



# 关于糖皮质激素的 临床应用科内



中国糖皮质激素  
临床应用教育活动

变赢未来



# CHANGE活动简介

- 自1948年糖皮质激素（以下简称GC）首次被用于临床来，随着其抗炎、免疫抑制等作用逐渐被认识，GC被用于更广泛的临床领域，不断出现新的种类和剂型
- 但目前缺少关于GC应用的权威指南，临床医师对其认识和应用仍有巨大差异，因此有必要行全国性的规范GC使用的继续教育活动。



变赢未来



# CHANGE活动简介

- 在上述背景下，由中华医学会内科学分会倡议和组织、辉瑞制药公司独家赞助的**中国糖皮质激素临床使用教育（CHANGE）**活动于2008年7月正式启动，目前已在全国范围内全面展开
- CHANGE旨在通过活动使医师了解GC的作用原理、正确用法、适应证与禁忌证、常见不良反应的处理及不同GC间的区别等，活动已成功运行了3个年度，在2011年向着规范GC使用的目标继续迈进。





# 糖皮质激素的临床应用

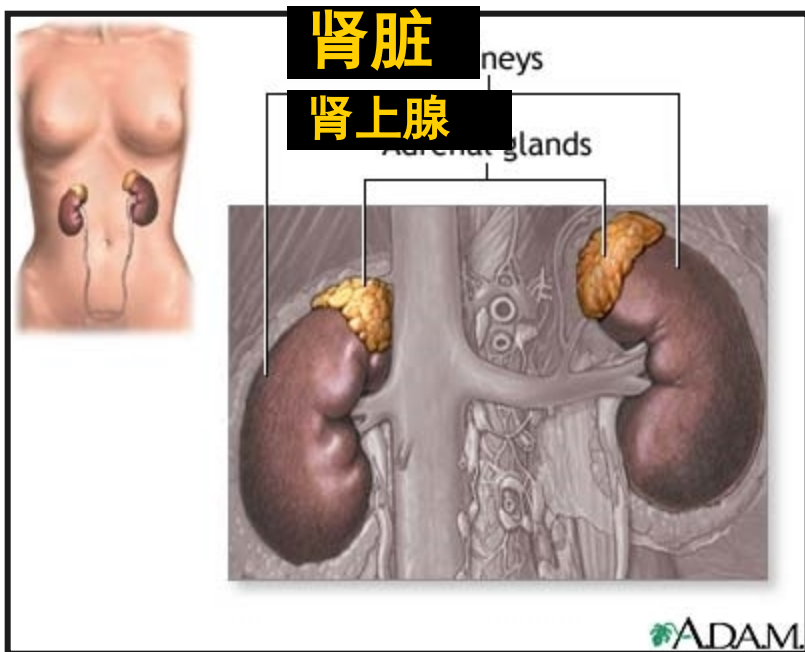
- 肾上腺皮质激素来源
- 肾上腺皮质激素分类
- 肾上腺糖皮质激素的生理作用
- 肾上腺糖皮质激素的药理作用
- 肾上腺糖皮质激素类药物适应证
- 肾上腺糖皮质激素类药物使用禁忌症
- 糖皮质激素应用的不良反应及处理对策
- 肾上腺皮质激素类药物临床应用的基本原则



变赢未来



# 糖皮质激素的来源



中国糖皮质激素  
临床应用教育活动

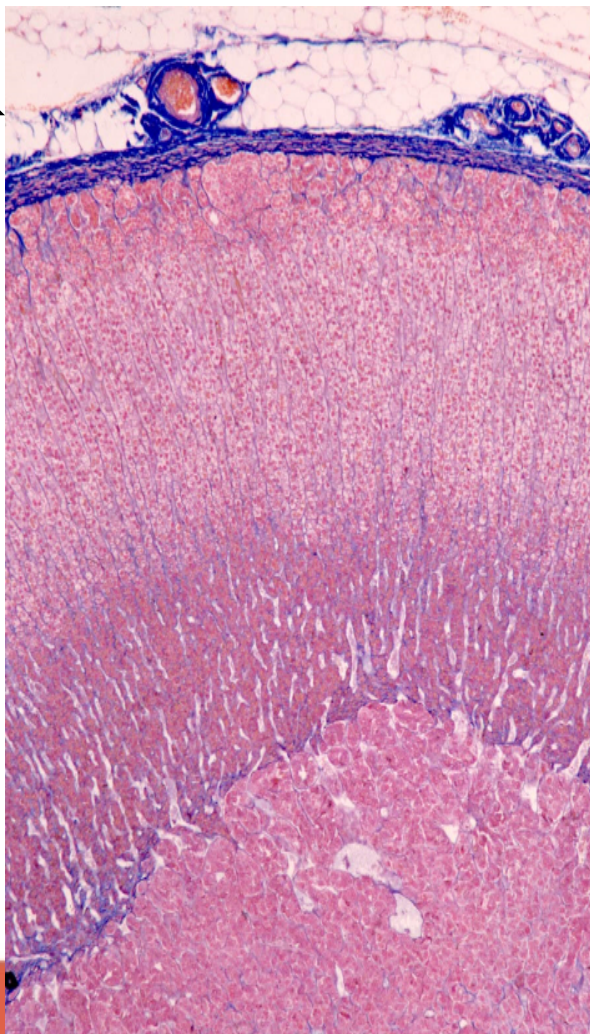
变赢未来



# 肾上腺皮质- 组织结构

肾上腺皮质由外向内可分为：

- 球状带（合成盐皮质激素）
- 束状带（合成糖皮质激素）
- 网状带（合成性激素）



球状带

束状带

网状带

皮质

髓质



中国皮肤科医生  
品牌使用教育活动



# 肾上腺皮质—分泌的激素

- 盐皮质激素
  - 肾上腺皮质外层的球状带分泌
  - 主要有醛固酮、11-去氧皮质酮及皮质酮
  - 影响水盐代谢，也有较弱的糖代谢作用
- 糖皮质激素
  - 肾上腺皮质中层的束状带分泌
  - 主要有皮质醇（氢化可的松）、可的松
- 少量性激素
  - 肾上腺皮质内层的网状带分泌





# 肾上腺皮质

- 肾上腺皮质在生命活动的维持中发挥着重要作用
  - 通过释放盐皮质激素调节机体的水盐代谢，维持循环血量和动脉血压
  - 通过释放糖皮质激素调节糖、蛋白质、脂肪的代谢，提高机体对伤害性刺激的抵抗力。



变赢未来





# 肾上腺髓质

- 肾上腺髓质嗜铬细胞分泌**肾上腺素**和**去甲肾上腺素**。
- 肾上腺素和去甲肾上腺素均可通过与细胞膜上不同的肾上腺素能受体结合，发挥作用。



**变赢未来**



- 肾上腺皮质激素来源
- 肾上腺皮质激素分类
- 肾上腺糖皮质激素的生理作用
- 肾上腺糖皮质激素的药理作用
- 肾上腺糖皮质激素类药物适应证
- 肾上腺糖皮质激素类药物使用禁忌症
- 肾上腺皮质激素类药物临床应用的基本原则



变赢未来



# 肾上腺皮质激素分类

## (一)按生理功能分类

### ■ 肾上腺糖皮质激素(glucocorticoids)

正常人体内主要为皮质醇(cortisol 考的索), 又称氢化可的松 (hydrocortisone)

健康成人每天分泌量为15~25 mg

合成和分泌主要受垂体分泌的促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH)调节

### ■ 肾上腺盐皮质激素(mineralocorticoids)

主要为醛固酮(aldosterone), 去氧皮质酮(deoxycortone)和皮质酮 (corticosterone)

健康成人每天醛固酮分泌量为200 μg

在体内有很强的保钠排钾作用



# 变赢未来



# 肾上腺皮质激素分类

## (二) 按合成激素的结构分类

- 人工合成的**类似天然**的肾上腺糖皮质激素  
氢化可的松（皮质醇、可的索）
- 人工合成并**改变结构**的肾上腺糖皮质激素  
醋酸可的松(cortisone acetate)  
可的松(cortisone, 考的松, 皮质素)  
醋酸泼尼松(prednisone acetate, 强的松)  
泼尼松龙(prednisolone, 强的松龙, 氢化泼尼松)  
甲基泼尼松龙(methylprednisolone, 甲基强的松龙, 甲强龙)  
曲安西龙(triamcinolone, 去炎松)  
曲安奈德(triamcinolone acetonide, 曲安缩松)  
地塞米松(dexamethasone, 氟美松)  
倍他米松(betamethasone)  
帕拉米松(paramethasone)  
氟西奈德(flucinolone acetonide, 氟轻松, 肤轻松)等

与糖皮质激素受体结合的能力强于天然氢化可的松，如曲安西龙、倍他米松、地塞米松分别较氢化可的松强**2、5、7倍**





# 肾上腺皮质激素分类

## ■ 人工合成的肾上腺盐皮质激素

醋酸氟氢可的松 (fludrocortisone acetate)

醋酸去氧皮质酮 (deoxycortone acetate)

氟氢可的松为氢化可的松的氟化衍生物

常用剂量主要为盐皮质激素而无明显糖皮质激素作用

抗炎作用为氢化可的松的15倍

水盐代谢作用为氢化可的松的100-125倍





# 肾上腺糖皮质激素分类

## (三) 按作用持续时间分类

### ■ 短效药物

氢化可的松和可的松，作用时间为**8-12小时**

### ■ 中效药物

泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙  
作用时间为**12-36小时**

### ■ 长效药物

地塞米松、倍他米松，作用时间为**36-54小时**

## 按给药途径分类

### ■ 口服、注射、吸入、局部外用





# 糖皮质激素可分为：

天然  
糖皮质激素



皮质醇（氢化可的松）  
可的松

合成  
糖皮质激素

强的松  
强的松龙  
氟氢可的松

糖皮质激素作用  
伴显著盐皮质激素样作用

甲泼尼龙  
去炎松  
地塞米松  
倍他米松

糖皮质激素作用  
极少盐皮质激素样作用

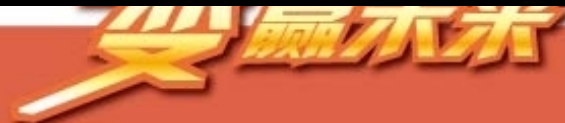


# 变赢未来



# 糖皮质激素糖盐代谢作用

药物名称	抗炎强度	水钠潴留强度	等效剂量 (mg)
<b>短效糖皮质激素 ( <math>t_{1/2} &lt; 12h</math> )</b>			
可的松	0.8	0.8	25
氢化可的松	1	1	20
<b>中效糖皮质激素 ( <math>t_{1/2}=12-36h</math> )</b>			
泼尼松	4	0.8	5
泼尼松龙	4	0.8	5
甲泼尼龙	5	0.5	4
<b>长效糖皮质激素 ( <math>t_{1/2} &gt; 36h</math> )</b>			
地塞米松	20-30	0	0.75
倍他米松	25-30	0	0.6

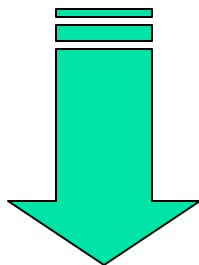






# 药理作用

服用等效剂量  
糖皮质激素



相同的抗炎作用



中国糖皮质激素  
临床应用教育活动

变赢未来



## 糖皮质激素半衰期(血浆和生物)

	激素名称	血浆半衰期(h)	生物半衰期(h)	HPA 轴抑制时间(天)
短效	可的松	0.5	8 - 12	1.25 - 1.50
	氢化可的松	1.6	8 - 12	1.25 - 1.50
中效	泼尼松	2.6 - 3	18 - 36	1.25 - 1.50
	泼尼松龙	2 - 4	18 - 36	1.25 - 1.50
	甲泼尼龙	2 - 3	18 - 36	1.25 - 1.50
长效	地塞米松	3 - 6	36 - 54	2.75
	倍他米松	3 - 6	36 - 54	3.25





# 不同糖皮质激素

## 抗炎强度与免疫抑制强度相关性的研究

Langhoff等人的研究指出，甲泼尼龙免疫抑制强度优于其他同类药物

	Immunosuppressive potency <i>in vitro</i>	Anti-inflammatory potency*
Hydrocortisone	1	1
Cortisone	0	0.8
Dihydrocortisol	0.01	—
Tetrahydrocortisol	0	0
Aldosterone	0	0.2
<b>Prednisolone</b>	<b>0.6</b>	<b>4.0</b>
Prednisone	0	4.0
Dexamethasone	2.2	25
Deflazacort	0.12	40 <sup>†</sup>
Deoxy-deflazacort	1.0	40 <sup>†</sup>
<b>Methylprednisolone</b>	<b>11</b>	<b>5.0</b>
Fluorohydrocortisone	135	10

甲泼尼龙 > 地塞米松 > 泼尼松龙 > 氢化可的松 > 可的松

11

2.2

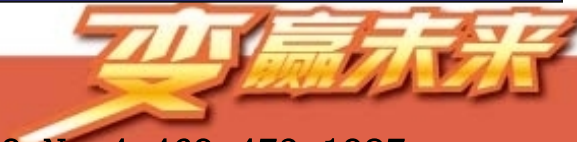
0.6

1

0



中国糖皮质激素  
临床应用教育活动



Erik Langhoff et al. Int. J. Immunopharmac, Vol 9, No. 4, 469-473, 1987



# 人工合成的肾上腺糖皮质激素的特点

- 与血浆皮质激素结合球蛋白(CBG)结合较少，游离部分多；
- 在血浆和组织中的半衰期较长，作用较持久；
- 生物活性较天然肾上腺糖皮质激素强，增强了抗炎或免疫抑制作用，减轻了水、钠潴留等不良反应。



变赢未来



- 肾上腺皮质激素来源
- 肾上腺皮质激素分类
- 肾上腺糖皮质激素的生理作用
- 肾上腺糖皮质激素的药理作用
- 肾上腺糖皮质激素类药物适应证
- 肾上腺糖皮质激素类药物使用禁忌症
- 肾上腺皮质激素类药物临床应用的基本原则



变赢未来



- 肾上腺皮质激素来源
- 肾上腺皮质激素分类
- 肾上腺糖皮质激素的生理作用
- **肾上腺糖皮质激素的药理作用**
- 肾上腺糖皮质激素类药物适应证
- 肾上腺糖皮质激素类药物使用禁忌症
- 肾上腺皮质激素类药物临床应用的基本原则



**变赢未来**



# 氢化可的松 vs 可的松

## 关联与差异

氢化可的松  
可的松

- 内源性糖皮质激素(与内源性糖皮质激素具有等效作用的药物)有哪些?  
氢化可的松
- 其中具有生理活性的是?  
可的松
- 其中没有生理活性,是无活性代谢物的是?  
在代谢中相互转化
- 两者之间的关系是什么?  
肝脏
- 发生代谢转换的部位是?

肝功能障碍患者  
可的松不能有效代谢  
成为活性产物氢化可的松

急性或严重应激状态

使用氢化可的松  
无需代谢的活性成分,直接发挥作用





# 泼尼松龙 vs 泼尼松

## 关联与差异

- 其中具有生理活性的是？
- 其中没有生理活性，是无活性代谢物的是？
- 两者之间的关系？
- 发生代谢转换的部位是？

泼尼松龙

泼尼松

在代谢中相互转化

肝脏

肝功能障碍患者：

直接使用活性成分**泼尼松龙**

泼尼松不能有效代谢成为活性产物。



中国皮肤科医生  
品牌使用教育活动

变赢未来





药理学作用改变

与糖皮质激素受体亲和作用

盐皮质激素作用  
更大幅度继续下降

抗炎作用

组织分布  
生物半衰期

水钠潴留

化学结构变化

甲泼尼龙

C6位-甲基取代  
C1, 2位不饱和双键

脂溶性增加

代谢降低

蛋白结合降低游离增加

分布体积更大

抗炎作用增强

组织穿透性  
更好

生物半衰期  
延长

作用时间延长

药代动力学特征改变



中国糖皮质激素  
临床应用教育活动



药理学作用改变

与糖皮质激素受体亲和作用

盐皮质激素作用明显下降

抗炎作用

组织分布  
生物半衰期

水钠潴留

化学结构变化

地塞米松

C9位-氟代基团  
C16位-甲基取代  
C1, 2位双键

脂溶性增加

抗炎活性增加

受体亲和力增加

药代动力学特征改变

代谢降低

蛋白结合降低游离增加

分布体积变大

抗炎作用增强

组织穿透性加强

生物半衰期延长

作用时间延长

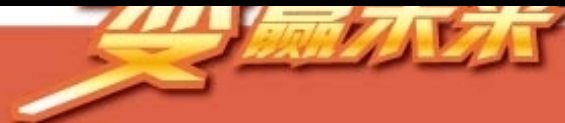


中国皮肤科协会  
临床使用教育活动



# 糖皮质激素糖盐代谢作用

药物名称	抗炎强度	水钠潴留强度	等效剂量 (mg)
短效糖皮质激素 ( $t_{1/2} < 12h$ )			
可的松	0.8	0.8	25
氢化可的松	1	1	20
中效糖皮质激素 ( $t_{1/2}=12-36h$ )			
泼尼松	4	0.8	5
泼尼松龙	4	0.8	5
甲泼尼龙	5	0.5	4
长效糖皮质激素 ( $t_{1/2} > 36h$ )			
地塞米松	20-30	0	0.75
倍他米松	25-30	0	0.6





# 糖皮质激素药理作用

超过生理剂量使用糖皮质激素时所起到的对疾病的治疗作用，即为糖皮质激素的药理作用。



中国糖皮质激素  
临床应用教育活动

变赢未来



# 糖皮质激素药理作用

- 抗炎作用
- 免疫抑制作用
- 抗休克
- 抗毒作用
- 应激
- 血液系统
- 中枢神经系统
- 骨骼肌
- 其它



变赢未来



# 肾上腺糖皮质激素的药理作用

## 免疫抑制作用

- 抑制免疫复合物通过基底膜，减少补体成分及免疫球蛋白浓度
- 动物实验
  - 小剂量肾上腺糖皮质激素主要抑制细胞免疫
  - 大剂量肾上腺糖皮质激素抑制B淋巴细胞转化成浆细胞，减少抗体生成，干扰体液免疫、抑制细胞因子
- 降低机体防御功能，可致感染扩散加重





# 肾上腺糖皮质激素的药理作用

## 其他

- 刺激骨髓造血功能、使红细胞和血红蛋白含量增加
- 改变血细胞与基质细胞的相互作用，改变粒细胞在骨髓与外周血的相对比例，使外周血粒细胞数增多
- 大剂量糖皮质激素可溶解淋巴细胞，减少淋巴细胞及嗜酸性粒细胞；
- 大剂量使血小板增多，提高纤维蛋白原浓度、缩短凝血时间
- 提高中枢神经系统兴奋性，出现欣快、激动、失眠；可诱发精神失常，儿童服用大剂量时可发生惊厥
- 使胃酸和胃蛋白酶分泌增多、食欲增加、消化能力提高，大剂量可诱发或加重消化道溃疡





- 肾上腺皮质激素来源
- 肾上腺皮质激素分类
- 肾上腺糖皮质激素的生理作用
- 肾上腺糖皮质激素的药理作用
- **肾上腺糖皮质激素类药物适应证**
- 肾上腺糖皮质激素类药物使用禁忌症
- 肾上腺皮质激素类药物临床应用的基本原则



**变赢未来**





- 肾上腺皮质激素来源
- 肾上腺皮质激素分类
- 肾上腺糖皮质激素的生理作用
- 肾上腺糖皮质激素的药理作用
- 肾上腺糖皮质激素类药物适应证
- **肾上腺糖皮质激素类药物使用禁忌症**
- 糖皮质激素应用的不良反应及处理对策
- 肾上腺皮质激素类药物临床应用的基本原则



**变赢未来**



# 肾上腺糖皮质激素类药物使用

## 慎用

- 库欣综合征、动脉粥样硬化、肠道疾病或慢性营养不良患者及手术后患者不宜使用
- 肝功能不全、有血栓形成倾向的患者尽可能不用
- 感染性疾病、心脏病或急性心力衰竭、糖尿病、情绪不稳定或有精神病倾向、青光眼、肝功能损害、血脂谱异常症、高血压、甲状腺功能减退症、重症肌无力、骨质疏松、胃十二指肠溃疡、肾结石、凝血酶原过少症以及妊娠、哺乳期妇女应慎用
- 感染性疾患必须与有效的抗生素合用，病毒性感染患者慎用
- 长期使用可抑制儿童生长发育，故儿童应慎用





# 肾上腺糖皮质激素类药物使用

## 禁忌

- 对肾上腺糖皮质激素类药物过敏者
- 既往或现在患有严重精神病、癫痫、活动性消化性溃疡、新近胃肠吻合术后、骨折、创伤修复期、单纯疱疹性角、结膜炎、溃疡性角膜炎、角膜溃疡、严重高血压、严重糖尿病者应禁用。
- 如必须用肾上腺糖皮质激素类药物才能控制疾病挽救病人生命时，虽然合并上述情况，但也可在积极治疗原发性疾病，严密监测上述病情变化的同时慎重使用肾上腺糖皮质激素类药物。





- 肾上腺皮质激素来源
- 肾上腺皮质激素分类
- 肾上腺糖皮质激素的生理作用
- 肾上腺糖皮质激素的药理作用
- 肾上腺糖皮质激素类药物适应证
- 肾上腺糖皮质激素类药物使用禁忌症
- 糖皮质激素应用的不良反应及处理对策
- 肾上腺皮质激素类药物临床应用的基本原则



变赢未来



# GCS副作用的受累器官

- n 肾上腺—萎缩
- n 代谢—糖尿病， **Cushing's**综合征， 脂代谢异常
- n 心血管系统—高血压、血栓形成、血管炎
- n 消化系统—消化性溃疡， 消化道出血， 胰腺炎
- n 中枢神经系统—行为、认知、情绪改变
- n 免疫系统—广泛抑制， 潜在病毒激活
- n 骨骼肌肉系统—骨质疏松和骨坏死， 肌肉萎缩， 生长停滞
- n 肾脏—排钾、保钠
- n 皮肤—痤疮、青斑， 毛细血管扩张， 多毛， 伤口愈合延迟
- n 眼—青光眼， 白内障





# GCs副作用严重程度的分类

轻度

器官受损

危及生命

皮肤

骨质疏松、坏死

免疫抑制导致感染

Cushing's综合征

高血压

消化道出血

精神症状

糖尿病

青光眼

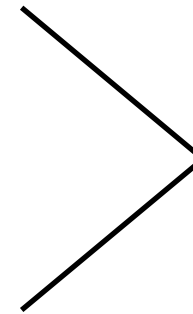




# GCs主要副作用的发生机理(2)—心血管系统

钠潴留，血容量增加

血管壁对血管紧张素II和儿茶酚胺反应增加



高血压



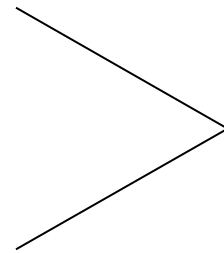
变赢未来



# GCs主要副作用的发生机理(3)— 糖尿病

促进肝糖异生

蛋白质与脂肪分解



血糖、血脂升高



变赢未来





## GCs主要副作用的发生机理(4)— 免疫抑制

- 淋巴细胞具有GCs高亲和力受体GR，GC与GR结合后激活核酸内切酶，DNA断裂，淋巴细胞溶解
- 广泛抑制细胞因子和抗体合成
- 嗜酸细胞凋亡



中国皮肤科医生  
品牌使用教育活动

变赢未来



## GCs主要副作用的发生机理(5)—消化道出血

**GCs 抑制细胞因子和胶原合成，原有溃疡不愈、加重；**

**GCs 促进胃酸和蛋白酶分泌形成新的溃疡，可造成大出血**



**变赢未来**



# 关于喷雾吸入GCs的副作用

文献报告:

每日吸入 GCs 量  $> 1.5\text{mg}$  同样会出现全身副作用

B. Lipworth, Arch. Int Med, 1999



变赢未来



- 肾上腺皮质激素来源
- 肾上腺皮质激素分类
- 肾上腺糖皮质激素的生理作用
- 肾上腺糖皮质激素的药理作用
- 肾上腺糖皮质激素类药物适应证
- 肾上腺糖皮质激素类药物使用禁忌症
- 肾上腺皮质激素类药物临床应用的基本原则



变赢未来



# 肾上腺皮质激素类药物临床应用的基本原则

## 应按不同治疗目的选择生理性或药理性的不同剂量

- 生理剂量肾上腺糖皮质激素是维持生命所必需的主要激素之一，对蛋白质、糖、脂肪、水、电解质代谢及多种组织器官的功能有重要影响；
- 药理剂量肾上腺糖皮质激素具有抗炎、抗过敏和免疫抑制等药理作用，临床应用剂量范围很宽。



变赢未来



# 糖皮质激素的作用机制

- 基因组效应
- 非基因组效应
- 不同剂量下的作用机制

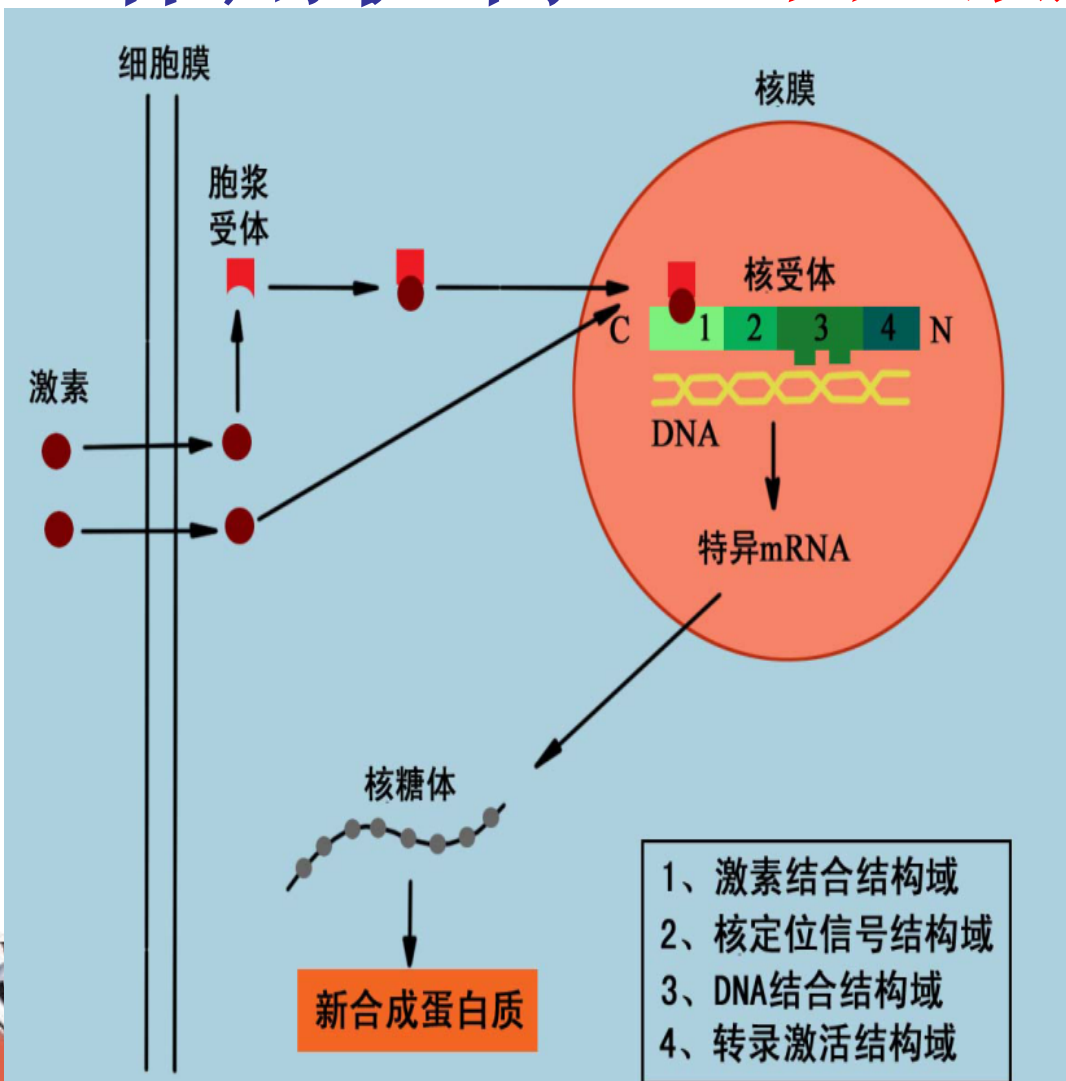


中国糖皮质激素  
临床应用教育活动

变赢未来



# 作用机制 - 基因组效应



糖皮质激素脂溶性大，易透过细胞膜进入细胞。激素与胞浆受体结合，形成复合物，再控制基因转录，称为基因组效应

变赢未来



# 作用机制 - 基因组效应

- 任何治疗剂量都与基因组效应有关
- 在与胞浆受体结合后30分钟出现
- 泼尼松  $\leq 30\text{mg}/\text{日}$ ，“剂量依赖性”显著
- $30\text{mg} \sim 100\text{mg}$ ，“剂量依赖性”越来越小
- $\geq 100\text{mg}/\text{日}$ ，“剂量依赖性”接近于零







# 作用机制 - 非基因组效应

- 糖皮质激素也通过细胞膜上的受体和离子通道影响细胞的兴奋性，产生快速反应的非基因调节机制。称为**非基因组效应**。该机制产生效应仅需要数秒—数分钟时间。



变赢未来

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/735224130211012004>