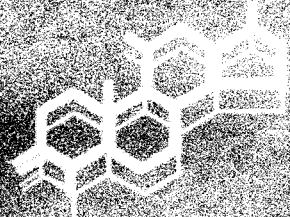


甾体激素药理学

束怀德 编著



ZAITI

JISU

YAOXUE

人民卫生出版社

内 容 简 介

《甾体激素药理学》为系统阐述各类甾体激素类药物化学结构、药代动力学、药理作用、作用原理、临床应用及不良反应的药理学参考书。主要包括：一、绪论，二、化学结构和命名，三、甾体激素的生物活性测定，四、下丘脑-垂体前叶功能及甾体激素的合成和分泌调节，五、肾上腺皮质激素，六、雌激素，七、孕激素，八、雄激素和同化激素，九、甾体激素避孕药，十、维生素D类。

本书内容侧重于药理学基础理论，主要供医学院校师生、临床医师以及有关科研人员参考。

甾体激素药理学

束怀德 编著

人民卫生出版社出版

(北京市崇文区天坛西里10号)

北京通县印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

850×1168毫米32开本 12 $\frac{7}{8}$ 印张 4插页 321千字

1982年5月第1版第1次印刷

印数：1—6,400

统一书号：14048·4167 定价：1.60元

前 言

甾体激素类药物是临床上的一类重要药物。各种甾体激素化合物在化学结构和作用原理等方面有许多共同点；但将甾体激素类药物归纳为一类，编写成“甾体激素药理学”，还是一种新的尝试。编者希望通过本书能系统地阐述各类甾体激素药物的化学结构、生物活性测定、体内过程、生理和药理作用、作用原理、临床用途及不良反应等有关知识。此外，本书对甾体激素的生物合成和分泌调节、甾体激素避孕药和激素对抗剂也作了较详细的讨论。

本书内容侧重于药理学基础理论，主要供药理学及有关临床医学学科的教学和科研人员参考，也可供医学院的药理学专业学生及研究生参考应用。

由于本书内容涉及面较广，而编者学识有限，因此在本书中一定存在不少的缺点和错误，希望读者批评指教。

本书完稿后，曾请教研组主任杨藻宸教授全面审阅；各有关章节由出版社组织分别请天津医学院俞霭峰教授、上海第一医学院钟学礼教授、中国科学院有机化学研究所周维善教授、武汉医学院吴熙瑞副教授、上海市计划生育科学研究所陈俊康副主任等专家审阅，提出宝贵意见。对于他们的热情鼓励和支持，在此表示衷心的感谢。

编 者

1980年11月于上海第一医学院 药理学教研组

目 录

第一章 绪论	1
第二章 化学结构和命名	3
第三章 甾体激素的生物活性测定	10
一、肾上腺皮质激素活性测定	10
(一)去肾上腺大鼠生命维持试验	10
(二)去肾上腺大鼠电解质代谢试验	11
(三)肝糖原沉积试验	11
(四)嗜伊红细胞抑制试验	11
(五)胸腺萎缩试验	12
(六)棉块肉芽肿抑制试验	12
(七)盐皮质激素对抗剂活性测定	13
二、雌激素活性测定	13
(一)阴道角化细胞试验	13
(二)子宫增重试验	14
(三)阴道开口试验	14
(四)阴道上皮细胞丝裂活性测定	14
三、孕激素活性测定	15
(一)幼兔子宫内膜转化试验	15
(二)子宫内膜碳酸酐酶试验	16
(三)妊娠维持试验	16
(四)蜕膜瘤试验	17
(五)排卵抑制试验	18
四、雄激素和同化激素活性测定	18
(一)小鸡鸡冠试验	18
(二)去势大鼠前列腺、储精囊和提肛肌重量测定	19
(三)氮滞留试验	19
第四章 下丘脑-垂体前叶功能及甾体激素的合成和 分泌调节	21

第一节 下丘脑释放激素对垂体前叶的调节作用	21
第二节 皮质激素的生物合成及其分泌调节	25
一、皮质激素的生物合成	25
二、ACTH 对皮质激素合成和分泌的调节作用	28
三、ACTH 分泌的反馈调节	31
四、醛固酮分泌的调节	34
(一) 肾素-血管紧张素系统	34
(二) 血钾浓度	35
(三) ACTH	36
(四) 血钠浓度	37
(五) 前列腺素	37
第三节 性激素的生物合成及其分泌调节	38
一、性激素的生物合成	38
(一) 孕激素的生物合成	39
(二) 雄激素的生物合成	39
(三) 雌激素的生物合成	43
二、促性腺激素对性激素合成和分泌的调节	43
(一) 促性腺激素对睾丸酮生成的作用	45
(二) LH 对黄体酮生物合成的调节	47
三、性激素对下丘脑-垂体前叶的反馈调节	48
(一) 雄激素	48
(二) 雌激素	50
(三) 孕激素	54
第五章 肾上腺皮质激素	59
第一节 化学结构和构效关系	60
第二节 糖皮质激素	67
一、体内过程	67
(一) 吸收	67
(二) 血浆蛋白结合和组织分布	68
(三) 结构转化	69
(四) 排泄	71
二、生理和药理作用	72

(一)对代谢的影响·····	72
(二)与其它内分泌的相互关系·····	76
(三)对中枢神经系统作用·····	78
(四)对心血管系统作用·····	79
(五)对血细胞及造血系统的作用·····	81
(六)对淋巴组织的作用·····	82
(七)免疫抑制作用·····	83
(八)抗炎作用·····	87
(九)抗毒作用·····	93
(十)抗休克作用·····	93
三、作用原理·····	97
(一)糖皮质激素受体·····	97
(二)糖皮质激素-受体复合体的核移位·····	100
(三)糖皮质激素-受体复合体的核受体部位·····	101
(四)激素-受体复合体和核受体部位的相互作用·····	101
(五)对糖皮质激素的耐受机制·····	103
四、临床应用·····	104
(一)肾上腺皮质功能紊乱·····	104
(二)自身免疫性疾病·····	106
(三)变态反应性疾病·····	109
(四)器官移植的排异反应·····	111
(五)感染性疾病·····	111
(六)休克·····	113
(七)白血病及其它造血组织肿瘤·····	114
(八)实体瘤·····	117
(九)眼科疾病·····	119
(十)皮肤病·····	119
(十一)重症肌无力·····	120
(十二)协助诊断某些内分泌疾病·····	121
五、给药原则·····	122
六、不良反应和并发症·····	126
(一)类皮质醇增多症·····	126
(二)类固醇性糖尿病·····	126

(三)肌萎缩和骨质疏松·····	126
(四)并发或加重感染·····	127
(五)诱发和加重溃疡病·····	128
(六)诱发精神症状·····	129
(七)眼并发症·····	129
(八)停药后的不良反应·····	130
(九)对胎儿的作用·····	131
七、禁忌症·····	132
八、生物合成抑制剂·····	132
(一)双氯苯二氯乙烷·····	132
(二)甲吡酮·····	133
(三)氨基导眠能·····	134
(四)Amphenone B ·····	135
第三节 盐皮质激素·····	135
一、体内过程·····	136
二、生理和药理作用·····	137
(一)肾脏作用·····	137
(二)对肾外组织电解质的影响·····	139
(三)对血压的影响·····	140
三、作用原理·····	141
(一)醛固酮受体·····	141
(二)RNA 和蛋白质合成的诱导·····	142
(三)醛固酮诱导蛋白对离子转运的作用·····	144
四、临床应用·····	146
五、不良反应·····	147
六、盐皮质激素对抗剂·····	147
(一)化学结构和构效关系·····	147
(二)体内过程·····	149
(三)药理作用·····	149
(四)临床应用·····	153
(五)不良反应·····	154
第六章 雌激素·····	159
第一节 化学结构和构效关系·····	160

第二节 体内过程·····	165
一、吸收·····	165
二、血浆中结合作用和组织分布·····	166
三、排泄·····	167
四、结构转化·····	167
第三节 生理和药理作用·····	170
一、对卵巢的作用·····	170
二、对输卵管的作用·····	171
三、对子宫的作用·····	172
四、对胚泡着床的作用·····	174
五、对阴道的作用·····	175
六、对乳腺的作用·····	176
七、对蛋白质代谢的作用·····	179
八、对骨骼的作用·····	180
九、对心血管系统的作用·····	180
第四节 作用原理·····	181
一、雌激素诱导蛋白·····	182
二、雌激素受体·····	183
三、雌激素-受体与染色质的相互作用·····	186
第五节 临床应用·····	189
一、更年期综合征·····	189
二、卵巢功能不全和闭经·····	190
三、月经过少·····	191
四、功能性子宫出血·····	191
五、闭经的诊断性治疗·····	191
六、乳房胀痛(回奶)·····	192
七、晚期乳腺癌·····	192
八、前列腺癌·····	193
九、骨质疏松·····	193
十、痤疮(粉刺)·····	194
十一、白细胞减少症·····	194
第六节 不良反应·····	194

第七节 弱雌激素类药物——雌三醇	195
一、体内过程	195
二、生理和药理作用	195
(一)对生殖系统作用	195
(二)抗乳癌作用	196
(三)对血管和血凝的作用	196
三、临床应用	196
(一)出血性疾病和手术前后防止出血	196
(二)更年期综合征	196
四、不良反应	197
第八节 抗雌激素药物	197
氟蒽酚胺	198
(一)药理作用	198
(二)临床应用	198
(三)不良反应	199
(四)用法	199
第七章 孕激素	203
第一节 化学结构和构效关系	204
第二节 体内过程	209
一、吸收	209
二、组织分布	210
三、结构转化	211
四、排泄	215
第三节 生理和药理作用	216
一、对子宫内膜的作用	216
二、对子宫肌的作用	217
三、对宫颈粘液的作用	219
四、对阴道的作用	220
五、对输卵管的作用	220
六、对卵巢的作用	221
七、对乳腺的作用	221
八、对代谢的影响	222

(一)水盐代谢·····	222
(二)蛋白质代谢·····	223
(三)对肝脏代谢酶的影响·····	224
九、对呼吸的影响·····	225
十、对血压的影响·····	225
十一、对中枢神经系统作用·····	226
(一)升温作用·····	226
(二)麻醉作用·····	227
(三)对脑电图的影响·····	227
第四节 作用原理·····	228
一、和靶组织结合·····	229
二、黄体酮受体·····	229
三、黄体酮-受体复合体和染色质的相互作用·····	231
四、对特异性 mRNA 转录及其翻译的作用·····	232
第五节 临床应用·····	233
一、功能性子宫出血·····	233
二、原发性痛经·····	234
三、经前紧张症·····	235
四、先兆流产和习惯性流产·····	235
五、子宫内膜异位症·····	236
六、子宫内膜增生过长和子宫内膜腺癌·····	236
七、良性前列腺肥大和前列腺癌·····	237
第六节 不良反应·····	237
第八章 雄激素和同化激素·····	240
第一节 化学结构·····	242
第二节 体内过程·····	245
一、吸收·····	245
二、血浆结合·····	245
三、结构转化·····	245
四、排泄·····	249
第三节 生理和药理作用·····	250
一、促进生长和副性征的发育·····	250

二、对睾丸和副性腺结构的作用	250
三、对男性性行为的作用	251
四、对脑性分化的作用	251
五、同化作用	252
六、增强免疫功能和抗感染作用	253
七、促进红细胞生成的作用	254
第四节 作用原理	255
一、和靶细胞的结合	255
二、雄激素受体	257
三、受体-激素复合体和核接受体的相互作用	258
第五节 临床应用	261
一、性功能低下症	261
(一)无睾症及类无睾症	261
(二)男子更年期综合征	262
(三)女性性欲缺失	263
二、男子不育症	263
三、功能性子宫出血	264
四、子宫肌瘤	264
五、晚期乳腺癌	264
六、虚弱状态	265
七、贫血	265
第六节 不良反应	266
(一)妇女男性化现象	266
(二)影响儿童生长发育	266
(三)水肿	267
(四)肝功能损害和黄疸	267
(五)肝脏肿瘤	267
(六)阳痿和无精症	268
第七节 弱雄性激素类药物——达那唑	268
一、药理作用	268
(一)抑制促性腺激素分泌	268
(二)抑制甾体激素的生物合成	269

二、临床应用·····	269
(一)子宫内膜异位·····	269
(二)性早熟·····	270
(三)乳腺发育异常·····	270
三、副作用·····	270
第八节 抗雄激素药物·····	270
一、化学结构·····	271
二、药理作用·····	272
(一)对睾丸功能的影响·····	272
(二)对附睾功能的影响·····	273
(三)对前列腺的作用·····	274
(四)对皮肤及其附属物的作用·····	275
(五)对骨骼生长的影响·····	275
(六)对下丘脑-垂体-肾上腺系统的影响·····	275
三、作用原理·····	276
四、临床应用·····	277
(一)良性前列腺肥大和前列腺癌·····	277
(二)粉刺及皮脂溢出·····	277
(三)妇女多毛症·····	277
(四)男性秃发·····	277
(五)性欲亢进及性变态病症·····	278
(六)性早熟·····	278
(七)男性或女性避孕·····	278
五、不良反应·····	278
第九章 甾体激素避孕药·····	281
第一节 分类·····	283
一、复合型 (Combined type) 避孕片(丸)·····	283
二、序贯型 (Sequential type) 避孕片·····	286
三、低剂量孕激素避孕片·····	286
四、长效口服避孕片·····	288
五、长效避孕针剂·····	288

六、事后避孕药 (The post-coital pill, 次晨片) 和探亲避孕药	289
七、药物缓释剂型	289
第二节 生殖过程的调节控制	290
一、月经周期的内分泌调节	291
二、药物可能干扰的生殖生理环节	293
(一) 卵泡的生长和成熟	293
(二) 排卵	295
(三) 精子的发生和成熟	296
(四) 获能和受精	297
(五) 宫颈粘液	298
(六) 孕卵运行	299
(七) 胚泡着床	300
(八) 黄体和胎盘的功能	301
第三节 避孕作用原理	303
一、抑制排卵	303
二、影响子宫内膜的正常发育	305
三、改变宫颈粘液的理化性状	306
四、影响孕卵在输卵管的运行	306
五、抑制黄体甾体激素的合成	307
第四节 副作用及长期用药的安全性问题	307
一、副作用	307
(一) 胃肠道反应	307
(二) 月经紊乱	308
(三) 皮肤症状	308
(四) 体重变化	309
(五) 头痛	309
(六) 性欲和精神改变	309
二、长期应用的安全性问题	310
(一) 对内分泌的影响	310
(二) 对代谢的影响	313
(三) 与某些临床症状和疾病的关系	322

(四)对生育力和后代的影响·····	331
(五)关于甾体避孕药安全性的评论·····	334
第五节 用法和注意事项·····	335
第六节 与其它药物的相互作用·····	337
(一)抗结核药物·····	337
(二)抗癫痫药·····	338
(三)抗菌素·····	338
(四)镇痛药和安定药·····	339
(五)抗凝血药·····	339
(六)抗抑郁药·····	339
第七节 几种甾体避孕药制剂·····	339
一、复方炔雌醚长效口服避孕片·····	339
(一)药理作用·····	340
(二)不良反应·····	340
(三)减量长效口服避孕片·····	340
二、复方己酸孕酮避孕针(1号避孕针)·····	341
三、复方甲地孕酮避孕针·····	342
(一)药理作用·····	342
(二)用法及效果·····	342
(三)月经情况和副作用·····	342
四、甲孕酮长效避孕针·····	342
(一)长效避孕作用和出血问题·····	343
(二)停药后卵巢功能和生育力的恢复·····	344
(三)对乳腺的作用·····	344
五、庚酸炔诺酮避孕针·····	345
六、双炔失碳酯探亲避孕片(53-抗孕片)·····	345
(一)药理作用·····	346
(二)用法和效果·····	346
(三)副作用·····	346
七、甲地孕酮探亲避孕片(探亲避孕片1号)·····	346
八、炔诺酮探亲避孕片·····	347
九、醋炔醚探亲避孕片·····	347

十、三烯高诺酮避孕片·····	347
十一、甲醚抗孕丸·····	348
(一)药理作用·····	348
(二)用法和效果·····	349
(三)副作用·····	349
十二、氯醚避孕丸·····	349
第八节 男用甾体避孕药·····	349
一、性激素制剂·····	350
二、抗雄激素制剂·····	352
第九节 新药研究动向·····	353
第十章 维生素 D 类·····	361
一、化学结构·····	362
二、体内过程·····	362
(一)吸收和分布·····	362
(二)中间代谢·····	363
(三)排泄·····	365
三、1,25-二羟基胆钙化醇生成的调节·····	365
(一)血钙和甲状旁腺激素·····	365
(二)肾皮质细胞中无机磷酸盐浓度·····	366
四、生理和药理作用·····	366
(一)对小肠的作用·····	366
(二)对骨骼的作用·····	367
(三)对肾脏的作用·····	369
五、作用原理·····	370
(一)与核染色质的结合·····	371
(二)激素-受体复合体从胞浆到核的移位·····	372
(三)诱导 mRNA 和蛋白质合成·····	373
六、临床应用·····	375
(一)佝偻病和软骨病·····	375
(二)甲状旁腺机能不足·····	376
七、不良反应·····	376
八、双氢速甾醇·····	377

附录一、甾体化合物常用化学基团·····	380
附录二、甾体化合物化学名称常用字首、字尾的英中文 对照 ·····	382
附录三、甾体激素类化合物的英中文名对照 ·····	383
附录四、甾体激素类药物的化学名称 ·····	390
附录五、主要参考书·····	395

第一章 绪 论

甾体激素类药物，包括肾上腺皮质激素和性激素等具有甾体（类固醇，Steroids）基本结构的一系列化合物，是临床上很重要的一类药物。近年来由于发现维生素 D₃ 的体内代谢产物 1,25-二羟基胆钙化醇，具有甾体激素的相似特征，故也将它划入甾体激素类的范围。

甾体激素类药物是在天然激素的基础上逐渐发展起来的。人们认识肾上腺和性腺等内分泌器官具有重要生理机能由来已久。早在 1856 年，Brown-Séquard 就正确地提出，肾上腺是动物维持生命所必须的重要器官。1900 年 Knauer 和 Halban 分别实验证明，卵巢能分泌一种对生殖器官发育和其机能维持具有重要作用的激素。到了三十年代，人们已能成功地从肾上腺、性腺或尿中，提取和分离出各种天然甾体激素结晶，并确定其化学结构。在差不多相同时间内，化学家们模拟天然激素的化学结构，陆续人工合成了各种甾体激素，这为进一步开展药理和临床研究，提供了物质基础。例如 1938 年去氧皮质酮的合成成功，使肾上腺皮质功能减退症的治疗迈进了一大步。1949 年 Hench 宣布应用促肾上腺皮质激素（ACTH）和肾上腺皮质激素治疗风湿性关节炎获得奇效，这一成就震动了当时的医药界，Hench 氏本人并为此荣获诺贝尔奖金。

甾体激素类药物在临床上获得成功，又进一步促进甾体化学的发展。五十年代大量甾体化合物的合成，以及对其构效关系的系统研究，有效地使甾体化合物的某些作用得到分化，从而合成了一些符合人们需要的新化合物，如倍他米松的抗炎作用很强，但几乎没有水钠潴留的副作用。这样就扩大了甾体激素类药物的应用范围。临床实践表明，肾上腺皮质激素制剂在药理剂量时，可以治疗多种疾病（包括一些难治或危重疾病），因而在临床各科的药物治疗中，均占有重要地位。