

糖皮质激素 临床的合理使用

第2版

主编 沈 悌 厉有名



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

糖皮质激素 临床的合理使用

第2版

主编 沈 悌 厉有名

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

糖皮质激素临床的合理使用 / 沈悌, 厉有名主编. —2 版.
—北京: 人民卫生出版社, 2018

ISBN 978-7-117-26280-4

I. ①糖… II. ①沈…②厉… III. ①糖皮质激素 - 临床应用 - 研究 IV. ①R977.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 065780 号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有, 侵权必究!

糖皮质激素临床的合理使用
第 2 版

主 编: 沈 悌 厉有名

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: 三河市博文印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 5.5

字 数: 143 千字

版 次: 2011 年 1 月第 1 版 2018 年 5 月第 2 版

2018 年 5 月第 2 版第 1 次印刷 (总第 6 次印刷)

标准书号: ISBN 978-7-117-26280-4/R · 26281

定 价: 32.00 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)

作者名单

(按姓氏笔画排序)

- 王 强 (原北京协和医院药剂科)
王立茹 (北京大学人民医院血液科)
厉有名 (浙江大学医学院附属第一医院消化内科)
江 滨 (北京大学人民医院血液科)
李 梅 (北京协和医院内分泌科)
李大魁 (北京协和医院药剂科)
冷晓梅 (北京协和医院风湿免疫科)
沈 悌 (北京协和医院普通内科)
张冰凌 (浙江大学医学院附属第一医院消化内科)
陈明泉 (复旦大学华山医院感染科)
周建英 (浙江大学医学院附属第一医院呼吸内科)
周建娅 (浙江大学医学院附属第一医院呼吸内科)
赵明辉 (北京大学第一医院肾内科)
施光峰 (复旦大学华山医院感染科)
高 枫 (北京大学第一医院神经内科)
黄一宁 (北京大学第一医院神经内科)
曾小峰 (北京协和医院风湿免疫科)
曾正陪 (北京协和医院内分泌科)

编写秘书 林 进

前言

糖皮质激素具有强大的抗炎、抗过敏、抗休克和免疫抑制作用,在临床上广为使用,并取得显著疗效,已成为临床上最为常用的药物之一。然而,临床上糖皮质激素的不合理使用以及严重不良反应仍然存在,不容忽视。2008年由时任中华医学会内科学分会主任委员王海燕教授牵头,在辉瑞制药公司的大力支持下,针对糖皮质激素的作用机制、药物代谢特点、适应证与禁忌证、常用制剂、常见疾病中的用法用量及药物不良反应的防治等方面,启动了全国内科糖皮质激素临床使用的教育活动(Clinical National Glucocorticoid Education, CHANGE)。由内科分会组织各专业专家编写教材大纲及幻灯,培训讲课骨干,从大城市、大医院逐步向基层医院,并开展网络教育,推进糖皮质激素合理使用的教育活动,两年中覆盖内科及相关科室医师约2万人次。在此基础上,内科分会还邀请临床药学和内科学各专业临床专家共同撰写成《糖皮质激素在内科疾病中的合理应用》一书,并于2011年1月由人民卫生出版社正式出版。

6年多来该书得到广大临床医师尤其是内科基层医师的好评,多次印刷供不应求。由于内科相关疾病的研究进展和国内外多个糖皮质激素临床应用指南和专家共识的出现,内科分会决定由沈悌和厉有名两位教授牵头组织专家进行修订再版。在修订过程中,得到了内科学各专业临床专家和临床药学专家的大力支持,他们结合各自专业的糖皮质激素临床应用特点,增加了临床病例,提出最新的糖皮质激素类药物指导原则和专家共识意见,具有很高的学术价值和临床指导意义。感谢他们的辛

勤付出,也感谢读者提出的修改意见。希望此书的修订再版,能对我国糖皮质激素在内科疾病中的合理应用起到推动作用,并以此告慰和纪念王海燕教授。

沈 悌 厉有名

2017年11月

目 录

第一部分 总 论

1. 糖皮质激素类药物的化学结构和药理作用 3
2. 糖皮质激素类药物的药代动力学 14
3. 糖皮质激素类药物的制剂特点 19
4. 糖皮质激素临床应用原则 28
5. 糖皮质激素的不良反应、预防 and 对策 33

第二部分 各 论

6. 糖皮质激素在风湿免疫病中的应用 47
7. 糖皮质激素在感染性疾病中的合理应用 60
8. 糖皮质激素在呼吸系统疾病中的应用 75
9. 糖皮质激素在肾脏疾病中的应用 91
10. 糖皮质激素在血液疾病中的应用 102
11. 糖皮质激素在消化系统疾病中的应用 118
12. 糖皮质激素在神经内科疾病中的应用 135
13. 糖皮质激素在内分泌代谢系统疾病中的应用 153

网络增值服务



人卫临床助手

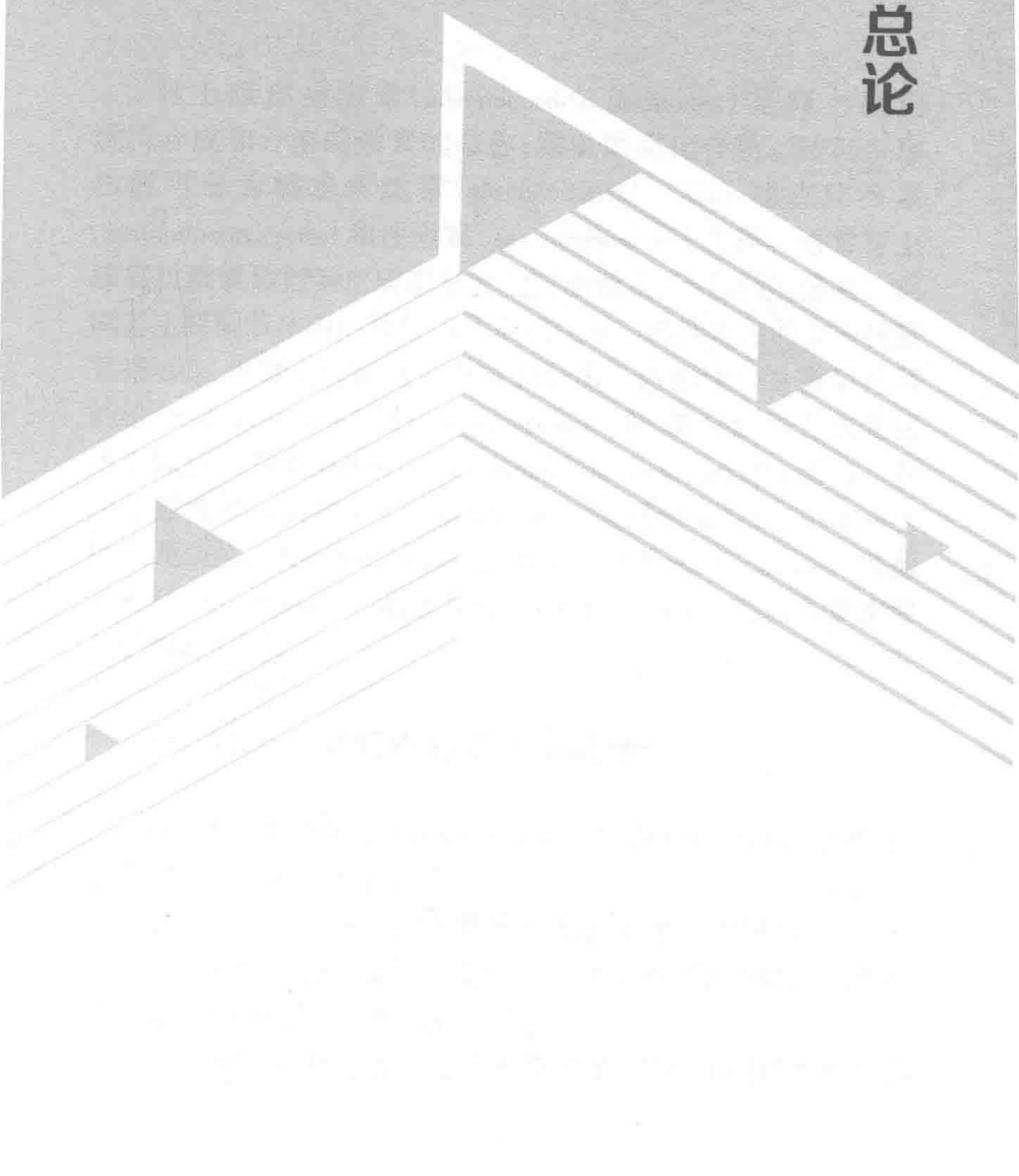
中国临床决策辅助系统

Chinese Clinical Decision Assistant System

扫描二维码，
免费下载



第一部分 总论



1

糖皮质激素类药物的化学 结构和药理作用

肾上腺皮质激素(adrenocortical hormones)是肾上腺皮质所合成和分泌的激素的总称,属甾体类化合物。按其生理功能可分为糖皮质激素(glucocorticoids, GCs)、盐皮质激素(mineralocorticoids)和性激素(sex hormone)三大类。通常肾上腺皮质激素是指糖皮质激素及盐皮质激素,不包括性激素。前两者主要调节体内的糖代谢和水盐代谢。临床常用的皮质激素是指 GCs,由肾上腺束状带合成和分泌。内源性 GCs 有氢化可的松(hydrocortisone)、可的松(cortisone)等,其分泌和合成受促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)调节。常用外源性 GCs 有泼尼松(prednisone)、泼尼松龙(prednisolone)、甲泼尼龙(methylprednisolone)、曲安西龙(triamcinolone)、倍他米松(betamethasone)、地塞米松(dexamethasone)等。本章主要讨论内科常用 GCs。

一、GCs 类药物的基本作用机制

GCs 类药物的药理作用非常广泛,几乎遍布全身各个系统,而且其作用机制非常复杂^[1]。

GCs 最大药理学作用通常出现在血浆浓度达峰值之后,因此推测该类药物的大多数药理作用主要是通过调节酶的活性间接实现,而不是通过药物直接起作用^[1]。

目前通行的说法是药物进入靶细胞,与细胞质或细胞核内

的特异性 GCs 受体结合,形成复合物,进一步作用于 DNA,通过调节基因表达及蛋白质的生物合成,如酶、受体等物质,引起 GCs 效应,调节细胞功能、生长和分化,参与各种病理和生理过程。

二、GCs 类药物的糖皮质激素活性

1. 生理作用 生理状态下 GCs 具有调节糖、蛋白质和脂肪代谢的功能,可增加糖原含量并升高血糖,促进脂肪、蛋白质分解,抑制其合成。

生理剂量下 GCs 主要用作内源性激素分泌不足的替代治疗。有较弱的盐皮质激素作用,能保钠排钾。

2. 药理作用 药理作用是指服用高于生理剂量的 GCs 时,可发挥与生理作用不同的药理作用。主要包括降低炎症反应;抑制免疫反应;刺激骨髓红细胞,延长红细胞和血小板的存活时间,可导致中性粒细胞增多症和嗜酸性粒细胞减少;刺激糖原增生,可使脂肪重分布,引起向心性肥胖;增加蛋白质分解代谢,引起负氮平衡;降低肠道钙吸收,增加肾脏钙排泄。

通过化学结构改造而得到的人工合成的 GCs,抗炎活性较天然合成的内源性 GCs 有不同程度的提高(表 1-1)。发挥抗炎作用是 GCs 类药物重要的治疗用途之一。药物抗炎作用持续时间的长短与下丘脑 - 垂体 - 肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴受抑制时间的长短几乎相等^[1]。

表 1-1 常用 GCs 类药物的糖皮质激素活性及盐皮质激素活性比较^[1,2]

药物名称		糖皮质激素活性 (抗炎强度)	盐皮质激素活性
短效	氢化可的松	1	1
	可的松	0.8	0.8

续表

	药物名称	糖皮质激素活性 (抗炎强度)	盐皮质激素活性
中效	泼尼松	4	0.5
	泼尼松龙	4	0.5
	甲泼尼龙	5	很小
	曲安西龙	5	0
长效	地塞米松	20~30	0
	倍他米松	25~30	0

三、GCs 类药物的盐皮质激素活性

醛固酮是人体天然合成的盐皮质激素,主要作用为调节水盐电解质平衡,通过作用于远曲肾小管促进钠的重吸收和钾的排泄。最终可导致水钠潴留,引起水肿和高血压。氟氢可的松是现有最强效的人工合成盐皮质激素。

人体内天然合成的 GCs 是氢化可的松和可的松,天然的 GCs 除了具有糖皮质激素活性外,还同时具有弱的盐皮质激素活性。

人工合成的 GCs 也具有某种程度的盐皮质激素活性,特别是在大剂量长期治疗时,作用更明显^[1]。但人工合成的较天然合成的 GCs,其盐皮质激素活性更低,因此水钠潴留的副作用也相应降低。泼尼松和泼尼松龙的盐皮质激素活性大约相当于氢化可的松或可的松的一半左右,地塞米松、倍他米松、甲泼尼龙和曲安西龙则具有相对很小的盐皮质激素活性^[1]。但无论盐皮质激素活性降低的趋势或程度如何,所有人工合成的 GCs 在实际应用中均存在盐皮质激素的副作用。

四、内源性 GCs 和人工合成 GCs 的化学结构改变与药理作用差异的相关性

1929 年发现可的松在治疗类风湿关节炎中的作用。1950 年前后,将可的松和氢化可的松用于类风湿关节炎的治疗。内源性 GCs 用于治疗类风湿关节炎是发挥其抑制免疫反应的药理作用,所需剂量也是大于生理剂量的药理剂量,因此在发挥 GCs 抗炎作用的同时,其盐皮质激素的副作用也显现出来,因此人们希望通过对内源性 GCs 进行结构改造,增加药物的抗炎活性,降低水钠潴留的副作用。通过一系列结构改造,其中一些发展为有用的临床药物,表 1-2 是现今最为常用的药物品种。

表 1-2 说明:

1. 生物半衰期(biological half-life) 参见本节前述 GCs 类药物的基本作用机制,可知 GCs 的作用是通过蛋白质的功能来间接表达的,而并非药物直接作用的结果。这就是为什么血液中的 GCs 类药物已经代谢和排泄完毕,而身体中的激素生物效应还持续存在的原因。因此 GCs 类药物的血浆消除半衰期与其药效的持续时间不具有相关性,决定药物作用时间长短的是药物的生物半衰期。

GCs 类药物的抗炎活性是由抗炎强度和抗炎作用持续时间等多方面因素共同决定的,生物半衰期的长短随着药物作用时间的延长和药物作用强度的增加而不断延长。并根据其生物半衰期的长短将 GCs 类药物分为短效、中效和长效三类。

因此,生物半衰期是评价 GCs 类药物疗效和不良反应的有效指标,特别是在考虑对 HPA 轴的抑制作用时,而血浆消除半衰期一般用途较少。

2. 9 位氟代基团 在 GCs 分子结构中 9 位引入氟代基团,可使整个分子的抗炎活性增加,但同时也显著增加盐皮质激素

表 1-2 内源性 GCs 和人工合成 GCs 的化学结构改变与药理作用差异的相关性

药物名称	结构改造部位	药理学作用改变						等效剂量 ³ (mg)
		理化性质改变	糖皮质激素受体亲和力	抗炎作用 (包括强度和作用时间)	生物半衰期 ¹	根据生物半衰期分类	糖皮质激素活性	盐皮质激素活性
内源性 GCs	氢化可的松				8~12h	短效 ($t_{1/2}$ <12h)	1	1
人工合成 GCs	泼尼松	C ₁ =C ₂ 双键	受体亲和力增强	抗炎作用增强	18~36h	中效 ($t_{1/2}$ =18~36h)	0.8	0.8
	泼尼松龙	C ₁ =C ₂ 双键	受体亲和力增强	作用时间延长			4	0.5
	甲泼尼龙	C ₁ =C ₂ 双键	受体亲和力增强				4	0.5
	曲安西龙	6 α 位 -CH ₃	受体亲和力增强				5	很小
		C1=C2 双键	9位氟代基团增加抗炎活性 ²				5	0
		9位 -F						
		16 α 位 -OH						
	地塞米松	C1=C2 双键	9位氟代基团增加抗炎活性 ²	抗炎作用大大增强	36~54h	长效 ($t_{1/2}$ >36h)	20~30	0
		9位 -F	16位甲基增加分子脂溶性, 提高受体亲和力	作用时间大大延长				
		16 α 位 -CH ₃	进一步增强抗炎活性					
	倍他米松	C1=C2 双键					25~30	0
		9位 -F						
		16 β 位 -CH ₃						0.6~0.75

活性。曲安西龙、地塞米松和倍他米松均为含氟代基团的 GCs。

曲安西龙在 16 位上有一个羟基取代,羟基取代保留了 GCs 的抗炎作用,同时对抗了因氟代基团而增加的盐皮质激素作用。因此曲安西龙的 GCs 活性与泼尼松和甲泼尼龙相似,但盐皮质激素作用有相当程度的降低。

地塞米松和倍他米松的分子结构式相同,特点是 16 位为甲基取代,区别在于当 16 位甲基位于 α 位时即为地塞米松,位于 β 位时即为倍他米松。两者与曲安西龙不同的是,16 位甲基取代较 16 位羟基取代不仅可以显著的降低盐皮质激素的活性,还能通过增加分子的脂溶性,提高与 GCs 受体的亲和力,进一步增加药物的抗炎活性。因此地塞米松和倍他米松在全身用 GCs 类药物中的抗炎活性最高,较氢化可的松强 20~30 倍,较泼尼松或甲泼尼龙强 5~7 倍。

3. 等效剂量 等效剂量的直接含义是虽然剂量不同,但疗效等同。即服用不同种 GCs 类药物时,虽然抗炎活性不同,但如果服用等效剂量,可以发挥相同程度的抗炎作用。即服用可的松 25mg、氢化可的松 20mg、泼尼松 5mg、泼尼松龙 5mg、甲泼尼龙 4mg、曲安西龙 4mg、地塞米松 0.75mg 或倍他米松 0.6mg,其抗炎作用是相同的。

为了方便理解,等效剂量的机制来源是:人工合成的激素,其糖皮质激素活性或称抗炎活性较天然内源性激素均有不同程度上的增强。抗炎活性是按相应倍数增加的(具体数值见表 1-1),因此当抗炎作用相同时,剂量就按相应倍数缩减。如内源性 GCs 氢化可的松的抗炎活性为 1,泼尼松的抗炎活性为氢化可的松的 4 倍,氢化可的松的剂量为 20mg,与其等效的泼尼松的剂量就应为 5mg,以此类推。

为了方便换算和记忆,不同激素的等效剂量即是目前市售各种激素片剂每片的剂量,即所谓一片顶一片的概念。也就是 1 片氢化可的松与 1 片可的松或泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙、曲安西龙、地塞米松、倍他米松的抗炎活性是相同的。

有关等效剂量的注意事项是,该等效剂量不适用于所有疾病,也不适用于所有给药途径。特别是经口吸入、肌肉注射(混悬型注射液)、滑膜腔内注射等途径给药时,药物吸收的快慢和多少,起效时间和药效持续时间等与口服和静脉给药相比,个体差异很大,影响因素很多,药代动力学参数和药效学参数无法预测。因此等效剂量的概念或换算不适用于上述给药途径的用法,目前只适用于口服和静脉以及肌肉注射(溶液型注射液,非病理状态下)给药的途径。

吸入型激素间的等效剂量的换算是有的,详见“糖皮质激素在呼吸系统疾病中的应用”部分。

五、GCs 类药物的下丘脑 - 垂体 - 肾上腺(HPA)轴抑制作用^[3]

1. HPA 轴的负反馈调节机制 下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴(HPA 轴)是神经内分泌系统的重要部分,体内 GCs 的分泌主要接受该内分泌轴的调节。由下丘脑分泌的促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)进入垂体前叶,刺激垂体前叶分泌“促肾上腺皮质激素(ACTH)”,ACTH 则作用于肾上腺皮质最终分泌产生肾上腺皮质激素。反过来,GCs 在血液中浓度的增加又可以反馈性抑制下丘脑和腺垂体分泌 CRH 和 ACTH,导致肾上腺 GCs 分泌的减少,ACTH 含量的增加也会抑制下丘脑分泌 CRH,这是一个负反馈的过程,保证了体内 GCs 含量的平衡。

正常生理状态下,内源性 GCs 的分泌呈脉冲分泌且有昼夜节律性,清晨醒来时达最高水平,下午和夜晚为低水平,夜间睡眠 1~2 小时后最低,HPA 轴受正常节律调节。

病理状态下,当连续大量使用外源性 GCs 时,就破坏了正常的分泌节律。由于大量外源性 GCs 的持续存在,通过 HPA 轴的负反馈调节作用,抑制了下丘脑和垂体的 CRH 和 ACTH 的

分泌。肾上腺皮质就停止分泌内源性激素,长期处于停工状态,进而导致肾上腺皮质功能减退,皮质萎缩。

为了把 HPA 轴的抑制作用降到最低,通常应掌握最小剂量最短疗程的用药原则。儿童用药,应密切观察肾上腺功能的抑制和减退对儿童生长发育期的影响。

2. 影响 HPA 轴抑制作用强弱的因素 HPA 轴受抑制的程度和时间长短在患者群中个体差异很大且受多种因素影响。如药物种类、药物剂型、给药途径、用药剂量、给药频率、服药时辰、用药疗程和患者个体敏感性等^[1]。

(1) 用药剂量

1) 生理剂量:内源性及人工合成的 GCs 在生理剂量下对 HPA 轴几乎没有抑制作用。

2) 药理剂量:系统性使用超出生理剂量的内源性及人工合成的 GCs,均易引起 HPA 轴抑制。HPA 轴的受抑制程度与药物剂量高低有关,剂量越高,HPA 轴越容易被抑制^[4]。

口服和肌注单剂量 GCs 后,HPA 轴抑制作用持续时间见表 1-3 和表 1-4^[1]。

表 1-3 口服单剂量 GCs 后,HPA 轴抑制作用持续时间^[1]

	激素名称	服药剂量	生物半衰期	HPA 轴抑制时间
短效	可的松	250mg	8~12h	1.25~1.50 天
	氢化可的松	250mg		
中效	泼尼松	50mg	18~36h	2.25 天
	泼尼松龙	50mg		
	甲泼尼龙	40mg		
	曲安西龙	40mg		
长效	地塞米松	5mg	36~54h	2.75 天
	倍他米松	6mg		