
版 次: 2016 年 3 月第 1 版 2016 年 3 月第 1 版第 1 次印刷
标准书号: ISBN 978-7-117-22138-2/R · 22139
定 价: 48.00 元
打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ @ pmph.com
(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)



前 言

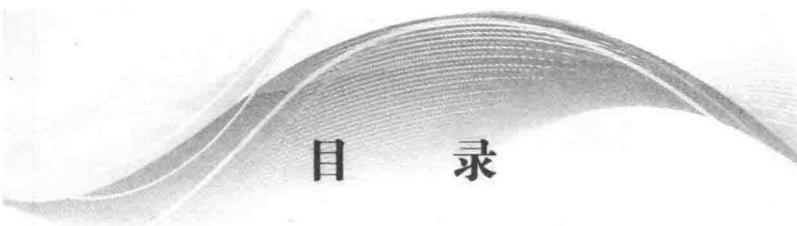
为了提高激素类药物的合理应用水平,减少激素类药物导致的严重不良反应,电子科技大学医学院(四川省人民医院)组织了全国部分医药同行经过精心准备,共同编写了这本《激素类药物的合理应用》。本书共有七章,包括总论、肾上腺皮质激素、血糖调节类激素、与甲状腺相关激素、钙磷调节相关激素、性激素及相关激素、其他激素类等。各类激素分别从结构特点、药物的物理和化学性质、药物的药剂学、药动学和药效学等方面进行详细介绍,同时在同类激素中应用表格形式对各品种间的特点进行比较,以便读者在查阅时能比较清楚地分辨出各品种间的异同。本书的每章结尾都对各章节中涉及的主要激素品种列举了实际应用案例及分析,对临床选用激素进行相关疾病的治疗具有非常重要的参考和借鉴意义。

本书纳入了现阶段临床应用的大部分激素类药物,力求兼顾各类医务人员的需求,简洁实用,兼有工具书和教材的双重特色,以便于医务人员在实际工作中学习查阅。由于编撰时间有限,疏漏及不当之处在所难免,欢迎读者批评指正。

本书在编撰过程中,得到了临床相关科室专家的精心指导,得到了人民卫生出版社的大力支持,谨致以衷心的感谢!并向为本书的撰稿、修正、编校、出版等工作付出辛勤劳动的同志们致以深深的谢意!

编 者

2016年2月



目 录

第一章 总论	1
第一节 激素的定义及分类	2
一、定义	2
二、分类	2
第二节 激素的合成、分泌及调节	3
第三节 激素的生理作用及特点	6
第四节 激素类药物的发展及临床意义	11
一、激素类药物发展概述	11
二、激素类药物的临床意义	13
第五节 激素类药物临床应用的基本原则	17
一、糖皮质激素临床应用的基本原则	18
二、糖皮质激素在不同疾病中的治疗原则	25
三、胰岛素临床应用的基本原则	106
四、甲状腺素临床应用基本原则	107
五、性激素类药物临床应用基本原则	107
第六节 适应证、禁忌证对激素类药物临床选择的影响	112
一、对证选药	113
二、避免禁忌证	114
第七节 激素类药物的不良反应	115
第二章 肾上腺皮质激素	122
第一节 概述	122
一、来源和分类	122

二、构效关系	123
第二节 糖皮质激素	124
一、生理和药理作用	124
二、糖皮质激素的临床应用	128
三、临床常用药物	134
四、糖皮质激素类药物比较	163
五、经气道吸入及鼻腔给药的糖皮质激素	173
第三节 盐皮质激素	175
一、概述	175
二、醛固酮受体拮抗剂	176
三、常用药物	177
四、醛固酮受体拮抗剂的临床应用	181
五、药物比较	184
第四节 肾上腺皮质激素临床应用实例	186
实例1 醋酸泼尼松用于类风湿关节炎	186
实例2 糖皮质激素用于治疗特发性血小板 减少性紫癜	190
实例3 糖皮质激素用于治疗席汉综合征	193
实例4 糖皮质激素用于治疗慢性阻塞性肺炎	196
实例5 静滴甲泼尼龙序贯口服泼尼松治疗激素 依赖型肾病综合征	200
实例6 住院期间静滴地塞米松联合雾化吸入布地 奈德,出院后吸入布地奈德福莫特罗粉吸入 剂治疗支气管哮喘	202
实例7 住院期间静滴甲泼尼龙治疗系统性红斑狼疮	205
实例8 外用卤米松治疗寻常型银屑病	207

第三章 血糖调节类激素	211
-------------------	-----

第一节 概述	211
--------------	-----

一、降糖激素	211
二、升糖激素	211
三、血糖调节类激素的临床应用	212
第二节 胰岛素	215
一、超短效胰岛素类似物	216
二、短效胰岛素	222
三、中效胰岛素	229
四、长效胰岛素	232
五、预混胰岛素	240
六、各类胰岛素对比总结	249
第三节 肠促胰岛素	253
一、胰高血糖素样肽类似物	253
二、DPP-4抑制剂	261
第四节 胰高血糖素和胰多肽	276
一、胰高血糖素	276
二、胰多肽	276
第五节 血糖调节类激素的临床应用实例	278
实例1 胰岛素治疗1型糖尿病患者	278
实例2 胰岛素治疗2型糖尿病患者	279
实例3 胰岛素治疗糖尿病合并妊娠患者	281
实例4 肠促胰岛素治疗2型糖尿病胰岛素抵抗伴 肾功能不全患者	283
实例5 胰高血糖素治疗药物性低血糖患者	285
第四章 与甲状腺相关激素	288
第一节 概述	288
一、甲状腺激素的主要生理作用	289
二、甲状腺激素对生殖功能的影响	290
三、甲状腺激素对能量调节的影响	291
第二节 与甲状腺相关激素药物	297

第三节 与甲状腺相关激素的临床应用	312
一、甲状腺功能减退症的发病机制	312
二、甲状腺功能减退症的临床表现	315
三、甲状腺功能减退症的预防	320
四、甲状腺功能减退的药物治疗方法	320
第四节 左甲状腺素钠临床应用实例	326
 第五章 钙、磷调节相关激素	329
第一节 概述	329
第二节 钙、磷调节相关激素	330
第三节 钙、磷调节相关激素的临床应用	345
一、甲状旁腺激素的临床应用	345
二、降钙素的临床应用	345
三、1,25二羟基维生素D ₃ 的临床应用	346
第四节 钙、磷调节相关激素临床应用实例	347
实例1 长期服用AT-10未能阻止甲状旁腺功能 低下患者广泛颅内钙化1例	347
实例2 “罗钙全”治疗甲状旁腺功能低下1例报告	349
 第六章 性激素及相关激素	351
第一节 概述	351
一、性激素的概念和来源	351
二、性激素的生理作用	352
三、性激素的作用特点	353
四、性激素的代谢过程	354
五、性激素的作用机制	356
第二节 各类性激素	357
一、雄激素类药物	357
二、雌激素类药物	369
三、孕激素类药物	401

第三节 与性激素相关的激素	416
第四节 避孕药	445
一、短效口服避孕药	446
二、长效口服避孕药	450
第五节 性激素的临床应用	452
一、雌激素	452
第六节 性激素临床应用实例	467
一、雌激素类药物应用实例(雌激素用于 治疗继发性闭经)	467
二、孕激素类药物应用实例	473
三、雄激素类药物应用实例	479
第七章 其他激素类	485
第一节 其他激素类药物介绍	485
一、生长激素	485
二、促生长素释放激素	493
三、生长素释放抑制激素	498
四、胸腺激素	513
五、抗利尿激素	522
六、肾上腺素、去甲肾上腺素	535
七、心钠肽、脑钠肽	554
八、内皮素	559
第二节 其他激素类药物的临床应用实例	561
一、生长抑素的临床应用实例(生长抑素用于 急性胰腺炎的治疗)	561
二、特利加压素临床应用实例(特利加压素用于 食管静脉曲张出血治疗)	563
索引	567

第一章 总 论

1902年,英国生理学家斯塔林和贝利斯经过长期的观察研究,发现当食物进入小肠时,由于食物在肠壁摩擦,小肠黏膜就会分泌出一种数量极少的物质进入血液,流送到胰腺,胰腺接到后立刻就分泌出胰液来。他们将这种物质提取出来,注入哺乳动物的血液中,发现即使动物不吃东西,也会立刻分泌出胰液来,于是他们给这种物质起名为“促胰液”。后来斯塔林和贝利斯给上述这类数量极少但有生理作用,可激起生物体内器官反应的物质起名为“激素”(荷尔蒙, hormone)。自从出现激素一词后,新的激素又不断地被发现,人们对激素的认识随着研究的深入而不断清晰。1965年我国首先在体外人工合成一种激素——胰岛素。1967年Steiner DF等发现了 β 细胞内生物合成胰岛素,并证实了首先于 β 细胞内多核糖体中形成的是胰岛素原——一个含有86个氨基酸的多肽,当进入高尔基复合体后分裂去C肽(35个氨基酸)而形成含有A、B二链共51个氨基酸的胰岛素。此外,甲状旁腺激素的前身是甲状旁腺激素原(90个氨基酸),这是由前甲状旁腺激素原(115个氨基酸)从mRNA形成后进入粗面内质网经特异性肽类分解酶分裂去25个氨基酸而成的多肽,又经高尔基复合体中蛋白酶及羧基肽酶作用分裂去6个氨基酸而形成含有84个氨基酸的甲状旁腺激素。目前这些激素的结构已确定,且已提纯而应用于临床。

第一节 激素的定义及分类

一、定义

激素是由内分泌腺或内分泌细胞分泌的、在细胞与细胞间传递化学信息的高效能生物活性物质。它通过调节各种组织细胞的代谢活动来影响人体的生理活动,是人体生命中的重要物质,根据其在体内的分布情况,分为循环激素,如胰岛素、肾上腺素等;组织激素,如前列腺素、激肽等;局部激素,如生长抑素、神经递质和神经调质等。

激素的分泌均极微量,为毫微克(十亿分之一克)水平,但其调节作用均极明显。激素不参加具体的代谢过程,只对特定的代谢和生理过程起调节作用,调节代谢及生理过程的进行速度和方向,从而使机体的活动更适应于内外环境的变化。

二、分类

可以根据激素的来源和化学性质进行不同的分类。

(一) 根据来源进行分类

人体的激素是由腺体分泌而成的,不同的腺体分泌不同的激素。表1-1列出了部分腺体的名称和分泌的激素名称。

表1-1, 腺体名称和分泌的激素名称

腺体名称	分泌的激素名称
下丘脑	促甲状腺激素释放激素、促性腺激素释放激素、生长素释放激素、生长素释放抑制激素、促肾上腺皮质激素释放激素、催产素、升压素(抗利尿激素)等
垂体	促肾上腺皮质激素、促甲状腺皮质激素、卵泡刺激素、黄体生成素、生长素、催乳素等
甲状腺和甲状旁腺	甲状腺激素、甲状旁腺激素、降钙素等
胰腺	胰岛素、胰高血糖素、胰多肽等

续表

腺体名称	分泌的激素名称
肾上腺皮质	糖皮质激素(如皮质醇)、盐皮质激素(如醛固酮)等
肾上腺髓质	肾上腺素、去甲肾上腺素等
消化道	胃泌素、促胰液素等
卵巢、胎盘	雌二醇、雌三醇、孕酮、绒毛膜促性腺激素等
心房	心钠肽
胸腺	胸腺激素

(二) 根据化学性质进行分类

按化学性质分为四大类: ①蛋白质和肽类激素。主要包括下丘脑调节肽、胰岛素、降钙素、胃肠激素、腺垂体及神经垂体激素、甲状旁腺激素等; ②胺类激素。包括甲状腺和肾上腺髓质激素等; ③类固醇激素。主要有肾上腺皮质激素与性腺激素等。胆固醇的衍生物—1,25-二羟维生素D₃也归为类固醇激素; ④脂肪酸衍生物激素,如前列腺素由花生四烯酸转化而成。

第二节 激素的合成、分泌及调节

不同结构的激素,其合成途径不同。肽类激素一般是在分泌细胞内核糖体上通过翻译过程合成的,与蛋白质合成过程基本相似,合成后储存在胞内高尔基体的小颗粒内,在适宜的条件下释放出来。胺类激素与类固醇类激素是在分泌细胞内主要通过一系列特有的酶促反应而合成的。前一类底物是氨基酸,后一类是胆固醇。如果内分泌细胞本身的功能下降或缺少某种特有的酶,都会减少激素合成,称为某种内分泌腺功能低下;内分泌细胞功能过分活跃,激素合成增加,分泌也增加,称为某内分泌腺功能亢进。两者都属于非生理状态。

激素的分泌途径大都是通过无导管的腺体将释放的激素直接进入细胞周围的毛细血管里,随血液循环送到远距离的靶器官,这类腺体也称为内分泌腺,如垂体、甲状腺、肾上腺、胰岛、性腺等,这种方式称为远距分泌。另外,还有旁分泌:激素释放后进入细胞外液,通过扩散到达邻近的靶细胞;神经分泌:神经细胞合成的激素沿轴浆流动运送到所连接的组织,或从神经末梢释放入毛细血管,由血液运送至靶细胞;自分泌:激素被分泌入细胞外液后,又作用于分泌细胞自身。激素的分泌时间和分泌量也有一定的规律,既受机体内部的调节,又受外界环境信息的影响。激素分泌量的多少,对机体的功能有着重要的影响。

1. 激素分泌的周期性和阶段性 由于机体对地球物理环境周期性变化以及对社会生活环境长期适应的结果,使激素的分泌产生了明显的时间节律,血中激素浓度也就呈现了以日、月或年为周期的波动。这种周期性波动与其他刺激引起的波动毫无关系,可能受中枢神经的“生物钟”控制。

2. 激素在血液中的形式及浓度 激素分泌入血液后,部分以游离形式随血液运转,另一部分则与蛋白质结合,是一种可逆性过程。即游离型+结合蛋白结合型,但只有游离型才具有生物活性。不同的激素结合不同的蛋白,结合比例也不同。结合型激素在肝脏代谢与由肾脏排出的过程比游离型长,这样可以延长激素的作用时间。因此,可以把结合型看作是激素在血中的临时储蓄库。激素在血液中的浓度也是衡量内分泌腺或组织功能的一种指标,它保持着相对稳定。如果激素在血液中的浓度过高,往往表示分泌此激素的内分泌腺或组织功能亢进;过低,则表示功能低下或不足。

3. 激素分泌的调节 激素的适量分泌是维持机体正常功能的一个重要因素,故机体在接收信息后,相应的内分泌腺或组织是否能及时分泌或停止分泌,这就要机体自身的调节,使激素的分泌能保证机体的需要;又不至于过多而对机体有损害。引起各种激素分泌的刺激可以多种多样,涉及的方面也很多,有相似的方面,也有

不同的方面,但是在调节的机制方面有许多共同的特点,简述如下。

当一个信息引起某一激素开始分泌时,往往调整或停止其分泌的信息也反馈回来。即分泌激素的内分泌细胞随时收到靶细胞及血中该激素浓度的信息,或使其分泌减少(负反馈),或使其分泌再增加(正反馈),常常以负反馈效应为常见。最简单的反馈回路存在于内分泌腺与体液成分之间,如血中葡萄糖浓度增加可以促进胰岛素分泌,使血糖浓度下降;血糖浓度下降后,则对胰岛分泌胰岛素的作用减弱,胰岛素分泌减少,这样就保证了血中葡萄糖浓度的相对稳定。又如下丘脑分泌的调节肽可促进腺垂体分泌促激素,而促激素又促进相应的靶腺分泌激素以供机体的需要。当这种激素在血中达到一定浓度后,能反馈性地抑制腺垂体或下丘脑的分泌,这样就构成了下丘脑—腺垂体—靶腺功能轴(图1-1),形成一个闭合回路,这种调节称闭环调节,按照调节距离的长短,又可分长反馈、短反馈和超短反馈。要指出的是,在某些情况下,后一级内分泌细胞分泌的激素也可促进前一级腺体的分泌,呈正反馈效应,但较为少见。在闭合回路的基础上,中枢神经系统可接受

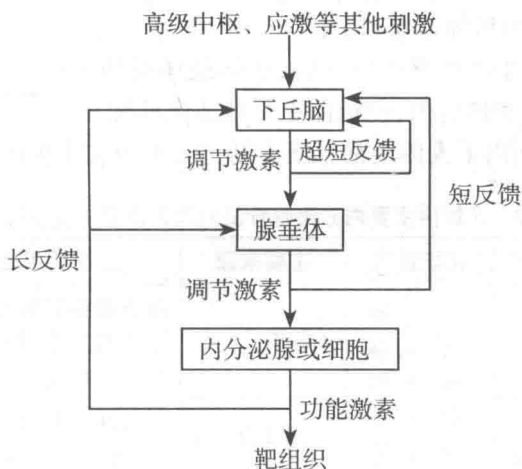


图1-1 下丘脑—垂体—靶腺功能轴

外环境中的各种应激性及光、温度等刺激,再通过下丘脑把内分泌系统与外环境联系起来形成开口环路,促进各级内分泌腺分泌,使机体能更好地适应于外环境,此时闭合环路暂时失效。这种调节称为开环调节。

第三节 激素的生理作用及特点

激素作为一种信使物质(称为第一信使),对机体的生理作用起加强或减弱作用。激素主要通过传递信息来影响细胞膜的通透性,或激活产生第二信使,或通过影响染色体的基因表达来发挥调节作用。

其生理作用主要有:

(1)调节三大营养物质及水盐代谢,参与维持内环境的相对稳定;

(2)促进细胞分裂、分化,调控机体生长、发育、成熟和衰老过程;

(3)影响神经系统发育和活动,调节学习、记忆及行为活动;

(4)促进生殖系统发育成熟,影响生殖过程;

(5)调节机体造血过程;

(6)与神经系统密切配合,增强机体对伤害性刺激和环境急变的耐受力 and 适应力,使机体更好地适应环境。

表1-2列出了人体内常见激素的主要来源和生理作用。

表1-2 人体内主要内分泌腺分泌的激素及其主要生理作用

激素名称	化学性质		主要来源	主要生理作用
甲状腺激素	含氮激素	氨基酸衍生物	甲状腺	促进糖和脂肪氧化分解,促进生长发育,提高中枢神经系统兴奋性
去甲肾上腺素			神经系统、肾上腺髓质	可以使多种激素,如促性腺素、ACTH、TSH的分泌受到影响

续表

激素名称	化学性质	主要来源	主要生理作用
肾上腺素	肽类及蛋白质激素	肾上腺髓质	提高多种组织的兴奋性,加速代谢
褪黑素		松果腺	抑制黄体生成素分泌
胰岛素		胰岛B细胞	调节代谢,促进血糖进入细胞,降低血糖
胰高血糖素		胰岛A细胞	调节代谢,使血糖升高
促胰液素		消化管	促进胆汁和胰液中 HCO_3^- 的分泌
促肠液素		小肠上段黏膜	刺激小肠分泌肠液、肠酶
促红细胞生成素		肾脏、肾小球细胞	刺激骨髓的生成红细胞的组织细胞形成红细胞,并使红细胞成熟
抗利尿激素		下丘脑、神经垂体	增加肾小管对水的重吸收,减少水分从尿中排出
血管紧张素		血浆	促血管及其他平滑肌收缩
生长抑素		下丘脑	抑制生长激素、胰岛素等多种激素的分泌
生长素		垂体	促进生长,影响代谢
生长激素释放因子		下丘脑	促生长激素分泌
胸腺素		胸腺	控制T淋巴细胞发育,增进免疫力
催产素		下丘脑、神经垂体	具有刺激乳腺和子宫的双重作用;促进乳腺排乳
催乳素		腺垂体、胎盘	发动和维持泌乳
催乳素释放因子		下丘脑	促催乳素分泌

续表

激素名称	化学性质	主要来源	主要生理作用
促卵泡激素		腺垂体	女性: 促卵泡成熟、排卵、分泌雌激素; 男性: 促睾丸产生精子
黄体生成素		腺垂体	女性: 刺激卵泡间质细胞排卵, 促黄体生成, 分泌黄体激素; 男性: 促睾丸间质细胞发育, 分泌雄激素
促性腺激素		垂体	维持性腺的正常生长发育, 促进性腺合成和分泌性腺激素
绒毛膜促性腺激素		胎盘(受孕后)	促卵泡破裂和促黄体生成
甲硫氨酸脑啡肽		脑	起麻醉作用
促肾上腺皮质激素		腺垂体、脑	促进肾上腺皮质的功能, 从而调节糖皮质激素的分泌与释放
促肾上腺皮质激素释放因子		下丘脑	促进肾上腺皮质激素分泌
甲状旁腺激素		甲状旁腺	促骨骼脱钙, 增高血钙含量
降钙素		甲状旁腺副滤泡的C-细胞	降低血钙
促甲状腺激素		腺垂体	促进甲状腺激素的释放
肾上腺皮质激素	类固醇 (甾体)激素	肾上腺皮质	控制糖类和无机盐等的代谢, 增强机体防御能力
醛固酮		肾上腺皮质	调节机体的水—盐代谢: 促进肾小管对钠的重吸收、对钾的排泄, 是盐皮质激素的代表