

## 2023 孕激素的类别的临床应用及进展（全文）

孕激素是由卵巢的黄体细胞分泌的女性激素，以孕酮(黄体酮)为主，在肝脏中灭活成孕二醇后与葡萄糖醛酸结合经尿排出体外。临床应用的孕激素制剂，按其来源和结构可分为天然孕激素和人工合成孕激素两类。黄体酮是指天然激素或微粉化的，而孕激素则是包括黄体酮和合成孕激素的总称<sup>[1]</sup>。

孕激素制剂应用广泛，常用于人工月经周期、功能性子宫出血、子宫内膜异位症、痛经、子宫内膜增生过长或腺癌、避孕、先兆流产和习惯性流产、乳腺癌的治疗等。

### 一、孕激素的历史

孕激素的近代史始于 17 世纪中期：1672 年发表的《女性生殖系统的研究》一书，医生兼解剖学家雷尼埃·德·格拉夫观察到奶牛卵巢黄体 ( corpora lutea CL) 的数量与其妊娠率及胎儿数有关，在怀孕期间摘除卵巢则会导致流产<sup>[2]</sup>。

1898 年，路易斯-奥古斯特·普伦特和古斯塔夫提出了黄体可促进孕囊在子宫内种植过程并支持早期胚胎发育的观点<sup>[3]</sup>。

1905年，英国生理学家欧内斯特·斯塔林在一次演讲中提出了“荷尔蒙 (hormone)”一词，指性腺产生的化学分子可由血液运送到靶器官发挥作用<sup>[4]</sup>。后来，乔治·科纳和威拉德·艾伦提出了用“黄体酮 (progestin)”一词来描述由黄体产生的具有“促进妊娠”活性的分子，注意，此处的 progestin 指的是天然黄体酮。

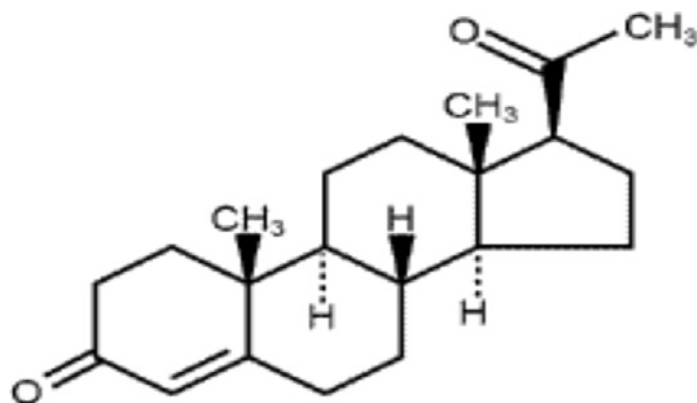
黄体酮发现的历史非常有趣。威拉德·艾伦 (1904-1993) 是一名美国妇科医生。他对有机化学非常感兴趣，这对他的医学研究很有帮助，也奠定了他在医学史上的地位。艾伦在罗彻斯特大学学医，为了养活自己，他在解剖学教授乔治的胚胎实验室做助手。乔治·科纳 (1889-1981)，是美国的内科医生和胚胎学家。他们的第一篇论文描述了黄体提取物可对未成熟家兔的子宫产生影响，原本定于1928年初夏发表。然而在发表之前，严谨的乔治教授决定从头到尾再亲自完成一次实验。结果却令人沮丧，他的黄体提取物对未成熟家兔的子宫无效。乔治教授驱车去了远在18英里外的大学找艾伦商讨实验结果，他们最终一致同意暂不发表论文，要找出实验失败的原因。几个月后，他们终于发现实验失败的原因是科纳教授选择了比第一次实验幼小得多的家兔。当他们从成熟家兔的黄体提取化合物时，其作用就明显加强了。1928年12月，论文终于得以发表，简介如下：“实验说明，从黄体中提取出液体，除去磷脂后注射到去除卵巢的成年雌兔体内时，能引起其子宫内膜发生与去除卵巢之前的相同特征变化。卵巢中存在黄体，含有大量雌二醇的卵泡液及人胎盘提

取物均无此类作用。可见，黄体的提取物含有一种特殊的激素，这种激素可使子宫做好接受胚胎的准备”<sup>[7]</sup>。

1930年，他们决定将这种激素命名为“黄体酮”。艾伦在他的论文《我与黄体酮的生活》中写道，他分离出纯净黄体酮的那一天是他生命中一个独特而重要的日子。“1933年5月是一个辉煌的月份。5月5日，我获得了黄体激素的晶体。5月18日，我的女儿露西出生了。我的朋友们给了我双重的祝贺，我站在了世界之巅……”<sup>[8]</sup>。

在哺乳动物体内，卵巢组织将含环戊烷多氢菲母核结构的胆固醇氧化合成为21碳的孕烯醇酮，孕烯醇酮第3位羟基置换为酮基，第5、6位双键移向4、5位成为黄体酮（图3）。1934年，多名学者陆续获得纯化的黄体酮晶体。几经易名之后，1935年，在伦敦举行的第二届性激素标准化国际会议上(英国)，专家们最终选择了“孕酮（即孕激素甾体酮）”这个名字。

最初，天然孕酮在黄体中含量极低，纯结晶形式的黄体酮生产非常困难，价格昂贵，每克高达1000美元左右<sup>[9]</sup>。后来，马克和他的两个伙伴优化了提取程序，利用薯蓣（图4）获得了大量的孕酮，价格降为10美元/克，再到5美元/克<sup>[10]</sup>。



1951年，Syntex公司<sup>[25]</sup>使用孕酮开发出第一种口服避孕药。实验室和临床研究逐渐提高了大家对孕激素(P4)的认识，这也对后来的生殖医学做出了贡献。值得一提的人物是美国医生，乔治安娜·西格·琼斯(1912-2005)，1949年任约翰霍普金斯大学生殖生理学实验室主任，她第一次提出**黄体功能不足可导致子宫内膜准备和支持不足，从而引起不孕不育和流产**；她也是使用孕酮治疗有流产史的妇女的第一人。

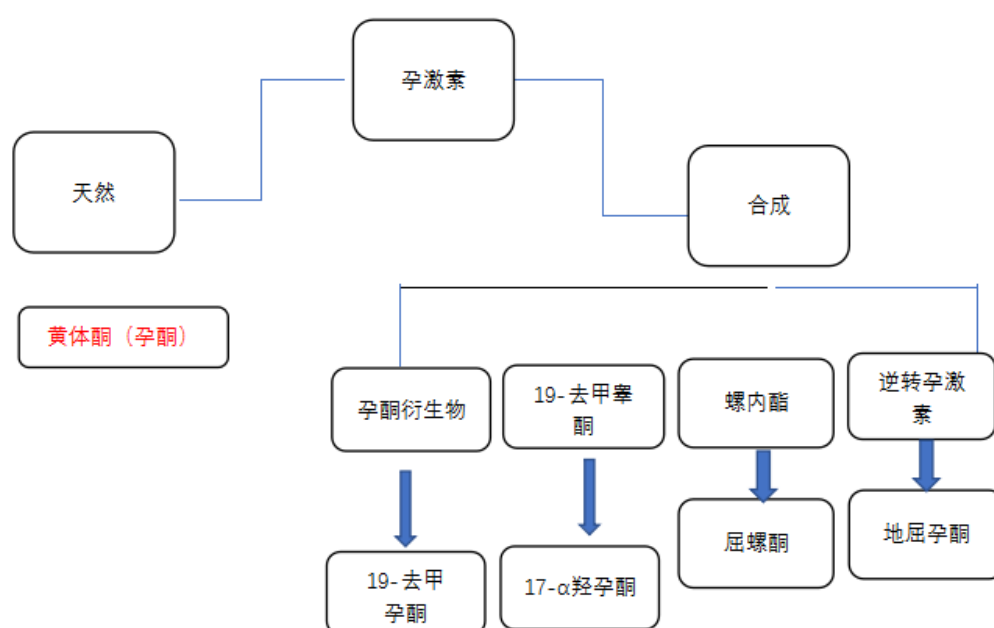
### **黄体酮微粒化：“一个革命性的过程”。**

口服天然孕激素（即黄体酮）因为吸收差，肝脏代谢快而多年未被常规使用。天然孕酮相对较低的生物利用度促进了多种合成孕酮衍生物的发展。这些化合物大多是孕酮的C-17衍生物(例如，醋酸甲羟孕酮-MPA)或C-19去甲睾酮衍生物(如去甲孕酮)。然而，这些合成化合物并不能精确地复制天然孕酮的生物活性，如抗雄激素、抗盐皮质激素作用及神经保护，再生和镇静作用等。

20世纪70年代末80年代初，微粒化黄体酮及悬浮油剂胶囊的出现使口服吸收效率提高了几倍<sup>[11-15]</sup>。微粒化油剂是指将黄体酮晶体添加到长链脂肪酸中，使黄体酮颗粒缩小至小于10 $\mu$ m，从而增加了药物在胃运输过程中的有效表面积，增强黄体酮的水溶率和肠吸收。从1999年至今，口服微粒化黄体酮（oral micronized

progesterone OMP)已在 80 多个国家销售。大量有关 OMP 临床药代动力学的研究表明,口服 100mg 黄体酮可迅速提高体内孕酮水平并可维持大约 12 小时<sup>[16]</sup>。20 世纪 90 年代初,阴道微粒黄体酮软胶囊,凝胶及阴道栓也开始逐渐应用。

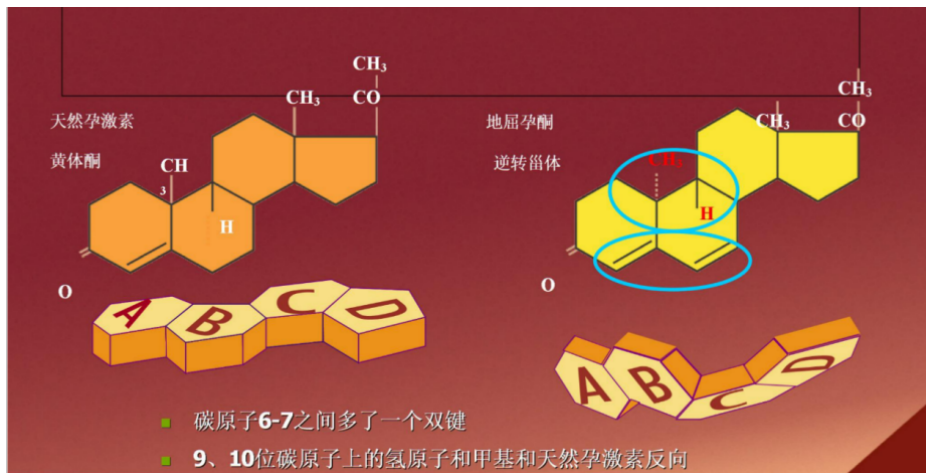
## 二、孕激素的分类



### ① 逆转孕激素—地屈孕酮 (DYG)

英文名称：Dydrogesterone

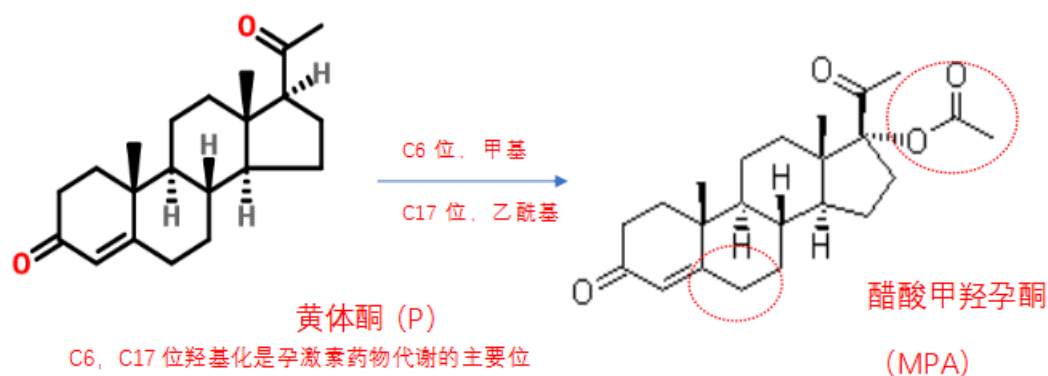
DYG 以麦角固醇作为原料,在强紫外光作用下,发生反式异构,然后在化学剂的作用下,C6 和 C7 上的 H 去掉,引入一个额外的双键,又称为去氢孕酮 (Dydrogeserone)。其活性比孕酮高 1.5 倍,口服低剂量即生效,且无雌激素,雄激素,肾上腺皮质激素作用;不产热,且对脂代谢无影响,安全性和耐受性更加<sup>[19]</sup>。



目前，在国内上市的地屈孕酮有关制剂只有两种，为进口药品，即：荷兰 Solvay Pharmaceuticals B.V 公司生产的达芙通和芬吗通。

地屈孕酮于 1961 年全球上市，是目前功能和结构最接近天然黄体酮的口服孕激素类药物，属于逆转孕酮，与体内孕激素受体有极强的亲和力，故而不易出现天然孕激素头晕、嗜睡等不良反应，在子宫内膜异位症、月经周期紊乱、痛经、功能失调性子宫出血、习惯性流产等黄体酮不足导致的疾病的治疗中均取得较理想的效果。目前，已在 60 多个国家注册，全球 150 多个国家有销售。

## ② 孕酮样衍生物-醋酸甲羟孕酮 (MPA) (17 $\alpha$ -羟孕酮)



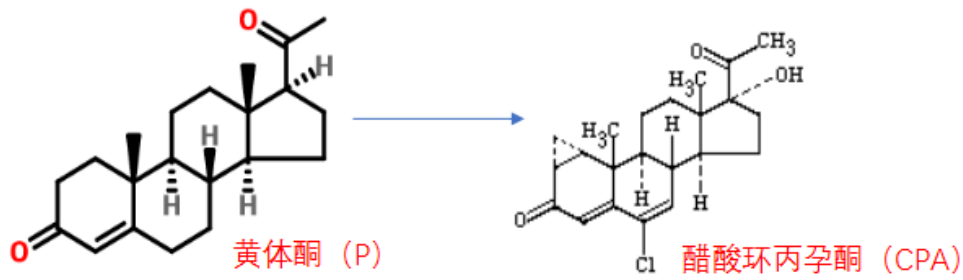
**英文名称：Medroxyprogesterone 17-acetate，分子式：C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>**

MPA 是在黄体酮基础上进行了 6 位甲基取代和 17 位乙酰氧基取代；延缓了药物代谢，半衰期延长， $t_{1/2}$  为 30-60 小时；增强了脂溶性，提高了药物活性。增加了糖皮质激素活性，同时具有微弱的雄激素活性。

主要用于痛经、功能性闭经、功能性子宫出血、先兆流产或习惯性流产、子宫内膜异位症、治疗晚期乳腺癌、子宫内膜腺癌及肾癌等。大剂量可用作长效避孕针，但围绝经期可出现骨密度降低，需进行风险评估<sup>[17-18]</sup>。

### ③ 孕酮样衍生物-醋酸环丙孕酮 (CPA) (17 $\alpha$ 羟孕酮)





## 英文名称：Cyproterone Acetate

CPA 在黄体酮基础上做了五处修饰：由于 C6 位羟基化是黄体酮失活的主要途径，于是 C6 位引入双键及氯原子，均可阻止其代谢，提高孕激素活性， $t_{1/2}$  为 38 小时。在  $17\alpha$  位引入 OH，则活性降低，再将 OH 乙酰化则活性强而持久；同时将 19-CH<sub>3</sub> 去掉，降低雄激素活性。C1，C2 位引入环丙基，增加抗雄激素活性<sup>[19]</sup>。

## 两类药物：

醋酸环丙孕酮片：单独应用用于降低男性性欲，女性重度的雄性化，前列腺癌症的保守性治疗。

炔雌醇环丙孕酮片即达英-35，含 35ug 炔雌醇，2mg 环丙孕酮。

用于口服避孕，也可用于治疗妇女雄激素依赖性疾病，例如痤疮，特别是明显的类型，和伴有皮脂溢，炎症或形成结节的痤疮（丘疹脓泡性痤疮、结节囊肿性痤疮）、妇女雄激素性脱发、轻型多毛症、以及多囊卵巢综合征患者的高雄性激素表现。

戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片即克龄蒙。

2mg 戊酸雌二醇；1mg 环丙孕酮。

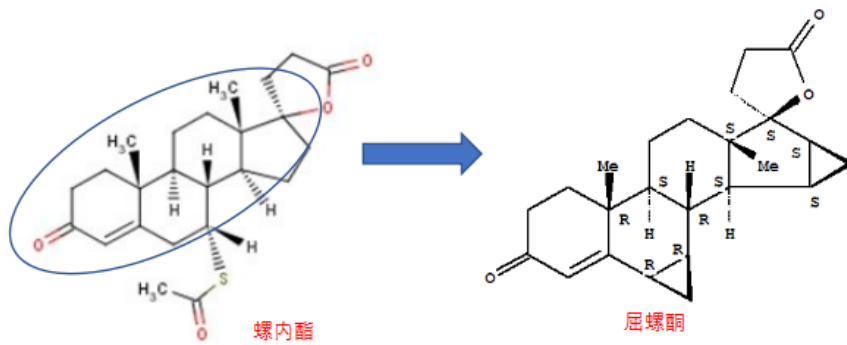
应用于围绝经期或者绝经期出现的相应临床症状，比如潮热、多汗、失眠、多梦、情绪变化。

预防原发或继发性雄激素缺乏所致的骨质丢失。

### **CPA 抗雄激素作用机制：**

1. 抑制黄体生成素的释放，从而抑制卵巢分泌雄激素。
2. 直接竞争抑制肾上腺与雄激素的相互作用。
3. 抑制  $5\alpha$ -还原酶，阻断靶细胞中雄激素效应的下游启动。

### **④ 抗醛固酮螺内酯衍生物-屈螺酮**



## 英文名称：Drospirone

是唯一的治疗剂量内具有抗盐皮质激素和抗雄激素特性的孕激素。

屈螺酮与天然孕酮相似，具有孕激素，抗雄激素即抗糖皮质激素活性，无雌激素，雄激素即糖皮质激素活性。抗盐皮质激素活性比螺内酯高 7 倍，可拮抗雌激素诱导的血管紧张素原合成时引起的醛固酮增高，减轻潴留相关的症状，改善经前期紧张综合征，用于月经紊乱和经前综合症的治疗。抗雄激素活性为 CPA 的 30%，可用于治疗高雄激素相关的症状和痤疮等<sup>[20-22]</sup>。

### 临床药物：

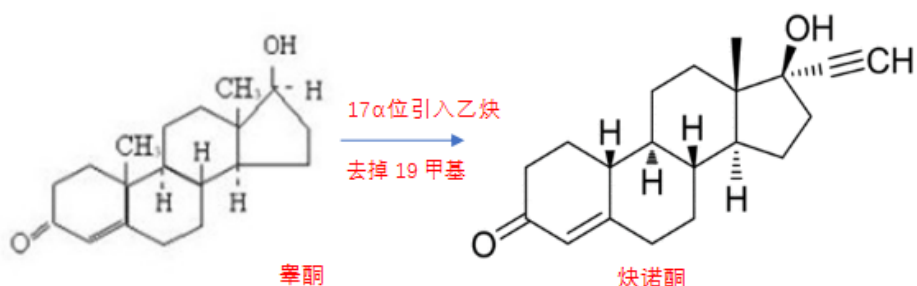
屈螺酮炔雌醇片（Ⅱ）；优思悦（3mg 屈螺酮，20ug 炔雌醇）。

女性口服避孕。中度寻常痤疮，适用于 $\geq 14$ 岁、没有口服避孕药已知禁忌的已初潮女性。只有在患者希望使用口服避孕药作为避孕措施时才能使用本品治疗痤疮。有避孕需求的 AUB-O。

雌二醇屈螺酮片：（安今益：1mg 雌二醇+2mg 屈螺酮）。

用于治疗妇女绝经引起的外阴和阴道萎缩等中至重度血管舒缩症状。

### ⑤ 第一代 19-去甲睾酮孕激素-炔诺酮



英文名：Norethisterone

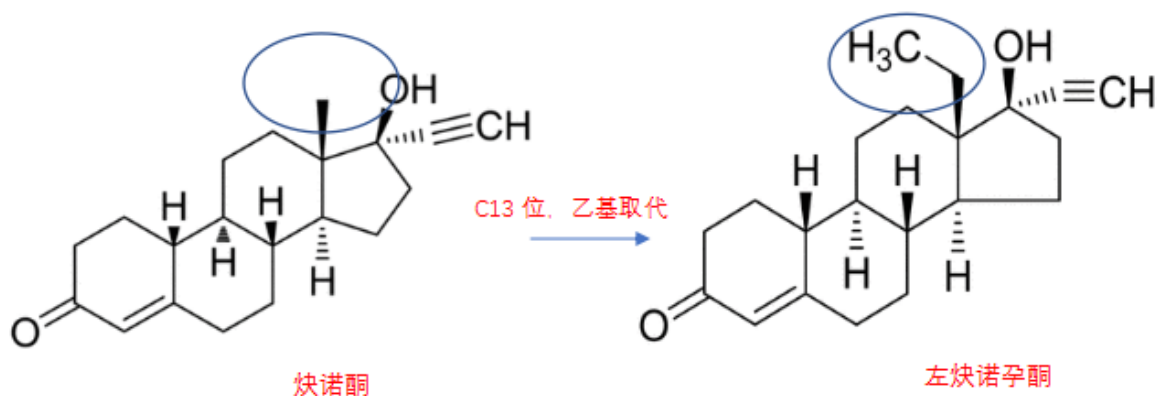
去掉 19 甲基可大大减弱雄激素活性（是睾酮的 1/20），并增加孕激素活性（是黄体酮的 75 倍）。

临床用途：

1. 避孕
2. 治疗 AUB-O
3. 痛经或子宫内膜生长过速
4. 子宫内膜异位症

长期用药需注意检查肝肾功能，尤其注意乳房检查，妊娠期间不宜使用（女胎男性化）<sup>[23]</sup>。

## 第二代 19-去甲睾酮孕激素-左炔诺酮



### 英文名称：Levonorgestrel

左炔诺孕酮的孕激素活性是炔诺酮的 4.5 倍（337.5VS 孕酮），与孕激素受体亲和力较强，抗雌激素效果显著，但可升高血液中游离睾酮水平，引起雄激素样不良反应。

### 临床药物：曼月乐 Mirena

本系统主要成份为左炔诺孕酮。化学名称: D(-)-17a-乙炔基-17b-羟基-18-甲基雌甾-4-烯-3-酮；化学结构式:分子式:C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>。

含左炔诺孕酮 52mg/个(20μg/24h)。适应症为避孕，特发性月经过多，即非器质性病变引起的月经过多，腺肌症，内异症，子宫内膜息肉，子宫肌瘤。

体内溶解速率开始时约为 20 $\mu$ g/24h，5 年后约降为 10 $\mu$ g/24h。左炔诺孕酮在 5 年时间内的平均溶解速率约为 14 $\mu$ g/24h。将外周血浓度降低 1000 倍，降低雄激素样不良反应。

### 第三代 19-去甲睾酮孕激素-去氧孕烯



### 英文名：desogestrel

DSG 是在 d-乙炔诺酮的第 11 位上添加了甲基，孕激素活性剂较前二代孕激素更强，能抑制促性腺激素分泌，无雌激素活性，有较强的抗雄激素活性，有轻微雄激素活性和蛋白同化作用。DGS 可使高密度脂蛋白(HDL)水平升高，低密度脂蛋白(LDL)水平降低，并增加组织对胰岛素的敏感性，对心血管健康有利。DGS 可使服药妇女血中 SHBG 上升，睾丸酮水平下降。多数妇女服药后原有痤疮减轻或消失<sup>[24-26]</sup>。

### 用途：

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/508011105053006113>