

第十一章 激素 *Hormones*

- Chemical substances having a specific regulatory effect on the activity of a certain organ or organs.
 - 能调节机体生理活动的化学物质。
 - 现在把凡是通过血液循环或组织液起传递信息作用的化学物质，都称为激素。
-

经典的“激素”

“激素”是由内分泌腺上皮细胞直接分泌进入血液或淋巴液的化学信使物质，被血流带到体内特别部位——靶器官发挥作用。

激素 *Hormones*

- 天然激素是人体内源性活性物质
 - 激素药物主要用于内分泌失调引起的疾病
 - 不参加具体的代谢过程，只对特定的代谢和生理过程起调节作用。
 - 调节代谢及生理过程进行的速度和方向，从而使机体的活动更适应于内外环境的变化。
-

“激素”的发展

- 现在发现很多**神经递质**事实上也起着激素的作用
 - 如肾上腺素及前列腺素
 - 它们在起作用的过程中不被消耗，是维持机体正常生命的“**催化剂**”，本身通过酶的作用代谢失活
 - 目前发现许多**细胞因子**也起着激素作用
-

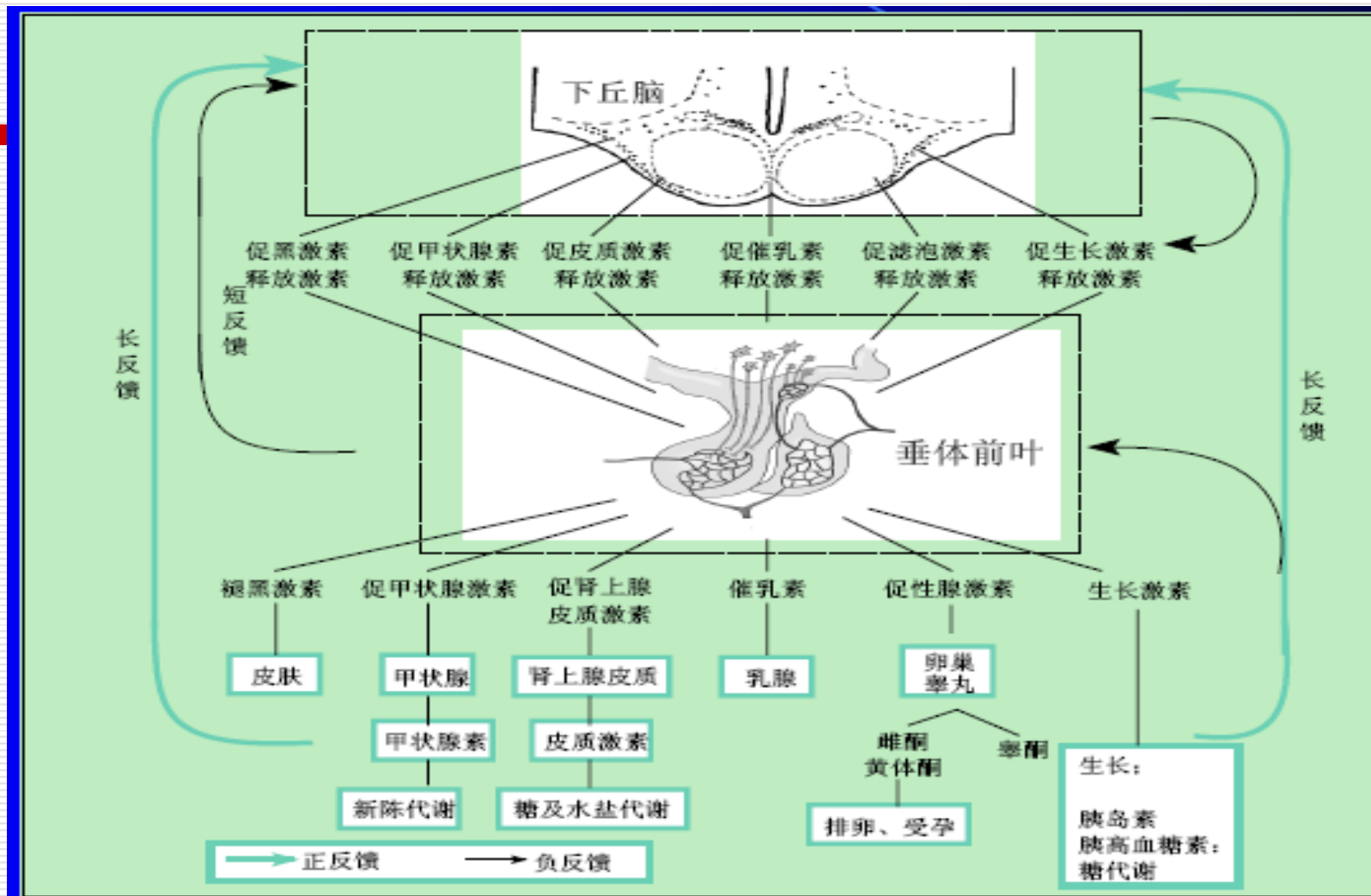
激素的作用机制

激素的作用机制是通过与细胞膜上或细胞质中的专一性受体蛋白结合而将信息传入细胞，引起细胞内发生一系列相应的连锁变化，最后表达出激素的生理效应。

激素的生理作用

- 通过调节蛋白质、糖和脂肪等物质的代谢与水盐代谢，维持代谢的平衡，为生理活动提供能量；
 - 促进细胞的分裂与分化，确保各组织、器官的正常生长、发育及成熟，并影响衰老过程；
 - 影响神经系统的发育及其活动；
 - 促进生殖器官的发育与成熟，调节生殖过程；
 - 与神经系统密切配合，使机体更好地适应环境变化
-

内分泌激素的产生及双重调节



分泌过程由神经—分泌双重调节 = 下丘脑分泌促激素释放激素 — 使垂体前叶分泌 “促激素” — 作用靶器官分泌起作用的激素。这一分泌作用经过长短两种反馈机制进行调节。

激素的靶

- 激素能作用于某一或某些特定的器官或组织。
 - 在这些器官或组织的细胞中，存在着接受激素信息的蛋白（**激素受体**）。
 - 激素药物起作用的靶部位。
-

活性因子和激素药物

□ 活性因子

- 在结构尚未阐明之前的激素
- 尚不能成为药物

□ 激素药物

- 那些性质相对稳定
 - 有治疗价值
 - 能工业生产的
-

主要学习内容

- 前列腺素
- 肽类激素
- 甾体激素

——天然激素及它们的合成类似物

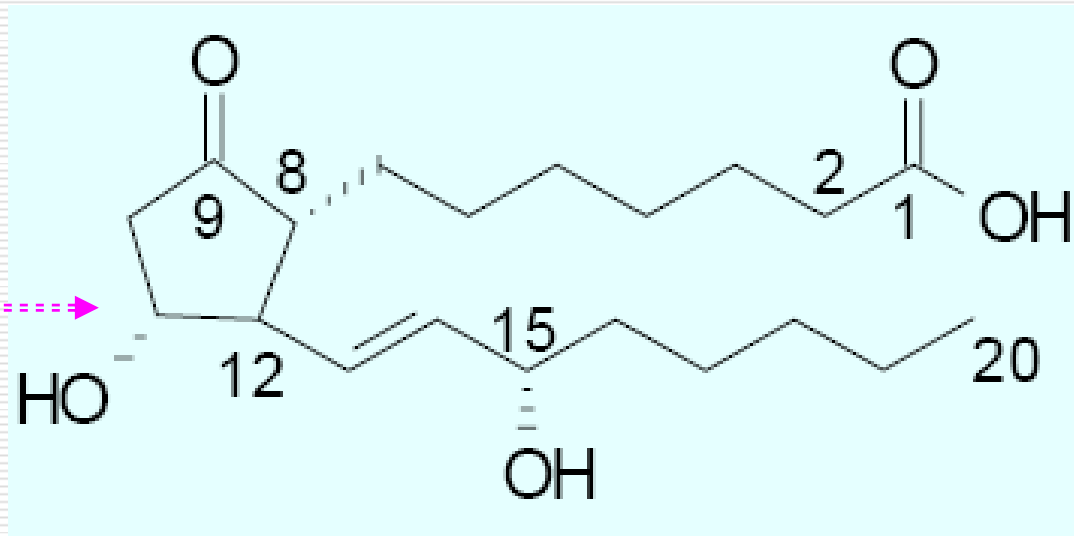
第1节 前列腺素 (PG) *Prostaglandins*

□ 基本化学结构

20个碳的酸

↘ 上侧链7个碳原子，含羧基

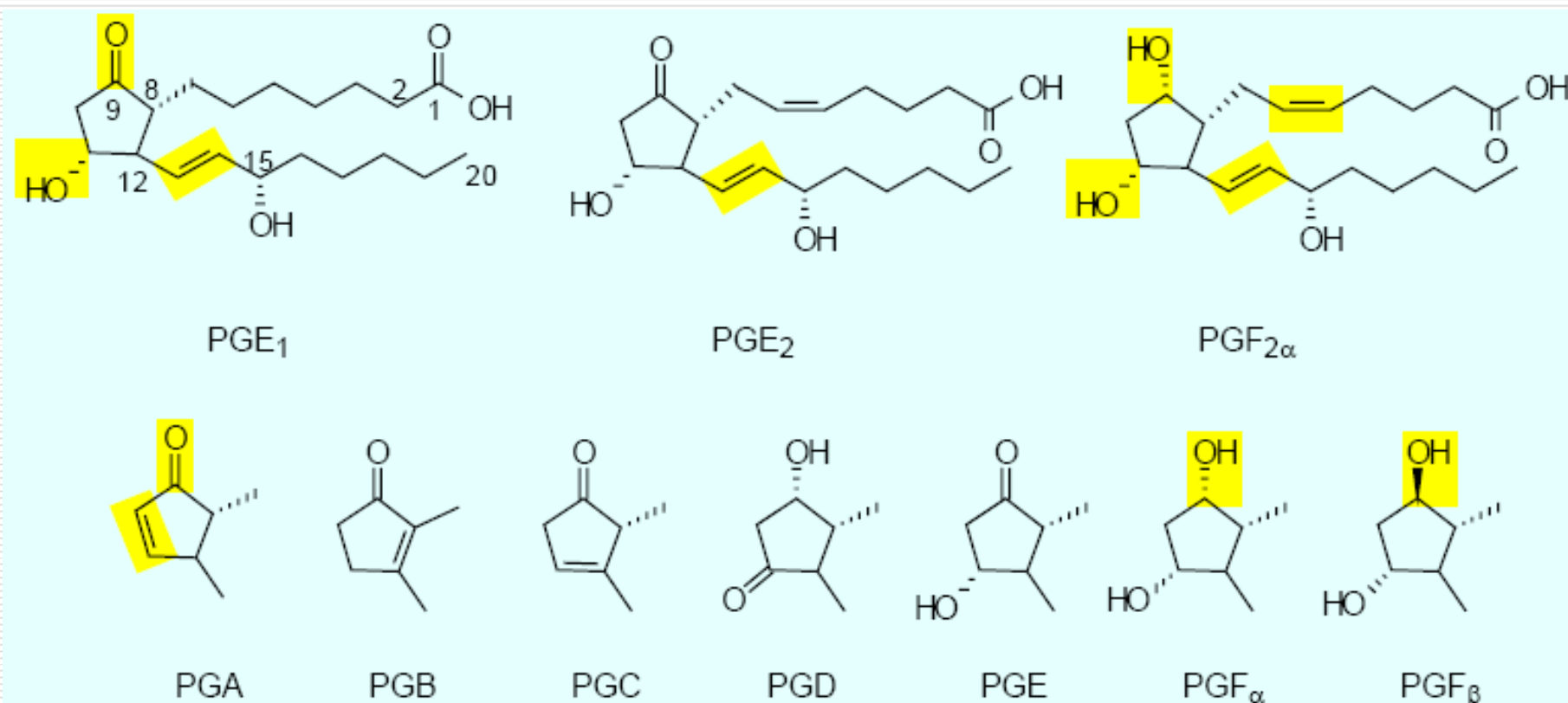
五元脂环



↗ 下侧链8个碳原子

前列腺素 (PG) 结构与分类

□ 根据五元脂环上的取代基不同分为A、B、C、D、E、F等类型



PG的命名

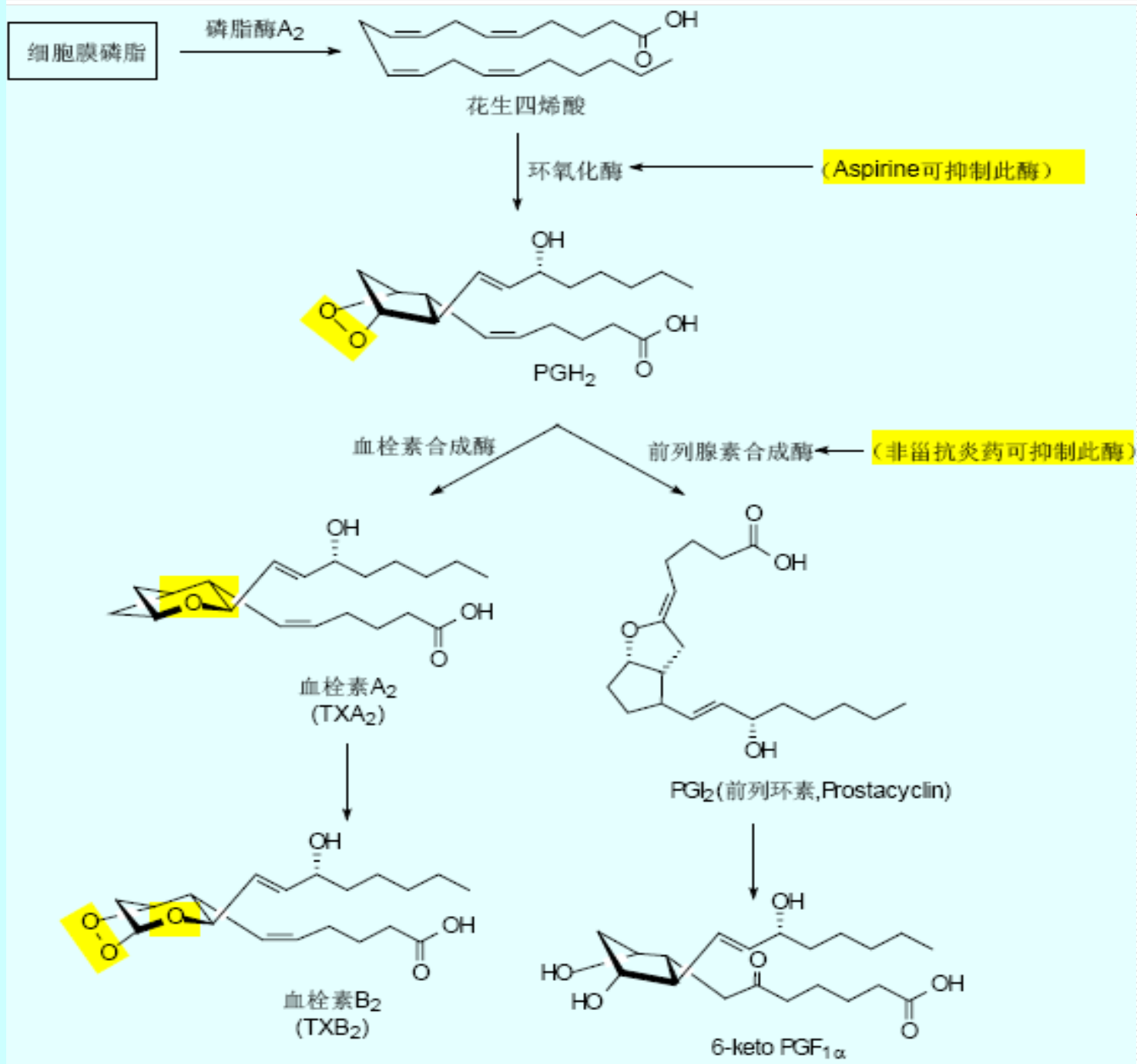
- 根据五元脂环上取代基（主要是羟基及氧）的不同将PG分为A、B、C、D、E、F等类型，用PGA、PGB.....PGF表示
- 分子中侧链的双键数则标在E或F等的右下角
 - 如上侧链和下侧链分别有一个双键，则称PGF₂和PGE₂
- 脂环上9位的立体情况在命名时加上 α 、 β 在数字之后

(见上页)

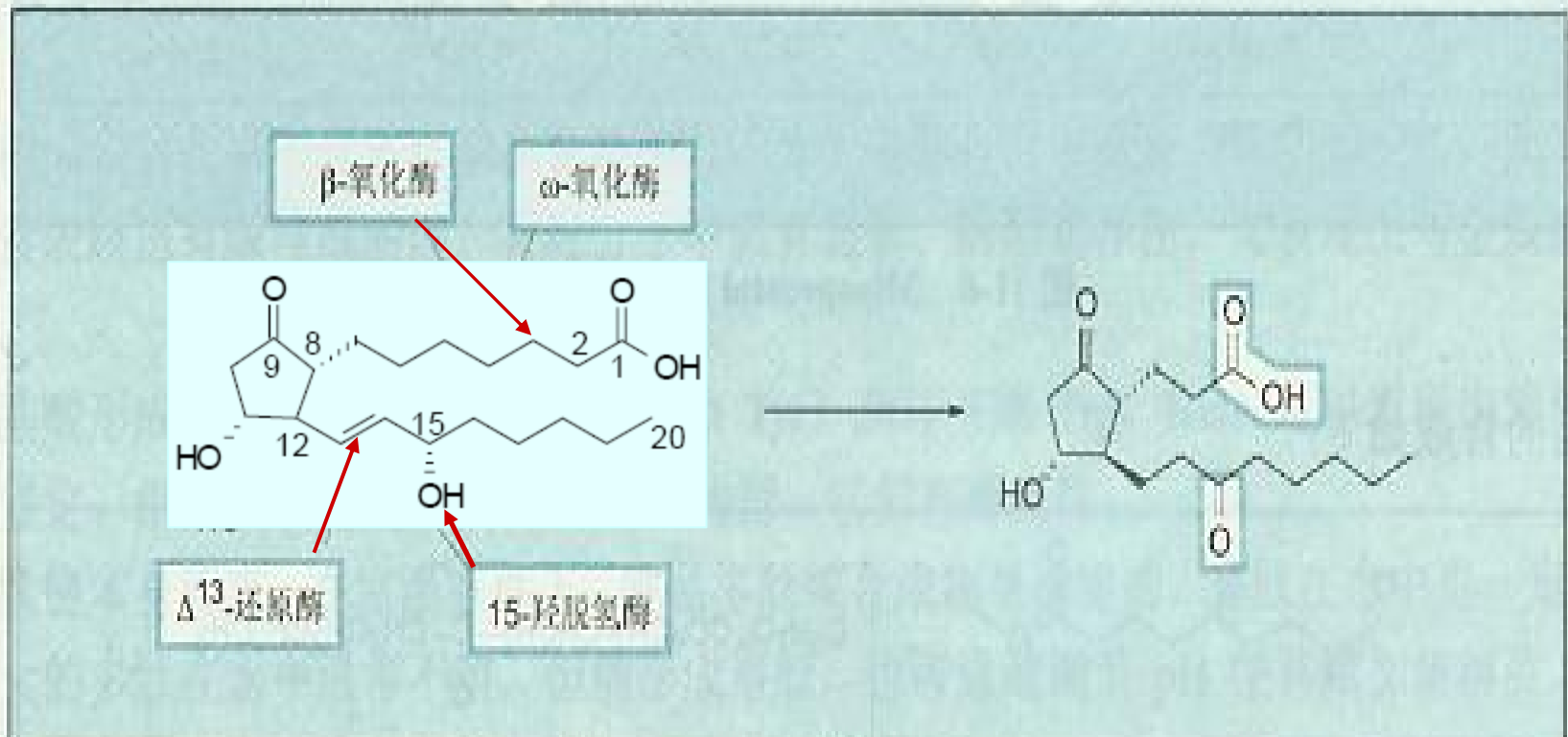
药理作用

- 作用于妇女生理：**PGE**和**PGF**类衍生物可使妇女子宫强烈收缩。----可用于终止妊娠和催产。
 - 作用于消化系统：**PGE₁**、**PGE₂**和**PGA**能抑制胃液的分泌，保护胃壁细胞。
---可用于治疗胃溃疡、出血性胃炎及肠炎。
 - 作用于血液系统：**PGE₂**对血小板功能有多种生理作用。---是当前抗血栓形成药物研究的重要对象。
-

前列腺素的生物合成



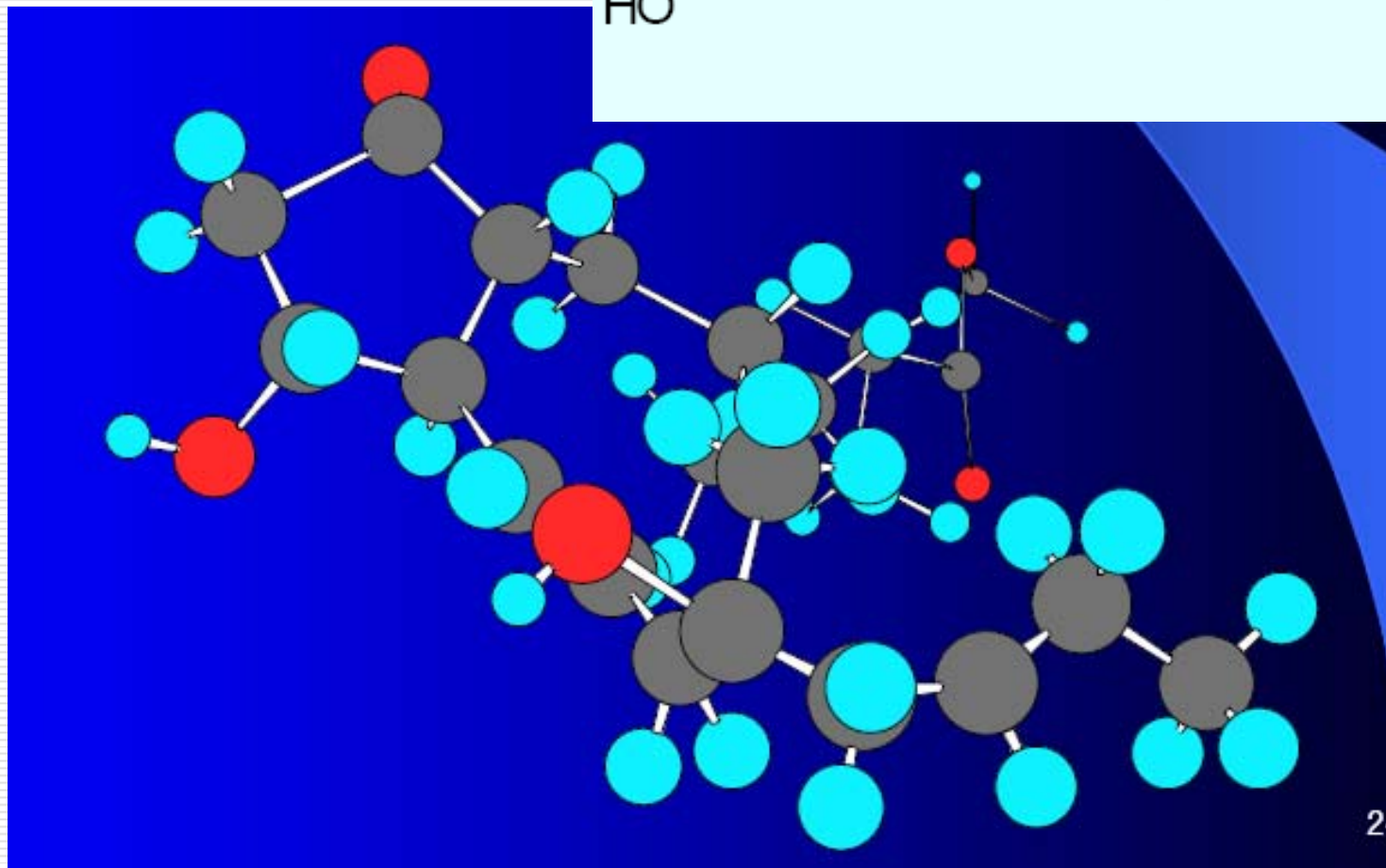
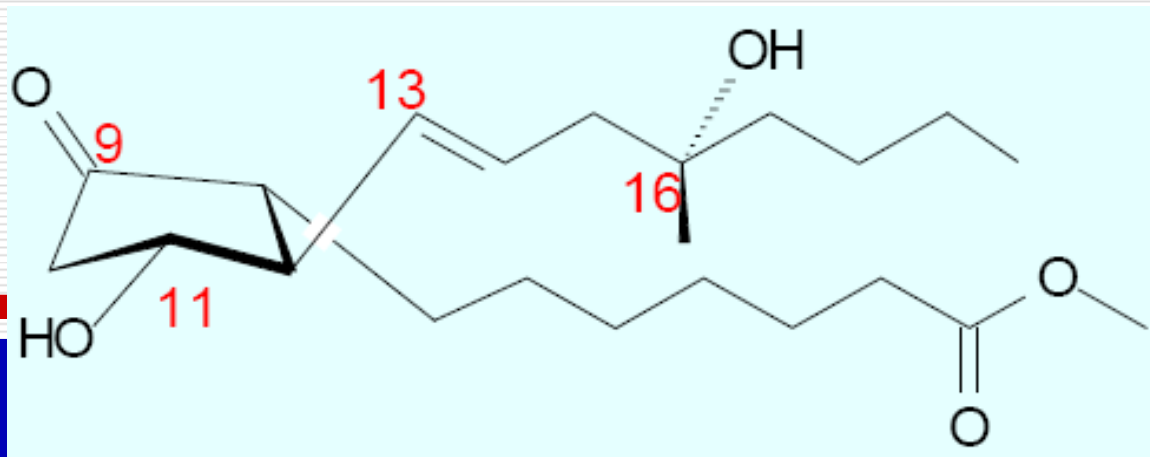
前列腺素的代谢方式



- 在**15-羟**前列腺素脱氢酶作用下，**C-15**的羟基被氧化成酮基而失活
- 再进一步受**Δ¹³还原酶**的作用使**双键还原**
- 再进行β及ω氧化成代谢产物从尿中排泄

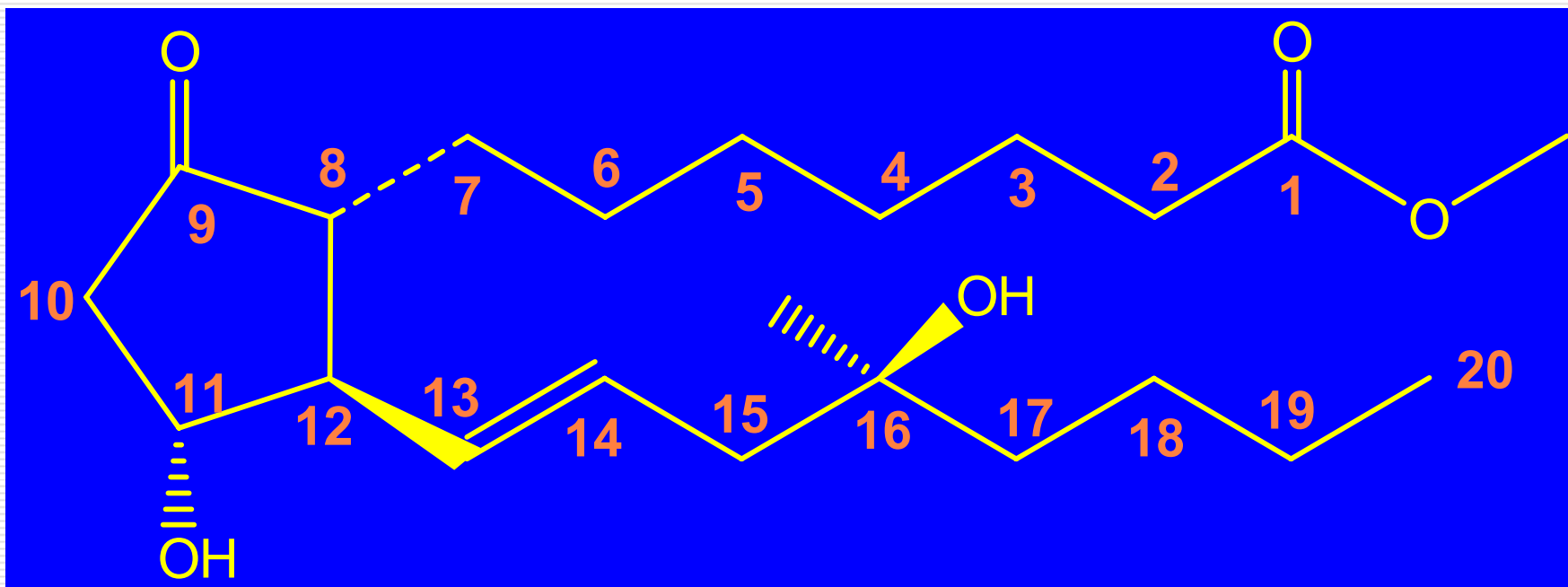
米索前列醇

Misoprostol



米索前列醇 *Misoprostol*

结构和化学名

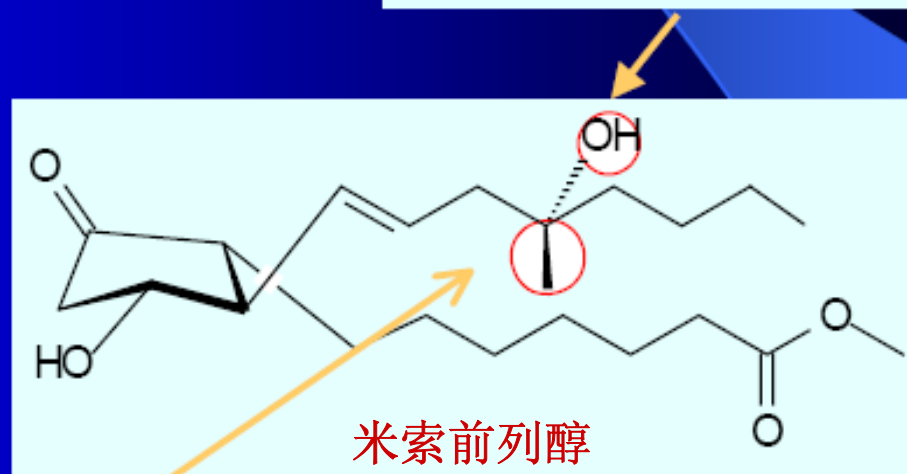
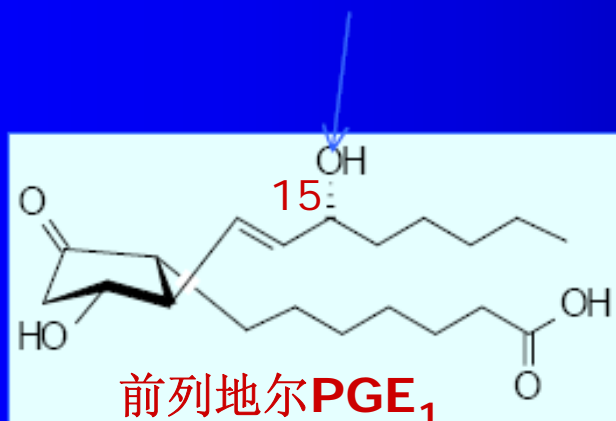


(±)-11 α , 16-二羟基-16-甲基-9-氧前列烷-13-(反式)烯酸甲酯

Misoprostol结构特点

米索前列醇

C-15羟基移位至C-16



增加C-16甲基

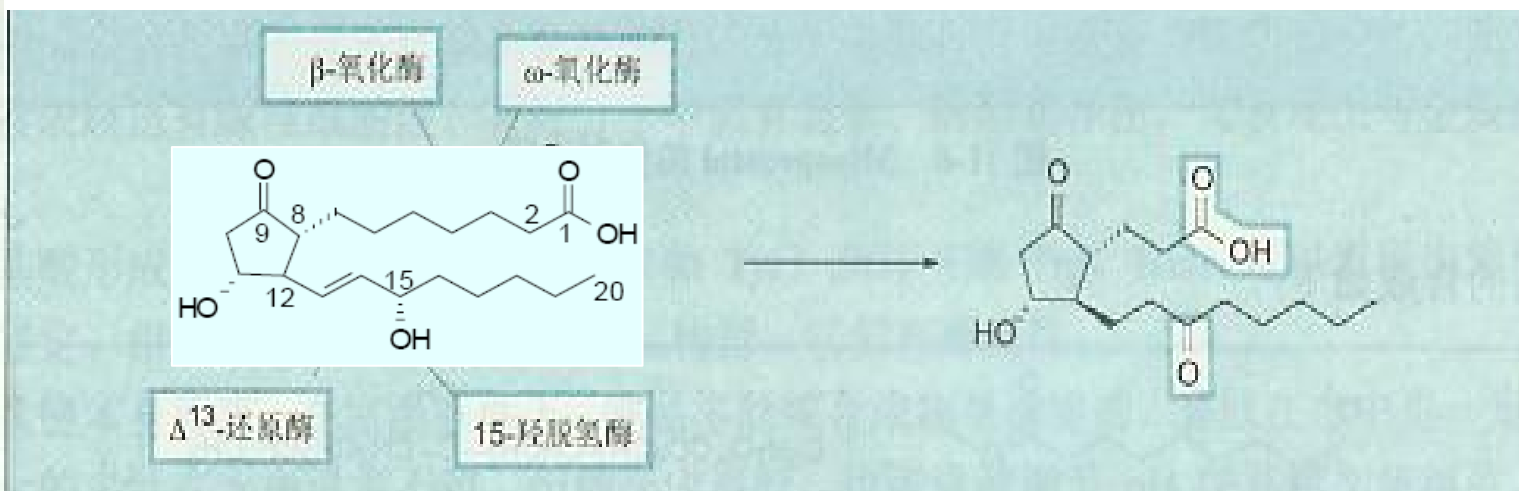
- Misoprostol是PGE₁类似物, 在环戊烷母核上取代有C-9氧及C-11的 α 羟基, 将C-15羟基转移至C-16, 同时增加C-16甲基。

PGE₁易失活

Misoprostol是PGE₁类似物

□ 天然PGE₁因为通过血液流过肺和肝脏一次，失活80%，半衰期只有1 min。

- 原因是在15-羟前列腺素脱氢酶的作用下，C-15的羟基被氧化成酮基而失活
- 再进一步受 Δ^{13} 还原酶的作用使双键还原
- 再进行 β 及 ω 氧化成代谢产物从尿中排泄



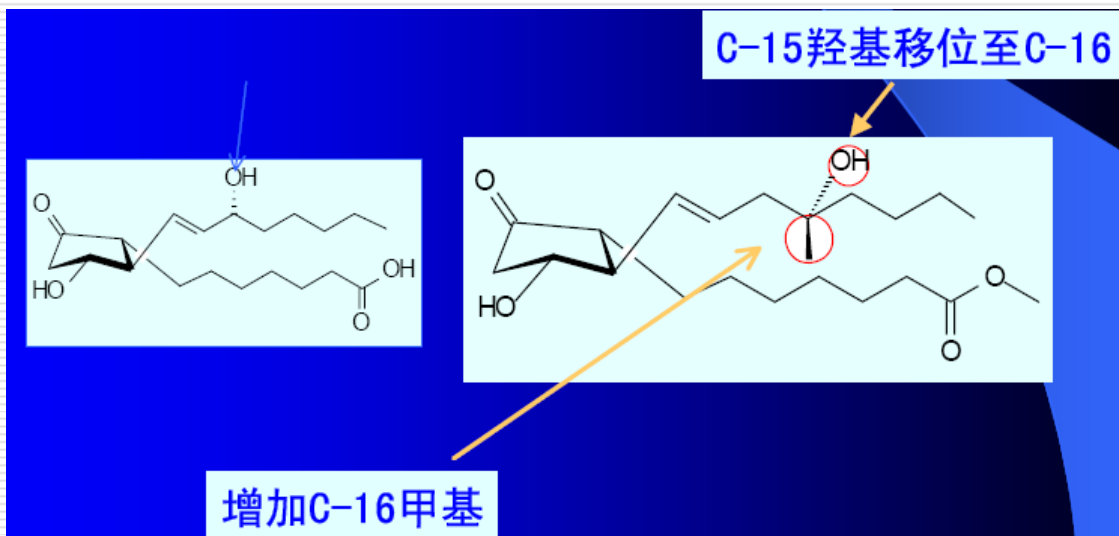
Misoprostol 的优点

米索前列醇

□ 为防止PGE₁在体内代谢快的现象而进行的结构改变

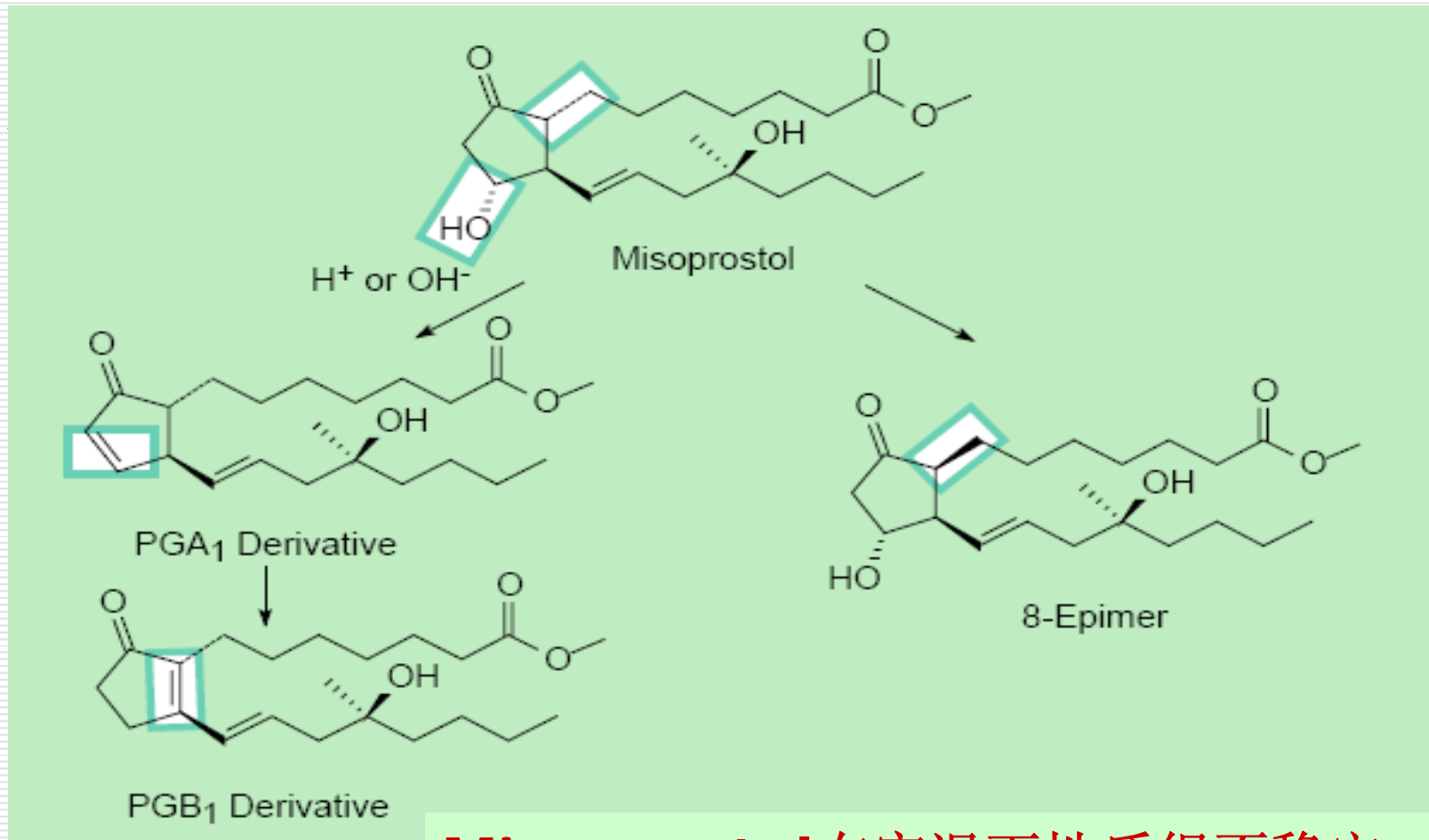
--当C-15羟基移位到C-16之后，同时又引入了甲基，使该碳上的羟基因位阻增加，

C-15羟基已不可能受酶的影响而氧化。



□ 代谢失活的时间变慢，作用时间延长而且口服有效。

米索前列醇的稳定性和降解途径



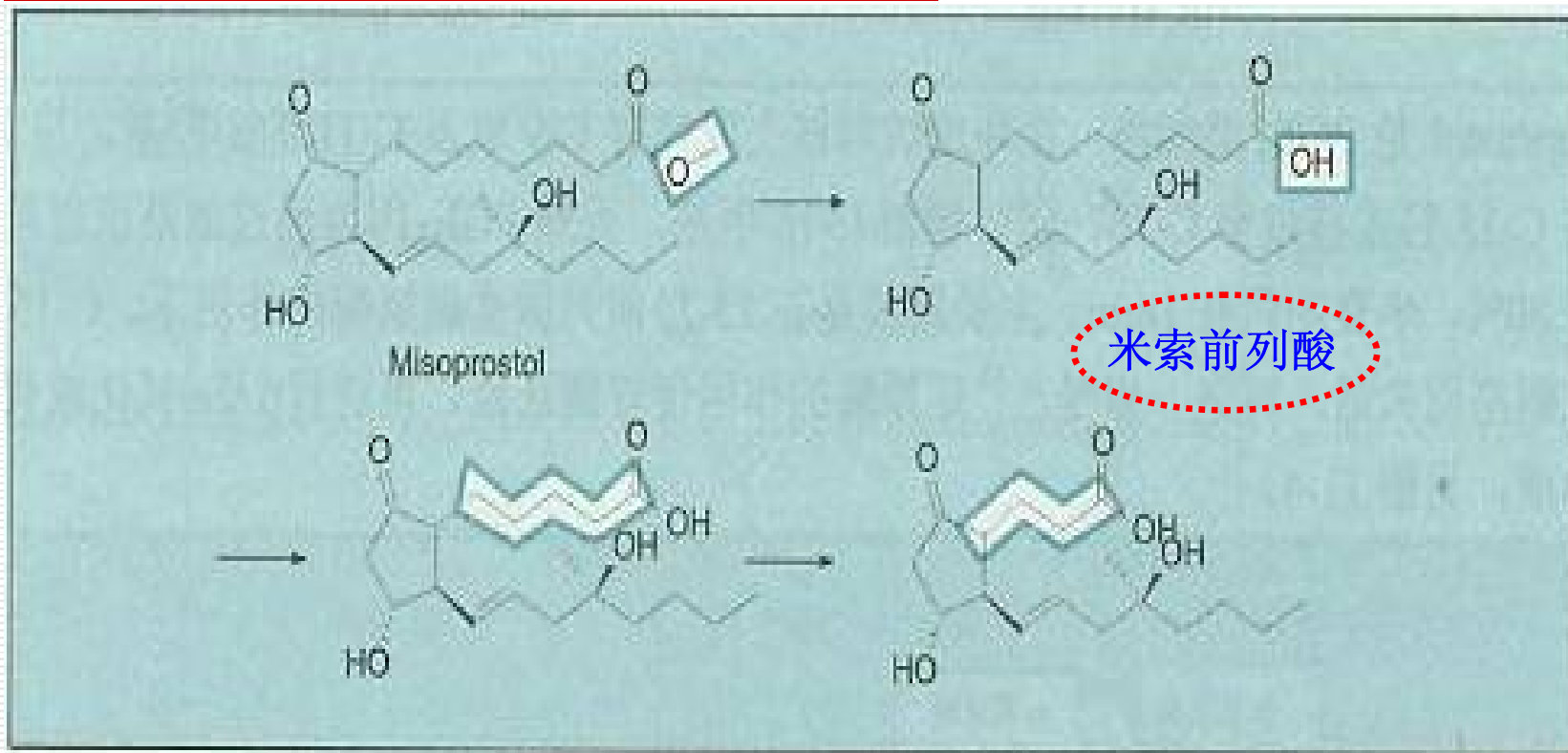
Misoprostol在室温下性质很不稳定

-经差向异构化形成**C-8**差向异构体

-在酸、碱条件下，**11 α** 羟基与临近氢脱水

成**PGA**类化合物并可以异构化成**PGB**类衍生物。

米索前列醇的代谢途径



Misoprostol进入体内后，在吸收前或吸收中首先水解成米索前列酸(起作用的活性形式)，然后再经 β 及 ω 氧化而失活

临床应用 Misoprostol

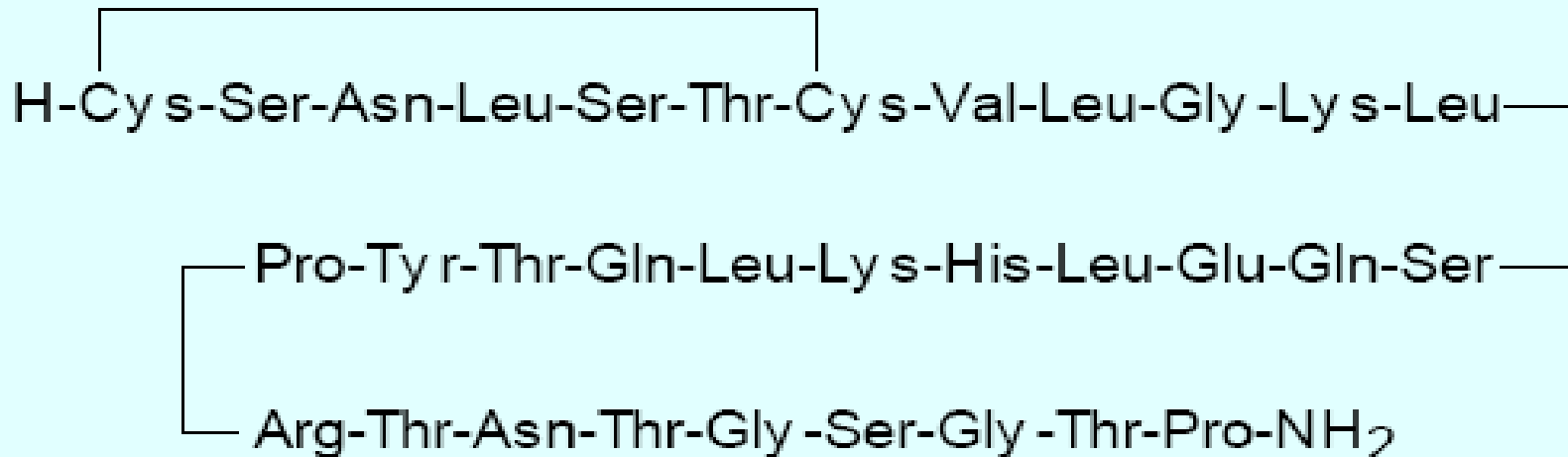
- 抑制胃酸分泌，保护胃粘膜
 - 用于消化道溃疡
 - 用于妊娠早期流产
-

第1节 前列腺素本节学习要求

- 熟悉前列腺素类化合物的基本化学结构
 - 了解前列腺素类化合物在临床上的用途
 - 了解米索前列醇的结构特点及用途
 - 名词：激素
-

第2节 肽类激素

- 肽类激素是由氨基酸通过肽键联接而成
 - 最小的肽类激素可由三个氨基酸组成
 - ◎ 如促甲状腺激素释放激素（TRH）
 - 多数肽类激素可由**10**个，几十个或乃至上百及几百个氨基酸组成



肽类激素的分泌

□ 主要分泌器官

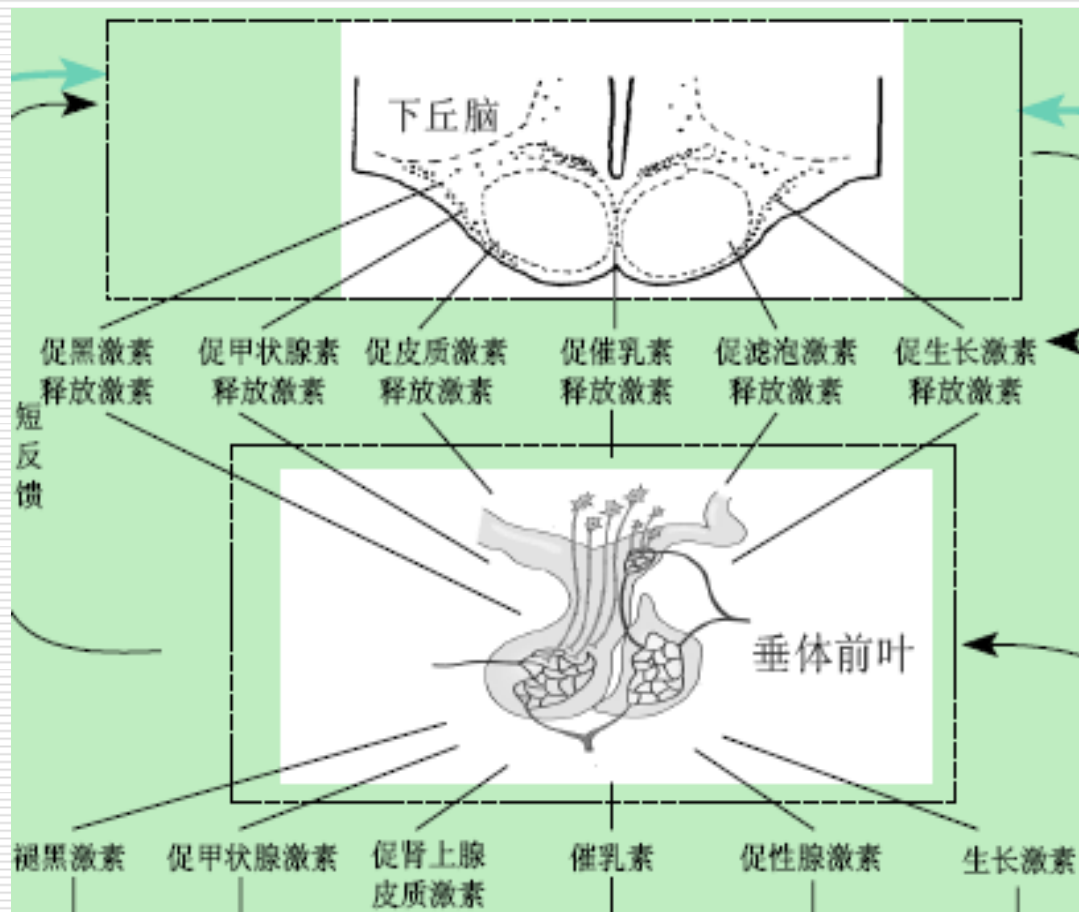
- 丘脑下部

- 脑垂体

□ 在其它器官中也发现肽类激素

- 如胃肠道、脑组织、肺及心脏

- 多数处于研究阶段

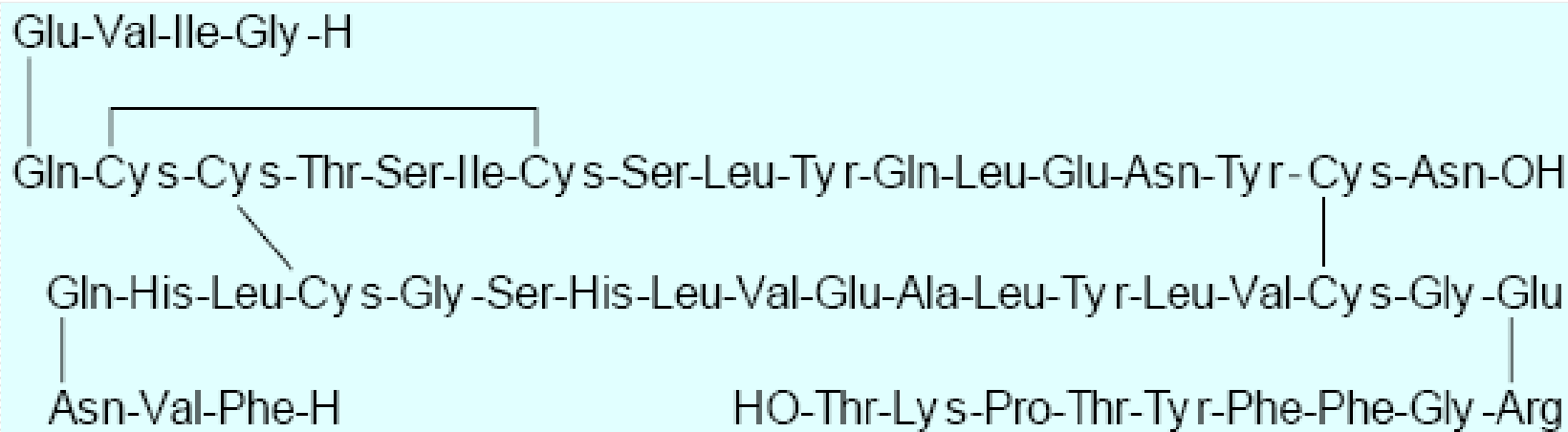


肽类激素的分类（按分子量大小分）

□ 多肽激素--分子量 < 5000

5-oxoPro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂

□ 蛋白质激素--分子量 > 5000



生产

□ 用脏器为原料提取

—大分子量的蛋白质激素，目前只能依靠天然来源。

□ 用全合成法制得

—20肽左右的多肽激素，全合成法则越来越重要。

◎如降钙素

□ 现在正设法用基因工程的技术来生产（研究）

—天然来源很少，全合成又十分困难的多肽激素

一般性状

- 室温条件下，纯品多肽或合成物稳定
- 寡肽在水中有一定溶解度
 - 分子量大的多肽在水中通常不溶，但能形成溶胶，可通过调节pH使其增加溶解度。
- 水溶液中多肽激素药物稳定性较差

给药方式

- 不作口服用
 - 药多肽激素药物在胃肠道中难以吸收
 - 且会受酶的作用而失活
-

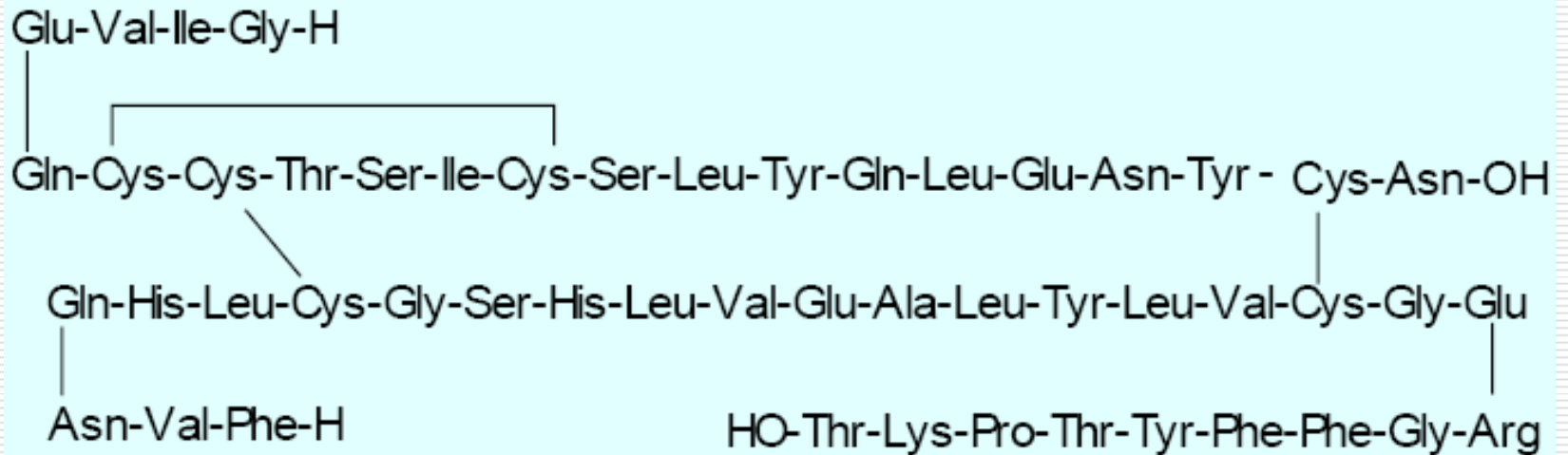
常用的多肽类药物

- 胰岛素*
 - 降钙素*
 - 绒毛膜促性腺激素
 - 促黄体生成素
 - 缩宫素
 - 加压素
 - 生长激素
-

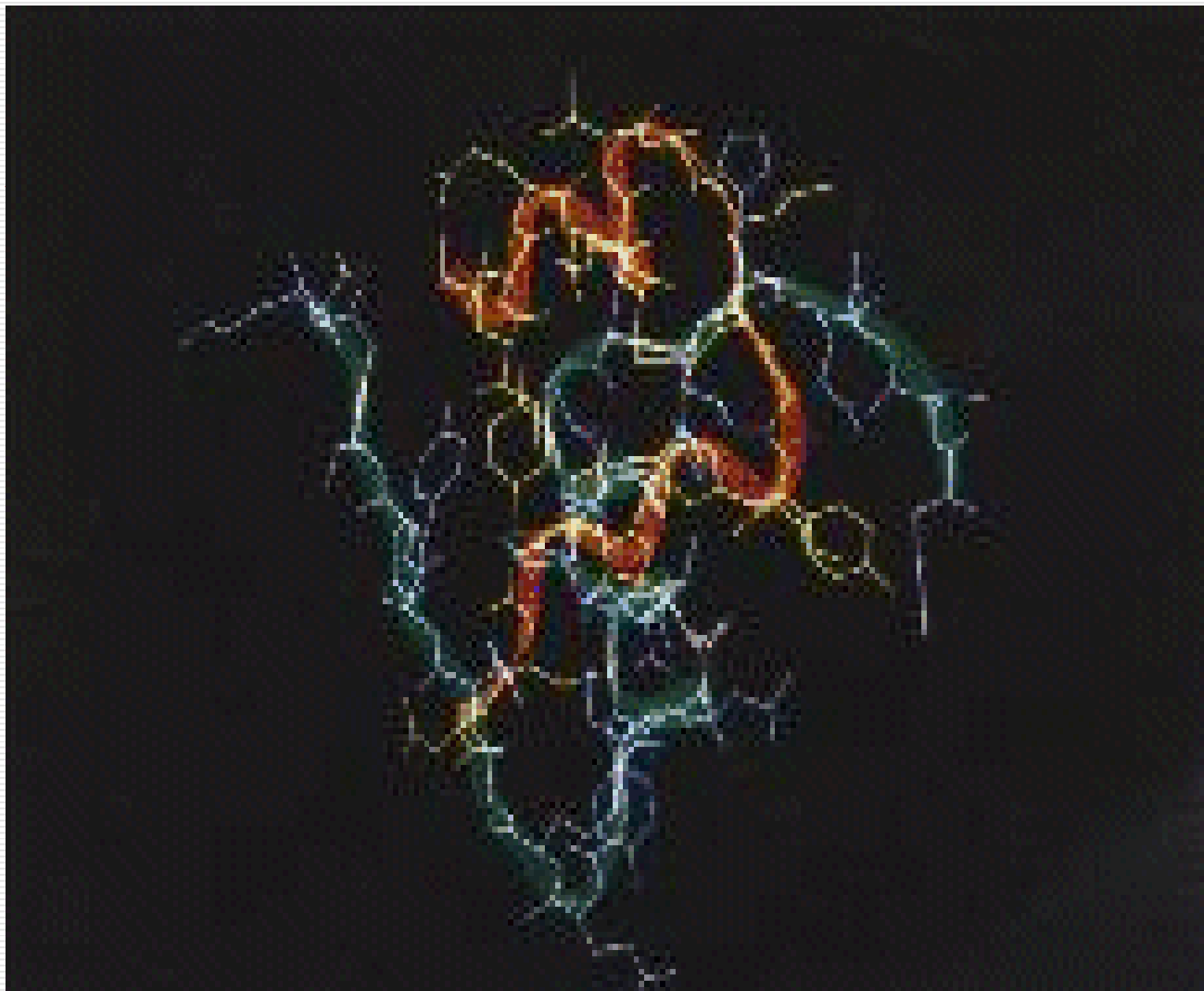
胰岛素

Insulin

□ 分子量5807.69 (分子量>5000)



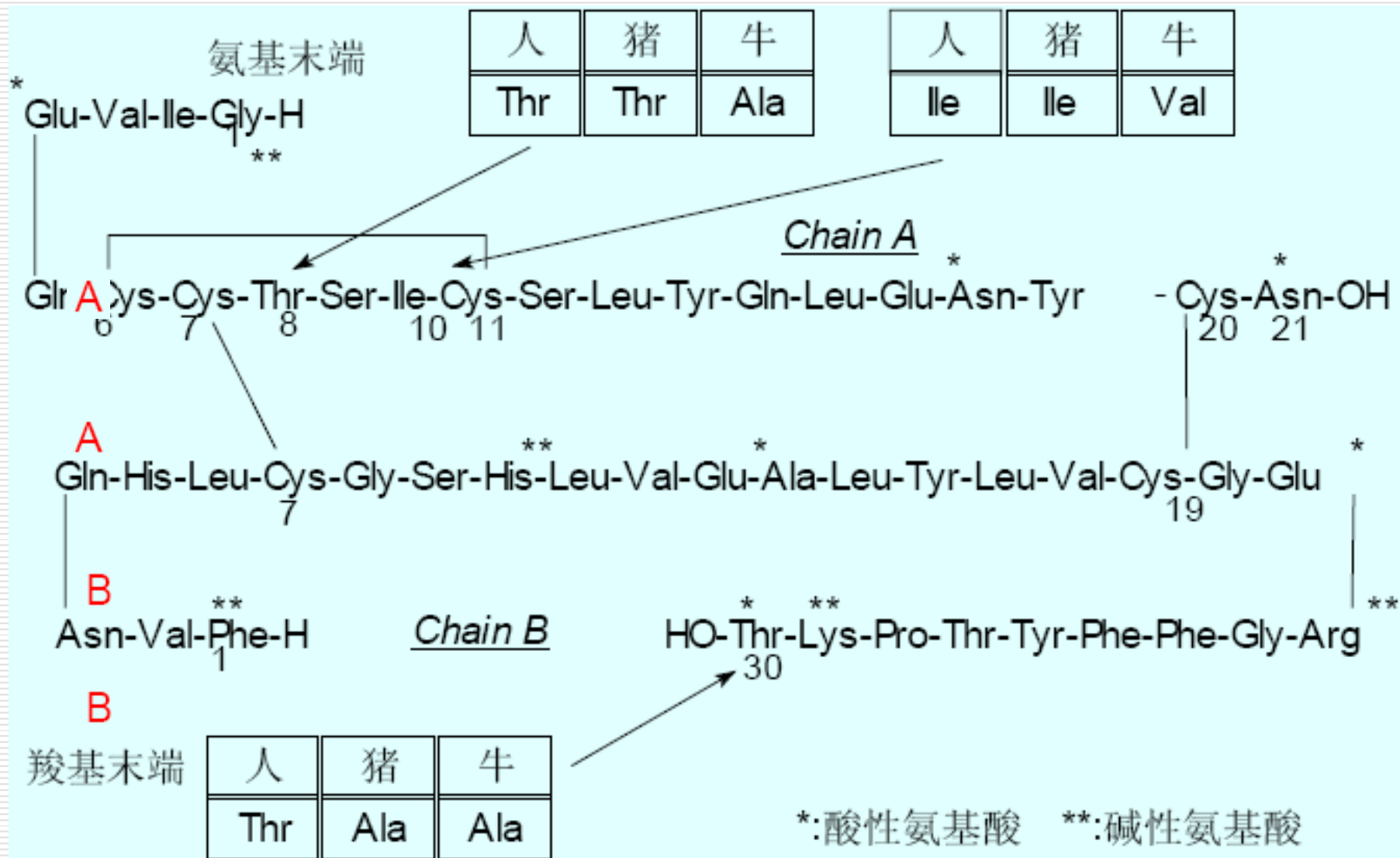
胰岛素



来源

Insulin

- 不同种族动物（人、牛、羊、猪等）
Insulin分子中的氨基酸种类稍有差异。
- 猪的与人的**Insulin**最为相似，仅**B链C-末端**一个氨基酸的差别
 - 猪、牛的末端为**Ala**（丙氨酸）
 - 人的为**Thr**（苏氨酸）

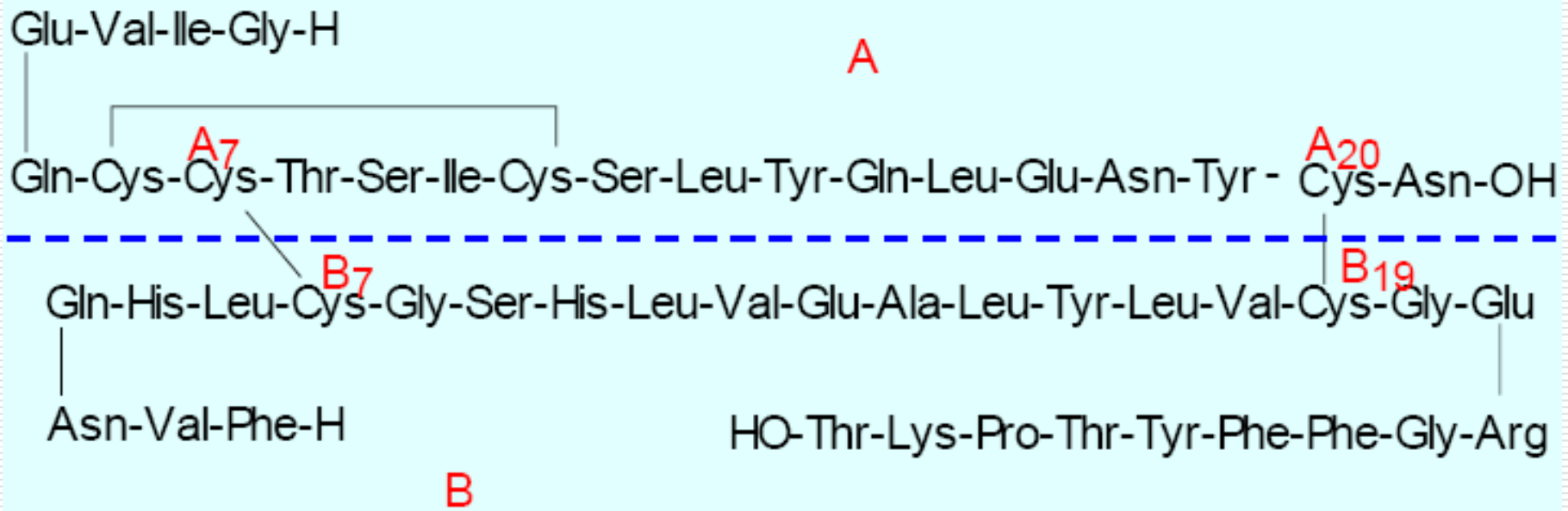


苏氨酸 丙氨酸

结构

Insulin

□ Insulin 由**A**、**B**两个肽链组成

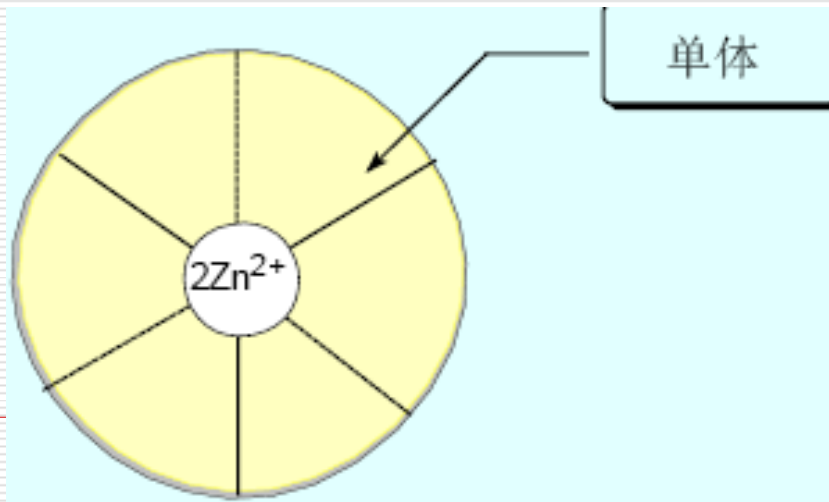


□ **A**链有**11**种**21**个氨基酸，**B**链有**15**种**30**个氨基酸。

□ 共**16**种**51**个氨基酸组成。

结晶胰岛素

- 与氯化锌形成结晶胰岛素的金属蛋白复合物
 - Zn^{2+} 与6个Insulin分子组成的结晶
 - 随pH变化成不同的晶型
 - 在水溶液中又解离成单体而起作用



结晶胰岛素

- 在水、乙醇、氯仿或乙醚中几乎不溶。
- 在矿酸或氢氧化碱溶液中易溶。

因为在*Insulin*分子的**51**个氨基酸组成的肽中，有**6**个自由羧基及两个自由碱基，它们与酸、碱都可成盐。

长效胰岛素

- 自由羧基能与鱼精蛋白或组蛋白等碱性蛋白形成分子量更大的复盐
 - 在水中的溶解度降低
 - 作用持续时间长可制成长效制剂
-

1. 酸碱性：典型的蛋白质性质

- 两性
- 等电点pH 5.35~5.45

2. 稳定性

- 在微酸性（pH2.5~3.5）中稳定
-

2. 稳定性

- 在微酸性（pH2.5~3.5）中稳定
 - 注射用偏酸水溶液
 - 在室温情况下保存不易被降解
 - 但冷冻下由于会有一定程度的变性，生物活性有所下降
 - 在碱性溶液中及遇热不稳定
-

发现

Insulin

- **1926**年首次从动物胰脏中提取Insulin结晶
- **1955**年阐明其全部氨基酸序列的一级结构
- **1965**年中国首次全合成Insulin。

“世界上第一次用人工方法合成的蛋白质已经于**1965**年在中华人民共和国诞生了，...是我国科学工作者...在理论科学研究方面争得的一项世界冠军...它标志着人工合成蛋白质的时代已经开始。”《科学通报》**17**卷**3**期**1966**年

活性和应用

- 在体内起调节糖代谢作用，**是治疗糖尿病的有效药物**
 - 与其它药物如三磷酸腺苷（**ATP**）辅酶**A**制成复合制剂用于治疗消耗性疾病
 - 有利于脂肪合成
 - 通过促进氨基酸活化，增进蛋白质合成
-

药品-猪胰岛素

- 临床上用得最多
 - 对某些病人会产生免疫反应及一系列副作用
 - 自发性低血糖、耐药性、改变药物动力学方式
 - 加重糖尿病人微血管病变
 - 加速病人胰功能衰竭
 - 引起过敏等
-

高纯度胰岛素

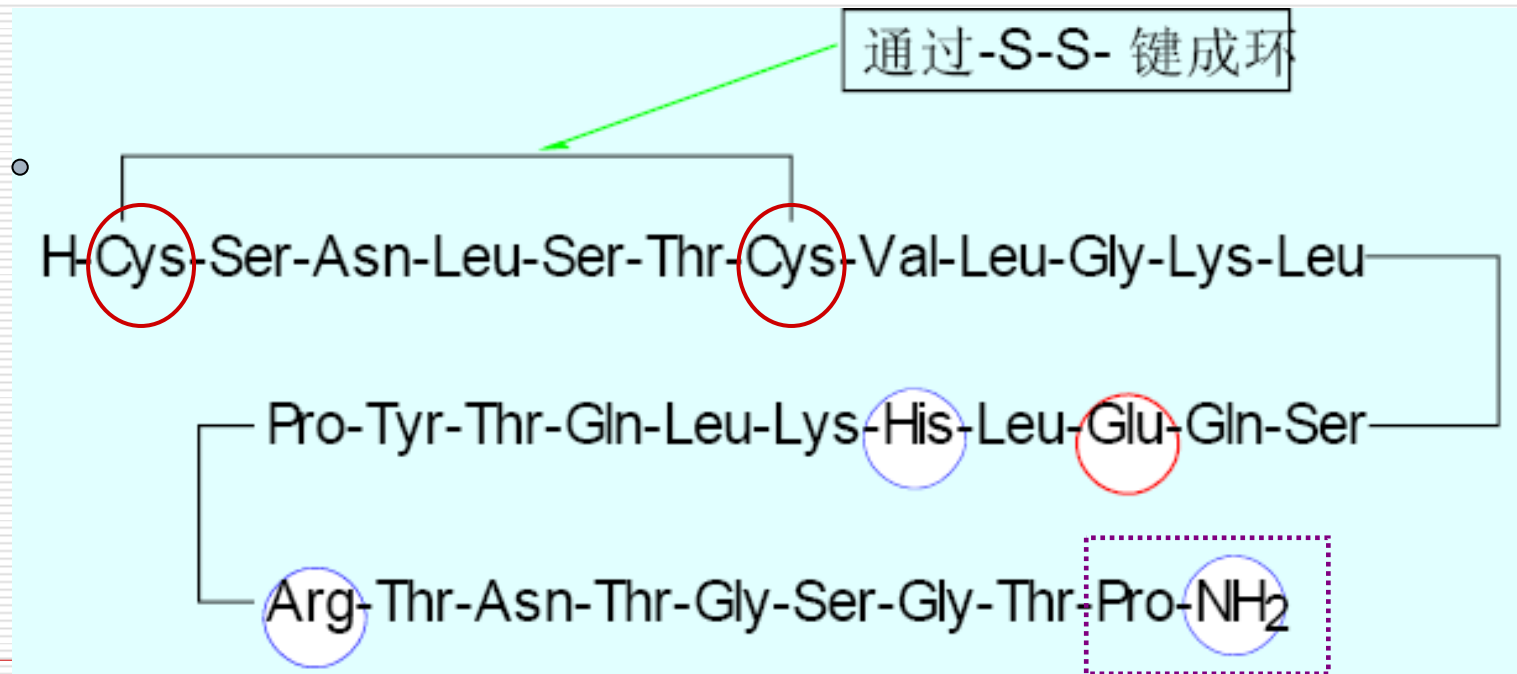
- 药典已将多肽杂质列为检查项目
 - 胰高血糖素、胰多肽、血管肠多肽...
 - 高纯度Insulin
 - 多肽杂质含量规定在相当低的限度内，如10ppm
 - 过敏反应已显著减少
-

药品-人胰岛素

- 将猪胰岛素用酶化学和半合成法，使**B链C-末端的丙氨酸**转变成**苏氨酸**，成为人胰岛素—已实现了工业化生产并有商品上市
 - “人胰岛素”已经收入美国药典（XXIII版）和英国药典（1993版）
 - 中国药典（2000年版）已收入重组人胰岛素—是基因工程获得的产品
-

降钙素 *Calcitonin*

结构特点：14种32个氨基酸残基组成的单链多肽，末端为半胱氨酸，它与7位的半胱氨酸间形成一个二硫键，C-末端为脯氨酰胺。本品略带碱性。



Cys半胱氨酸

药品

□ 现在商品应用

- 人降钙素
- 鲑鱼及鳗鱼降钙素
- **Asu^{1,7}-鳗鱼降钙素 (ECT)**

□ 最常用的是人和鲑鱼降钙素

- 均用合成法制得

□ 冻干制剂：含有3mol/L的盐酸，10%的醋酸

- 在水、稀酸及稀碱中易溶
 - 不能口服
-

用途及作用机制

□ 用途：用于治疗高血钙症及骨质疏松症

可用于癌症伴骨转移、甲状腺和甲状旁腺功能亢进致使的骨分解加速而引起的高血钙症。

□ 作用机制：当血钙浓度高时，可刺激降钙素分泌增加而降低血钙；血钙浓度低于正常值时，可刺激甲状旁腺素分泌增加，并反馈性地抑制降钙素的分泌而使血钙升高。降钙素与甲状旁腺素这两种激素相互协调与制约，共同维持血钙的平衡状态。

降钙素来源及生物活性

- 降钙素存在于多种动物体内，主要在甲状腺、甲状旁腺、胸腺和肾上腺等组织中，在鲑鱼、鳕鱼等的鳃体里含量较多。鲑鱼降钙素活性最高。

20 ~ 50倍

种类	活性 (单位/毫克)	种类	活性 (单位/毫克)
鲑鱼降钙素	4000~6000	大鼠降钙素 Rat	~400
鸡降钙素		绵羊降钙素	100~200
Asu ^{1,7} -eel		猪降钙素	
鳗鱼降钙素	2000~4000	人降钙素	

第1节 前列腺素本节学习要求

- 熟悉前列腺素类化合物的基本化学结构
 - 了解前列腺素类化合物在临床上的用途
 - 了解米索前列醇的结构特点及用途
 - 名词：激素
-

第2节学习要求

- 了解胰岛素和降钙素的结构特点及用途。
 - 了解多肽类药物的特点及特殊的理化性质对生产、制剂和使用的影响。
-

第3节 甾体激素 *Steroidal Hormones*

甾体激素

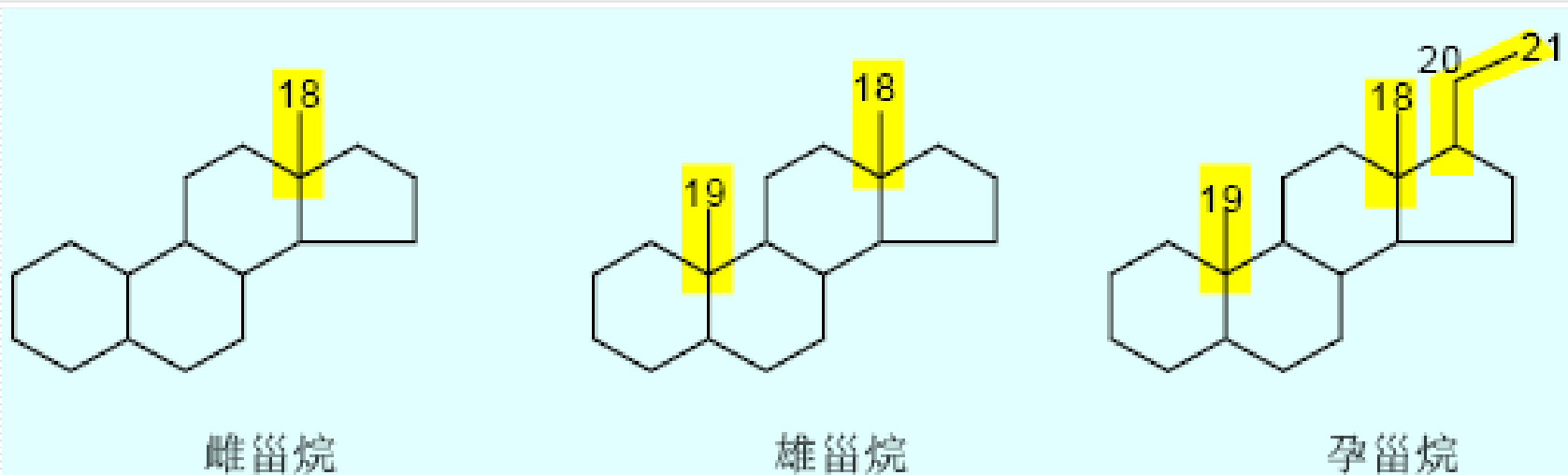
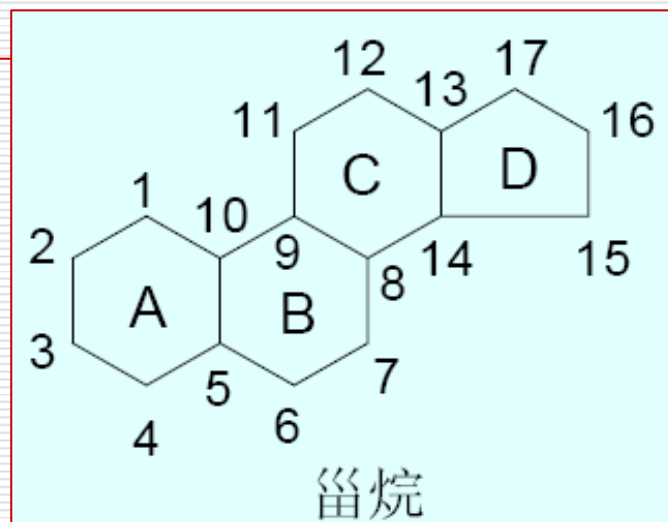
是在研究哺乳动物内分泌系统时发现的内源性物质，具有极重要的医药价值。

作用

在维持生命、调节性功能、对机体发育、免疫调节、皮肤疾病治疗及生育控制方面有明确的作用。

甾体激素结构

- 甾体激素是一类
四环脂烃化合物
- 具有环戊烷多氢菲母核

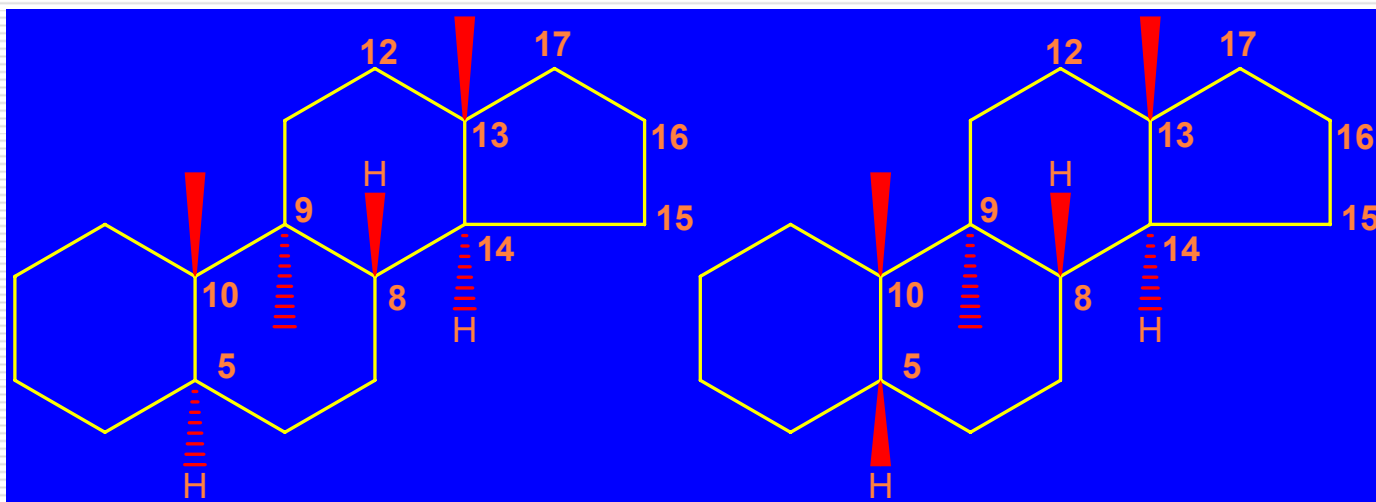


C-13甲基取代

C-10和C-13有甲基取代

C-17两个碳取代

甾体激素的立体化学



β 位取代：环平面上的取代基，平面中的实线

α 位取代：环平面下的取代基，平面中的虚线

甾体激素药物都是反-反-反式构型的化合物

甾体激素-药理作用分类

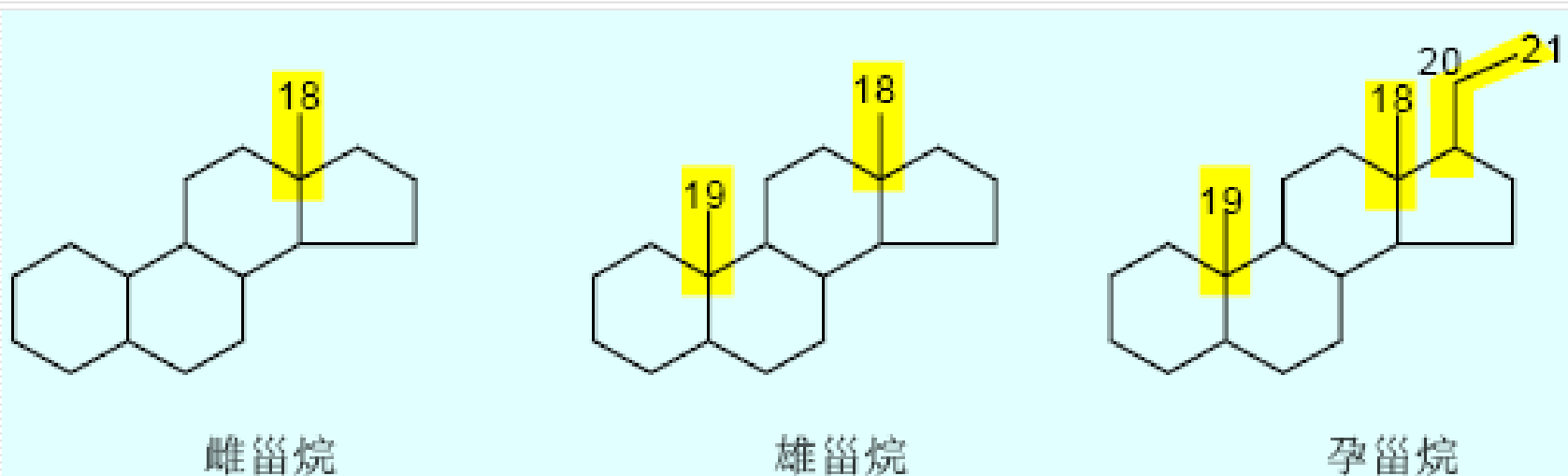
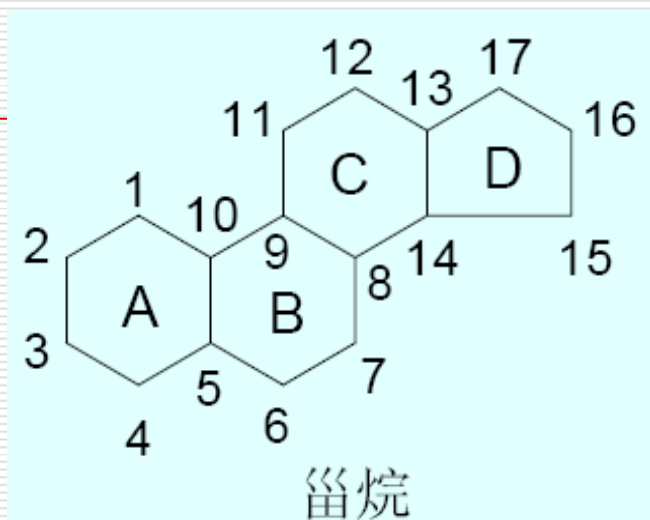
□ 性激素

- -雄激素
- -雌激素
- -孕激素

□ 皮质激素

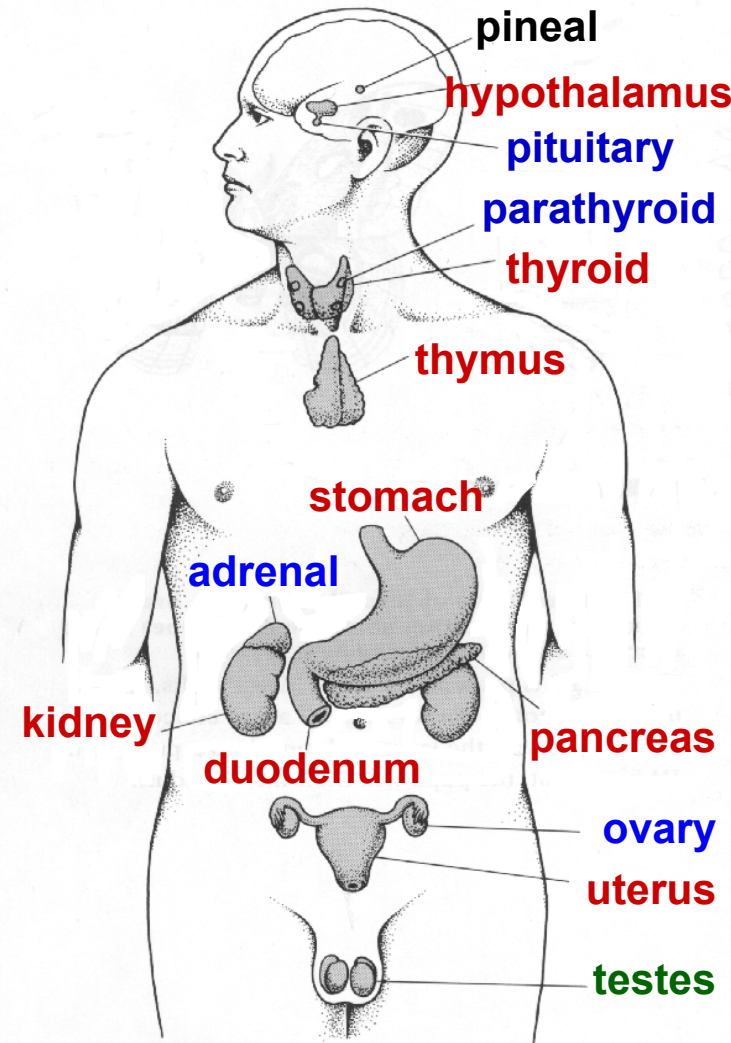
甾体激素-结构分类

- 雌甾烷类
- 雄甾烷类
- 孕甾烷类



人体内分泌器官

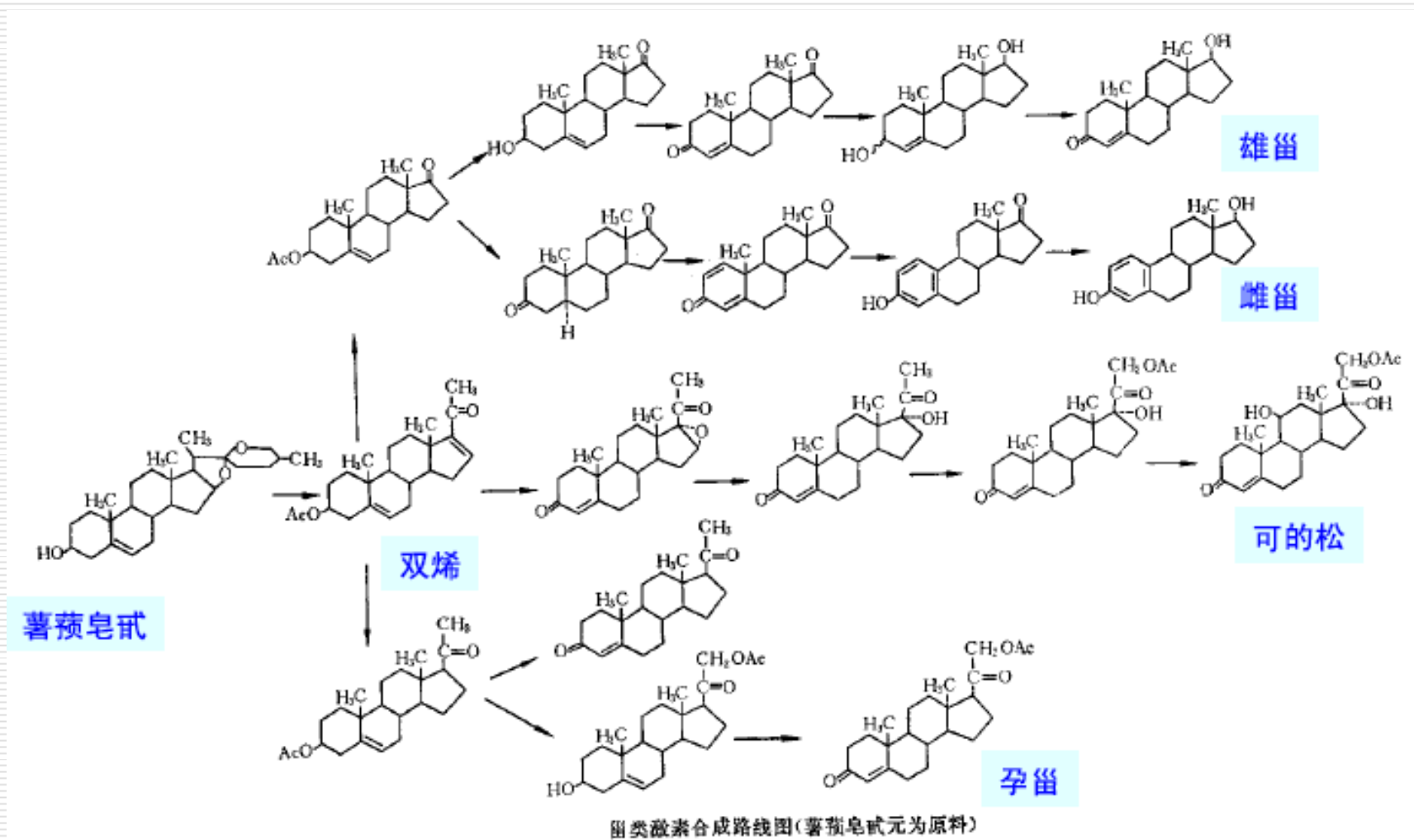
- Steroid hormones are synthesized primarily in:
Adrenal Cortex-Adrenocorticoids
Ovaries , testes- **Sex steroids**
- Steroid secretion is generally controlled by peptides secreted from the:
Hypothalamus and pituitary



早期甾体激素的生产

- 处理15000升尿—15mg雄甾酮
 - 20000母猪卵巢—20mg黄体酮
 - 500kg小牛肾上腺—20mg醛固酮
 - 1946年，30步合成路线，加工了575kg胆汁酸，得到938mg可的松 --\$1200万/kg
-

几乎所有的甾类激素都可以双烯为原料合成



本节主要学习内容

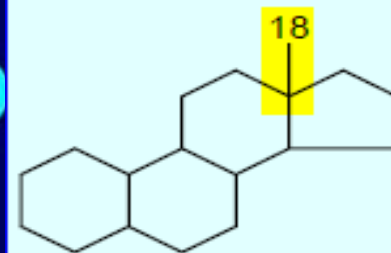
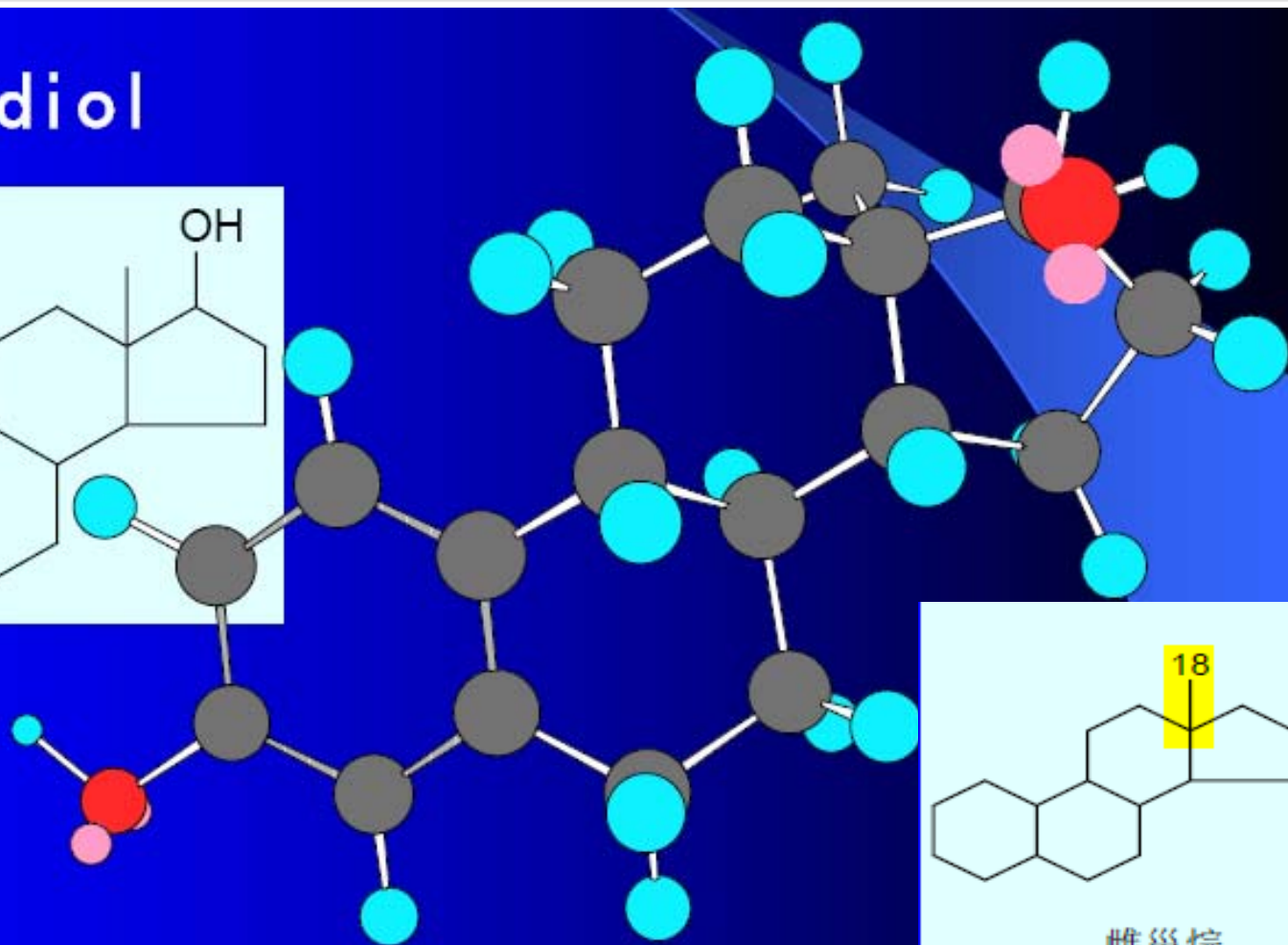
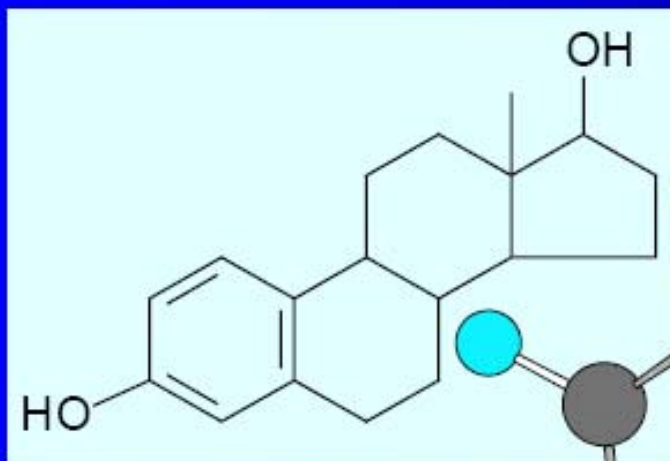
- 一、甾体雌激素-雌二醇
 - 二、非甾体雌激素-己烯雌酚
及抗雌激素-枸橼酸他莫昔芬
 - 三、雄性激素和蛋白同化激素-丙酸睾酮
 - 四、孕激素-黄体酮
 - 五、甾体避孕药-左炔诺孕酮
 - 六、抗孕激素-米非司酮
 - 七、肾上腺皮质激素-氢化可的松
-

一、甾体雌激素

- 最早被发现的甾体激素 天然雌激素
 - 雌二醇（Estradiol）
 - 雌酮（Estrone）
 - 雌三醇（Estriol）
 - 用于治疗女性性功能疾病、更年期综合症、骨质疏松。—激素替代疗法（HRT）
 - 作为口服避孕药
 - 预防放射线损伤、有利于脂质的代谢的作用
-

雌二醇 *Estradiol*

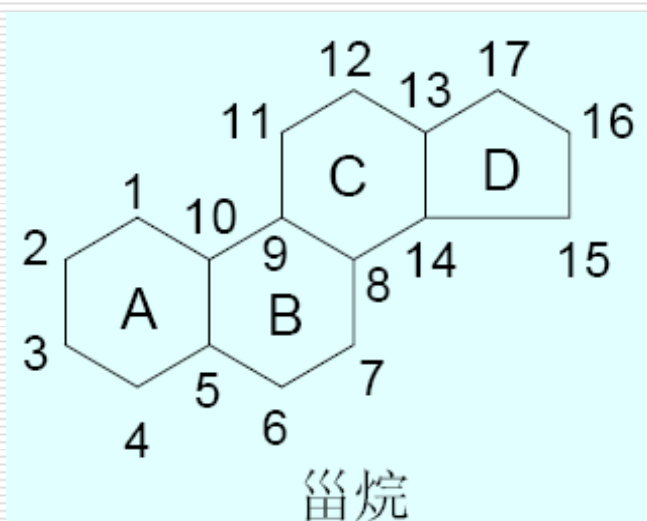
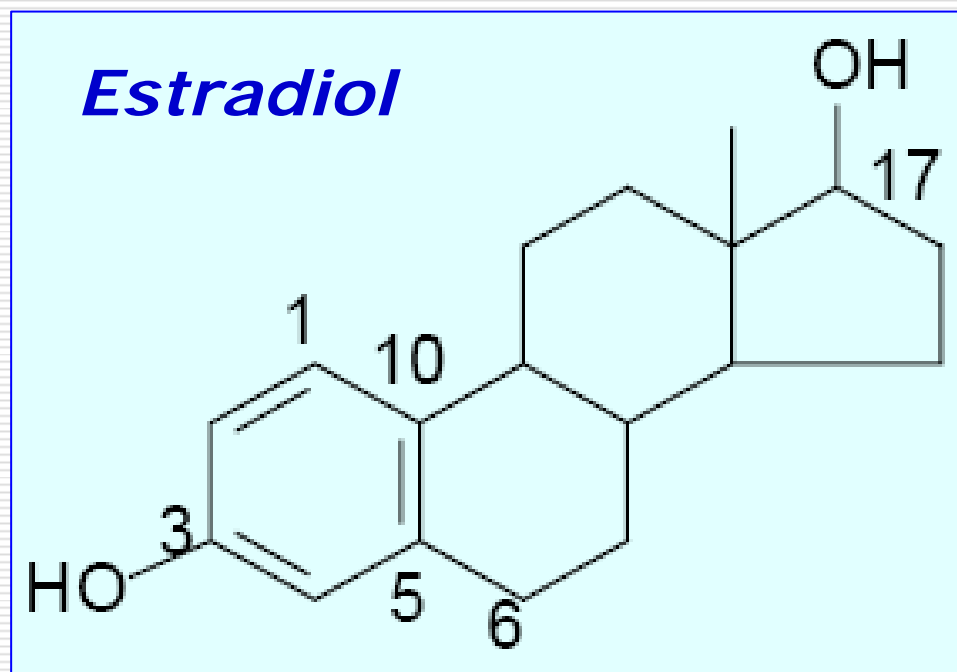
■ Estradiol



雌甾烷

雌二醇结构和化学名

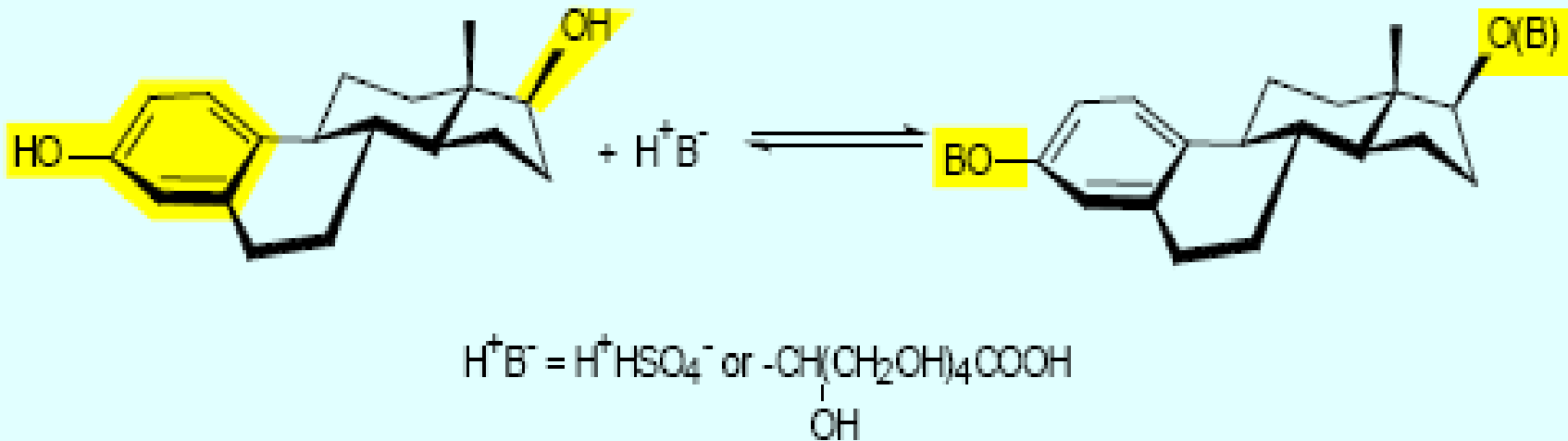
□ 雌甾-1, 3, 5 (10) -三烯-3, 17 β -二醇



雌二醇体内代谢

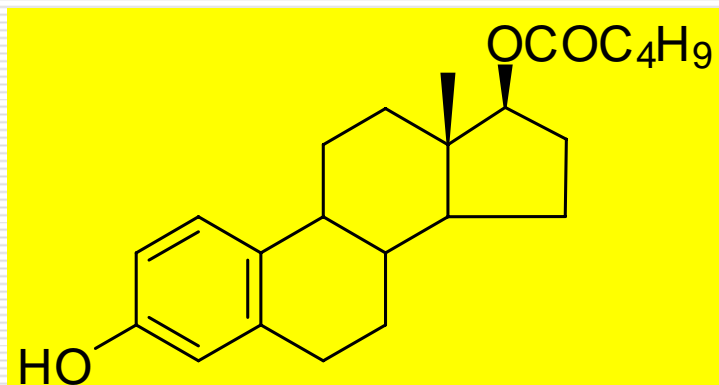
(掌握内容)

- 口服无效(微生物降解)
- 在体内以硫酸酯钠盐或葡萄糖醛酸苷的形式成为水溶性化合物从尿中排出



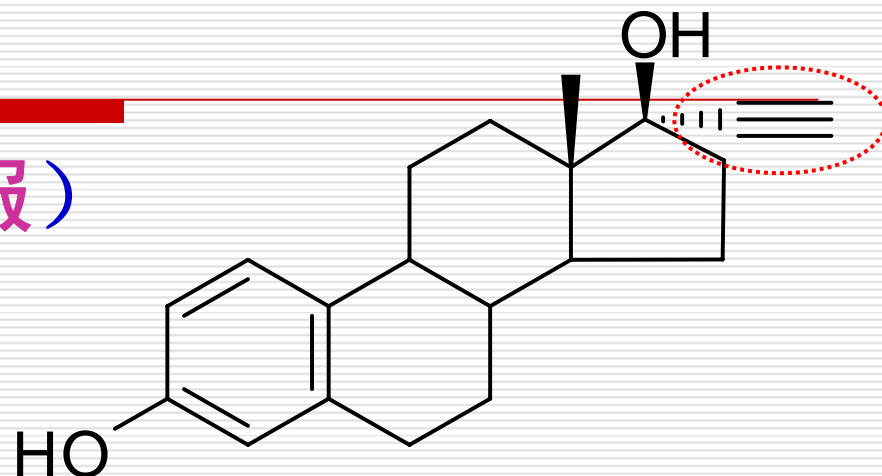
雌激素结构改造

炔化和醚化（可以口服）

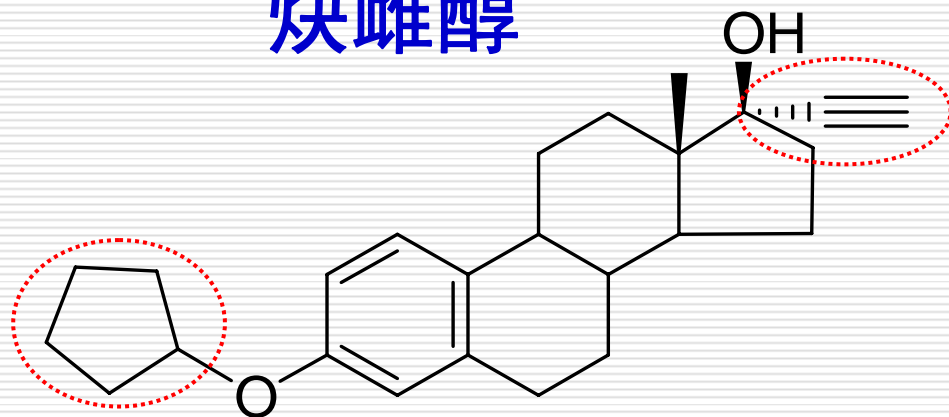


戊酸雌二醇

酯化（成为前药，长效）



炔雌醇



炔雌醚

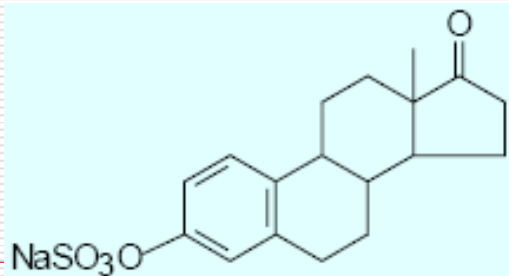
炔雌醇、炔雌醚

- 炔雌醇是一种口服有效的化合物。
 - 口服甾体避孕药中最常用的雌激素组分
其口服活性是雌二醇的10-20倍。
 - 炔雌醚口服长效，炔雌醇3-羟基环戊醚化口服一片5mg可延效1个月，人体内缓慢作用
-

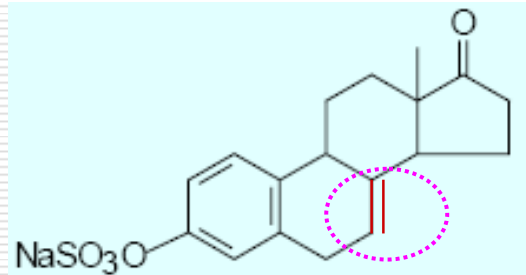
结合雌激素 *Conjugated Estrogens*

- 是目前使用较多的雌激素 结合雌激素概念
- 是一种口服雌激素药物，
- 从孕母马尿中提取制得，
- 主要成分雌酮硫酸单钠盐/马烯雌酮硫酸单钠盐

(是用代谢产物作为药物使用的一种典型实例)
美国药典中收载该天然产品及其合成代用品



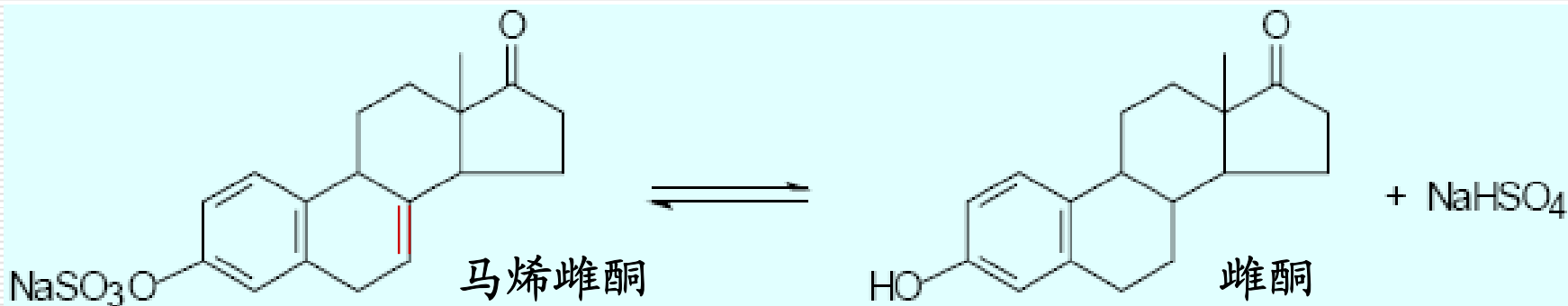
雌酮硫酸单钠



马烯雌酮硫酸单钠

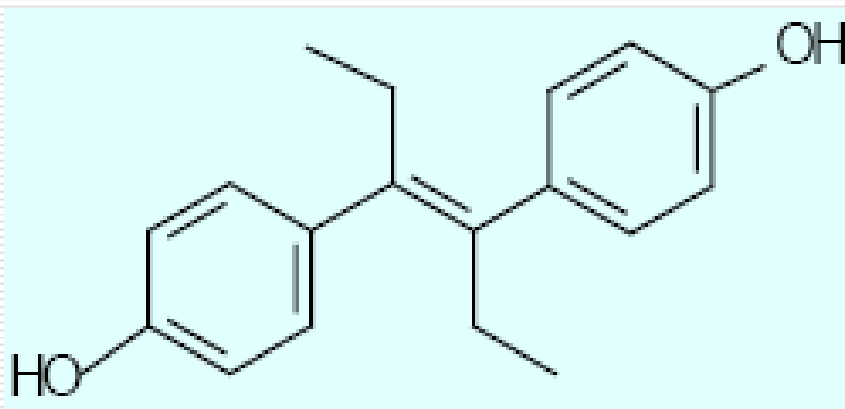
结合雌激素的特点

- 雌酮 (Estrone) 及马烯雌酮均是弱雌激素物质
- 作为激素替补治疗用药比较理想
- 结合雌激素在胃肠道吸收进入体内后
再释放出Estrone及马烯雌酮而发挥作用

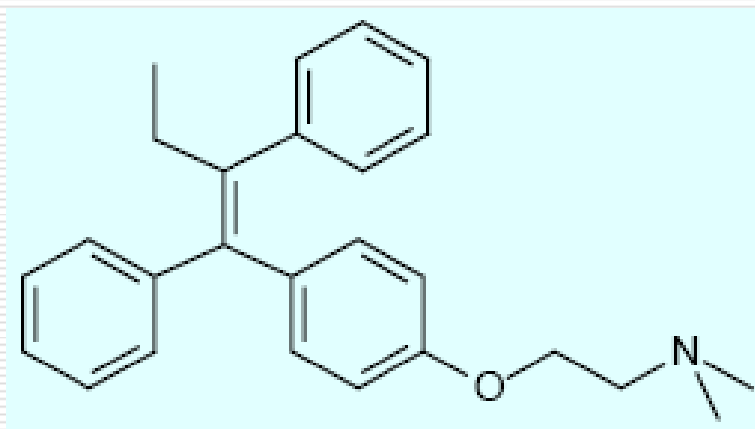


二、非甾体雌激素及抗雌激素

- 非甾体雌激素主要是二苯乙烯类化合物
- 抗雌激素主要是三苯乙烯类化合物



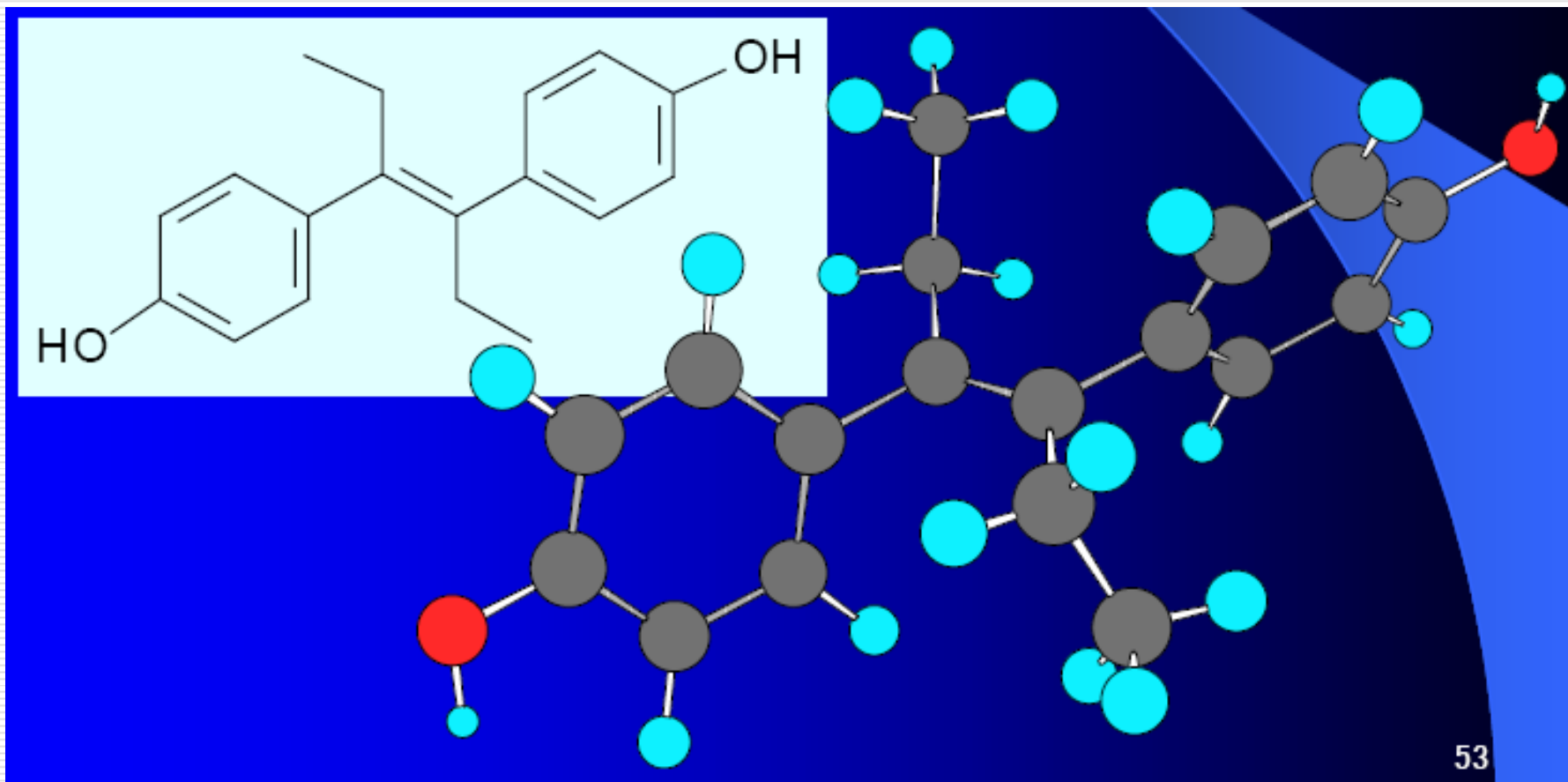
二苯乙烯类化合物



三苯乙烯类化合物

己烯雌酚 *Diethylstilbestrol*

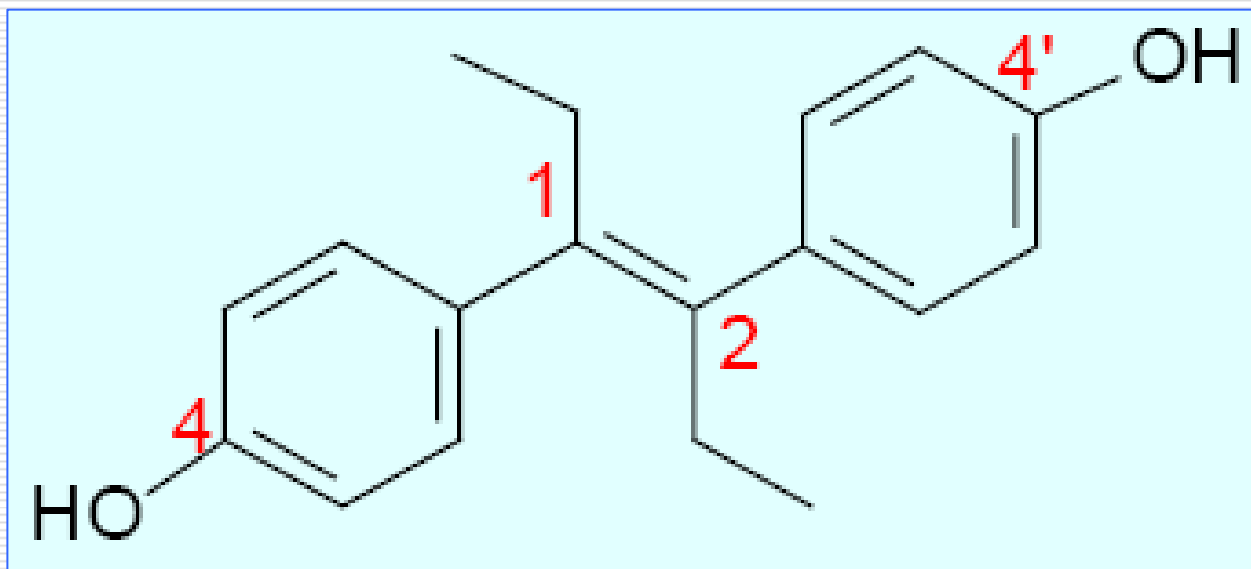
二苯乙烯类化合物



结构和化学名称

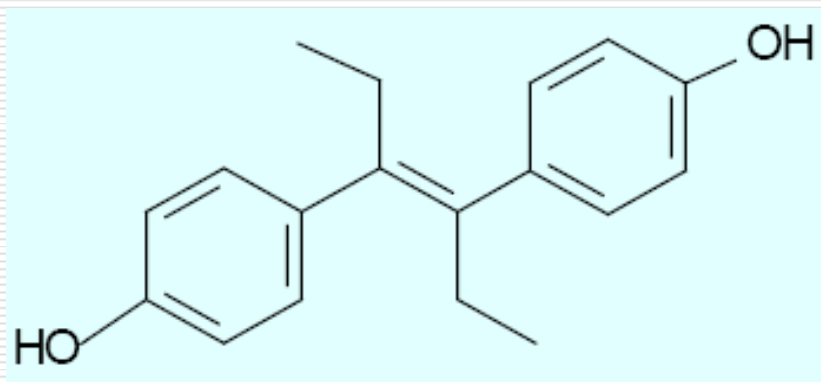
(E)-4,4'-(1,2-二乙基-1,2-亚乙烯基)

双苯酚



结构特点

- 反式己烯雌酚有效，顺式无效
- 分子中两个苯环取代相对称
- 含有两个酚羟基——与 FeCl_3 能呈色反应



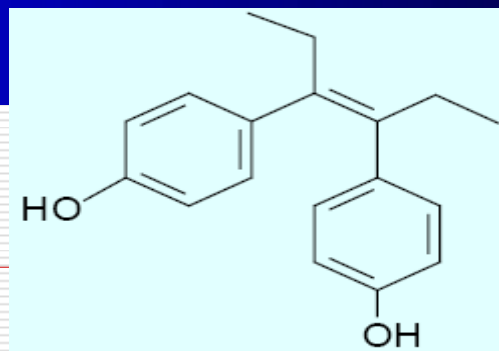
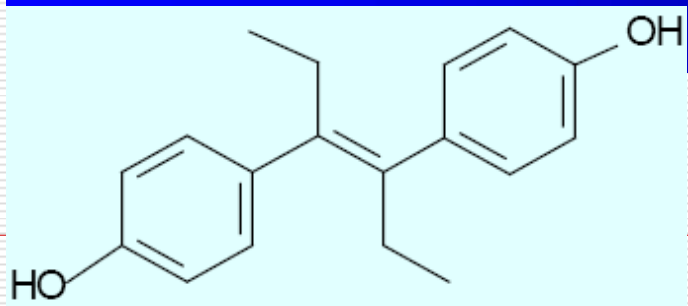
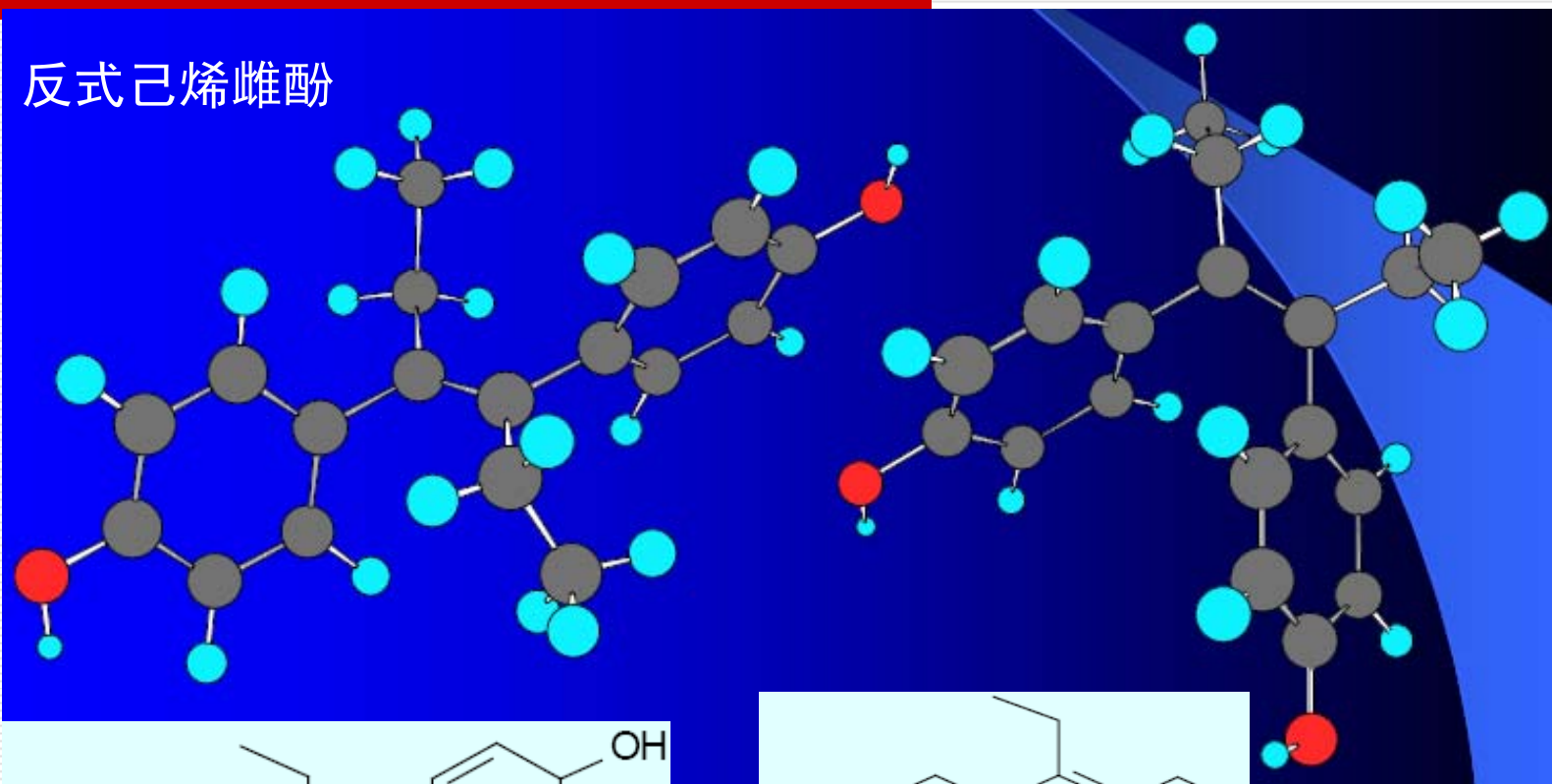
反式己烯雌酚



顺式己烯雌酚

反式和顺式己烯雌酚

反式己烯雌酚



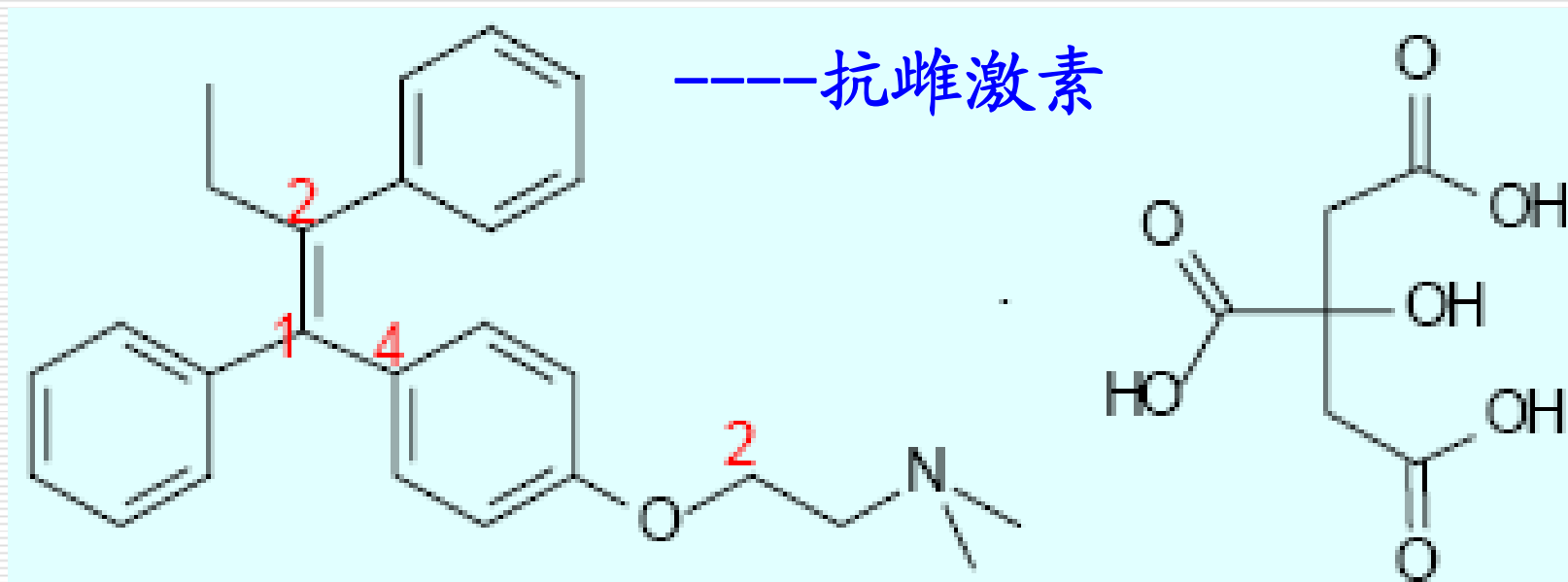
吸收与制剂

- 己烯雌酚可以很快从胃肠道吸收，在肝脏中失活很慢。
 - 口服有效，多制成口服片剂应用。
 - 也有将它溶在植物油中制成油针剂。
-

己烯雌酚的衍生物

- 己烯雌酚丙酸酯及己烯雌酚磷酸酯和它的钠盐
 - 己烯雌酚丙酸酯为长效油剂使用。
 - 己烯雌酚磷酸酯和它的钠盐主要用于前列腺癌。
 - 癌细胞有较高的磷酸酯酶的活性，药物进入体内后在癌细胞中更易被水解释放出更多的己烯雌酚，提高药物的选择性。
 - 钠盐可制成静脉注射剂。
-

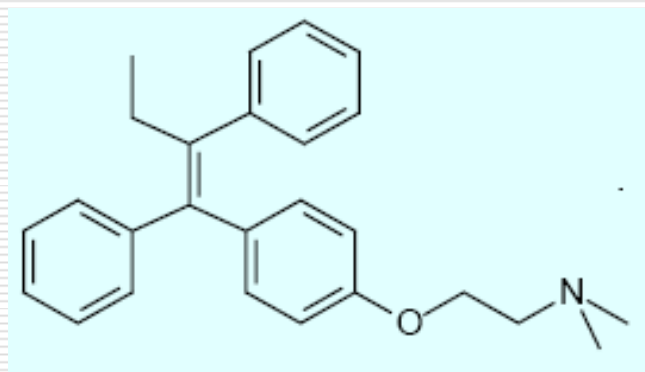
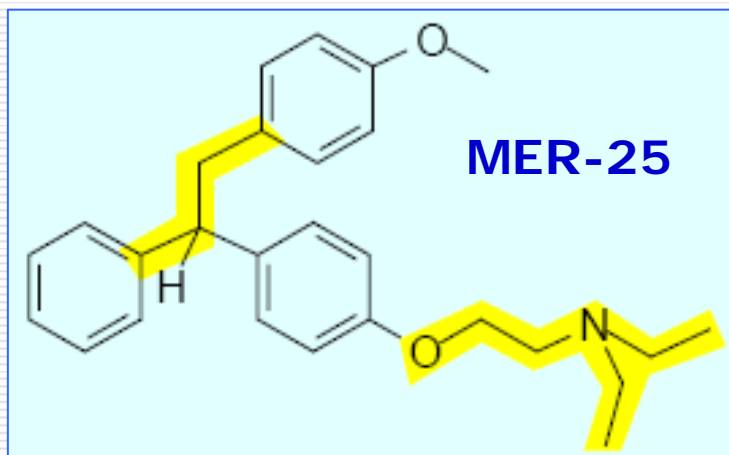
枸橼酸他莫昔芬 *Tamoxifen Citrate* (重点)



(Z)-2-[4-(1,2-二苯基-1-丁烯)苯氧基]-N,N-二甲基乙胺
枸橼酸盐

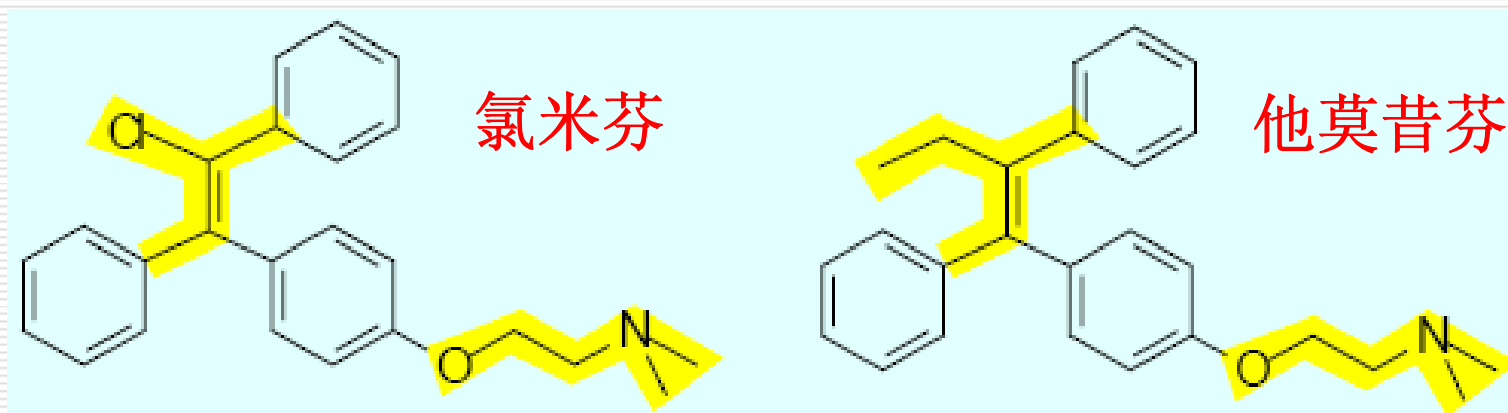
1. 发现- MER-25

- 1958年发现了雌激素作用的抑制剂MER-25
-导致对抗雌激素作用的避孕药的研究
- MER-25因其毒性和低的活性终被淘汰



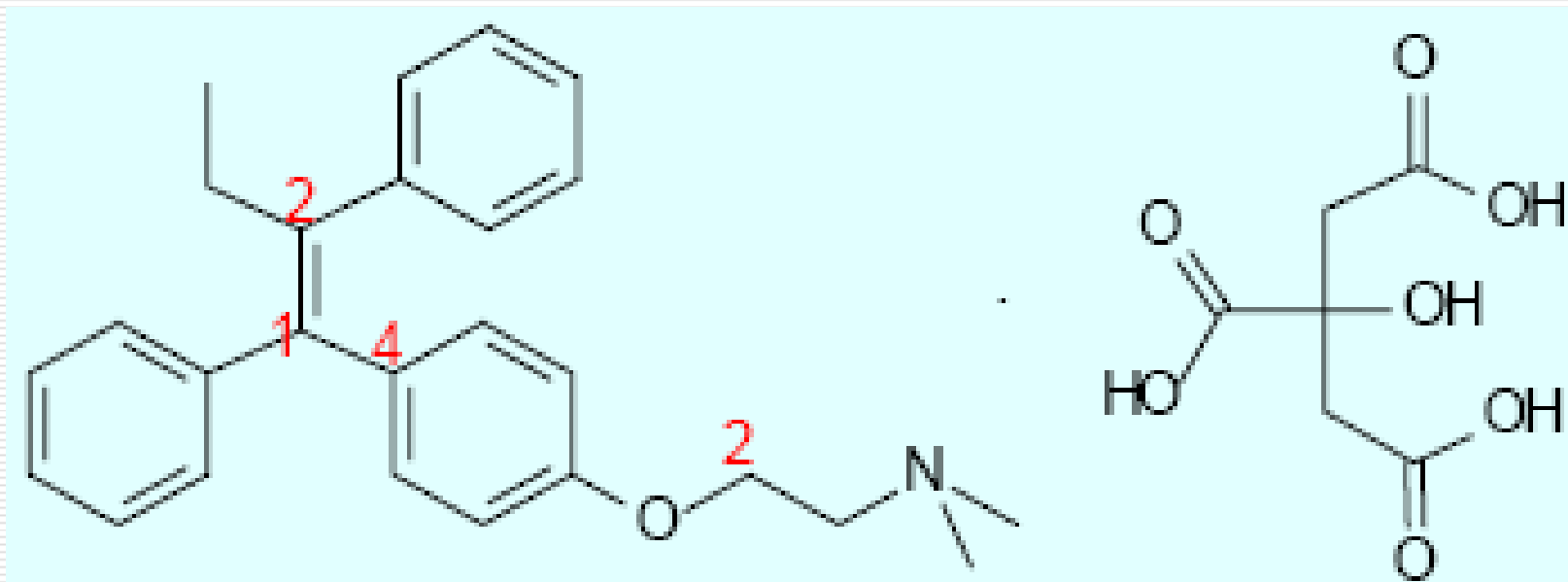
2. 发现-他莫昔芬 *Tamoxifen*

- 在寻找更好的化合物的过程中，首先发现了三苯乙烯衍生物-氯米芬 *Clomifen*



- 他莫昔芬 *Tamoxifen* 因没有严重的不良反应而被广泛应用于不育症和乳腺癌的治疗。
-

枸橼酸他莫昔芬 *Tamoxifen Citrate* (重点)

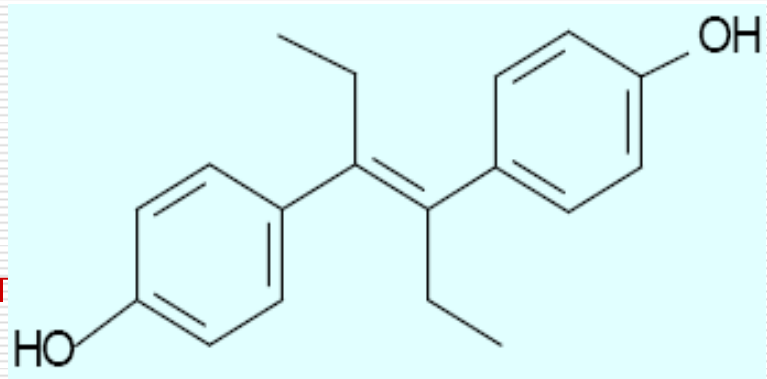


他莫昔芬

枸橼酸(柠檬酸)

(Z)-2-[4-(1,2-二苯基-1-丁烯)苯氧基]-N,N-二甲基乙胺
枸橼酸盐

结构特点 *Tamoxifen Citrate*



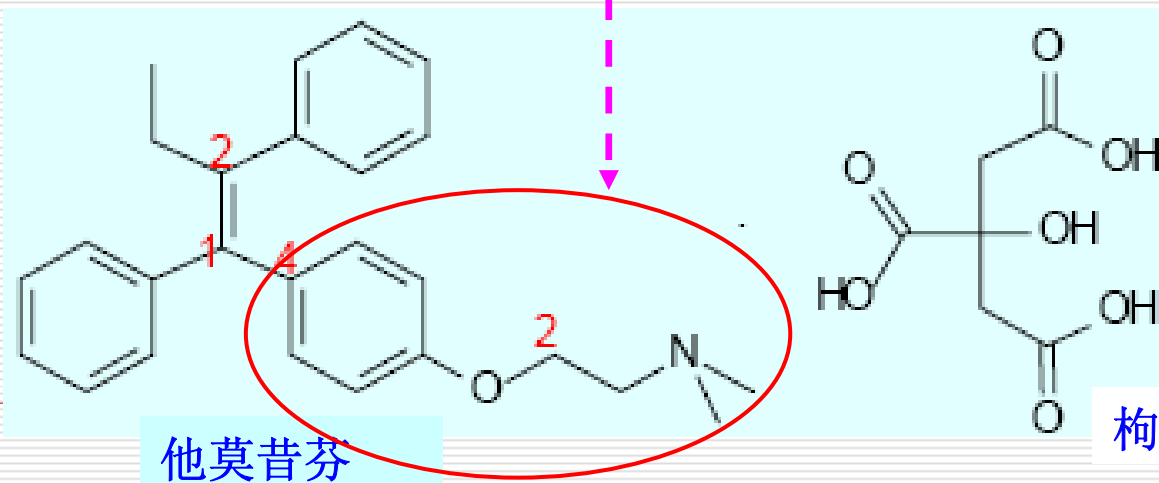
□ 三苯乙烯类

■ 以己烯雌酚为先导物发展的抗雌激素药物

□ 具有二苯乙烯的基本结构

■ 双键一端碳上二甲氨基乙氧苯基

此取代基是很多药物中的结构基元



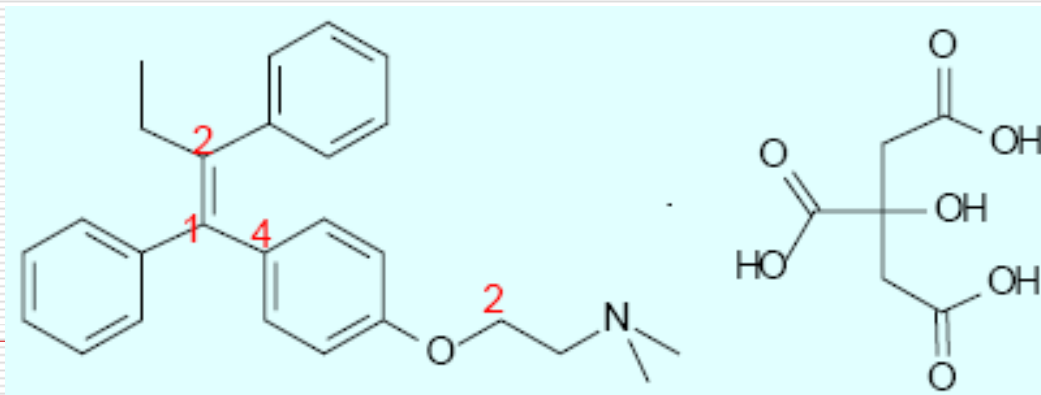
Tamoxifen稳定性

□ 本品遇光不稳定，对紫外光敏感，特别是在溶液状态时

半衰期

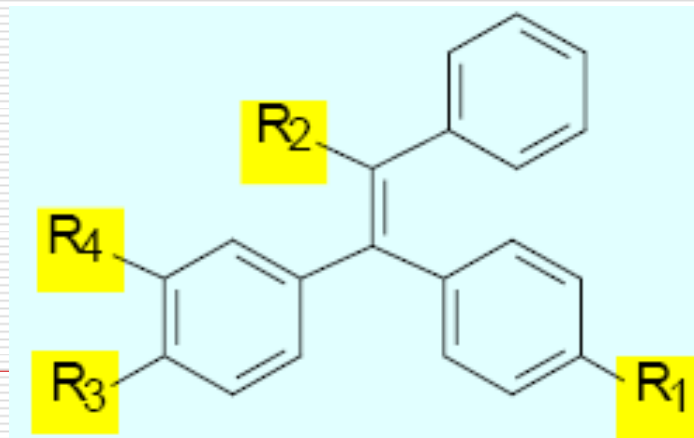
□ 由于肝肠循环以及和白蛋白高度的结合力

□ 半衰期长达7d左右



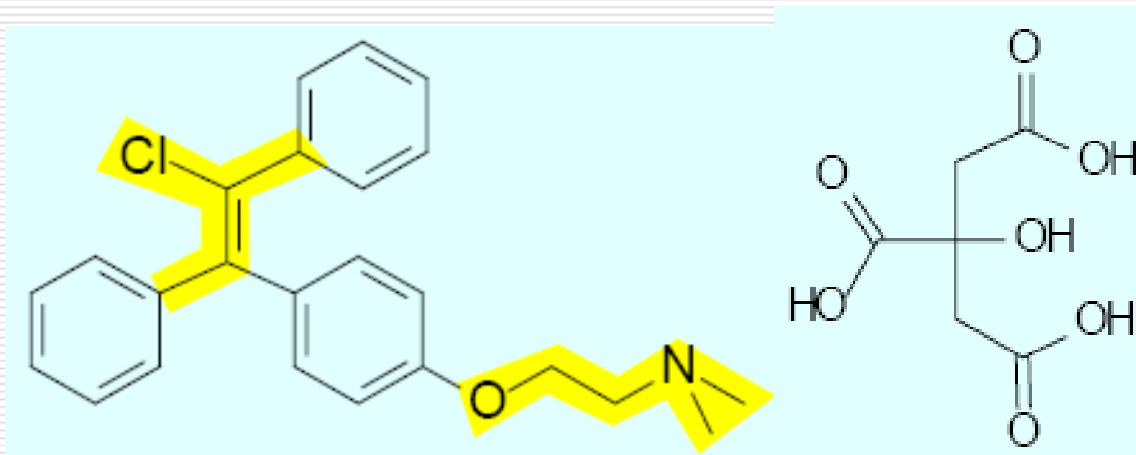
代谢产物

- 口服*Tamoxifen*后，能很好的吸收，在体内被广泛代谢。
- 代谢物主要在胆汁中以结合物形式排泄。
- 只有极少量或没有未被代谢的*Tamoxifen*被排出体外。



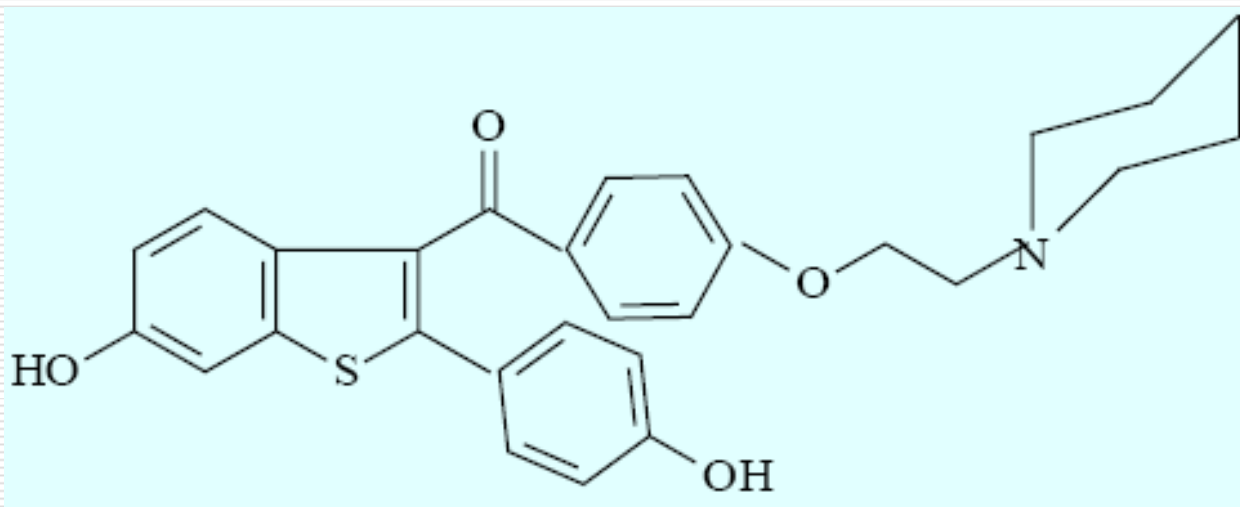
类似物 - 枸橼酸氯米芬

- 选择性地对卵巢的雌激素受体具亲和力
 - 与受体竞争结合，阻断雌激素的负反馈
 - 促进排卵治疗不孕症成功率20-80%
 - 对乳腺的雌激素受体的亲和力很小



类似物 - 雷洛昔芬 raloxifene

- 近期发现的抗雌激素，三苯乙烯类化合物
- 对雌激素受体的亲和力比较强
- 雷洛昔芬用于治疗骨质疏松



抗雌激素药物靶器官的选择性

抗雌激素药物	靶器官	作用
Clomifene 氯米芬	生殖器官	不孕症
Tamoxifen 他莫昔芬	乳腺	乳腺癌
Raloxifen 雷洛昔芬	骨骼	骨质疏松

三、雄性激素和蛋白同化激素

- 雄激素具有性和代谢两方面的活性。
- 它控制雄性性器官的发育和维持，雄性副性征的发育也需要雄激素。
- 雄激素具有同化活性，能促进蛋白质的合成，抑制蛋白质的代谢。
- **蛋白同化作用：**雄激素通过拮抗糖皮质激素对蛋白质的分解，直接刺激蛋白质的合成，促进中枢神经的功能，促进肌肉生长的作用。 P389

雄激素的临床应用和副作用

- **雄激素**主要用于治疗去睾症和类无睾症，恢复或保持第二性征；
 - **同化激素**可用于增强体质，逆转因创伤和消耗性疾病引起的蛋白丢失；
 - **副作用**：妇女男性化；长期使用引起水肿。
-

雄性激素和蛋白同化激素

- **雄性激素**--具有**雄性活性**和**蛋白同化活性**。
 - **蛋白同化激素**--化学结构修饰得到一些**雄性活性**很微，而**蛋白同化活性**增强的新化合物。
 - **蛋白同化激素的主要副作用-雄性活性**
 - **雄性活性的结构专一性很强**
 - **对睾酮 *Testosterone* 的结构稍加变动，可使雄性活性降低及蛋白同化活性增加**
 - **未能得到无雄性活性的药物**
-

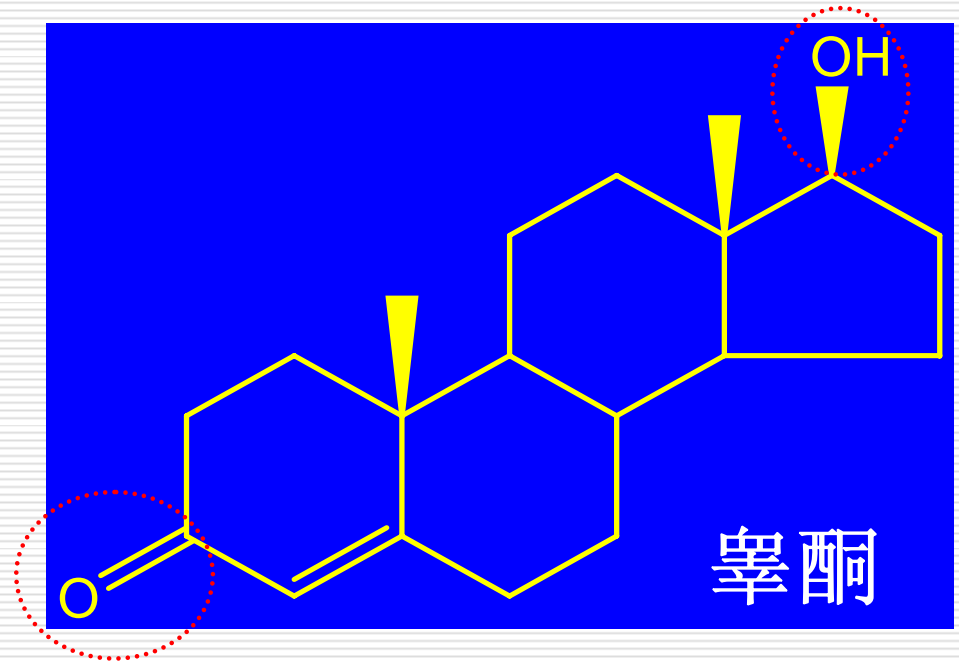
常见的雄性激素及蛋白同化激素

化合物名称	M	A	M/A	剂量, mg
丙酸睾酮 Testosterone propionate	1	1	1	20~100/周
氯司替勃 (醋酸氯睾酮) Clostebol	0.85	0.1	8.5	50/天
雄诺龙 (氢睾酮) Androstanolone	2.5	1.53	1.6	50/天
屈他雄酮 Drolban	2	0.5	4	100/月
苯丙酸诺龙* Nandrolone Phenylpropionate	1.5	0.15	10	10~25/月
甲基睾酮 Methyltestosterone	1	1	1	10~20/天
美雄酮 Methandienone	2.14	0.57	3.7	5/天
羟甲烯龙 (康复龙)* Oxymetholone	4.09	0.39	10.5	5~10/天
司坦唑醇* Stanozolol	30	0.25	120	4~6/天
乙雌烯醇 (去氧乙诺酮)* Ethylestrenol	3	0.2	15	2~16/天

注: **M**=蛋白同化活性, **A**=雄性活性, *为蛋白同化激素。

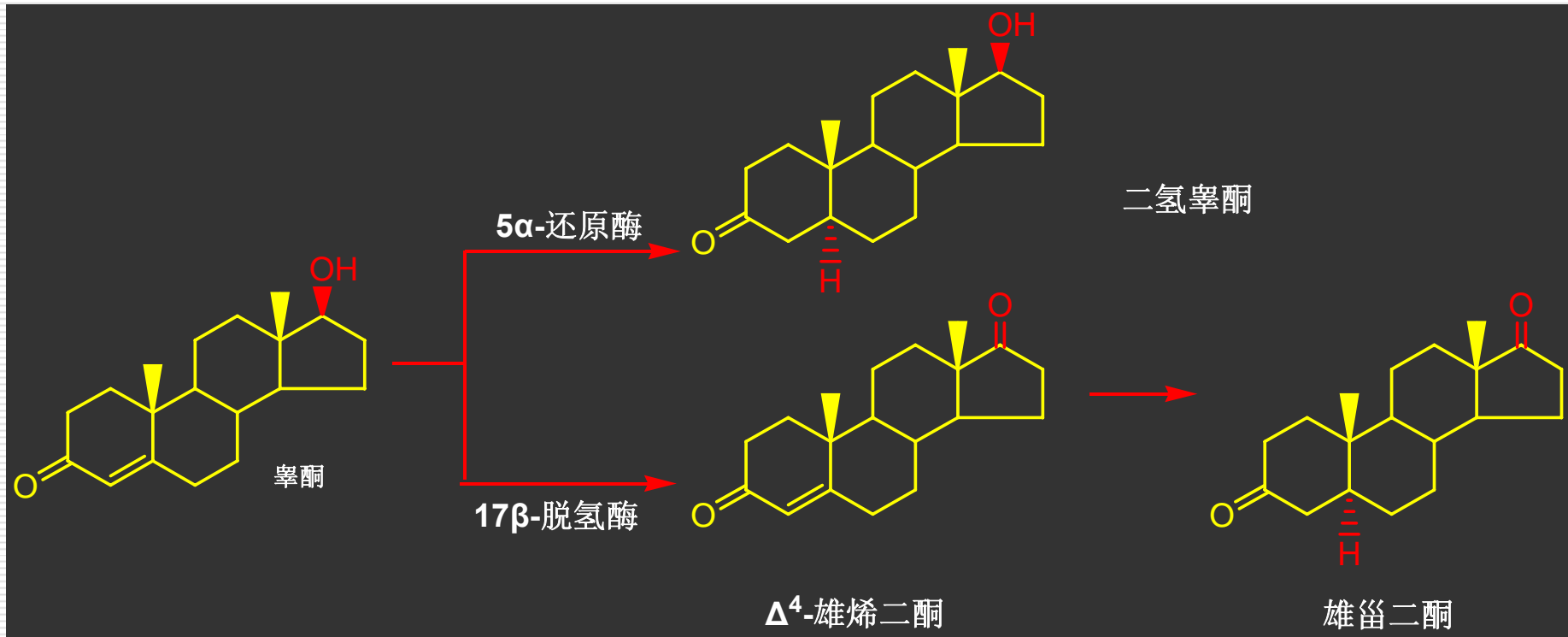
最重要的雄激素—**睾酮** *Testosterone*

- **睾酮是天然雄性激素**
-从雄仔牛睾丸中提取制得
- **母核上取代有 Δ^4 -3-酮**
及 17β -羟基。
- **睾酮口服在胃肠道几乎**
不吸收。



睾酮的生物转化

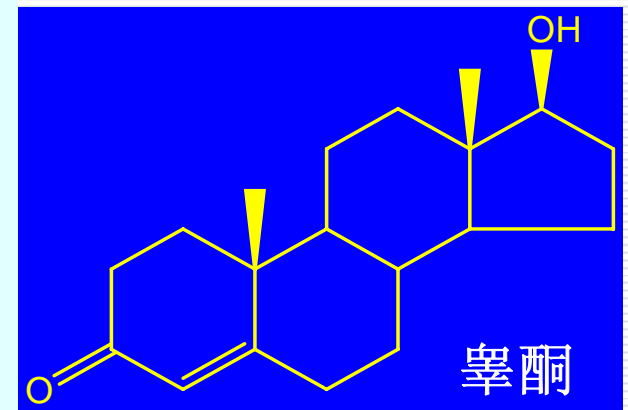
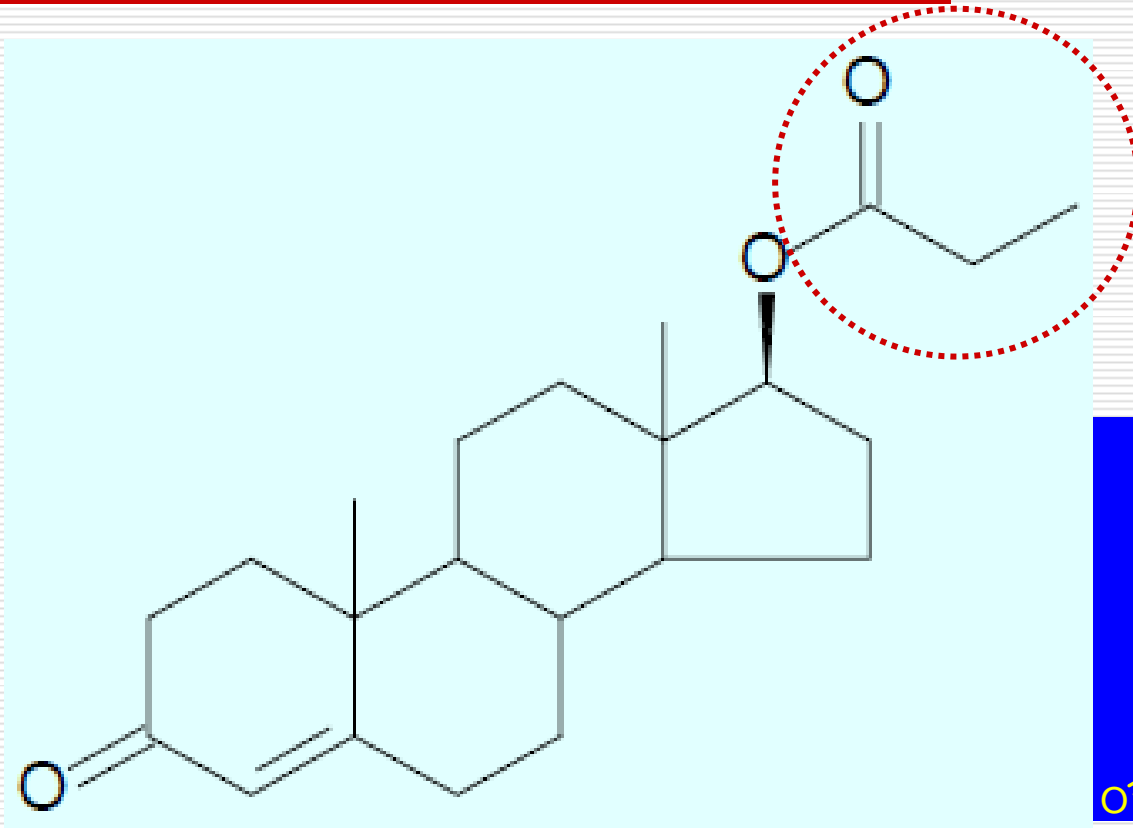
P391



❖ 二氢睾酮是活性形式

❖ Δ^4 雄烯二酮是贮存形式

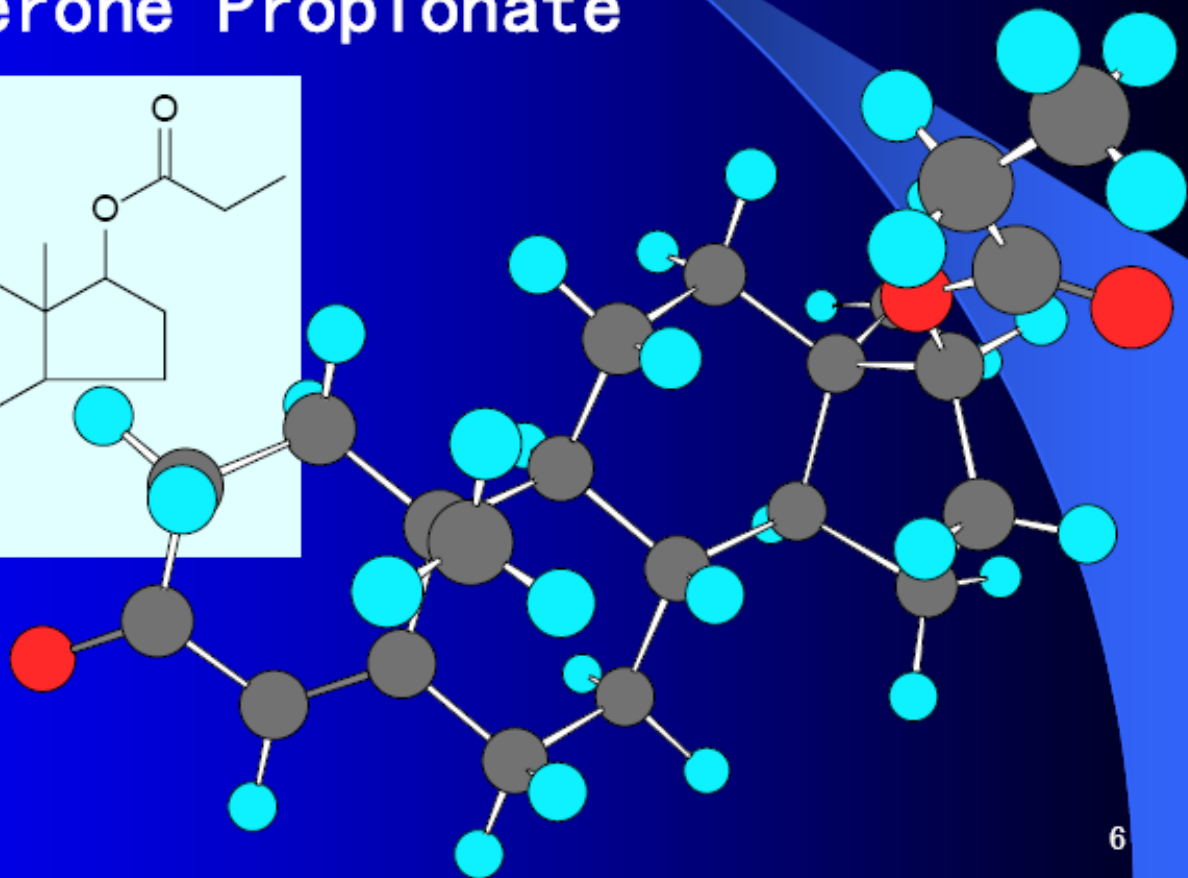
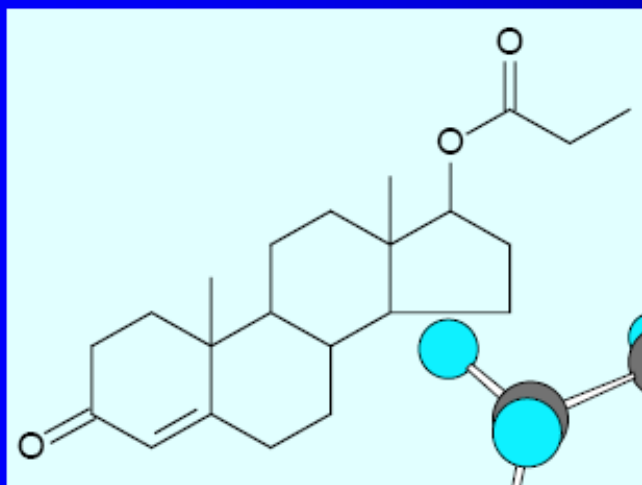
甾酮的衍生物-丙酸甾酮



17 β - 羟基雄甾-4-烯-3-酮丙酸酯

丙酸睾酮

Testosterone Propionate



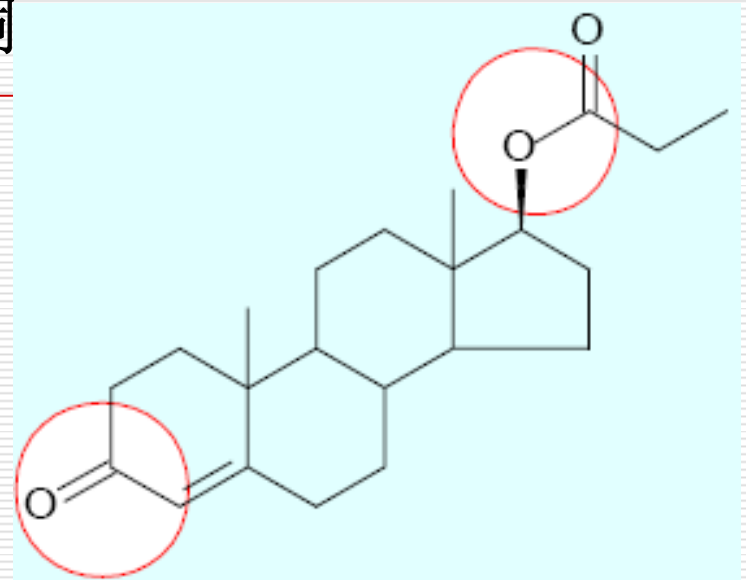
6

17 β -羟基-雄甾-4-烯-3-酮丙酸酯

理化性质

丙酸睾酮

- 分子中不存在易变基团
- 性质相对稳定
 - 遇热、光均不易分解
 - 长期密闭存放亦不易分解



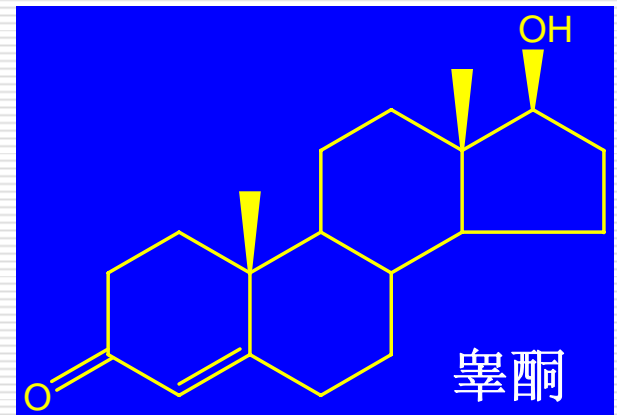
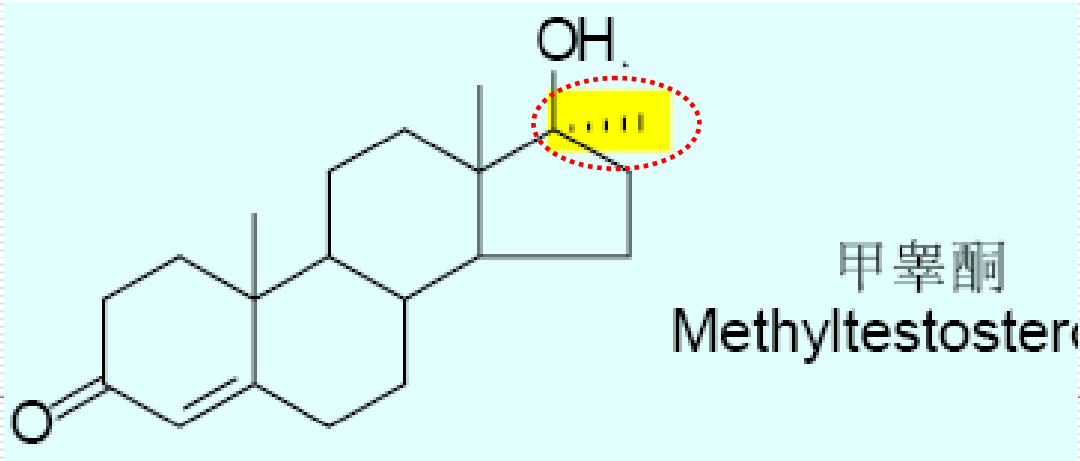
吸收和制剂

- 睾酮口服后在胃肠道内几乎不被吸收
- 制成丙酸酯后成油溶液肌肉注射，有长效作用
 - 进入体内后逐渐水解放出睾酮 *Testosterone*

17 α -甲基衍生物

甲睾酮

- 口服吸收快，生物利用度好，不易在肝脏内被破坏，口服用药。
- 常用的口服雄激素主要药物
- 主要的副作用是对肝脏的毒性



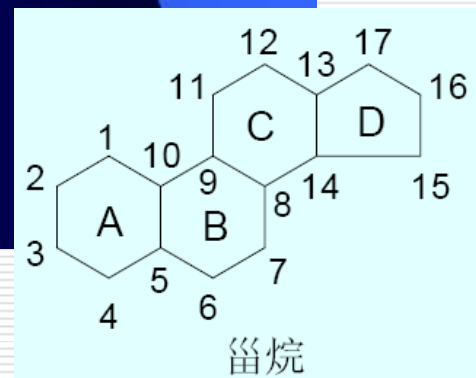
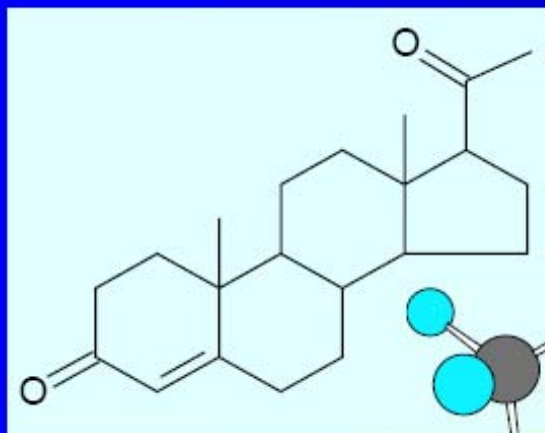
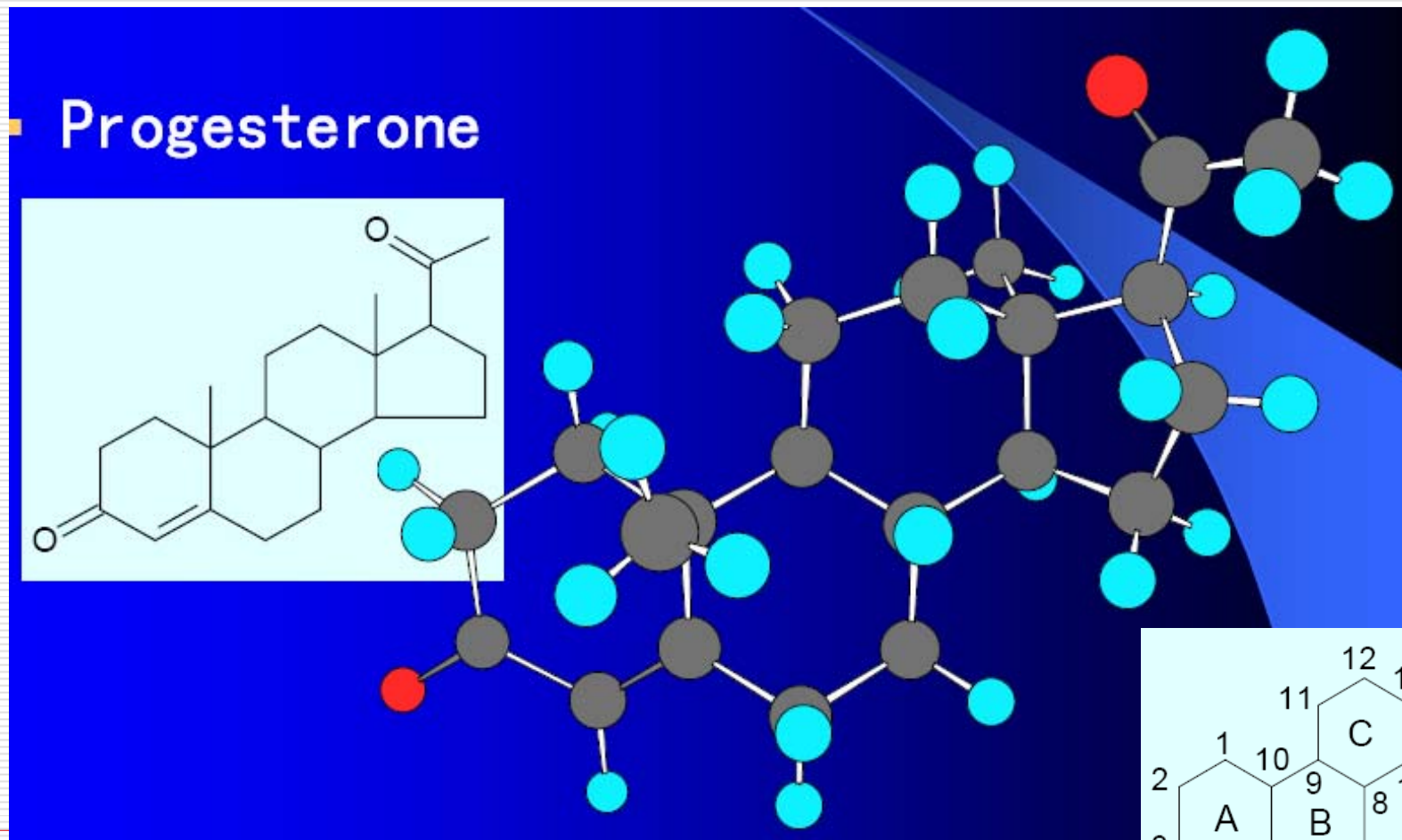
雄激素的临床应用和副作用

- 雄激素主要用于治疗去睾症和类无睾症，恢复或保持第二性征；
 - 同化激素可用于增强体质，逆转因创伤和消耗性疾病引起的蛋白丢失；
 - 副作用：妇女男性化；长期使用引起水肿。
-

四、孕激素 *Progesterone*

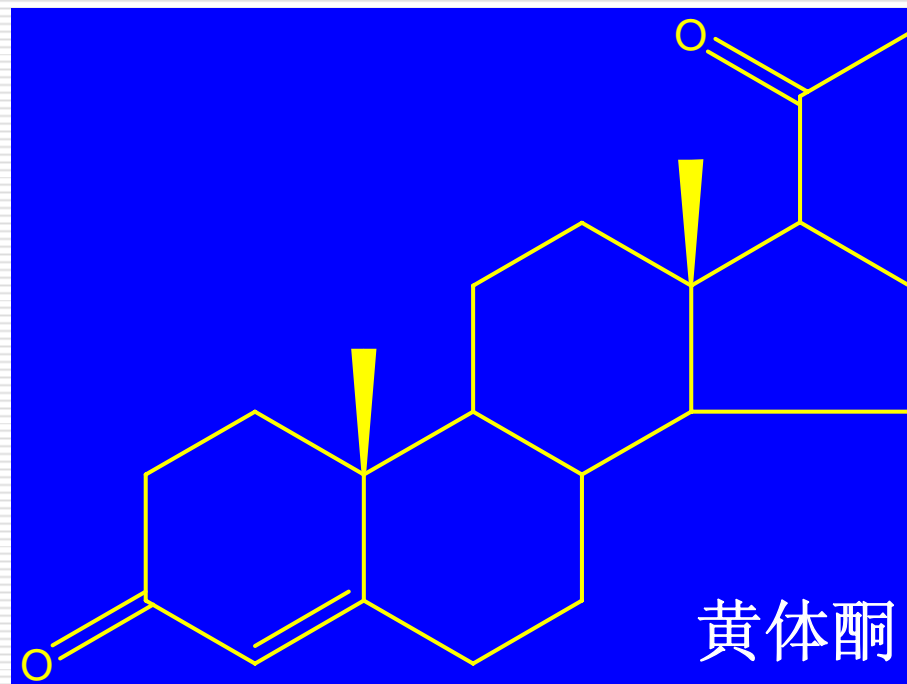
- 是雌性动物卵泡排卵后形成的黄体所分泌的激素
 - 天然来源的孕激素
 - 黄体酮*Progesterone*及 17α -羟基黄体酮
 - 孕激素与雌激素共同维持女性生殖周期及女性生理特征
 - 目前孕激素主要与雌激素配伍用作口服避孕药
 - 也用在雌激素替补治疗中，减少副作用
-

黄体酮 *Progesterone*



孕甾-4-烯-3, 20-酮

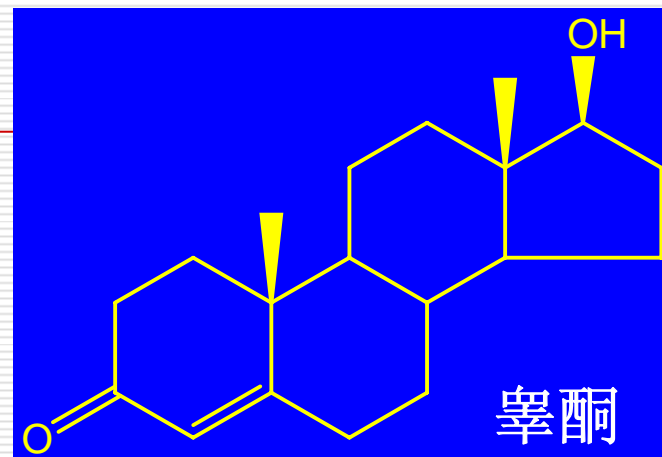
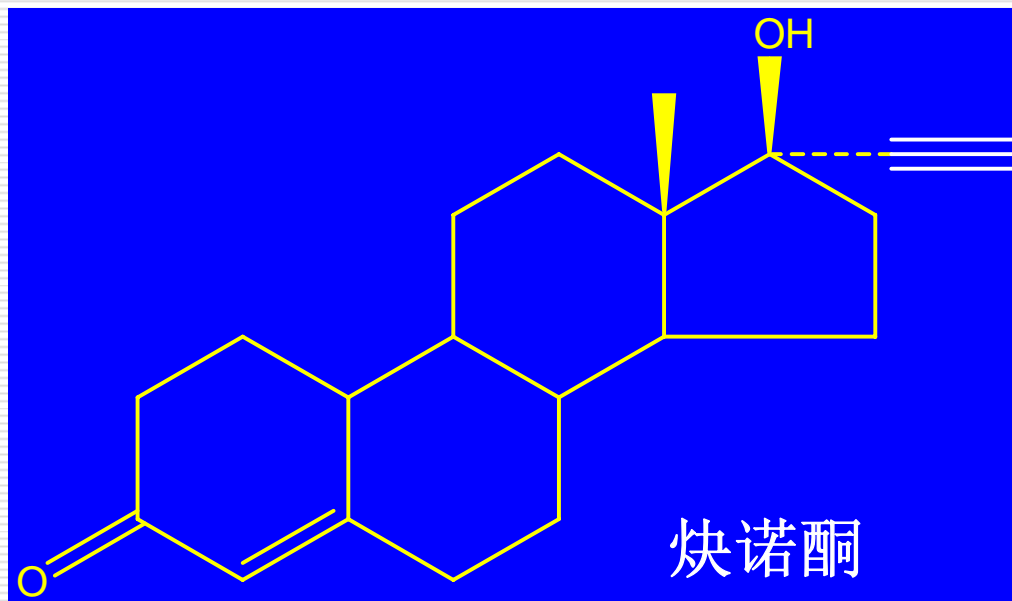
黄体酮 *Progesterone*



❖ 黄体酮是天然来源的孕激素，口服无效

炔诺酮

-----孕激素

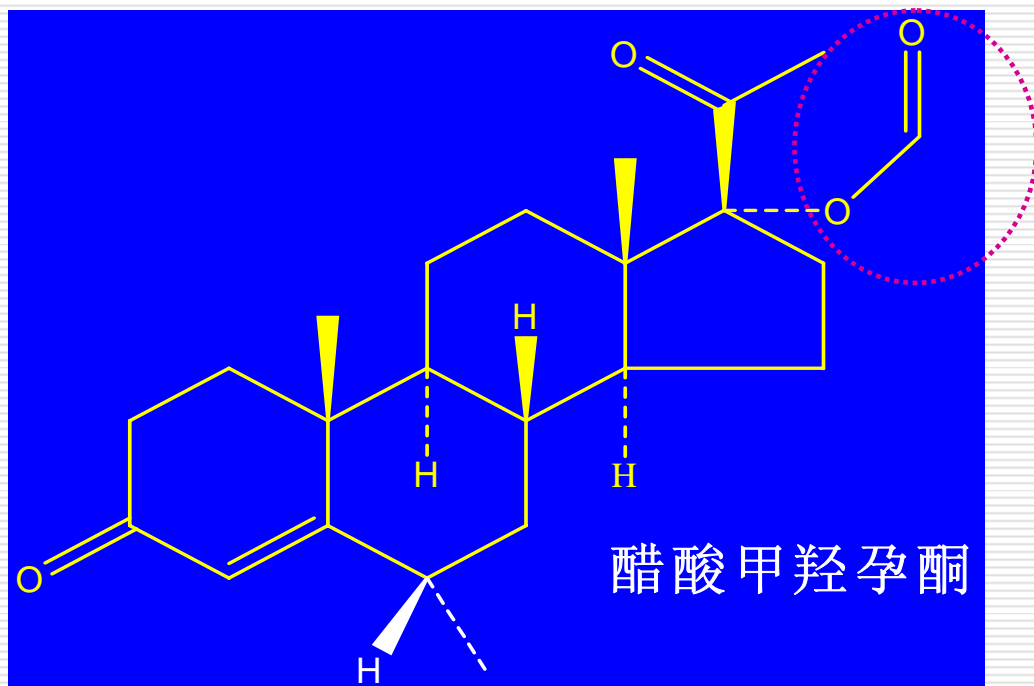


雄性激素

- Δ^4 -3-酮的C-21-甾体
- 炔诺酮是睾酮的衍生物，口服有效

醋酸甲羟孕酮

长效孕激素——油剂注射一次延效1月



作用：
强黄体酮20倍
长效、可口服
无雌性活性

6 α -甲基-17 α -羟基-孕甾-4-烯-3,20-二酮醋酸酯

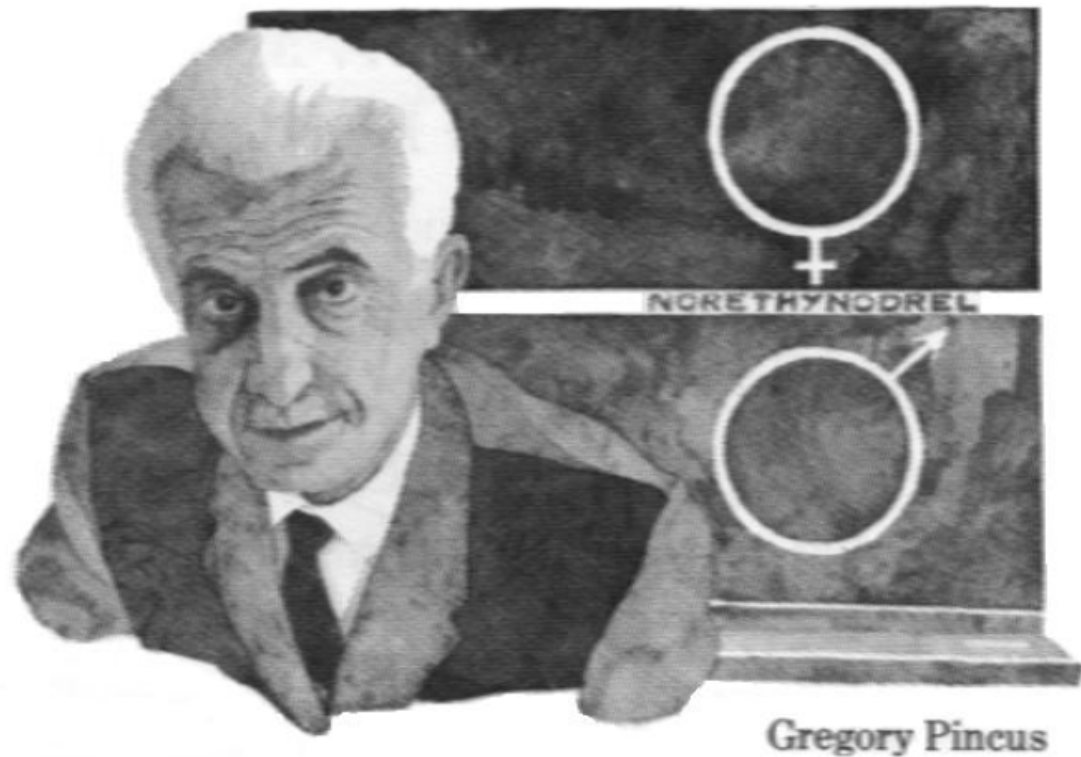
孕激素的临床应用和副作用

- 治疗痛经，子宫内膜异位，功能性子宫出血和闭经；
 - 用于治疗习惯性流产；
 - 还用于子宫内膜癌。
 - 副作用：短期使用出现厌食恶心和呕吐；长期使用可能出现**水肿和体重增加**等症状。
-

五、甾体避孕药

- 甾体避孕药的主要成分是孕激素、雌激素或二者的混合物。
 - 以口服、外用、注射的方式。
 - 临床上长期使用，安全、有效。
-

发现：1956年Pincus首先利用**异炔诺酮**作为口服甾体避孕药，进行临床试验获得成功。后来在孕激素中加入**少量雌激素**发明了复合避孕药。



甾体避孕药分类-药理作用

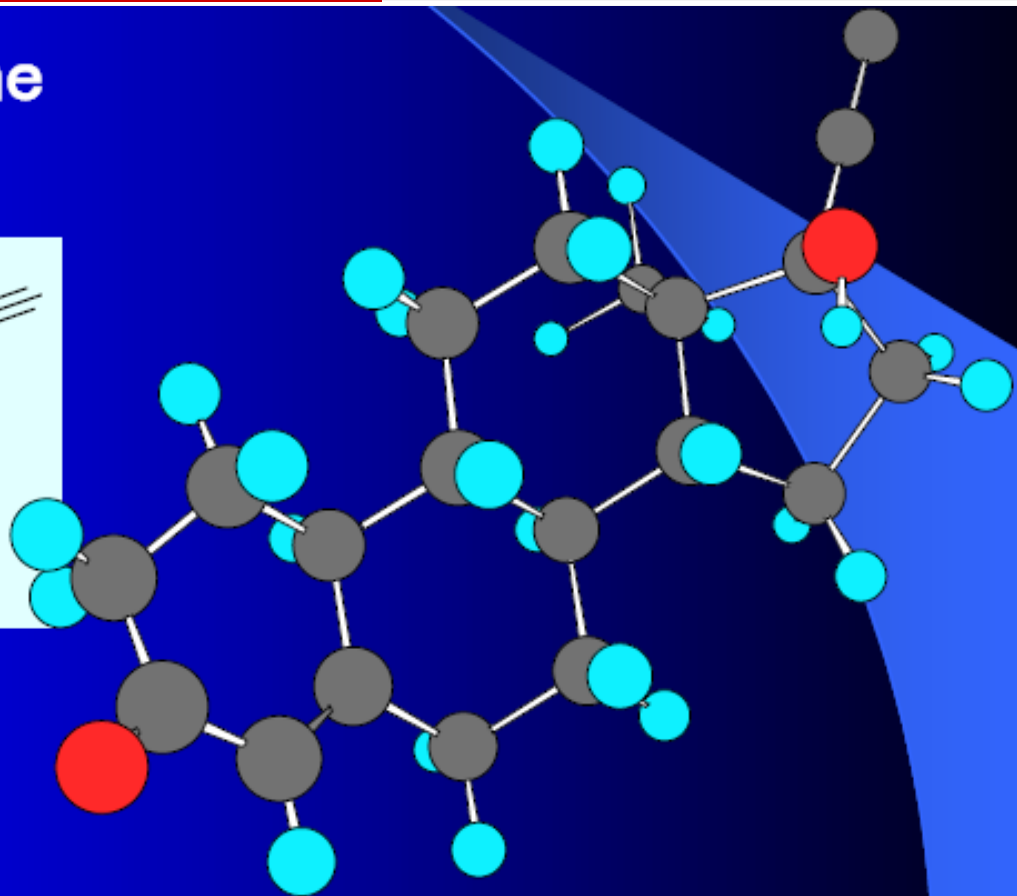
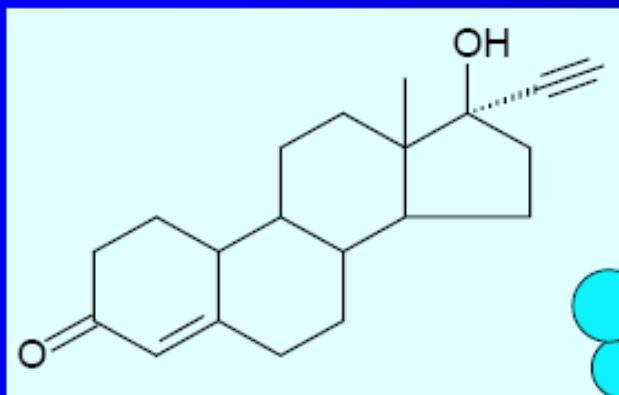
- 抗排卵
 - 改变宫颈粘液的理化性状
 - 影响孕卵在输卵管中的运行
 - 抗着床及抗早孕
-

甾体避孕药分类-剂型及方式

- 复合避孕药
 - 单纯孕激素避孕药（低剂量或缓释剂型）
 - 事后避孕药等
 - 多数强效和长效孕激素同时也是避孕药
（前节介绍的）
-

炔诺酮

Norethisterone



17 β -羟基-19-去甲-17 α -孕甾-4烯-20-炔-3酮

炔诺酮临床应用

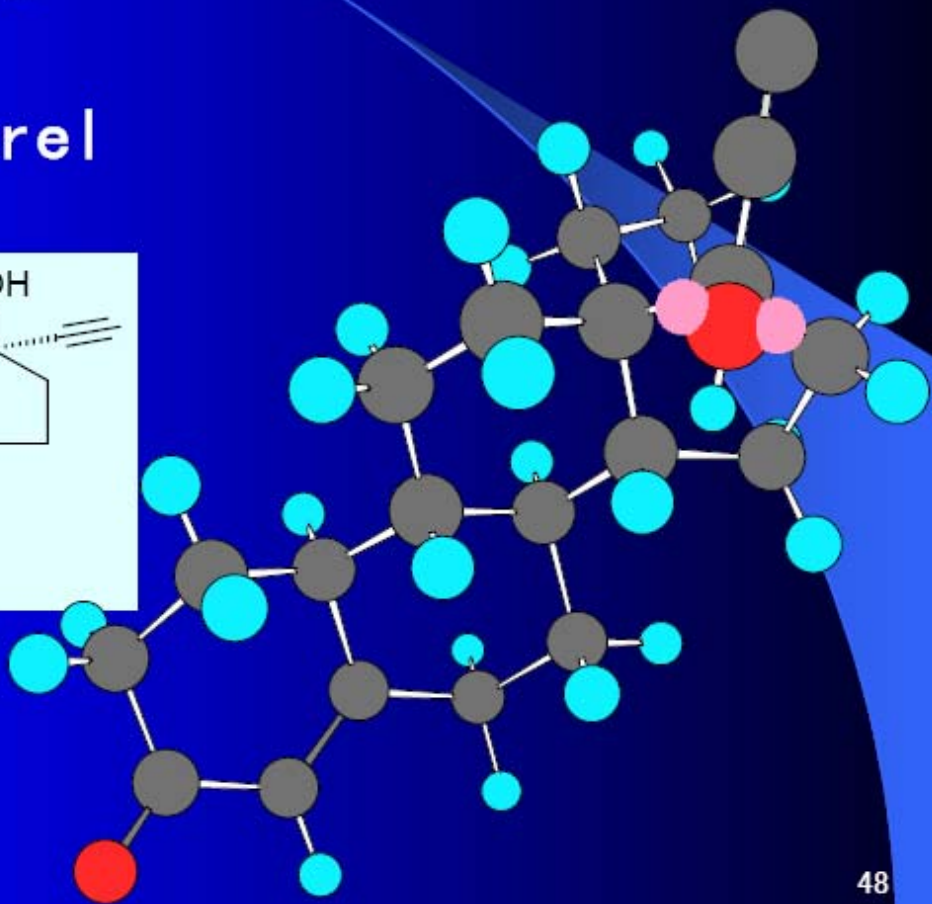
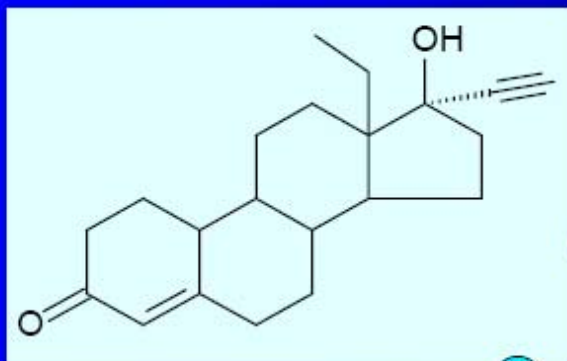
- 炔诺酮 *Norethisterone* 口服有效
 - -能抑制垂体释放LH和FSH
 - -抑制排卵作用强于黄体酮 Progesterone,
 - 用于功能性子宫出血、痛经、子宫内膜异位等适应症
 - 不用来维持妊娠
 - -因维持妊娠作用太弱
-

左炔诺孕酮

Levonorgestrel

炔诺酮的基础上
发展起来的

Levonorgestrel



48

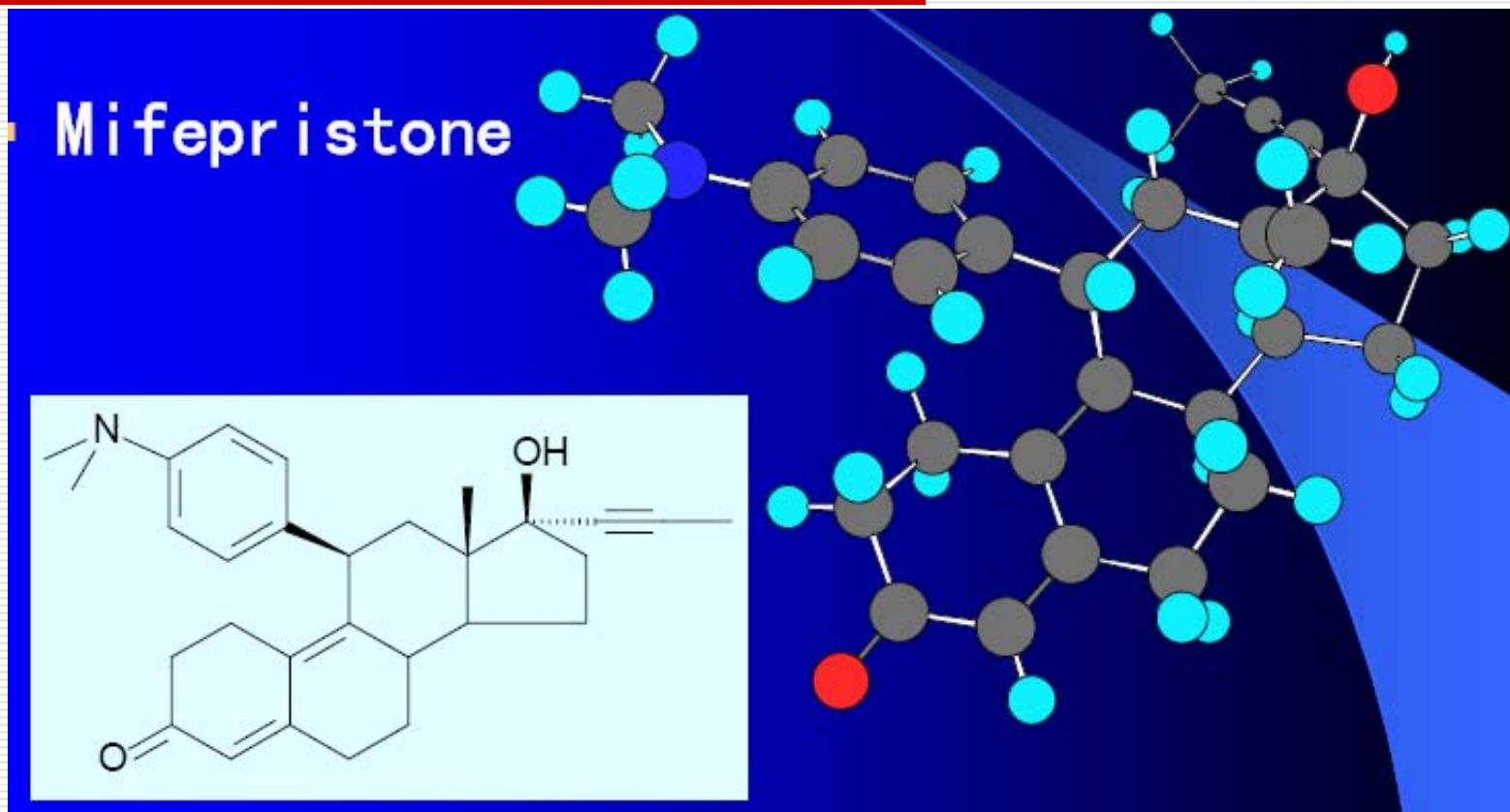
D-(-)-17 α -乙炔基-17 β -羟基-18-甲基雌甾-4-烯-3-酮

左炔诺孕酮临床应用

- 左炔诺孕酮的作用及用途与炔诺酮。
 - 口服后吸收完全，生物利用度极好87%–99%。
炔诺酮70%
 - 孕激素活性几乎是炔诺酮的100倍
而抗雌激素活性亦大10倍。
 - 副作用更小：一定的雄激素及同化激素作用。
 - 药用左旋体有效，右旋体无效。
-

六、抗孕激素 米非司酮

20世纪80年代由法国罗氏公司开发



11 β -(4-二甲氨基苯基)-17 β -羟基-17-(1-丙炔基)-雌甾-4,9-二烯-3-酮

抗孕激素作用靶点

- 靶部位是**孕激素受体**，可拮抗孕激素与受体结合，干扰受精卵的着床和妊娠过程，达到抗早孕的目的。
 - 在靶细胞上竞争性抑制孕激素黄体期和妊娠期的激素，妊娠早期使用可诱发流产。
称**无痛免药物流产**
-

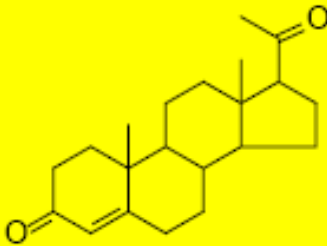
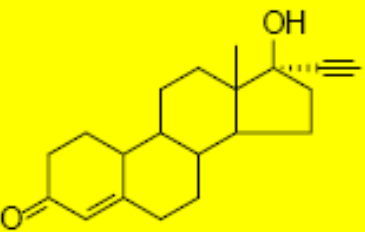
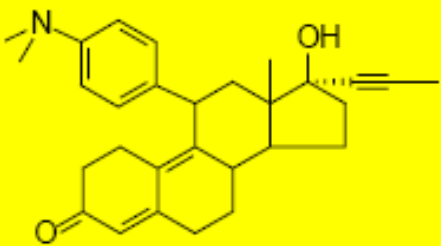
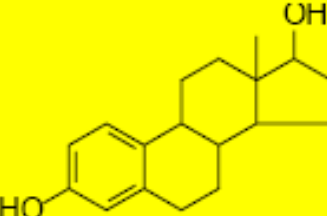
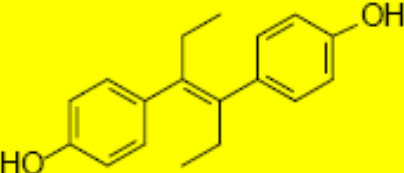
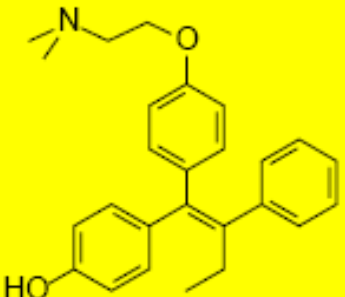
临床应用

- 米非司酮在靶细胞上竞争性抑制孕激素
 - 黄体期和妊娠期的激素
- 妊娠早期使用可诱发流产
- 抗早孕时与前列腺素类药物合用
 - 如口服200mg后再口服 1 mg
 - 对早孕妇女可获得90%-95%的完全流产率。

吸收与代谢

- 口服吸收迅速
 - 在肝脏中有明显首过效应
-

作用于受体的激素、合成激动剂和激素拮抗剂

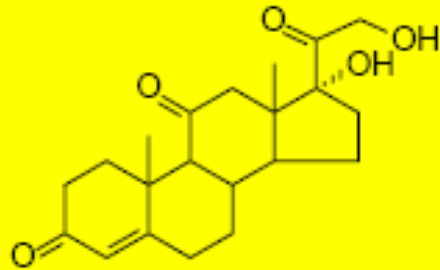
孕激素 (拮抗剂)	 <p>黄体酮 Progesterone</p>	 <p>炔诺酮 Norethisterone</p>	 <p>米非司酮 Mifepristone</p>
雌激素 (拮抗剂)	 <p>雌二醇 Estradiol</p>	 <p>己烯雌酚 Diethylstilbestrol</p>	 <p>4-羟基他莫昔芬 Hydroxytamoxifen</p>

七、肾上腺皮质激素

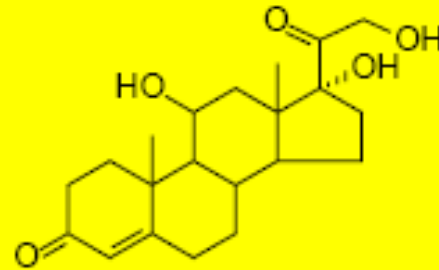
肾上腺皮质激素是肾上腺皮质受到脑垂体前叶分泌的促肾上腺激素的刺激产生的一类激素。
分为：盐皮质激素和糖皮质激素。

到目前为止,共分离到47种甾类物质,其中7种化合物生物活性最强,如氢化可的松。

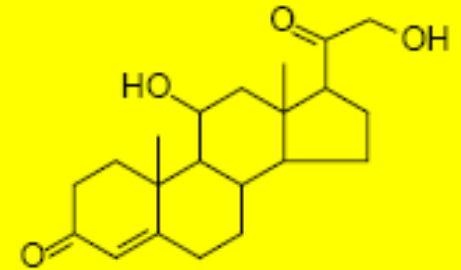
主要天然肾上腺皮质激素



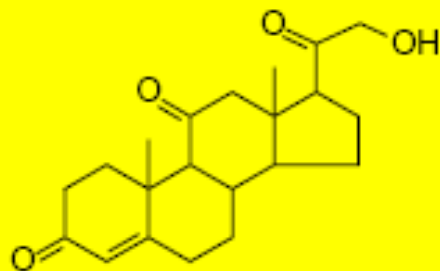
可的松
Cortisone



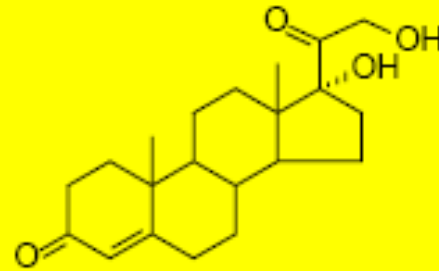
氢化可的松
Cortisol



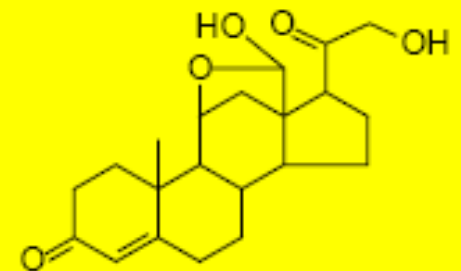
皮质酮
Corticosterone



11-脱氢皮质酮
11-Dehydrocorticosterone



17 α -羟基-11-脱氧皮质酮
17 α -Hydroxy-11-
deoxycorticosterone



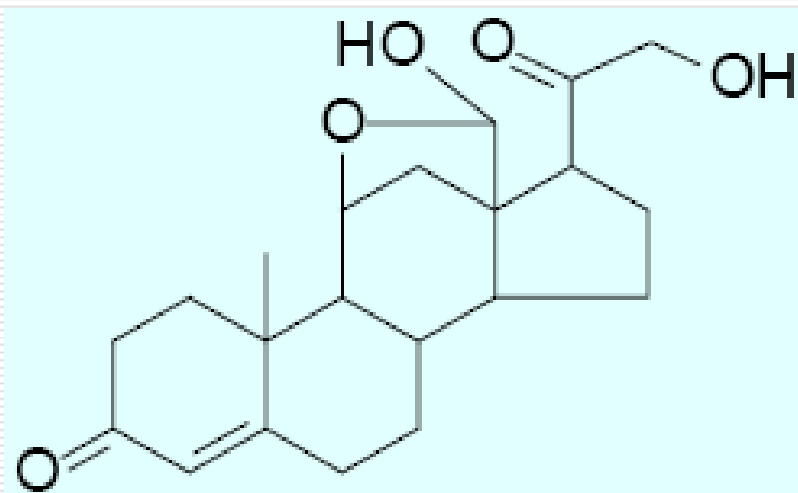
醛固酮
Aldosterone

按药理作用分类

盐皮质激素

如醛固酮及去氧皮质酮

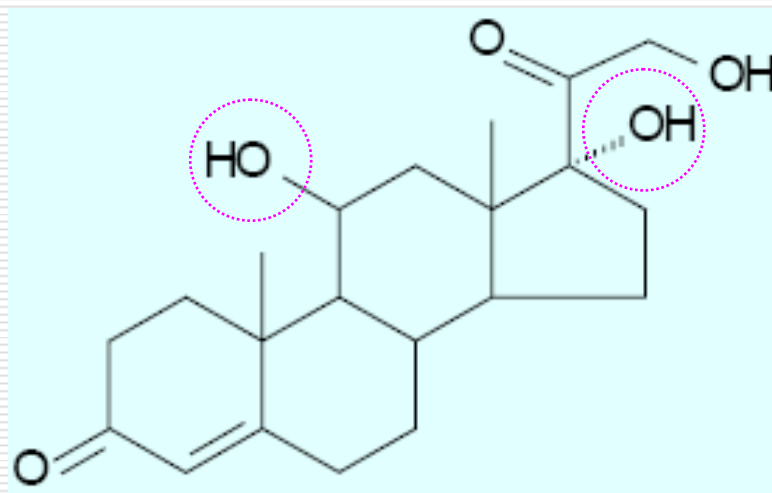
--调节电解质，保钠排钾



糖皮质激素

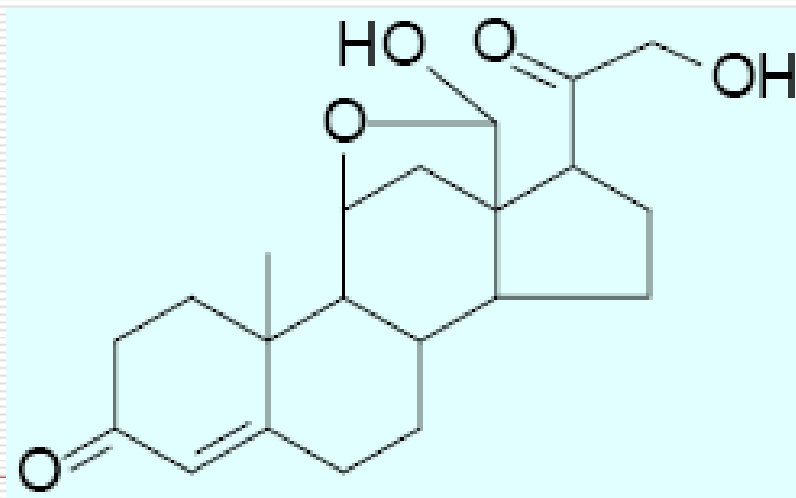
包括绝大多数皮质激素

--糖代谢，抗炎作用



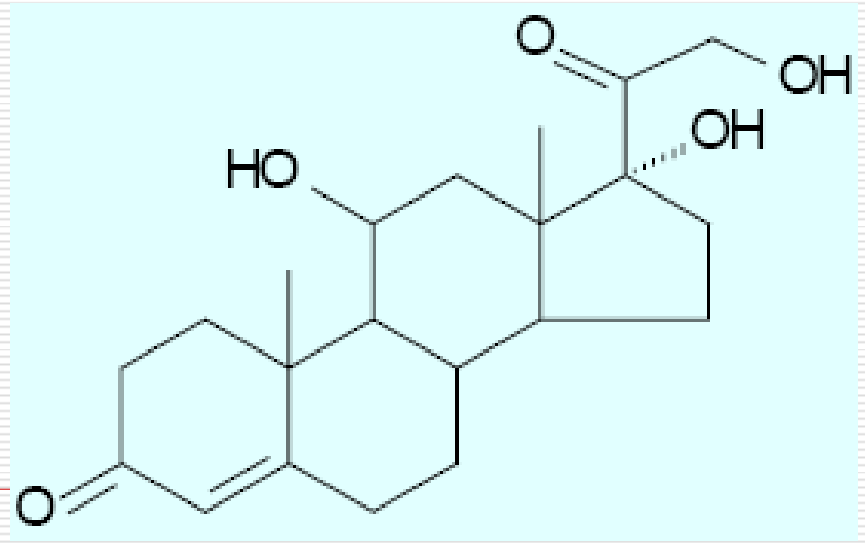
盐皮质激素

- 醛固酮及去氧皮质酮
- 主要调节肌体水、盐代谢和维持电解质平衡
- 本身的临床用途不确切
- 代谢拮抗物作为利尿剂



糖皮质激素

- 主要与糖、脂肪、蛋白质代谢和生长发育等有密切关系，是一类重要药物。
- 或多或少影响水、盐代谢的作用，使钠离子从体内排出困难而发生水肿—副作用。



糖皮质激素的**临床用途**

□ 肾上腺皮质功能紊乱

□ 自身免疫性疾病

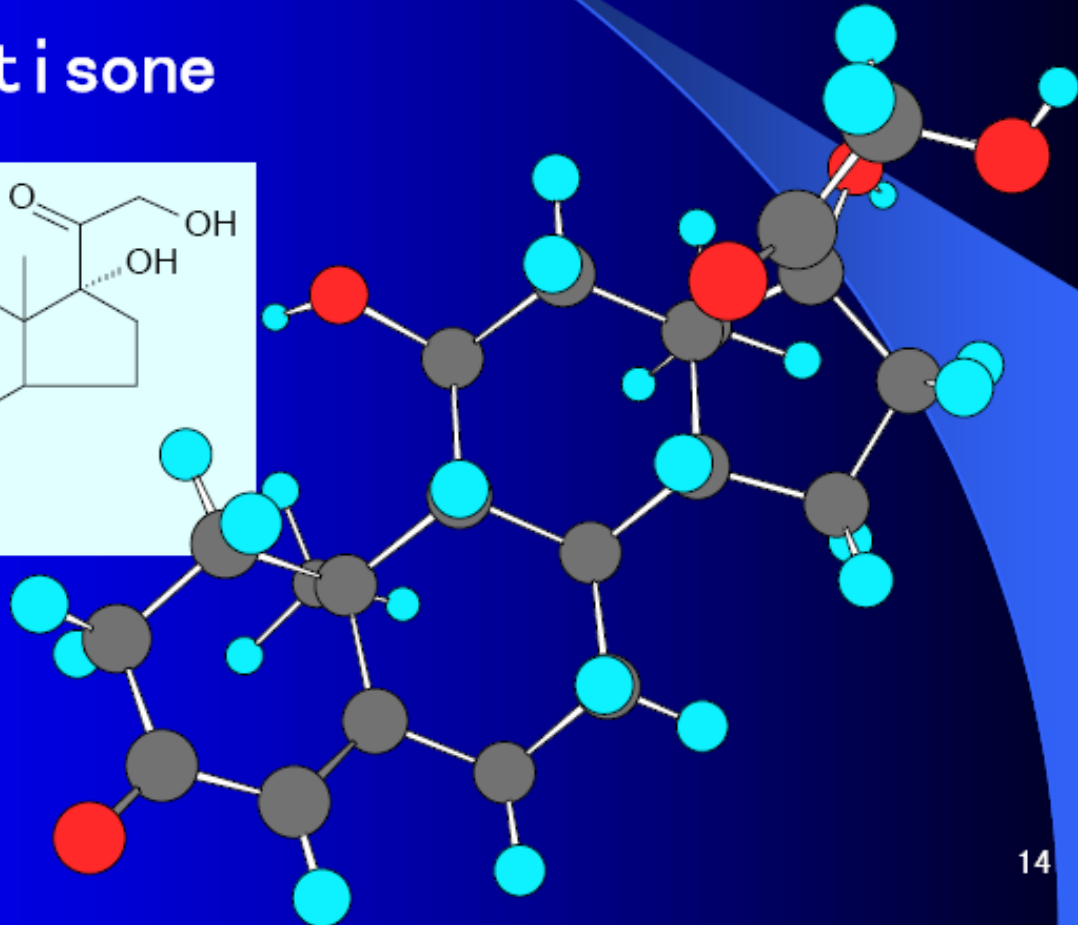
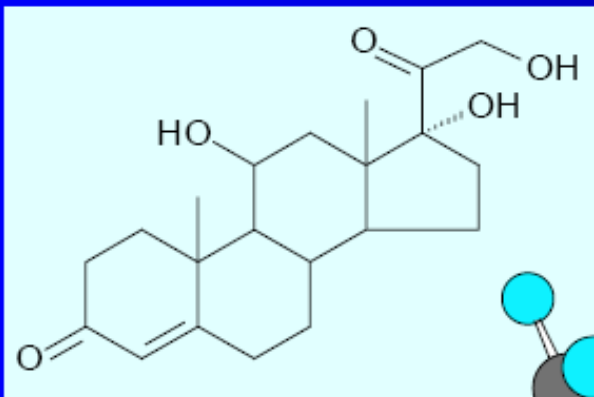
■ 如肾病型慢性肾炎、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎

□ 变态反应性疾病

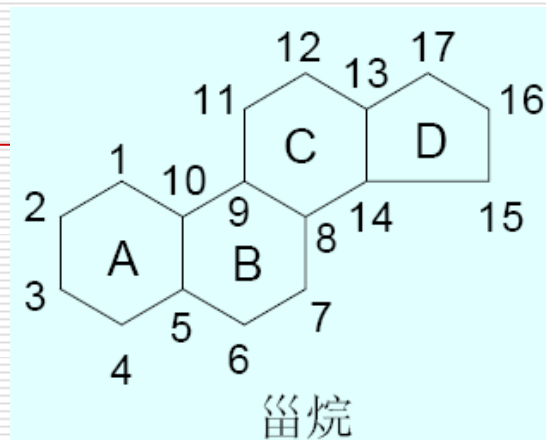
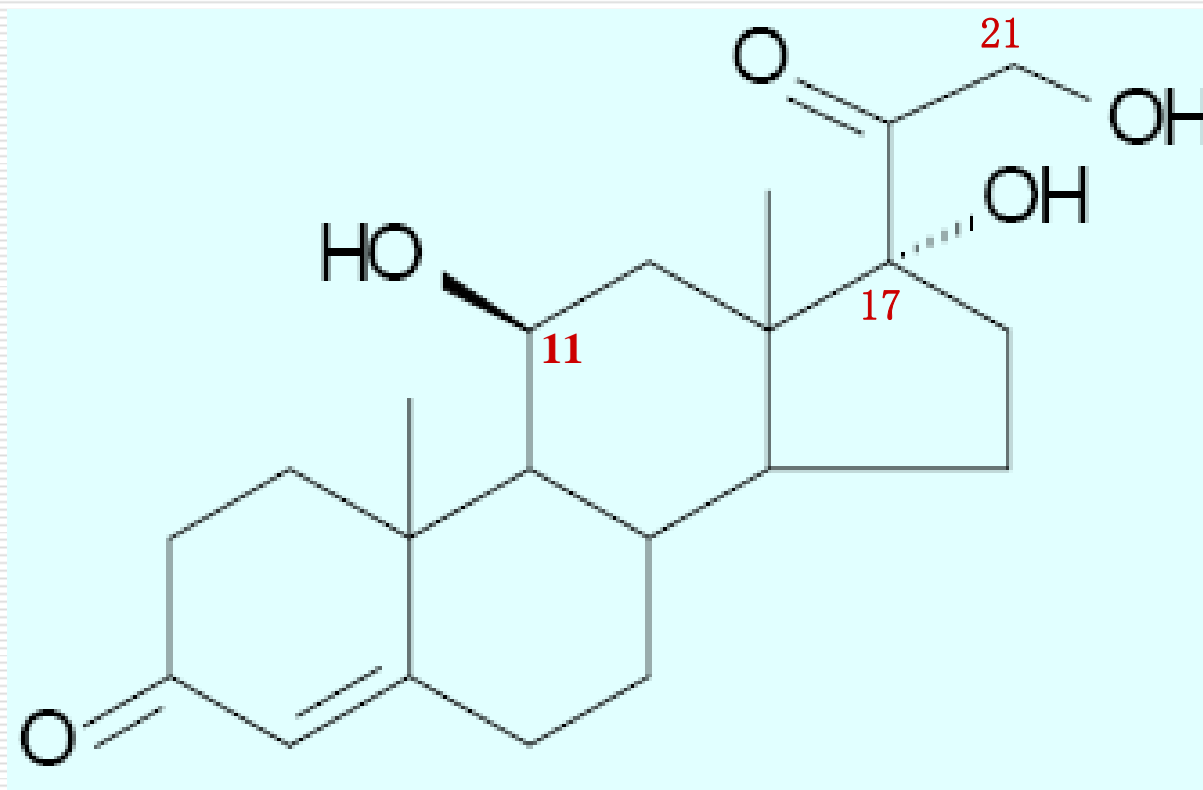
■ 如支气管哮喘、药物性皮炎、感染性疾病、休克、器官移植的排异反应、白血病、其它造血器官肿瘤、眼科疾病及皮肤病等疾病

氢化可的松 *Hydrocortisone*

Hydrocortisone



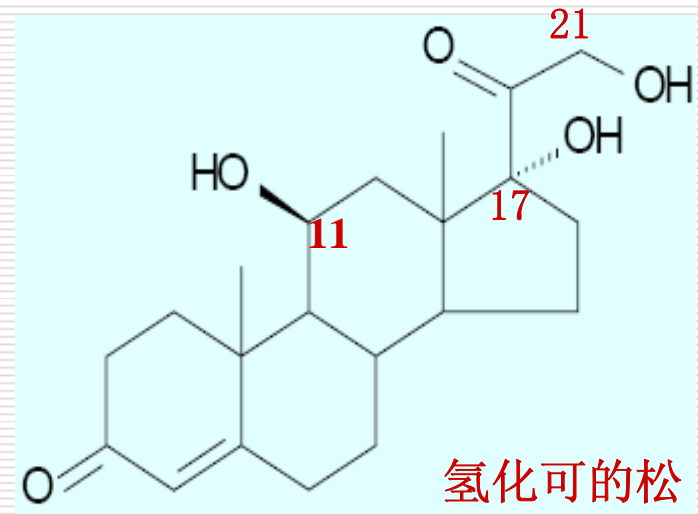
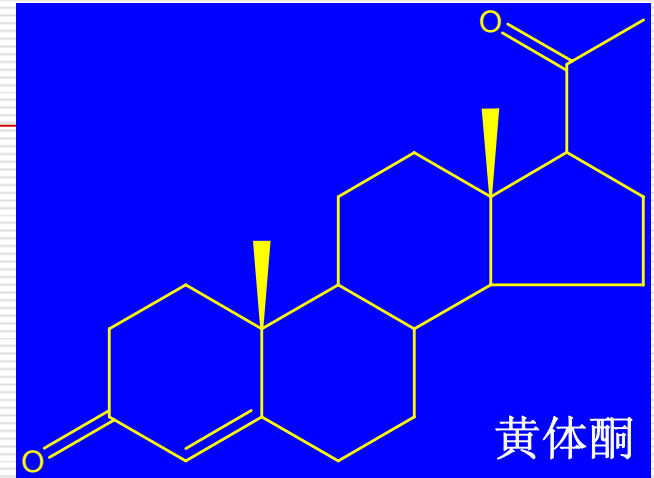
结构和化学名



11 β , 17, 21-三羟基孕甾-4-烯-3, 20-二酮

氢化可的松 结构特征

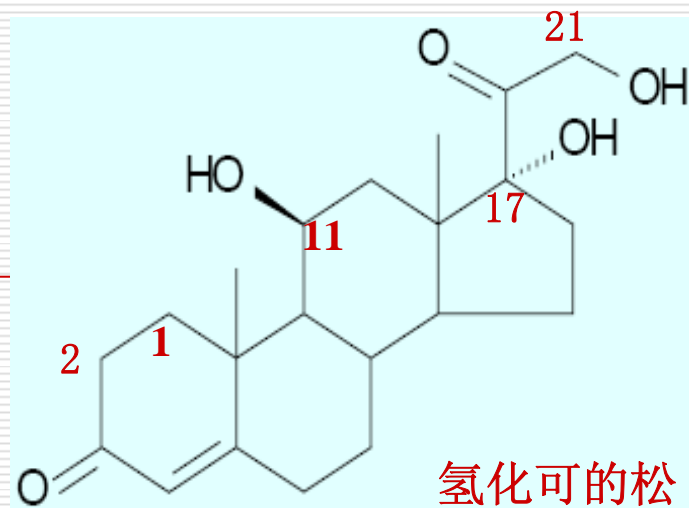
- 结构特征可被看成黄体酮的衍生物，是黄体酮的11 β ，17 α 及21位的三羟基取代物。
- 是皮质激素类药物的基本活性结构。



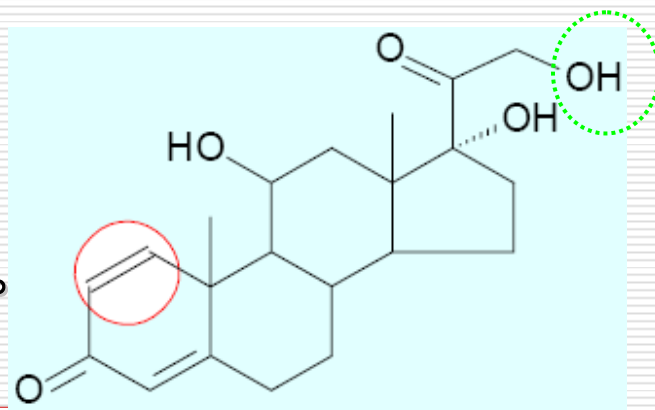
氢化可的松代谢

- 进入体内后在肝脏、肌肉及红细胞中代谢
 - 首先通过 5β 或 5α 还原酶的催化使 $\Delta^{4,5}$ 被还原
 - 进一步在 3α 或 3β 酮基还原酶的作用下3-酮被还原成 5β -孕甾烷甾体，
 - 大部分C-20侧链断裂形成C-19甾体
 - 它经葡萄糖醛酸化或单硫酸酯化成水溶性盐后从尿及胆汁中排出
-

黄体酮的衍生物

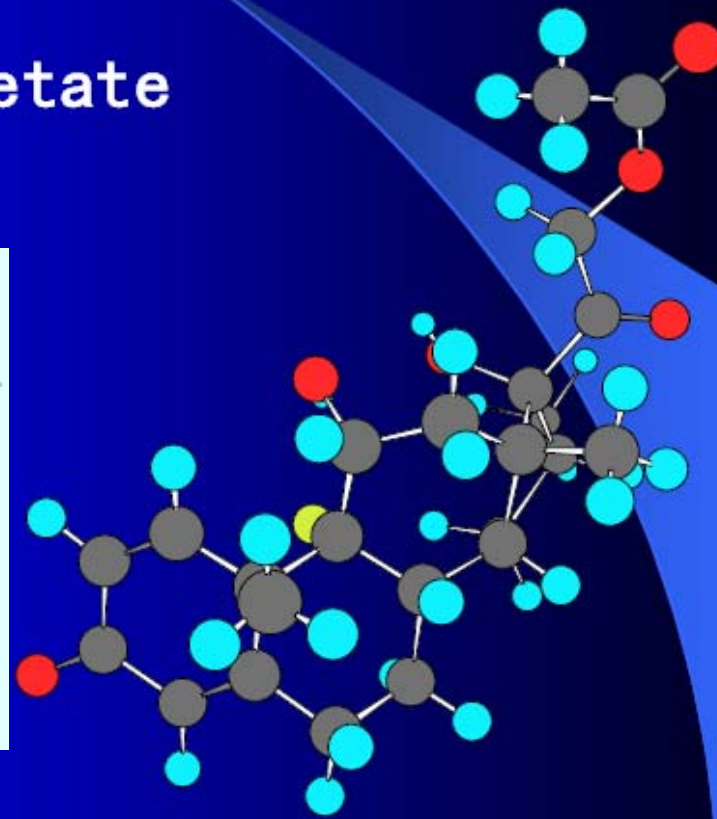
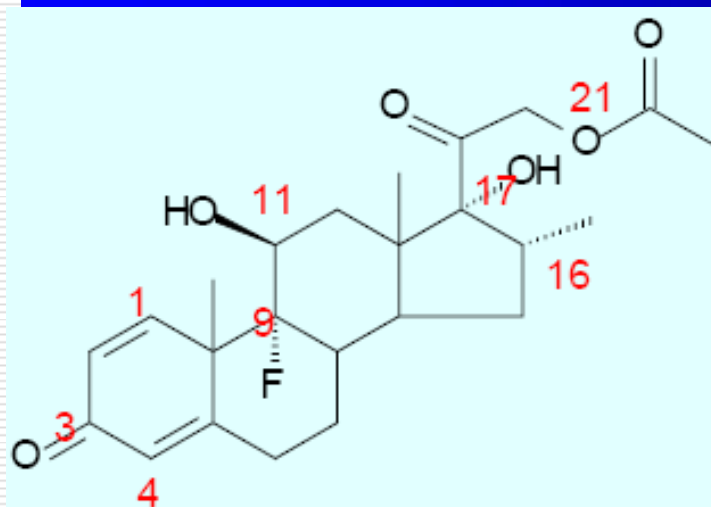


- 黄体酮的 11β ， 17α 及21位的三羟基取代物。氢化可的松
- C-21位酯化修饰 用常规方法进行酯化时，只有C-21羟基能被酯化，如醋酸氢化可的松。
- C1-2位脱氢，在A环引入双键后，得到醋酸氢化泼尼松，抗炎活性增强。



醋酸地塞米松 *Dexamethasone Acetate*

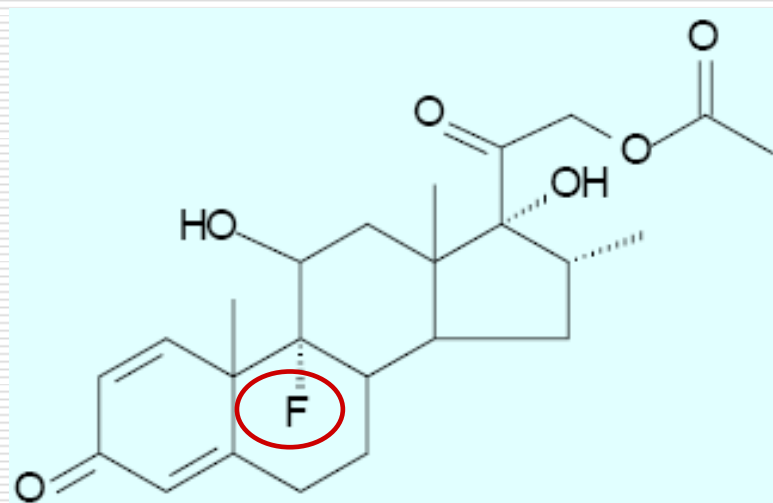
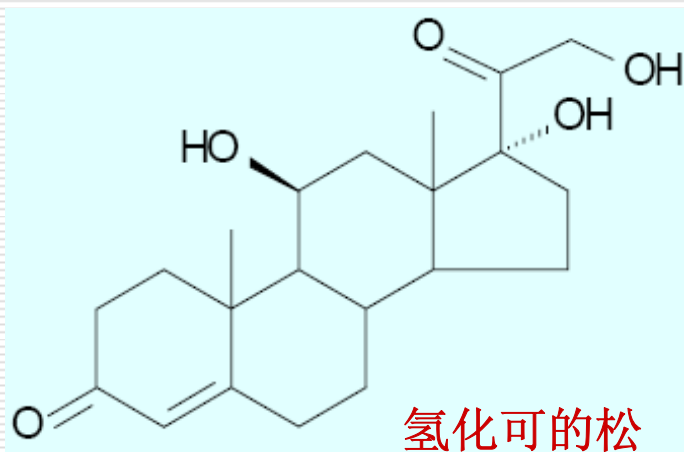
- Dexamethasone Acetate



16 α -甲基-11 β , 17 α , 21-三羟基-9 α -氟孕甾
-1, 4-二烯-3, 20-二酮-21-醋酸酯

醋酸地塞米松是目前临床使用的最强的糖皮质激素

- 醋酸地塞米松是以醋酸氢化可的松为先导化合物进行结构修饰的产物。
- 最重要的是引入了氟原子。



本章学习要求

- 掌握甾体药物分类及结构特征；
 - 了解各种激素药物的作用机制；
 - 掌握雌二醇、丙酸睾酮、黄体酮和氢化可的松的结构、化学名称、理化性质、体内代谢及用途；
 - 熟悉枸橼酸他莫昔芬、米非司酮、炔诺酮和醋酸地塞米松的结构、化学名称及用途。
-

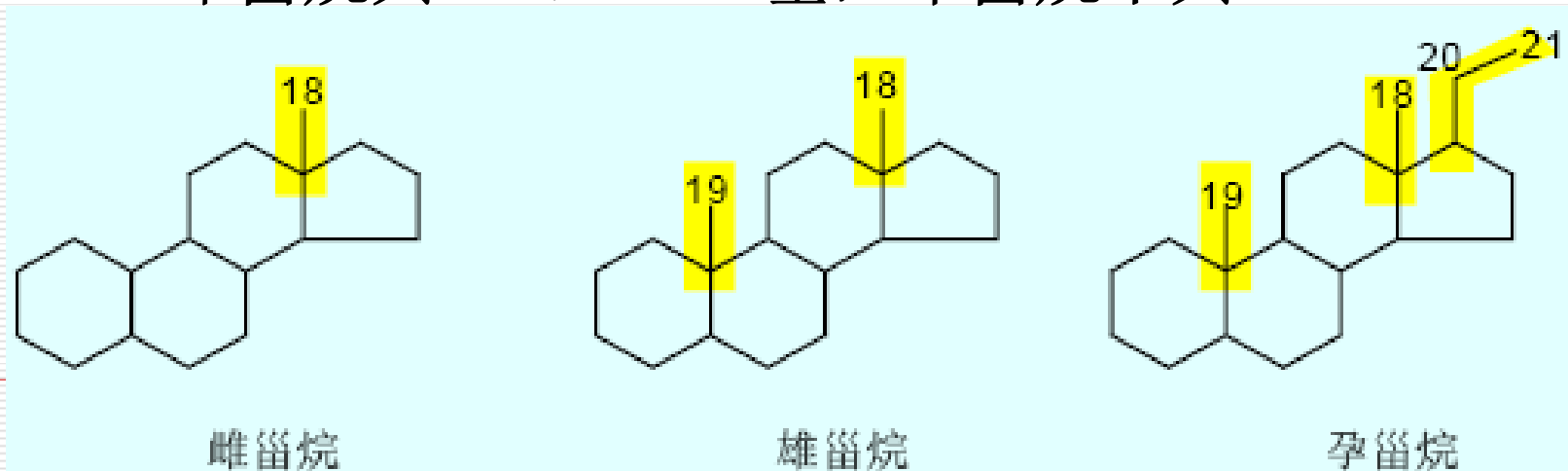
本章学习要求

- 了解米索前列醇、胰岛素、降钙素、己烯雌酚和左炔诺孕酮的结构特点及用途；
 - 了解雌二醇、丙酸睾酮的合成路线；
 - 了解抗雌激素、抗孕激素的构效关系。
 - 了解各类甾类药物的发展。
-

一、单项选择题

1) 雌甾烷与雄甾烷在化学结构上的区别是

- A. 雌甾烷具18甲基，雄甾烷不具
- B. 雄甾烷具18甲基，雌甾烷不具
- C. 雌甾烷具19甲基，雄甾烷不具
- D. 雄甾烷具19甲基，雌甾烷不具**
- E. 雌甾烷具20、21乙基，雄甾烷不具



2) 甾体的基本骨架

A. 环己烷并菲

B. 环戊烷并菲

C. 环戊烷并多氢菲

D. 环己烷并多氢菲、

E. 苯并蒽

3) 可以口服的雌激素类药物是

A. 雌三醇

B. 炔雌醇

C. 雌酚酮

D. 雌二醇

E. 炔诺酮

4) 未经结构改造直接药用的甾类药物是

- A. 黄体酮
 - B. 甲基睾丸素
 - C. 炔诺酮
 - D. 炔雌醇、
 - E. 氢化泼尼松
-

6) 雄性激素结构改造可得到蛋白同化激素，主要原因是

A. 甾体激素合成工业化以后，结构改造工作难度下降

B. 雄性激素结构专属性性高，结构稍加改变，雄性活性降低，蛋白同化活性增加

C. 雄性激素已可满足临床需要，不需再发明新的雄性激素

D. 同化激素比雄性激素稳定，不易代谢

E. 同化激素的副作用小

4) 未经结构改造直接药用的甾类药物是

- A. 黄体酮
 - B. 甲基睾丸素
 - C. 炔诺酮
 - D. 炔雌醇、
 - E. 氢化泼尼松
-

□ 以下的化合物中，哪一个不是抗雌激素类化合物：

A. 雷洛昔芬

B. 氯米芬

C. 米非司酮

D. 他莫昔芬

E. 4-羟基他莫昔芬

胰岛素主要用于治疗

A. 高血钙症

B. 骨质疏松症

C. 糖尿病

D. 高血压

E. 不孕症

睾丸素在17 α 位增加一个甲基，其设计的主要考虑是 ()

A. 可以口服

B. 雄激素作用增加

C. 雄激素作用降低

D. 增加脂溶性，有利吸收

二、配比选择题

- A. 泼尼松 B. 炔雌醇 C. 苯丙酸诺龙
- D. 甲羟孕酮 E. 甲睾酮

1. 雄激素类药物 E
2. 同化激素 C
3. 雌激素类药物 B
4. 孕激素类药物 D
5. 皮质激素类药物 A
-

A. 甲睾酮 B. 苯丙酸诺龙 C. 甲地孕酮

D. 雌二醇 E. 黄体酮

1. 3-位有羟基的甾体激素 D
2. 临床上注射用的孕激素 E
3. 临床上用于治疗男性缺乏雄激素病的甾体激素 A
4. 用于恶性肿瘤手术前后，骨折后愈合 B
5. 与雌激素配伍用作避孕药的孕激素 C
-

三、比较选择题

- A. 炔雌醇 B. 己烯雌酚
- C. 两者都是 D. 两者都不是



1. 具有甾体结构 A

- 2. 与孕激素类药物配伍可作避孕药 C

3. 遇硝酸银产生白色沉淀 A

- 4. 是天然存在的激素 A
-

多项选择题

属于肾上腺皮质激素的药物有

A. 醋酸甲地孕酮

B. 醋酸可的松

C. 醋酸地塞米松

D. 己烯雌酚

E. 醋酸泼尼松龙

B C E

□ 甾体药物按其结构特点可分为哪几类

A. 肾上腺皮质激素类

B. 孕甾烷类

C. 雌甾烷类

D. 雄甾烷类

E. 性激素类

□ B C D

□ 下面哪些药物属于孕甾烷类

A. 甲睾酮 B. 可的松

C. 睾酮 D. 雌二醇

E. 黄体酮

B E
