第 一 篇

内分泌代谢疾病常用药物

需要全本请访问 www.ertongbook.com

第一章　下丘脑-垂体疾病常用药物

下丘脑有许多神经细胞具有分泌激素的功能，通常称之为神经分泌细胞。所分泌的激素大多经垂体门脉系统（hypophyseal portal system）转运到腺垂体，以调节多种腺垂体激素的分泌和释放。少数下丘脑激素（如加压素和缩宫素），在下丘脑某些神经细胞内合成后，沿神经纤维传递至神经垂体内贮存和释放。

垂体可分为腺垂体和神经垂体两部分。通常说的垂体前叶是指腺垂体大部，垂体中叶是腺垂体的中间部。垂体后叶则为神经垂体。腺垂体为重要的内分泌腺，由多种不同功能的腺细胞组成，分泌多种不同的激素，直接或间接调节机体的多种生理活动。神经垂体属神经组织，无腺体细胞，可贮存和释放来自下丘脑的激素如加压素和缩宫素。

下丘脑和垂体的分泌活动，一方面接受大脑皮质的直接或间接调控，同时也受血中垂体激素和靶腺激素水平的反馈性调节。在下丘脑-正中隆起-垂体-外周靶腺(或组织)之间，形成一个有大脑皮质参与的、相互制约的精密调节系统，准确地调节周身多种生理功能。其中任何一个环节受干扰或损伤，均可引起内分泌功能失调，发生各种内分泌性疾病。由于下丘脑和垂体所分泌的激素很多，有些至今尚难以肯定其确切的生理功能和药理作用，故本章内仅介绍一些研究资料较多、临床已有应用的激素。

第一节　下丘脑激素类药物

下丘脑分泌的调节性肽类激素，迄今已知至少有以下几种：促甲状腺激素释放激素（TRH）、促性腺激素释放激素（GnRH）、生长素释放抑制激素（GRIH）、生长素释放激素（GRH）、催乳素释放激素（PRH）、催乳素释放抑制激素（PRIH）、促肾上腺皮质激素释放激素（CRH）、黑色素细胞刺激素释放激素（MRH）和黑色素细胞刺激素释放抑制激素（MIH）。其中有些已分离纯化，并已能人工合成，如 TRH、GnRH 和 GRIH，并已在临床试用。本节内介绍 GRIH、GnRH 和 TRH 的研究概况与有关的药物。

一、生长激素释放抑制激素

（一）概述

生长激素释放抑制激素（生长抑制素、生长抑素，somatostatin，GHRIH，GRIH）最早从家畜下丘脑中发现并分离纯化出来，是一种 14 肽，分子中有一个二硫键。随后发现它不仅存在于下丘脑，而且在整个中枢神经系统、胃肠道、胰腺、甲状腺、肾上腺、唾液腺等分泌细胞中，均存在有 GRIH。说明它具有广泛的生物学意义。

GRIH 的特异性较差，体内消除也很快（其半衰期约 1～3min），不适合临床使用。经对其结构改造已合成了多种 GRIH 的类似物，其中发现一种类似物奥曲肽（生长抑素 201-995，善得定，dctreotide，sandostatin），现已用于临床。该药是以 GRIH 的活性片段为基础合成的环形 8 肽，具有 GRIH 的全部生物学活性，但特异性较高，其抑制生长素分泌的活性，较 GRIH 约强 40～50 倍，其半衰

期亦明显延长（静脉注射时约为 40～60min；皮下注射约为 115～120min）。毒副作用较小，安全范围较大。

（二）药理作用及其机制

1. 抑制垂体激素的分泌　GRIH 可抑制各种原因导致的腺垂体对生长激素(GH)、TSH、ACTH 等的分泌和释放，可有效地降低肢端肥大症病人血浆中 GH 和 ACTH 水平。同时也可抑制催乳素的释放。

2. 抑制外周肽类激素的分泌　GRIH 可抑制多种原因引起的胰岛素和高血糖素的分泌，且对后者的抑制作用强 10～20 倍之多。GRIH 还能抑制降钙素、肾素、胃泌素、胰泌素、胰多肽、胃蛋白酶及胰酶等分泌，从而会影响胃肠对蛋白质和脂肪的消化和吸收。

3. 收缩内脏血管　GRIH 与垂体后叶素相似，可使内脏血管收缩，血流量减少，尤其胃肠道的血流可减少 40%以上。由于此作用可减少葡萄糖的吸收，故对控制糖尿病有利。

4. 亲神经作用　GRIH 在大剂量时对中枢神经系统有一定抑制作用，可降低巴比妥类药物的 LD_{50}，延长其麻醉时间。

关于 GRIH 的作用机制，迄今尚未完全阐明。已知下丘脑的释放激素，对垂体产生生理调节作用是通过第二信使 cAMP 介导。有资料证明，GRIH 可提高脑内 cAMP 含量，而 β 受体阻滞剂则可消除 GRIH 的这种作用，说明 GRIH 有可能是通过 β 受体发挥作用。

（三）药物相互作用

GRIH 与特异性多巴胺 DA)受体激动剂溴隐亭(bromocriptine)合用时，对 GH 的分泌可产生协同性抑制。两者联合使用治疗肢端肥大症时，有可能产生协同疗效。α 受体激动剂如去甲肾上腺素、去氧肾上腺素、甲氧胺和间羟胺等，可对抗 GRIH 抑制高血糖素分泌的作用。钙盐亦能对抗 GRIH 抑制胰岛素和高血糖素分泌的效应。

（四）临床应用

虽然 GRIH 具有广泛的生物学活性，可能有许多重要的潜在用途，其临床报道的应用范围亦在不断扩大，但仍属试验性研究的范畴，尚缺少较大规模的综合性临床评价资料。现介绍几种应用。

1. 肢端肥大症和巨人症　肢端肥大症和巨人症大多因垂体 GH 腺瘤所致，少数由下丘脑原发性分泌 GRIH 过多引起。GRIH 能抑制垂体释放 GH，使病人血中过高的 GH 迅速下降。但由于 GRIH 在体内消除很快，半衰期($t_{1/2}$)仅 1～3min 停止治疗后，其血中 GH 水平可迅速上升；又因其选择性不高，对多种垂体激素的分泌均有抑制作用，使它的临床应用受到限制。人工合成品奥曲肽(octractide)克服了 GRIH 的某些缺点，仍保持 GRIH 的全部生物活性，其特异性亦较强。该药抑制 GH 和高血糖素分泌的作用，强于对胰岛素分泌的抑制。血浆 $t_{1/2}$ 也明显延长。对不宜手术或放射治疗的病人，以及用多巴胺受体激动剂无效者，本品有良好疗效，对其它腺垂体激素的分泌影响较小。

2. 糖尿病及其并发症　GRIH 抑制高血糖素分泌的作用，较抑制胰岛素分泌强；且还能抑制消化道对葡萄糖的吸收，因而可有效地降低血糖，用来治疗高血糖素性糖尿病效果良好。对胰岛素依赖型（幼年型）糖尿病，与胰岛素合用，不仅可减少胰岛素的用量（有资料证明可减少 50%以上），而且还可防止糖尿病时的视网膜和其它微血管病变。

3. 食管静脉曲张和上消化道出血　由于 GRIH 可选择地收缩内脏血管（尤其是肠系膜动脉），减少其血流量，可降低门静脉压，但对心排出量和外周动脉压则无明显影响。因此，用来治疗肝硬化时门脉高压和食管静脉曲张出血或原因不明的上消化道出血有良好效果，优于加压素(vasopressin)。

4. 胰腺癌和胰岛素瘤　大剂量 GRIH

可抑制肿瘤细胞生长和增殖，同时也减少胰岛素的分泌。有可能使瘤体缩小，改善其临床症状，有助于提高生存质量和生存率。

5. 胰岛素瘤的诊断　GRIH可抑制正常人由甲磺丁脲引起的胰岛素分泌，但不能抑制胰岛素瘤病人用甲磺丁脲引起的胰岛素分泌，依此可作为胰岛素瘤的诊断。

（五）常用药物

1. 奥曲肽（善得定，生长抑素201-995，octreotide，sandostatin）是以内源性生长抑素的活性片段为骨架人工合成的一种环状8肽化合物，具有生长抑素全部的生物学活性，但较其作用强而持久，且特异性高。静脉注射本品25～200μg，其消除半衰期（$t_{1/2\beta}$）为72～98min，较生长抑素延长30倍之多；皮下注射40～50μg，$t_{1/2}$为90～120min，血浆蛋白结合率为65%。

用于门静脉高压食管静脉曲张出血时，静注0.1mg，以后静滴0.5mg，1次/2h；消化道出血时，皮下注射0.1mg，3次/d；10～14日为1个疗程。

应用过程中有消化道反应及高血糖、胆石、肝功异常等，亦有少数人发生过敏反应。本品对孕妇、授乳妇、儿童及肝、肾功能不全者，应慎用或禁用。

2. 溴隐亭（溴麦角隐亭，bromocriptine）本品为一种特异性多巴胺（DA）受体激动剂，作用于垂体的DA受体，可抑制催乳素（prolactin，PRL）和生长素（growth hormone，somatotropin，GH）的分泌。其作用较左旋多巴持久，且选择性强（对DA受体），另外，也能抑制醛固酮的生物合成。

药用其甲烷磺酸盐，2.87mg相当溴隐亭2.5mg。供临床使用的制剂有片剂（2.5mg）和胶囊剂（2.5mg）。口服后在胃肠道的吸收率约30%，1h左右见效，2～3h达高峰，约维持14h。血中蛋白结合率约90%～96%。主要由肝脏代谢，经胆汁排出，仅2%经尿排泄，其$t_{1/2}$（原形药）约3～4h。

治疗肢端肥大症时，开始2.5mg/d，7～14日后，根据临床反应情况，可逐渐增至10～20mg/d，分4次服。

常见的不良反应有消化道症状、头痛、眩晕、疲倦等，也可出现低血压，运动障碍等，发生率可达68%。与食物同服可减轻上述症状。对麦角生物碱过敏者，以及心脏病、周围血管性疾病和孕妇禁用。

3. 赛庚啶（cyproheptadine）属吩噻嗪类衍生物，具有较强的抗组胺作用。对H_1受体的阻滞作用较氯苯那敏（扑尔敏，chlorphenamine）和异丙嗪（非那根，promethazine，phenergan）稍强。同时也有较强的抗5-羟色胺（5-HT）作用及一定的抗多巴胺、抗胆碱作用和中枢镇静、降低血糖、增进食欲等作用。

由于5-HT是一种调节下丘脑和垂体多种促激素分泌的重要递质，也可直接刺激肾上腺皮质的分泌功能，因而它可使多种促激素及肾上腺皮质激素分泌增多。赛庚啶则是通过其抗5-HT、抗多巴胺及抗胆碱作用，抑制下丘脑、垂体前叶及肾上腺皮质的分泌功能，用来治疗肢端肥大症、肾上腺皮质功能亢进症（库欣病）及原发性醛固酮增多症，使内源性生长激素释放激素（GRH）、GH、ACTH及肾上腺皮质激素分泌减少；或者使内源性生长抑制素分泌增多。

临床用其盐酸盐，常用制剂有片剂（2mg）、糖浆剂（4mg/10ml）等。治疗肢端肥大症时，开始口服8mg/d，以后逐渐增至24mg/d；治疗库欣病时，12～24mg/d，分3次服，可连续3～6个月。对轻症病人开始8mg/d，渐增至24mg/d。但停药后易复发。现多用于术前准备或放疗起效前以减轻症状。治疗原发性醛固酮增多症时，2～4mg，2次/d。对继发于肾上腺瘤的醛固酮增多，其疗效不佳，甚至无效。

常见的不良反应有嗜睡、口干、头晕、恶心、乏力等，可在连续使用中减轻。对青光眼

需要全本请访问 www.ertongbook.com

者禁用；对机动车驾驶员、高空作业者及年老体衰者应慎用。

二、促性腺激素释放激素类

(一)药理作用

促性腺激素释放激素（gonadotropin releasing hormone，GnRH）系下丘脑前部细胞分泌的一种10肽类激素，其分子的氨基酸序列已排定为：焦谷-组-色-丝-酪-甘-亮-精-脯-甘-NH_2。临床作为药用者系人工合成品。经结构改造研究，业已合成一批作用较强的衍生物及其拮抗物。

GnRH可刺激垂体前叶分泌和释放黄体生成素(luteinizing hormone，LH)和卵泡刺激素 follicle-stimulating hormone，FSH)两种促性腺激素，且促进LH分泌和释放的作用更强，故GnRH又称黄体生成素释放激素(luteinizing hormone-releasing hormone，LHRH)。LH可促使黄体生成和分泌孕激素及引起排卵，并能促使睾丸间质分泌雄激素，也能刺激卵巢间质细胞合成少量雄激素。LH也协同FSH促使卵泡分泌雌激素。FSH则主要刺激卵泡的生长发育，与LH协同促使卵泡分泌雌激素，也能刺激曲精管发育和精子的生成与成熟。

GnRH连续应用，对垂体可产生双向作用。开始时可促进垂体前叶分泌LH和FSH，使血中的LH、FSH和性激素水平升高(其中，LH升高快，FSH升高慢）。但久之则可致垂体前叶的LHRH受体减少，LH的分泌受到抑制，睾酮或雌激素的分泌亦随之减少。因之可用来治疗性激素依赖性前列腺癌和乳腺癌。也可用于子宫内膜异位症。

(二)临床常用药物

1. 戈那瑞林（促性激素释放素，促性释放素，促黄体生成素释放素，gonadorelin，lutrelef，GnRH，LHRH）为人工合成的GnRH主要作为促排卵用药治疗下丘脑性闭经所致的不育、原发性卵巢功能不足，特别是对氯米芬无效的病例。也可用于小儿隐睾症、雄激素过多、垂体肿瘤等。本品可静脉注射、静脉滴注及鼻腔喷入。不良反应可见多胎妊娠、注射部位炎症。偶见暂时性阴茎肥大。对苯甲醇过敏者忌用。避免与其它促性腺素制剂、垂体激素或性激素同时使用。

临床应用的制剂有注射液（pulstim，500μg/1ml）、粉针剂(lutrelef，每支0.8mg、3.2mg)、喷鼻液(cryrocur，每瓶10g溶液中含GnRH 20mg，苯甲醇100mg，相当100次使用量）。静滴用量，于周期第2～4日，5～20μg/min，共用90min。如无排卵，可重复给药。排卵后肌注HCG 1 500U，3日后再注1次。鼻腔喷入，0.2mg，每天早、中、晚餐前喷用，4周为1个疗程。

2. 戈舍瑞林（高瑞林，goserelin，zoladex）GnRH的类似物。使用初期可促进FSH、LH及性激素的分泌，1周后开始下降，3周后可降至最低。本品为长效制剂，每4周注射1次。临床主要用于前列腺癌、乳腺癌和子宫内膜异位症。男性病人开始治疗时需并用氟他胺（flutamide）。不良反应可见面部发热、头痛、阳痿、排尿困难、性欲降低、阴道干燥等。对孕妇、授乳妇应忌用。

本品供临床应用的制剂有微囊注射剂，3.6mg皮下注射，每4周1次3.6mg。

3. 亮丙瑞林（leuprorelin，enanton，lucrin）亦为GnRH的类似物，使用与戈舍瑞林基本相同。主要用来治疗前列腺癌和子宫内膜异位症。其不良反应也与戈舍瑞林同。

临床应用的制剂有微囊注射剂(3.75mg)、注射液(5mg/1ml)。微囊注射剂皮下注射，每4周1次3.75mg注射液，皮下或肌肉注射，于月经周期5日内开始，1mg(0.2ml)，1次/d。

三、促甲状腺激素释放激素

促甲状腺激素释放激素（促甲状腺激素释放因子， thyrotropin-releasing hormone，thyrotropin-releasing factor， protirelin，TRH，TRF)是下丘脑神经分泌细胞所分泌的调节性多肽类激素，是调节腺垂体(垂体前叶）分泌的多肽激素之一，为一种简单的 3 肽物。其分子组成为：焦谷-组-脯-NH_2。现已人工合成，其生物活性与内源性 TRH 相似。在垂体细胞上有 TRH 的特异性受体，TRH 与受体结合后，通过第二信使 cAMP 介导产生其生理效应。现已合成一些 TRH 类似物，其作用强度则取决于和受体结合力的大小，其中 3-甲基组氨酸-TRH 较 TRH 强 8～10 倍。循环中的甲状腺激素，可通过反馈方式抑制垂体 TSH 和下丘脑 TRH 的分泌。

TRH 具有促进垂体前叶分泌和释放 TSH 的作用。给人或动物静注一定剂量的 TRH 后，数秒钟内即可见 TSH 增加。由于 TRH 在血中可迅速为肽酶灭活，故其半衰期很短(约 5min)，但其作用可维持 2～4h。此外，TRH 也能促使垂体释放催乳素和生长激素；对中枢神经系统有一定兴奋作用，可使动物的自主活动增多；对抗巴比妥类、水合氯醛及氯丙嗪等中枢神经抑制药的作用；也可增强脊髓兴奋药士的宁的毒性，而使巴比妥的毒性降低。

临床应用 TRH：①测定甲状腺功能。因为甲状腺功能低下时，垂体前叶对 TRH 的刺激更为敏感，小剂量 TRH 即可使血中 TSH 浓度迅速上升。而在甲状腺功能亢进时，则不能使 TSH 浓度升高，即使甲状腺功能有轻微亢进，也能表现出这种特点，故可作为轻症甲状腺功能亢进病人的诊断方法。②鉴别甲状腺功能减退是原发性的还是继发性的，以及继发性甲状腺功能减退是下丘脑 TRH 缺乏还是垂体 TSH 分泌不足，通过用 TRH 前后测定血中甲状腺激素和 TSH 浓度的变化即可判定。原发性甲状功能减退者，病变在甲状腺本身，血中甲状腺激素水平，不会受 TRH 或 TSH 的影响。如果用 TRH 后血中 TSH 不升高，应考虑垂体本身可能有器质性病变；如果垂体分泌功能健全，下丘脑分泌 TRH 不足时，给 TRH 后血中 TSH 可迅速上升。

临床应用的制剂，系由人工合成品制得的注射剂，供静脉给药。仅用来诊断甲状腺疾病。一般静注用量为 200～500μg。其不良反应有头痛、口内异味感、一过性恶心、腹部不适及血压升高。

第二节　垂体激素类药物

脑垂体有腺垂体和神经垂体两部分。腺垂体是脑垂体中最重要的部分，由多种具有分泌功能的细胞组成，其中有嗜酸性细胞、嗜碱性细胞、嫌色细胞等。现知腺垂体可分泌生长激素(growth hormone，GH)、催乳激素（prolactin，PRL）、促肾上腺皮质激素（ACTH）、促甲状腺激素（thyrotropin，TSH)、促卵泡刺激素（follicle-stimulating hormone，FSH）、黄体生成素（luteinizing hormone，LH）等。生长激素来自于嗜酸性细胞；ACTH、TSH、FSH 及 LH 则来自于嗜碱性细胞。

神经垂体是由神经细胞组成，不具有分泌功能，但可贮存和释放来自下丘脑视上核和室旁核的加压素（抗利尿素， vasopressin，antiduretic hormone，ADH)和催产素(缩宫素，oxytocin)，两者总称为垂体后叶素（posterior pituitary hormone)。

一、腺垂体激素类药

腺垂体可分泌和释放多种激素，直接或间接调节全身的多种生理功能。它们的分泌异常，往往会引起各种内分泌疾病。其中有些激素已在临床作为药用，并取得良好效果。

(一)生长激素类

生长激素（growth hormone，somatotropin，GH 又称生长素，为腺垂体嗜酸性细胞分泌的一种由 191 个氨基酸组成的单链肽类激素，其分子中有两个二硫键，现已阐明其氨基酸序列。由牛、羊腺垂体提取的生长素，其氨基酸序列与人体生长素有 60%的同源性，对人体的作用较弱。研究资料证明，GH 的生物学活性并不需要其整个分子。现正在进行寻找其最小活性片段，以便进行人工合成。经采用基因重组技术合成的基因重组人生长激素（humatrope，recombinant somatropin，genotropin），其内含物及氨基酸序列与人垂体生长素相似，具有同等生物活性。

生长素对机体所有组织均有促进生长作用。能促使组织对氨基酸的摄取，加速蛋白质的合成；可抑制对糖的利用，使血糖升高，出现糖尿，对抗胰岛素的作用，使机体的能量来源从糖转向脂肪，可促进脂肪分解，使血中脂肪酸和酮体增多，以防过多地消耗蛋白质。若长期 GH 增多，有可能造成胰岛功能衰竭，诱发糖尿病。也可促进 Ca、P、Cu、S 等吸收和利用。

幼年时 GH 分泌过多可致巨人症，成年后 GH 过多可形成肢端肥大症。若 GH 分泌不足，幼年时可致侏儒症，其智力可不受影响。此类激素主要用于内源性垂体生长素分泌不足而致的侏儒症小儿 也可用于骨折、骨质疏松、创伤、肌肉萎缩等治疗。

基因重组人生长激素（健高灵，DNA-rhGH 临床用其注射剂。皮下注射易吸收，5h 可达血峰浓度，其 $t_{1/2}$ 约 4h。治疗侏儒症时，一般用量为每周 0.5～0.7U/kg，或每周 12U/m^2，分 6～7 次肌注或皮下注射。

(二)促肾上腺皮质激素

促肾上腺皮质激素（adrenocorticotropic hormone，ACTH）简称促皮质素（corticotropin），是腺垂体嗜碱性细胞分泌的维持肾上腺皮质形态和功能的一种重要激素。人体内源性 ACTH 是由 39 个氨基酸组成的直链多肽，其氨基酸序列也已阐明。其它动物的 ACTH，组成稍有种属差异。人工已合成含 19～23 个氨基酸的多肽，基本具有完全 ACTH 的生物活性，而且其 N-端氨基酸残基与其生物活性关系密切。 ACTH 的分泌与释放受下丘脑促皮质素释放激素（corticotro-pin releasing hormone，CRH)的调节，同时，血中糖皮质激素的浓度，也可通过反馈方式调节下丘脑和垂体前叶分泌 CRH 和 ACTH 的功能。ACTH 也有反馈性调节下丘脑释放 CRH 的作用。

ACTH 能促进肾上腺皮质的生长，维持其正常发育，可能与其促进调节蛋白的合成和提高对葡萄糖的利用有关。同时，ACTH 也促进肾上腺皮质分泌和释放氢化可的松、皮质酮等激素，因为 ACTH 可促进胆固醇酯分解，生成胆固醇增多，为皮质激素的生物合成提供充足的原料。在人体，以增加糖皮质激素合成为主。内源性 ACTH 分泌不足，可出现肾上腺皮质萎缩，氢化可的松则明显减少，而醛固酮减少不明显。外源性 ACTH 主要通过增加氢化可的松的分泌和释放而产生糖皮质激素的作用。当肾上腺皮质发生萎缩后，对 ACTH 的反应减弱甚至消失。

ACTH 易为蛋白分解酶破坏，故不能口服。肌注吸收迅速，亦可静脉给药。大部分在体内迅速破坏，其半衰期小于 20min。一般在给药后 2h，肾上腺皮质才开始分泌氢化

可的松。

临床主要用于长期使用糖皮质激素在停药之前或肾上腺皮质功能亢进者施行肾上腺手术之后，以兴奋肾上腺皮质功能，促进其恢复，防止出现肾上腺皮质功能不全。亦用来诊断垂体前叶-肾上腺皮质功能，若为原发性肾上腺皮质功能减退者，对 ACTH 则无反应。另外，对肾上腺皮质功能正常需要用氢化可的松治疗的情况，如哮喘、类风湿性关节炎等，可用 ACTH 治疗，对下丘脑-垂体系统的抑制较轻，对儿童生长的影响也小。但因其来源及使用不便，且不适于急症，故不宜作为常规用药。

供药用的 ACTH 是从家畜垂体前叶提制，其制剂有注射用促皮质素（25U／支，50U／支）；长效促皮质素注射液（20U/1ml，40U/1ml）。肌注：12.5～25U，2 次／d。长效制剂仅供肌注，20～60U，1 次／d。静滴给药时，12.5～25U 溶于 5%～10% 的葡萄糖液 500ml 内，于 6～8h 滴完，1 次／d。静滴时不宜与中性或偏碱性的注射液配伍使用，如氯化钠、谷氨酸钠、氨茶碱等，以免发生混浊。进行 ACTH 试验时，将 25U ACTH 溶于 5%葡萄糖溶液中静滴，维持 8h，连续 2d。留 24h 的尿液测 17-羟皮质类固醇和 17-酮类固醇含量。

ACTH 易引起过敏反应，甚至过敏性休克，尤其静注时更易发生，值得注意。大剂量应用可出现高血压、头痛、月经失调、糖尿、精神异常等不良反应。对高血压、糖尿病、血管硬化症、结核病、溃疡病等病人及孕妇，不宜应用。

（三）促甲状腺激素

促甲状腺激素（thyrotropin，thyroid-stimulating hormone，TSH）为腺垂体促甲状腺激素细胞分泌和释放的一种糖蛋白激素。其分子组成与促性腺激素相似，均由 α 和 β 两个肽链构成。两者的 α 链几乎完全一样，其生物学特异性则取决于各自的 β 链。因此，内源性促激素中有可能会形成混杂性激素。例如黄体生成激素（LH）的 α 链，可能与促甲状腺激素的 β 链构成一种对甲状腺有刺激作用的激素分子。由于 TSH 和 LH 及绒膜促性腺激素（chorionic gonadotropic hormone，CG）有很高的同源性，不仅 α 链几乎相同，而且其 β 链也有许多相似之处。例如人绒膜促性腺激素的 β 链由 145 个氨基酸残基组成，其中 1～115 的残基，有 80%是与 LH、TSH 及 CFSH（绒膜卵泡刺激素）的 β 链相同。故内源性 TSH 的来源就不仅仅限于腺垂体的独自分泌，在胎盘中也能生成与垂体 TSH 生理活性相似的激素。现已证实至少有三种糖蛋白性多肽类的激素是属于此类。它们分别来自于胎盘和甲状腺功能亢进症（Graves 病）病人的血液。

垂体前叶对 TSH 的分泌和释放功能，受下丘脑分泌的促甲状腺激素释放激素（TRH）的刺激。同时，血液中的甲状腺激素，也可通过下丘脑和垂体前叶，以反馈方式抑制 TSH 的分泌和释放。

TSH 的主要作用是刺激甲状腺对循环中碘的摄取和利用。对进入甲状腺内的无机碘，不仅促进其形成活化碘，而且也加速碘化酪氨酸的形成及其缩合过程，使三碘甲状腺原氨酸（T_3）和甲状腺素（T_4）生成增加；也可提高蛋白分解酶活性，使 T_3 和 T_4 从甲状腺球蛋白分子上解离出来释放入血。此外，TSH 还有促进甲状腺对葡萄糖、氨基酸的摄取，加速糖的氧化和 RNA、蛋白质的合成，以及加速脂肪分解等作用。

临床曾用来鉴别诊断甲状腺功能减退是原发于甲状腺自身，还是继发于下丘脑或垂体分泌功能障碍。测定在应用 TSH 前后，甲状腺对碘的摄取率或血中甲状腺激素含量。若属原发性甲状腺功能减退，对 TSH 的刺激反应很差，而继发于下丘脑或垂体病变的甲状腺功能减退症，其甲状腺摄碘率或甲状腺激素含量会升高。但此方法的敏感性

子宫内膜增生。若在其后使用 HCG,则可加强排卵作用。对男性可促使曲精管发育，促进精子生成和成熟。

临床主要与 HCH 或氯米芬联合使用，治疗无排卵性不孕症。对下丘脑 GnRH 分泌不足或垂体前叶促性腺激素分泌不足的无排卵者均可应用。与氯米芬联合应用，可减少本品的用量，亦可降低对卵巢的刺激。也可用于原发或继发性闭经、精子缺乏症，以及卵巢功能试验。长期反复使用，未见抗体生成，亦未见过敏反应。

临床应用的制剂为粉针剂，注射用尿促性素,每支含 FSH 和 LH 各 75U。女性肌注 1 支/d,连用 9～12 日；男性每周 200～1 200U ,分 3 次肌注,需连用 6 个月。

二、神经垂体激素类药

神经垂体为垂体后叶，其本身并无合成激素的功能，但它可将由下丘脑室旁核和视上核合成的缩宫素和加压素贮存起来和释放入血。这两种激素在下丘脑相应合成部位所生成的是其前体物，在沿神经纤维运输过程中，前体物则转化为 9 肽的缩宫素和加压素贮存于垂体后叶的神经细胞内。两者均为含二硫键的 9 肽,仅是 3 位与 8 位的氨基酸不同。因此，它们的作用既有相同之处，又各具特点。垂体后叶素则兼有两者的作用。现已明确，几种动物源性缩宫素的氨基酸组成和结构与人体缩宫素完全相同，加压素则有种属差异性。人体和牛的加压素完全一样，其分子中第 8 位的氨基酸为精氨酸，故称之为精氨酸^{8}-加压素。猪的加压素分子中的第 8 位氨基酸为赖氨酸，故称之为赖氨酸^{8}-加压素。

(一)缩宫素

缩宫素（催产素，oxytocin，pitocin） 可直接兴奋子宫平滑肌，加强其收缩力，而且受其剂量及体内雌激素的影响。小剂量即可加强妊娠末期子宫的节律性收缩，与正常分娩相似，既可加强子宫底部节律收缩，又可使子宫颈平滑肌松弛，有利于胎儿娩出。大剂量则可致子宫肌张力持续增高，甚至强直性收缩，对胎儿和母体均不利。子宫肌对缩宫素的敏感性，与体内雌性激素水平密切相关。妊娠末期体内雌激素高，子宫对缩宫素的敏感性也高，临产时最为敏感。妊娠早期，体内孕激素水平高，子宫对缩宫素的敏感性很低。此外，缩宫素还可使乳腺泡周围的肌上皮细胞收缩，促进排乳。大剂量时还可直接扩张血管，增加肢端血流量和心输出量，降低血压，但可为加压素对抗。

关于缩宫素引起子宫平滑肌收缩的机制，尚未完全阐明。现已证明在子宫平滑肌上存在有缩宫素受体，提示它对子宫的作用是由受体介导的，且在妊娠期间，缩宫素受体数量有所增加。另外， Ca^{2+} 通道开放引起 Ca^{2+} 内流，也可能参与缩宫素的作用机制。

临床主要用于催产或引产及产后止血或子宫复旧不全。常用的制剂有注射液(2.5U/0.5ml,5U/1ml,10U/1ml) 。用作引产或催产时,静脉滴注,一次 2.5～5U,加入 5%葡萄糖液 500ml 中,以 10～30 滴/min 的速度滴入，开始时宜慢，根据宫缩和胎儿情况调整滴速。用来防治产后出血时，肌注 5～10U,或用 5～10U 静滴。子宫出血或复旧不全时，每次肌注 5～10U。

缩宫素使用过量可引起子宫强直性收缩，导致胎儿窒息或子宫破裂，故应严格控制剂量。对有心脏病、胎位不正、头盆不称、产道障碍和有剖腹产史者应禁用。

(二)加压素

加压素（抗利尿素， vasopressin，anti-diuretic hormone,ADH） 能使肾脏远曲小管和集合管加强对水分的重吸收，从而明显减

需要全本请访问 www.ertongbook.com

少尿量，其作用可维持 0.5～2h。这可能是加压素与远曲小管和集合管腔膜上的受体结合后，激活膜内腺苷酸环化酶，促使细胞内 cAMP 增加，提高管腔膜对水分重吸收的能力所致。此外，加压素也可直接作用于血管平滑肌，使其收缩，尤其对毛细血管和小动脉收缩作用更为明显，故使皮肤、胃肠道血流显著减少。加压素亦可使冠状血管收缩，肺动脉压升高。大剂量加压素对胃肠平滑肌也有兴奋作用，使其运动增加。

临床主要用来治疗尿崩症，对垂体机能减退性尿崩症有良好疗效，可迅速减少尿量和口渴感。对消化道静脉破裂引起的出血和呕血、或肺出血，也有较好止血效果。对肾原性尿崩症，加压素无效，因此类病人的靶器官和抗利尿激素已不敏感。相反，采用噻嗪类利尿药促使 Na^+ 排出，造成血浆渗透压降低，减轻口渴感和减少饮水量；而且也抑制磷酸二酯酶，使远曲小管和集合管细胞内 cAMP 含量增加，从而提高远曲小管对水的通透性，加强尿的浓缩过程，使尿量减少，故对此种尿崩症有较好疗效。对加压素无效的垂体性尿崩症也有治疗效果。

常用的制剂有注射液（5U／支，10U／支）和油制鞣酸加压素注射剂。前者可供皮下、肌肉或静脉注射，后者仅供深部肌注。治疗尿崩症时，5～10U，皮下或肌注，3～6h 1 次；或用其油剂 2～5U，深部肌注，可维持 2～3 日。用于胃肠道或肺出血时，可用 10U 加于 25%～50% 葡萄糖液中静注，约于 15～20min 注完。对持续或反复呕血或咯血者，亦可用 10U 加于 5%葡萄糖液 500ml 中静滴，控制滴速在 0.1～0.5U/min。

常见有恶心、腹痛、便急等不良反应。可引起高血压、尿量减少、心绞痛发作。故对高血压、冠脉供血不足、动脉粥样硬化及妊娠毒血症者应禁用。

（三）垂体后叶素

垂体后叶素 posterior pituitary hormone，pituitrin）是从牛、猪等垂体后叶提取的粗制品，内含加压素和缩宫素。作为子宫兴奋药已为缩宫素代替。其主要作用和应用，与加压素同。主要用来治疗尿崩症。

常用制剂有垂体后叶粉鼻吸入剂（尿崩停，insufflation posterior pituitary，粉剂，1g/瓶），以特制小匙（药品包装中附有）取一匙（约 30～40mg），放在纸片上卷成纸卷，左手压左鼻孔，右手将纸卷插入右鼻孔内，抬头将药粉轻轻吸进鼻腔，经 15～30mın 即可见效。作用可维持 6～8h。吸入时不可用力过大，以免吸入过深引起鼻痒、喷嚏、咳嗽，甚至咽喉不适、气短、胸闷、胸痛等。对有呼吸道和副鼻窦疾患及哮喘者应禁用。

还有注射剂（5U/1ml，10U/1ml）供皮下、肌内及静脉给药。皮下或肌注时，每次 5～10U。静滴时，每次 5～10U 加于 5%葡萄糖液 500ml 中缓慢滴入。

其不良反应和禁忌证与加压素同。由于本制剂来源于家畜的垂体后叶，可发生过敏反应，出现血管神经性水肿、荨麻疹、支气管哮喘等。可改用缩宫素或加压素。

（四）去氨加压素

去氨加压素（弥凝，desmopressin，DDAVP）系人工合成的人和牛抗利尿激素（精氨酸加压素，arginine vasopressin）的类似物。抗利尿作用强于天然抗利尿激素且无升压效应。药用其醋酸盐，口服生物利用度约 5%，1h 起效，约维持 8～12h。主要用来治疗中枢性尿崩症，开始口服 0.1mg，2～3 次/d，以后根据病情调整用量。日用量一般为 0.2～1.2mg。常用制剂有片剂（0.1mg，0.2mg）；注射剂（4μg/ml）。还有滴鼻剂及喷雾剂。本品的不良反应较少，部分病人有头疼、胃痛、恶心等反应。偶见鼻出血。对精神性多饮者，有心衰、低钠血症者应禁用。

（赵德化）

第二章　甲状腺疾病常用药物

甲状腺疾病包括各种原因引起的甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进（简称甲亢）以及甲状腺炎、甲状腺结节、甲状腺癌等。因其治疗用药各异，本章重点介绍前两者的常用药物。

第一节　甲状腺激素

一、甲状腺激素的合成、贮存、分泌及其调节

甲状腺激素包括甲状腺素（左甲状腺素，thyroxine，levothyroxine，T_4）和三碘甲状腺原氨酸（三碘甲状腺氨酸，碘甲腺氨酸、甲碘安、碘赛罗宁，triiodothyronine，T_3）。其体内合成和贮存过程，是在腺体内甲状腺球蛋白（TG）上进行的。甲状腺通过其细胞膜上的碘泵（Na^+-K^+-ATP 酶）主动摄取血液中的碘（I^-），并由过氧化物酶将其氧化成活性碘（I^+）。此活性碘则可将 TG 上的酪氨酸碘化，形成一碘酪氨酸（MIT）和二碘酪氨酸（DIT）。这两种碘化酪氨酸在过氧化物酶催化下，1 分子 MIT 和 1 分子 DIT 缩合形成 T_3；2 分子 DIT 缩合成 T_4。所形成的 T_3 和 T_4 仍在 TG 分子上，贮存于腺泡腔内和胶质中。TG 上的 T_4 与 T_3 之比，约为 5∶1。在蛋白水解酶作用下，T_4 和 T_3 从 TG 分子上解离出来进入血液。

当血液中甲状腺激素的量降低至生理水平以下时，可反馈性刺激下丘脑合成和分泌促甲状腺激素释放激素（TRH），促使垂体前叶合成和释放促甲状腺激素（TSH）。TSH 可刺激甲状腺细胞增生，腺体增大，促进腺体对碘的摄取和活化；提高蛋白水解酶的活性，使 T_4 和 T_3 的合成与释放增多。当血中甲状腺激素高于生理水平时，亦可以负反馈方式抑制下丘脑的 TRH 的生成和分泌，从而使垂体前叶合成和释放 TSH 减少，血中 T_4 和 T_3 浓度则下降，以维持血中甲状腺激素的生理浓度范围。

二、药理作用及其机制

甲状腺激素在体内主要以 T_3 的形式发挥作用。在垂体、心、肝、肾、肺、骨骼肌及肠道等组织的细胞膜、胞浆膜、线粒体及胞核等部位，均分布有密集的甲状腺激素受体，现认为是一种具有结合 DNA 能力的非组蛋白，分子量为 51.6U(52kD)，可能是原癌基因的产物。TSH 可与膜上的受体结合，激活腺苷环化酶，以 cAMP 为第二信使产生 TSH 的上述生理效应。T_3 与胞膜上的受体结合，激活 Na^+-K^+-ATP 酶，增加对葡萄糖与氨基酸的摄取，并促进 ATP 转化为 cAMP 和增加氧耗；进入胞内的 T_3 与胞核染色质上的受体结合，可激活 RNA 多聚酶，促进 mRNA 和蛋白质合成，从而发挥其多方面的生理效应和药理作用。主要表现如下几方面。

（一）促进新陈代谢

甲状腺激素可促进机体对糖、蛋白质、脂肪的分解和氧化，提高基础代谢率，使产热增

加。也可促进胆固醇代谢。

（二）维持生长发育

甲状腺激素亦能促进蛋白质合成，加速全身组织生长发育，对躯体、神经系统及肺组织的发育尤为重要。甲状腺功能减退时，在儿童可出现发育迟缓，身体矮小，智力低下，称为呆小病（克汀病）；在成人可引起粘液性水肿。

（三）提高机体对儿茶酚胺的敏感性

体内甲状腺激素过多，可致交感神经活性增强和靶器官对儿茶酚胺敏感性增加，表现为情绪激动、暴躁易怒、震颤、失眠、多动、心率加快、收缩压升高等。甲状腺激素也能提高机体对皮质激素、抗利尿激素的敏感性。

三、药代动力学

T_4 和 T_3 口服给药均易吸收，但其生物利用度却相差甚大，T_4 为 35%～80%（不恒定），T_3 为 90%～95%（较为恒定）。它们在血液中的蛋白结合率均可达 99%以上，但由于 T_4 与血浆蛋白的亲和力强于 T_3，致使 T_3 的血中游离浓度高于 T_4，而且大部 T_4 在体内需转化成 T_3 发挥作用。故 T_3 是体内甲状腺激素的主要活性型，其作用出现快而强，而维持时间较短。T_4 的作用慢而弱，维持时间较长。T_3 口服后 6h 起效，2～3 日达高峰，3～7 日其作用减弱或消失；T_4 口服后需 24h 发生作用，7～10 日达高峰，20～70 日才消失。T_3 的有效血浓度约 0.7～1.6μg/L，T_4 为 30～40μg/L。它们主要在肝、肾线粒体内脱碘，由 T_4 脱碘生成的 T_3，占外周 T_3 总量的 1/2～2/3。T_3 继续脱碘而失活。其 $t_{1/2}$ 亦相差颇大，T_3 约为 1～2 日。脱碘灭活后的代谢物则与葡萄糖醛酸或硫酸结合由肾排出。甲状腺激素可透过胎盘，并可由乳汁分泌，故在妊娠和授乳期应予注意。T_4 和 T_3 药代动力学特点见表 2-1。

表 2-1 T_4 和 T_3 主要药代动力学参数

主要参数	T_4	T_3
分布容积	0.1～0.2L/kg	0.6L/kg
每日分泌量	80μg	30μg
口服吸收率	35%～80%	90%～95%
生物强度	1	4
蛋白结合率	99.95%	99.50%
游离浓度	0.05%	0.40%
有效血清浓度	0.03～0.04μg/L	0.7～1.6μg/L
半衰期（$t_{1/2}$）	144～168h	24～36h
消除率	0.067L/(h·kg)	0.014L/(h·kg)

四、影响甲状腺激素作用的因素

（一）病人的机能状态对其作用的影响

新生儿和婴幼儿的肝、肾功能及对药物的屏障功能发育尚不健全，对药物的代谢、排泄能力较弱；老年人的肝、肾功能多有衰退，代谢和排泄药物的能力亦降低。对这些病人应用此类药物时，均易出现医源性甲状腺功能亢进症，应严密注意。由于甲状腺激素可降低机体的糖耐量，有诱发或加重糖尿病的可能，故对糖尿病或有此病史者，应禁用或慎用。

（二）甲状腺激素与其它药物间的相互作用

当甲状腺激素与地西泮（安定）、乙酰水杨酸（阿司匹林）、氯贝丁酯（安妥明）合用时，后者可从血浆蛋白结合部位置换出 T_4 和 T_3，致使甲状腺激素的血中游离浓度升高，使其作用增强，易出现不良反应；与考来烯胺（消胆胺）合用时，则可减少甲状腺激素的吸收，使其作用减弱。此类药物与双香豆素类抗凝剂合用，可使后者的血中游离型药物浓度升高而增强抗凝效果，且易引起出血性不

良反应。雌激素（包括含雌激素的甾体避孕药)可促进甲状腺激素与血浆蛋白结合,从而减弱其疗效，值得注意。豆制品食物亦可干扰胃肠道对甲状腺激素的吸收，故不应与此类药物同服。

另外，甲状腺激素与某些常用药物相互作用尚无一致结果。例如，甲状腺激素与肝药酶诱导剂苯巴比妥、苯妥英钠、扑米酮等合用,有资料认为,因药酶诱导作用而促进甲状腺激素的代谢灭活,减弱其疗效,但也有资料发现，这些药物可与甲状腺激素竞争血浆蛋白的结合部位，从而使其作用增强。与口服降血糖药合用时，有人认为可使降糖药的蛋白结合率降低而增强其降血糖效果；也有资料报道，两者合用后甲状腺激素的作用增强，血糖水平升高。与地高辛等洋地黄类强心甙合用,有报道可提高地高辛的血药浓度,易引起毒性反应，也有资料认为甲状腺激素能改变地高辛的分布容积,增加其消除,从而减弱地高辛的作用。对这些结果不一的报道，尚待较大规模的系统研究加以评述，但却从不同的用药侧面给临床联合用药提供一致的和有益的经验，即甲状腺激素不宜与这些药物同时配伍使用。

五、甲状腺激素的临床应用

甲状腺激素主要作为替代（补充）疗法用于甲状腺功能低下的治疗。

（一)呆小病(克汀病）

多发生于先天性甲状腺功能不足或缺碘的胎儿或新生儿。若及早诊治，其生长发育仍可正常；若治疗过晚，其躯体可发育正常而智力则难以改善。

(二)粘液性水肿

青少年及成人甲状腺激素分泌不足，致新陈代谢功能低下，出现真皮层及内脏细胞间液中粘蛋白滞留，形成粘液性水肿（厚皮病），重者可发展成粘液性水肿昏迷。一般情况下用甲状腺片治疗即可。

(三)垂体功能低下

往往多伴有肾上腺皮质功能不全，在用甲状腺激素治疗之前，宜用皮质激素治疗一段时间，以防其皮质功能在甲状腺激素治疗过程中进一步恶化。对伴有昏迷者，应静脉注射左旋甲状腺素（$L\text{-}T_4$),苏醒后改为口服制剂。

(四)单纯性甲状腺肿

对因缺碘而引起者，则补碘即可。对无明显原因的散发病人，可适当给予甲状腺激素，以补充内源性激素的不足，并可抑制因促甲状腺激素过多而引起的甲状腺组织代偿性增生肥大。

（五）作为甲状腺功能的诊断用药

因正常人或单纯性甲状腺肿病人的甲状腺摄碘功能，易受垂体促甲状腺素的调节，而甲亢病人的甲状腺对碘的摄取率不易受 TSH 的影响。服用甲状腺激素后，可以负反馈方式抑制垂体对 TSH 的释放。正常人或单纯性甲状腺肿的摄碘率则降低。若其抑制率大于 50％者，即可排除甲状腺功能亢进；若其抑制率在 50％以下，则可诊断为甲亢(具体方法见后述)。

(六)其它

甲状腺激素对基础代谢率过低性肥胖、部分甲状腺癌、乳腺囊性增生、肝硬化等也有一定疗效；右旋甲状腺素（$D\text{-}T_4$）可用来治疗高胆固醇血症。

六、不良反应

短期内使用甲状腺激素的治疗剂量，其不良反应少见。但由于甲状腺激素排泄缓慢，易在体内发生蓄积，不良反应多发生于长期大剂量应用的病人。

（一）药源性甲状腺功内７９９９９　０　ＴＤ　（疗）Ｔｊ

七、常用的甲状腺激素及其制剂

（一）甲状腺粉(干甲状腺

系由家畜（牛、猪、羊）的甲状腺脱脂、干燥、研粉制成。其含碘量约为　　,主要成分为　　和少量的　　。本品的效价和　　与　　的比例，随动物种属、食物含碘量及采制季节等条件的变化而异。临床多用其片剂　　。治疗粘液性水肿时，开始用　　，渐增至　　,分　次服；待病情稳定后，改用　　维持疗效。治疗单纯性甲状腺肿时，开始　　,渐增至　　,其疗程一般需　　个月。治疗克汀病时，　岁以内者用　　岁用　　岁以上为　　,分　次服。

（二）甲状腺素钠（左旋甲状腺素钠，　　）

剂（　　、注射剂（　　。本品（不含钠）相当于甲状腺粉　　。其口服剂量为　　静脉注射为

（三）碘赛罗宁（三碘甲状腺氨酸钠，甲碘安，

药用人工合成品的钠盐，制剂有片剂和注射剂。其生物活性约为　　的　倍,较甲状腺粉强千倍以上。成人用量开始为　　,分　　次服,渐增至　　儿童按体重（　）给药，　以下者开始用　　。维持剂量为

（他巴唑， methimazole，thiamazole，TAPAZOLE）和卡比马唑（甲亢平， cabimazole）。其药理作用及其机制、临床应用等基本相似。

（一）药理作用及其机制

硫脲类药物基本作用是抑制甲状腺激素的生物合成，但不对抗已合成的甲状腺激素的作用。本类药物是一种较强的还原剂，可阻止进入甲状腺内的碘离子（I^-）进一步活化；同时也抑制过氧化物酶介导的酪氨酸碘化和碘化酪氨酸的缩合过程。药物本身则被过氧化物酶作为底物而碘化，从而抑制了甲状腺激素的生物合成。此类药物尚有免疫调节作用，改善 T 淋巴细胞亚群失调，抑制甲状腺自身抗体的生成。另外，丙基硫氧嘧啶还可抑制外周组织的 T_4 和 T_3 转化的过程。由于本类药物不能直接对抗甲状腺激素的作用，需待体内贮存的甲状腺激素消耗殆尽，才能充分显现疗效，因此其疗效出现慢。

（二）药代动力学

硫氧嘧啶类和咪唑类药物，口服均易吸收，1h 即可达血药峰值。由于硫氧嘧啶类有“首过效应”（first pass effects）且吸收不够完全，其生物利用度约 50%～80% 分布容积约 0.2～0.4L/kg，且多浓集于甲状腺内，也可分布于乳汁和透过胎盘。主要在肝脏与葡萄糖醛酸结合，由肾排泄，24h 基本排泄完全。血浆半衰期（$t_{1/2}$）为 2～4h。甲巯咪唑的主要代谢动力学参数，基本与前者相似，但其排泄较慢，48h 仅排出用药量的 65%～70%，其 $t_{1/2}$ 为 6～13h。卡比马唑需在肝内转化成甲巯咪唑发挥作用，故其作用出现较慢。常用药物的代谢动力学参数列于表 2-2

表 2-2 硫脲类常用药物的主要药代动力学参数

参　数	丙基硫氧嘧啶	甲基硫氧嘧啶	他巴唑	甲亢平
生物利用度	50%～80%	50%～80%	吸收完全	吸收完全
血药峰值时间	约 1h	约 1h		
分布容积	0.2～0.4L/kg	0.2～0.4L/kg	近于体液容量	近于体液容量
血浆蛋白结合率	约 75%	约 75%		
肾排泄速度	24h 排完	24h 排完	48h 排 65%～70%	48h 排 65%～70%
血浆 $t_{1/2}$	2～4h	2～4h	6～13h	6～13h

（三）影响药物作用的因素

由于此类药物主要经肝、肾代谢和排泄，少数药物如卡比马唑，亦需经肝脏代谢而活化。因此，当肝肾功能不全时，会影响此类药物的消除和个别药物的活化。临床应用中也已发现有引起中毒性肝炎、黄疸及肾病综合征和慢性肾功不全的报道。所以，对肝、肾功能不全或老年病人，应减量或慎用，使用过程中应注意肝、肾功能的变化。

现知临床许多常用药物，对甲状腺功能均有一定抑制和引起甲状腺肿大，如磺胺类、巴比妥类、磺酰脲类、对氨水杨酸、保泰松、酚妥拉明、妥拉苏林、维生素 B_{12} 等，与此类药物配伍使用时应注意。碘剂可对抗本类药物的作用，故在应用本类药物之前，不宜用碘剂，亦不宜同时服用含碘的食物或中药制剂。此类药物也抑制甲状腺对放射性碘的摄取，一般不主张联合使用。另外，硫脲类药物还可引起凝血酶原降低，甚至可发生低凝血酶原血症，如病人同时应用抗凝剂时，应随时调整用量。

（四）临床应用

需要全本请访问 www.ertongbook.com