

# 2023 糖皮质激素类药物临床应用指导原则（完整版）

## 第一部分 糖皮质激素临床应用的基本原则

### 一、糖皮质激素应用简介

天然和合成的糖皮质激素(也称为类固醇激素)可用于治疗多种疾病。这类药物大多以药理剂量用于抗炎、抗毒、抗休克和免疫抑制治疗。

#### （一）药物代谢动力学特征

血清中大部分皮质醇与皮质类固醇结合球蛋白(corticosteroid-binding globulin, CBG)和白蛋白结合。体内的 $11\beta$ -羟基类固醇脱氢酶1型同工酶将无活性的皮质素转化为皮质醇,2型同工酶将皮质醇转化为皮质素。合成类糖皮质激素经氟化、甲基化或甲基噁唑啉化后可避免被2型同工酶氧化灭活。糖皮质激素受体基因多态性可提高或降低机体对糖皮质激素的敏感性,进而影响对外源性糖皮质激素类药物的反应。

#### （二）治疗疗程和剂量

糖皮质激素的生物学效价、药物代谢动力学、治疗疗程和剂量、给药方式和1 d内的给药时机、以及代谢个体差异均会影响治疗疗效,并

产生各种不良反应。治疗疗程根据用药时间大致可分为冲击治疗，短程、中程和长程治疗，以及替代治疗。

## 1. 治疗疗程：

(1) 冲击治疗：大部分适用于危重患者的抢救，如重度感染、中毒性休克、过敏性休克、严重哮喘持续状态、过敏性喉头水肿等，使用一般 $\leq 5$  d。激素使用期间必须配合其他有效治疗措施。冲击治疗因疗程短可迅速停药，若无效可在短时间内重复应用。

(2) 短程治疗：适用于应激性治疗，或感染及变态反应类疾病所致的机体严重器质性损伤，如结核性脑膜炎及胸膜炎、剥脱性皮炎或器官移植急性排斥反应等。配合其他有效治疗措施，停药时须逐渐减量以至停药。使用一般 $< 1$  个月。

(3) 中程治疗：适用于病程较长且多器官受累性疾病，如风湿热等。治疗剂量起效后减至维持量，逐渐递减直至停药。使用一般 $< 3$  个月。某些特殊疾病，如活动性甲状腺眼病，使用激素每周 1 次冲击治疗，一般维持 12 周。

(4) 长程治疗：适用于预防和治疗器官移植后排斥反应及反复发作的多器官受累的慢性系统性自身免疫性疾病，如系统性红斑狼疮、类

风湿关节炎、血小板减少性紫癜、溶血性贫血、肾病综合征等。可采用每日或隔日给药。逐步减量至最低有效维持剂量，停药前需逐步过渡到隔日疗法。使用一般>3个月。

(5) 替代治疗：①长程替代方案。适用于原发或继发性慢性肾上腺皮质功能减退症；②应急替代方案。适用于急性肾上腺皮质功能不全及肾上腺危象；③抑制替代方案。适用于先天性肾上腺皮质增生症。

## 2. 给药剂量：

生理剂量和药理剂量的糖皮质激素具有不同作用，应按不同治疗目的选择剂量。一般认为给药剂量可分为以下几种情况。

(1) 冲击剂量：以甲泼尼龙为例， $7.5\sim 30\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ；

(2) 大剂量：以泼尼松为例， $>1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ；

(3) 中等剂量：以泼尼松为例， $0.5\sim 1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ；

(4) 小剂量：以泼尼松为例， $<0.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ；

(5) 长期服药维持剂量：以泼尼松为例， $2.5\sim 15\text{ mg/d}$ 。

### (三) 给药途径

不同制剂的糖皮质激素大多具有相同的生物等效性，吸收率相近。可以有多种给药途径，包括口服、肌肉注射、静脉注射或静脉滴注等全身用药，以及吸入、鼻喷、局部注射、点滴和涂抹等局部用药。

(四) 常用糖皮质激素药物比较，见表 1

表 1 常用糖皮质激素药物的药效比较

类别	药物	等效剂量(mg)	抗炎强度	潴钠强度	(组织)生物效应(h)
短效	可的松 (Cortisone)	25.00	0.8	0.8	8~12
-	氢化可的松 (Hydrocortisone)	20.00	1.0	1.0	8~12
中效	泼尼松 (Prednisone)	5.00	4.0	0.8	12~16
-	泼尼松龙 (Prednisolone)	5.00	抗炎 强度	0.8	12~16
-	甲泼尼龙 (Methylprednisolone)	4.00	5.0	0.5	12~16
-	地夫可特 (Deflazacort)	7.50	4.0	0.5	12~16
-	氟氢可的松 (Fludrocortisone)	2.00	10.0	125.0	12~24

-	曲安西龙 (Triamcinolone)	4.00	5.0	0	12~24
长效	倍他米松 (Betamethasone)	0.75	25.0	0	20~36
-	地塞米松 (Dexamethasone)	0.75	25.0	-	20~36
关节腔内 注射	醋酸曲安奈德 (Triamcinolone acetate)	4.00	5.0	0	36~72
-	醋酸甲泼尼龙 (Methylprednisolone acetate)	4.00	5.0	0.5	36~72
-	帕拉米松 (Paramethasone)	2.00	10.0	0	36~72

注：抗炎强度和潴钠强度均以氢化可的松（定为 1.0）作为标准

## 二、糖皮质激素的应用要点

### （一）糖皮质激素的全身不良反应

糖皮质激素可对多个器官系统造成不良反应，包括：

#### 1. 皮肤和外貌：

皮肤变薄和瘀斑(最常见的不良反应)、痤疮、轻度多毛症、面部红斑和皮肤紫纹、类库欣表现(水牛背和满月脸)和体重增加等。较低剂量也会发生这些不良反应，停药后多逐渐自行消失或减轻。

## **2 . 眼 :**

长期应用会增加白内障和青光眼的发生风险。此外，还可能出现眼球突出和中心性浆液性脉络膜视网膜病变等罕见眼科并发症。长期应用中到大剂量糖皮质激素治疗的患者，应定期眼科检查，及早发现。

## **3 . 心血管系统 :**

激素长期应用所致的液体潴留和高脂血症可引起高血压和早发动脉粥样硬化性疾病。使用期间应进行心血管病变相关检测，关注血压及容量状况。此外，血栓栓塞性并发症(肺栓塞和深静脉血栓形成)的发生风险也增高。血流动力学检查、凝血功能检查和血气分析有助于早期发现，必要时可进行预防性抗凝治疗。

## **4 . 消化系统 :**

可诱发或加剧胃炎、胃和十二指肠溃疡，甚至导致消化道出血或穿孔，以及严重中毒性肝损伤。大剂量使用激素时建议加用胃黏膜保护剂或抑酸药防治。少数患者会诱发脂肪肝或胰腺炎。

## **5 . 血液系统 :**

药理学剂量的糖皮质激素常导致白细胞计数增多，主要由于中性粒细胞增多。使用激素期间应进行血液细胞分析。

## **6 . 骨骼和肌肉 :**

儿童、绝经妇女和老人多见骨质疏松，严重者出现自发性骨折。高脂血症引起的血管栓塞会导致骨缺血性坏死(股骨头无菌性坏死)。肌病属少见并发症，表现近端肌无力甚至肌萎缩。为防止骨丢失和肌萎缩，可鼓励患者进行负重锻炼，补充钙和维生素 D，必要时加用抗骨质疏松药物。注意采取措施防跌倒，定期进行风险评估，早期规范防治，在病情可控前提下尽可能减少激素暴露。

## **7 . 内分泌和代谢 :**

糖皮质激素会引发糖代谢紊乱造成糖耐量受损或糖尿病。还可因增高血浆胆固醇和促使皮下脂肪分解影响脂肪代谢。使用激素期间应监测电解质、血糖和血脂等，酌情对症处理。此外使用糖皮质激素可抑制下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴，应注意撤药方法，避免减量过快或突然停用。

## **8 . 神经精神症状 :**

包括睡眠紊乱，谵妄、意识模糊或定向障碍等神经症状和情绪不稳、轻躁狂、抑郁等精神病性症状。大部分患者的精神和认知症状轻微且可逆。

## **9 . 免疫系统 :**

全身性应用糖皮质激素会影响固有和获得性免疫，造成的感染风险呈剂量依赖性增加，如常见的金黄色葡萄球菌、病毒和真菌感染，以及结核等不常见病原体感染。而吸入性和外用糖皮质激素通常不增加全身感染风险。可通过局部给药、隔日给药和预防感染等措施以降低感染风险。

## **(二) 治疗注意事项和监测**

### **1 . 治疗注意事项 :**

(1)在确保达到治疗目标情况下使用最小剂量和最短持续时间 ;(2)治疗已有的合并症，避免因合并症的存在加剧激素不良反应的发生风险；(3)药物使用期间严密监测相关不良反应，及时处理。

### **2 . 评估并发症的危险因素 :**

在开始糖皮质激素治疗前，需要评估和治疗的已有疾病包括：糖尿病、控制不佳的高血压、心力衰竭和外周性水肿、白内障或青光眼、消化

性溃疡病、感染、骨密度低或骨质疏松、非甾体抗炎药(NSAID)或抗凝药物的使用。

### **3 . 停药反应 :**

长期使用大剂量糖皮质激素会抑制体内 HPA 轴 ,自身糖皮质激素分泌能力严重下降。因此 ,减量过快或突然停用可出现肾上腺皮质功能减退样症状 ,轻者表现为精神萎靡、乏力、食欲减退、骨骼和肌肉疼痛 ,重者可出现发热、恶心、呕吐、低血压等 ,危重者甚至发生肾上腺皮质危象 ,须及时抢救。

### **4 . 反跳现象 :**

长期使用糖皮质激素时 ,突然停药或减量过快导致原发病复发或加重 ,应恢复糖皮质激素治疗并重新调整剂量。

## **(三) 特殊人群使用**

### **1 . 儿童 :**

儿童长期应用糖皮质激素应严格掌握指征和选用合理的治疗方法。应根据年龄、体重(或体表面积)、疾病严重程度和患儿对治疗的反应确

定治疗方案。接受糖皮质激素的儿童中生长障碍最常见，尤其在接受长程每日疗法时。与成人相比，儿童更易发生白内障。

## **2 . 妊娠期：**

妊娠期应用糖皮质激素应严格掌握指征和选用合理的治疗方法。使用最低有效剂量，最常用的短中效糖皮质激素是泼尼松、泼尼松龙和甲泼尼龙。最常用的长效药物是地塞米松和倍他米松。对有早产风险的女性给予产前糖皮质激素治疗(antenatal corticosteroid , ACS)能显著降低新生儿呼吸窘迫综合征、脑室内出血、坏死性小肠结肠炎、脓毒症及新生儿死亡的发生率。

## **3 . 哺乳期：**

母乳中的糖皮质激素浓度很低，生理或维持剂量的糖皮质激素对婴儿一般无严重不良影响。因为母乳中药物浓度在用药后 2 h 达到峰值，建议丢弃用药后 4 h 内的母乳。哺乳妇女接受中等以上剂量的糖皮质激素不推荐哺乳。

## **4 . 新型冠状病毒感染：**

氧合指标进行性恶化、影像学进展迅速、机体炎症反应过度激活状态的重型或危重型新型冠状病毒感染患者，酌情短期内(不超过 10 d)使用糖皮质激素。可选择地塞米松、甲泼尼龙、泼尼松、氢化可的松。

#### **(四) 糖皮质激素使用者免疫接种的注意事项**

免疫接种疫苗根据其性质主要分为减毒活疫苗、灭活疫苗、亚单位疫苗、DNA 疫苗以及树突状疫苗等。目前新型冠状病毒疫苗类型主要包括核酸疫苗(mRNA 疫苗、DNA 疫苗)、病毒载体疫苗、蛋白质亚单位疫苗、病毒样颗粒(virus like particle , VLP)疫苗、减毒活疫苗、灭活疫苗、自组装(self-assembling)疫苗等。

##### **1 . 长期使用糖皮质激素的患者在免疫接种时需要注意：**

- ( 1 )糖皮质激素治疗会减弱机体固有的免疫系统防御能力，减少循环中 T 细胞和 B 细胞，通常会降低疫苗诱导的免疫强度和持续时间；
- ( 2 )接种活疫苗会增加细菌、真菌、病毒和不常见病原体的感染风险。

##### **2 . 如下患者可接种活病毒疫苗：**

- ( 1 ) 剂量小于 20 mg/d 的泼尼松或等效剂量其他药物，用药时间 $\leq$  14 d ；
- ( 2 ) 长期生理性替代治疗；
- ( 3 ) 隔日服用糖皮质激素的短效制剂；
- ( 4 ) 外用、气雾剂给药或关节内/滑膜囊内/肌腱局部注射，接种前无免疫抑制的临床和实验室证据；

(5) 使用中等或高剂量( $>20\text{ mg/d}$ ), 用药时间预期大于 14 d, 需在激素使用前 2~4 周进行接种。在激素停用 1 个月内不可接种活病毒疫苗。

3. 灭活疫苗通常是安全的, 在糖皮质激素治疗期间可以按照常规疫苗接种时间表进行疫苗接种, 包括新型冠状病毒的灭活疫苗。

### 三、具糖皮质激素作用的新型制剂

基于糖皮质激素作用机制的新型制剂研究方向包括:

(1) 新型糖皮质激素受体(GR)配体, 其抗炎和免疫抑制作用可与代谢副作用分离;

(2) 对糖皮质激素进行修饰, 改变其理化性质和药代动力学特征, 提高组织局部浓度, 如聚乙二醇化, 提高亲脂性等;

(3) 提高糖皮质激素的靶向作用, 如将糖皮质激素与抗体结合或与多肽结合; 或将糖皮质激素封装处理, 如已完成临床 II 期试验的脂质体泼尼松龙;

(4) 糖皮质激素与过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)激动剂的联合治疗, 以期协同发挥抗炎作用, 并由此减少糖皮质激素的不良反应;

(5) 糖皮质激素所诱导的抗炎蛋白, 如 GILZ(糖皮质激素诱导亮氨酸拉链, glucocorticoid-induced leucine zipper)是一种抗炎分子, 可

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/317122010051006040>