



面向 21 世纪课程教材

Textbook Series for 21st Century

全国高等医药院校教材 • 供基础、预防、临床、口腔医学类专业用

药理学

第五版 主编 金有豫



人民卫生出版社



面向 21 世纪课程教材

责任编辑 陶 峰 ● 封面设计 赵京津

ISBN 7-117-03998-1



9 787117 039987 >

定 价 : 35.00 元

面向 21 世纪课程教材
全国高等医药院校教材
供基础、预防、临床、口腔医学类专业用

药 理 学

第 五 版

主 编 金有豫

编 者 (以姓氏笔画为序)

包定元(四川大学华西医学中心)	孙頌三(首都医科大学)
李 智(中国医科大学)	杨世杰(吉林大学白求恩医学部)
林志彬(北京大学医学部)	金有豫(首都医科大学)
周序斌(山东大学医学院)	姚伟星(华中科技大学同济医学院)
姚明辉(复旦大学医学院)	梅其炳(第四军医大学)
颜光美(中山医科大学)	薛春生(重庆医科大学)

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

药理学/金有豫主编.—5版.—北京:
人民卫生出版社,2001
ISBN 7-117-03998-1

I.药… II.金… III.药理学-教材 IV.R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 027905 号

药 理 学
第 五 版

1A3B102

主 编:金有豫

出版发行:人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址:(100078)北京市丰台区方庄芳群园3区3号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

印 刷:三河市潮河印刷厂

经 销:新华书店

开 本:850×1168 1/16 印张:28

字 数:605千字

版 次:1979年9月第1版 2001年10月第5版第38次印刷

印 数:1 332 631--1 392 630

标准书号:ISBN 7-117-03998-1/R·3999

定 价:35.00元

著作权所有,请勿擅自用本书制作各类出版物,违者必究
(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

全国高等医药院校五年制临床医学专业

第五轮教材修订说明

为适应我国高等医学教育改革的发展的需要,经卫生部临床医学专业教材评审委员会审议,卫生部教材办公室决定从1998年开始进行临床医学专业教材第五轮修订。在总结第四轮教材编写质量、使用情况的基础上,提出第五轮修订要面向21世纪,遵循培养目标,适用于本科五年制教学需要;突出教材三基(基础理论、基本知识和基本技能)、五性(思想性、科学性、先进性、启发性和适用性)的特点,注重教材的整体优化及编写的标准化、规范化。同时决定第五轮教材的修订分两批进行,第二批修订是由全国高等医药教材建设研究会和卫生部教材办公室共同组织的。全套教材共50种,第五轮修订40种,新增10种,并有26种是五、七年制共用教材。随着学科发展的需要,教材名称以及必修课与选修课的科目也有所调整。

五年制五轮教材目录

必修课教材

- | | | | |
|------------------|---------|-----------------|---------|
| △1. 《医用高等数学》第三版 | 主编 张选群 | 15. 《病理生理学》第五版 | 主编 金惠铭 |
| △2. 《医学物理学》第五版 | 主编 胡新珉 | 16. 《药理学》第五版 | 主编 金有豫 |
| △3. 《基础化学》第五版 | 主编 魏祖期 | △17. 《医学心理学》第三版 | 主编 姜乾金 |
| | 副主编 祁嘉义 | △18. 《法医学》第三版 | 主编 王保捷 |
| △4. 《有机化学》第五版 | 主编 吕以仙 | 19. 《诊断学》第五版 | 主编 陈文彬 |
| | 副主编 陆阳 | | 副主编 王友赤 |
| △5. 《医学生物学》第五版 | 主编 左伋 | 20. 《医学影像学》第四版 | 主编 吴恩惠 |
| △6. 《系统解剖学》第五版 | 主编 柏树令 | 21. 《内科学》第五版 | 主编 叶任高 |
| 7. 《局部解剖学》第五版 | 主编 彭裕文 | | 副主编 陆再英 |
| 8. 《组织学与胚胎学》第五版 | 主编 邹仲之 | 22. 《外科学》第五版 | 主编 吴在德 |
| △9. 《生物化学》第五版 | 主编 周爱儒 | | 副主编 郑树 |
| | 副主编 查锡良 | 23. 《妇产科学》第五版 | 主编 乐杰 |
| 10. 《生理学》第五版 | 主编 姚泰 | 24. 《儿科学》第五版 | 主编 王慕逖 |
| | 副主编 乔健天 | 25. 《神经病学》第四版 | 主编 王维治 |
| 11. 《医学微生物学》第五版 | 主编 陆德源 | | 副主编 罗祖明 |
| △12. 《人体寄生虫学》第五版 | 主编 詹希美 | 26. 《精神病学》第四版 | 主编 郝伟 |
| △13. 《医学免疫学》第三版 | 主编 陈慰峰 | 27. 《传染病学》第五版 | 主编 彭文伟 |
| 14. 《病理学》第五版 | 主编 杨光华 | 28. 《眼科学》第五版 | 主编 惠延年 |

- | | | | |
|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 29. 《耳鼻咽喉科学》第五版 | 主编 田勇泉
副主编 孙爱华 | 34. 《卫生学》第五版 | 主编 仲来福
副主编 刘移民 |
| △30. 《口腔科学》第五版 | 主编 张志愿 | 35. 《预防医学》第三版 | 主编 叶莘莘 |
| △31. 《皮肤性病学》第五版 | 主编 张学军 | △36. 《中医学》第五版 | 主编 郑守曾 |
| △32. 《核医学》第五版 | 主编 李少林
副主编 张永学 | △37. 《计算机应用基础》第二版 | 主编 邹赛德
副主编 杨长兴 |
| 33. 《流行病学》第五版 | 主编 王建华 | △38. 《体育》第二版 | 主编 裴海泓 |

选修课教材

- | | | | |
|----------------|--------|----------------|--------|
| △39. 《细胞生物学》 | 主编 凌谔萍 | 45. 《临床流行病学》 | 主编 王家良 |
| △40. 《医学分子生物学》 | 主编 冯作化 | △46. 《康复医学》第二版 | 主编 南登崑 |
| △41. 《医学遗传学》 | 主编 陈竺 | △47. 《医学文献检索》 | 主编 方平 |
| 42. 《临床药理学》第二版 | 主编 徐叔云 | △48. 《卫生法》 | 主编 赵同刚 |
| 43. 《医学统计学》第三版 | 主编 马斌荣 | △49. 《医学导论》 | 主编 文历阳 |
| △44. 《医学伦理学》 | 主编 丘祥兴 | △50. 《全科医学概论》 | 主编 杨秉辉 |

注：画△者为五、七年制共用教材

全国高等医药院校临床医学专业 第四届教材评审委员会

主任委员 裘法祖

副主任委员 杨光华

委员

(以姓氏笔画为序)

方 圻 (特邀)	卢永德	乐 杰	许积德
朱元珏	朱学骏	乔健天	吴恩惠
陈文彬	陆美芳	武忠弼 (特邀)	郑 树
周 申	周东海	金有豫	金惠铭
南 潮	钟世镇	谈一飞	彭文伟
董永绥			

第五版前言

《药理学》教材第五版是按照卫生部临床医学专业教材评审委员会第五轮规划教材修订工作的原则和意见对《药理学》第四版进行修订的新版本。

首先,我们扩大了参加编写的院校和组织了一些在教学第一线、具有丰富教学经验的、较年轻的教师参加编写工作。

在编写过程中,我们继续遵循国家教育部提出的教材必须具备“思想性、科学性、先进性、启发性和适用性”的指导原则和努力贯彻卫生部提出的关于教材的“特定的对象、特定的要求和特定的限制”的指示,继承和发扬《药理学》第四版的优点。

近年来,我国在医疗卫生工作和药品管理工作方面进行了较大的改革,如基本药物政策、城镇职工基本医疗保险制度和处方药及非处方药管理办法等的建立,我们对此均进行了相应的调查,使药理学教材的内容与之相适应。

分子生物学研究的迅速发展促进了对药理学作用机制的阐明,我们在这方面也力图将已经成熟的资料反映于《药理学》第五版。

在编写时,除了参考国内各医药院校协编的药理学教材,吸取他们的优点以外,还参考了国内外药理学参考书,如:Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, 9th edition, 1996; Page et al: Integrated Pharmacology, 1997; Rang and Dale: Pharmacology, 4th edition, 1999; 杨藻宸:药理学和药物治疗学, 2000。

在编写前,卫生部科教司和教材办公室在全国医药院校进行了广泛的调查,获得了广大师生对于《药理学》第四版的意见;在编写前后,恰逢中国药理学会科普和教学专业委员会举行全国药理学教学学术会议,与会者对《药理学》第四版提出了非常宝贵的意见和建议;这些意见和建议对于编写《药理学》第五版帮助很大。在此,我们表示感谢。

在编写人中,原参编《药理学》第四版的老教授们,积极热情地帮助《药理学》第五版的新编者;《药理学》第四版的主编江明性、杨藻宸教授打下的良好基础,也为《药理学》第五版的编写创造了条件。在此,对于这些老教授们,表示崇高的敬意和衷心的感谢。

限于我们的认识和能力,修订后的本书还会有不足之处,在此,恳切希望读者继续给予批评和指正。

金有豫

2001年3月

目 录

第一章 药理学总论—绪言	(1)
一、药理学的性质与任务	(1)
二、药物与药理学的发展史	(1)
三、新药开发与研究	(2)
第二章 药物效应动力学	(4)
第一节 药物的基本作用	(4)
一、药物作用与药理效应	(4)
二、治疗效果	(4)
三、不良反应	(5)
第二节 药物剂量与效应关系	(5)
第三节 药物的作用机制	(8)
第四节 药物与受体	(8)
一、受体研究的由来	(8)
二、受体的概念和特性	(9)
三、受体与药物的相互作用	(9)
四、作用于受体的药物分类	(10)
五、受体类型	(12)
六、第二信使	(14)
七、受体的调节	(15)
第三章 药物代谢动力学	(17)
第一节 药物的转运	(17)
第二节 药物的体内过程	(18)
一、吸收	(18)
二、分布	(19)
三、生物转化	(20)
四、排泄	(22)
第三节 体内药量变化的时间过程	(23)
第四节 药物消除动力学	(24)
一、一级消除动力学	(25)
二、零级消除动力学	(27)
三、连续恒速给药	(28)

四、房室模型	(29)
第四章 影响药物效应的因素及合理用药原则	(31)
第一节 药物方面的因素	(31)
一、药物剂型	(31)
二、联合用药及药物相互作用	(31)
第二节 机体方面的因素	(32)
一、年龄	(32)
二、性别	(33)
三、遗传异常	(33)
四、病理情况	(34)
五、心理因素	(34)
六、机体对药物反应的变化	(34)
第三节 合理用药原则	(35)
第五章 传出神经系统药理概论	(36)
第一节 概述	(36)
第二节 传出神经系统的递质和受体	(38)
一、传出神经系统的递质	(38)
二、传出神经系统的受体	(40)
第三节 传出神经系统的生理功能	(44)
第四节 传出神经系统药物的基本作用及其分类	(46)
一、传出神经系统药物的基本作用	(46)
二、传出神经系统药物的分类	(46)
第六章 胆碱受体激动药	(48)
第一节 M胆碱受体激动药	(48)
一、胆碱酯类	(48)
二、生物碱类	(50)
第二节 N胆碱受体激动药	(52)
第七章 抗胆碱酯酶药和胆碱酯酶复活药	(53)
第一节 胆碱酯酶	(53)
第二节 抗胆碱酯酶药	(54)
一、易逆性抗胆碱酯酶药	(54)
二、难逆性抗胆碱酯酶药——有机磷酸酯类	(57)
第三节 胆碱酯酶复活药	(58)

第八章 胆碱受体阻断药(I)—M 胆碱受体阻断药	(60)
第一节 阿托品和阿托品类生物碱	(60)
第二节 阿托品的合成代用品	(64)
一、合成扩瞳药	(64)
二、合成解痉药	(64)
三、选择性 M 受体亚型阻断药	(65)
第九章 胆碱受体阻滞药(II)—N 胆碱受体阻断药	(67)
第一节 神经节阻滞药	(67)
第二节 骨骼肌松弛药	(67)
一、除极化型肌松药	(67)
二、非除极化型肌松药	(69)
第十章 肾上腺素受体激动药	(71)
第一节 构效关系及分类	(71)
一、构效关系	(71)
二、分类	(72)
第二节 α 受体激动药	(72)
第三节 α、β 受体激动药	(76)
第四节 β 受体激动药	(79)
第十一章 肾上腺素受体阻断药	(82)
第一节 α 肾上腺素受体阻断药	(82)
一、短效类	(83)
二、长效类	(84)
第二节 β 肾上腺素受体阻断药	(85)
一、非选择性 β 受体阻断药	(89)
二、选择性 β_1 受体阻断药	(90)
第三节 α、β 肾上腺素受体阻断药	(90)
第十二章 局部麻醉药	(92)
第十三章 全身麻醉药	(97)
第一节 吸入性麻醉药	(97)
第二节 静脉麻醉药	(100)
第三节 复合麻醉	(100)
第十四章 镇静催眠药	(103)

第一节	苯二氮草类	(103)
第二节	巴比妥类	(106)
第三节	其他镇静催眠药	(107)
第十五章	抗癫痫药和抗惊厥药	(108)
第一节	抗癫痫药	(108)
一、	苯妥英钠	(109)
二、	卡马西平	(110)
三、	苯巴比妥和扑米酮	(110)
四、	乙琥胺	(111)
五、	丙戊酸钠	(111)
六、	苯二氮草类	(111)
七、	加巴喷丁	(112)
八、	拉莫三嗪	(113)
九、	托吡酯	(113)
第二节	抗惊厥药	(113)
第十六章	抗帕金森病药	(115)
第一节	拟多巴胺类药	(116)
第二节	胆碱受体阻断药	(118)
第十七章	抗精神失常药	(120)
第一节	抗精神病药	(120)
一、	吩噻嗪类	(120)
二、	硫杂蒯类	(124)
三、	丁酰苯类	(124)
四、	其他类	(124)
第二节	抗躁狂抑郁症药	(125)
一、	抗抑郁症药	(125)
二、	抗躁狂症药	(127)
第三节	抗焦虑药	(128)
第十八章	镇痛药	(129)
第一节	阿片生物碱类镇痛药	(129)
第二节	人工合成镇痛药	(134)
第三节	其他镇痛药	(138)
第四节	阿片受体拮抗剂——纳洛酮与纳曲酮	(139)
[附]	癌痛的镇痛治疗	(139)

第十九章 中枢兴奋药	(141)
第一节 主要兴奋大脑皮层的药物	(141)
第二节 主要兴奋延脑呼吸中枢的药物	(142)
第二十章 解热镇痛抗炎药	(145)
第一节 水杨酸类	(148)
第二节 苯胺类	(150)
第三节 吡唑酮类	(151)
第四节 其他抗炎有机酸类	(152)
第五节 解热镇痛药的复方配伍	(154)
〔附〕 抗痛风药	(154)
第二十一章 钙拮抗药	(156)
第一节 钙离子和钙通道	(156)
一、钙离子的生理意义	(156)
二、钙通道的类型	(156)
三、钙通道的分子结构	(156)
四、钙拮抗药的分类	(157)
第二节 钙拮抗药的作用与临床应用	(157)
一、药理作用	(157)
二、对钙通道的作用方式	(160)
三、体内过程	(160)
四、不良反应	(161)
五、禁忌证	(161)
六、临床应用	(161)
第三节 常用钙拮抗药	(162)
一、选择性作用于血管的钙拮抗药	(162)
二、减慢心率的钙拮抗药	(164)
三、其他钙拮抗药	(164)
第二十二章 抗心律失常药	(166)
第一节 心律失常的电生理学基础	(166)
一、正常心肌电生理	(166)
二、心律失常发生的电生理学机制	(168)
第二节 抗心律失常药的基本电生理作用及药物分类	(170)
一、抗心律失常药的基本电生理作用	(170)
二、抗心律失常药的分类	(171)

第三节 常用抗心律失常药	(171)
一、I类药——钠通道阻滞药	(171)
二、II类药—— β 肾上腺素受体阻断药	(176)
三、III类药——选择性延长复极的药物	(177)
四、IV类药——钙拮抗药	(178)
五、其他类药	(179)
六、抗心律失常药的致心律失常作用	(180)
第二十三章 治疗充血性心力衰竭的药物	(182)
第一节 CHF的基本病理生理学及治疗药物分类	(182)
一、CHF时心肌的功能和结构变化	(182)
二、CHF时神经内分泌变化	(183)
三、CHF时心肌肾上腺素 β 受体信号转导的变化	(183)
四、治疗CHF药物的分类	(184)
第二节 强心苷类	(184)
第三节 血管紧张素I转化酶抑制药及血管紧张素II受体拮抗药	(189)
一、血管紧张素I转化酶抑制药	(189)
二、血管紧张素II受体(AT ₁)拮抗药	(191)
第四节 利尿药	(191)
第五节 其他治疗CHF药	(191)
一、 β 受体阻断药	(191)
二、钙拮抗药	(192)
三、非强心苷类正性肌力药	(193)
四、其他治疗CHF的血管扩张药	(194)
第二十四章 抗心绞痛药	(195)
第一节 硝酸酯类及亚硝酸酯类	(196)
第二节 β 肾上腺素受体阻断药	(198)
第三节 钙拮抗药	(199)
第二十五章 抗动脉粥样硬化药	(201)
第一节 调血脂药	(201)
一、HMG-CoA还原酶抑制药	(202)
二、胆汁酸结合树脂	(203)
三、烟酸	(204)
四、苯氧酸类	(204)
第二节 抗氧化剂	(205)
第三节 多烯脂肪酸类	(206)

第四节	保护动脉内皮药	(206)
第二十六章	抗高血压药	(208)
第一节	抗高血压药物的分类	(208)
第二节	常用抗高血压药	(209)
一、	利尿药	(209)
二、	血管紧张素 I 转化酶抑制药及血管紧张素 II 受体(AT ₁)阻断药	(209)
三、	β 受体阻断药	(213)
四、	钙拮抗药	(213)
第三节	其他类降压药	(214)
一、	交感神经抑制药	(214)
二、	扩张血管药	(217)
第四节	抗高血压药物的应用原则	(220)
第二十七章	利尿药及脱水药	(222)
第一节	利尿药	(222)
一、	利尿药作用的生理学基础	(222)
二、	常用的利尿药	(225)
三、	利尿药的临床应用	(230)
第二节	脱水药	(231)
第二十八章	作用于血液及造血器官的药物	(234)
第一节	抗凝血药	(234)
第二节	抗血小板药	(237)
第三节	纤维蛋白溶解药	(239)
第四节	促凝血药	(240)
第五节	抗贫血药	(241)
第六节	造血生长因子	(244)
第七节	血容量扩充剂	(246)
第二十九章	组胺受体阻断药	(249)
第一节	H ₁ 受体阻断药	(249)
第二节	H ₂ 受体阻断药	(251)
第三十章	作用于呼吸系统的药物	(253)
第一节	平喘药	(253)
一、	肾上腺素受体激动药	(253)
二、	茶碱	(254)

三、M 胆碱受体阻断药	(255)
四、肾上腺皮质激素	(255)
五、肥大细胞膜稳定药	(255)
六、其他平喘药	(256)
第二节 镇咳药	(256)
第三节 祛痰药	(257)
第三十一章 作用于消化系统的药物	(259)
第一节 抗消化性溃疡药	(259)
一、中和胃酸及抑制胃酸分泌药	(259)
二、粘膜保护药	(261)
三、抗幽门螺杆菌药	(262)
第二节 助消化药	(262)
第三节 止吐药	(263)
第四节 泻药	(264)
一、容积性泻药	(264)
二、接触性泻药	(265)
三、滑润性泻药	(265)
第五节 止泻药	(266)
第六节 利胆药	(266)
第三十二章 子宫平滑肌兴奋药和抑制药	(268)
第一节 子宫平滑肌兴奋药	(268)
第二节 子宫平滑肌抑制药	(273)
第三十三章 性激素类药及避孕药	(274)
第一节 雌激素类药及雌激素拮抗药	(275)
一、雌激素类药	(275)
二、雌激素拮抗药	(277)
第二节 孕激素类药	(277)
第三节 雄激素类药和同化激素类药	(279)
一、雄激素类药	(279)
二、同化激素类药	(280)
第四节 避孕药	(281)
一、主要抑制排卵的避孕药	(281)
二、抗着床避孕药	(283)
三、男性避孕药	(283)

第三十四章 肾上腺皮质激素类药物	(285)
第一节 糖皮质激素	(285)
第二节 促皮质素及皮质激素抑制药	(292)
一、促皮质素.....	(292)
二、皮质激素抑制药.....	(292)
第三节 盐皮质激素	(293)
第三十五章 甲状腺激素及抗甲状腺药	(295)
第一节 甲状腺激素	(295)
第二节 抗甲状腺药	(297)
一、硫脲类.....	(297)
二、碘及碘化物.....	(298)
三、放射性碘.....	(299)
四、 β 受体拮抗药.....	(299)
第三十六章 胰岛素及口服降血糖药	(301)
第一节 胰岛素	(301)
第二节 口服降血糖药	(303)
一、磺酰脲类.....	(303)
二、双胍类.....	(305)
三、 α -葡萄糖苷酶抑制药.....	(305)
四、胰岛素增敏药.....	(305)
五、其他.....	(305)
第三十七章 抗菌药物概论	(307)
第一节 抗菌药物与化学疗法	(307)
第二节 抗菌药作用机制	(308)
一、抑制细菌细胞壁的合成.....	(308)
二、影响胞浆膜的通透性.....	(308)
三、影响胞浆内生命物质的合成.....	(309)
第三节 细菌对抗菌药物的耐药性	(309)
一、细菌产生灭活抗菌药物的酶.....	(309)
二、细菌体内抗菌药原始靶位结构改变.....	(310)
三、细菌胞浆膜通透性发生改变.....	(310)
四、细菌代谢途径的改变.....	(310)
第四节 抗菌药物的合理应用	(310)
一、严格根据适应证选药.....	(311)
二、防止抗菌药不合理应用.....	(311)

三、抗菌药物的预防性应用	(311)
四、肝、肾功能障碍患者抗菌药物的合理应用	(311)
五、抗菌药物的联合应用	(312)
第三十八章 β-内酰胺类抗生素	(313)
第一节 抗菌机制、作用类型及耐药性	(313)
一、抗菌作用机制	(313)
二、抗菌作用的类型	(314)
三、细菌的耐药性	(316)
第二节 青霉素类抗生素	(316)
一、天然青霉素	(316)
二、半合成青霉素	(318)
第三节 头孢菌素类抗生素	(321)
第四节 非典型 β-内酰胺类抗生素	(324)
第三十九章 大环内酯类、林可霉素类及多肽类抗生素	(329)
第一节 大环内酯类抗生素	(329)
第二节 林可霉素类抗生素	(332)
第三节 多肽类抗生素	(333)
第四十章 氨基苷类抗生素	(336)
第一节 氨基苷类抗生素的共性	(336)
第二节 各种氨基苷类抗生素的药理特点及应用	(339)
第四十一章 四环素类及氯霉素类抗生素	(344)
第一节 四环素类抗生素	(344)
一、天然四环素类抗生素	(344)
二、半合成四环素类抗生素	(346)
第二节 氯霉素类抗生素	(347)
第四十二章 人工合成抗菌药	(350)
第一节 喹诺酮类药物	(350)
一、概述	(350)
二、常用的喹诺酮类药物	(354)
第二节 磺胺类药和甲氧苄啶	(355)
第三节 硝基咪唑类和硝基咪唑类	(357)
第四十三章 抗真菌药及抗病毒药	(359)

第一节 抗真菌药	(359)
一、抗生素类	(359)
二、唑类	(360)
三、其他类	(361)
第二节 抗病毒药	(361)
第四十四章 抗结核病药及抗麻风病药	(365)
第一节 抗结核病药	(365)
一、各类抗结核病药	(365)
二、抗结核病药的应用原则	(368)
第二节 抗麻风病药	(368)
第四十五章 抗疟药	(371)
第一节 概述	(371)
一、疟原虫的生活史和抗疟药的作用环节	(371)
二、疟原虫的耐药性	(372)
第二节 常用抗疟药	(372)
一、主要用于控制症状的抗疟药	(372)
二、主要用于控制复发和传播的药物	(375)
三、主要用于病因性预防的抗疟药	(376)
第四十六章 抗阿米巴病药及抗滴虫病药	(378)
第一节 抗阿米巴病药	(378)
第二节 抗滴虫病药	(380)
第四十七章 抗血吸虫病药和抗丝虫病药	(381)
第一节 抗血吸虫病药	(381)
第二节 抗丝虫病药	(382)
第四十八章 抗肠蠕虫药	(384)
第四十九章 抗恶性肿瘤药	(388)
第一节 抗肿瘤药物的作用机制及其分类	(389)
第二节 细胞增殖周期动力学	(389)
第三节 常用的抗肿瘤药	(391)
一、干扰核酸生物合成的药物	(391)
二、破坏 DNA 结构和功能的药物	(393)
三、嵌入 DNA 干扰转录 RNA 的药物	(397)

四、干扰蛋白质合成的药物·····	(397)
五、激素类·····	(399)
第四节 抗肿瘤药的应用原则·····	(399)
第五十章 影响免疫功能的药物·····	(402)
第一节 免疫抑制药·····	(403)
第二节 免疫增强药·····	(405)
附录 某些药物代谢动力学数据·····	(408)
中文药名(汉语拼音)索引·····	(414)
英文药名索引·····	(422)

第一章 药理学总论—绪言

一、药理学的性质与任务

药理学(pharmacology)是研究药物的学科之一,是一门为临床合理用药防治疾病提供基本理论的医学基础学科。药物(drug)是指用以防治及诊断疾病的物质,在理论上说,凡能影响机体器官生理功能及(或)细胞代谢活动的化学物质都属于药物范畴。药理学一方面研究药物对机体的作用及作用原理;另一方面研究药物在体内的过程,即机体如何对药物进行处理,前者称为药物效应动力学(pharmacodynamics),简称药效学;后者称为药物代谢动力学(pharmacokinetics)简称药动学。药理学是以生理学、生物化学、病理学等为基础,为指导临床各科合理用药提供理论基础的桥梁学科,属基础医学范畴,与主要研究药物本身的药学科学,如生物药学、药物化学、药剂学、制药学等学科有明显的区别。药理学的学科任务是要为阐明药物作用机制、提高药物疗效、研究开发新药、发现药物新用途并为探索细胞生理、生化及病理过程提供实验资料。药理学的方法是实验性的,即在严格控制的条件下,在整体、器官、组织、细胞和分子水平,观察药物的作用及其作用原理。而临床药理学是以临床病人为研究对象研究药物的药效学、药动学和药物的不良反应,并对药物的疗效和安全性进行评价,以确保合理用药。医学生学习药理学的主要目的是要理解药物有什么作用、作用原理及如何充分发挥其临床疗效,减少其不良反应。

二、药物与药理学的发展史

古代人们为了生存从生活经验中得知某些天然物质可以治疗疾病与伤痛,其中有不少流传至今,例如饮酒止痛、大黄导泻、楝实祛虫、柳皮退热等。但更多的是将民间医药实践经验的累积和流传集成本草,这在我国及埃及、希腊、印度等均有记载,例如在公元一世纪前后我国的《神农本草经》及埃及的《埃伯斯医药籍》(Ebers' Papyrus)等。明朝李时珍的《本草纲目》(1596)在药物发展史上有巨大贡献,是我国传统医学的经典著作,全书共52卷,约190万字,收载药物1892种,插图1160帧,药方11000余条,是现今研究中药的必读书籍,在国际上有七种文字译本流传。在18世纪,生理学和化学的发展为药理学的发展奠定了科学的基础。意大利生理学家F. Fontana(1720~1805)通过动物实验对千余种药物进行了毒性测试,得出了天然药物都有其活性成分,选择作用于机体某个部位而引起典型反应的客观结论。这一结论以后为德国化学家F. W. Sertürner(1783~1841)所证实,他首先从罂粟中分离提纯吗啡,并在狗身上证明其镇痛作用。18世纪后期,有机化学的发展为药理学提供了物质基础,从植物药中不断提纯其活性成分,得到纯度较高的药物,如依米丁、奎宁、土的宁、可卡因等。以后又开始了人工合成新药,如德国微生物学家P. Ehrlich从近千种有机砷化合物中筛选出治疗梅

毒有效的新药凡纳明(914)。药理学作为独立的学科应从德国 R. Buchheim(1820 ~ 1879)算起,他建立了第一个药理实验室,写出第一本药理学教科书,也是世界上第一位药理学教授。其学生 O. Schmiedeberg(1838 ~ 1921)继续发展了实验药理学,开始研究药物的作用部位,被称为器官药理学。受体原是英国生理学家 J. N. Langley(1852 ~ 1925)提出的药物作用学说,现已被证实它是许多特异性药物作用的靶。此后药理学得到飞跃发展,20 世纪中叶,出现了许多前所未有的药理新领域及新药,如抗生素、抗癌药、抗精神病药、抗高血压药、抗组胺药、抗肾上腺素药等。药理学已由过去的只与生理学有联系的单一学科发展成为与生物化学、生物物理学、免疫学、遗传学和分子生物学等诸多学科密切联系的综合学科,并随之出现了许多新的分支如生化药理学、细胞分子药理学、免疫药理学、遗传药理学等。而临床药理学特别是药动学的发展使临床用药从单凭经验发展为科学计算,并促进了生物药学(biopharmaceutics)的发展。药效学方面特别是药理作用原理的研究也逐渐向微观世界深入,阐明了许多药物作用的分子机制,反过来也促进了分子生物学的发展。展望今后,药理学将针对疾病的根本原因,发展病因特异性药物治疗和基因治疗,后者是现代分子生物学技术在临床治疗学领域的一个重要进展,虽仍停留在临床试验阶段,但已显示出广阔的前景。

三、新药开发与研究

新药开发是一个非常严格而复杂的过程,各药虽然不尽相同,药理研究却是必不可少的重要步骤。临床有效的药物都具有相应的药理效应,但具有肯定药理效应的药物却不一定都是临床有效的药物。例如抗高血压药都能降低血压,但能降低血压的药并不都是抗高血压药,更不一定是能减少并发症、延长寿命的好药。因此新药开发研究必须有一个逐步选择与淘汰的过程。为了确保药物对病人的疗效和安全,新药开发不仅需要可靠的科学实验结果,各国政府还对新药生产上市的审批与管理制定了法规,对人民健康及工商业经济权益予以法律保障。

新药来源包括天然产物、半合成及全合成化学物质。过去选药主要方法是依靠实践经验,现在可以根据有效药物的植物分类学找寻近亲品种进行药理筛选。近年来对于机体内在抗病物质(蛋白成分)利用 DNA 基因重组技术,即将 DNA 的特异基因区段分离并植入能够迅速生长的细菌或酵母细胞,以获得疗效更好,毒性更小或应用更方便的药物。

新药研究过程大致可分三步,即临床前研究、临床研究和售后调研。临床前研究除药学研究如工艺路线、理化性质、质量控制标准、稳定性等之外,也包括用动物进行的系统药理研究及急、慢性毒性观察。对于具有选择性药理效应的药物,在进行临床试验前还需要测定该药物在动物体内的药动学。临床前研究是要弄清新药的作用谱及可能发生的毒性反应。在经过药物管理部门的初步审批后才能进行临床试验。目的在于保证用药安全。

新药的临床试验可分为 I、II、III、IV 期。I 期临床试验是初步的临床药理学及人体安全性评价试验,在 20 ~ 30 例正常成年志愿受试者身上观察人体对新药的耐受程度和药动学,为制定给药方案提供依据。II 期临床试验为随机双盲法对照临床试验,观察

病例不少于 100 对,主要是对新药的有效性 & 安全性作出初步评价,并推荐临床给药剂量。Ⅲ期临床试验是扩大的多中心临床试验,应按随机对照原则,进一步评价新药的有效性、安全性,一般不应少于 300 例。新药在通过Ⅲ期临床试验后,方被批准生产、上市。而Ⅳ期临床试验是指新药上市后的监测,也叫售后调研 (postmarketing surveillance),在广泛及长期使用的条件下考察疗效和不良反应。

(林志彬)

第二章 药物效应动力学

第一节 药物的基本作用

一、药物作用与药理效应

药物作用(drug action)是指药物对机体细胞间的初始作用,是动因,是分子反应机制,有其特异性(specificity)。药理效应(pharmacological effect)是药物作用的结果,是机体反应的表现。实际上药理效应是机体器官原有功能水平的改变,功能提高称为兴奋(excitation)、亢进(augmentation),功能降低称为抑制(inhibition)、麻痹(paralysis)。过度兴奋转入衰竭(failure),是另外一种性质的抑制。

多数药物是通过化学反应而产生药理效应的,故药物作用的特异性取决于化学反应的专一性,而后者又取决于药物的化学结构。这就是构效关系(Structure-activity relationship),也是药物作用特异性的物质基础。

药物的作用还有其选择性(selectivity),有些药物可影响机体的多种功能,有些药物只影响少数或某种功能,前者选择性低,后者选择性高。药物作用特异性强并不一定引起选择性高的药理效应,二者不一定平行。例如阿托品特异性阻断 M-胆碱受体,但药理效应选择性并不高,对心脏、血管、平滑肌、腺体及中枢神经功能都有影响,而且有的兴奋、有的抑制。作用特异性强及(或)效应选择性高的药物应用时针对性较好。反之,效应广泛的药物副反应较多。但广谱药物在多种病因或诊断未明时也有其方便之处,例如广谱抗生素、广谱抗心律失常药等。

二、治疗效果

治疗效果,也称疗效(therapeutic effect),是指药物作用的结果有利于改变病人的生理、生化功能或病理过程,使患病的机体恢复正常。治疗效果可分为:

(一)对因治疗(etiological treatment) 用药目的在于消除原发致病因子,彻底治愈疾病,称为对因治疗,或称治本,如抗生素消除体内致病菌。

(二)对症治疗(symptomatic treatment) 用药目的在于改善症状,称为对症治疗,或称治标。对症治疗未能根除病因,但在诊断未明或病因未明暂时无法根治的疾病却是必不可少的。在某些重危急症如休克、惊厥、心力衰竭、高热、剧痛时,严重的症状作为二级病因,可使疾病进一步恶化,如高热引起惊厥,此时对症治疗可能比对因治疗更为迫切。

(三)补充治疗(supplementary therapy)也称替代治疗(replacement therapy) 用药的目的在于补充营养物质或内源性活性物质(如激素)的不足。可部分地起到对因治疗

的作用,但应注意解决引起该物质缺乏的病因。

三、不良反应

凡不符合用药目的并为病人带来不适或痛苦的有害反应统称为药物不良反应(adverse reaction)。多数不良反应是药物固有效应,在一般情况下是可以预知的,但不一定是可以避免的。少数较严重的不良反应是较难恢复的,称为药源性疾病(drug induced disease),例如庆大霉素引起神经性耳聋,胍屈嗪引起红斑性狼疮等。

(一)副反应(side reaction) 由于药理效应选择性低,涉及多个效应器官,当某一效应用作治疗目的时,其他效应就成为副反应(通常也称副作用)。例如阿托品用于解除胃肠痉挛时,其引起口干、心悸、便秘等副反应。副反应是在治疗剂量下发生的,是药物本身固有的作用,多较轻微并可以预料到,所以可避免或减轻。

(二)毒性反应(toxic reaction) 毒性反应是指在剂量过大或药物在体内蓄积过多时发生的危害性反应,一般比较严重,但是可以预知也是应该避免发生的不良反应。急性毒性多损害循环、呼吸及神经系统功能,慢性毒性多损害肝、肾、骨髓、内分泌等功能;致癌(carcinogenesis)、致畸胎(teratogenesis)、致突变(mutagenesis)反应也属于慢性毒性范畴。企图增加剂量或延长疗程以达到治疗目的是有限度的,过量用药是十分危险的。

(三)后遗效应(residual effect) 后遗效应是指停药后血药浓度已降至阈浓度以下时残存的药理效应,例如服用巴比妥类催眠药后,次晨出现的乏力、困倦现象;长期应用肾上腺皮质激素停药后肾上腺皮质功能低下,数月内难以恢复。

(四)停药反应(withdrawal reaction) 是指突然停药后原有疾病加剧,又称回跃反应(rebound reaction),例如长期服用可乐定降血压,停药次日血压将激烈回升。

(五)变态反应(allergic reaction) 变态反应是一类免疫反应。非肽类药物作为半抗原与机体蛋白结合为抗原后,经过接触10天左右的敏感化过程而发生的反应,也称过敏反应(hypersensitive reaction)。常见于过敏体质病人。临床表现各药不同,各人也不同。反应性质与药物原有效应无关,用药理性拮抗药解救无效。反应的严重程度差异很大,与剂量也无关,从轻微的皮疹、发热至造血系统抑制,肝肾功能损害、休克等。可能只有一种症状,也可能多种症状同时出现。停药后反应逐渐消失,再用时可能再发。致敏物质可能是药物本身,也可能是其代谢物,亦可能是药剂中的杂质。临床用药前常做皮肤过敏试验,但仍有少数假阳性或假阴性反应。可见这是一类非常复杂的药物反应。

(六)特异质反应(idiosyncrasy) 少数特异体质病人对某些药物反应特别敏感,反应性质也可能与常人不同,但与药物固有药理作用基本一致,反应严重程度与剂量成比例,药理性拮抗药救治可能有效。这种反应不是免疫反应,故不需预先敏化过程。现在知道这是一类先天遗传异常所致的反应,例如对骨骼肌松弛药琥珀胆碱发生的特异质反应是由于先天性血浆胆碱酯酶缺乏所致。

第二节 药物剂量与效应关系

药理效应与剂量在一定范围内成比例,这就是剂量-效应关系(dose-effect relation-

ship)。由于药理效应与血药浓度的关系较为密切,故在药理学研究中更常用浓度-效应关系(concentration-effect relationship)。用效应强弱为纵坐标、药物剂量或浓度为横坐标作图则得量效曲线。

药理效应强弱有的是连续增减的量变,称为量反应(graded response),例如血压的升降、平滑肌舒缩等,可用具体数量或最大反应的百分率表示,则其量效关系呈直角双曲线(rectangular hyperbola);如将药物浓度改用对数值作图则呈典型的对称S型曲线,这就是通常所称量反应的量效曲线(图2-1)。在这一曲线可以看出下列几个特定位点:

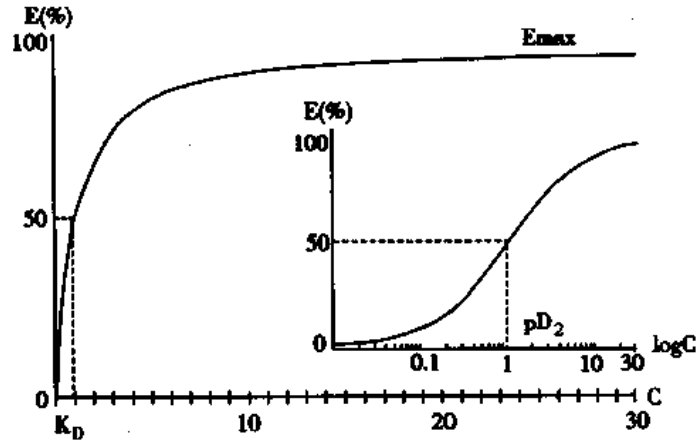


图 2-1 药物作用的量效关系曲线

最小有效浓度(minimum effective concentration),即刚能引起效应的阈浓度(threshold concentration,如果横坐标用剂量表示,将“浓度”改为“剂量”即可,下同);继续增加浓度或剂量而效应量不再继续上升时,称为最大效应,也称效能(maximum efficacy);半最大效应(或半效能)浓度(concentration for 50% of maximum effect, EC_{50})是指能引起 1/2 最大效应的浓度。药物效价强度(potency)是指能引起等效反应(一般采用 50% 效应量)的相对浓度或剂量,其值越小则强度越大。药物的最大效应与效价强度含意完全不同,二者并不平行。例如利尿药以每日排钠量为效应指标进行比较,氢氯噻嗪的效价强度大于呋塞米,而后者的最大效应大于前者(图 2-3)。药物的最大效应值有较大实际意义,不区分最大效应与效价强度只讲某药较另药强若干倍是易被误解的。曲线中段斜率(slope)较陡的提示药效较激烈,较平坦的提示药效较温和。

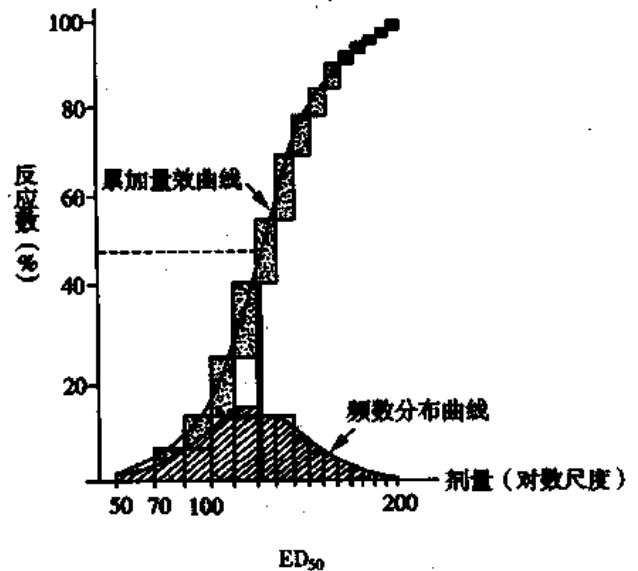


图 2-2 质反应的频数分布曲线和累加量效曲线
 频数分布曲线:100 个人的有限剂量分布情况(常态分布);
 累加量效曲线:频数分布曲线中每个长方形的累加曲线

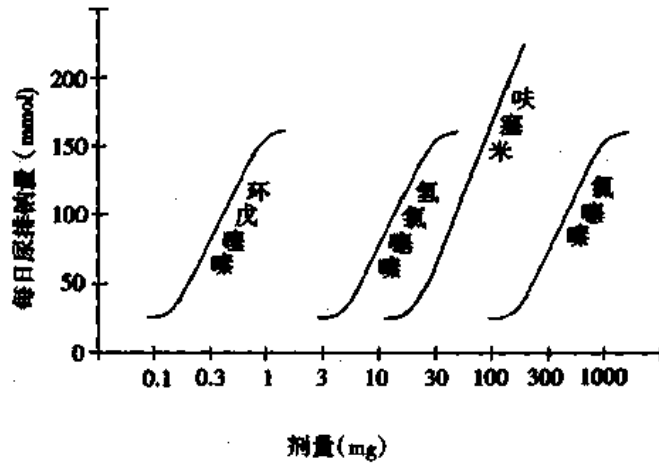


图 2-3 各种利尿药的效价强度及最大效应比较

有些药理效应只能用全或无、阳性或阴性表示,称为质反应(all-or-none response 或 quantal response),如死亡与生存、惊厥与不惊厥等,必须用多个动物或多个实验标本进行实验,以阳性率表示其效应。用累加阳性率与对数剂量(或浓度)作图也呈典型对称 S 型的质反应的量效曲线(图 2-2)。在这一曲线可以看出的特定位点为半数效应浓度或剂量,即能引起 50% 的动物或实验标本产生反应的浓度或剂量;如效应为某种反应或治疗效果,则称为半数有效量(median effective dose, ED_{50}),如效应为死亡,则称为半数致死量(median lethal dose, LD_{50})通常将药物的 LD_{50}/ED_{50} 的比值称为治疗指数(therapeutic index, TI),用以表示药物的安全性。治疗指数大的药物相对较治疗指数小的药物安全。图 2-4 所示二药 ED_{50} 、 LD_{50} 相等,但 B 药的 ED 和 LD 两条曲线的首尾有重叠,即 B 药的有效剂量与其致死剂量之间有重叠,故二药毒性不等, B 药的毒性大于 A 药。因此以 TI 来评价药物的安全性,并不完全可靠。为此,有人用 1% 致死量(LD_1)与 99% 有效量(ED_{99})的比值或 5% 致死量(LD_5)与 95% 有效量(ED_{95})之间的距离来衡量药物的安全性。

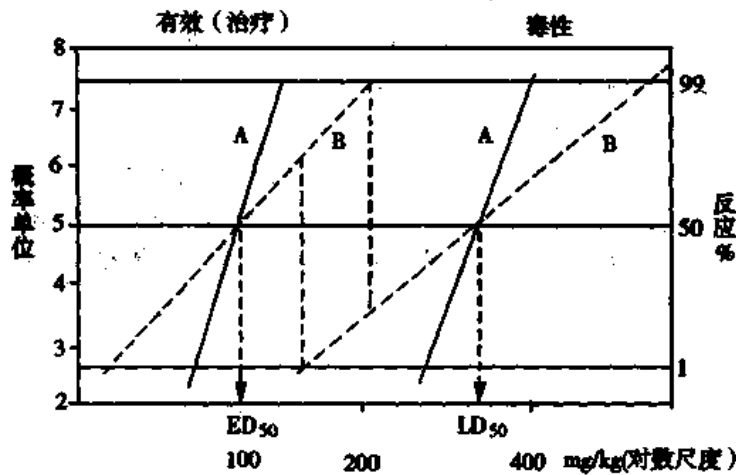


图 2-4 药物 A 和药物 B 的效应和毒性的量效曲线二药 ED_{50} 、 LD_{50} 相等,但毒性不等, B 药的毒性大于 A 药

第三节 药物的作用机制

药物的作用机制(mechanism of action)或称作用原理(principle of action)是研究药理效应在何处产生的?如何产生的?由于药物可作用在器官、组织、细胞和分子水平,故药物的作用机制亦可见于不同水平。

1. 理化反应 抗酸药中和胃酸以治疗溃疡病,甘露醇在肾小管内提升渗透压而利尿等是分别通过简单的化学反应及物理作用而产生的药理效应。

2. 参与或干扰细胞代谢 补充生命代谢物质以治疗相应缺乏症的药物很多,如铁盐补血、胰岛素治糖尿病等,有些药物化学结构与正常代谢物质非常相似,参入代谢过程却往往不能引起正常代谢的生理效果,实际上导致抑制或阻断代谢的后果,称为伪品掺入(counterfeit incorporation)也称抗代谢药(antimetabolite)。例如5-氟尿嘧啶结构与尿嘧啶相似,掺入癌细胞DNA及RNA中干扰蛋白质合成而发挥抗癌作用。

3. 影响生物物质转运 很多无机离子、代谢物、神经递质、激素在体内主动转运需要载体参与。干扰这一环节可以产生明显药理效应。例如利尿药抑制肾小管 Na^+ - K^+ 、 Na^+ - H^+ 交换而发挥排钠利尿作用。

4. 对酶的影响 酶的种类很多,在体内分布极广,参与所有细胞的生命活动,而且极易受各种因素的影响,是药物作用的一类主要对象。多数药物能抑制酶的活性,如新斯的明竞争性抑制胆碱酯酶,奥美拉唑不可逆性抑制胃粘膜 H^+ - K^+ ATP酶(抑制胃酸分泌)。尿激酶激活血浆溶纤酶原,苯巴比妥诱导肝微粒体酶,解磷定能使遭受有机磷酸酯类抑制的胆碱酯酶复活,而有些药本身就是酶,如胃蛋白酶。

5. 作用于细胞膜的离子通道 细胞膜上无机离子通道控制 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 K^+ 、 Cl^- 等离子跨膜转运,药物可以直接对其作用,而影响细胞功能。

6. 影响核酸代谢 核酸(DNA及RNA)是控制蛋白质合成及细胞分裂的生命物质,许多抗癌药是通过干扰细胞DNA或RNA代谢过程而发挥疗效的。许多抗生素(包括喹诺酮类)也是作用于细菌核酸代谢而发挥抑菌或杀菌效应的。

7. 非特异性作用 一些药物并无特异性作用机制,如消毒防腐药对蛋白质的变性作用,因此只能用于体外杀菌或防腐,不能内用。一些麻醉催眠药(包括乙醇)对于细胞膜脂质结构的扰乱,因此对各种细胞均有抑制作用,只是中枢神经系统较敏感罢了。还有一些药物作用在于改变细胞膜兴奋性,但不影响其静息电位。膜稳定药(membrane stabilizer)阻止动作电位的产生及传导,如局部麻醉药,某些抗心律失常药等,反之,称为膜易变药(membrane labilizer),如藜芦碱等,都是作用特异性低的药物。

8. 受体(详见下节)。

第四节 药物与受体

一、受体研究的由来

1878年Langley根据阿托品和毛果芸香碱对猫唾液分泌具有拮抗作用这一现象,

提出在神经末梢或腺细胞中可能存在一种能与药物结合的物质。1905年他在观察烟碱与箭毒对骨骼肌的兴奋和抑制作用时,认为二药既不影响神经传导,也不是作用于骨骼肌细胞,而是作用于神经与效应器之间的某种物质,并将这种物质称为接受物质(receptive substance)。1908年 Ehrlich 首先提出受体(receptor)概念,指出药物必须与受体进行可逆性和非可逆性结合,方可产生作用。同时也提出了受体应具有两个基本特点:其一是特异性识别与之相结合的配体(ligand)或药物的能力,其二是药物-受体复合物可引起生物效应,即类似锁与钥匙的特异性关系。此后,许多学者对受体的特性进行了大量研究,并提出了有关受体与药物相互作用的几种假说,如占领学说(Occupation theory)、速率学说(rate theory)、二态模型(two model theory)等。1948年 Ahlquist 提出的肾上腺素受体可分为 α 和 β 两种类型的假设,直到1955年发现选择性的 β 受体拮抗剂方得以证实。1972年 Sutherland 发现环磷酸腺苷(cAMP)及其与 β 肾上腺素受体间的关系,创立了第二信使学说,为研究神经递质、激素等与受体相互作用及信号转导机理开辟了新的途径,填补了药物与受体结合后与产生效应之间的空白。近20年来,受体的分离纯化及分子克隆技术的发展,大量受体结构被阐明,其结果不仅促进了药理作用机制的研究,推动了新药的研制,而且还推动了生命科学和医学的发展。

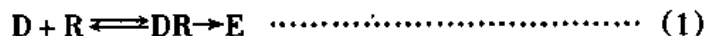
二、受体的概念和特性

受体是一类介导细胞信号转导的功能蛋白质,能识别周围环境中某种微量化学物质,首先与之结合,并通过中介的信息放大系统,触发后续的生理反应或药理效应。受体分子在细胞中含量极微,1mg组织一般只含10fmol左右。体内能与受体特异性结合的物质称为配体,也称第一信使。受体对相应的配体有极高的识别能力。受体都有其内源性配体,如神经递质、激素、自身活性物(autacoid)等。一般受体可由一个或数个亚基组成,其分子上的某些立体构型,具有高度选择性,能准确的识别及结合其配体或化学结构相似的药物,被称为受点(receptor site)。受体和配体有高度亲和力,多数配体在1pmol~1nmol/L的浓度即可引起细胞的药理效应。反应之所以如此灵敏,主要是由于后续的信号转导系统,如细胞内第二信使(second messenger)的放大、分化及整合功能。受体和配体的结合具有饱和性,即配体与受体的结合达最大值后,再增加配体浓度,结合不再增加,这可能与受体数目有限有关。受体和配体的结合还具有可逆性,即配体与受体复合物可以解离,也可被其他专一配体置换。

目前,按受体分子结构和功能不同,可分为G蛋白偶联受体、门控离子通道型受体、酶活性受体和细胞内受体4大类,每类受体又有多种亚型。

三、受体与药物的相互作用

根据质量作用定律,药物与受体的相互作用,可用以下公式表达。



式中D代表药物(指激动药);R代表受体;DR代表药物-受体复合物;E代表效

应。

当反应达平衡时,解离常数 K_D ,可用下式表示(式中[]表示摩尔浓度)。

$$K_D = \frac{[D][R]}{[DR]} \dots\dots\dots (2)$$

设受体总数为 R_T , R_T 应为游离受体(R)与结合型受体 DR 之和,即

$R_T = [R] + [DR]$,代入上式则

$$K_D = \frac{[D]([R_T] - [DR])}{[DR]} \dots\dots\dots (3)$$

经推导得

$$\frac{[DR]}{[R_T]} = \frac{[D]}{K_D + [D]} \dots\dots\dots (4)$$

由于只有 DR 才发挥效应,故效应的相对强弱与 DR 相对结合量成比例,即

$$\frac{E}{E_{max}} = \frac{[DR]}{[R_T]} = \frac{[D]}{K_D + [D]} \dots\dots\dots (5)$$

当 $[D] \gg K_D$ 时, $\frac{[DR]}{[R_T]} = 100\%$, 达最大效能,

即 $[DR]_{max} = [R_T]$ 。

当 $\frac{[DR]}{[R_T]} = 50\%$ 时,即 50%受体与药物结合时, $K_D = [D]$

K_D 表示药物与受体的亲和力(affinity),单位为摩尔。 K_D 越大时,药物与受体的亲和力越小,即二者成反比。

如改用亲和力指数(pD_2)来表示,则 $pD_2 = -\log K_D$,其值不必用摩尔单位,且与亲和力成正比。

药物与受体结合产生效应不仅要有亲和力,而且还要有内在活性(intrinsic activity),后者是决定药物与受体结合时产生效应大小的性质,可用 α 表示,通常 $0 \leq \alpha \leq 1$ 。故公式(5)应加入这一参数:

$$\frac{E}{E_{max}} = \alpha \frac{[DR]}{[R_T]}$$

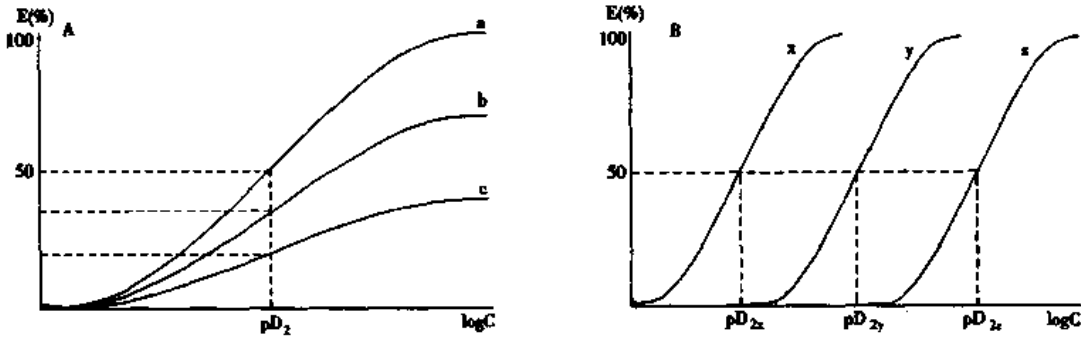
当两药亲和力相等时,其效应强度取决于内在活性强弱,当内在活性相等时,则取决于亲和力大小(图 2-5)。

四、作用于受体的药物分类

根据药物与受体结合后所产生效应的不同,习惯上将作用于受体的药物分为激动药、部分激动药和拮抗药(阻断药)3类。

1. 激动药(agonist) 为既有亲和力又有内在活性的药物,它们能与受体结合并激动受体而产生效应。依其内在活性大小又可分为完全激动药(full agonist)($\alpha = 1$)和部分激动药(partial agonist)($\alpha < 1$)。前者与受体结合具有较强的激动效应;后者仅产生

较弱的激动效应,与激动药并用还可拮抗激动药的部分效应,如吗啡为完全激动药,而喷他佐辛则为部分激动药。



A图 a,b,c三药与受体的亲和力(pD_2)相等,但内在活性(E_{max})不等

B图 x,y,z三药与受体的亲和力(pD_2)不等,但内在活性(E_{max})相等

图 2-5 药物与受体的亲和力及其内在活性对量效曲线的影响

2. 拮抗药(antagonist) 能与受体结合,具有较强亲和力而无内在活性($\alpha = 0$)的药物。它们本身不产生作用,但可拮抗激动药的效应,如纳洛酮和普萘洛尔均属于拮抗药。少数拮抗药以拮抗作用为主,同时尚有较弱的内在活性($\alpha < 1$),故有较弱的激动受体作用,如 β 受体拮抗药氧烯洛尔。

竞争性拮抗药(competitive antagonist)与激动药并用时,能与激动药互相竞争与受体结合,降低亲和力,而不降低内在活性,故可使激动药的量效曲线平行右移,但最大效能不变,这表明竞争性拮抗作用是可逆的,增加激动药的剂量,仍可使药理效应保持在原来单用时的水平。可用拮抗参数(pA_2)表示竞争性拮抗药的作用强度,其含义为:当激动药与拮抗药并用时,拮抗药使加倍($\times 2$)浓度 $[A_2]$ 的激动药仅引起原浓度激动药的反应水平,此时,该拮抗药的摩尔浓度的负对数值为 pA_2 。 pA_2 越大,拮抗作用越强。 pA_2 还可用以判断激动药的性质,如两种激动药被同一拮抗药拮抗,且二者 pA_2 相近,则说明此二激动药是作用于同一受体。

非竞争性拮抗药(noncompetitive antagonist)与激动药并用时,可使亲和力与内在活性均降低,即不仅使激动药的量效曲线右移,而且也降低其最大效能(图 2-6)。与受体结合非常牢固,产生不可逆结合的药物也能产生类似效应。

占领学说强调受体必须与药物结合才能被激活并产生效应,而效应的强度与药物所占的受体数量成正比,全部受体被占领时方可产生最大效应。但一些活性高的药物只需与一部分受体结合就能发挥最大效能,在产生最大效能时,常有 95% ~ 99% 受体未被占领,剩余的未结合的受体称为储备受体(spare receptor),拮抗药必须完全占领储备受体后,才能发挥其拮抗效应。

为什么化学结构类似的药物对于同一受体有的是激动药,有的是拮抗药,还有的是部分激动药? 这可用二态模型(two-state model)学说解释。按此学说,受体蛋白有两种可以互变的构型状态:静息状态(R)与活动状态(R^*)(图 2-7)。静息时平衡趋向 R。激

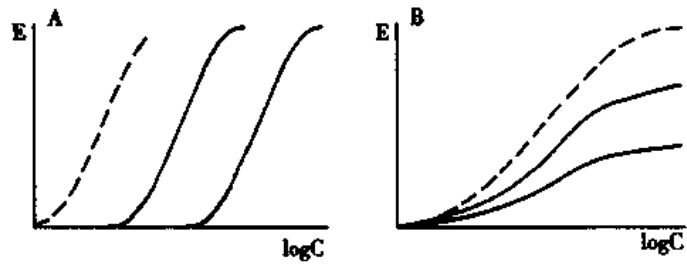


图 2-6 竞争性拮抗药(A图)、非竞争性拮抗药(B图)

激动药只与 R^* 有较大亲和力, $D-R^*$ 结合后充分发挥药理效应。部分激动药(P)与 R 及 R^* 都能结合,但对 R^* 的亲和力大于对 R 的亲和力,故只有部分受体被激活而发挥较小的药理效应。拮抗药对 R 及 R^* 亲和力相等,且能牢固结合,但保持静息状态时两种受体状态平衡,拮抗药不能激活受体但能阻断激动药作用。个别药物(如苯二氮草类)对 R 亲和力大于 R^* ,结合后引起与激动药相反的效应,称为超拮抗药(superantagonist)。这一学说尚待进一步证实。

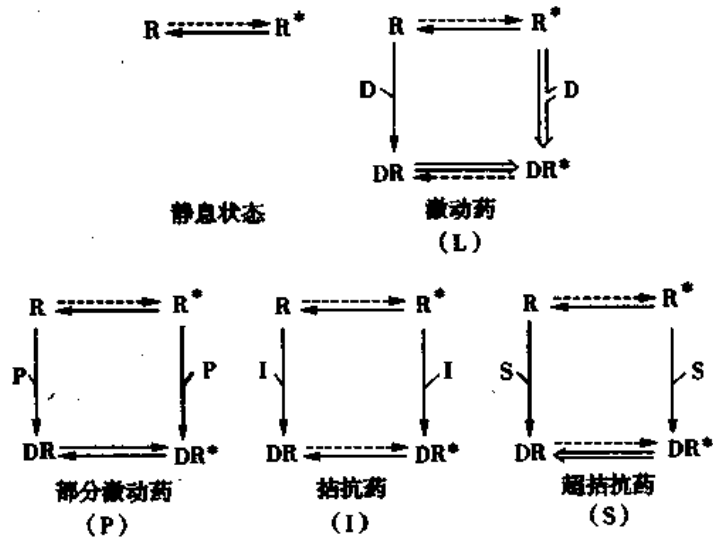


图 2-7 受体的二态模型示意图

箭头表示亲和力大小; $\Rightarrow > \rightarrow > \dots$

五、受体类型

根据受体蛋白结构、信号转导过程、效应性质、受体位置等特点,受体大致可分为下列 4 类:

1. 门控离子通道型的受体 又称离子通道型受体,它们存在于快速反应细胞的膜上,由单一肽链往返 4 次穿透细胞膜形成 1 个亚单位,并由 4~5 个亚单位组成穿透细胞膜的离子通道,受体激动时离子通道开放使细胞膜去极化或超极化,引起兴奋或抑制效应。最早发现的 N 型乙酰胆碱受体就是由 $\alpha \times 2$ 、 β 、 γ 、 δ 5 个亚单位组成的钠离子通道,在 α 亚单位上各有一个乙酰胆碱结合点(图 2-8A)与乙酰胆碱结合后,钠离子通道

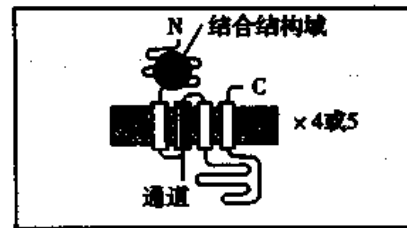
开放,胞外钠离子内流、细胞膜去极化、肌肉收缩。这一过程在若干毫秒内完成(钠离子通道开放时间仅 1ms)。脑中 γ 氨基丁酸(GABA)受体情况类似,其他如甘氨酸、谷氨酸、天门冬氨酸受体都属于这一类型。

2. G-蛋白偶联受体 这一类受体最多,数十种神经递质及多肽激素类的受体需要 G-蛋白介导其细胞作用,例如肾上腺素、多巴胺、5-羟色胺、乙酰胆碱(M)、阿片类、嘌呤类、前列腺素及一些多肽激素等的受体,这些受体结构非常相似,均为单一肽链形成 7 个 α -螺旋(又称跨膜区段结构)往返穿透细胞膜,N-端在细胞外,C-端在细胞内,这两段肽链氨基酸组成在各种受体差异很大,与其识别配体及转导信息各不相同有关。胞内部分有 G-蛋白结合区(图 2-8B)。G 蛋白(G-protein)是鸟苷酸结合调节蛋白的简称,存在于细胞膜内侧,由 α 、 β 、 γ 三个亚单位组成的三聚体。静息状态时与 GDP 结合。相应受体激活后 GDP- α 、 β 、 γ 复合物在 Mg^{2+} 参与下,结合的 GDP 与胞浆中 GTP 交换,GTP- α 与 β 、 γ 分离并与相应的效应机制结合,同时配体与受体分离。 α 亚单位内在的 GTP 酶促使 GTP 水解为 GDP,激活效应机制,从而恢复原来静息状态(图 2-10)。主要有两类,其一为兴奋性 G-蛋白(G_s),激活腺苷酸环化酶(AC)使 cAMP 增加;另一为抑制性 G-蛋白(G_i),抑制 AC,使 cAMP 减少。G-蛋白还介导心钠素及 NO 对鸟苷酸环化酶(GC)的激活作用。此外 G-蛋白对磷脂酶 C、磷脂酶 A₂, Ca^{2+} 、 K^+ 离子通道等有重要调节作用。一个受体可激活多个 G-蛋白,一个 G-蛋白可以转导多个信号给效应器(effector),调节许多细胞功能。

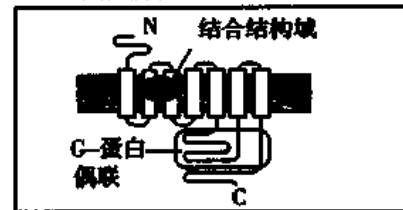
3. 具有酪氨酸激酶活性的受体 这一类细胞膜上的受体由三个部分组成(图 2-8C),细胞外有一段与配体结合区,中段穿透细胞膜,胞内区段有酪氨酸激酶活性,能促其本身酪氨酸残基的自我磷酸化而增强此酶活性,再对细胞内其他底物作用,促进其酪氨酸磷酸化,激活胞内蛋白激酶,增加 DNA 及 RNA 合成,加速蛋白合成,从而产生细胞生长分化等效应。胰岛素、胰岛素样生长因子、上皮生长因子、血小板生长因子及某些淋巴因子(lymphokines)的受体属于这一类型。

4. 细胞内受体 甾体激素受体存在于细胞浆内,与相应甾体结合后分出一个磷酸化蛋白,暴露与 DNA 结合区段并与之结合促进其转录及以后的某种活性蛋白增生(图 2-8D)。甲状腺素受体存在于细胞核内,功能大致相同。这两种受体触发的细胞效应很

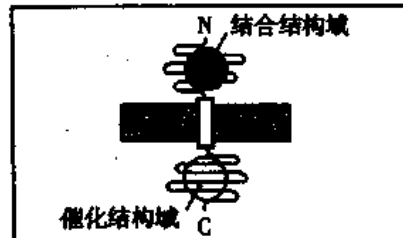
A. 直接配体门控通道型



B. G-蛋白偶联型



C. 酪氨酸激酶相联型



D. 细胞内型

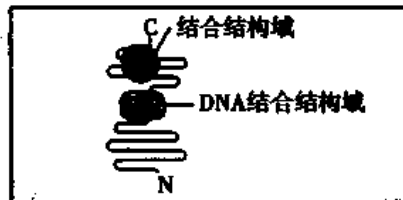


图 2-8 受体类型示意图

慢,需若干小时。

六、第二信使

受体在识别相应配体或药物并与之结合后,细胞内第二信使(second messenger)将获得的信息增强、分化、整合并传递给效应器才能发挥其特定的生理功能或药理效应。最早发现的第二信使是环磷腺苷(cAMP),现在知道还有许多其他物质参与细胞内信号转导。这是一个非常复杂的系统,简示如下(图2-9),很多问题尚有待进一步阐明。

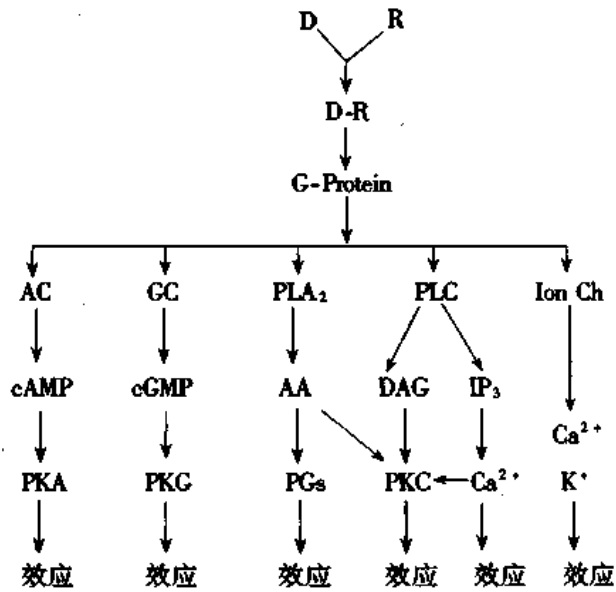


图 2-9 第二信使系统示意图

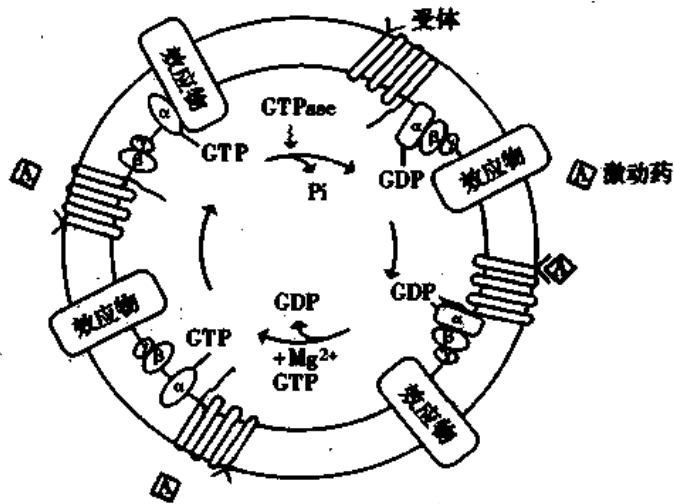


图 2-10 G-蛋白作用示意图

1. 环磷腺苷(cAMP) cAMP是ATP经AC作用的产物。 β 受体、 D_1 受体、 H_2 受体等激动药通过 G_s 作用使AC活化,ATP水解而使细胞内cAMP增加。 α 受体、 D_2 受体、 M_2 受体、阿片受体等激动药通过 G_i 作用抑制AC,细胞内cAMP减少。cAMP受磷酸二酯酶(phosphodiesterase, PDE)水解为5' AMP后灭活。茶碱抑制PDE而使胞内cAMP增多。cAMP能激活蛋白激酶A(PKA)而使胞内许多蛋白磷酸化(ATP提供磷基)而活化,例如磷酸化酶、酯酶、糖原合成酶等活化而产生能量。钙离子通道磷酸化后激活,钙离子内流而使神经、心肌、平滑肌等兴奋。

2. 环磷鸟苷(cGMP) cGMP是GTP经鸟苷酸环化酶(GC)作用的产物,也受PDE灭活。cGMP作用与cAMP相反,使心脏抑制、血管舒张、肠腺分泌等。cGMP可以独立作用而不受cAMP制约。cGMP可激活蛋白激酶C(PKC)而引起各种效应。

3. 肌醇磷脂(phosphatidylinositol) 细胞膜肌醇磷脂的水解是另一类重要的受体信号转导系统。 α_1 、 H_1 、5-HT₂、 M_1 、 M_3 等受体激动药与其受体结合后通过G-蛋白介导激活磷脂酶C(PLC),PLC使4,5-二磷酸肌醇磷脂(PIP_2)水解为二酰甘油(DAG)及1,4,5-三磷酸肌醇(IP_3)。DAG在细胞膜上激活蛋白激酶C(PKC),使许多靶蛋白磷酸化而产生效应,如腺体分泌,血小板聚集,中性粒细胞活化及细胞生长、代谢、分化等效应。 IP_3 能促进细胞内钙池释放 Ca^{2+} ,也有重要的生理意义。

4. 钙离子 细胞内 Ca^{2+} 浓度在 $1\mu\text{mol}$ 以下,不到血浆 Ca^{2+} 的0.1%,对细胞功能有着重要的调节作用,如肌肉收缩、腺体分泌、白细胞及血小板活化等。细胞内 Ca^{2+} 可从细胞外经细胞膜上的钙离子通道流入,也可从细胞内肌浆网等钙池释放,两种途径互相促进。前者受膜电位、受体、蛋白、G-蛋白,蛋白激酶A(PKA)等调控,后者受 IP_3 作用而释放。细胞内 Ca^{2+} 激活蛋白激酶C(PKC),与DAG有协同作用,共同促进其他信息传递蛋白及效应蛋白活化。很多药物通过对细胞内 Ca^{2+} 影响而发挥其药理效应,故细胞内 Ca^{2+} 的调控及其作用机制近年来受到极大重视。

七、受体的调节

受体虽是遗传获得的固有蛋白,但并不是固定不变的,而是经常代谢转换处于动态平衡状态,其数量,亲和力及效应力经常受到各种生理及药理因素的影响。

受体的调节是维持机体内环境稳定的一个重要因素,其调节方式有脱敏和增敏两种类型。受体脱敏(receptor desensitization)是指在长期使用一种激动药后,组织或细胞对激动药的敏感性和反应性下降的现象。如仅对一种类型的受体激动药的反应性下降,而对其他类型受体激动药的反应性不变,则称之为激动药特异性脱敏(agonist-specific desensitization);若组织或细胞对一种类型激动药脱敏后,对其他类型受体激动药也不敏感,则称之为激动药非特异性脱敏(agonist-nonspecific desensitization),前者可能与受体磷酸化或受体内移有关;后者则可能是由于所有受影响的受体有一个共同的反馈调节机制,也可能受到调节的是它们信号转导通路上的某个共同环节。

受体增敏(receptor hypersensitization)与受体脱敏相反的一种现象,可因受体激动

药水平降低或长期应用拮抗药而造成。如长期应用 β -受体拮抗药普萘洛尔时,突然停药可致“反跳”现象,这是由于 β 受体的敏感性比正常增高所致。

若受体脱敏和增敏只涉及受体密度的变化,则分别称之为向下调节(down-regulation)和向上调节(up-regulation)。

(林志彬)

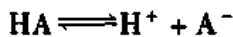
第三章 药物代谢动力学

药物代谢动力学,简称药动学,主要研究药物的体内过程及体内药物浓度随时间变化的规律。前者是机体对药物的处置(disposition)过程,可概括为药物的转运(吸收、分布、排泄)和转化(代谢);后者是研究药物在体内转运和转化的动力学(速率)规律,并以数学公式和图表示之。药物在体内虽然不一定集中分布于靶器官,但在分布达到平衡后,其药理效应与药物血浆浓度相关。医生可以利用药动学规律科学地计算药物剂量,使之能达到有效的血药浓度并控制药效的强弱久暂。这样可以比单凭经验用药取得更好的临床疗效。

第一节 药物的转运

药物的转运(transport)是指药物在体内通过各种生物膜的运动过程,亦称药物的跨膜转运。多数药物经被动转运(passive transport)跨过细胞膜,其特点是药物依赖膜两侧的浓度差,从高浓度的一侧向低浓度的一侧转运,当膜两侧药物达平衡状态时,转运即停止。此种转运方式,不需要载体,不消耗能量,无饱和性,各药物之间无竞争性抑制现象。按被动转运方式转运的药物是以简单扩散(simple diffusion)的物理机制在体内转运。扩散速度除取决于膜的性质,面积及膜两侧的浓度梯度外,还与药物的性质有关。分子量小的(200D以下),脂溶性大的(油水分布系数大的),极性小的(不易离子化的)药物较易通过。药物多是弱酸性或弱碱性有机化合物,其离子化程度受其 pKa(弱酸性或弱碱性药物解离常数的负对数值)及其所在溶液的 pH 而定,这是影响药物跨膜被动转运,进而影响药物吸收分布排泄的一个可变因素。按 Handerson-Hasselbalch 公式:

弱酸性药物



$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$$

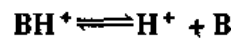
$$pK_a = pH - \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

$$pH - pK_a = \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

$$\therefore 10^{pH-pK_a} = \frac{[A^-]}{[HA]} \text{ 即 } \frac{[\text{离子型}]}{[\text{非离子型}]}$$

$$\text{当 } pH = pK_a \text{ 时, } [HA] = [A^-]$$

弱碱性药物



$$K_a = \frac{[H^+][B]}{[BH^+]}$$

$$pK_a = pH - \log \frac{[B]}{[BH^+]}$$

$$pK_a - pH = \log \frac{[BH^+]}{[B]}$$

$$\therefore 10^{pK_a-pH} = \frac{[BH^+]}{[B]} \text{ 即 } \frac{[\text{离子型}]}{[\text{非离子型}]}$$

$$\text{当 } pH = pK_a \text{ 时, } [B] = [BH^+]$$

由此可见不论弱酸性或弱碱性药物的 pK_a 都是该药在溶液中 50% 离子化时的 pH 值,各药有其固定的 pK_a 值。当 pK_a 与 pH 的差值以数学值增减时,药物的离子型与非离子型浓度比值以指数值相应变化。非离子型药物可以自由穿透,而离子型药物就被限制在膜的一侧,这种现象称为离子障(ion trapping)。例如弱酸性药物在胃液中非离子型多,在胃中即可被吸收。弱碱性药物在酸性胃液中离子型多,主要在小肠吸收。碱性药物如胍乙啶($pK_a=11.4$)及酸性药物如色甘酸钠($pK_a=2.0$)在胃肠道基本都已离子化,由于离子障原因,吸收均较难。 pK_a 小于 4 的弱碱性药物如安定($pK_a=3.3$)及 pK_a 大于 7.5 的弱酸性药物如异戊巴比妥($pK_a=7.9$)在胃肠道 pH 范围内基本都是非离子型,吸收都快而完全。

少数与正常代谢物相似的药物,如 5-氟尿嘧啶、甲基多巴等,其吸收是主动转运(active transport)方式。主动转运需要载体并耗能,以主动转运方式转运的药物可从浓度低的一侧向浓度高的一侧转运。这一主动转运机制对药物在体内分布及肾排泄关系比较密切。载体对药物有特异的选择性,且转运能力有饱和性。如两个药均经同一载体转运,则它们之间可发生竞争性抑制。竞争性抑制在临床用药中具有实用价值,如丙磺舒与青霉素竞争肾小管分泌,可延长青霉素的作用时间。易化扩散(facilitated diffusion)是靠载体顺浓度梯度跨膜转运方式,如葡萄糖的吸收,吸收速度较快。

第二节 药物的体内过程

一、吸 收

药物的吸收(absorption)是指药物自用药部位转运进入血液循环的过程,多数药物通过被动转运吸收,少数药物经主动转运吸收。不同途径给药时药物吸收的量和程度可不同,因而影响药物作用的快慢和强弱。

(一)胃肠道给药 口服(per os)给药是最常用的给药途径,液体药物易于吸收,固体药物不能吸收,片剂、胶囊剂在胃肠道必须先崩解(disintegration)、溶解(dissolution)后才可能被吸收。

小肠内 pH 接近中性,粘膜吸收面广,缓慢蠕动可增加药物与粘膜的接触机会,是主要吸收部位。药物吸收后通过门静脉进入肝脏。有些药物首次通过肝脏就发生转化,减少进入体循环的药量,叫做首关消除(first pass elimination)。多数药物口服虽然方便有效,但其缺点是吸收较慢,欠完全,不适用于在胃肠破坏的,对胃刺激性大的、首关消除多的药物,也不适用于昏迷及婴儿等不能口服的病人。舌下(sublingual)及直肠(per rectum)给药后其吸收途径不经过肝门静脉,故可避免首关消除,吸收也较迅速。

(二)注射给药 静脉注射(intravenous injection, iv)和静脉滴注(intravenous infusion)可使药物迅速而准确地进入体循环,没有吸收过程。肌内注射(intramuscular injection, im)及皮下注射(subcutaneous injection, sc)药物也可全部吸收,一般较口服快。吸收速度取决于注射局部的循环,局部热敷或按摩可加速吸收;注射液中加入少量缩血管药则可延长药物的吸收而延长其局部作用。动脉注射(intra-arterial, ia)可将药物输

送至该动脉分布部位发挥局部疗效以减少全身反应。例如将纤维蛋白溶解药直接用导管注入冠状动脉以治疗心肌梗死。注射给药还可将药物注射至身体任何部位发挥作用,如局部麻醉。注射给药需要医护人员进行,不方便,如果计算剂量有误,过量注入可能导致严重后果。

(三)呼吸道给药 肺泡表面积大(达 200m^2),与血液只隔肺泡上皮及毛细血管内皮各一层,而且血流量大,药物只要能到达肺泡,吸收极其迅速,气体及挥发性药物(如吸入麻醉药)可直接进入肺泡。药物溶液需要经喷雾器分散为微粒,气雾剂(aerosol)可将药液雾化为直径达 $5\mu\text{m}$ 左右微粒,可以达到肺泡而迅速吸收,如在雾化器及口鼻罩间加用一个气室则效果更好。 $2\sim 5\mu\text{m}$ 直径以下的微粒可重被呼出, $10\mu\text{m}$ 直径微粒可在小支气管沉积,如异丙肾上腺素气雾剂可用于治疗支气管哮喘。较大雾粒的喷雾剂(nebula)只能用于鼻咽部的局部治疗,如抗菌、消炎、祛痰、通鼻塞等。

(四)经皮(transdermal)给药 除汗腺外,皮肤不透水,但脂溶性药物可以缓慢通透。如许多杀虫药可以经皮吸收中毒。近年来有许多促皮吸收剂如氮酮(azone),可与药物制成贴皮剂,经皮给药后可达到局部或全身疗效,如硝苯地平贴皮剂;对于容易经皮吸收的硝酸甘油也可制成缓释贴皮剂用于预防心绞痛发作,每日只需贴一次。

二、分 布

药物进入循环后首先与血浆蛋白结合(plasma protein binding)成为结合型药物(bound drug),未被结合的药物则称为游离型药物(free drug)。酸性药物多与白蛋白结合,碱性药物多与 α_1 酸性糖蛋白结合,还有少数药物与球蛋白结合。这种结合和药物与受体蛋白结合情况相似: $D \rightleftharpoons D + P \rightleftharpoons DP$, $\frac{[DP]}{[P_T]} = \frac{[D]}{[K_D] + [D]}$ 。可见药物的血浆蛋白结合量([DP])受药物浓度([D]),血浆蛋白(P)的质和量及解离常数(K_D)影响,各药不同。通常以血浆蛋白结合率来表示药物与血浆蛋白结合的程度,即血中与蛋白结合的药物占总药量的百分数。药理学书籍记载药物的血浆蛋白结合率是在常用剂量范围内对正常人测定的数值。药物与血浆蛋白的结合是可逆性的,结合型药物的药理活性暂时消失,结合物分子变大不能通过毛细管壁暂时“储存”于血液中。上述反应式中纵向虚线代表毛细管壁,在吸收过程中游离型药物穿透毛细管壁进血液后与血浆蛋白结合,反应平衡向右移,有利于吸收。在消除过程中(如肝摄取及肾小管分泌),血中游离型药物被除去,反应平衡左移,有利于消除。药物与血浆蛋白结合特异性低,而血浆蛋白结合点有限,两个药物可能竞争与同一蛋白结合而发生置换现象。如口服抗凝血药双香豆素与血浆蛋白的结合率为 99%,解热镇痛药保泰松的结合率为 98%,前者被后者置换而下降 1%时,则具有药理活性的游离型药物浓度在理论上将增加 100%,可能导致中毒。但一般药物在被置换过程中,游离型药物会加速被消除,血浆中游离型药物浓度难以持续增高。药物也可能与内源性代谢物竞争与血浆蛋白结合,例如磺胺药置换胆红素与血浆蛋白结合,在新生儿可能导致核黄疸症。血浆蛋白过少(如慢性肾炎、肝硬化)或变质(如尿毒症)时,药物血浆蛋白结合率下降,也容易发生毒性反应。

吸收的药物通过循环迅速向全身组织输送,首先向血流量大的器官分布(distribu-

tion)然后向血流量少的组织转移,这种现象称为再分布(redistribution),如硫喷妥先在血流量大的脑中发挥麻醉效应,然后再向脂肪等组织转移,效应很快消失。经过一段时间后血药浓度与组织内浓度趋向“稳定”分布达到“平衡”,但各组织中药物并不均等,血浆药物浓度与组织内浓度也不相等。这是由于药物与组织蛋白亲和力不同所致。因此这种“平衡”称为假平衡(pseudoequilibrium),这时血浆药物浓度高低可以反映靶器官药物结合量多少。药物在靶器官浓度决定药物效应强弱,故测定血浆药物浓度可以估算药物效应强度。某些药物可以分布至脂肪、骨质等无生理活性组织形成储库,或结合于毛发指(趾)甲组织。药物的 pK_a 及体液的 pH 是决定药物分布的另一因素,细胞内液 pH (约为7.0)略低于细胞外液(约7.4),弱碱性药物在细胞外液解离型少,易进入细胞内,故细胞内浓度略高,弱酸性药物则相反,在细胞外液浓度略高,根据这一原理,弱酸性药物苯巴比妥中毒时用碳酸氢钠碱化血液及尿液可使脑细胞中药物向血浆转移并加速自尿排泄(详后),是重要救治措施之一。

血脑屏障(blood-brain barrier) 脑是血流量较大的器官,但药物在脑组织浓度一般较低,这是由于血脑屏障所致。在组织学上血脑屏障是血-脑、血-脑脊液及脑脊液-脑三种屏障的总称,实际上能阻碍药物穿透的主要是前二者。脑毛细血管内皮细胞间紧密联接,基底膜外还有一层星状细胞包围,药物较难穿透进入脑脊液,其后药物进入静脉的速度较快,故脑脊液中药物浓度总是低于血浆浓度,这是大脑自我保护机制。治疗脑病可以选用极性低的脂溶性药物,例如磺胺药中的磺胺嘧啶。为了减少中枢神经不良反应,可将生物碱季铵化以增加其极性,例如将阿托品季铵化变为甲基阿托品后不能通过血脑屏障,即不至于发生中枢兴奋反应。

胎盘屏障(placenta barrier)是胎盘绒毛与子宫血窦间的屏障,由于母亲与胎儿间交换营养成分与代谢废物的需要,其通透性与一般毛细血管无显著差别,只是到达胎盘的母体血流量少,进入胎儿循环较慢。例如母亲注射磺胺嘧啶2小时后才能与胎儿达到平衡。利用这一原理可以在预期胎儿娩出前短小时内注射镇静镇痛药,新生儿不致遭受影响。应该注意的是几乎所有药物都能穿透胎盘屏障进入胚胎循环,在怀孕期间应禁用对胎儿发育有影响的药物。

三、生物转化

药物,作为外来活性物质(xenobiotic),机体首先要将之灭活,同时还要促其自体消除。极性低的脂溶性药物能被大量吸收进入体内,在排泄过程中也易被再吸收,不易消除。体内的药物主要在肝脏生物转化(biotransformation)而失去药理活性,并转化为极性高的水溶性代谢物而利于排出体外。药物的生物转化与排泄统称为药物的消除(elimination)。

生物转化分两步进行,第一步为氧化、还原或水解,第二步为结合。第一步反应使多数药物灭活,但有少数例外,反而活化,故生物转化不能称为解毒过程。第二步与体内物质结合后使药物活性降低或灭活并使极性增加。各药在体内转化过程不同,有的只经一步转化,有的完全不变自肾排出,有的经多步转化生成多个代谢产物。

肝脏微粒体细胞色素 P-450 酶系统是促进药物生物转化的主要酶系统,故又简称

肝药酶,现已分离出 70 余种。此酶系统的基本作用是从辅酶 II 及细胞色素 b_5 获得两个 H^+ , 另外接受一个氧分子, 其中一个氧原子使药物羟化, 另一个氧原子与两个 H^+ 结合成水 ($RH + NADPH + O_2 + 2H^+ \rightarrow ROH + NADP^+ + H_2O$), 没有相应的还原产物, 故又名单加氧酶, 能对数百种药物起反应(图 3-1)。此酶系统活性有限, 个体差异大, 除先天性差异外, 年龄、营养状态、疾病等均可影响其活性。而且易受药物的诱导或抑制。例如苯巴比妥能促进光面肌浆网增生, 其中 P-450 酶系统活性增加, 加速药物生物转化, 这是其自身耐受性及与其他药物交叉耐受性的原因。西米替丁抑制 P-450 酶系统活性, 可使其他药物效应敏化。该酶系统在缺氧条件下可对偶氮及芳香硝基化合物产生还原反应, 生成胺基(图 3-2)。微粒体内还存在水解酶及葡糖醛酸转移酶。

P-450 酶系成员众多, 是一个超家族, 依次分类为家族、亚(或次)家族和酶个体 3 级。其命名一般通称为细胞色素 P-450, 缩写成 CYP; 家族用阿拉伯数字表示, 如 CYP2; 亚族用大写英文字母表示, 如 CYP2C; 不同的酶个体用阿拉伯数字编序, 如 CYP2C19。在人类肝脏 P-450 酶系中各种主要 P-450 的相对含量业已查明, 其中 CYP3 和 CYP2C 两大亚家族常与临床主要的药物代谢有关。因为遗传多态性和其他因素的影响, 酶水平或活性的个体差异较大的酶是 CYP2D6 和 CYP2C。据统计有约 1/3 的药物可被 CYP3A4 代谢。

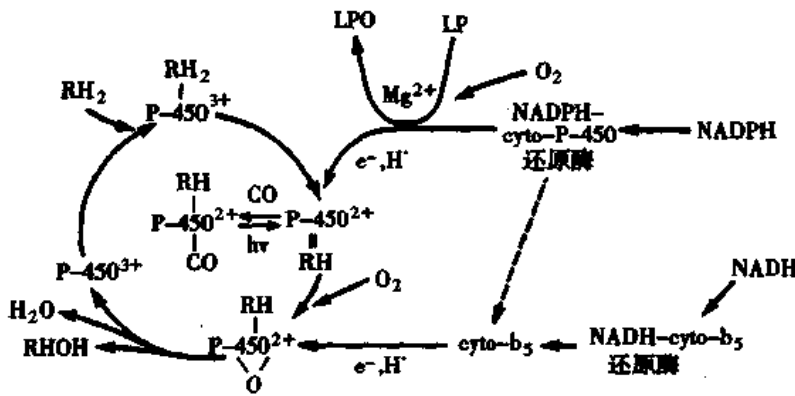


图 3-1 细胞色素 P-450 酶系统对药物氧化过程示意图

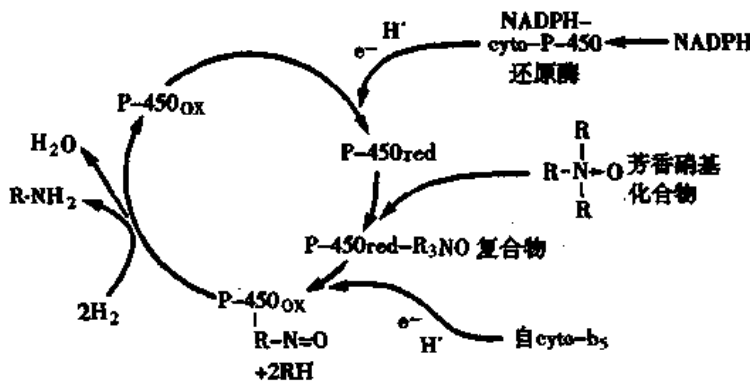


图 3-2 细胞色素 P-450 酶系统对药物还原过程示意图

生物转化的第二步反应是结合。多数经过氧化反应的药物再经肝微粒体的葡糖醛酸转移酶作用与葡糖醛酸结合。有些药物还能和乙酰基、甘氨酸、硫酸基等结合。这些结合反应都需要供体参加,例如二磷酸尿嘧啶是葡糖醛酸的供体。表 3-1 列出一些药物在体内转化的类型、转化反应通式和酶系。

表 3-1 药物生物转化类型举例

转化类型	转化反应通式	酶系	药物举例
1. 氧化			
脂肪族羟化	$R \rightarrow ROH$	微粒体酶	司可巴比妥
芳香族羟化	$Ar \rightarrow ArOH$	微粒体酶	苯妥英
N 去烷基	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ R_1-N-R_2 \end{array} \rightarrow R_1-NH-R_2$	微粒体酶	地西洋
O 去烷基	$R-O-CH_3 \rightarrow ROH$	微粒体酶	可待因
硫氧化	$R_1-S-R_2 \rightarrow R_1-\overset{O}{\parallel}{S}-R_2$	微粒体酶	氯丙嗪
醇类氧化	$R-CH_2OH \rightarrow RCHO$	非微粒体酶	乙醇
醛类氧化	$RCHO \rightarrow RCOOH$	非微粒体酶	乙醛
胺类氧化	$RCH_2NH_2 \rightarrow RCHO + NH_2$	非微粒体酶	肾上腺素、组胺
嘌呤氧化	$Ar(N) \rightarrow Ar(O)$	非微粒体酶	茶碱
2. 还原			
硝基还原	$ArNO_2 \rightarrow ArNH_2$	非微粒体酶	氯硝西洋
醛类还原	$RCHO \rightarrow RCH_2OH$	非微粒体酶	水合氯醛
酮类还原	$R_1-\overset{O}{\parallel}{C}-R_2 \rightarrow R_1-\overset{OH}{\underset{ }{CH}}-R_2$	非微粒体酶	纳洛酮
3. 水解			
酰胺键水解	$R_1-CONH-R_2 \rightarrow R_1COOH + R_2NH$	微粒体酶	利多卡因、普鲁卡因胺
酯键水解	$R_1COOR_2 \rightarrow R_1COOH + R_2OH$	非微粒体酶	乙酰胆碱、普鲁卡因
4. 结合			
葡糖醛酸结合	载体: UDP-葡糖醛酸	微粒体酶	氯霉素、吗啡
乙酰化	载体: 乙酰辅酶 A	非微粒体酶	异烟肼

四、排 泄

药物在体内最后的过程是排泄 (excretion), 肾脏是主要排泄器官。游离的药物能通过肾小球过滤进入肾小管。随着原尿水分的回收, 药物浓度上升。当超过血浆浓度

时,那些极性低、脂溶性大的药物被重吸收回血浆,故排泄较少也较慢。只有那些经过生物转化的极性高、水溶性代谢物不被重吸收而顺利排出。有些药物在近曲小管由载体主动转运入肾小管,排泄较快。在该处有两个主动分泌通道,一是弱酸类通道,另一是弱碱类通道,分别由两类载体转运,同类药物间可能有竞争性抑制。例如丙磺舒抑制青霉素主动分泌,使后者排泄减慢,药效延长并增强。碱化尿液使酸性药物在尿中离子化,酸化尿液使碱性药物在尿中离子化,利用离子障原理阻止药物再吸收,加速其排泄,这是药物中毒常用的解毒方法(图 3-3)。

药物经肾排泄受肾功能状态影响。肾功能低下时,药物自肾排泄变慢,易蓄积中毒,故此时宜相应减少药物的剂量或延长给药间隔时间,对那些排泄较慢的药物如强心苷等尤应注意。

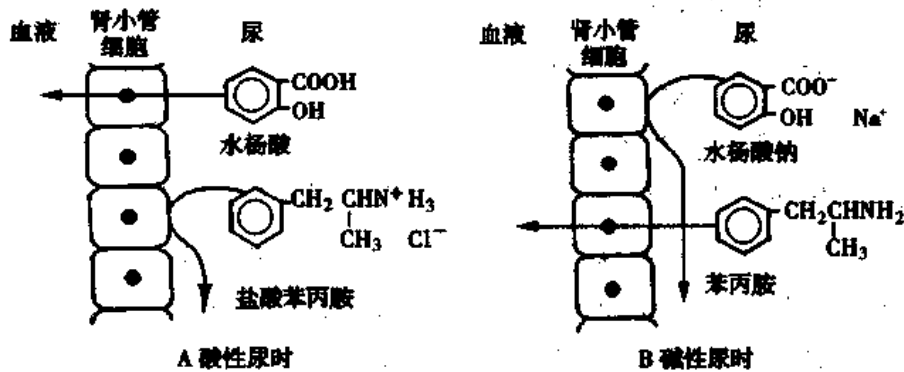


图 3-3 尿液酸碱度对弱酸性(水杨酸)及弱碱性(苯丙胺)药物在肾小管内再吸收的影响

药物也可自胆汁排泄,原理与肾排泄相似,但不是药物排泄的主要途径。药物自胆排泄有酸性、碱性及中性三个主动排泄通道。有些药物在肝细胞与葡萄糖醛酸等结合后排入胆囊中,随胆汁到达小肠后被水解,游离药物被重吸收,称为肝肠循环(hepato-enteral circulation)。在胆道引流病人,药物的血浆半衰期将显著缩短,如氯霉素、洋地黄等。乳汁 pH 略低于血浆,碱性药物可以自乳汁排泄,哺乳婴儿可能受累。胃液酸度更高,某些生物碱(如吗啡等)注射给药也可向胃液扩散,洗胃是中毒治疗和诊断的措施。药物也可自唾液及汗液排泄。粪中药物多数是口服未被吸收的药物。

肺脏是某些挥发性药物的主要排泄途径,检测呼出气中的乙醇量是诊断酒后驾车的快速简便的方法。

第三节 体内药量变化的时间过程

体内药量随时间而变化的过程是药理学研究的中心问题。时量关系(time-concentration relationship)是指血浆药物浓度随时间的推移而发生变化的规律,通常以血浆药物浓度为纵坐标,以时间为横坐标作图,即为时量曲线(time-concentration curve)。整体动物一次血管外给药的时量曲线见图 3-4。按一室模型理解,曲线升段主要是吸收过程

(此时消除过程已经开始)。曲线在峰值浓度(peak concentration, C_{max})时吸收速度与消除速度相等。从给药时至峰值浓度的时间称为达峰时间(peak time, T_{peak}),曲线降段主要是药物消除过程。血药浓度下降一半的时间称为消除半衰期(elimination half-life)。血药浓度超过有效浓度(低于中毒浓度)时间称为有效期(effective period)。曲线下面积(area under the curve, AUC)与吸收入体循环的药量成比例,反映进入体循环药物的相对量。AUC是血药浓度(C)随时间(t)变化的积分值: $AUC = \int_{t_1}^{t_2} Ct \cdot dt = \int_{t_1}^{t_2} C_0 \cdot e^{-k_1 t} \cdot dt$ 。

当 t_1 为 0, t_2 为 ∞ 时, $AUC = \frac{C_0}{K_0}$, 单位是: $g \cdot h \cdot L^{-1}$ 。

生物利用度(bioavailability)是指经过肝脏首关消除过程后能被吸收入体循环的药物相对量和速度,用 F 表示: $F = \frac{A}{D} \times 100\%$, D 为服药剂量, A 为进入体循环的药量。

绝对口服生物利用度 $F = \frac{\text{口服等量药物后 AUC}}{\text{静注定量药物后 AUC}} \times 100\%$ 。由于药物剂型不同,口服吸收率不同,故可以某一制剂为标准,与受试药比较,称为相对生物利用度: $F = \frac{\text{受试药 AUC}}{\text{标准药 AUC}} \times 100\%$ 。生物利用度还反映药物吸收速度对药效的影响,图 3-5 是某药剂量相等的三种制剂口服后测得的时量曲线,其 AUC 相等(表示 F 值相等),但 T_{peak} 及 C_{max} 不等,吸收快的 C_{max} 可能已超过最低中毒浓度,吸收慢的 C_{max} 可能还在有效浓度以下。生物利用度是评价药物制剂质量的一个重要指标。

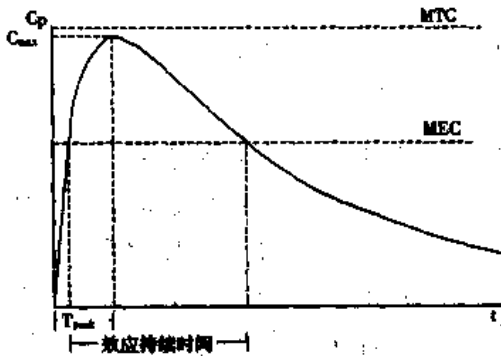


图 3-4 典型时量曲线图
MTC 最低中毒浓度
MEC 最小有效浓度

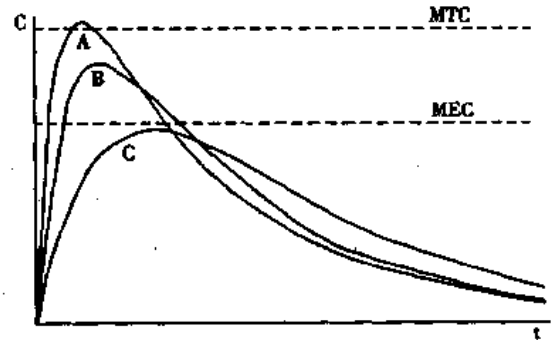


图 3-5 某药剂量相等的三种制剂的生物利用度比较
F(AUC)相等,但 T_{peak} 及 C_{max} 不等

第四节 药物消除动力学

药物自血浆的消除(elimination)是指进入血液循环的药物由于分布、代谢和排泄,其血药浓度不断衰减的过程。在药代动力学中,药物消除过程中血药浓度衰减的规律可用简单的数学公式表示如下: $\frac{dC}{dt} = -kC^n$ 。C 为血药浓度,常用血浆药物浓度。k 为常数, t 为时间。由于 C 为单位血浆容积中的药量(A),故 C 也可用 A 代替: $\frac{dA}{dt} = -kC^n$, 式中 $n =$

1 时为一级动力学(first-order kinetics), $n=0$ 时为零级动力学(zero-order kinetics)。

一、一级消除动力学

一级消除动力学是指血中药物消除速率与血中药物浓度成正比, 血药浓度高, 单位时间内消除的药量多, 当血药浓度降低后, 药物消除速率也按比例下降, 也称为定比消除。

当 $n=1$ 时, $\frac{dC}{dt} = -k_e C^1 = -k_e C$, 式中 k 用 k_e 表示消除速率常数(elimination rate constant)。将上式积分得

$$C_t = C_0 e^{-k_e t}, \text{取自然对数}$$

$$\ln C_t = \ln C_0 - k_e t \quad \text{换算成常用对数}$$

$$\log C_t = \log C_0 - \frac{k_e}{2.303} t,$$

$$t = \log \frac{C_0}{C_t} \times \frac{2.303}{k_e},$$

当 $C_t = \frac{1}{2} C_0$ 时, t 为药物半衰期(half life, $t_{1/2}$), 即血浆药物浓度下降一半所需时间, 是表示药物消除速度的一种参数。

$$t_{1/2} = \log 2 \times \frac{2.303}{k_e} = 0.301 \times \frac{2.303}{k_e} = \frac{0.693}{k_e}$$

可见按一级消除动力学消除的药物半衰期与 C 高低无关, 是恒定值。体内药物按瞬时血药浓度(或体内药量)以恒定的百分比消除, 单位时间内实际消除的药量随时间递减。消除速率常数(k_e)的单位是 h^{-1} , 它不表示单位时间内实际消除的实际药量, 而是体内药物瞬时消除的百分率。例如 $k_e = 0.5 h^{-1}$ 不是说每小时消除 50% (如果 $t_{1/2} = 1$ 小时, 则表示每小时消除 50%)。按 $t_{1/2} = \frac{0.693}{k_e}$ 计算 $t_{1/2} = 1.39$ 小时, 即需 1.39 小时后才消除 50%。再按 $A_t = A_0 e^{-k_e t}$ 计算, 1 小时后体内尚存 60.7%。绝大多数药物都按一级动力学消除。这些药物在体内经过 t 时后尚存

$$A_t = A_0 e^{-k_e t}, k_e = \frac{0.693}{t}$$

t 以 $t_{1/2}$ 为单位计(即 $t = n \cdot t_{1/2}$) 则

$$A_t = A_0 e^{-0.693 \cdot n} = A_0 \left(\frac{1}{2}\right)^n$$

当 $n=5$ 时, $A_t \approx 3\% A_0$, 即经过 5 个 $t_{1/2}$ 后体内药物已基本消除干净。与此相似, 如果每隔一个 $t_{1/2}$ 给药一次(A_0), 则体内药量(或血药浓度)逐渐累积, 经过 5 个 $t_{1/2}$ 后, 消除速度与给药速度相等, 达到稳态(steady state, C_{ss}):

$$\begin{aligned} A_t &= A_0 (1 - e^{-k_e t}) \\ &= A_0 (1 - e^{-0.693 \cdot n}) \\ &= A_0 [1 - \left(\frac{1}{2}\right)^n] \end{aligned}$$

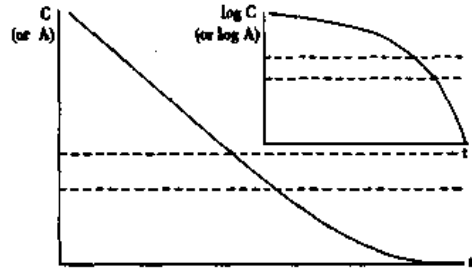


图 3-6 主动转运的药物在体内消除过程的时量曲线
体内药物过多, 超过机体最大消除能力(虚线)时为零级动力学恒速消除。体内药物降至虚线以下时为一级动力学恒比消除。插图纵坐标为对数标尺

当 $n=5$ 时, $A_t \approx 97\% A_0$ 。这一时间, 即 5 个 $t_{1/2}$ 不因给药剂量多少而改变。具体数值见表 3-2。

药物自体内消除的一个重要指标是血浆清除率(plasma clearance, CL), 是肝肾等的药物清除率的总和, 即单位时间内多少容积血浆中的药物被清除干净, 单位用 $L \cdot h^{-1}$ (也有人用 $ml \cdot min^{-1}$, 和肌酐清除率一致) 或按体重计算 $L \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$ 。按定义, $CL = \frac{RE}{C_p}$, RE 是消除速率(rate of elimination), 即单位时间内被机体消除的药量, C_p 为当时的血浆药物浓度。由于 RE 非固定值也不易检测, 故常用表观分布容积(apparent volume of distribution, V_d) 计算。 V_d 是指静脉注射一定量(A) 药物待分布平衡后, 按测得的血浆浓度计算该药应占有的血浆容积。事实上静注药物后未待分布平衡已有部分药物自尿排泄及(或)在肝转化而消除, 故必需多次检测 C_p , 作时量曲线图, 将稳定下降的消除段向 0 时延升至和 Y 轴交点以求得理论上静注药量 A 在体内分布平衡时的血浆浓度 C_0 , 以此算出 $V_d = \frac{A}{C_0}$ (图 3-7)。按 $RE = k_e A$, $C_p = \frac{A}{V_d}$, 故 $CL = k_e V_d$ 。在一级消除动力学的药物中, V_d 及 CL 是两个独立的药动学指标, 各有其固定的数值, 互不影响, 也不因剂量大小而改变其数值。 V_d 是表观数值, 不是实际的体液间隔大小。除少数不能透出血管的大分子药物外, 多数药物的 V_d 值均大于血浆容积。与组织亲和力大的脂溶性药物其 V_d 可能比实际体重的容积还大。CL 也不是药物的实际排泄量。它反映肝和(或)肾功能, 在肝和(或)肾功能不足时 CL 值会下降, 因为 CL 是肝肾等消除能力的总和。肝清除率虽然难测, 但有重要的理论意义。肝清除率小的药物, 首关消除少, 其口服生物利用度大, 但易受肝功能, 血浆蛋白结合力及肝药酶诱导或抑制药的影响。肝清除率大的药物, 首关消除多, 其口服生物利用度小。药物以原形自肾消除的百分率比较容易测定。自肾排泄多的药物易受肾功能影响, 自肾排泄少的药物易受肝功能影响。医生可以据此在肝或肾功能不足病人适当调整剂量。在零级消除动力学的药物中, RE 以恒速消除, 不随 C_p 下降而改变, 故 CL 值不固定, 与 C_p 成反比。

表 3-2 一级消除动力学药物在体内消除量及累积量

$t_{1/2}$ 数 n	体内剩余量 $A_t = A_0 e^{-k_e t}$ $= A_0 (\frac{1}{2})^n$	消除总量 $\sum A_0 e^{-k_e t}$ $= \sum A_0 (\frac{1}{2})^n$	反复用药累积量 $A_0 (1 - e^{-k_e t})$ $= A_0 [1 - (\frac{1}{2})^n]$
1	50% A_0	50% A_0	50% A_0
2	25% A_0	75% A_0	75% A_0
3	12.5% A_0	87.5% A_0	87.5% A_0
4	6.25% A_0	93.8% A_0	93.8% A_0
5	3.13% A_0	96.9% A_0	96.9% A_0
6	1.56% A_0	98.4% A_0	98.4% A_0
7	0.78% A_0	99.2% A_0	99.2% A_0

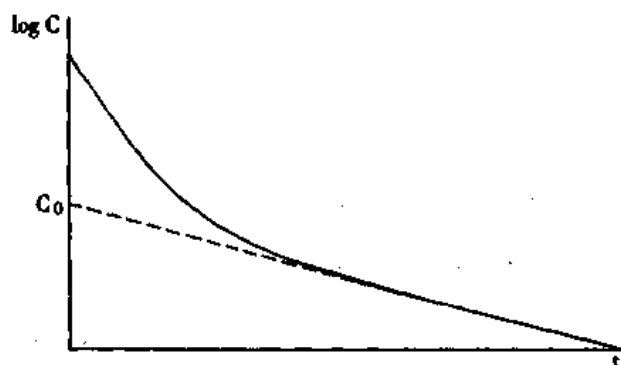


图 3-7 表观分布容积计算法

C_0 是静注药量 A 在 0 时理论上的血药浓度

CL 值实际上常用静脉或肌肉注射药物 A 后测定 C_p 绘出时量曲线, 算出 AUC 再按 $CL = \frac{A}{AUC}$ 取得。因为 $AUC = \frac{C_0}{k_e}$, 代入得

$$CL = k_e V_d = \frac{C_0 V_d}{AUC} = \frac{A}{AUC}$$

二、零级消除动力学

零级消除动力学是指血药浓度按恒定消除速度(单位时间消除的药量)进行消除, 与血药浓度无关, 也称为定量消除。多数情况下, 是体内药量过大, 超过机体最大消除能力所致。

当 $n=0$ 时, $\frac{dC}{dt} = -KC_0 = -K$ (为了和一级消除动力学中消除速率常数区别, 用 K 代 k), 将上式积分得:

$C_t = C_0 - Kt$, C_0 为初始血药浓度, C_t 为 t 时的血药浓度。以 C 为纵坐标、 t 为横坐标作图呈直线(图 3-6), 斜率为 $-K$, 当 $\frac{C_t}{C_0} = \frac{1}{2}$ 时, t 为药物消除半衰期($t_{1/2}$)。

按公式 $t_{1/2} C_0 = C_0 - K t_{1/2}$

$$\therefore t_{1/2} = 0.5 \frac{C_0}{K}$$

可见按零级消除动力学消除的药物血浆半衰期随 C_0 下降而缩短, 不是固定数值。零级动力学公式与酶学中的米氏(Michaelis-Menten)公式相似: 即 $-\frac{dc}{dt} = \frac{V_{max} \cdot C}{K_m + C}$, 式中 V_{max} 为最大消除速率, K_m 为米氏常数, 当 C 远大于 K_m 时, 分母 $K_m + C$ 中的 K_m 可忽略不计, 此时 $\frac{dc}{dt} = -V_{max}$ 。以上公式说明当体内药物过多时, 机体只能以最大能力将体内药物消除。消除速度与 C_0 高低无关, 因此是恒速消除。例如饮酒过量时, 一般人只能以每小时 10ml 乙醇恒速消除。当血药浓度下降至最大消除能力以下时, 则按一级消除动力学消除(见图 3-6)。

三、连续恒速给药

临床治疗常需连续给药以维持有效血药浓度。在一级动力学药物中,开始恒速给药时药物吸收快于药物消除,体内药物蓄积。按 $A_t = A_0(1 - e^{-k_e t})$ 计算约需 5 个 $t_{1/2}$ 达到血药稳态浓度(C_{ss})(图 3-8),此时给药速度(RA)与消除速度(RE)相等。

$C_{ss} = \frac{RE}{CL} = \frac{RA}{CL} = \frac{D_m/\tau}{CL} = \frac{D_m/\tau}{k_e V_d}$ 式中 D_m 为维持剂量, τ 为给药间隔时间。可见 C_{ss} 随给药速度($RA = D_m/\tau$)快慢而升降,到达 C_{ss} 时间不因给药速度加快而提前,它取决于药物的 k_e 或 $t_{1/2}$ 。据此,可以用药物的 k_e 、 V_d 或 CL 计算给药速度以达到所需的有效药物浓度。静脉恒速滴注时血药浓度可以平稳地到达 C_{ss} 。分次给药虽然平均血药浓度上升与静脉滴注相同,但实际上血药浓度上下波动(图 3-8)。给药间隔时间越长波动越大,其峰值浓度 $C_{ss-max} = \frac{A/V_d}{1 - e^{-k_e \tau}}$, 谷值浓度 $C_{ss-min} = C_{ss-max} e^{-k_e \tau}$ 。如果实际 C_{ss} 过高或过低,可以按已达到的 C_{ss} 与需要达到的 C_{ss} 比值调整给药速度,即

$$\frac{C_{ss}(\text{已达到的})}{C_{ss}(\text{需要的})} = \frac{RA(\text{现用的})}{RA(\text{将调整的})}$$

但从调整剂量时开始需再经过 5 个 $t_{1/2}$ 方能达到需要的 C_{ss} 。

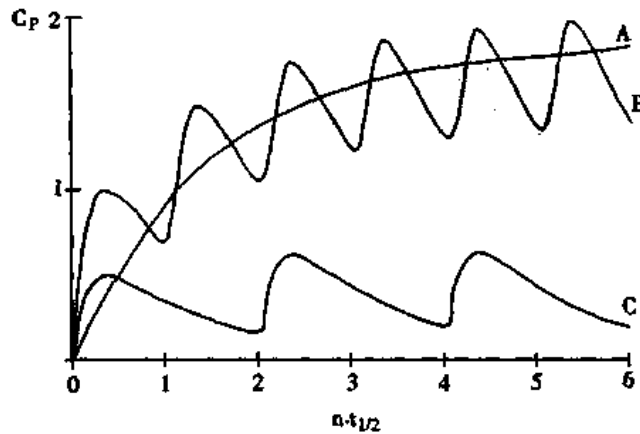


图 3-8 连续恒速给药时的时量曲线
约经 5 个半衰期血药浓度达到稳态,给药间隔越短,
血药浓度波动越小,给药剂量越大,血药浓度越高。
A. 静脉滴注, D_m/τ B. 肌肉注射, D_m/τ
C. 肌肉注射, $\frac{1}{2} D_m/\tau$ D_m 维持剂量

在病情危重需要立即达到有效血药浓度时,可于开始给药时采用负荷剂量(loading dose, D_1)因为

$$A_{ss} = C_{ss} V_d = \frac{RA}{k_e} = \frac{RA}{0.693/t_{1/2}} = 1.44 t_{1/2} RA$$

A_{ss} 就是负荷剂量。可将第一个 $t_{1/2}$ 内静脉滴注量的 1.44 倍在静脉滴注开始时推注入静脉即可立即达到并维持 C_{ss} 。在分次恒速给药达到 C_{ss} 时,体内 A_{ss} 是维持剂量

(maintenance dose, D_m)与体内上一剂量残留药物的和,即

$$A_{\infty} = D_m + A_{\infty}e^{-k_e t}, \therefore D_1 = A_{\infty} = \frac{D_m}{1 - e^{-k_e t}}$$

当给药间隔时间 $\tau = t_{1/2}$ 时,

$$D_1 = \frac{D_m}{1 - e^{-0.693}} = \frac{D_m}{0.5} = 2D_m$$

即每隔一个 $t_{1/2}$ 给药一次时,采用首剂加倍剂量的 D_1 可使血药浓度迅速达到 C_{∞} 。

在零级动力学药物中,体内药量超过机体最大消除能力。如果连续恒速给药, $RA > RE$, 体内药量蓄积,血药浓度将无限增高。停药后消除时间也较长,超过 5 个 $t_{1/2}$ 。

因为 $t_{1/2} = \frac{0.5C_0}{K}$, 达到的 C_0 越高 $t_{1/2}$ 越长。

临床用药可根据药动力学参数如 V_d 、 CL 、 k_e 、 $t_{1/2}$ 及 AUC 等按以上各公式计算剂量及设计给药方案以达到并维持有效血药浓度。除了少数 $t_{1/2}$ 特长或特短的药物,或零级动力学药物外,一般可采用每一个半衰期给予半个有效量(half dose at half life interval)并将首次剂量加倍是有效、安全、快速的给药方法。

四、房室模型

以上所述各种药动力学公式都是将机体视为一个整体空间,假设药物在其中转运迅速,瞬时达到分布平衡的条件下推导而得的。实际上机体绝非如此简单,不仅有血浆、细胞外液及细胞内液等间隔,而且各组织细胞间还存在着无数的区间。静脉注射药物的时量(对数标尺)关系并非直线,而是一条由无数区段组成的连续弧线。粗略地看可见早期一段快速下降,后来才逐渐稳定缓慢下降。这是因为药物进入血液循环后快速向组织分布,首先进入血流量大的肺、肾、心、脑等器官,然后再向其他组织分布,最后达到平衡(假平衡)。因此设想机体由几个互相连通的房室(compartment)组成。这个房室不是解剖学上分隔体液的房室,而是按药物分布速度以数学方法划分的药动力学概念。多数药物按二房室模型转运(少数单房室或多房室),中央室包括血浆及那些血流量多并迅速与血液中药达到平衡的器官,周边室包括血流量少且不能立即与血液中药达到平衡的器官,但二者的界限并不明确。时量曲线因此也只能大致分为分布相及消除相两个指数衰减区段(图 3-9)。其药动力学规律与单房室不同,如 $C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$, α 及 β 分别为分布相(A)及消除相(B)的消除速率常数。而且在分布相中 V_d 逐渐增大, k_e (α) 逐渐减少, $t_{1/2}$ 逐渐延长,因此药动力学计算需要特殊处理。即使在消除相,血药浓度稳定的线性下降,各组织浓度及其下降速度也不尽相等,故称假平衡。可见问题非常复杂。

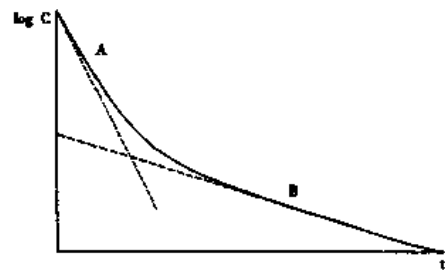


图 3-9 二房室模型时量曲线
A. 分布相(实线)及分布曲线(虚线)
B. 消除相(实线)与消除曲线(虚线)

正由于问题过于复杂,临床应用诸多不便,实际运算也存在诸多困难。房室模型并非药物固有的药动力学指标,机体也无此解剖学间隔,即使运用计算机

拟合也不一定获得明确的划分。用同一药物试验,在某些人呈二室模型。在分布相时药物实际上已开始消除,到达消除相时可能已有相当分量的药物已被消除。如果用血管外给药(口服、肌注等)分布相常被吸收相掩盖。这些时相的划分仅靠血药浓度的测定。如果早期(此时血药浓度变化较快)取样间隔过疏,很难据此准确划分时相,因此,越来越多的临床学家及研究者逐渐放弃房室模型而转向采用适用于所有药物的无房室方法(noncompartmental method),来解决实际问题,对此,有待今后深入研究阐明及学习。

(林志彬)

第四章 影响药物效应的因素及合理用药原则

相同剂量的药物在不同病人并非都能达到相等的血药浓度,同样的血药浓度也不一定都能达到等同的药效。差异可能很大,甚至出现质的差异,即一般病人不会出现的异常危害性反应。这种因人而异的药物反应称为个体差异(individual variation)。产生个体差异的原因可以存在于药物产生效应的任何一个环节,包括药物剂型、药动学、药效学及临床病理等许多因素。如果不了解这些因素,不结合病人具体情况,不考虑如何加以调整,就难以达到最大疗效和最少不良反应的治疗目的。

第一节 药物方面的因素

一、药物剂型

药物可制成各种不同剂型,如溶液剂、糖浆剂、片剂、胶囊、颗粒剂、注射液、气雾剂、栓剂等。由于剂型不同给药途径亦不同。不同给药途径的药物吸收速度不同,一般规律是静脉注射 > (快于)吸入 > 肌肉注射 > 皮下注射 > 口服 > 直肠 > 贴皮。不同药剂所含的药量虽然相等,即药剂当量(pharmaceutical equivalance)相同,但药效强度不尽相等。因此需要用生物当量(bioequivalance),即药物不同制剂能达到相同血药浓度的剂量比值,作为比较标准。不同药物剂型,其中药物剂量不同,应用时亦应注意区分选择。如硝酸甘油常用量为静脉注射 5 ~ 10 μ g,舌下含锭 0.2 ~ 0.4mg,口服 2.5 ~ 5mg,贴皮 10mg,剂量相差很大。近年来生物药学随着药动学的发展,为临床用药提供了许多新的剂型。缓释制剂(sustained-release preparation)利用无药理活性的基质或包衣阻止药物迅速溶出以达非恒速缓慢释放的效果。口服缓释片剂或胶囊每日一次可维持有效血药浓度一天。控释制剂(controlled-release preparation)可以控制药物按零级动力学恒速或近恒速释放,以保持恒速吸收。例如茶碱控释胶囊每日二次,硝酸甘油贴皮剂每日一次。毛果芸香碱眼片置结膜囊内每周一次。子宫内避孕剂每年放置一次。不仅保证长期疗效,也大大方便了病人。

二、联合用药及药物相互作用

临床常联合应用两种或两种以上药物,除达到多种治疗目的外都是利用药物间的协同作用(synergism)以增加疗效或利用拮抗作用(antagonism)以减少不良反应。不恰当的联合用药往往由于药物间相互作用(interaction)而使疗效降低或出现意外的毒性反应。固定剂量比例的复方制剂虽然应用方便,但针对性不强,较难解决个体差异问

题。

(一)配伍禁忌(incompatibility) 药物在体外配伍直接发生物理性的或化学性的相互作用而影响药物疗效或毒性反应称为配伍禁忌。在静脉滴注时尤应注意配伍禁忌。

(二)影响药动学的相互作用

1. 吸收 空腹服药吸收快,饭后服药吸收较平稳。促进胃排空的药如甲氧氯普胺能加速药物吸收,抑制胃排空药如各种具有抗 M 胆碱作用的药物能延缓药物吸收。吸收缓慢的灰黄霉素能加快胃排空反而减少其吸收,而在胃中易被破坏的左旋多巴可减慢胃排空反而使吸收减少。食物对药物吸收总的来说影响不大,因此基本上没有特异性禁忌。因药物间相互作用而影响吸收者不少见,如四环素与 Fe^{2+} , Ca^{2+} 等因络合互相影响吸收。

2. 血浆蛋白结合 与血浆蛋白结合率高的药物易受其他药物置换与血浆蛋白结合而使作用加强,如双香豆素类抗凝药及口服降血糖药易受阿司匹林等解热止痛药置换,结合型药物减少,游离型药物增加,作用增强,分别产生出血及低血糖反应。

3. 肝脏生物转化 肝药酶诱导药如苯巴比妥、利福平、苯妥英钠及香烟、酒等通过诱导肝药酶活性能增加在肝脏转化药物的消除而使药效减弱。肝药酶抑制药如异烟肼、氯霉素、西咪替丁等则相反,能减慢在肝脏转化药物的消除而使药效加强。

4. 肾排泄 利用离子障原理,碱化尿液可加速酸性药物自肾排泄,减慢碱性药物自肾排泄。反之,酸化尿液可加速碱性药物排泄,减慢酸性药物排泄已如前述(第三章第二节,四)。水杨酸盐竞争性抑制甲氨蝶呤自肾小管排泄而增加后者的毒性反应。

(三)影响药效学的相互作用

1. 生理性拮抗或协同 服用镇静催眠药后饮酒可加重其中枢抑制作用;相反地,此时饮浓茶或咖啡则可减轻其中枢抑制作用,影响疗效。抗凝血药华法林和抗血小板药阿司匹林合用可能导致出血反应。

2. 受体水平的协同与拮抗 许多抗组胺药、吩噻嗪类、三环抗抑郁药都有抗 M 胆碱作用,如与抗胆碱药阿托品合用可能引起精神错乱,记忆紊乱等不良反应, β 受体阻断药与肾上腺素合用可能导致高血压危象等,都是非常危险的反应。

3. 干扰神经递质的转运 三环类抗抑郁药抑制儿茶酚胺再摄取,可增加肾上腺素及其拟似药如酪胺等的升压反应,而减弱可乐定及甲基多巴的中枢性降压作用。

第二节 机体方面的因素

一、年 龄

(一)小儿 特别是新生儿与早产儿,各种生理功能,包括自身调节功能尚未充分发育,与成年人有巨大差别,对药物的反应一般比较敏感。加之新药临床试验一般不用小儿进行试验,缺少小儿的药动学数据,故对小儿临床用药尤应谨慎。新生儿体液占体重比例较大,水盐转换率较快;血浆蛋白总量较少,药物血浆蛋白结合率较低;肝肾功能尚

未充分发育,药物清除率低,在半岁以内与成人相差很多;小儿的体力与智力都处于迅速发育阶段,易受药物影响等都应引起用药注意,予以充分考虑。例如新生儿肝脏葡萄糖醛酸结合能力尚未发育,应用氯霉素或吗啡将分别导致灰婴综合征及呼吸抑制。新生儿肾功能只有成人的 20%,其庆大霉素的血浆半衰期长达 18 小时,为成人(2 小时)的 9 倍。中枢兴奋药安非他明在小儿科却用于治疗学龄儿童多动症,作用性质也有所改变。儿童服用同化激素影响长骨发育,服用四环素可使牙齿变灰褐色。

(二)老人 老人实际年龄与其生理年龄并不一致,即老人生理功能衰退的迟早快慢各人不同,因此没有按老人年龄计算用药剂量的公式,也没有绝对的年龄划分界线,在医学方面一般以 65 岁以上为老人。老人对药物的吸收变化不大。老人血浆蛋白量较低,体内水较少、脂肪较多,故药物血浆蛋白结合率偏低,水溶性药物分布容积较小而脂溶性药物分布容积较大。肝肾功能随年龄增长而自然衰退,故药物清除率逐年下降,各种药物血浆半衰期都有程度不同的延长,例如在肝灭活的地西洋可自常人的 20~24 小时延长 4 倍。又如自肾排泄的氨基糖苷类抗生素可延长 2 倍以上。在药效学方面,老人对许多药物反应特别敏感,例如中枢神经药物易致精神错乱;心血管药易致血压下降及心律失常;非甾体抗炎药易致胃肠出血;抗 M 胆碱药致尿潴留、大便秘结及青光眼发作等。故对老人用药亦应慎重,用药剂量应适当减少。此外,一些老人由于记忆力减退,用药的依从性(compliance)较差,服用多种药物时,应仔细交待服药方法。

二、性 别

除大白鼠外,一般动物对药物反应的性别差异不大,男人对乙酰氨基酚及阿司匹林的清除率分别高于妇女 40% 及 60%。妇女月经期不宜服用峻泻药和抗凝药以免盆腔充血月经增多。50 年代末期在西欧因孕妇服用(沙利度胺又称反应停,催眠镇静药)而生产了一万余例海豹畸形婴儿,引起了对孕妇用药的警惕。因此,对于已知有致畸作用的药物如锂盐、酒精、华法林、苯妥英钠及性激素等在妊娠第一期胎儿器官发育期内应严格禁用。在妊娠晚期及授乳期间还应考虑药物通过胎盘及乳汁对胎儿及婴儿发育的

磷酸葡萄糖脱氢酶(G6PD)缺乏者对伯氨喹、磺胺药、砒类等药物易发生溶血反应。这两种遗传异常的人在我国都不鲜见,这些遗传异常只有在受到药物激发时方出现异常,故不是遗传性疾病。

四、病理情况

疾病的严重度固然与药物疗效有关,同时存在的其他疾病也会影响药物的疗效。肝肾功能不足时分别影响在肝转化及自肾排泄药物的清除率,可以适当延长给药间隔及(或)减少剂量加以解决。神经功能抑制时,如巴比妥类药物中毒时能耐受较大剂量中枢兴奋药而不致惊厥,惊厥时却能耐受较大剂量苯巴比妥。此外要注意患者有无潜在性疾病影响药物疗效,例如氯丙嗪诱发癫痫,非甾体抗炎类药诱发或加重溃疡病,氢氯噻嗪加重糖尿病,抗M胆碱药诱发青光眼等。在抗菌治疗时白细胞缺乏、未引流的脓疡、糖尿病等都会影响疗效。

五、心理因素

患者的精神状态与药物疗效关系密切,安慰剂(placebo)是不具药理活性的剂型(如含乳糖或淀粉的片剂或含盐水的注射剂),但对于头痛、心绞痛、手术后痛、感冒咳嗽、神经官能症等却能获得30%~50%的疗效,这就是通过心理因素取得的。安慰剂对心理因素控制的自主神经系统功能影响较大,如血压、心率、胃分泌、呕吐、性功能等。它在病人信心不足时还会引起不良反应。在新药临床研究时,采用双盲法安慰剂对照试验极其重要,可用以排除假阳性疗效或假阳性不良反应。安慰剂对任何病人都可能取得阳性效果,因此医生不可能单用安慰剂作出真病或假病(心理病)的鉴别诊断。医生的任何医疗活动,包括一言一行等服务态度都可能发挥安慰剂作用,要充分利用这一效应。但医生不应利用安慰剂去敷衍或欺骗病人,因为这样会延误疾病的诊治并可能破坏病人对医生的信心。对于情绪不佳的病人尤应多加注意,氯丙嗪、利舍平、肾上腺皮质激素及一些中枢抑制性药物在抑郁病人可能引发悲观厌世倾向,用药时应慎重。

六、机体对药物反应的变化

在连续用药一段时间后机体对药物的反应可能发生改变:

(一)致敏反应(sensitization) 产生变态反应已如前述(见第二章第一节)。

(二)快速耐受性(tachyphylaxis) 药物在短时间内反复应用数次后药效递减直至消失。例如麻黄碱在静脉注射三四次后升压反应逐渐消失,临床用药两三天后对支气管哮喘就不再有效。这是由于其作用机制之一是促进神经末梢释放儿茶酚胺,当释放耗竭时其作用即减弱或消失。

(三)耐受性(tolerance) 连续用药后机体对药物的反应强度递减,程度较快速耐受性轻也较慢,不致反应消失,增加剂量可保持药效不减。这种现象叫做耐受性。有些药物在产生耐受性后如果停药病人会发生主观不适感觉,需要再次连续用药。如果只是精神上想再用药,这称为习惯性(habituation),万一停药也不致对机体形成危害。另一些药物,称为麻醉药品[narcotics,注意与麻醉药(anaesthetics)的区分],用药时产生欣

快感(euphoria),停药后会出现严重的生理功能的紊乱,称为成瘾性(addiction)。由于习惯性及成瘾性都有主观需要连续用药,故统称依赖性(dependence)。药物滥用(drug abuse)是指无病情根据的大量长期的自我用应用麻醉药品,是造成依赖性的原因。麻醉药品的滥用不仅对用药者危害极大,对社会危害也大。吗啡、可卡因、印度大麻及其同类药都属于麻醉药品。苯丙胺类、巴比妥类、苯二氮草类等亦被列入国际管制的成瘾性精神药物。

(四)耐药性 病原体及肿瘤细胞等对化学治疗药物敏感性降低称为耐药性(drug resistance),也称抗药性。有些细菌还可对某些抗生素产生依药性(dependence),在抗癌化学治疗中也有类似的抗药性问题。

第三节 合理用药原则

由于药物的有限性,即品种有限及疗效有限,和疾病的无限性,即疾病种类无限及严重度无限,因此不能简单以疾病是否治愈作为判断用药是否合理的标准。从理论上说合理用药是要求充分发挥药物的疗效而避免或减少可能发生的不良反应。具体原则如下:

1. 明确诊断 选药不仅要针对适应证还要考虑禁忌证。
2. 根据药理学特点选药 尽量少用所谓的“撒网疗法”,即多种药物合用以防漏诊或误诊,这样不仅浪费而且容易发生相互作用。
3. 了解并掌握各种影响药效的因素 用药必须个体化,不能单纯公式化。
4. 对因对症治疗并重 在采用对因治疗的同时要采用对症支持疗法。如在严重的病毒和细菌感染及癌症化学治疗时,应重视采用免疫增强剂以增强机体免疫功能。
5. 对病人始终负责 开出处方仅是治疗的开始,必需严密观察病情反应,及时调整剂量或更换治疗药物。

(林志彬)

第五章 传出神经系统药理概论

第一节 概 述

传出神经系统包括自主神经系统(autonomic nervous system)和运动神经系统(somatic motor nervous system)。前者主要支配心肌、平滑肌和腺体等效应器;后者则支配骨骼肌。传出神经根据其末梢释放的递质不同,可分为胆碱能神经(cholinergic nerve)和去甲肾上腺素能神经(noradrenergic nerve),前者释放乙酰胆碱,后者主要释放去甲肾上腺素。胆碱能神经主要包括全部交感神经和副交感神经的节前纤维、运动神经、全部副交感神经的节后纤维和极少数交感神经节后纤维(支配汗腺分泌和骨骼肌血管舒张神经)。去甲肾上腺素能神经则包括几乎全部交感神经节后纤维(图 5-1, 5-2)。国外药理书籍常习惯地用自主神经系统(autonomic nervous system)一辞,但由于运动神经和部分自主神经的递质均为乙酰胆碱,两者之间密切联系,因此在叙述自主神经系统药理时难免会涉及非自主神经的运动神经系统,自有其不便和不合理之处。此外,自主神经系统药理学还应包括传入神经,而国外书中沿用自主神经药理实际上主要指传出神经药理。我国药理学书籍采用传出神经系统药理学一辞可克服上述不足之处,因此较为合理。本章所用自主神经一辞主要指不包括运动神经在内的传出神经。

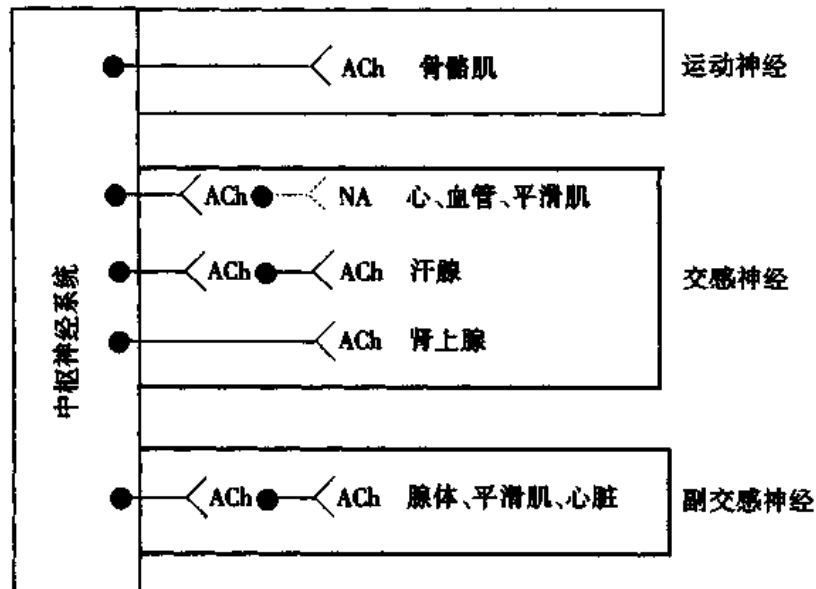


图 5-2 传出神经分类模式图

ACh:乙酰胆碱 NA:去甲肾上腺素

—胆碱能神经; - - -去甲肾上腺素能神经

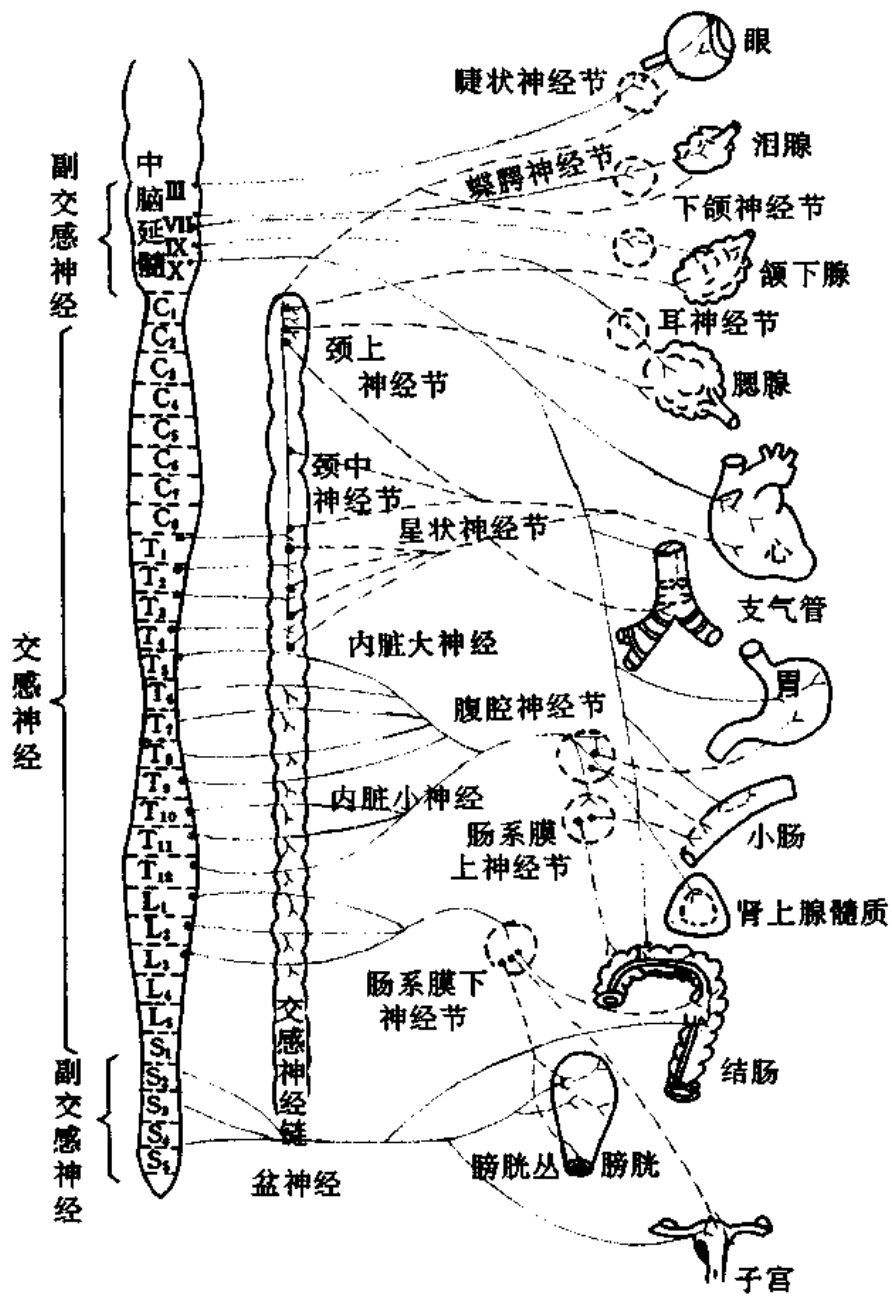


图 5-1 植物神经系统分布示意图

神经纤维: 蓝色; 胆碱能神经 实线; 节前纤维

红色; 去甲肾上腺素能神经 虚线; 节后纤维

第二节 传出神经系统的递质和受体

作用于传出神经系统药物的基本作用靶位在于传出神经系统的递质(transmitter)和受体(receptor)。药物可通过影响递质的合成、贮存、释放、代谢等环节或通过直接与受体结合而产生生物效应。为了便于掌握传出神经系统药理,首先应阐明这两方面的基本概念。

一、传出神经系统的递质

(一)化学传递学说发展 早在 100 多年前,科学家们对于神经与神经间或神经与肌肉间的冲动传递就已开始争论,其焦点是上述冲动传递是电传递还是化学物质传递。1921 年德国科学家 Loewi 在著名的离体双蛙心灌流实验中发现,当迷走神经兴奋时,可以释放一种物质,这种物质能抑制另一个离体蛙心的收缩。后于 1926 年证明这种抑制物质就是乙酰胆碱。对交感神经而言,只有当测定微量儿茶酚胺的特异性化学和生物学方法建立后, von Euler 才有可能在 1946 年证实哺乳类交感神经及其效应器内存在的拟交感物质即为去甲肾上腺素。至此,传出神经系统的化学传递学说才臻完善。这一学说已经形态学、生理学、生物化学和药理学等学科的各种研究所证实。

(二)传出神经突触的超微结构 电子显微镜显示传出神经末梢与次一级神经元或效应器间并无原生质直接相连,中间有宽 15 ~ 1000nm 的间隙(突触间隙, synaptic cleft)。在运动神经末梢近突触前膜处,聚集着很多直径为 20 ~ 50nm 的囊泡(vesicle)。在其突触后膜的皱褶内含有迅速水解乙酰胆碱的胆碱酯酶。

交感神经末梢分为许多细微的神经分支,分布于平滑肌细胞之间。其分支都有连续的膨胀部分,呈稀疏串珠状,称为膨体(varicosity)。每个神经元约有 3 万个膨体,每一膨体则含有 1000 个左右囊泡。囊泡内含有高浓度去甲肾上腺素(胆碱能神经末梢囊泡内含大量乙酰胆碱),囊泡为递质合成、转运和贮存的重要场所。

(三)传出神经递质的生物合成和贮存 去甲肾上腺素(noradrenaline, NA)生物合成的主要部位在神经末梢。酪氨酸从血液进入神经元后,经酪氨酸羟化酶催化生成多巴,再经多巴脱羧酶催化生成多巴胺,后者进入囊泡中由多巴胺 β -羟化酶催化,变化为 NA 并与三磷酸腺苷(ATP)和嗜铬颗粒蛋白结合,贮存于囊泡中。在上述参与递质合成的酶中,其中酪氨酸羟化酶的活性较低,反应速度慢且对底物的要求专一,当胞浆中多巴胺或游离 NA 浓度增高时,对该酶有反馈性抑制作用。反之,则对该酶抑制作用减弱,催化作用加强。因此,酪氨酸羟化酶是整个合成过程的限速酶。

乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)合成主要在胆碱能神经末梢。与其合成有关的酶和辅酶为胆碱乙酰化酶(choline acetylase)和乙酰辅酶 A(acetyl coenzyme A)。前者在细胞体形成,并随轴浆转运至末梢;后者在末梢线粒体内形成,但它不能穿透线粒体膜,需在线粒体内先与草酰乙酸缩合成枸橼酸盐,才能穿过线粒体膜进入胞质液,在枸橼酸裂解酶催化下重新形成乙酰辅酶 A。胆碱和乙酰辅酶 A 在胆碱乙酰化酶催化下,合成

ACh。ACh 合成后,即转运进入囊泡内与 ATP 和囊泡蛋白共存。在上述合成过程中,胆碱可从细胞外主动摄入胞质液中,此摄取过程为 ACh 合成的限速因素。

(四)传出神经递质的释放

1. 胞裂外排(exocytosis) 当神经冲动到达神经末梢时,钙离子进入神经末梢,促进囊泡膜与突触前膜融合,形成裂孔,通过裂孔将囊泡内容物一并排出至突触间隙,其中递质 NA 和 ACh 可即与其各自受体结合,产生效应。此即为胞裂外排。

2. 量子化释放(quantal release) 哺乳类的骨骼肌和平滑肌均可记录到终板电位和接头电位。量子化释放学说认为囊泡为运动神经末梢释放 ACh 的单元,静息时即有少数囊泡释放 ACh,此时可见终板电位,但由于幅度较小,故不引起动作电位,而每个囊泡中释放的 ACh 量即为一个“量子”。当神经冲动传到末梢时,200~300 个以上囊泡(即量子)可同时释放,由于释放 ACh 量子剧增,可引发动作电位而产生效应。

3. 其他释放机制 交感神经末梢在静止时,亦可见有微量 NA 不断从囊泡中溢出,但由于溢流量少,故难以产生效应。此外,某些药物可经交感神经末梢摄取并进入囊泡内贮存,而同时将贮存于囊泡中的 NA 置换出来,此时由于 NA 释出量远大于溢流量,故可产生效应。

上述释放过程主要指 NA 和 ACh,但实际上除氨基酸、嘌呤、多肽等递质外,许多其他递质如多巴胺、5-羟色胺等释放的过程及特性均有相似之处。此外实际上许多神经均贮存有二或三种递质可供释放,如许多去甲肾上腺素能神经末梢亦可同时释放 ATP,多巴胺和神经多肽 Y,此现象称为共同传递(cotransmission)。

(五)传出神经递质作用的消失 ACh 作用的消失主要由于被突触间隙中的乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)所水解。AChE 水解效率极高,每一分子的 AChE 在一分钟内能完全水解 10^5 分子的 ACh,其中水解产物胆碱可被摄入神经末梢,作为 ACh 合成原料。NA 的失活主要依赖于神经末梢的摄取,即为摄取-1(uptake 1),也称神经摄取(neuroal uptake),为一种主动转运机制。现知这种摄取是由位于神经末梢突触前膜称为转运体(transporter)的特殊蛋白进行的。释放量的 NA 约有 75%~90% 被这种方式所摄取。摄取进入神经末梢的 NA 可进一步转运进入囊泡中贮存,部分未进入囊泡中的 NA 可被胞质液中线粒体膜上的单胺氧化酶(mono-amine oxidase, MAO)破坏。现已克隆出多种特异性较高的突触前膜单胺转运蛋白,如 NA、多巴胺、5-羟色胺等转运蛋白,均属于 GABA 类转运蛋白,具有 12 个跨膜区,N 端和 C 端都在细胞内。对囊泡转运蛋白而言,尚有几种囊泡转运体 cDNAs 被克隆出来,其结构亦具有 12 个跨膜区,但其氨基酸排列顺序与 GABA 类不同,为利舍平的作用靶位。此外,许多非神经组织如心肌、血管、肠道平滑肌也可摄取 NA,即为摄取-2(uptake 2),也称非神经摄取(non-neuronal uptake)。这种摄取对 NA 的容量较大,但其亲和力则远低于摄取-1。且被摄取-2 摄入组织的 NA 并不贮存而很快被细胞内儿茶酚氧位甲基转移酶(catechol-O-methyltransferase, COMT)和 MAO 所破坏,因此可以认为,摄取-1 为贮存型摄取,而摄取-2 则为代谢型摄取。

传出神经末梢递质合成、贮存、释放及代谢基本过程见图 5-3,5-4。

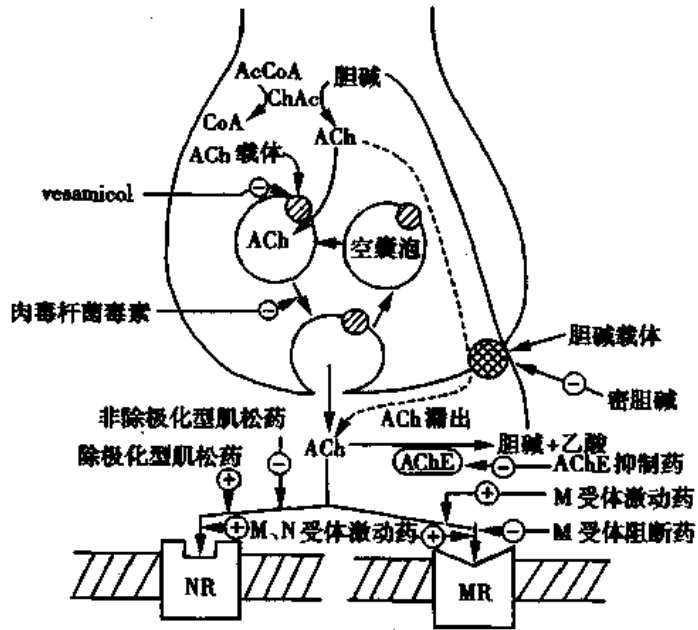


图 5-3 胆碱能神经末梢递质合成、贮存、
释放、代谢及药物作用示意图

AcCoA: 乙酰辅酶 A, ChAc: 胆碱乙酰化酶
AChE: 乙酰胆碱酯酶 ACh: 乙酰胆碱
MR: 毒蕈碱型受体 NR: 烟碱型受体

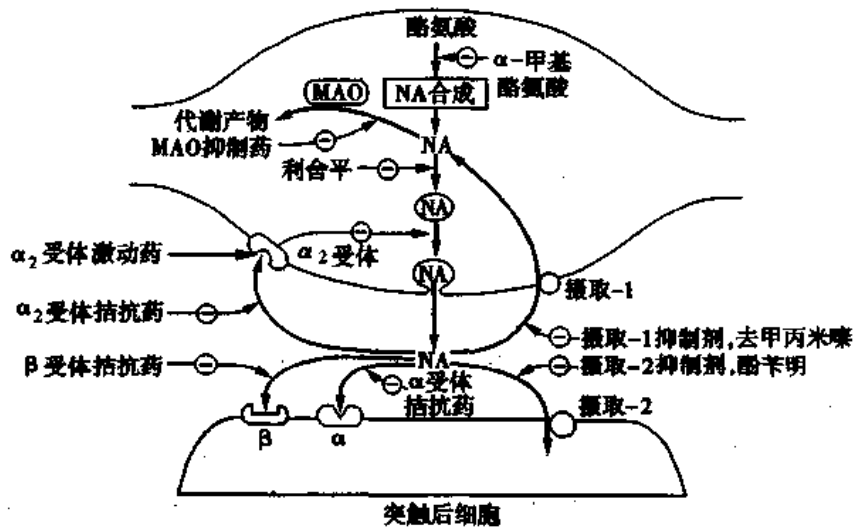


图 5-4 去甲肾上腺素能神经末梢递质合成、贮存、
释放、代谢及药物作用示意图

NA: 去甲肾上腺素 β: β 受体 α: α 受体 MAO: 单胺氧化酶

二、传出神经系统的受体

(一) 传出神经系统受体命名 能与 ACh 结合的受体, 称为乙酰胆碱受体 (acetyl-

choline receptors)。早期研究发现副交感神经节后纤维所支配的效应器细胞膜的胆碱受体对以毒蕈碱为代表的拟胆碱药较为敏感,故把这部分受体称为毒蕈碱型(muscarinic)胆碱受体即为 M 胆碱受体。位于神经节和神经肌肉接头的胆碱受体对烟碱较敏感,故将其称之为烟碱型(nicotinic)胆碱受体即为 N 胆碱受体。能与去甲肾上腺素或肾上腺素结合的受体称为肾上腺素受体(adrenoceptors)。肾上腺素受体又可分为 α 肾上腺素受体(α 受体)和 β 肾上腺素受体(β 受体)。

(二)传出神经系统受体分型

1. M 胆碱受体亚型 1980 年 Hammer 等人发现抗溃疡病药物哌仑西平(pirenzepine)对脑和心脏 M 受体亲和力不同而将脑内 M 受体称为 M_1 亚型,心脏 M 受体为 M_2 亚型,此后又将 M_2 受体进一步分为 M_2 和 M_3 亚型。用分子克隆技术发现了五种不同基因编码的 M 受体亚型。并以配体对不同组织 M 受体相对亲和力不同分别将五种亚型称为 M_1 、 M_2 、 M_3 、 M_4 和 M_5 (表 5-1)。不同组织中存在着不同受体亚型,但所有五种 M 受体亚型均可在中枢神经系统中发现。

表 5-1 M 胆碱受体亚型、分布及基本效应

	M_1	M_2	M_3	M_4	M_5
组织分布	自主神经节 CNS(皮质、海马) 胃壁细胞	窦房结、心房 房室结、心室 神经末梢、突触前膜 CNS	外分泌腺 平滑肌 血管内皮 CNS	外分泌腺 平滑肌 CNS	CNS
效应	中枢兴奋 胃酸分泌 胃肠活动 自主神经节除极化(迟发性 EPSP)	窦房结缓慢自动除极、超极化 心房动作电位时程缩短、收缩力减弱、房室结传导速度减慢、心室收缩力轻度减弱、突触前抑制、神经抑制	增加分泌 平滑肌收缩 血管扩张 (NO 引起)	—	—
分子机制	与 G 蛋白($G_i/11$)偶联刺激磷酸酶 C,使 IP_3 和 DAG 升高、去极化、增加胞浆 Ca^{2+} 及抑制 K^+ 通道	通过 G 蛋白(G_i) $\beta\gamma$ 亚单位激活 K^+ 通道,通过 G_i 抑制腺苷酸环化酶,使 cAMP 减少,抑制 Ca^{2+} 通道	与 M_2 相似	与 M_2 相似	与 M_1 相似

CNS—中枢神经系统;EPSP—兴奋性突触后电位;NO—一氧化氮; IP_3 —三磷酸肌醇;DAG—二酰基甘油

2. N 胆碱受体亚型 N 胆碱受体根据其分布部位不同可分为神经肌肉接头 N 受体,即 N_M (nicotinic muscle)受体(又称 N_2 受体)及神经节 N 受体(又称 N_1 受体)。神经节 N 受体及中枢 N 受体又称为 N_N (nicotinic neuronal)受体。

3. 肾上腺素受体分型 α 受体亚型主要为 α_1 和 α_2 二种亚型,其中 α_1 和 α_2 受体已

被克隆出六种亚型基因(表 5-2),而 β 受体可进一步分为 β_1 、 β_2 和 β_3 三种亚型。

表 5-2 α 肾上腺素受体亚型及其分布

药理分型	组织分布
α_{1A}	心、肝、小脑、皮质、前列腺、肺、输精管
α_{1B}	肾、脾、主动脉、肺、皮质
α_{1D}	主动脉、皮质、前列腺、海马
α_{2A}	血小板、皮质、脊髓、蓝斑
α_{2B}	肝、肾
α_{2C}	皮质

(三) 传出神经系统受体功能及其分子机制

1. M 胆碱受体 M 受体各亚型的氨基酸序列一级结构已经清楚,共有 460 ~ 590 个氨基酸残基。M 受体属于与鸟核苷酸结合调节蛋白(G 蛋白)偶联的超级家族受体(superfamily of G-protein-coupled receptors)。M 受体激动后与 G-蛋白偶联,进而激活磷脂酶 C(phospholipase C),增加第二信使,即三磷酸肌醇(IP_3)和二酰基甘油(diacylglycerol, DAG)形成,而产生系列效应。M 受体激动可使腺苷酸环化酶活性抑制,并可激活 K^+ 通道或抑制 Ca^{2+} 通道。各受体亚型的分布效应及分子机制并不完全相同(表 5-1)。

2. N 胆碱受体 N 受体属于配体门控离子通道型受体。不同部位 N 受体的分子结构十分相似,如电鳗纯化电器官 N 受体由四种亚基 α 、 β 、 γ 、 δ 组成,每个 N 受体由二个 α 亚基和 β 、 γ 、 δ 亚基组成五聚体,以形成中间带孔的跨细胞膜通道,即为 N 受体离子通道。二个 α 亚基上有激动剂 ACh 作用位点。当 ACh 与 α 亚基结合后,可使离子通道开放,从而调节 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 离子流动(图 5-5)。当动作电位到达运动神经末梢时,突触前膜去极化而引起胞裂外排,释放 ACh 可与神经肌肉接头的 N 受体结合,促使配体门控离子通道开放,膜外 Na^+ 、 Ca^{2+} 离子进入胞内,可产生局部去极化电位,即终板电位。当终板电位超过肌纤维扩布性去极化阈值时,即可打开膜上电压门控性离子通道,此时大量 Na^+ 、 Ca^{2+} 进入细胞,产生动作电位,导致肌肉收缩。

3. 肾上腺素受体 克隆研究显示该受体与 M 胆碱受体结构相似, α 受体和 β 受体也属于 G-蛋白偶联受体,其特点为均有七个跨膜区段结构,而效应产生都与 G-蛋白有关。这些受体是由 400 多个氨基酸残基组成,其每个跨膜区段具有由 20 余个氨基酸残基组成的亲脂性螺旋结构。7 个跨膜区段间形成三个细胞外区间环和三个细胞内区间环,其中第 5 和第 6 跨膜区段的细胞内环连比较长。当激动剂与受体结合后,可与 G-蛋白偶联,其中 α_1 受体激动可激活磷脂酶(C、D、 A_2),增加第二信使 IP_3 和 DAG 形成而产生效应; α_2 受体激动则可抑制腺苷酸环化酶,并由此使 cAMP 减少。所有 β 受体亚型激动后均能兴奋腺苷酸环化酶,使 cAMP 增加,产生不同效应。肾上腺素受体亚型激动后主要效应,见表 5-3。

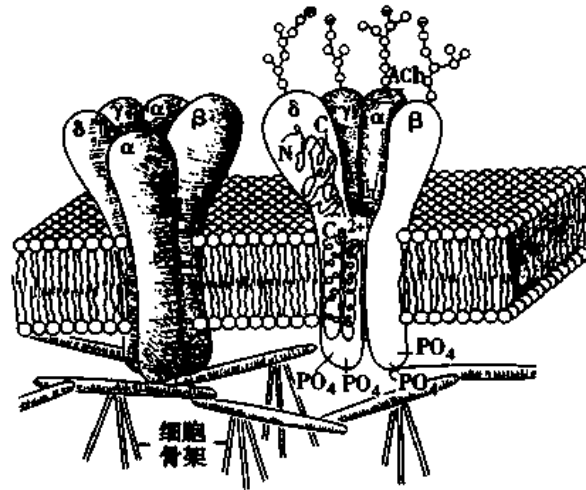


图 5-5 N₂ 烟碱受体

5个亚基各含约450个氨基酸,此5个肽链形成一个跨膜的环,在细胞内固定于细胞骨架上,每一肽链跨膜4次,N端和C端都位于胞外部(如δ亚单位剖面所示)。肽链在胞外被糖基化,在胞内被磷酸化,导致受体脱敏,2个α单位各有1个ACh结合位点,二者都结合1分子ACh后,钠通道即开放,细胞除极兴奋

β₁ 肾上腺素受体结构模式见图 5-6。

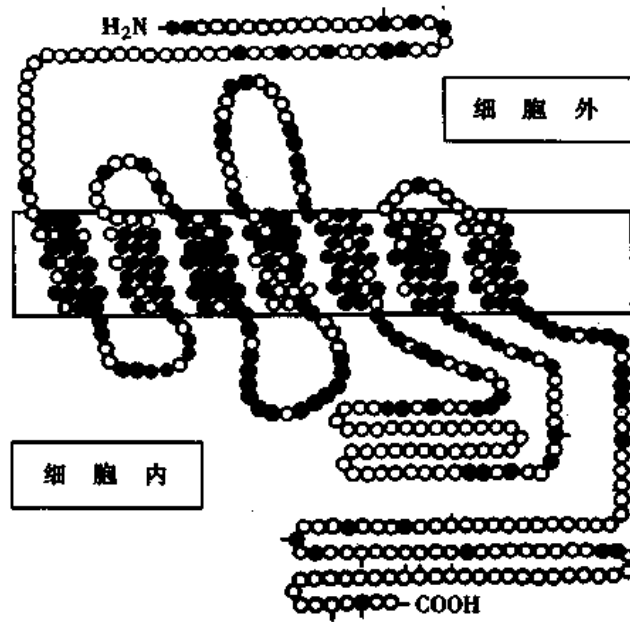


图 5-6 人体 β₁-肾上腺受体

含477氨基酸,肽链跨膜7次,N端在细胞外,C端在细胞内,胞内带短线的是丝氨酸,能被磷酸化。黑实心圆是人体β₁、β₂受体所共有的氨基酸,在跨膜区较多

表 5-3 肾上腺素受体及其效应系统

受体	偶联 G 蛋白	基本效应
β_1	G_s	腺苷酸环化酶激活, L 型 Ca^{2+} 通道激活
β_2	G_s	腺苷酸环化酶激活
β_3	G_s	腺苷酸环化酶激活
α_1	G_q	磷脂酶 C 激活
	G_q	磷脂酶 D 激活
	$G_q, G_r/G_o$	磷脂酶 A_2 激活
α_2	G_i	腺苷酸环化酶活性降低
	$G_i(\beta\gamma$ 亚单位)	K^+ 通道开放
	G_o	抑制 Ca^{2+} 通道(L 型; N 型)

第三节 传出神经系统的生理功能

传出神经系统药物的药理作用共性为拟似或拮抗传出神经系统的功能。因此熟悉传出神经即去甲肾上腺素能神经和胆碱能神经的生理功能对掌握各药的药理作用就显得十分必要和重要。

机体的多数器官都接受上述两类神经的双重支配;而这两类神经兴奋时所产生的效应又往往相互拮抗,当两类神经同时兴奋时,则占优势的神经的效应通常会显现出来。如窦房结,当肾上腺素能神经兴奋时,可引起心率加快;但胆碱能神经兴奋时则引起心率减慢,但以后者效应占优势。如当两类神经同时兴奋时,则常表现为心率减慢。传出神经系统作用部位及其功能见表 5-4。

表 5-4 传出神经系统主要受体及其效应

效应器	肾上腺素能神经兴奋时		胆碱能神经兴奋时	
	主要受体类型	效应	主要受体类型	效应
心	β_1, β_2	心率加速 ++		心率减慢 +++
	β_1, β_2	收缩性和传导速度增加 ++		收缩减弱, AP 时程缩短 ++
	β_1, β_2	自律性和传导速度增加 ++		传导速度减慢 +++
	β_1, β_2	自律性和传导速度增加 ++		极少影响
	β_1, β_2	自律性和传导速度增加 +++ 收缩性, 传导速度, 自律性和心室起搏速率增加 +++		收缩略减弱

效应器		肾上腺素能神经兴奋时		胆碱能神经兴奋时		
		主要受体类型	效应	主要受体类型	效应	
平滑肌	动脉	皮肤、粘膜	α_1, α_2	收缩+++	M	舒张 ^③
		腹腔内脏	$\alpha_1; \beta_2$	收缩+++; 舒张+		—
		冠状	$\alpha_1; \alpha_2; \beta_2$	收缩+; 舒张++ ^②		舒张±
	骨骼肌	$\alpha; \beta_2$	收缩++, 舒张++ ^②	舒张(交感神经)+		
	脑	α_1	收缩±	舒张 ^③		
	肺	$\alpha_1; \beta_2$	收缩+; 舒张 ^②	舒张 ^③		
	肾	$\alpha_1; \alpha_2; \beta_1, \beta_2$	收缩+++; 舒张+	—		
	静脉	$\alpha_1, \alpha_2; \beta_2$	收缩++; 舒张++	—		
	气管、支气管	β_2	舒张++	收缩++		
	胃	胃壁	$\alpha_1, \alpha_2; \beta_2$	舒张+ ^④		收缩+++
$\alpha_1, \alpha_2; \beta_1, \beta_2$					舒张+ ^④	
肠	肠壁	α_1	收缩+	收缩+	舒张+	
						括约肌
胆囊与胆道		β_2	舒张+	收缩+		
膀胱	逼尿肌	β_2	舒张+	收缩+++	舒张++	
						三角肌与括约肌
子宫		α_1	收缩+(妊娠)	不定		
		β_2	舒张++(妊娠、非妊娠)			
眼睛	瞳孔开大肌	α_1	收缩(散瞳)++	—	—	
						瞳孔括约肌
		β_2	舒张(远视)+	收缩(近视)+++		
腺体	汗腺	α_1	分泌+ ^⑤	分泌 K^+ 和 H_2O +	分泌(交感神经)+++	
						唾液腺
	支气管腺体	β	分泌淀粉酶+	减少	分泌+++	
		α_1	增加			
代谢	肝糖代谢		α_1, β_2	肝糖原分解和异生+++	—	
	骨骼肌糖代谢		β_2	肌糖原分解+	—	
	脂肪代谢		$\alpha_2; \beta_1, (\beta_3)$	脂肪分解+++ (产热作用)	—	
肾上腺髓质		—	—	N _N	分泌肾上腺素和去甲肾上腺素(交感神经节前纤维)	
植物神经节		—	—		兴奋	
骨骼肌		β_2	收缩	N _M	收缩(运动神经)	

注:①心肌也具有 α 受体;②在整体动物由于自身调节机制而表现为舒张;③似无生理意义;④可能作用于平滑肌的抑制性 β 受体和神经丛的神经节细胞突触前 α_2 受体;⑤手掌等少数区域

第四节 传出神经系统药物的基本作用及其分类

一、传出神经系统药物的基本作用

(一)直接作用于受体 许多传出神经系统药物可直接与胆碱受体或肾上腺素受体结合,如结合后所产生效应与神经末梢释放的递质效应相似,称为激动药(agonist)。如结合后不产生或较少产生拟似递质的作用,并可妨碍递质与受体结合,产生与递质相反的作用,就称为阻断药(blocker);对激动药而言,则称为拮抗药(antagonist)。

(二)影响递质

1. 影响递质释放 某些药物如麻黄碱和间羟胺可促进 NA 释放,而氨甲酰胆碱可促进 ACh 释放,尽管它们均有直接作用于受体的作用。有些药物如可乐定和碳酸锂则可分别抑制外周和中枢 NA 释放而产生效应。

2. 影响递质的转运和贮存 有些药物可干扰递质 NA 的再摄取,如利舍平为典型的囊泡摄取抑制剂,从而影响 NA 贮存于囊泡,去甲丙米嗪和可卡因都是摄取-1 抑制剂。

3. 影响递质的转化 如前所述,ACh 的体内灭活主要依赖于胆碱酯酶水解。因此胆碱酯酶抑制剂可干扰体内 ACh 代谢,造成体内 ACh 堆积,从而产生效应。

传出神经系统药物基本作用见图 5-3,5-4。

二、传出神经系统药物的分类

传出神经系统药物可按其作用性质(激动受体或阻断受体)及对不同受体的选择性进行分类,见表 5-5。

表 5-5 常用传出神经系统药物的分类

拟似药	拮抗药
(一)胆碱受体激动药	(一)胆碱受体阻断药
1. M,N 受体激动药(卡巴胆碱)	1. M 受体阻断药
2. M 受体激动药(毛果芸香碱)	(1)非选择性 M 受体阻断药(阿托品)
3. N 受体激动药(烟碱)	(2)M ₁ 受体阻断剂(哌仑西平)
(二)抗胆碱酯酶药(新斯的明)	(3)M ₂ 受体阻断剂(戈拉碘铵)
(三)肾上腺素受体激动药	(4)M ₃ 受体阻断剂(hexahydrosiladifenidol)
1. α 受体激动药	(二)胆碱酯酶复活药(碘解磷定)
(1) α_1 、 α_2 受体激动药(去甲肾上腺素)	(三)肾上腺素受体阻断药
(2) α_1 受体激动药(去氧肾上腺素)	1. α 受体阻断药
(3) α_2 受体激动药(可乐定)	(1) α_1 、 α_2 受体阻断药
2. α 、 β 受体激动药(肾上腺素)	①短效类(酚妥拉明)

续表

拟似药	拮抗药
3. β 受体激动药	②长效类(酚苄明)
(1) β_1 、 β_2 受体激动药(异丙肾上腺素)	(2) α_1 受体阻断药(哌唑嗪)
(2) β_1 受体激动药(多巴酚丁胺)	(3) α_2 受体阻断药(育亨宾)
(3) β_2 受体激动药(沙丁胺醇)	2. β 受体阻断药
	(1) β_1 、 β_2 受体阻断药(普萘洛尔)
	(2) β_1 受体阻断药(阿替洛尔)
	(3) β_2 受体阻断药(布他沙明)
	3. α_1 、 α_2 、 β_1 、 β_2 阻断药(拉贝洛尔)

(姚明辉)

ACh可引起许多血管舒张,如肺和冠状血管。ACh舒血管作用主要由于激动血管内皮细胞 M₃ 胆碱受体亚型,导致内皮依赖性舒张因子(endothelium-derived relaxing factor,EDRF)即一氧化氮(nitric oxide,NO)释放,从而引起邻近平滑肌细胞松弛。此外,ACh所致的肾上腺素能神经末梢去甲肾上腺素释放减少也与其舒血管作用有关。

(2)减慢心率:此作用亦称负性频率(negative chronotropic effect)。ACh能使窦房结舒张期自动除极延缓、复极化电流增加,使动作电位达阈值的时间延长,导致心率减慢。

(3)减慢房室结和普肯野纤维传导:即为负性传导(negative dromotropic effect)。ACh可延长房室结和普肯野纤维(Purkinje fibers)的不应期,使其传导减慢。当使用强心苷使迷走神经张力增高或全身给药法使用大剂量胆碱受体激动药时所出现的完全性心脏传导阻滞常与房室结传导明显抑制有关。

(4)减弱心肌收缩力:即为负性肌力(negative inotropic effect)。一般认为胆碱能神经主要分布于窦房结、房室结、普肯野纤维和心房,而心室较少有胆碱能神经支配。故认为ACh对心房收缩的抑制作用大于心室。但对心室肌仍有一定抑制作用。由于迷走神经末梢与交感神经末梢紧密相邻,迷走神经末梢所释放的ACh可激动交感神经末梢突触前M胆碱受体,抑制交感神经末梢去甲肾上腺素释放,使心室收缩力减弱。

(5)缩短心房不应期:ACh不影响心房的传导速度,但可使心房不应期及动作电位时程缩短(即为迷走神经作用)。

2. 胃肠道 ACh可明显兴奋胃肠道,使其收缩幅度、张力增加,胃、肠平滑肌蠕动增加,并可促进胃、肠分泌,导致恶心、嗝气、呕吐、腹痛及排便等症状。

3. 泌尿道 ACh可使泌尿道平滑肌蠕动增加,膀胱逼尿肌收缩,使膀胱最大自主排空压力(maximal voluntary voiding pressure)增加,降低膀胱容积,同时膀胱三角区和外括约肌舒张,导致膀胱排空。

4. 其他 ACh可使泪腺、气管和支气管腺体、唾液腺、消化道腺体和汗腺分泌增加,使支气管收缩,颈动脉和主动脉体化学受体兴奋。当ACh局部滴眼时,可致瞳孔收缩,调节于近视。ACh尚可作用于自主神经节和骨骼肌的神经肌肉接头的胆碱受体,引起交感、副交感神经节兴奋,肌肉收缩。由于ACh不易进入中枢,故尽管中枢神经系统有胆碱受体存在,但外周给药很少产生中枢作用。

卡巴胆碱

卡巴胆碱(carbachol)对M、N胆碱受体激动作用与ACh相似,但其不易被胆碱酯酶水解,作用时间较长。本品对膀胱和肠道作用明显,故可用于术后腹胀气和尿潴留,仅用于皮下注射,禁用静注给药。该药副作用较多,且阿托品对它的解毒效果差,故目前主要用于局部滴眼治疗青光眼。

醋甲胆碱

醋甲胆碱(methacholine)可被胆碱酯酶水解,但由于其水解速度较慢,故作用时间较ACh长。本品对M胆碱受体具有相对选择性,尤其对心血管系统作用明显(表6-1)。临床上主要用于口腔粘膜干燥症。禁忌证为支气管哮喘、冠脉缺血和溃疡病患者。

表 6-1 胆碱酯类药物药理特性比较

胆碱酯类	对胆碱酯酶敏感性	阿托品拮抗作用	毒蕈碱样作用				烟碱样作用
			心血管	胃肠道	膀胱	眼(局部使用)	
乙酰胆碱	+++	+++	++	++	++	+	++
卡巴胆碱	—	+	+	+++	+++	++	+++
醋甲胆碱	+	+++	+++	++	++	+	+
贝胆碱	—	+++	±	+++	+++	++	—

贝胆碱

贝胆碱(bethanechol)化学性质稳定,不易被胆碱酯酶水解。口服和注射均有效。本品可兴奋胃肠道和泌尿道平滑肌,对心血管作用弱。临床可用于术后腹气胀、胃张力缺乏症及胃滞留等治疗。由于其对 M 胆碱受体具有相对选择性,故其疗效较卡巴胆碱好。

禁忌证同醋甲胆碱。

二、生物碱类

本类主要包括三种天然生物碱如毛果芸香碱、槟榔碱和毒蕈碱。此外,还包括合成同类物震颤素(oxotremorine),为胆碱受体激动药,常作为工具药使用,可激动基底神经节的 M 胆碱受体,产生肌震颤、共济失调和肌强直等帕金森病样症状。

毛果芸香碱

毛果芸香碱(pilocarpine)又名匹鲁卡品,是从毛果芸香属(pilocarpus)植物中提出的生物碱。

【药理作用】 能直接作用于副交感神经(包括支配汗腺交感神经)节后纤维支配的效应器官的 M 胆碱受体,尤其对眼和腺体作用较明显。

1. 眼 滴眼后可引起缩瞳、降低眼内压和调节痉挛等作用。

(1)缩瞳:虹膜内有两种平滑肌,一种是瞳孔括约肌,受动眼神经的副交感纤维(胆碱能神经)支配,兴奋时瞳孔括约肌收缩,瞳孔缩小;另一种为瞳孔扩大肌,受去甲肾上腺素能神经支配,兴奋时瞳孔扩大肌向外周收缩,使瞳孔扩大。本品可激动瞳孔括约肌的 M 胆碱受体,表现为瞳孔缩小,局部用药后作用可持续数小时至 1 天。

(2)降低眼内压:房水是从睫状体上皮细胞分泌及血管渗出而产生,经瞳孔流入前房,到达前房角间隙,主要经滤帘流入巩膜静脉窦,最后进入血液循环(图 6-1,图 6-2)。毛果芸香碱通过缩瞳作用可使虹膜向中心拉动,虹膜根部变薄,从而使处于虹膜周围的前房角间隙扩大,房水易于经滤帘进入巩膜静脉窦,使眼内压下降。

(3)调节痉挛:眼在视近物时,通过晶状体聚焦,使物体能成像于神经网膜上,从而看清物体,此即为眼调节作用。眼的调节作用主要依赖于晶状体曲度变化。晶状体囊

富有弹性,促使晶状体有略呈球形的倾向,但由于受到悬韧带的外向牵拉,可使晶状体维持在较为扁平的状态。悬韧带又受睫状肌控制,睫状肌由环状和辐射状两种平滑肌纤维组成,其中以动眼神经支配的环状肌纤维为主。动眼神经兴奋时或毛果芸香碱作用后使环状肌向瞳孔中心方向收缩,造成悬韧带放松,晶状体由于本身弹性变凸,屈光度增加,此时只适合于视近物,而难以看清远物。毛果芸香碱这种作用称为调节痉挛。

睫状肌也受去甲肾上腺素能神经支配,但在眼的调节中不占重要地位,故拟肾上腺素药一般不影响眼的调节。

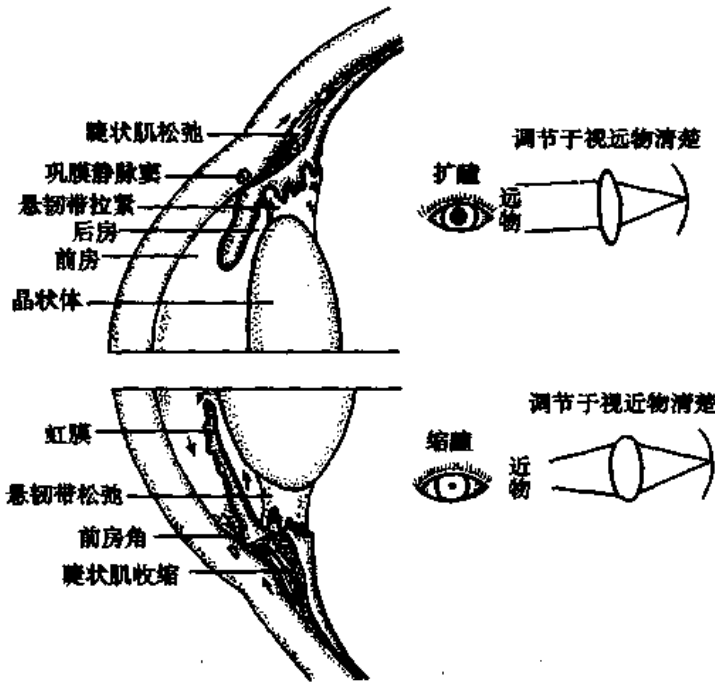


图 6-1 M 胆碱受体激动药和阻断药对眼的作用
上:胆碱受体阻断药的作用 下:胆碱受体激动药的作用,
箭头表示房水流通及睫状肌收缩或松弛的方向

2. 腺体 毛果芸香碱(10~15mg 皮下注射)可使汗腺、唾液腺分泌明显增加。

【临床应用】

1. 青光眼 青光眼为常见的眼科疾病,患者以进行性视神经乳头凹陷及视力减退为主要特征,并伴有眼内压增高症状,严重者可致失明。低浓度的毛果芸香碱(2% 以下)可滴眼用于治疗闭角型青光眼(angle-closure glaucoma, 充血性青光眼)。用药后可使患者瞳孔缩小、前房角间隙扩大,眼内压下降。高浓度药物可造成患者症状加重,故不宜使用。本品对开

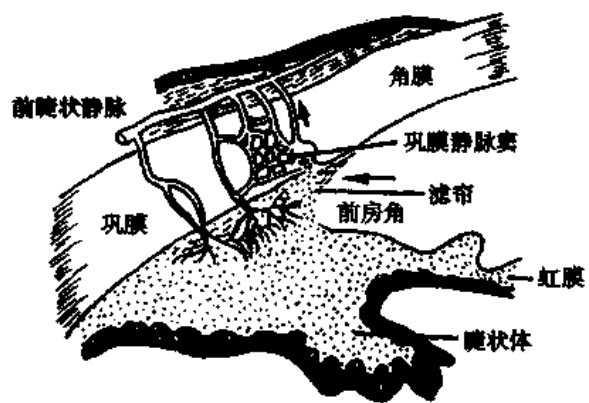


图 6-2 房水出路(箭头示房水回流方向)

角型青光眼(open-angle glaucoma, 单纯性青光眼)的早期也有一定疗效,但机制未明。常用1%~2%溶液滴眼,易透过角膜进入眼房,用药后数分钟即可见眼内压下降,并可持续4~8小时之久。其调节痉挛作用可在2小时左右消失。滴眼时应压迫内眦,避免药液吸收产生副作用。

2. 虹膜炎 与扩瞳药交替使用,以防止虹膜与晶状体粘连。

【不良反应】 过量可出现 M 胆碱受体过度兴奋症状,可用阿托品对症处理。

毒 蕈 碱

毒蕈碱(muscarine)由捕蝇蕈(*Amanita muscaria*)分离提取。本品虽不作为治疗性药物,但由于它具有重要的药理活性,故在此作简要介绍。

毒蕈碱为经典 M 胆碱受体激动药,其效应与节后胆碱能神经兴奋症状相似。我国民间因食用野生蕈而中毒的病例时有发生。毒蕈碱最初从捕蝇蕈中提取,但含量很低(约为0.003%),因而人食用捕蝇蕈后并不至于引起毒蕈碱中毒。但在丝盖伞菌属(*Inocybe*)和杯伞菌属(*Clitocybe*)中含有高的毒蕈碱成分,食用这些菌属后,在30~60分钟内可出现毒蕈碱中毒症状,表现为流涎、流泪、恶心、呕吐、头痛、视觉障碍、腹部绞痛、腹泻、支气管痉挛、心动过缓、血压下降和休克等。可用阿托品(每隔30分钟,肌肉注射1~2mg)治疗。

第二节 N 胆碱受体激动药

烟碱(nicotine, 尼古丁)由烟草中提取,可兴奋自主神经节和神经肌肉接头的 N 胆碱受体。其对神经节的 N 受体作用呈双相性,即开始使用时可短暂兴奋神经节 N 受体,随后可持续抑制神经节 N 受体。烟碱对神经肌肉接头 N 受体作用与其对神经节 N 受体作用类似,由于烟碱作用广泛、复杂,故无临床实用价值,仅具有毒理学意义。

烟草中含有烟碱成分,长期吸烟与许多疾病如癌症、冠心病、溃疡病、中枢神经系统疾患和呼吸系统疾病的发生关系密切。此外,吸烟者的烟雾中也含有烟碱和其他致病物质,易被他人吸入,危害别人。故对吸烟者应劝其戒烟。

制剂及用法

氯卡巴胆碱(*Carbachol chloride*) 滴眼剂,0.5%~1.5%,注射剂,0.25mg/1ml,皮下注射,0.25~0.5mg/次。

溴化醋甲胆碱(*methacholine bromide*) 片剂,200mg,口服,200~500mg/次,2~3次/日。

氯醋甲胆碱(*methacholine chloride*) 注射剂,25mg/1ml,皮下注射,10~25mg/次。

氯贝胆碱(*bethanechol chloride*) 片剂,10mg,口服,10~30mg/次,2~3次/日,可舌下给药。注射剂,5mg/1ml,皮下注射,5mg/次。

硝酸毛果芸香碱(*pilocarpine nitrate*) 滴眼液或眼膏,1%~2%,滴眼次数按需要决定,晚上或需要时涂眼膏。

(姚明辉)

第七章 抗胆碱酯酶药和胆碱酯酶复活药

第一节 胆碱酯酶

胆碱酯酶(cholinesterase, ChE)可分为乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)和假性胆碱酯酶(pseudocholinesterase)两类,前类亦称真性胆碱酯酶,主要存在于胆碱能神经末梢突触间隙,后一类胆碱酯酶对乙酰胆碱(ACh)特异性较低。本文所提及胆碱酯酶主要指乙酰胆碱酶。AChE可在胆碱能神经末梢与效应器接头或突触间隙终止乙酰胆碱作用。AChE活性极高,一个酶分子可在1分钟内水解 6×10^5 分子的ACh。AChE蛋白分子表面活性中心有两个能与ACh结合的部位,即带负电荷的阴离子部位和酯解部位,前者含有一个谷氨酸残基,后者含有一个由丝氨酸的羟基构成的酸性作用点和一个组氨酸咪唑环构成的碱性作用点,它们通过氢键结合、增强了丝氨酸羟基的亲核性,使之较易与ACh结合。

AChE通过下列三个步骤水解ACh:①ACh分子中带正电荷的季铵阳离子头,以静电引力与AChE的阴离子部位相结合,同时ACh分子中的羰基碳与AChE酯解部位的丝氨酸的羟基以共价键结合,形成ACh与AChE的复合物;②ACh与AChE复合物裂解为胆碱和乙酰化AChE;③乙酰化AChE迅速水解,分离出乙酸,使酶的活性恢复(图7-1)。

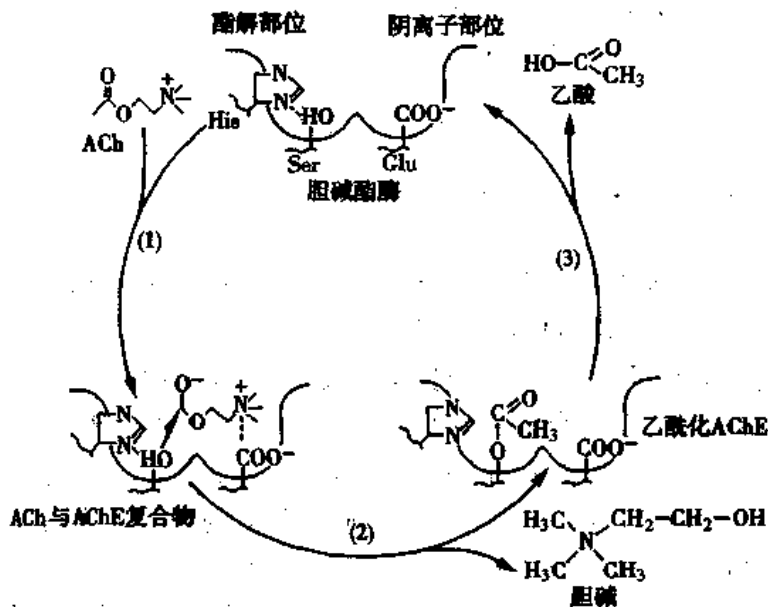


图 7-1 胆碱酯酶水解乙酰胆碱过程示意图

Glu:谷氨酸 Ser:丝氨酸 His:组氨酸

第二节 抗胆碱酯酶药

抗胆碱酯酶药 (anticholinesterase agents) 与 ACh 一样, 也能与 AChE 结合, 但结合较牢固, 水解较慢, 使 AChE 活性受抑 (图 7-2)。从而导致胆碱能神经末梢释放的 ACh 堆积, 产生拟胆碱作用。

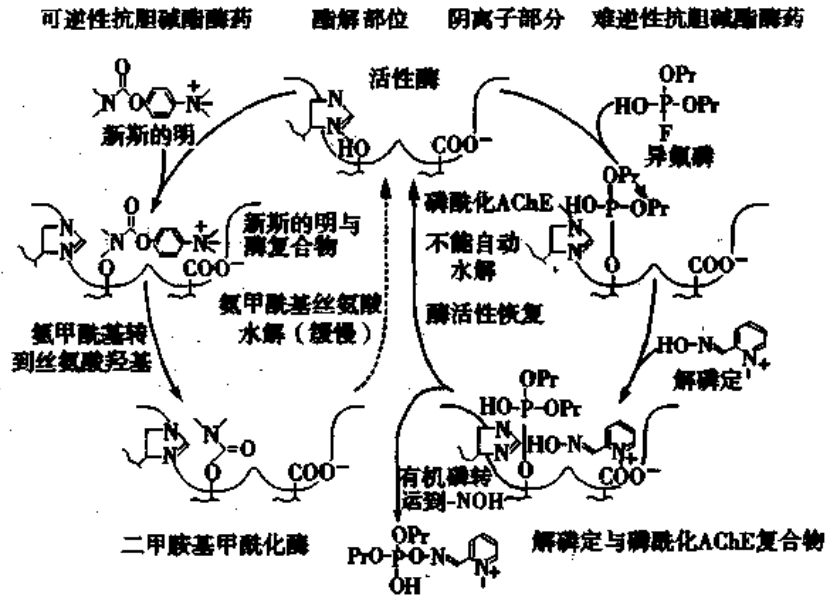


图 7-2 抗胆碱酯酶药作用

抗 AChE 药可分为易逆性抗 AChE 药和难逆性抗 AChE 药。后者主要为有机磷酸酯类, 具毒理学意义。也有人将抗 AChE 药分为短、中、长效三类药物。

一、易逆性抗胆碱酯酶药

(一) 易逆性抗 AChE 药的一般特性

【药理作用】

1. 眼 本类药物结膜用药时所产生作用为结膜充血, 并可导致位于虹膜边缘的瞳孔括约肌收缩而引起的缩瞳和睫状肌收缩而引起调节痉挛, 使视力调节在近视状态。其中缩瞳作用可在几分钟内显现, 30 分钟达最大反应, 持续数小时至数天不等, 尽管瞳孔可缩小至针尖样大小, 但对光反射一般不消失, 而晶状体调节障碍持续较为短暂, 一般比缩瞳时间短。由于上述作用可促使眼房水回流, 从而使升高的眼内压下降。

2. 胃肠 不同药物对胃肠平滑肌作用不同。新斯的明可促进胃的收缩及增加胃酸分泌, 拮抗阿托品所致的胃张力下降及增强吗啡对胃的兴奋作用。当支配胃的双侧迷走神经切断后, 新斯的明上述作用即被减弱。此外, 新斯的明尚可促进小肠、大肠 (尤其是结肠) 的活动, 促进肠内容排出。

3. 骨骼肌神经肌肉接头 大多数强效抗 AChE 药对骨骼肌的主要作用是通过其

抑制神经肌肉接头 AChE,但亦有一定的直接兴奋作用,如动脉内注射新斯的明和毒扁豆碱,使药物进入长期去神经肌肉或进入有正常神经支配、但 AChE 活性被不可逆抑制的肌肉,此时新斯的明引起直接兴奋作用,而毒扁豆碱无此作用。提示前者具有直接兴奋骨骼肌作用。一般认为抗 AChE 药可逆转由竞争性神经肌肉阻滞剂引起的肌肉松弛,但并不能有效拮抗由除极化型肌松药引起肌肉麻痹。

4. 其他作用 由于许多腺体如支气管腺体、泪腺、汗腺、唾液腺、胃腺[窦 G 细胞(胃泌素细胞)和壁细胞]、小肠及胰腺等均受胆碱能节后纤维支配,故低剂量的抗 AChE 药即可增敏神经冲动所致的腺体分泌作用。这类药物尚可引起细支气管和输尿管平滑肌收缩。

此外,抗 AChE 药亦可影响心血管系统,但较复杂。抗 AChE 药对中枢各部位有一定兴奋作用,但高剂量时,常引起抑制或麻痹,与血氧过低密切相关。

【体内过程】 毒扁豆碱易由胃肠道、皮下及粘膜吸收。在体内主要由血浆酯酶水解失活。毒扁豆碱能透过血脑屏障。尿中排泄极少。新斯的明及其有关季铵类药物口服吸收差,故口服剂量明显大于注射量。新斯的明也可被血浆酯酶水解,其注射给药 $t_{1/2}$ 约为 1~2 小时,可以原形药物和代谢产物形式经尿排泄,但不易进入中枢神经系统。

【临床应用】 抗胆碱酯酶药临床应用主要包括以下方面。

1. 重症肌无力 为神经肌肉接头传递障碍所致慢性疾病,表现为受累骨骼肌极易疲劳。这是一种自身免疫性疾病,主要为机体对自身突触后运动终板的 ACh 受体产生免疫反应,在患者血清中可见抗 ACh 受体的抗体,从而导致 ACh 受体数目减少。新斯的明、吡斯的明和安贝氯铵为治疗重症肌无力常规使用药物,常用来控制疾病症状。

2. 腹气胀和尿潴留 以新斯的明疗效较好,可用于手术后及其他原因引起的腹气胀及尿潴留。

3. 青光眼 以毒扁豆碱、地美溴铵较为多用。滴眼后可使瞳孔缩小,眼内压下降。

4. 竞争性神经肌肉阻滞药过量时解毒 主要用新斯的明、依酚氯铵和加兰他敏治疗。

【不良反应】 详见有机磷酸酯类。

(二)常用易逆性抗 AChE 药

1. 新斯的明(neostigmine) 可抑制 AChE 活性而发挥完全拟胆碱作用,即可兴奋 M、N 胆碱受体,其对腺体、眼、心血管及支气管平滑肌作用弱,对骨骼肌及胃肠平滑肌兴奋作用较强。治疗重症肌无力时,可用口服给药,也可用皮下或肌肉注射给药。本品静注给药时有一定危险性。新斯的明也常用于减轻由手术或其他原因引起的腹气胀及术后尿潴留。此外,尚可用于阵发性室上性心动过速和对抗竞争性神经肌肉阻滞药过量时的毒性作用。

新斯的明不用于机械性肠或泌尿道梗阻病人。其不良反应主要与胆碱能神经过度兴奋有关。

2. 吡斯的明(pyridostigmine) 作用类似于新斯的明,起效缓慢,作用时间较

长。由于其口服吸收较差,故剂量较大。主要用于治疗重症肌无力,用法与新斯的明相似,疗程通常少于8周,亦可用于治疗麻痹性肠梗阻和术后尿潴留。不良反应与新斯的明相似,但M胆碱受体效应较弱。

3. 毒扁豆碱(*physostigmine*) 又称依色林(*eserine*),为从西非毒扁豆(*physostigma venosum*)的种子中提取的一种生物碱,现已人工合成。其作用与新斯的明相似,为易逆性AChE抑制药,但无直接兴奋作用。其结构为叔胺类化合物,可进入中枢。眼内局部应用时,其作用类似于毛果芸香碱,但较强而持久,表现为瞳孔缩小,眼内压下降,可维持1~2天。吸收后外周作用与新斯的明相似,表现为M、N胆碱受体激动作用,进入中枢后亦可抑制中枢AChE活性而产生作用(小剂量兴奋、大剂量抑制)。主要用途为局部用于治疗青光眼。常用0.05%溶液滴眼。与毛果芸香碱相比,本品奏效较快,刺激性亦较强,长期给药时,患者不易耐受,可先用本品滴眼数次,后改用毛果芸香碱维持疗效。本品滴眼后可致睫状肌收缩而引起调节痉挛,并可出现头痛。滴眼时应压迫内眦,以免药液流入鼻腔后吸收中毒。本品全身毒性反应较新斯的明严重,大剂量中毒时可致呼吸麻痹。

4. 依酚氯铵(*edrophonium chloride*) 抗AChE作用明显减弱,但对骨骼肌仍有较强作用,本品显效较快,用药后可立即改善症状,使肌肉收缩力增强,但维持时间很短,5~15分钟后作用消失,故不宜作为治疗用药。常用于诊断重症肌无力。通常先快速静注本品2mg,如在30~45秒后未见任何药物效应,可再静注8mg药物,给药后如受试者出现短暂肌肉收缩改善,同时未见有舌肌纤维收缩症状,则提示诊断阳性,而舌肌纤维收缩反应常见于非重症肌无力的其他患者。在诊断用药时应准备阿托品,以防出现严重毒性反应。本品尚可用于鉴别在重症肌无力的治疗过程中症状未被控制是由于抗AChE药不足或过量,如属剂量不足,则本品可立即改善肌肉收缩;如出现肌力减退,则提示治疗剂量过大。

5. 安贝氯铵(*ambenonium chloride*,酶抑宁) 作用类似于新斯的明,但较持久,主要用于重症肌无力的治疗,尤其是不能耐受新斯的明或吡斯的明的患者。

6. 加兰他敏(*galanthamine*) 为一种从石蒜科植物中提取生物碱,其作用与新斯的明类似,可用于重症肌无力、脊髓灰白质炎后遗症等治疗,也可用于治疗竞争性神经肌肉阻滞药过量中毒。

7. 地美溴铵(*demecarium bromide*) 为一种作用时间较长的易逆性抗AChE药,主要用于青光眼治疗。滴眼后15~60分钟可见瞳孔缩小,可持续1周或更长时间,使用后24小时其降眼内压作用达高峰,并可持续9天以上。适用于治疗无晶状体畸形开角型青光眼及对其他药物无效病人。

8. 他克林(*tacrine*) 能易逆性抑制中枢AChE活性,口服后可迅速经胃肠道吸收,但在肝脏首关消除明显。能较长时间滞留在中枢,主要用于阿尔茨海默病(*Alzheimer's disease*)的治疗,使患者的认识能力、定向能力改善,以前者改善更为显著,多中心研究证明,该药对轻中度病人较好。肝脏毒性为本品最常见和最重要的副作用,约有30%接受治疗患者可见丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高,尤其在治疗开始后头3个月内。如升高幅度大,或出现黄疸,应立即停药。

二、难逆性抗胆碱酯酶药——有机磷酸酯类

有机磷酸酯类(organophosphate)可与 AChE 呈难逆性结合而产生毒性作用。主要作为农业和环境卫生杀虫剂,如敌百虫(dipterex)、乐果(rogor)、马拉硫磷(malathion)、敌敌畏(DDVP)、内吸磷(systox, E1059)和对硫磷(parathion, 605)等。有些则用作战争毒气,如沙林(sarin)、梭曼(soman)和塔崩(tabun)等。仅少数作为缩瞳药治疗青光眼,如乙硫磷(echothiophate iodide)和异氟磷(isofluorophate, dyflos)。

【中毒机制】 本类毒物作用机制与易逆性抗 AChE 药相似,但其与 AChE 结合更为牢固。结合点也在 AChE 的酯解部位丝氨酸的羟基。毒物中的磷原子具亲电子性,因而可与羟基上具有亲核性的氧原子形成共价键结合,形成难以水解的磷酰化 AChE (图 7-2),使 AChE 失去水解 ACh 的能力,造成体内 ACh 大量积聚而引起一系列中毒症状。若不及时抢救,AChE 可在几分钟或几小时内就“老化”。“老化”过程可能是磷酰化 AChE 的磷酰化基团上的一个烷氧基断裂,生成更稳定的单烷氧基磷酰化 AChE。此时即使用 AChE 复活药,也不能恢复酶的活性,必须等待新生的 AChE 出现,才可水解 ACh,此过程可能需要几周时间。

【中毒表现】 这类毒物中毒对医生来说非常重要,可使许多使用和制造有机磷农药的人中毒。世界卫生组织(WHO)文件曾认为杀虫剂中毒已成为一个广泛、全球性的问题,尤其在发展中国家。职业性中毒最常见途径为经皮肤或呼吸道吸入,由口摄入中毒多为非职业性中毒。

1. 急性中毒 主要表现为对胆碱能神经突触(包括胆碱能节后神经末梢及自主神经节部位)、胆碱能神经肌肉接头和中枢神经系统影响。

(1)胆碱能神经突触:当毒物被呼吸道吸入后,全身中毒症状可在数分钟内出现,如经胃肠道或皮肤吸收,则中毒症状出现可呈不同程度延缓,取决于所接触毒物的化学性质、脂溶性、是否需经体内活化、稳定性及磷酰化 AChE 的老化等因素。当人体吸入或眼接触毒物蒸气或雾剂后,眼和呼吸道症状可首先出现,表现为瞳孔明显缩小、眼球疼痛、睫状肌痉挛、眼眉疼痛。随着症状出现,由于交感神经节的兴奋作用,缩瞳作用可能并不明显,但可见泪腺、鼻腔腺体、唾液腺、支气管和胃肠道腺体分泌增加。呼吸系统症状还包括胸腔紧缩感及由于支气管平滑肌收缩、呼吸道腺体分泌增加所致的呼吸困难。当毒物由胃肠道摄入时,则胃肠道症状可首先出现,包括厌食、恶心、呕吐、腹痛、腹泻等。当毒物经皮肤吸收中毒时,则与吸收部位最邻近的区域可见出汗及肌束颤动。严重中毒时,可见自主神经节呈先兴奋、后抑制状态,产生复杂的自主神经综合效应,常可表现为口吐白沫、呼吸困难、大汗淋漓、大小便失禁、心率减慢和血压下降。

(2)胆碱能神经肌肉接头:表现为肌无力、不自主肌束抽搐、震颤,并可导致肌肉麻痹,严重时可引起呼吸肌麻痹。

(3)中枢神经系统:除了脂溶性极低的毒物外,其他毒物均可进入血脑屏障而产生中枢作用,表现为先兴奋,不安,继而出现惊厥,后可转为抑制,出现意识模糊,共济失调、谵妄、反射消失、昏迷、中枢性呼吸麻痹及血管运动中枢抑制造成血压下降。

急性有机磷酸酯类中毒死亡可发生在 5 分钟至 24 小时内,取决于摄入体内的毒物

种类、量、途径及其他因素等,死亡的主要原因为呼吸衰竭及继发性心血管功能障碍。

2. 慢性中毒 多发生于长期接触农药的人员,主要表现为血中 AChE 活性持续明显下降。临床体征为神经衰弱综合征、腹胀、多汗、偶见肌束颤动及瞳孔缩小。

【中毒防治】

1. 预防 按照预防为主方针,严格执行农药生产、管理制度,并加强生产人员及使用农药人员的劳动保护措施及安全知识教育,这类中毒是可以预防的。

2. 急性中毒的治疗

(1)迅速消除毒物以免继续吸收:发现中毒时,应立即把患者移出现场。对由皮肤吸收者,应用温水和肥皂清洗皮肤。经口中毒者,应首先抽出胃液和毒物,并用微温的 2% 碳酸氢钠溶液或 1% 食盐水反复洗胃,直至洗出液中不含农药味,然后给予硫酸镁导泻。敌百虫口服中毒时不用碱性溶液洗胃,因其在碱性溶液中可转化为毒性更强的敌敌畏。眼部染毒,可用 2% 碳酸氢钠溶液或 0.9% 盐水冲洗数分钟。

(2)尽快使用解毒药物:阿托品为治疗急性有机磷酸酯类中毒的特异性、高效能解毒药物,应尽量早期给药,并根据中毒情况采用较大剂量。一般开始治疗时可用 2~4mg 静脉注射,亦可肌肉注射。如无效,可每隔 5~10 分钟注射 2mg,直至 M 胆碱受体兴奋症状消失或出现阿托品轻度中毒症状(阿托品化)。阿托品第 1 天用量常超过 200mg,即达到阿托品化,并维持 48 小时。对中度或重度中毒病人,必须采用阿托品与 AChE 复活药合并应用的治疗措施(详见第三节)。

第三节 胆碱酯酶复活药

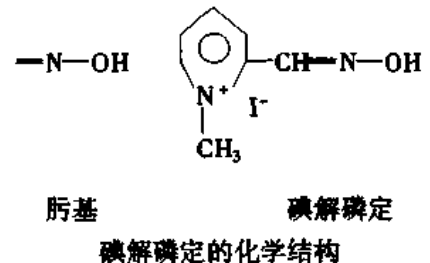
AChE 复活药是一类能使被有机磷酸酯类抑制的 AChE 恢复活性的药物,它不但能使单用阿托品所不能控制的严重中毒病例得到解救,而且也可显著缩短一般中毒的病程。常用药物有碘解磷定和氯解磷定。

碘解磷定

碘解磷定(pralidoxime iodide),又称派姆(PAM),为最早应用的 AChE 复活药。水溶性较低,水溶液不稳定,久置可释放出碘。

【药理作用】 解磷定进入体内后,其带正电荷的季铵氮即与磷酰化 AChE 的阴离子部位以静电引力相结合,结合后使其肟基(—N—OH)趋向磷酰化 AChE 的磷原子,进而与磷酰基形成共价键结合,生成磷酰化 AChE 和解磷定的复合物,后者进一步裂解为磷酰化解磷定,同时使 AChE 游离出来,恢复其水解 ACh 的活性(图 7-2)。

此外,碘解磷定也能与体内游离的有机磷



酸酯类直接结合,成为无毒的磷酰化碘解磷定,由尿排出,从而阻止游离的毒物继续抑制 AChE 活性。

【临床应用】 本品对不同有机磷酸酯类中毒的疗效存在差异,如对内吸磷、马拉硫磷和对硫磷中毒的疗效较好,对敌百虫、敌敌畏中毒的疗效稍差,而对乐果中毒则无效。

碘解磷定对骨骼肌的作用最为明显,能迅速控制肌束颤动,对植物神经系统功能的恢复较差。对中枢神经系统的中毒症状也有一定改善作用。对中毒患者,可采用本品 0.5~2mg,缓慢静脉注射给药。并可根据患者中毒情况反复给药。由于碘解磷定不能直接对抗体内积聚的 ACh 的作用,故应与阿托品合用。

【不良反应】 一般治疗量时,不良反应少见。但如剂量超过 2g 或静注速度过快(每分钟超过 500mg)时,由于药物本身的神经肌肉阻滞作用和抑制 AChE 的作用,可产生轻度乏力、视力模糊、复视、眩晕、头痛、恶心、呕吐和心率加快等症状。

氯解磷定

氯解磷定(pralidoxime chloride, PAM-Cl)的药理作用和用途与碘解磷定相似,但水溶性好,水溶液较稳定,可肌内注射或静脉给药。副作用较碘解磷定小,偶见轻度头痛、头晕、恶心、呕吐等。由于其使用方便,不良反应较小,故临床上较为常用。

制剂及用法

溴化新斯的明(neostigmine bromide) 片剂,15mg,口服,15mg/次,45mg/日;极量 30mg/次,100mg/日。

甲硫酸新斯的明(neostigmine methylsulfate) 注射剂,0.5mg/1ml,1mg/2ml,皮下或肌内注射,0.25~1.0mg/次,1~3次/日;极量,1mg/次,5mg/日。

溴吡斯的明(pyridostigmine bromide) 片剂,60mg,口服,60mg/次,3次/日;极量,120mg/次,360mg/日。注射剂,1mg/1ml,5mg/1ml。

水杨酸毒扁豆碱(physostigmine salicylate) 滴眼液或眼膏,0.25%,每4小时一次,或按需要决定滴眼次数。溶液变红色后不可用。注射剂,0.5mg/1ml,1mg/1ml。

依酚氯铵(edrophonium chloride) 注射剂,10mg/1ml,100mg/10ml,对抗肌松剂,肌内注射10mg/次,诊断重症肌无力,先静注2mg,如无反应,再静注8mg。

安贝氯铵(ambenonium chloride) 片剂,5mg,10mg,25mg,口服,5~25mg/次,3~4次/日。

氢溴酸加兰他敏(galanthamine hydrobromide) 片剂,5mg,口服,10mg/次,3次/日;注射剂,1mg/1ml,2.5mg/1ml,5mg/1ml,肌内或皮下注射,2.5~10mg/次,1次/日。

地美溴铵(demecarium bromide) 滴眼液,0.125%~0.25%,滴眼,1~2滴/次,2次/周~2次/日。

盐酸他克林(tacrine hydrochloride) 片剂,10mg,20mg,口服10mg/次,3次/日。注射剂,15mg/1ml,30mg/2ml。

(姚明辉)

第八章 胆碱受体阻断药(I)

—M 胆碱受体阻断药

第一节 阿托品和阿托品类生物碱

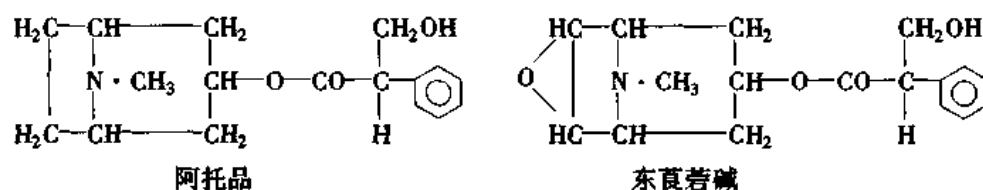
胆碱受体阻断药(cholinoceptor blocking drugs)能与胆碱受体结合而不产生或极少产生拟胆碱作用,却能妨碍乙酰胆碱(ACh)或胆碱受体激动药与胆碱受体结合,从而拮抗拟胆碱作用。按其作用选择性不同,可分为 M₁、M₂、M₃ 胆碱受体阻断药和神经节(N₁)、神经肌肉接头胆碱受体(N₂)阻断药。按其用途不同,可分为平滑肌解痉药、神经节阻断药、骨骼肌松弛药和中枢抗胆碱药。

【来源及化学】 本类药物主要为阿托品、东莨菪碱和山莨菪碱,均可由植物中提取,其植物来源见表 8-1。

表 8-1 阿托品类生物碱及其来源

植物名称	主要生物碱
颠茄(<i>Atropa belladonna</i>)	莨菪碱
曼陀罗(<i>Datura stramonium</i>)	莨菪碱
洋金花(<i>Datura sp.</i>)	东莨菪碱
莨菪(<i>Hyoscyamus niger</i>)	莨菪碱
唐古特莨菪(<i>Scopolia tangutica</i>)	山莨菪碱

天然存在的生物碱为不稳定的左旋莨菪碱,在提取过程中可得到稳定的消旋莨菪碱(dl-hyoscyamine),即为阿托品。东莨菪碱为左旋体,其作用较右旋体强许多倍。



阿托品及东莨菪碱的化学结构

阿托品

【药理作用及作用机制】 阿托品(atropine)的作用机制为与 M 胆碱受体结合后,(由于其本身内在活性小,一般不产生激动作用,却能阻断 ACh 或胆碱受体激动药与受体结合),从而竞争性地拮抗 ACh 或胆碱受体激动药对 M 胆碱受体的激动作用。阿托品对 M 受体有较高选择性,但大剂量时对神经节的 N 受体也有阻断作用。阿托品对

各种 M 受体亚型的选择性较低,对 M₁、M₂、M₃ 受体都有阻断作用。

阿托品的作用广泛,各器官对之敏感性亦不同。随着剂量增加可依次出现腺体分泌减少,瞳孔扩大和调节麻痹,胃肠道及膀胱平滑肌抑制,心率加快,大剂量可出现中枢症状(表 8-2)。

表 8-2 阿托品作用与剂量的关系

剂 量	作 用
0.5mg	轻度心率减慢、轻度口干、汗腺分泌减少
1.0mg	口干、口渴感、心率加快、有时心率可先减慢、轻度扩瞳
2.0mg	心率明显加快、心悸、明显口干、扩瞳、调节麻痹
5.0mg	上述所有症状加重、说话和吞咽困难、不安疲劳、头痛、皮肤干燥、发热、排尿困难、肠蠕动减少
10.0mg	上述所有症状加重、脉细速、瞳孔极度扩大、极度视力模糊、皮肤红、热、干、运动失调、不安、激动、幻觉、谵妄和昏迷

1. 腺体 阿托品通过 M 胆碱受体的阻断作用抑制腺体分泌,对唾液腺与汗腺的作用最敏感。在用 0.5mg 阿托品时,即可见唾液腺及汗腺分泌减少。剂量增大,抑制作用更为显著(表 8-2)。同时泪腺及呼吸道腺体分泌也明显减少。较大剂量也减少胃液分泌。迷走神经虽可调节促胃液素引起的组胺释放和胃酸分泌,但促胃液素分泌不完全受迷走神经张力支配,阿托品并不能阻断胃肠道激素和非胆碱能神经递质对胃酸分泌作用,加之阿托品可同时抑制胃中 HCO₃⁻ 的分泌,故阿托品对胃酸浓度影响较少。

2. 眼 阿托品阻断 M 胆碱受体,使瞳孔括约肌和睫状肌松弛,出现扩瞳、眼内压升高和调节麻痹(图 6-1)。上述作用在局部给药和全身用药时均可出现,应引起重视。

(1)扩瞳:阿托品松弛瞳孔括约肌,故使去甲肾上腺素能神经支配的瞳孔扩大肌功能占优势,使瞳孔扩大。

(2)眼内压升高:由于瞳孔扩大,使虹膜退向四周外缘,因而前房角间隙变窄,阻碍房水回流入巩膜静脉窦,造成眼内压升高。故青光眼患者禁用。

(3)调节麻痹:阿托品能使睫状肌松弛而退向外缘,从而使悬韧带拉紧,晶状体变为扁平,其折光度减低,只适合看远物,而不能将近物清晰地成像于视网膜上。造成看近物模糊不清,此即为调节麻痹。

3. 平滑肌 阿托品对多种内脏平滑肌具松弛作用,尤其对过度活动或痉挛的平滑肌作用更为显著。它可抑制胃肠平滑肌痉挛,降低蠕动的幅度和频率,缓解胃肠绞痛。阿托品对尿道和膀胱逼尿肌的张力和收缩幅度降低;但对胆管、输尿管和支气管的解痉作用较弱。阿托品对胃肠括约肌作用常取决于括约肌的功能状态,如当胃幽门括约肌痉挛时,则阿托品具有一定松弛作用,但作用常较弱或不恒定。阿托品对子宫平滑肌作用较弱。

4. 心脏

(1)心率:治疗量的阿托品(0.4~0.6mg)在部分病人常可见心率短暂性轻度减慢,

一般每分钟减少 4~8 次。这种心率减慢并不伴随血压与心输出量的变化。研究发现,选择性 M₁ 胆碱受体阻断药哌仑西平也有减慢心率作用。如先用哌仑西平后再用阿托品,则阿托品减慢心率作用消失,这提示阿托品心率减慢作用是由于它阻断了副交感神经节后纤维上的 M₁ 胆碱受体(即为突触前膜 M₁ 受体),从而减少突触中 ACh 对递质释放的抑制作用所致。较大剂量的阿托品,由于窦房结 M₂ 受体被阻断,解除了迷走神经对心脏抑制作用,可引起心率加快。(表 8-2)心率加快的程度取决于迷走神经张力,在迷走神经张力高的青壮年,心率加快明显,如肌内注射 2mg 阿托品,心率可增加 35~40 次/分。

(2)房室传导:阿托品可拮抗迷走神经过度兴奋所致的传导阻滞和心律失常。

5. 血管与血压 治疗量阿托品对血管与血压无显著影响,主要因为许多血管床缺乏胆碱能神经支配。大剂量的阿托品可引起皮肤血管舒张,出现潮红、温热等症状。扩血管作用机制未明,但与其抗 M 胆碱作用无关,可能是机体对阿托品引起的体温升高后的代偿性散热反应,也可能是阿托品直接舒血管作用。

6. 中枢神经系统 较大剂量(1~2mg)可轻度兴奋延脑和大脑,5mg 时中枢兴奋明显加强,中毒剂量(10mg 以上)可见明显中枢中毒症状(表 8-2)。

【体内过程】 口服吸收迅速,1 小时后血药浓度达峰值,生物利用度为 50%。 $t_{1/2}$ 为 4 小时,作用可维持约 3~4 小时。吸收后可广泛分布于全身组织,可透过血脑屏障及胎盘屏障。阿托品亦可经粘膜吸收,但皮肤吸收差。肌内注射后 12 小时内有 85%~88% 药物经尿排出,其中原形药物约占 1/3,其余为水解物与与葡萄糖醛酸结合的代谢产物。

【临床应用】

1. 解除平滑肌痉挛 适用于各种内脏绞痛,对胃肠绞痛,膀胱刺激症状如尿频、尿急等疗效较好,但对胆绞痛或肾绞痛疗效较差,常需与阿片类镇痛药合用。

2. 制止腺体分泌 用于全身麻醉前给药,以减少呼吸道腺体及唾液腺分泌,防止分泌物阻塞呼吸道及吸入性肺炎的发生。也可用于严重的盗汗及流涎症。

3. 眼科

(1)虹膜睫状体炎:0.5%~1%阿托品溶液滴眼,可松弛虹膜括约肌和睫状肌,使之充分休息,有助于炎症消退;同时还可预防虹膜与晶状体的粘连,为防止粘连尚可与缩瞳药交替作用。

(2)验光配眼镜:眼内滴入阿托品可使睫状肌松弛,具有调节麻痹作用,此时由于晶状体固定,可准确测定晶状体的屈光度。但阿托品作用持续时间较长,其调节麻痹作用可维持 2~3 天,故现已少用。只有儿童验光时,仍用之。因儿童的睫状肌调节功能较强,需用阿托品发挥其充分的调节麻痹作用。

4. 缓慢型心律失常 阿托品可用于治疗迷走神经过度兴奋所致窦房阻滞、房室阻滞等缓慢型心律失常。在急性心肌梗死的早期,尤其是发生在下壁或后壁的急性心肌梗死,常有窦性或房室结性心动过缓,严重时可引起低血压及迷走神经张力过高,导致房室传导阻滞。阿托品可恢复心率以维持正常的心脏动力学,从而改善患者的临床症状。但阿托品剂量需谨慎调节,剂量过大则引起心率加快,而增加心肌耗氧量,并有引

起室颤的危险。

5. 抗休克 对暴发型流行性脑脊髓膜炎、中毒性菌痢、中毒性肺炎等所致的感染性休克患者,可用大剂量阿托品治疗,能解除血管痉挛,舒张外周血管,改善微循环。但对休克伴有高热或心率过快者,不用阿托品。

6. 解救有机磷酸酯类中毒 见第7章。

【不良反应及中毒】 阿托品具有多种药理作用,临床上应用其中一种作用时,其他的作用则成为副作用。常见不良反应有口干、视力模糊、心率加快、瞳孔扩大及皮肤潮红等。但随着剂量增大,其不良反应可逐渐加重,甚至出现明显中枢中毒症状(表8-2)。此外,误服过量的颠茄果、曼陀罗果、洋金花或莨菪根茎等也可出现中毒症状。阿托品的最低致死量,成人为80~130mg,儿童约为10mg。

解救阿托品中毒主要为对症治疗。如属口服中毒,应立即洗胃、导泻,以促进毒物排出,并可用毒扁豆碱1~4mg(儿童0.5mg)缓慢静脉注射,可迅速对抗阿托品中毒症状(包括谵妄与昏迷)。但由于毒扁豆碱体内代谢迅速,患者可在1~2小时内再度昏迷,故需反复给药。如患者有明显中枢兴奋时,可用地西洋对抗,但剂量不宜过大,以免与阿托品导致的中枢抑制作用产生协同效应。不可使用吩噻嗪类药物,因这类药物具有M受体阻断作用而加重阿托品中毒症状。患者应行人工呼吸。此外,还可用冰袋及酒精擦浴,以降低患者的体温,这一点对儿童中毒者更为重要。

【禁忌证】 青光眼及前列腺肥大者禁用阿托品,后者可能加重排尿困难。

山莨菪碱

山莨菪碱(anisodamine)是我国学者从茄科植物唐古特莨菪中提出的生物碱,现已可人工合成。具有与阿托品类似的药理作用,其抑制唾液分泌和扩瞳作用仅为阿托品的1/20~1/10,因不易进入中枢,故其中枢兴奋作用很少。山莨菪碱可对抗ACh所致的平滑肌痉挛和抑制心血管作用,此作用与阿托品相似而稍弱,但其对血管痉挛的解痉作用的选择性相对较高。主要用于感染性休克,也可用于内脏平滑肌绞痛。不良反应和禁忌证与阿托品相似,但其毒性较低。

东莨菪碱

东莨菪碱(scopolamine)在治疗剂量时即可引起中枢神经系统抑制,表现为困倦、遗忘、疲乏、少梦、快速动眼睡眠(REM)相缩短等。此外尚有欣快作用,因此易造成药物滥用。东莨菪碱在麻醉前给药时,如病人同时伴有严重疼痛时,偶可发生与阿托品相似的兴奋不安,幻觉及谵妄等中枢症状。

东莨菪碱主要用于麻醉前给药,因其不但能抑制腺体分泌,而且具有中枢抑制作用,因此优于阿托品。尚可用于晕动病。防晕作用可能与其抑制前庭神经内耳功能或大脑皮层功能有关,可与苯海拉明合用以增加疗效。本品以预防给药效果较好,如已出现晕动病的症状,如恶心、呕吐等,再用药则疗效差。也可用于妊娠呕吐及放射病呕吐。此外,东莨菪碱对帕金森病也有一定疗效,可改善患者的流涎、震颤和肌肉强直等症状,可能与其中枢抗胆碱作用有关。

东莨菪碱的外周作用与阿托品相似,仅在作用强度上略有差异,其中抑制腺体分泌作用较阿托品强,扩瞳及调节麻痹作用较阿托品稍弱,而对心血管系统作用较弱。禁忌证同阿托品。

第二节 阿托品的合成代用品

由于阿托品用于眼科作用太久,用于内科副作用太多,针对这些缺点,通过改变其化学结构,合成了不少代用品,其中包括扩瞳药、解痉药和选择性 M 受体阻断药。

一、合成扩瞳药

目前临床主要用于扩瞳的药物有后马托品(homatropine)、托吡卡胺(tropicamide)、环喷托酯(cyclopentolate)和尤卡托品(eucatropine)等,这些药物与阿托品比较,其扩瞳作用维持时间明显缩短,故适合于一般的眼科检查。各药滴眼后作用比较见表 8-3。

表 8-3 几种扩瞳药滴眼作用的比较

药物	浓度(%)	扩瞳作用		调节麻痹作用	
		高峰(分)	消退(日)	高峰(小时)	消退(日)
硫酸阿托品	1.0	30~40	7~10	1~3	7~12
氢溴酸后马托品	1.0~2.0	40~60	1~2	0.5~1	1~2
托吡卡胺	0.5~1.0	20~40	0.25	0.5	<0.25
环喷托酯	0.5	30~50	1	1	0.25~1
尤卡托品	2.0~5.0	30	1/12~1/4	(无作用)	

二、合成解痉药

(一)季铵类解痉药 溴丙胺太林(propantheline bromide,普鲁本辛)是一种临床常用合成解痉药,口服吸收不完全,食物可妨碍其吸收,故宜在饭前 0.5~1 小时服用,作用时间约为 6 小时。本品对胃肠道 M 胆碱受体的选择性较高,治疗量即可明显抑制胃肠平滑肌,并能不同程度地减少胃液分泌。可用于胃、十二指肠溃疡、胃肠痉挛和泌尿道痉挛,也可用于遗尿症及妊娠呕吐。不良反应类似于阿托品,中毒量可因神经肌肉接头传递阻滞而引起呼吸麻痹。

此外尚有奥芬溴铵(oxyphenonium bromide)、格隆溴铵(glycopyrronium bromide)、戊沙溴铵(valethamate bromide)、地泊溴铵(diponium bromide)和喷噻溴铵(penthienate bromide)等药均可用于缓解内脏平滑肌痉挛,作为消化性溃疡的辅助用药。

(二)叔胺类解痉药 贝那替秦(胃复康,benactyzine)含叔胺基团,口服较易吸收,能缓解平滑肌痉挛,抑制胃液分泌,此外尚有安定作用。适用于兼有焦虑症的溃疡病人,亦可用于肠蠕动亢进及膀胱刺激症患者。不良反应有口干、头晕及嗜睡等。

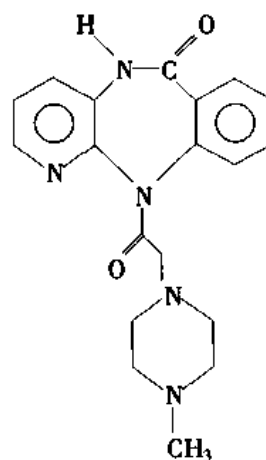
此外,叔胺类解痉药尚有双环维林(dicyclomine)、羟苻利明(oxyphencyclimine)、黄

酮哌酯(flavoxate)、和奥昔布宁(oxybutynin)等,这些药物均有非特异性内脏平滑肌解痉作用。

三、选择性 M 受体亚型阻断药

阿托品及其合成或半合成的类似物,绝大多数对 M 胆碱受体亚型缺乏选择性,因此在临床使用时副作用较多,选择性 M 受体亚型阻断药对受体的特异性较高,从而使副作用明显减少。

哌仑西平(pirenzepine)为选择性 M₁ 受体阻断药,其结构式与丙米嗪相似,属三环类药物;替仑西平(telenzepine)为哌仑西平同类物,但其对 M₁ 受体的选择性阻断作用更强。二药均可抑制胃酸及胃蛋白酶的分泌,可用于消化性溃疡的治疗,且在治疗剂量时较少出现口干和视力模糊等反应。由于这些药物不易进入中枢,故无阿托品样中枢兴奋作用。有研究认为,上述二药还可用于支气管阻塞性疾病治疗,可能与其拮抗迷走神经功能有关。



哌仑西平的化学结构

制剂及用法

硫酸阿托品(atropine sulfate) 片剂,0.3mg,口服,0.3~0.6mg/次,3次/日。注射剂,0.5mg/1ml,1mg/2ml,5mg/1ml,肌内或静脉注射,0.5mg/次。滴眼液,0.5%,1%。眼膏,1%。极量,口服,1mg/次,3mg/日;皮下注射或静脉注射,2mg/次。

氢溴酸山莨菪碱(anisodamine hydrobromide) 片剂,5mg,10mg,口服5~10mg/次,3次/日。注射剂,5mg/1ml,10mg/1ml,20mg/1ml,静脉注射或肌内注射,5~10mg/次,1~2次/日。

氢溴酸东莨菪碱(scopolamine hydrobromide) 片剂,0.2mg,口服,0.2~0.3mg/次,3次/日。注射剂,0.3mg/1ml,0.5mg/1ml,皮下或肌内注射,0.2~0.5mg/次。极量,口服,0.6mg/次,2mg/日;注射,0.5mg/次,1.5mg/日。

氢溴酸后马托品(homatropine hydrobromide) 滴眼液,1%~2%。

托吡卡胺(tropicamide) 滴眼液0.5%,1~2滴/次,如需产生调节麻痹作用,可用1%浓度,1~2滴,5分钟后重复1次,20~30分钟后可再给药1次。

环喷托酯(cyclopentolate) 滴眼液,0.5%,1~2滴,4次/日。

尤卡托品(cucatropine) 滴眼液,2%~5%,1~2滴/次。

溴丙胺太林(propantheline bromide) 片剂,15mg,口服,15mg/次,3次/日。

奥芬溴铵(oxyphenonium bromide) 片剂,5mg,10mg,口服,5~10mg/次,3次/日。注射剂2mg/1ml,肌内注射,1~2mg/次,1次/6小时。

格隆溴铵(glycopyrronium bromide) 片剂,0.5mg,1mg,口服,1~2mg/次,2~3次/日。注射剂,0.2mg/ml。

戊沙溴铵(valetamate bromide) 片剂,10mg,口服10~20mg/次,3次/日。注射剂,10mg/1ml,20mg/2ml;肌内注射,10mg/次。

地泊溴铵(diponium bromide) 片剂,15mg,口服,15mg/次,3次/日。

喷噻溴铵(penthienate bromide) 口服 2.5~5mg/次,3~4次/日。
贝那替秦(benactyzine) 片剂,1mg,口服,1~3mg/次,饭前,3次/日。
双环维林(dicyclomine) 片剂,10mg,口服,10~20mg/次,3~4次/日。
羟苯利明(oxyphenyclimin) 口服,5~10mg/次,2~3次/日。
哌仑西平(pirenzepine) 片剂,25mg,口服 20~50mg/次,2次/日。

(姚明辉)

第九章 胆碱受体阻断药(Ⅱ)

—N胆碱受体阻断药

第一节 神经节阻滞药

【药理作用】 神经节阻滞药(ganglionic blocking drugs)能选择性地与神经节细胞的N胆碱受体结合,竞争性地阻滞ACh与受体结合,使ACh不能引起神经节细胞除极化,从而阻滞了神经冲动在神经节的传递。

这类药物对交感神经节和副交感神经节都有阻滞作用,因此其综合效应常视两类神经对该器官支配以何者占优势而定。如交感神经对血管支配占优势,故用药后对血管主要为舒张作用,尤其对小动脉,使血管床血流量增加,加之静脉也舒张,回心血量减少及心排出量降低,结果使血压明显下降,尤其以坐位或立位时血压下降显著。又如在胃肠、眼、膀胱等平滑肌和腺体则以副交感神经占优势,因此,用药后常出现便秘、扩瞳、口干、尿潴留及胃肠分泌减少等。

【临床应用】 曾用于抗高血压,但现在已被其他降压药取代。可用于麻醉时控制血压,以减少手术区出血。也可用于主动脉瘤手术,此时应用神经节阻滞药不仅能降压,而且能有效地防止因手术剥离而撕拉组织所造成交感神经反射,使病人血压不致明显升高。除美卡拉明(mecamylamine,美加明)和樟磺咪芬(trimetaphan camsilate)外,其他药物已基本不用。

第二节 骨骼肌松弛药

骨骼肌松弛药(skeletal muscular relaxants)是一类作用于神经肌肉接头后膜的N胆碱受体,而产生神经肌肉阻滞的药物,故亦称为神经肌肉阻滞药(neuromuscular blocking agents)。按其作用机制不同,可将其分为两类,即除极化型肌松药(depolarizing muscular relaxants)和非除极化型肌松药(nondepolarizing muscular relaxants)。

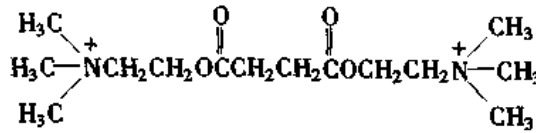
一、除极化型肌松药

这类药物与神经肌肉接头后膜的胆碱受体结合,产生与ACh相似但较持久的除极化作用,使神经肌肉接头后膜的N胆碱受体不能对ACh起反应,此时神经肌肉的阻滞方式已由除极化转变为非除极化,前者为I相阻断,后者为II相阻断,从而使骨骼肌松弛。其特点为:①最初可出现短时肌束颤动,与药物对不同部位的骨骼肌除极化出现的时间先后不同有关。②连续用药可产生快速耐受性。③抗胆碱酯酶药不仅不能拮抗其肌松作用,反能加强之。④治疗剂量并无神经节阻滞作用。

目前临床应用的除极化型肌松药只有琥珀胆碱。

琥珀胆碱

琥珀胆碱(suxamethonium, succinylcholine)又称司可林(scoline),由琥珀酸和两个分子的胆碱组成。



琥珀胆碱化学结构

【药理作用】 静脉注射 10~30mg 琥珀胆碱后,即可见短暂的肌束颤动,尤以胸腹部肌肉明显。1 分钟后即转为松弛,2 分钟时作用达高峰,5 分钟内作用消失。肌松作用从颈部肌肉开始,逐渐波及肩胛、腹部和四肢。肌松部位以颈部和四肢肌肉最明显,面、舌、咽喉和咀嚼肌次之,而对呼吸肌麻痹作用不明显。

【体内过程】 琥珀胆碱进入体内后即可被血液和肝脏中的假性胆碱酯酶迅速水解为琥珀酰单胆碱,肌松作用明显减弱,然后可进一步水解为琥珀酸和胆碱,肌松作用消失。约 2% 药物以原形经肾排泄,其余以代谢产物的形式从尿液中排出。

【临床应用】 由于本品对喉肌松弛作用较强,故静脉注射给药适用于气管内插管、气管镜、食管镜检查等短时操作。静脉滴注也可用于较长时间手术。本药可引起强烈的窒息感,故对清醒患者禁用,可先用硫喷妥钠行静脉麻醉后,再给琥珀胆碱。成人短时外科手术,常用剂量为静脉注射 0.2~1.0mg/kg,为延长肌松时间,可用 5% 葡萄糖配制为 0.1% 溶液静脉滴注,速度为每分钟 20~40μg/kg,可维持肌松作用。由于该药个体差异较大,故需按反应调节滴速,以获满意效果。

【不良反应及应用注意点】

1. 窒息 过量可致呼吸肌麻痹,严重窒息可见于遗传性胆碱酯酶活性低下者,用时需备有人工呼吸机。

2. 肌束颤动 琥珀胆碱产生肌松作用前有短暂肌束颤动,约有 25%~50% 患者诉说术后肩胛部、胸腹部肌肉疼痛,一般 3~5 天可自愈。

3. 血钾升高 由于肌肉持久性除极化而释放钾离子,使血钾升高。如患者同时有大面积软组织损伤如烧伤、恶性肿瘤、肾功能损害及脑血管意外等疾患存在,则血钾可升高 20%~30%,应禁用本药。

4. 其他 尚有增加腺体分泌,促进组胺释放等作用。特异质反应尚可表现为恶性高热。

【药物相互作用】 本品在碱性溶液中可分解,故不宜与硫喷妥钠混合使用。凡可降低假性胆碱酯酶活性的药物都可使其作用增强,如胆碱酯酶抑制剂、环磷酰胺、氮芥等抗肿瘤药、普鲁卡因、可卡因等局麻药。有的氨基糖苷类抗生素如卡那霉素及多粘菌素 B 也有肌肉松弛作用,与琥珀胆碱合用时,易致呼吸麻痹,应注意。

二、非除极化型肌松药

又称竞争型肌松药(competitive muscular relaxants)。这类药物能与 ACh 竞争神经肌肉接头的 N 胆碱受体,能竞争性阻断 ACh 的除极化作用,使骨骼肌松弛。抗胆碱酯酶药可拮抗其肌松作用。

本类药物多为天然生物碱及其类似物,化学上属苄基异喹啉类(benzylisoquinolines),主要有筒箭毒碱、阿曲库铵、多库铵和米库铵等药;类固醇铵类(ammonio steroids),主要包括潘库铵、哌库铵、罗库铵和维库铵等药。由于体内过程不同,它们在起效时间和维持时间上存在差异。筒箭毒碱为经典药物,但其作用时间较长,用药后作用不易逆转,副作用多,目前临床已少用。

筒箭毒碱

筒箭毒碱(d-tubocurarine)是南美印第安人用数种植物制成的植物浸膏箭毒(curare)中提出的生物碱,右旋体具有活性。口服难吸收,静脉注射后 3~6 分钟起效,快速运动肌如眼部肌肉首先松弛,尔后可见四肢、颈部和躯干肌肉松弛,继之肋间肌松弛,出现腹式呼吸,如剂量加大,最终可致膈肌麻痹,病人呼吸停止。肌肉松弛恢复时,其次序与肌松时相反,即膈肌麻痹恢复最快。

应用药物微离子透入法和单通道膜片钳技术,有助于阐明本药作用机制,即药物与神经肌肉接头的突触后膜 N 胆碱受体结合后,可竞争性阻断 ACh 作用,肌细胞对神经末梢释放的 ACh 不敏感,但终极区及肌细胞膜对 K^+ 的去极化仍保持敏感状态,此时如直接电刺激肌纤维也有反应。在筒箭毒碱作用下,突触后终板电位幅度可减少 70% 之多,此时不能触发肌肉的动作电位,其单通道开放频率减少。以上资料提示筒箭毒碱具有竞争性阻断药的生理特性。此外,本药尚可促进体内组胺的释放,并具有神经节阻滞作用,故可造成血压下降。如上所述,本品在临床上已较少应用。

其他苄基异喹啉类和类固醇铵类药物

这些药物目前已基本上取代了传统的筒箭毒碱,用作麻醉辅助药,详见表 9-1。

表 9-1 非除极化型肌松药分类及其特点比较

分类及药物	肌松特性	起效时间(分)	持续时间(分)	消除方式
天然生物碱(环苄基异喹啉)				
筒箭毒碱 (d-tubocurarine)	长效	4~6	80~120	肾消除 肝清除
苄基异喹啉				
阿曲库铵 (atracurium)	中效	2~4	30~40	霍夫曼降解(Hofmann degradation) 血浆胆碱酯酶水解

续表

分类及药物	肌松特性	起效时间(分)	持续时间(分)	消除方式
多库铵 (doxacurium)	长效	4~6	90~120	肾消除 肝代谢和清除
米库铵 (mivacurium)	短效	2~4	12~18	血浆胆碱酯酶水解
类固醇铵				
泮库铵 (pancuronium)	长效	4~6	120~180	肾消除 肝代谢和清除
哌库铵 (pipecuronium)	长效	2~4	80~120	肾消除 肝代谢和清除
罗库铵 (rocuronium)	中效	1~2	30~40	肝代谢 肾消除
维库铵 (vecuronium)	中效	2~4	30~40	肝代谢和清除 肾消除

制剂及用法

氯化琥珀胆碱(suxamethonium chloride) 注射剂,50mg/1ml,100mg/2ml。用法见正文。

氯化筒箭毒碱(tubocurarine chloride) 注射剂,10mg/1ml,剂量为75~150 μ g/kg。

苯磺阿曲库铵(atracurium besilate) 注射剂,25mg/5ml,50mg/10ml。

多库氯铵(doxacurium chloride) 静脉注射,初始剂量为50~80 μ g/kg,维持剂量为5~10 μ g/kg。

米库氯铵(mivacurium chloride) 初始剂量为70~150 μ g/kg,每15分钟给维持量100 μ g/kg。

泮库溴铵(pancuronium bromide) 注射剂,4mg/2ml,静脉注射初始剂量为40~100 μ g/kg,可追加10~20 μ g/kg。

哌库溴铵(pipecuronium bromide) 静脉注射初始剂量为20~85 μ g/kg,维持量为初始量的1/4。

罗库溴铵(rocuronium bromide) 静脉注射初始剂量为600 μ g/kg,维持量150 μ g/kg;静脉滴注,每小时300~600 μ g/kg。

维库溴铵(vecuronium bromide) 静脉注射初始量为80~100 μ g/kg,可追加10~15 μ g/kg。

(姚明辉)

第十章 肾上腺素受体激动药

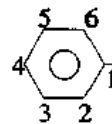
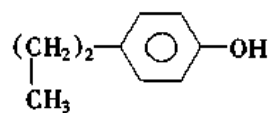
肾上腺素受体激动药(adrenoceptor agonists)是一类化学结构与药理作用和肾上腺素、去甲肾上腺素相似的药物,与肾上腺素受体结合后可激动受体,产生肾上腺素样的作用,又称拟肾上腺素药(adrenomimetic drugs)。它们都是胺类,而作用又与兴奋交感神经的效应相似,故又称拟交感胺类(sympathomimetic amines)。

第一节 构效关系及分类

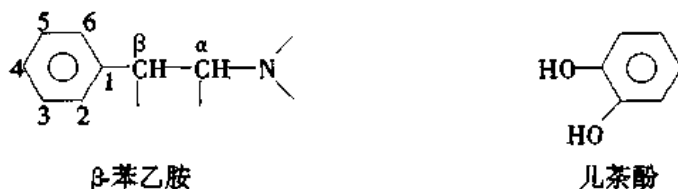
一、构效关系

肾上腺素受体激动药的基本化学结构是β-苯乙胺,当苯环、α位或β位碳原子的氢及末端氨基被不同基团取代时,可人工合成多种肾上腺素受体激动药。这些基团可影响药物对α、β受体的亲和力及激动受体的能力,而且会影响药物的体内过程(表10-1)。

表 10-1 肾上腺素受体激动药的化学结构和受体选择性

名称		β -CH	α -CH	NH	受体选择性
去甲肾上腺素	3-OH, 4-OH	OH	H	H	α_1, α_2
间羟胺	3-OH	OH	CH ₃	H	α_1, α_2
去氧肾上腺素	3-OH	OH	H	CH ₃	α_1
甲氧明	2-OCH ₃ , 5-OCH ₃	OH	CH ₃	H	α_1
肾上腺素	3-OH, 4-OH	OH	H	CH ₃	α, β
多巴胺	3-OH, 4-OH	H	H	H	α, β
麻黄碱		OH	CH ₃	CH ₃	α, β
异丙肾上腺素	3-OH, 4-OH	OH	H	CH(CH ₃) ₂	β_1
多巴酚丁胺	3-OH, 4-OH	H	H		β_1
沙丁胺醇	3-CH ₂ OH, 4-OH	OH	H	C(CH ₃) ₃	β_2

(一)苯环上化学基团的不同 肾上腺素、去甲肾上腺素、异丙肾上腺素和多巴胺等在苯环第 3、4 位碳上都有羟基形成儿茶酚,故称儿茶酚胺类(catecholamines)。它们对外周可产生明显的 α 、 β 受体激动作用,容易被 COMT 灭活,作用时间短;对中枢作用弱。如果去掉一个羟基,其外周作用将减弱,而作用时间延长,口服可增加生物利用度。如将两个羟基都去掉,则外周作用减弱,中枢作用加强,如麻黄碱。



(二)烷胺侧链 α 碳原子上氢被取代的不同 如被甲基取代,可阻碍 MAO 的氧化,作用时间延长;易被摄取-1 所摄入,在神经元内存在时间长,促进递质释放,如间羟胺和麻黄碱。

(三)氨基上氢原子被取代的不同 如氢原子被取代,则药物对 α 、 β 受体选择性将发生变化。去甲肾上腺素氨基末端的氢被甲基取代,则为肾上腺素,可增加对 β_1 受体的活性;如被异丙基取代,则为异丙肾上腺素,可进一步增加对 β_1 、 β_2 受体的作用,而对 α 受体的作用逐渐减弱。去氧肾上腺素虽然氨基上的氢被甲基取代,但由于苯环上缺少 4 位碳羟基,仅保留其对 α 受体的作用,而对 β 受体几无作用。取代基团从甲基到叔丁基,对 α 受体的作用逐渐减弱,对 β 受体的作用却逐渐加强。

二、分 类

按其针对不同肾上腺素受体亚型的选择性而分为三大类:① α 受体激动药(α -adrenoceptor agonists);② α 、 β 受体激动药(α 、 β -adrenoceptor agonists);③ β 受体激动药(β -adrenoceptor agonists)。

第二节 α 受体激动药

去甲肾上腺素

【来源及化学】 去甲肾上腺素(noradrenaline, NA; norepinephrine, NE)是哺乳类动物去甲肾上腺素能神经末梢释放的主要递质,也可由肾上腺髓质少量分泌。药用的是人工合成品,化学性质不稳定,见光易失效;在中性,尤其在碱性溶液中迅速氧化变为粉红色乃至棕色而失效。在酸性溶液中较稳定。常用其重酒石酸盐。

【体内过程】

1. 吸收 在胃内因局部作用使胃粘膜血管收缩而影响其吸收,在肠内易被碱性肠液破坏,余者又在肠粘膜及肝脏代谢,故口服不能产生吸收作用。皮下注射时,因血管剧烈收缩,吸收很少,且易发生局部组织坏死。一般采用静脉滴注法给药。

2. 分布 静脉内注射 $[^3\text{H}]$ 去甲肾上腺素后,很快自血中消失,较多分布于受去甲

肾上腺素能神经支配的心脏等脏器以及肾上腺髓质中。外源性去甲肾上腺素很少到达脑组织,可能是不易透过血脑屏障之故。

3. 摄取(uptake) 内源性和外源性去甲肾上腺素都可被去甲肾上腺素能神经末梢和非神经细胞所摄取(分别称为摄取-1和摄取-2,见第五章)。被神经末梢摄取的去甲肾上腺素大多又经囊泡摄取贮存起来。被摄取入非神经细胞内者,大多被代谢而失活。

4. 代谢 灭活去甲肾上腺素的酶 COMT 和 MAO 广泛存在于许多组织内,特别是肝、肾、肠和血管壁细胞中。去甲肾上腺素能神经元内主要含 MAO,也曾发现有 COMT,但含量极少。肝脏是外源性去甲肾上腺素的主要代谢器官。大部分注入的去甲肾上腺素首先在 COMT 催化下,代谢为活性很低的间甲去甲肾上腺素,其中一部分再经 MAO 的作用脱胺形成 3-甲氧-4-羟扁桃酸(vanillyl mandelic acid, VMA)。从去甲肾上腺素能神经释放的去甲肾上腺素则主要先被摄取入神经末梢,部分经 MAO 脱胺,然后在非神经细胞内经 COMT 转甲基最后仍形成 VMA。部分去甲肾上腺素或其间甲化合物尚可与硫酸基或葡萄糖醛基结合(图 10-1)。由于去甲肾上腺素进入体内后迅速被摄取和代谢,故作用短暂。

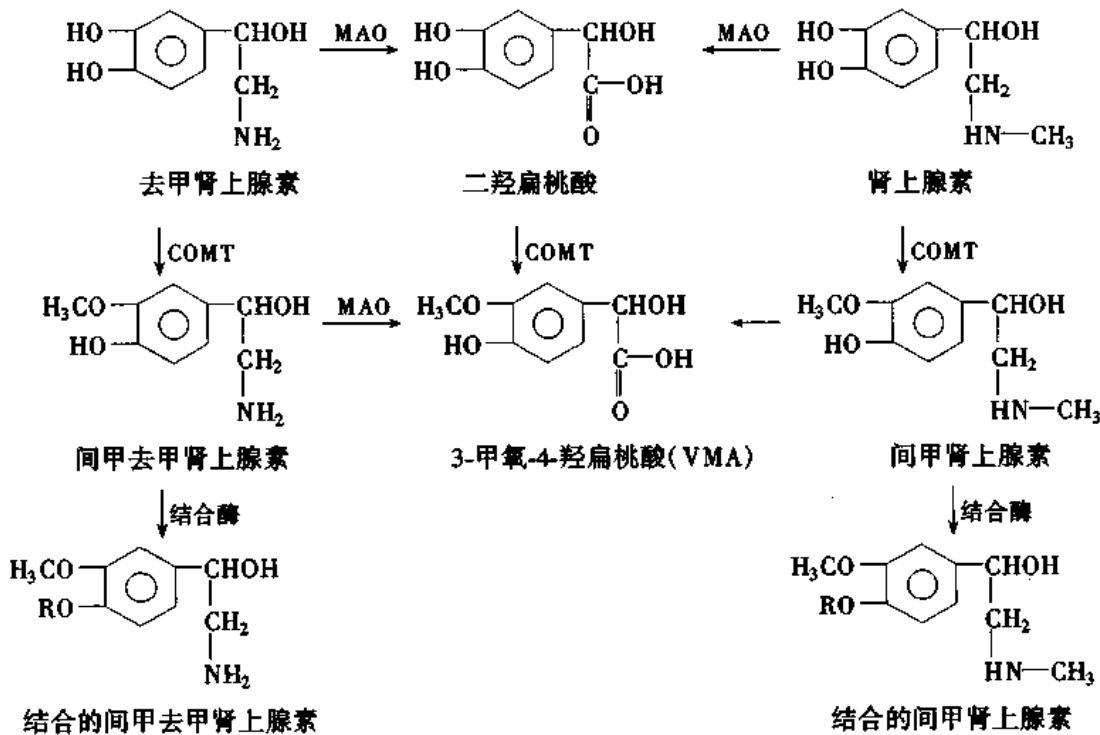


图 10-1 儿茶酚胺的代谢
R: 硫酸基或葡萄糖醛基

5. 排泄 正常人 24 小时尿中儿茶酚胺的代谢产物以 VMA 为主,约占儿茶酚胺代谢产物总量的 90%。静脉注射或滴注去甲肾上腺素后 96 小时尿中代谢物的比率为: VMA32%,原形去甲肾上腺素 4%~16%,与葡萄糖醛基或硫酸基结合的去甲肾上腺素 8%,结合的间甲去甲肾上腺素 18%。

【药理作用】对 α 受体具有强大激动作用,对心脏 β_1 受体作用较弱,对 β_2 受体几无作用(表 10-2)。

表 10-2 拟肾上腺素药基本作用的比较

分类	药物	对不同肾上腺素受体作用的比较			作用方式	
		α 受体	β_1 受体	β_2 受体	直接作用于受体	释放递质
α 受体 激动药	去甲肾上腺素	+++	++	±	+	.
	间羟胺	++	+	+	+	+
	去氧肾上腺素	++	±	±	+	±
	甲氧明	++	-	-	+	-
α, β 受体 激动药	肾上腺素	++++	+++	+++	+	.
	多巴胺	+	++	±	+	+
	麻黄碱	++	++	++	+	+
β 受体 激动药	异丙肾上腺素	-	+++	+++	+	.
	多巴酚丁胺	+	++	+	+	±

1. 血管 激动血管的 α_1 受体,使血管收缩,主要是使小动脉和小静脉收缩。皮肤粘膜血管收缩最明显,其次是对肾脏血管的收缩作用。此外脑、肝、肠系膜甚至骨骼肌的血管也都呈收缩反应。动脉收缩使血流量减少,静脉的显著收缩可使总外周阻力增加。冠状血管舒张,这主要由于心脏兴奋,心肌的代谢产物(如腺苷)增加,从而舒张血管所致,同时因血压升高,提高了冠状血管的灌注压力,故冠脉流量增加。也可激动血管壁的去甲肾上腺素能神经突触前 α_2 受体,抑制递质的释放。

2. 心脏 作用较肾上腺素为弱,激动心脏的 β_1 受体,使心肌收缩性加强,心率加快,传导加速,心搏出量增加。在整体情况下,心率可由于血压升高而反射性减慢,另外,由于药物的强烈血管收缩作用,总外周阻力增高,增加了心脏的射血阻力,会使心排出量不变或反而下降。剂量过大时,心脏自动节律性增加,也会出现心律失常,但较肾上腺素少见。

3. 血压 小剂量静脉滴注血管收缩作用尚不十分剧烈时,由于心脏兴奋使收缩压升高,而舒张压升高不明显,故脉压加大(图 10-2)。较大剂量时,因血管强烈收缩使外周阻力明显增高,故收缩压升高的同时舒张压也明显升高,脉压变小。

4. 其他 其他作用都不显著,对机体代谢的影响较弱,只有在大剂量时才出现血糖升高。对中枢作用也较肾上腺素为弱。

【临床应用】

1. 休克 目前去甲肾上腺素类血管收缩药在休克治疗中已不占重要地位,主要用于各种休克(但出血性休克禁用)早期血压骤降时,用小剂量去甲肾上腺素短时间静脉滴注,以保证心、脑等重要器官的血液供应。还可以用于休克经补足血容量后血压仍不能回升者或外周阻力明显降低及心排出量减少者,如心源性休克用去甲肾上腺素使收缩压维持在 90mmHg 左右时,心排出量及冠脉血流量增加。休克的关键是微循环血液灌注不足和有效血容量下降,故其治疗关键应是改善微循环和补充血容量。去甲肾上腺素的应用仅是暂时措施,如长时间或大剂量应用使动脉血压增加过高时,心排出量的

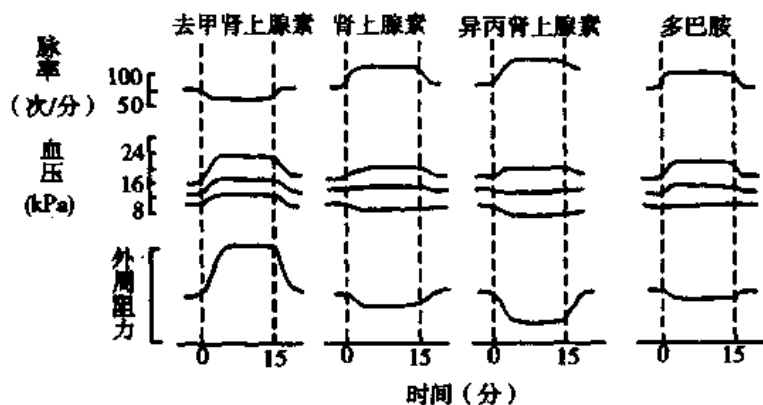


图 10-2 去甲肾上腺素、肾上腺素、异丙肾上腺素
及多巴胺作用比较
(静脉滴注,除多巴胺 500 μ g/分外,其余均 10 μ g/分)

增加反而不明显甚至下降,可扩大心肌梗死范围,并加重微循环障碍。现也主张去甲肾上腺素与 α 受体阻断剂酚妥拉明合用以拮抗其缩血管作用,保留其 β 效应。

2. 药物中毒性低血压 中枢抑制药中毒可引起低血压,用 NA 静脉滴注,可使血压回升,维持于正常水平。特别是氯丙嗪中毒时应选用 NA,而不宜选用肾上腺素。

3. 上消化道出血 取本品 1~3mg,适当稀释后口服,在食管或胃内因局部作用收缩粘膜血管,产生止血效果。

【不良反应】

1. 局部组织缺血坏死 静脉滴注时间过长、浓度过高或药液漏出血管,可引起局部缺血坏死,如发现外漏或注射部位皮肤苍白,应停止注射或更换注射部位,进行热敷,并用普鲁卡因或 α 受体阻断药如酚妥拉明作局部浸润注射,以扩张血管。

2. 急性肾功能衰竭 滴注时间过长或剂量过大,可使肾脏血管剧烈收缩,产生少尿、无尿和肾实质损伤,故用药期间尿量至少保持在每小时 25ml 以上。

【禁忌证】 高血压、动脉硬化症、器质性心脏病及少尿、无尿、严重微循环障碍的病人禁用。

间羟胺

间羟胺(metaraminol)又名阿拉明(aramine),性质较稳定,主要作用是直接激动 α 受体,对 β_1 受体作用较弱。间羟胺也可被肾上腺素能神经末梢摄取、进入囊泡,通过置换作用促使囊泡中的去甲肾上腺素释放,间接地发挥作用。本品不易被 MAO 破坏,故作用较持久。短时间内连续应用,可因囊泡内去甲肾上腺素减少,使效应逐渐减弱,产生快速耐受性。在产生耐受性时,适当加用小剂量去甲肾上腺素可恢复或增强其升压作用。

间羟胺收缩血管,升高血压作用较去甲肾上腺素弱而持久,略增加心肌收缩性,使休克病人的心排出量增加。对心率的影响不明显;有时血压升高反射地使心率减慢,很少引起心律失常,对肾脏血管的收缩作用也较弱,但仍能显著减少肾脏血流量。由于间羟胺升压作用可靠,维持时间较长,比去甲肾上腺素较少引起心悸和少尿等不良反应,

可静滴也可肌内注射,故临床上作为去甲肾上腺素的代用品,用于各种休克早期,手术后或脊椎麻醉后的休克。

去氧肾上腺素和甲氧明

去氧肾上腺素[苯肾上腺素,(phenylephrine)又名新福林(neosynephrine)]和甲氧明(methoxamine)都是人工合成品。作用机制与间羟胺相似,不易被MAO代谢,可直接和间接地激动 α_1 受体,又称 α_1 受体激动药。作用与去甲肾上腺素相似但较弱,一般剂量时少具或不具 β 型作用,而高浓度的甲氧明具有阻断 β 受体的作用。在产生与去甲肾上腺素相似的收缩血管升高血压的作用时,使肾血流的减少比去甲肾上腺素更为明显。作用维持时间较长,除可静脉滴注外也可肌内注射。用于抗休克,也可用于防治脊椎麻醉或全身麻醉的低血压。

甲氧明与去氧肾上腺素均能收缩血管,升高血压,通过迷走神经反射可使心率减慢,临床上可用于阵发性室上性心动过速。应用时注意控制收缩压不超过160mmHg。去氧肾上腺素还能兴奋瞳孔扩大肌,使瞳孔扩大,作用较阿托品弱,持续时间较短,一般不引起眼内压升高(老年人前房角狭窄者可能引起眼内压升高)和调节麻痹。用其1%~2.5%溶液滴眼,在眼底检查时作为快速短效的扩瞳药。

α_2 受体激动药可乐定将在第二十六章介绍。

第三节 α 、 β 受体激动药

肾上腺素

【来源】肾上腺素(adrenaline, epinephrine,)是肾上腺髓质的主要神经递质,其生物合成主要是在髓质嗜铬细胞中首先形成去甲肾上腺素,然后进一步经苯乙胺-N-甲基转移酶(phenylethanolamine N-methyl transferase, PNMT)的作用,使去甲肾上腺素甲基化形成肾上腺素。

药用肾上腺素可从家畜肾上腺提取,或人工合成。理化性质与NA相似。

【体内过程】口服后在碱性肠液及肠粘膜和肝内破坏,吸收很少,不能达到有效血药浓度。皮下注射因能收缩血管,故吸收缓慢。肌内注射的吸收远较皮下注射为快。肾上腺素在体内的摄取与代谢途径与去甲肾上腺素相似(图10-1)。肌内注射作用维持约10~30分钟,皮下注射作用维持1小时左右。

【药理作用】肾上腺素能激动 α 和 β 受体,产生较强的 α 型和 β 型作用。

1. 心脏 作用于心肌、传导系统和窦房结的 β_1 受体,加强心肌收缩性,加速传导,加速心率,提高心肌的兴奋性。对离体心肌的 β 型作用特征是加速收缩性发展的速率(正性缩率作用, positive klinotropic effect)。由于心肌收缩性增加,心率加快,故心排出量增加。肾上腺素又能舒张冠状血管,改善心肌的血液供应,且作用迅速。其不利的一面是提高心肌代谢,使心肌耗氧量增加,加之心肌兴奋性提高,如剂量大或静脉注射过快,可引起心律失常,出现期前收缩,甚至引起心室纤颤。

2. 血管 肾上腺素主要作用于小动脉及毛细血管前括约肌,因为这些小血管壁的肾上腺素受体密度高;而静脉和大动脉的肾上腺素受体密度低,故作用较弱。此外,体内各部位血管的肾上腺素受体的种类和密度各不相同,所以肾上腺素对血管的作用取决于各器官血管平滑肌上 α 和 β 受体的分布密度以及给药剂量的大小。皮肤、肾和胃肠道等器官的血管平滑肌 α 受体在数量上占优势,故以皮肤粘膜血管收缩为最强烈;内脏血管,尤其是肾血管,也显著收缩;对脑和肺血管收缩作用十分微弱,有时由于血压升高而被动地舒张;而在骨骼肌和肝脏的血管平滑肌上 β_2 受体占优势,故小剂量的肾上腺素往往使这些血管舒张。肾上腺素也能舒张冠状血管,除可激动冠脉 β_2 受体外,其他机制同去甲肾上腺素。

3. 血压 在皮下注射治疗量(0.5~1mg)或低浓度静脉滴注(每分钟滴入 $10\mu\text{g}$)时,由于心脏兴奋,心排出量增加,故收缩压升高(图10-2);由于骨骼肌血管(在全身血管中占相当大比例)舒张作用对血压的影响,抵消或超过了皮肤粘膜血管收缩作用的影响,故舒张压不变或下降;此时脉压差加大,使身体各部位血液重新分配,有利于紧急状态下机体能量供应的需要。较大剂量静脉注射时,由于缩血管反应使收缩压和舒张压均升高。一次给家犬静脉注射 $1\mu\text{g}/\text{kg}$,可使血压曲线呈双相反应(见第十一章)。此外,肾上腺素尚能作用于肾小球旁器细胞(juxtaglomerular cells)的 β_1 受体,促进肾素的分泌。

4. 平滑肌 肾上腺素对平滑肌的作用主要取决于器官组织上的肾上腺素受体的类型。能激动支气管平滑肌的 β_2 受体,发挥强大的舒张作用。并能抑制肥大细胞释放过敏物质如组胺等,还可使支气管粘膜血管收缩,降低毛细血管的通透性,有利于消除支气管粘膜水肿。使 β_1 受体占优势的胃肠平滑肌张力降低、自发性收缩频率和幅度减少;对子宫平滑肌的作用与性周期、充盈状态和给药剂量有关,妊娠末期能抑制子宫张力和收缩。肾上腺素的 β 激动作用可使膀胱逼尿肌舒张, α 受体的激动作用使三角肌和括约肌收缩,由此可引起排尿困难和尿滞留。

5. 代谢 能提高机体代谢,治疗剂量下,可使耗氧量升高20%~30%,在人体,由于 α 受体和 β_2 受体的激动都可能致肝糖原分解,而肾上腺素兼具 α 、 β 作用,故其升高血糖作用较去甲肾上腺素显著。此外,肾上腺素尚具降低外周组织对葡萄糖摄取的作用。部分原因与抑制胰岛素的释放有关。肾上腺素还能激活甘油三酯酶加速脂肪分解,使血液中游离脂肪酸升高,可能与激动 β_1 、 β_3 受体有关。

【临床应用】

1. 心脏骤停 用于溺水、麻醉和手术过程中的意外、药物中毒、传染病和心脏传导阻滞等所致的心脏骤停。对电击所致的心脏骤停也可用肾上腺素配合心脏除颤器或多卡因等除颤,一般用心室内注射,同时必须进行有效的人工呼吸、心脏挤压和纠正酸中毒等。

2. 过敏性休克 药物或输液等可引起过敏性休克,表现为小血管床扩张和毛细血管通透性增强,引起循环血量降低,血压下降,同时伴有支气管平滑肌痉挛,出现呼吸困难等症状。肾上腺素激动 α 受体,收缩小动脉和毛细血管前括约肌,降低毛细血管的通透性,激动 β 受体可改善心功能,缓解支气管痉挛,减少过敏介质释放,扩张冠状动脉,可迅速缓解过敏性休克的临床症状,挽救病人的生命,为治疗过敏性休克的首选药。应

用时一般肌内或皮下注射给药,严重病例亦可用生理盐水稀释 10 倍后缓慢静脉注射,但必须控制注射速度和用量,以免引起血压剧升及心律失常等不良反应。

3. 支气管哮喘 控制支气管哮喘的急性发作,皮下或肌内注射能于数分钟内奏效。本品由于不良反应严重,仅用于急性发作者。

4. 与局麻药配伍及局部止血 肾上腺素加入局麻药注射液中,可延缓局麻药的吸收,减少吸收中毒的可能性,同时又可延长局麻药的麻醉时间。一般局麻药中肾上腺素的浓度为 1:250000,一次用量不要超过 0.3mg。

【不良反应及禁忌证】 主要不良反应为心悸、烦躁、头痛和血压升高等,在剂量过大时, α 受体兴奋过强使血压剧升,有发生脑出血的危险,故老年人慎用。当 β_1 受体兴奋过强时,可使心肌耗氧量增加,能引起心肌缺血和心律失常,甚至心室纤颤,故应严格掌握剂量。禁用于高血压,脑动脉硬化、器质性心脏病、糖尿病和甲状腺功能亢进症等。

多巴胺

多巴胺(dopamine, DA)是去甲肾上腺素生物合成的前体,药用的是人工合成品。

【体内过程】 口服后易在肠和肝中破坏而失效。一般用静脉滴注给药,在体内迅速经 MAO 和 COMT 的催化而代谢失效,故作用时间短暂。因多巴胺不易透过血脑屏障,故外源性多巴胺对中枢神经系统无作用。

【药理作用】 多巴胺主要激动 α 、 β 和多巴胺受体。

1. 心血管 多巴胺对心血管的作用与用药浓度有关,低浓度(每分 $10\mu\text{g}/\text{kg}$)时主要与位于肾脏、肠系膜和冠脉的多巴胺受体(D_1)结合,通过激活腺苷酸环化酶,使细胞内 cAMP 水平提高而导致血管舒张。高浓度(每分 $20\mu\text{g}/\text{kg}$)的多巴胺可作用于心脏 β_1 受体,使心肌收缩力加强,心排出量增加。可增加收缩压和脉压,但对舒张压无明显影响或轻微增加。由于心排出量增加,而肾和肠系膜血管阻力下降,其它血管阻力基本不变,总外周阻力变化不大。继续增加给药浓度,多巴胺可激动血管的 α_1 受体,导致血管收缩,引起总外周阻力增加,使血压升高,这一作用可被 α_1 受体阻断药所拮抗。多巴胺也可促进神经末梢释出去甲肾上腺素,产生心血管效应。

2. 肾脏 多巴胺在低浓度时作用于 D_1 受体能舒张肾血管,使肾血流量增加,肾小球的滤过率也增加。同时多巴胺具有排钠利尿作用,可能是多巴胺直接对肾小管 D_1 受体的作用。用大剂量时,可使肾血管明显收缩。

【临床应用】 用于各种休克,如感染性中毒休克、心源性休克及出血性休克等。多巴胺作用时间短,需静脉滴注,最初滴注速度每分为 $2\sim 5\mu\text{g}/\text{kg}$,可根据需要逐渐增加用量。在滴注给药时必须正确评估血容量,通过输入全血、血浆或其它适宜的液体补充血容量,同时需纠正酸中毒,可取得较好疗效。在用药时应监测心功能改变。

本品尚可与利尿药合并应用于急性肾功能衰竭。也可用于急性心功能不全,具有改善血流动力学的作用。应用时应注意用量。

【不良反应】 一般较轻,偶见恶心、呕吐。如剂量过大或滴注太快可出现心动过速、心律失常和肾血管收缩引致肾功能下降等,一旦发生,应减慢滴注速度或停药。

麻 黄 碱

麻黄碱(ephedrine)是从中药麻黄中提取的生物碱。两千年前的《神农本草经》即有麻黄能“止咳逆上气”的记载,麻黄碱现已人工合成,药用其左旋体或消旋体。

【药理作用】 麻黄碱可激动肾上腺素受体且兼具直接和间接作用:它的直接作用在不同组织可表现为激动 α_1 , α_2 , β_1 和 β_2 受体,另外可促进 NA 释放而发挥间接作用。与肾上腺素比较,麻黄碱具有下列特点:①化学性质稳定,口服有效;②拟肾上腺素作用弱而持久;③中枢兴奋作用较显著;④易产生快速耐受性。

1. 心血管 兴奋心脏,使心收缩力加强、心输出量增加。在整体情况下由于血压升高,反射性减慢心率,这一作用抵消了它直接加速心率的作用,故心率变化不大。麻黄碱的升压作用出现缓慢,但维持时间较长(3~6小时)。一般剂量下内脏血流量减少,但冠脉、脑血管和骨骼肌血流量增加。

2. 支气管平滑肌 松弛作用较肾上腺素弱,起效慢,作用持久。

3. 中枢神经系统 具有较显著的中枢兴奋作用,较大剂量可兴奋大脑和皮层下中枢,引起精神兴奋、不安和失眠等。

4. 快速耐受性 麻黄碱短期内反复给药,作用可逐渐减弱,称为快速耐受性(tachyphylaxis),也称脱敏(desensitization)。停药数小时后,可以恢复。每日用药如不超过三次则快速耐受性一般不明显。至于麻黄碱的快速耐受性产生的机制,一般认为有受体逐渐饱和与递质逐渐耗损两种因素。最近通过放射性配体结合实验证明,离体豚鼠肺组织在连续给予麻黄碱后,其与 β 受体的亲和力显著下降。

【体内过程】 口服易吸收,可通过血脑屏障进入脑脊液。小部分在体内经脱胺氧化而被代谢,大部分以原形自尿排出。代谢和排泄都缓慢,故作用较肾上腺素持久。

【临床应用】

1. 用于预防支气管哮喘发作和轻症的治疗,对于重症急性发作疗效较差。
2. 消除鼻粘膜充血所引起的鼻塞,常用 0.5%~1% 溶液滴鼻可明显改善粘膜肿胀。
3. 防治某些低血压状态,如用于防治硬膜外和蛛网膜下腔麻醉所引起的低血压。
4. 缓解荨麻疹和血管神经性水肿的皮肤粘膜症状。

【不良反应及禁忌证】 有时出现中枢兴奋所致的不安,失眠等,晚间服用宜加镇静催眠药以防止失眠。禁忌证同肾上腺素。

第四节 β 受体激动药

异丙肾上腺素

异丙肾上腺素(isoprenaline)是人工合成品,药用其盐酸盐,化学结构是去甲肾上腺素氨基上的氢原子被异丙基所取代。是经典的 β_1 , β_2 受体激动剂。

【体内过程】 口服易在肠粘膜与硫酸基结合而失效,气雾剂吸入给药,吸收较快。舌下含药因能舒张局部血管,少量可从粘膜下的舌下静脉丛迅速吸收。吸收后主要在

肝及其它组织中被 COMT 所代谢。异丙肾上腺素较少被 MAO 代谢,也较少被去甲肾上腺素能神经所摄取,因此其作用维持时间较肾上腺素略长。

【药理作用】 对 β 受体有很强的激动作用,对 β_1 和 β_2 受体选择性很低。对 α 受体几乎无作用。

1. 心脏 对心脏 β_1 受体具有强大的激动作用,表现为正性肌力和正性缩率作用,缩短收缩期和舒张期。与肾上腺素相比,异丙肾上腺素加快心率、加速传导的作用较强,心肌耗氧量明显增加,对窦房结有显著兴奋作用,也能引起心律失常,但较少产生心室颤动。

2. 血管和血压 对血管有舒张作用,主要是激动 β_2 受体使骨骼肌血管舒张,对肾血管和肠系膜血管舒张作用较弱,对冠状血管也有舒张作用,也有增加组织血流量的作用。静脉滴注每分钟 $2 \sim 10\mu\text{g}$,由于心脏兴奋和外周血管舒张,使收缩压升高而舒张压略下降(图 10-2),此时冠脉流量增加;但如静脉注射给药,则可引起舒张压明显下降,降低了冠状血管的灌注压,冠脉有效血流量不增加。

3. 支气管平滑肌 可激动 β_2 受体,舒张支气管平滑肌,作用比肾上腺素略强,也具有抑制组胺等过敏性物质释放的作用。但对支气管粘膜的血管无收缩作用,故消除粘膜水肿的作用不如肾上腺素。久用可产生耐受性。

4. 其他 能增加组织的耗氧量。其升高血中游离脂肪酸作用与肾上腺素相似,而升高血糖作用较弱。不易透过血脑屏障,中枢兴奋作用微弱。

【临床应用】

1. 支气管哮喘 用于控制支气管哮喘急性发作,舌下或喷雾给药,疗效快而强。

2. 房室传导阻滞 治疗 II、III 度房室传导阻滞,舌下含药,或静脉滴注给药。

3. 心脏骤停 适用于心室自身节律缓慢,高度房室传导阻滞或窦房结功能衰竭而并发的的心脏骤停,常与去甲肾上腺素或间羟胺合用作心室内注射。

4. 感染性休克 适用于中心静脉压高、心排出量低的感染性休克,但要注意补液及心脏毒性。

【不良反应】 常见的是心悸、头晕。用药过程中应注意控制心率。在支气管哮喘病人,已具缺氧状态,加以用气雾剂剂量不易掌握,如剂量过大,可致心肌耗氧量增加,易引起心律失常,甚至产生危险的心动过速及心室颤动。禁用于冠心病、心肌炎和甲状腺功能亢进症等。

多巴酚丁胺

多巴酚丁胺(dobutamine)为人工合成品,其化学结构和体内过程与多巴胺相似,口服无效,仅供静脉注射给药。

【药理作用】 主要激动 β_1 受体。

多巴酚丁胺是含有右旋多巴酚丁胺和左旋多巴酚丁胺的消旋体。前者阻断 α_1 受体,后者激动 α_1 受体。两者都激动 β 受体,但前者激动 β 受体作用为后者的 10 倍。消旋多巴酚丁胺的作用是两者的综合表现。由于其对 β_1 受体的激动作用强于 β_2 受体,故此药属于 β_1 受体激动药。

与异丙肾上腺素比较,本品的正性肌力作用比正性缩率作用显著。很少增加心肌耗氧量,也较少引起心动过速,但如静滴速度过快或浓度过高时(超过每分钟 $20\mu\text{g}/\text{kg}$),则可引起心率加快。这可能由于外周阻力变化不大和心脏 β_1 受体激动时正性肌力作用的参与。而外周阻力的稳定又可能是由于 α_1 受体介导的血管收缩作用与 β_2 受体介导的血管舒张作用相抵消所致。对低排出量者可剂量依赖性地增加心排出量。

【临床应用】 静脉滴注短期治疗心脏手术后心排出量低的休克或心肌梗死并发心力衰竭,可增加心排出量,其改善左室功能衰竭的作用优于多巴胺。治疗休克时,其疗效优于异丙肾上腺素,且较安全。连续用药可产生快速耐受性。

【不良反应】 用药期间可引起血压升高、心悸、头痛、气短等不良反应。偶致室性心律失常,由于该药可致心肌耗氧增多,偶见心肌梗死病人增加梗死面积,应引起重视。梗阻型肥厚性心肌病患者禁用,因其可促进房室传导,心房纤颤病人禁用。

β 受体激动药还包括选择性激动 β_2 受体的药物,临床上主要用于哮喘的治疗,见第三十章。

制剂及用法

重酒石酸去甲肾上腺素(*noradrenaline bitartrate*) 注射剂,2mg 相当于去甲肾上腺素 1mg,一般以本品 2mg 加于 5%葡萄糖液 500ml 中,静脉滴注,每分钟滴入 0.004~0.008mg。

重酒石酸间羟胺(*metaraminol bitartrate*) 注射剂,19mg 相当于间羟胺 10mg,肌肉注射,间羟胺 10mg/次;或 10~20mg 以葡萄糖液 100 毫升稀释后静脉滴注。极量静脉滴注 100mg/次(每分钟 0.2~0.4mg)。

盐酸去氧肾上腺素(*phenylephrine hydrochloride*) 注射剂,肌肉注射,2~5mg/次;或 10mg 以葡萄糖注射液 100ml 稀释后静脉滴注。极量:肌肉注射 10mg/次,静脉滴注每分钟 0.18mg。

盐酸甲氧明(*methoxamine hydrochloride*) 注射剂,肌肉注射,10~20mg/次;或缓慢静脉注射,5~10mg/次;或 20mg/次,用葡萄糖注射液稀释,缓慢静脉滴注。极量:肌肉注射 20mg/次,60mg/日;静脉注射 10mg/次。

盐酸肾上腺素(*adrenaline hydrochloride*) 注射剂,皮下或肌肉注射 0.25~0.5mg/次。必要时可心室内注射,0.25~0.5mg/次,用生理盐水稀释 10 倍。极量:皮下注射 1mg/次。

盐酸多巴胺(*dopamine hydrochloride*) 注射剂,20mg 加入 5%葡萄糖注射液 200~500ml 内,静脉滴注,75~100 μg /分钟。极量:静脉滴注每分钟 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。

盐酸麻黄碱(*ephedrine hydrochloride*) 口服,25mg/次,3 次/日。皮下或肌肉注射,15~30mg/次。极量:口服、皮下或肌肉注射,0.06g/次,0.15g/日。

硫酸异丙肾上腺素(*isoprenaline sulfate*) 注射剂,静脉滴注,以 0.1~0.2mg 加于 5%葡萄糖注射液 100~200ml 中,每分钟滴入 0.5~2ml,或按需要而定。

盐酸异丙肾上腺素(*isoprenaline hydrochloride*) 气雾剂:0.25%气雾剂喷雾吸入,0.1~0.4mg/次。舌下含,10mg/次,3 次/日。极量:喷雾吸入,0.4mg/次,2.4mg/日,舌下含,20mg/次,60mg/日。

(杨世杰)

第十一章 肾上腺素受体阻断药

肾上腺素受体阻断药(adrenoceptor blocking drugs),又称抗肾上腺素药(antiadren-
ergic drugs),能阻断肾上腺素受体从而拮抗去甲肾上腺素能神经递质或肾上腺素受体
激动药的作用。对于整体动物,它们的作用强度取决于机体的去甲肾上腺素能神经张
力。这类药物按对 α 和 β 肾上腺素受体选择性的不同,分为 α 肾上腺素受体阻断药(简
称 α 受体阻断药)、 β 肾上腺素受体阻断药(β 受体阻断药)及 α 、 β 肾上腺素受体阻断药
(α 、 β 受体阻断药)三大类。

第一节 α 肾上腺素受体阻断药

α 受体阻断药能选择性地与 α 肾上腺素受体结合,其本身不激动或较少激动肾
上腺素受体,却能妨碍去甲肾上腺素能神经递质及肾上腺素受体激动药与 α 受体结合,从
而产生抗肾上腺素作用。它们能将肾上腺素的升压作用翻转为降压作用,这个现象称
为“肾上腺素作用的翻转”(adrenaline reversal)。这可解释为 α 受体阻断药选择性地阻
断了与血管收缩有关的 α 受体,与血管舒张有关的 β 受体未被阻断,所以能激动 α 受
体和 β 受体的肾上腺素的血管收缩作用被取消,而血管舒张作用得以充分地表现
出来;对于主要作用于血管 α 受体的去甲肾上腺素,它们只取消或减弱其升压效应而无
“翻转作用”;但对于主要作用于 β 受体的异丙肾上腺素的降压作用则无影响(图 11-
1)。

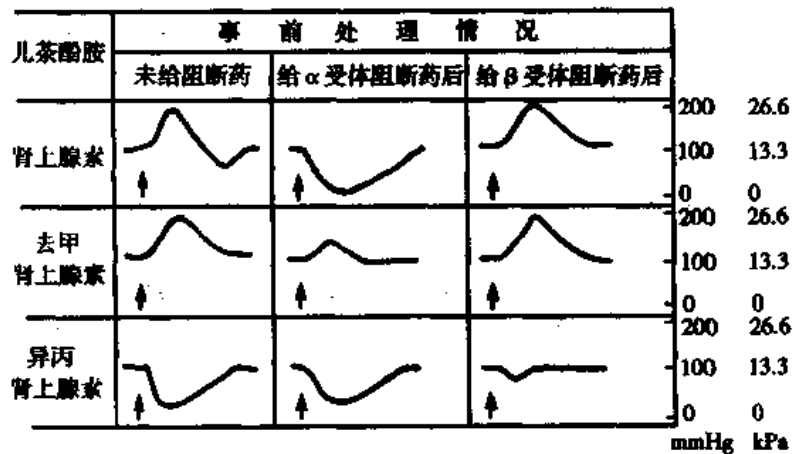


图 11-1 在给肾上腺素受体阻断药前后,儿茶酚胺对狗血压的作用

α 受体阻断药具有较广泛的药理作用,根据这类药物对 α_1 、 α_2 受体的选择性不同,可将其分为三类:① α_1 、 α_2 肾上腺素受体阻断药。② α_1 肾上腺素受体阻断药,可选择性阻断 α_1 受体,如哌唑嗪(prazosin),对 α_2 受体的阻断极少,此类药物主要用于治疗高血压(见第二十五章)。③ α_2 肾上腺素受体阻断药,可选择性阻断 α_2 受体,如育亨宾(yohimbine),主要用作科研的工具药。

本节主要介绍 α_1 、 α_2 肾上腺素受体阻断药。

本类药物对 α_1 、 α_2 受体并无选择性,代表药物有酚妥拉明、妥拉唑啉和酚苄明等。根据作用时间,又有长效与短效之分。

一、短效类

酚妥拉明和妥拉唑啉

【药理作用】 酚妥拉明(phenolamine)和妥拉唑啉(tolazoline)均可与 α 受体结合,较疏松,易于解离,故能竞争性地阻断 α 受体,对 α_1 、 α_2 受体具有相似的亲和力,可拮抗肾上腺素的 α 型作用,它们可使激动药的量效曲线平行右移,增加激动药的剂量仍可达到最大效应(图 11-2)。妥拉唑啉作用稍弱。

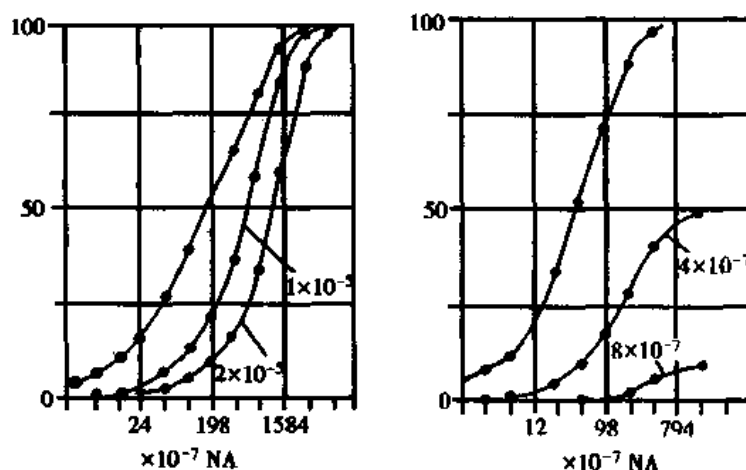


图 11-2 短效(左,妥拉唑啉)和长效(右,酚苄明)

α 受体阻断药对 NA 收缩猫脾脏条的影响

横坐标:NA 浓度;纵坐标:最大收缩的%;图内为阻断药浓度

1. 血管 静脉注射能使血管舒张,血压下降,对静脉和小静脉的 α 受体阻断作用比其对小动脉作用强,肺动脉压和外周血管阻力降低。其机制主要是对血管平滑肌 α_1 受体的阻断作用和直接舒张血管作用。

2. 心脏 对心脏有兴奋作用,使心收缩力加强,心率加快,排出量增加。这种兴奋作用部分由血管舒张、血压下降、反射性地引起;部分是阻断神经末梢突触前膜 α_2 受体,从而促进释放去甲肾上腺素,激动心脏 β_1 受体的结果。偶可致心律失常。此外,酚妥拉明尚具有阻断 K^+ 通道的作用。

3. 其他 有拟胆碱作用,使胃肠平滑肌兴奋。有组胺样作用,使胃酸分泌增加,酚妥拉明可引起皮肤潮红等。妥拉唑啉可增加唾液腺、汗腺等分泌。

【体内过程】 酚妥拉明(phentolamine)又名瑞支亭(regitine),生物利用度低,口服效果仅为注射给药的20%。口服后30分钟血药浓度达峰值,作用维持约3~6小时;肌肉注射作用维持30~45分钟。大多以无活性的代谢物从尿中排泄。妥拉唑啉(tolazoline,苳唑啉)口服吸收缓慢,排泄较快,以注射给药为主。

【临床应用】

1. 用于外周血管痉挛性疾病,如肢端动脉痉挛性病等。

2. 在静脉滴注去甲肾上腺素发生外漏时,可用酚妥拉明10mg或妥拉唑啉25mg溶于10~20ml生理盐水中,作皮下浸润注射。也用于肾上腺素等拟交感胺药物过量所致的高血压。

3. 用于肾上腺嗜铬细胞瘤的诊断、其骤发高血压危象以及手术前的准备,能使嗜铬细胞瘤所致的高血压下降。作诊断试验时,可引起严重低血压,曾有致死的报告,故应特别慎重。

4. 用于抗休克,能使心搏出量增加,血管舒张,外周阻力降低,并能降低肺循环阻力,防止肺水肿的发生,从而改善休克状态时的内脏血液灌注,解除微循环障碍。尤其对休克症状改善不佳而左室充盈压增高者疗效好。适用于感染性、心源性和神经性休克。但给药前必需补足血容量。有人主张合用去甲肾上腺素,目的是对抗去甲肾上腺素的 α 型收缩血管的作用,保留其 β 型加强心肌收缩力的作用。

5. 有报告用酚妥拉明等血管扩张药治疗其他药物无效的急性心肌梗死及充血性心脏病所致的心力衰竭。在心力衰竭时,因心排出量不足,交感张力增加,外周阻力增高,肺充血和肺动脉压力升高,易产生肺水肿。应用酚妥拉明可扩张血管、降低外周阻力;使心脏后负荷明显降低、左室舒张末期压与肺动脉压下降、心搏出量增加,心力衰竭得以减轻。

6. 其它 妥拉唑啉可用于治疗新生儿的持续性肺动脉高压症,酚妥拉明可用于男性勃起功能障碍。

【不良反应】 常见的反应有低血压,胃肠平滑肌兴奋所致的腹痛、腹泻、呕吐和诱发溃疡病(可能与其激动胆碱受体作用有关)。静脉给药有时可引起严重的心率加速、心律失常和心绞痛,因此须缓慢注射或滴注。胃炎,胃、十二指肠溃疡病,冠心病患者慎用。

二、长 效 类

酚 苳 明

【药理作用】 酚苳明(phenoxybenzamine)又名苳苳胺(dibenzylamine),可与 α 受体形成牢固的共价键。在离体实验时,即使加入高浓度的儿茶酚胺,也难与之竞争,达不到最大效应,属于非竞争性 α 受体阻断药(图11-2)。

酚苳明进入体内后,其分子中的氯乙胺基须环化形成乙撑亚胺基,才能与 α 受体牢

固结合,故阻断 α 受体作用起效慢,但作用强大;又因排泄缓慢,故作用持久,一次用药,作用可维持3~4天。能舒张血管降低外周阻力。对于静卧的正常人,缓慢静脉注射一般剂量(1mg/kg),收缩压改变很少而舒张压下降。但当伴有代偿性交感性血管收缩,如血容量减少或直立时,就会引起显著的血压下降。由于血压下降所引起反射作用,加上阻断突触前 α_2 受体作用和对摄取-1、摄取-2的抑制作用,可使心率加速。酚苄明除可阻断 α 受体外,在高浓度应用时,还具有抗5-羟色胺及抗组胺作用。

【体内过程】口服有20%~30%吸收。因局部刺激性强,不作肌内或皮下注射,仅作静脉注射。静脉注射1小时后可达最大效应。本品的脂溶性高,大剂量用药可积蓄于脂肪组织中,然后缓慢释放。12小时排泄50%,24小时排泄80%,一周后尚有少量存留在体内。

【临床应用】

1. 用于外周血管痉挛性疾病。
2. 抗休克 适用于治疗出血性、创伤性和感染性休克,尤其是补足血容量后,血压仍不见回升的各种休克病人。
3. 治疗嗜铬细胞瘤 在不宜手术或恶性嗜铬细胞瘤的患者,可持续应用。也可用于嗜铬细胞瘤术前准备。
4. 可用于良性前列腺增生引起的阻塞性排尿困难,可明显改善症状,可能与阻断前列腺和膀胱底部的 α 受体有关,但作用出现缓慢。

【不良反应】常见的有体位性低血压、反射性心动过速、心律失常及鼻塞;口服可致恶心、呕吐、思睡及疲乏等。静脉注射或用于休克时必须缓慢给药和密切监护。

第二节 β 肾上腺素受体阻断药

β 受体阻断药能与去甲肾上腺素能神经递质或肾上腺素受体激动药竞争 β 受体从而拮抗其 β 型拟肾上腺素作用。它们与激动药呈典型的竞争性拮抗。 β 肾上腺素受体阻断药可根据其选择性分为非选择性的(β_1 、 β_2 受体阻断药)和选择性的(β_1 受体阻断药)两类。本类药物中有些除具有 β 受体阻断作用外,还具有一定的内在拟交感活性,因此上述两类药物又可分有内在拟交感活性及无内在拟交感活性两类(图11-3)。

【体内过程】 β 受体阻断药口服后自小肠吸收,但由于受脂溶性高低的影响及通过肝脏时的首关消除,其生物利用度差异较大。如普萘洛尔、美托洛尔等口服容易吸收,而生物利用度低;吲哚洛尔,阿替洛尔生物利用度相对较高。脂溶性高的药物主要在肝脏代谢,少量以原形从尿中排泄。本类药物的半衰期多数在3~6小时,纳多洛尔的半衰期可达10~20小时,属长效 β 受体阻断药。脂溶性小的药物,如阿替洛尔、纳多洛尔主要以原形从肾脏排泄。由于本类药物主要由肝代谢、肾排泄,在肝、肾功能不良者应调整剂量或慎用。临床应用普萘洛尔必须注意剂量个体化,因口服同剂量普萘洛尔的病人,其血药浓度可相差4~25倍。因此应从小剂量开始,以选择适当的剂量,见表11-1。

【药理作用】

1. β 受体阻断作用

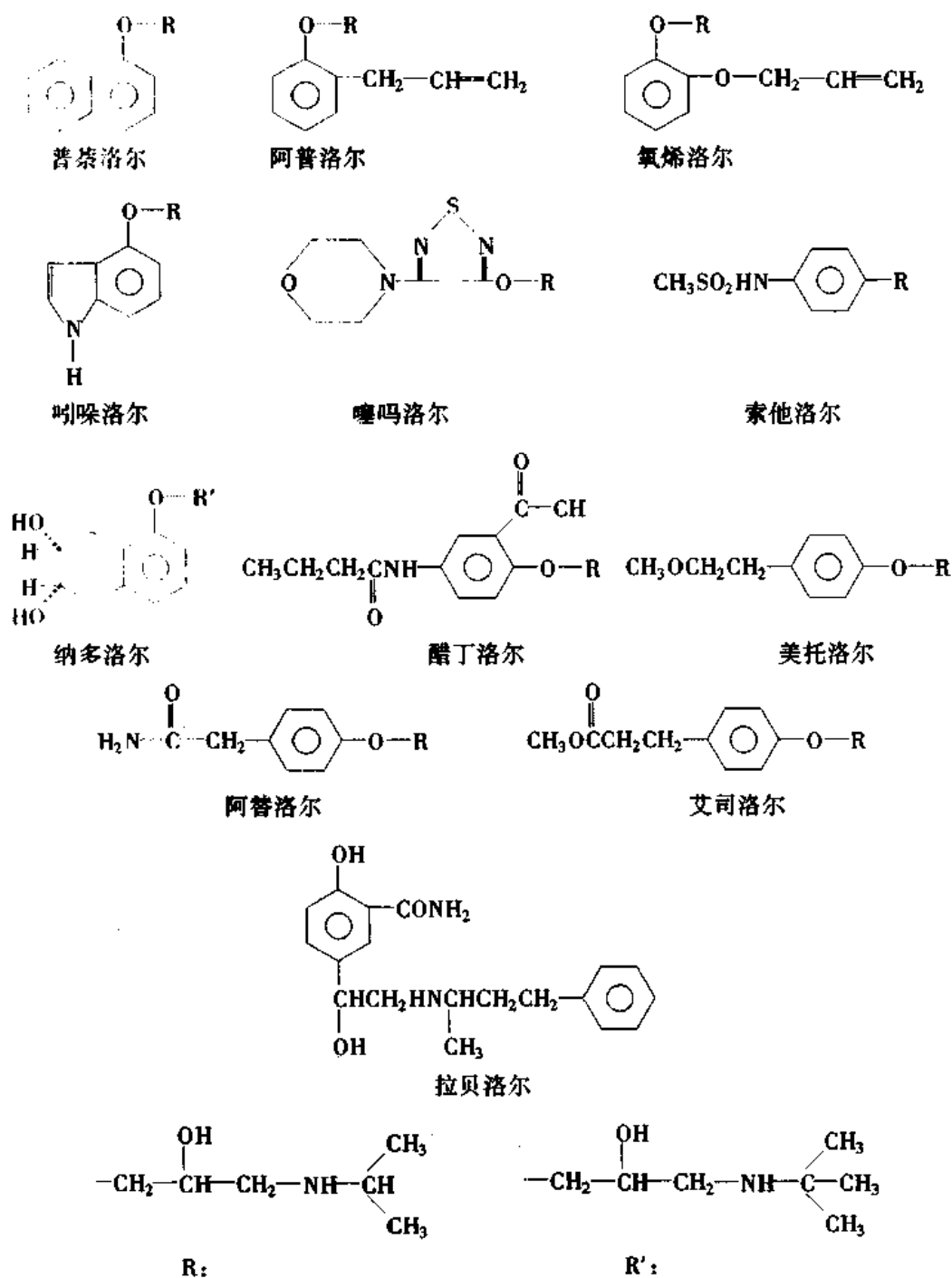


图 11-3 β 肾上腺素受体阻断药

(1) 心血管系统:对心脏的作用是该类药物的重要作用。在整体动物, β 受体阻断药的作用也取决于机体去甲肾上腺素能神经张力以及对 β 受体亚型的选择性。例如,它对正常人休息时心脏的作用较弱,但当心脏交感神经张力增高时(如运动或病理情

况),则对心脏的抑制作用明显。主要由于阻断心脏 β_1 受体,可使心率减慢,心收缩力减弱,心排出量减少,心肌耗氧量下降,血压稍降低。 β 受体阻断药还能延缓心房和房室结的传导,延长 ECG(心电图)的 P-R 间期(房室传导时间)。又如非选择性 β 受体阻断药普萘洛尔,其对血管 β_2 受体也有阻断作用,加上心脏功能受到抑制,反射地兴奋交感神经引起血管收缩和外周阻力增加,肝、肾和骨骼肌等血流量减少。在犬和人(包括冠心病)人都发现普萘洛尔能使冠状血管血流量降低。

表 11-1 β 受体阻断药药理学特性

药物名称	内在拟交感活性	膜稳定作用	脂溶性 $\log K_p^*$	口服生物利用度%	血浆半衰期(小时)	首关消除%	主要消除器官
非选择性 β 受体阻断药							
普萘洛尔(propranolol)	0	++	3.65	~25	3~5	60~70	肝
纳多洛尔(nadolol)	0	0	0.7	~35	10~20	0	肾
噻吗洛尔(timolol)	0	0	2.1	~50	3~5	25~30	肝
吲哚洛尔(pindolol)	++	±	1.75	~75	3~4	10~13	肝、肾
选择性 β 受体阻断药							
美托洛尔(metoprolol)	0	±	2.15	~40	3~4	50~60	肝
阿替洛尔(atenolol)	0	0	0.23	~50	5~8	0~10	肾
艾司洛尔(esmolol)	0	0	—	—	0.13	—	红细胞中分解
醋丁洛尔(acebutolol)	+	+	1.5	~40	2~4	30	肝
α, β 受体阻断药							
拉贝洛尔(labetalol)		±	—	~20	4~6	60	肝

* 辛醇/水分配系数

(2)支气管平滑肌:支气管的 β_2 受体激动时使支气管平滑肌松弛, β 受体阻断药则使之收缩而增加呼吸道阻力。但这种作用较弱,对正常人影响较少,只有在支气管哮喘或慢性阻塞性肺疾病的患者,有时可诱发或加重哮喘的急性发作。选择性 β_1 受体阻断药的此作用较弱。

(3)代谢:一般认为人类脂肪的分解主要与激动 β_1, β_3 受体有关,而肝糖原的分解与激动 α_1 和 β_2 受体有关。因此 β 受体阻断药可抑制交感神经兴奋所引起的脂肪分解,当 β 受体阻断药与 α 受体阻断药合用时则可拮抗肾上腺素的升高血糖的作用。普萘洛尔并不影响正常人的血糖水平;也不影响胰岛素的降低血糖作用,但能延缓用胰岛素后血糖水平的恢复;这可能是其抑制了低血糖引起儿茶酚胺释放所致的糖原分解。 β 受体阻断药往往会掩盖了低血糖症状如心悸等,从而延误了低血糖的及时察觉。值得注意的是,甲状腺功能亢进时, β 受体阻断药不仅可对抗儿茶酚胺的敏感性增高,而且也可抑制甲状腺素(T_4)转变为三碘甲状腺原氨酸(T_3)的过程,可有效控制甲亢的症状。

(4)肾素: β 受体阻断药通过阻断肾小球旁器细胞的 β_1 受体而抑制肾素的释放,这

可能是其降血压作用原因之一。

2. 内在拟交感活性 有些 β 肾上腺素受体阻断药与 β 受体结合后除能阻断受体外,对 β 受体具有部分激动作用(partial agonistic action),也称内在拟交感活性(intrinsic sympathomimetic activity, ISA)。由于这种作用较弱,一般被其 β 受体阻断作用所掩盖。若对实验动物预先给予利血平以耗竭体内儿茶酚胺,使药物的 β 阻断作用无从发挥,这时再用 β 受体阻断药,如该药具有ISA,其激动 β 受体的作用便可表现出来,可致心率加速,心排出量增加等。ISA较强的药物在临床应用时,其抑制心收缩力,减慢心率和收缩支气管作用一般较不具ISA的药物为弱。

3. 膜稳定作用 实验证明,有些 β 受体阻断药具有局部麻醉作用和奎尼丁样作用,这两种作用都由于其降低细胞膜对离子的通透性所致,故称为膜稳定作用。对人离体心肌细胞的膜稳定作用仅在高于临床有效血浓度几十倍时才能发挥。此外,无膜稳定作用的 β 受体阻断药对心律失常仍然有效。因此认为这一作用在常用量时与其治疗作用的关系不大。

4. 其他 普萘洛尔有抗血小板聚集作用。 β 受体阻断药尚有降低眼内压作用,这可能由于减少房水的形成所致。

【临床应用】

1. 心律失常 对多种原因引起的过速型心律失常有效,如窦性心动过速,全身麻醉药或拟肾上腺素药引起的心律失常等。

2. 心绞痛和心肌梗死 对心绞痛有良好的疗效。对心肌梗死,长期应用可降低复发和猝死率,用量比抗心律失常的剂量要大。

3. 高血压 能使高血压病人的血压下降,伴有心率减慢。

4. 充血性心力衰竭 在心肌状况严重恶化之前早期应用,对某些充血性心力衰竭能缓解症状,改善预后。

5. 其他 用于甲状腺功能亢进及甲状腺中毒危象,对控制激动不安,心动过速和心律失常等症状有效,并能降低基础代谢率。也用于嗜铬细胞瘤和肥厚性心肌病,普萘洛尔并试用于偏头痛、肌震颤、肝硬化的上消化道出血等。噻吗洛尔常局部用药治疗青光眼,降低眼内压。

【不良反应及禁忌证】 一般不良反应有恶心、呕吐、轻度腹泻等消化道症状,偶见过敏性皮疹和血小板减少等。严重的不良反应常与应用不当有关,可导致严重后果,其主要毒副作用包括:

1. 心血管反应 由于对心脏的 β_1 受体阻断作用,出现心脏功能抑制,特别是心功能不全、窦性心动过缓和房室传导阻滞的病人,由于其心脏活动中交感神经占优势,故对本类药物敏感性提高,加重病情,甚至引起重度心功能不全、肺水肿、房室传导完全阻滞以至心脏骤停等严重后果。具有ISA的 β 受体阻断药较少引起心动过缓、负性肌力作用等心功能抑制。同时服用维拉帕米或用于抗心律失常时应特别注意心动过缓性的心律失常。对血管平滑肌 β_2 受体阻断作用,可使外周血管收缩甚至痉挛,可导致四肢发冷,皮肤发白或发绀,出现雷诺症状或间歇跛行,甚至可引起脚趾溃烂和坏死。

2. 诱发或加剧支气管哮喘 由于对支气管平滑肌的 β_2 受体的阻断作用,非选择性

β 受体阻断药可使呼吸道阻力增加,诱发或加剧哮喘,选择性 β_1 受体阻断药及具有内在拟交感活性的药物,一般不引起上述的不良反应,但这类药物的选择性往往是相对的,故对哮喘的病人仍应慎重。

3. 反跳现象 长期应用 β 受体阻断药时如突然停药,可引起原来病情加重,其机理与受体向上调节有关。因此长期用药者应逐渐减量直至停药。

4. 其它 偶见眼-皮肤粘膜综合征,偶见幻觉、失眠和抑郁症状。少数人可出现低血糖与加强降血糖药的作用,可掩盖低血糖的症状而出现严重后果,可慎重选用具有 β_1 受体选择性的药物。

禁忌证:禁用于严重左室心功能不全、窦性心动过缓、重度房室传导阻滞和支气管哮喘的病人。对心肌梗死病人慎用。肝功能不良时应慎用。

一、非选择性 β 受体阻断药

普萘洛尔

普萘洛尔(propranolol,心得安)是等量的左旋和右旋异构体的消旋品,仅左旋体有阻断 β 受体的活性。

【体内过程】 口服吸收率大于90%,主要在肝脏代谢,其代谢产物为4-羟普萘洛尔,仍具有一些 β 受体阻断药的活性。首关消除60%~70%,生物利用度仅为30%。口服后血浆高峰时间为1~3小时, $t_{1/2}$ 为2~5小时。老年人肝功能减退, $t_{1/2}$ 可延长。当长期或大剂量给药时,肝的消除功能被饱和,其生物利用度可提高。血浆蛋白结合率大于90%。易于通过血脑屏障和胎盘,也可分泌于乳汁中。其代谢产物90%以上从肾排泄。不同个体口服相同剂量的普萘洛尔,血浆高峰浓度相差可达25倍,这可能由于肝消除功能不同所致;因此临床用药需从小剂量开始,逐渐增加到适当剂量。

【药理作用及临床应用】 普萘洛尔具较强的 β 受体阻断作用,对 β_1 和 β_2 受体的选择性很低,没有内在拟交感活性。用药后使心率减慢,心肌收缩力和排出量减低,冠脉血流量下降,心肌耗氧量明显减少,对高血压病人可使血压下降,支气管阻力也有一定程度的增高。可用于治疗心律失常、心绞痛、高血压、甲状腺功能亢进等。其他药理学特性见上文。

纳多洛尔

纳多洛尔(nadolol,萘轻心安)对 β_1 和 β_2 受体的亲和力大致相同,阻断作用持续时间长, $t_{1/2}$ 达10~12小时,缺乏膜稳定性和内在拟交感活性。其它作用与普萘洛尔相似,但强6倍。且可增加肾血流量,所以在肾功能不全且需用 β 受体阻断药者可首选此药。纳多洛尔在体内代谢不完全,主要以原形从肾脏排泄,由于半衰期长可每天给药一次。在肾功能不全时也可在体内蓄积,应注意调整剂量。

噻吗洛尔

噻吗洛尔(timolol,噻吗心安)是已知作用最强的 β 受体阻断药。既无内在拟交感

活性,也无膜稳定作用,有中等程度的首关消除。我国现常用其滴眼剂,降低眼内压治疗青光眼。作用机制主要在于减少房水的生成。本品 0.1% ~ 0.5% 溶液的疗效与毛果芸香碱 1% ~ 4% 溶液相近或较优,每日滴眼二次即可,且无缩瞳和调节痉挛等不良反应。局部应用对心率及血压无明显影响。治疗青光眼时可被吸收;其副作用发生于易感的病人,如哮喘或心功能不全者。

吲哚洛尔

吲哚洛尔(pindolol,心得静)作用类似普萘洛尔,其强度为普萘洛尔的 6 ~ 15 倍,且有较强的内在拟交感活性,主要表现在激动 β_2 受体方面。激动血管平滑肌 β_2 受体而致的舒张血管作用有利于高血压的治疗。对于心肌所含少量 β_2 受体(人类心室肌 β_1 与 β_2 受体比率为 74:26,心房为 86:14)的激动又可减少其心肌抑制作用。

艾司洛尔

艾司洛尔(esmolol)是作用时间较短的 β 受体阻断剂,几乎无内在拟交感活性,缺乏膜稳定作用,本品半衰期仅为 8 分钟,作用迅速而短暂(有人称之为快速 β 受体阻断药),可用于室上性快速型心律失常的紧急状态,可静脉滴注 50 ~ 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$,也可短时用于伴有心动过速、心衰的高血压的危急病例,先以 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 于 1 分钟内滴注,然后以每分钟 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 滴注以控制,停止给药后 20 分钟作用减弱。

二、选择性 β_1 受体阻断药

阿替洛尔和美托洛尔

阿替洛尔(atenolol,氨酰心安)和美托洛尔(美多心安,metoprolol)对 β_1 受体有选择性阻断作用,缺乏内在拟交感活性,对 β_2 受体作用较弱,故增加呼吸道阻力作用较轻,但对哮喘病人仍需慎用。临床试验证明,阿替洛尔每日 75 ~ 600mg 的降压效果比普萘洛尔每日 60 ~ 480mg 为佳。阿替洛尔的 $t_{1/2}$ 和作用维持时间均较普萘洛尔和美托洛尔长,临床应用时每日口服一次即可,而普萘洛尔和美托洛尔则需每日 2 ~ 3 次。

第三节 α 、 β 肾上腺素受体阻断药

本类药物对 α 、 β 受体的阻断作用选择性不强,但对 β 受体的阻断作用强于 α 受体的阻断作用。临床主要用于高血压的治疗,以拉贝洛尔为代表,其它药物还有布新洛尔(bucindolol)、阿罗洛尔(arotinolol)和氨磺洛尔(amosulalol)等。

拉贝洛尔

拉贝洛尔(labetalol,柳胺苄心定)。

【体内过程】 拉贝洛尔口服可吸收,部分被首关消除,生物利用度 20% ~ 40%,口服个体差异大,容易受胃肠道内容物的影响。拉贝洛尔的 $t_{1/2}$ 为 4 ~ 6 小时,血浆蛋白

结合率为 50%。本品约有 99% 在肝脏迅速代谢, 只有少量以原形从肾脏排出。

【药理作用与临床应用】 拉贝洛尔是相对较新的 α 、 β 受体竞争性阻断药的代
表, 由于在化学结构上有两个化学中心, 有 4 种立体异构体, 即 R,R—、R,S—、S,R—及 S,
S—拉贝洛尔, 本药的药理学特性较复杂, 每一种异构体可显示不同的活性, 阻断受体
的选择性各不相同, R,R—型主要阻断 β 受体; S,R—型几乎没有 β 受体阻断作用, 对 α
受体的阻断作用最强; R,S—型几乎没有 α 、 β 受体阻断活性; S,S—型缺乏 β 受体阻断作
用; R,R—型对 β_2 受体具有某些内在拟交感活性, 可引起血管舒张。临床应用的拉贝
洛尔为消旋混合物, 所以兼有 α 、 β 受体的阻断作用, 对 β 受体的阻断作用约为普萘洛尔
的 1/2.5, α 受体的阻断作用为酚妥拉明的 1/6 ~ 1/10, 对 β 受体的阻断作用强于 α 受体
阻断作用的 5 ~ 10 倍。由于对 β_2 受体的内在拟交感活性及药物的直接作用, 可使血管
舒张, 可增加肾血流量。

本品多用于中度和重度的高血压、心绞痛, 静注可用于高血压危象, 它与单纯 β 阻
断药相比能降低卧位血压和外周阻力, 一般不降低心排出量, 可降低立位血压, 引起体
位性低血压。

本品对支气管平滑肌收缩作用不强, 但对哮喘病人仍不利。

【不良反应及应用注意】 常见不良反应有眩晕、乏力、恶心等。哮喘及心功能不全
者禁用。本品对儿童、孕妇及脑出血者忌用静注。注射液不能与葡萄糖盐水混合滴注。

制剂及用法

甲磺酸酚妥拉明 (phentolamine methanesulfonate) 注射剂, 肌内或静脉注射, 5mg/次。

盐酸妥拉唑啉 (tolazoline hydrochloride) 口服, 25mg/次, 3 次/日。肌内注射, 25mg/次。

盐酸酚苄明 (phenoxybenzamine hydrochloride) 注射剂口服, 10 ~ 20mg/次, 2 次/日。抗休克,
0.5 ~ 1mg/kg, 加入 5% 葡萄糖注射液 200 ~ 500ml 中静脉滴注, 最快不得少于 2 小时内滴完。

盐酸普萘洛尔 (propranolol hydrochloride) 抗心绞痛及抗高血压, 口服, 10mg/次, 3 次/日, 每 4 ~
5 日增加 10mg, 直至每日 80 ~ 100mg, 或至症状明显减轻或消失。抗心律失常, 口服, 10 ~ 20mg/次, 3
次/日。静脉滴注 2.5 ~ 5mg/次, 以 5% 葡萄糖注射液 100ml 稀释静滴, 按需要调整滴速。

噻吗洛尔 (timolol) 滴眼, 0.25% 滴眼剂, 2 次/日。

阿替洛尔 (atenolol) 口服, 100mg/次, 1 次/日。

美托洛尔 (metoprolol) 口服, 50 ~ 100mg/次, 2 次/日。急需时缓慢静脉注射, 5mg/次。

拉贝洛尔 (labetalol) 口服, 100mg/次, 2 ~ 3 次/日。静脉注射, 100 ~ 200mg/次。

(杨世杰)

第十二章 局部麻醉药

局部麻醉药(local anaesthetics)简称局麻药,是一类以适当的浓度局部应用于神经末梢或神经干周围,能暂时、完全和可逆地阻断神经冲动的产生和传导,在意识清醒的条件下使局部痛觉等感觉暂时消失,而对各类组织无损伤性影响的药物。

【构效关系】常用局麻药在化学结构上由三部分组成,即芳香族环、中间链和胺基团。中间链为由两个以上碳原子组成的酯或酰胺类,由此常用局麻药可分为两类。第一类为酯类,结构中具有—COO—基团,属于这一类的药物有普鲁卡因、丁卡因等。第二类为酰胺类,结构中具有—CONH—基团,属于这一类的药物有利多卡因、布比卡因和丁卡因等(表 12-1)。中间链可直接影响本类药物的作用。芳香族环具有疏水亲脂性;胺基团属弱碱性,也具有疏水亲脂性,但与氢离子结合后具有疏脂亲水性,因此局麻药具有亲脂疏水性和疏水亲脂性的双重性。亲脂基团或亲脂性可增强局麻作用的功效,有利于药物作用于相应位点和从作用位点的分离,与药物发生作用直接相关。属于酯类的局麻药相对毒性大,治疗指数低,变态反应的发生率多于酰胺类。酯类局麻药主

表 12-1 常用局麻药比较表

药名	化学结构			pKa	相对作用强度 (比值)	相对毒性强度 (比值)	作用维持时间 (小时)	一次极量 (mg)	穿透力
	亲脂基团	中间链	亲水基团						
酯类									
普鲁卡因				8.9	1	1	1	1000	弱
丁卡因				8.2	10	10~12	2~3	100	强
酰胺类									
利多卡因				7.9	2	2	1~2	500	强
布比卡因				8.2	10~18	6.5	5~10	200	弱

要由组织和血浆中胆碱酯酶水解失活,酰胺类药物的转化降解规律尚不完全清楚,主要是经肝脏微粒体混合功能酶系统代谢转化。

【局麻作用及作用机制】

1. 局麻作用 局麻药可作用于神经,提高产生神经冲动所需的阈电位,抑制动作电位去极化上升的速度,延长不应期,甚至丧失兴奋性及传导性。局麻药作用与神经细胞或神经纤维的直径大小及神经组织的解剖特点有关。一般规律是神经纤维末梢、神经节及中枢神经系统的突触部位对局麻药最为敏感,细神经纤维比粗神经纤维更易被阻断。对无髓鞘的交感、副交感神经节后纤维在低浓度即可显效。对有髓鞘的感觉和运动神经纤维需高浓度才能产生作用。对混合神经产生作用时,首先痛觉消失,继之依次为冷觉、温觉、触觉、压觉消失,最后是运动麻痹。行蛛网膜下腔麻醉时,首先阻断植物神经,继之按上述顺序产生麻醉作用。

2. 作用机制 神经动作电位的产生是由于神经受刺激时引起膜通透性的改变,产生 Na^+ 内流和 K^+ 外流。局麻药的作用是阻止这种通透性的改变,使 Na^+ 在其作用期间内不能进入细胞内,这种作用的产生是阻断电压门控性 Na^+ 通道(Voltage-gated Na^+ channels),引起 Na^+ 通道蛋白质构象变化,促使非活化状态的 Na^+ 通道闸门关闭,阻断 Na^+ 通道,传导阻滞,产生局麻作用。有实验证明,用四种局麻药以乌贼巨大神经轴索内灌流给药时,可产生传导阻滞,而轴索外灌流则不引起明显作用,本类药物以其非解离型(B)进入神经内,以解离型(BH^+)作用在神经细胞膜的内表面,与 Na^+ 通道的一种或多种特异性结合位点结合,产生 Na^+ 通道阻断作用,因此,目前认为亲脂、非解离型的局麻药是透入神经的必要条件,而透入神经后则须转变为解离型带电的阳离子才能发挥作用,不同局麻药的解离型/非解离型的比例各不相同,例如盐酸普鲁卡因只有 2.5% 转化为非解离型,而利多卡因则为 25%。所以局麻药的解离速率、解离常数(pK_a)及体液 pH 与局麻作用密切相关。局麻药的作用又具有频率和电压依赖性。频率依赖性即使用依赖性(use dependence),在静息状态及静息膜电位增加的情况下,局麻药的作用较弱,增加电刺激频率则其局麻作用明显加强,这可能是由于在细胞内解离带电荷形式的局麻药只有在 Na^+ 通道处于开放状态才能进入其结合位点而产生 Na^+ 通道阻断作用。除阻断 Na^+ 通道外,局麻药也能与细胞膜蛋白结合阻断 K^+ 通道,但产生这种作用常需高浓度,对静息膜电位无明显和持续性的影响。

【常用局麻药】

1. 普鲁卡因(procaine) 又名奴佛卡因(novocaine),毒性较小,是常用的局麻药之一。本药属短效酯类局麻药,亲脂性低,对粘膜的穿透力弱,一般不用于表面麻醉,需注射用于浸润麻醉、传导麻醉、蛛网膜下腔麻醉和硬膜外麻醉。注射给药后 1~3 分钟起作用,可维持 30~45 分钟,加用肾上腺素后维持时间可延长 20%(见第十章)。普鲁卡因在血浆中被酯酶水解,转变为对氨基甲酸(PABA)和二乙氨基乙醇,前者能对抗磺胺类药物的抗菌作用,故应避免本药与磺胺类药物同时应用。普鲁卡因也可用于损伤部位的局部封闭。过量应用可引起中枢神经系统和心血管反应。有时可引起过敏反应,故用药前应做皮肤过敏试验,但皮试阴性者仍可发生过敏反应。对本药过敏者可用利多卡因代替。

2. 利多卡因(lidocaine) 又名赛罗卡因(xylocaine),是目前应用最多的局麻药。以相同浓度与普鲁卡因相比,利多卡因具有起效快、强而持久、穿透力强及安全范围较大的特点,同时无扩张血管及对组织的刺激性,可用于多种形式的局部麻醉,有全能麻醉药之称,主要用于传导麻醉和硬膜外麻醉。利多卡因属酰胺类,在肝脏被肝微粒体酶水解失活,但代谢较缓慢, $t_{1/2}$ 为90分钟,作用持续时间为1~2小时,单用此药在反复应用后可产生快速耐受性。利多卡因的毒性大小与所用药液的浓度有关,增加浓度可相应增加毒性反应,中毒反应来势凶猛,应注意合理用药。本药也可用于抗心律失常,对普鲁卡因过敏者可选用此药。

3. 丁卡因(tetracaine) 又称地卡因(dicaine)。化学结构与普鲁卡因相似,属于脂类局麻药。其麻醉强度比普鲁卡因强10倍,毒性大10~12倍。本药对粘膜的穿透力强,常用于表面麻醉,以0.5%~1%液滴眼,无角膜损伤等不良反应,作用迅速,1~3分钟显效,作用持续时间为2~3小时。本药也可用于传导麻醉、腰麻和硬膜外麻醉,因毒性大,一般不用于浸润麻醉。丁卡因主要在肝脏代谢,但转化、降解速度缓慢,加之吸收迅速,易发生毒性反应。

4. 布比卡因(bupivacaine) 又称麻卡因(marcaine),属酰胺类局麻药,化学结构与利多卡因相似,局麻作用较利多卡因强4~5倍,作用持续时间长,可达5~10小时。本药主要用于浸润麻醉、传导麻醉和硬膜外麻醉。与等效剂量利多卡因相比,可产生严重的心脏毒性,并难以治疗,特别在酸中毒、低氧血症时尤为严重。

5. 罗哌卡因(ropivacaine) 化学结构类似布比卡因,其阻断痛觉的作用较强而对运动的作用较弱且时间短,对心肌的毒性比布比卡因小,有明显的收缩血管作用,使用时无需加入肾上腺素,适用于硬膜外、臂丛阻滞和局部浸润麻醉。它对子宫胎盘血流无影响,故适用于产科手术麻醉。

【局部麻醉方法】

1. 表面麻醉(surface anaesthesia) 是将穿透性强的局麻药根据需要涂于粘膜表面,使粘膜下神经末梢麻醉。用于眼、鼻、口腔、咽喉、气管、食管和泌尿生殖道粘膜。常选用丁卡因。

2. 浸润麻醉(infiltration anaesthesia) 是将局麻药溶液注入皮下或手术视野附近的组织使局部神经末梢麻醉。根据需要可在溶液中加入少量肾上腺素。浸润麻醉的优点是麻醉效果好,对机体的正常功能无影响。缺点是用量较大,麻醉区域较小,在做较大的手术时,因所需药量较大而易产生全身毒性反应。可选用利多卡因、普鲁卡因。

3. 传导麻醉(conduction anaesthesia) 是将局麻药注射到外周神经干附近,阻断神经冲动传导,使该神经所分布的区域麻醉。阻断神经干所需的局麻药浓度较麻醉神经末梢所需的浓度高,用量较小,麻醉区域较大,可选用利多卡因、普鲁卡因和布比卡因。为延长麻醉时间,也可将布比卡因和利多卡因合用。

4. 蛛网膜下腔麻醉(subarachnoidal anaesthesia) 又称脊髓麻醉或腰麻(spinal anaesthesia),是将麻醉药注入腰椎蛛网膜下腔,麻醉该部位的脊神经根。首先被阻断的是交感神经纤维,其次是感觉纤维,最后是运动纤维。常用于下腹部和下肢手术。常用药物为利多卡因、丁卡因和普鲁卡因。药物在脊髓管内的扩散受病人体位、姿势、药量、

注射力量和溶液比重的影响。普鲁卡因溶液通常比脑脊液的比重大。为了控制药物扩散,通常将其配成高比重或低比重溶液。如用放出的脑脊液溶解或在局麻药中加 10% 葡萄糖溶液,其比重高于脑脊液,用蒸馏水配制溶液的比重可低于脑脊液。病人取坐位或头高位时,高比重溶液可扩散到硬脊膜腔的最低部位,相反,如采用低比重溶液有扩散入颅腔的危险。

脊髓麻醉的主要危险是呼吸麻痹和血压下降,后者主要是由于失去神经支配的静脉和小静脉显著扩张所致,其扩张的程度由管腔的静脉压决定,静脉血容量增大时会引起心输出量和血压的显著下降,因此维持足够的静脉血回流心脏至关重要。可取轻度的头低位($10^{\circ} \sim 15^{\circ}$)或事先应用麻黄碱预防。

5. 硬膜外麻醉(epidural anaesia) 是将药液注入硬膜外腔,麻醉药沿着神经鞘扩散,穿过椎间孔阻断神经根。硬膜外腔终止于枕骨大孔,不与颅腔相通,药液不扩散至脑组织,无腰麻时头痛或脑脊膜刺激现象。但硬膜外麻醉用药量较腰麻大 5~10 倍,如误入蛛网膜下腔,可引起严重的毒性反应。硬膜外麻醉也可引起外周血管扩张、血压下降及心脏抑制,可应用麻黄碱防治。

【吸收作用及不良反应】

1. 吸收作用 局麻药从给药部位吸收后或直接进入血液循环后引起的全身作用,实际上是局麻药的不良反应。

(1) 中枢神经系统 局麻药对中枢神经系统的作用是先兴奋后抑制,初期表现为眩晕、惊恐不安、多言、震颤和焦虑,甚至发生神志错乱和阵挛性惊厥。中枢过度兴奋可转为抑制,之后进入昏迷和呼吸衰竭。中枢抑制性神经元对局麻药比较敏感,由于中枢神经系统的兴奋、抑制的不平衡而出现兴奋症状。局麻药引起的惊厥是边缘系统兴奋灶向外周扩散所致,静脉注射地西洋可加强边缘系统 GABA 能神经元的抑制作用,可防止惊厥发作。中毒晚期维持呼吸是很重要的。普鲁卡因易影响中枢神经系统,因此常被利多卡因取代。可卡因可引起欣快和一定程度的情绪及行为影响。

(2) 心血管系统 局麻药对心肌细胞膜具有膜稳定作用,吸收后可降低心肌兴奋性,使心肌收缩性减弱,传导减慢,不应期延长。多数局麻药可使小动脉扩张,血压下降,因此在血浓度过高时可引起心血管虚脱,突发心室纤颤导致死亡。特别是药物误入血管内更易发生。高浓度局麻药对心血管的作用常发生在对中枢神经系统的作用之后,但少数情况下较低剂量也可出现严重的心血管反应。布比卡因较易发生室性心动过速和心室纤颤,而利多卡因具有抗室性心律失常作用。

2. 变态反应 较为少见,在少量用药后立即发生类似过量中毒的症状,出现荨麻疹、支气管痉挛及喉头水肿等症状。一般认为酯类局麻药比酰胺类发生变态反应为多,如普鲁卡因可引起过敏反应。

制剂及用法

盐酸普鲁卡因(procaine hydrochloride) 注射剂: 25mg/10ml; 50mg/10ml; 40mg/2ml; 150mg/支(粉针)。浸润麻醉用 0.5%~1% 等渗液。传导麻醉、腰麻及硬膜外麻醉均可用 2% 溶液。一次极量 1000mg。腰麻不宜超过 200mg。

盐酸丁卡因(tetracaine hydrochloride) 注射剂:50mg/5ml。表面麻醉用0.25%~1%溶液,传导麻醉、腰麻及硬膜外麻醉可用0.2%溶液。腰麻不宜超过16mg。

盐酸利多卡因(lidocaine hydrochloride) 注射剂:200mg/10ml;400mg/20ml。浸润麻醉用0.25%~0.5%溶液,表面麻醉、传导麻醉、硬膜外麻醉均可用1%~2%溶液。一次极量500mg。腰麻不宜超过100mg。

盐酸布比卡因(bupivacaine hydrochloride) 注射剂:12.5mg/5ml;25mg/5ml;37.5mg/5ml。浸润麻醉用0.25%溶液,传导麻醉用0.25%~0.5%溶液,硬膜外麻醉用0.5%~0.75%溶液。极量:一次200mg;一日400mg。

盐酸罗哌卡因(ropivacaine hydrochloride) 注射剂,常用浓度为0.5%~1%。

(杨世杰)

第十三章 全身麻醉药

全身麻醉药(*general anaesthetics*)简称全麻药,是一类作用于中枢神经系统、能可逆性地引起意识、感觉(特别是痛觉)和反射消失的药物。达到消除疼痛和骨骼肌松弛,辅助进行外科手术。全身麻醉药分为吸入性麻醉药和静脉麻醉药。

第一节 吸入性麻醉药

吸入性麻醉药(*inhalation anaesthetics*)是一类挥发性的液体或气体药物。前者如乙醚、氟烷、异氟烷、恩氟烷及七氟烷等,后者如氧化亚氮。由呼吸道吸收进入体内,麻醉深度可通过对吸入气体中的药物浓度(分压)的调节加以控制,并可连续维持,满足手术的需要。

【吸入麻醉分期】 吸入麻醉时,患者的麻醉表现(深度)有明显的量效关系。为了便于掌握临床麻醉的深度和避免危险,常以乙醚麻醉过程中的意识、感觉、呼吸、血压、脉搏、眼球活动、各种反射以及肌肉张力的变化为指征,将乙醚麻醉典型地分为四期。

1. 第一期 镇痛期:是指从麻醉给药开始到意识完全消失的一段时间。病人感觉逐渐迟钝,痛觉明显减弱并首先消失,触觉次之,听觉最后消失。意识也渐模糊如入梦境,各种反射存在,肌张力正常,由于病人紧张及药物对呼吸道的刺激,可见血压稍升高,脉搏略快。本期表现主要为大脑皮质和网状结构上行激活系统受到抑制,适用于小手术和分娩二期。

2. 第二期 兴奋期:是指从意识和感觉消失到外科麻醉期开始。此期患者出现强烈挣扎、屏气、全身无目的地乱动有如新生儿,并有谵语、哭笑等兴奋现象,同时血压升高、脉搏加快、呼吸不规则、瞳孔扩大、眼球转动、肌力显著增加、各种反射亢进,也可出现咳嗽、呕吐和吞咽等动作。一般认为本期主要是大脑皮质功能进一步受到抑制,从而减弱了对皮质下中枢的控制和调节。

兴奋期对病人不利,还可能引起危险。因此,临床采用麻醉前给药或基础麻醉以消除或缩短兴奋期。本期内不宜作任何手术或外科检查。

第一期和第二期合称为诱导期。

3. 第三期 外科麻醉期:病人由兴奋转为安静如熟睡状,呼吸由不规则变为规则是进入第三期最明显的标志。在本期内随着麻醉进一步加深,皮质下中枢(间脑、中脑、桥脑)自上而下逐渐受到抑制,脊髓则由下而上被抑制,脉搏、血压平稳,反射活动减弱,肌肉逐渐松弛,此期可进行大多数外科手术,根据呼吸和眼部变化,又可由浅至深分为四级。

第一级:呼吸由不规则转变为规则,频率略快,眼球活动逐渐减弱,眼睑反射、吞咽及呕吐反射消失,说明中脑、桥脑及位于延脑的呕吐中枢已开始受到抑制,骨骼肌尚未松弛。可进行除腹部外的一般手术。

第二级:眼球固定为本级开始的标志、腹膜反射消失,说明脊髓抑制上升到腰段,呼吸血压正常,提示延脑生命中枢尚未受到影响,肌肉松弛,可进行大多数外科手术。

第三级:腹式呼吸明显,说明脊髓胸段受到抑制,肋间肌已松弛,因而出现以腹式为主的呼吸。脉搏正常或稍慢,血压正常或稍低,说明延脑生命中枢开始受到影响。瞳孔已扩大,对光反射迟钝。声门反射显著减弱,可进行气管内插管的操作。肌肉极度松弛。此级是临床实用的最深麻醉,仅在必要时短小时内应用,不可再继续加深。

第四级:腹式呼吸减弱,血压明显下降,脉搏快而弱,瞳孔极度扩大,对光反射消失,肋间肌活动停止,说明脊髓胸段已麻醉,同时延脑生命中枢也受到抑制。此期已进入中毒先兆,应立即减浅麻醉。

4. 第四期 麻醉中毒期:外科麻醉如超过三期四级,则引起中毒,延脑生命中枢被麻醉,呼吸停止,血压测不到,最后能导致心跳停止而死亡。此期列为麻醉分期的第四期,即延脑麻醉期,在临床上绝对不许发生。因此,一旦出现,必须立即停药,争分夺秒进行人工呼吸,心脏按摩,全力抢救。

以上分期是单纯应用乙醚麻醉的典型过程。现在实际临床麻醉大多采取综合用药,病人的个体情况,手术刺激,缺 O_2 或 CO_2 积聚等都可能影响各期表现,因而与实际情况并不尽同。尽管如此,它仍可作为一个参考性尺度去衡量临床各种麻醉的深度,警惕发生意外。临床上一般要求吸入全麻维持在三期一~二级,手术完毕立即停药,患者将沿着与麻醉相反的顺序逐渐恢复,通常没有明显的兴奋期。

【作用机制】 有关全麻药作用机制,累积的实验资料很多。但至今仍未能完全阐明。这里仅介绍类脂质学说。全麻药脂溶性较高,能进入神经细胞膜和胞内。溶入胞膜的脂质层,引起胞膜物理化学性质改变,如膜蛋白(受体)及钠、钾通道等构象和功能发生改变。进入胞内,与胞内的类脂质结合也可产生物理化学的反应,干扰整个细胞的功能。最后抑制神经细胞除极或影响其递质的释放等,导致神经冲动传递的抑制而引起全身麻醉。其有力的依据是神经细胞(特别是胞膜)的类脂质丰富,而全麻药的麻醉强度与其脂溶性有着密切的关系。它们的麻醉强度与油/气或油/水分布系数成正比。脂溶性越高,麻醉作用越强。电生理研究也表明,用小剂量的全麻药就可以抑制或完全阻断脑干网状上行激活系统,使脑电活动减少,也使刺激感觉神经所引起的觉醒反应消失。故此尽管全麻药作用机制的学说较多,但类脂质学说仍是比较有说服力的。

【体内过程】 吸人性麻醉药都是挥发性液体或气体,脂溶性高,很易通过生物膜。经肺泡进入血液,然后分布转运至中枢神经(脑组织)系统。当中枢神经系统的吸入麻醉药达到一定的分压(浓度)时,临床的全麻状态即会产生。其浓度越高,全麻状态越深。

全身麻醉药从肺吸入进入血循环的速率除了受药物的理化性质(脂溶性)外,首先受吸入气体中的药物浓度影响。吸入气体中的全麻药浓度愈高,全麻药的气、血浓度愈大,其吸收速率愈快。在一个大气压下,能使 50% 病人痛觉消失的肺泡气体中全麻药

的浓度称为最小肺泡浓度。(minimal alveolar concentration, MAC)。各药都有恒定的数值。各药的麻醉 MAC 数值越低,反映药物的麻醉作用越强。肺通气量和肺部的血流量也成比例地影响吸入麻醉药的吸收速率。

麻醉药物吸收入血后,首先分布在血液中。麻醉药分布在血液中的量主要受其在血液中的溶解度的影响。其溶解度通常用血/气分布系数表示(血中药物浓度与吸入气体中药物浓度达到平衡时的比值)。血/气分布系数大的药物,在血液中溶解度大,其在血液中容量大,肺泡、血中和脑内的药物分压上升均较慢,麻醉诱导时间长。血/气分布系数小的药物,在血液中溶解度小,其在血液中容量小。肺泡气、血中和脑内的药物分压易提高。麻醉诱导时间较短。

麻醉药物吸入血后随即分布转运到各个器官。其分布量的多少首先有赖于该器官的血流供应量。在休息状态时,每分钟平均流量,每 100 克组织在脑为 54ml,而肌肉只有 3~4ml,脂肪组织更少。因此麻醉药进入脑组织比肌肉和脂肪为快。其次脑内类脂质含量丰富,也是促使药物容易进入脑的一个因素。进入脑组织的药物量受脑/血分配系数影响。脑/血系数小,药物进入脑组织的量则小。

当给药停止后,血液将组织中的药物带到肺并主要以原型从肺泡排出。脑/血和血/气分布系数较低的药物易被血液带走,苏醒快。相反则苏醒慢。

全身血液每 30 秒钟可通过肺脏一次。因此吸入麻醉药由肺进入血液极快,肺的通气量正常时,麻醉药从肺排出也较快。常用吸入麻醉药的特性见表 13-1。

表 13-1 吸入性麻醉药的特性比较

	氧化亚氮	乙醚	氟烷	恩氟烷	异氟烷
血/气分布系数	0.47	12.1	2.3	1.8	1.4
脑/血分布系数	1.06	1.14	2.3~3.5	1.45	4.0
MAC(%)	100	1.92	0.75	1.68	1.15
诱导用吸入气浓度(%)	80	10~30	1~4	2.0~2.5	1.5~3.0
维持用吸入气浓度(%)	50~70	4~5	0.5~2.0	1.5~2.0	1.0~1.5
诱导期	快	很慢	快	快	快
骨骼肌松弛	很差	很好	差	好	好

【常用药物】 麻醉乙醚(anesthetic ether):为无色澄明易挥发的液体,有特异臭味,易燃易爆,易氧化生成过氧化物及乙醛,使毒性增加。麻醉浓度的乙醚对呼吸功能和血压几乎无影响,对心、肝、肾的毒性也小。乙醚尚有箭毒样作用,故肌肉松弛作用较强。但此药的诱导期和苏醒期较长,易发生意外,现已少用。

氟烷(halothane):为无色透明液体,沸点 50.2℃,不燃不爆,但化学性质不稳定。氟烷 MAC 仅为 0.75%,麻醉作用强,血/气分布系数也较小,故诱导期短,苏醒快。但氟烷的肌肉松弛和镇痛作用较弱;使脑血管扩张,升高颅内压;增加心肌对儿茶酚胺的

敏感性,诱发心律失常等。反复应用偶致肝炎或肝坏死,应予警惕。子宫肌松弛常致产后出血,禁用于难产或剖腹产病人。

恩氟烷(enflurane)异氟烷(isoflurane):是同分异构物,和氟烷比较,MAC稍大,麻醉诱导平稳、迅速和舒适,苏醒也快,肌肉松弛良好,不增加心肌对儿茶酚胺的敏感性。反复使用对肝无明显副作用,偶有恶心呕吐。是目前较为常用的吸入性麻醉药。

七氟烷(sevoflurane):结构与异氟烷相似,其特点是血/气分布系数低,麻醉诱导和苏醒均较快。

氧化亚氮(nitrous oxide):又名笑气,为无色、味甜、无刺激性的液态气体,性质稳定,不燃不爆。用于麻醉时患者感觉舒适愉快,镇痛作用强,停药后苏醒较快,对呼吸和肝、肾功能无不良影响。但对心肌略有抑制作用。氧化亚氮的MAC值超过100,麻醉效能很低。需与其他麻醉药配伍方可达满意的麻醉效果。血/气分布系数低,诱导期短。主要用于诱导麻醉或与其他全身麻醉药配伍使用。

第二节 静脉麻醉药

常用的静脉麻醉药有硫喷妥钠、氯胺酮及丙泊酚等。

硫喷妥钠(pentothal sodium):为超短时作用的巴比妥类药物。脂溶性高,静脉注射后几秒钟即可进入脑组织,麻醉作用迅速,无兴奋期。但由于此药在体内迅速重新分布,从脑组织转运到肌肉和脂肪等组织,因而作用维持时间短,脑中 $t_{1/2}$ 仅5分钟。硫喷妥钠的镇痛效应差,肌肉松弛不完全,临床主要用于诱导麻醉、基础麻醉和脓肿的切开引流、骨折、脱臼的闭合复位等短时手术。

硫喷妥钠对呼吸中枢有明显抑制作用,新生儿、婴幼儿易受抑制,故禁用。还易诱发喉头和支气管痉挛,故支气管哮喘者禁用。

氯胺酮(ketamine):为中枢兴奋性氨基酸递质谷氨酸受体的特异性阻断剂,能阻断痛觉冲动向丘脑和新皮层的传导,同时又能兴奋脑干及边缘系统。引起意识模糊,短暂性记忆缺失及满意的镇痛效应,但意识并未完全消失,常有梦幻,肌张力增加,血压上升。此状态又称分离麻醉(dissociative anesthesia)。

氯胺酮麻醉时对体表镇痛作用明显,内脏镇痛作用差,但诱导迅速。对呼吸影响轻微,对心血管具有明显兴奋作用。用于短时的体表小手术,如烧伤清创、切痂、植皮等。

丙泊酚(propofol):对中枢神经有抑制作用,产生良好的镇静、催眠效应,起效快,作用时间短,苏醒迅速,无蓄积作用。能抑制咽喉反射,有利于插管,能降低颅内压和眼压,减少脑耗氧量及脑血流量。镇痛作用微弱,对循环系统有抑制作用,表现为血压下降,外周血管阻力降低,可用于门诊短小手术的辅助用药,也可作为全麻诱导、维持及镇静催眠辅助用药。

第三节 复合麻醉

复合麻醉是指同时或先后应用两种以上麻醉药物或其他辅助药物,以达到完善的

手术中和术后镇痛及满意的外科手术条件。目前各种全麻药单独应用都不够理想。为克服其不足,常采用联合用药或辅以其他药物,此即复合麻醉,参见表 13-2。

表 13-2 复合麻醉药

用药目的	常用药物
镇静、解除精神紧张	巴比妥类、地西洋
短暂性记忆缺失	苯二氮草类、氯胺酮、东莨菪碱
基础麻醉	巴比妥类、水合氯醛
诱导麻醉	硫喷妥、氧化亚氮
镇痛	阿片类
骨骼肌松弛	琥珀胆碱、筒箭毒碱类
抑制迷走神经反射	阿托品类
降温	氯丙嗪
控制性降压	硝普钠、钙拮抗剂

1. 麻醉前给药(premedication) 指病人进入手术室前应用的药物。手术前夜常用苯巴比妥或地西洋使病人消除紧张情绪。次晨再服地西洋使短暂缺失记忆。注射阿片类镇痛药,以增强麻醉效果,注射阿托品以防止唾液及支气管分泌所致的吸入性肺炎,并防止反射性心律失常。

2. 基础麻醉(basal anesthesia) 进入手术室前给予大剂量催眠药,如巴比妥类等,使达深睡状态,在此基础上进行麻醉,可使药量减少,麻醉平稳。常用于小儿。

3. 诱导麻醉(induction of anesthesia) 应用诱导期短的硫喷妥钠或氧化亚氮,使迅速进入外科麻醉期,避免诱导期的不良反应,然后改用他药维持麻醉。

4. 合用肌松药 在麻醉同时注射琥珀胆碱或筒箭毒碱类,以满足手术时肌肉松弛的要求。

5. 低温麻醉(hypothermal anesthesia) 合用氯丙嗪使体温在物理降温时下降至较低水平(28℃~30℃),降低心、脑等生命器官的耗氧量。以便于截止血流,进行心脏直视手术。

6. 控制性降压(controlled hypotension) 加用短时作用的血管扩张药硝普钠或钙拮抗剂使血压适度适时下降,并抬高手术部位,以减少出血。常用于止血比较困难的颅脑手术。

7. 神经安定镇痛术(neuroleptanalgesia) 常用氟哌利多及芬太尼按 50:1 制成的合剂作静脉注射,使患者达到意识朦胧,自主动作停止,痛觉消失,适用于外科小手术。如同时加用氧化亚氮及肌松药则可达满意的外科麻醉,称为神经安定麻醉(neuroleptanaesthesia)。

制剂及用法

麻醉乙醚(anesthetic ether) 含 3%乙醇的密封棕色小瓶制剂,100ml/瓶,150ml/瓶,250ml/瓶,用

量按手术需要及麻醉方式而定。

氟烷(halothane) 20ml/瓶,用量按需而定。

异氟烷(isoflurane) 100ml/瓶,用量按需而定。

恩氟烷(enflurane) 20ml/瓶,250ml/瓶,用量按需而定。

七氟烷(sevoflurane) 10ml/瓶,250ml/瓶,用量按需而定。

氧化亚氮(nitrous oxide) 钢瓶装,液化气体。

硫喷妥钠(thiopental sodium) 粉针剂,0.5g/瓶,用时配2.5%溶液缓慢静注,一次极量1g,静滴一日极量2g。

神经安定镇痛合剂(innovar) 2ml/瓶,5ml/瓶。每毫升含氟哌利多2.5mg,芬太尼0.05mg。剂量0.1ml/kg静注或肌注。

盐酸氯胺酮(ketamine hydrochloride) 10mg/ml,50mg/ml。静脉诱导麻醉,1~2mg/kg,维持用量每次0.5mg/kg。

丙泊酚(propofol) 注射剂,200mg/20ml。诱导麻醉,静脉注射,40mg/10秒。维持麻醉,静脉滴注,成人,每小时4~12mg/分。

(颜光美)

第十四章 镇静催眠药

能缓和激动,消除躁动,恢复安静情绪的药物称镇静药(sedatives)。能促进和维持近似生理睡眠的药物称催眠药(hypnotics)。但同一药物,在较小剂量时起镇静作用,在较大剂量时则起催眠作用。可见,镇静药和催眠药之间并无本质的区别,因此统称为镇静催眠药。

传统的镇静催眠药(如巴比妥类等)都是普遍性中枢抑制药,随剂量逐渐增加而产生镇静、催眠、嗜睡、抗惊厥和麻醉作用,中毒量可致呼吸麻痹而死亡。曾认为这是镇静催眠药的一般作用规律。但 20 世纪 60 年代开始应用的苯二氮草类并不符合上述规律,虽然在很大剂量也可引起昏迷,但本药单用即使很大剂量也不引起麻醉,也很少引起死亡。

由于苯二氮草类有较好的抗焦虑和镇静催眠作用,安全范围大,目前几乎已完全取代了巴比妥类等传统镇静催眠药。

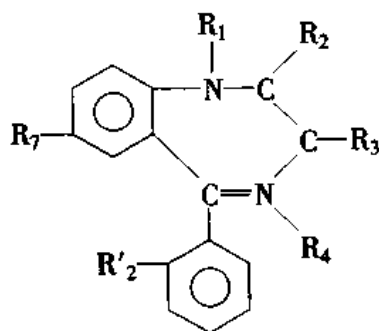
第一节 苯二氮草类

苯二氮草类(benzodiazepines)多为 1,4-苯并二氮草的衍生物。临床常用的有 20 余种。虽然它们结构相似,但不同衍生物之间,抗焦虑、镇静催眠、抗惊厥、肌肉松弛和安定作用则各有侧重。本节只讨论主要用于镇静催眠的衍生物,包括地西洋(diazepam,安定)、氟西洋(flurazepam,氟安定)、氯氮草(chlordiazepoxide)、奥沙西洋(oxazepam)和三唑仑(triazolam)(表 14-1)。

【药理作用及临床应用】

1. 抗焦虑作用 苯二氮草类在小于镇静剂量时即有良好的抗焦虑作用,显著改善紧张、忧虑、激动和失眠等症状。这可能是选择性作用于边缘系统的结果。主要用于焦虑症。对持续性焦虑状态则宜选用长效类药物。对间断性严重焦虑患者则宜选用中、短效类药物。临床常用地西洋和氯氮草。

2. 镇静催眠作用 苯二氮草类缩短睡眠诱导时间,延长睡眠持续时间。主要是由于延长 2 期睡眠(非快动眼睡眠的主要部分)时间所致。理想的催眠药应该作用发生快,能维持足够长的睡眠时间,次晨醒来没有后遗抑制效应。从理论上讲,三唑仑最接近上述要求。但若仔细选择剂量,其他长作用苯二氮草类药物也可应用。所有催眠药均缩短快动眼睡眠时相(REM),停药时则代偿性反跳延长,而使梦魇增多。本类药物亦不例外。近年报道,苯二氮草类连续应用,则可引起



明显的依赖性而发生停药困难,应予警惕。

表 14-1 苯二氮草类的结构、半衰期和剂量比较表

药 物	R ₁	R ₂	R ₃	R ₇	R _{2'}	t _{1/2} (小时)	口服剂量(mg/日)		
							镇静	催眠	
长效类	地西洋	—CH ₃	—O	—H	—Cl	—H	30~60	5~10, 3~4次/日	—
	氟西洋	—(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	—O	—H	—Cl	—F	50~100*	—	15~30
中效类	氯氮草 [±] (—)	—NHCH ₃	—H	—Cl	—H	—H	5~15	5~10, 1~3次/日	—
	奥沙西洋 (—)	—O	—OH	—Cl	—H	—H	5~10	15~30, 3~4次/日	—
短效类	三唑仑			—H	—Cl	—H	2~4	—	0.125~0.5

* 包括活性代谢产物的半衰期; [±]氯氮草 R₁ 为→O, 其他药 R₁ 无取代

由于本类药物安全范围大,镇静作用发生快而确实,且可产生暂时性记忆缺失,用于麻醉前给药,可缓和患者对手术的恐惧情绪,减少麻醉药用量而增加其安全性,使患者对术中的不良刺激在术后不复记忆。这些作用均优于吗啡和氯丙嗪。同理,临床也常用于心脏电击复律或内镜检查前给药。多用地西洋静脉注射。但苯二氮草类本身即使应用大剂量亦不引起麻醉。

3. 抗惊厥作用 所有苯二氮草类药物都有抗惊厥作用,其中地西洋和三唑仑的作用尤为明显,临床用于辅助治疗破伤风、子痫、小儿高热惊厥和药物中毒性惊厥。地西洋是目前用于癫痫持续状态的首选药。对于其他类型的癫痫发作则以硝西洋和氯硝西洋的疗效为较好(详见第十五章)。

4. 中枢性肌肉松弛作用 动物实验证明,本类药物对去大脑僵直有明显肌肉松弛作用。对人类大脑损伤所致肌肉僵直也有缓解作用。这种肌肉松弛作用有助于加强全身麻醉药的肌肉松弛效果。但单用本类药物达不到外科手术要求的肌肉松弛状态。

【作用机制】放射配体结合试验证明,脑内有地西洋的高亲和力的特异结合位点苯二氮草受体。其分布以皮质为最密,其次为边缘系统和中枢,再次为脑干和脊髓。这种分布状况与中枢抑制性递质γ-氨基丁酸(GABA)的 GABA_A 受体的分布基本一致。电生理实验证明,苯二氮草类能增强 GABA 能神经传递功能和突触抑制效应;还有增强 GABA 与 GABA_A 受体相结合的作用。

脊椎动物神经系统中的 GABA_A 受体是由 GABA-苯二氮草类受体/Cl⁻ 离子通道蛋白质组成的大分子复合体。此复合体有 5 个结合域,即 GABA、苯二氮草类、巴比妥类、印防己毒素和类甾醇麻醉药 5 个结合位点。5 个结合域的聚合部分构成 Cl⁻ 离子通道,并且调节受体对 GABA 激活作用的反应。GABA_A 受体被 GABA 激活时,Cl⁻ 通道开放,Cl⁻ 内流入神经细胞而产生超极化(抑制)。在没有 GABA 存在时,苯二氮草类与其

相应受体结合并不能直接开放 Cl^- 通道。但它能促进 GABA 与其相应受体结合,增加 GABA 所致的 Cl^- 通道开放的频率(不是延长 Cl^- 通道开放时间或增大 Cl^- 流),使更多的 Cl^- 内流,加强 GABA 的抑制效应。

通过受体蛋白纯化、水解和测序,现知 GABA_A 受体有 $\alpha, \beta, \gamma, \delta, \rho$ 5 个多肽链亚单位,每个亚单位有 4 个跨膜域。4 个跨膜域中有 1 个或多个构成 Cl^- 通道壁。不同脑区的亚单位的肽链构成不同,这或许有助于解释苯二氮草类中不同药物的作用的差异。

【体内过程】 苯二氮草类口服吸收良好,约 1 小时达血药峰浓度。其中三唑仑吸收最快;奥沙西洋和氯氮草口服吸收较慢,肌肉注射给药吸收也缓慢,且不规则。欲快速显效时,应静脉注射。

苯二氮草类血浆蛋白结合率较高,其中地西洋的血浆蛋白结合率高达 99%。由于脂溶性很高,使之能迅速向组织中分布并在脂肪组织中蓄积。静脉注射时首先分布至脑和其他血流丰富的组织和器官。脑脊液中浓度约与血清游离药物浓度相等。随后进行再分布而蓄积于脂肪和肌组织中。其分布容积很大,老年患者更大。

此类药物主要在肝药酶作用下进行生物转化。但多数药物的代谢产物(尤其是其 N-去甲基代谢物——去甲地西洋)具有与母体药物相似的活性,而其半衰期则比母体药物更长。例如氟西泮的血浆 $t_{1/2}$ 仅 2~3 小时,而其活性代谢产物 N-去烷基氟西泮的 $t_{1/2}$ 却在 50 小时以上。连续应用长效类药物时,应注意药物及其活性代谢物在体内蓄积。苯二氮草类及其代谢物最终均与葡糖醛酸结合而失活,经肾排出。结构中含羟基者可直接与葡糖醛酸结合而失活,这一途径较少受其他因素影响。结构的 7 位上有硝基者(如硝西洋)在生物转化时,硝基还原为氨基,进一步乙酰化为乙酰氨基,这两种代谢物均无生物活性,且此代谢途径也较少受其他因素影响。但本类药物在体内的氧化代谢过程则易受肝功能、老年和同时饮酒的抑制,使 $t_{1/2}$ 延长。图 14-1 示几种苯二氮草类的生物转化过程。

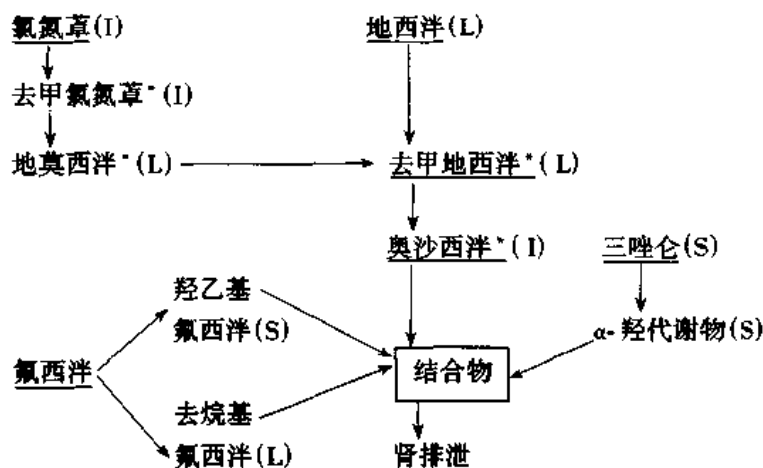


图 14-1 苯二氮草类的代谢 (* = 活性代谢物)

S: $t_{1/2} < 6$ 小时; I: $t_{1/2} = 6 \sim 24$ 小时; L: $t_{1/2} > 24$ 小时

【不良反应】 治疗量连续用药可出现头昏、嗜睡、乏力等反应,长效类尤易发生。

大剂量偶致共济失调。过量急性中毒可致昏迷和呼吸抑制,但安全范围大,发生严重后果者少。静脉注射对心血管有抑制作用,治疗量口服则无此作用。同时应用其他中枢抑制药、吗啡和乙醇等可显著增强毒性。因可透过胎盘屏障和随乳汁分泌,孕妇和哺乳妇女忌用。本类药物有药酶诱导作用,长期用药可产生耐受性,需增加剂量。久服可发生依赖性和成瘾,尤其是与酒类合用时容易发生,停药时出现反跳和戒断症状(失眠、焦虑、激动、震颤等)。与巴比妥类相比,本类药物的戒断症状发生较迟、较轻。

【特异解毒药】 苯二氮草类药物急性中毒时可采用氟马西尼(flumazenil)解毒,它是选择性的中枢性苯二氮草受体拮抗药。急性中毒时,初次静注 0.3mg,如在 60 秒内未达到要求的清醒程度,可重复注射,直至患者清醒或总量已达 2mg。如又出现倦睡,可静滴 0.1~0.4mg/小时。氟马西尼亦可用于逆转苯二氮草类的中枢镇静作用(如麻醉后的苏醒)。

第二节 巴比妥类

巴比妥类(barbiturates)为巴比土酸在 C₅ 位上进行取代而得的一组中枢抑制药。取代基长而有分支(如异戊巴比妥)或双键(如司可巴比妥)者,作用强而短;以苯环取代(如苯巴比妥)则有较强的抗惊厥作用;C₂ 位的 O 被 S 取代(如硫喷妥)时,则脂溶性增高,静脉注射立即生效,但维持时间很短(表 14-2)。

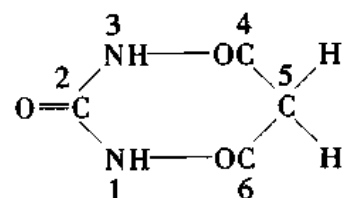


表 14-2 巴比妥类作用与用途比较表

亚类	药物	显效时间(小时)	作用维持时间(小时)	主要用途
长效	苯巴比妥	0.5~1	6~8	抗惊厥
	巴比妥	0.5~1	6~8	镇静催眠
中效	戊巴比妥	0.25~0.5	3~6	抗惊厥
	异戊巴比妥	0.25~0.5	3~6	镇静催眠
短效	司可巴比妥	0.25	2~3	抗惊厥、镇静催眠
超短效	硫喷妥	iv 立即	0.25	静脉麻醉

【中枢抑制作用】 巴比妥类是普遍性中枢抑制药。随剂量由小到大,相继出现镇静、催眠、抗惊厥和麻醉作用。10 倍催眠量时则可抑制呼吸,甚至致死。

巴比妥类在非麻醉剂量时主要抑制多突触反应,减弱易化,增强抑制。此作用主要见于 GABA 能神经传递的突触。它增强 GABA 介导的 Cl⁻ 内流,减弱谷氨酸介导的除极。但与苯二氮草类不同,巴比妥类是通过延长氯通道开放时间而增加 Cl⁻ 内流,引起超极化。较高浓度时,则抑制 Ca²⁺ 依赖性动作电位,抑制 Ca²⁺ 依赖性递质释放,并且呈现拟 GABA 作用,即在无 GABA 时也能直接增加 Cl⁻ 内流。

此类药物需用至镇静剂量时才显示抗焦虑作用。由于本类药物的安全性远不及苯

二氮草类,且较易发生依赖性,因此,目前已很少用于镇静和催眠。其中只有苯巴比妥和戊巴比妥仍用于控制癫痫持续状态;硫喷妥偶用于小手术或内镜检查时作静脉麻醉。

【不良反应】 催眠剂量的巴比妥类可致眩晕和困倦,精细运动不协调。偶可致剥脱性皮炎等严重过敏反应。中等量即可轻度抑制呼吸中枢,严重肺功能不全和颅脑损伤致呼吸抑制者禁用。其药酶诱导作用可加速其他药物的代谢,影响药效。

巴比妥类连续久服可引起习惯性。突然停药易发生“反跳”现象。此时,快动眼睡眠时间延长,梦魇增多,迫使病人继续用药,终至成瘾。成瘾后停药,戒断症状明显,表现为激动、失眠、焦虑,甚至惊厥。

第三节 其他镇静催眠药

水合氯醛(chloral hydrate)口服易吸收,用于催眠,约15分钟起效,维持6~8小时。此药不缩短快动眼睡眠时间,停药时也无代偿性快动眼睡眠时间延长。对胃有刺激性,须稀释后口服。久服也可引起耐受性、依赖性和成瘾性。

甲丙氨酯(meprobamate,眠尔通)、格鲁米特(glutethimide)和甲喹酮(methaqualone)也都有镇静催眠作用,久服都可成瘾。

制剂及用法

地西洋(diazepam,安定) 抗焦虑、镇静:2.5~5mg/次,3次/日。注射剂:10mg/2ml。癫痫持续状态:5~20mg/次,缓慢静脉注射。再发作时可反复应用。心脏电复律:每2~3分钟静脉注射5mg,至出现嗜睡、语言含糊或入睡。常用量:10~25mg。

氯氮草(chlordiazepoxide,利眠宁) 抗焦虑、镇静:5~10mg/次,3次/日。催眠:10~20mg,睡前服。

氟西洋(flurazepam 氟安定) 催眠:15~30mg/次,睡前服。

奥沙西洋(oxazepam,去甲羟安定) 15~30mg/次,3次/日。

三唑仑(triazolam) 催眠:0.25~0.5mg/次,睡前服。

氟马西尼(flumazenil) 注射剂。用法见正文。

苯巴比妥(phenobarbital, luminal, 鲁米那) 镇静:15~30mg/次;催眠:60~100mg/次,睡前服。抗癫痫:大发作从小剂量开始,15~30mg/次,3次/日,最大剂量60mg/次,3次/日。

苯巴比妥钠(phenobarbital sodium) 抗惊厥:0.1~0.2g/次,肌肉注射。癫痫持续状态:0.1~0.2g/次,缓慢静脉注射。

异戊巴比妥(amobarbital) 催眠:0.1~0.2g/次,睡前服。

司可巴比妥(secobarbital, seconal) 催眠:0.1~0.2g/次,睡前服。麻醉前给药:0.2~0.3g/次。

硫喷妥钠(thiopental sodium) 临用前配成1.25%~2.5%溶液,缓慢静脉注射,至病人入睡为止。极量:1g/次。

水合氯醛(chloral hydrate) 10%溶液,催眠:5~10ml/次,睡前服。抗惊厥:10~20ml/次。

甲丙氨酯(meprobamate,眠尔通,安宁) 镇静、抗焦虑:0.2~0.4g/次,3次/日。催眠:0.4~0.8g/次,睡前服。

甲喹酮(methaqualone) 催眠:0.1~0.2g/次,睡前服。

格鲁米特(glutethimide) 催眠:0.1~0.2g/次,睡前服。

(薛春生)

第十五章 抗癫痫药和抗惊厥药

第一节 抗癫痫药

癫痫是一类慢性、反复性、突然发作性大脑功能失调,其特征为脑神经元突发性异常高频率放电并向周围扩散。由于异常放电神经元所在部位(病灶)和扩散范围不同,临床就表现为不同的运动、感觉、意识和植物神经功能紊乱的症状。由此可将癫痫分为以下几型(表 15-1)。

表 15-1 癫痫的分型

部分性发作(局部开始的发作)	2. 小发作(失神发作)
单纯部分性发作(相当于局灶性癫痫)	3. 不典型小发作
1. 运动性发作	4. 强直发作
2. 感觉性发作	5. 阵挛发作
3. 植物神经性发作	6. 无张力发作
4. 精神性发作	未能分型的发作
复杂部分性发作(相当于颞叶癫痫)	1. 新生儿错乱性发作
1. 意识障碍起病者(精神运动性发作)	2. 婴儿痉挛
2. 继发于单纯部分性发作的意识障碍者	3. 偏侧性发作
全身性发作(非局部开始的发作)	4. 良性中央区癫痫
1. 大发作(强直-阵挛发作)	5. 间脑癫痫

部分性发作 大脑局部异常放电且只扩散至局部者,只表现大脑局部功能紊乱的症状,其中单纯部分性发作不超过 1 分钟,意识多不受影响。复杂性部分发作相当于颞叶癫痫,除有部分发作的表现外,还有意识障碍和自动症,包括精神运动性发作。

全身性发作 异常放电涉及全脑,导致突然意识丧失。其中大发作先出现全身肌肉强直性痉挛,约 20 秒钟后转入阵挛,持续数分钟。大发作连续发生,患者持续昏迷,则称为癫痫持续状态,为危重急症。

小发作 又称失神发作,以突然神志丧失为主要表现,伴有脑电图特征性 3Hz 棘-慢性发放,持续 5~20 秒,无运动紊乱。小发作对药物的反应与其他型癫痫明显不同。

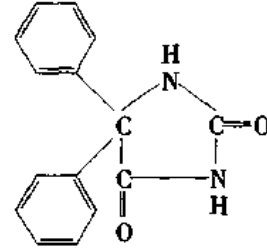
抗癫痫药的作用机制,从电生理学观点看,有两种方式:抑制病灶神经元过度放电,或作用于病灶周围正常神经组织,以遏制异常放电的扩散。上述效应的基础可能与增强脑内 GABA 介导的抑制作用有关,如苯二氮草类和苯巴比妥(见第十四章);也可能

与干扰 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 K^+ 等阳离子通道有关,如苯妥英钠。

一、苯妥英钠

苯妥英钠(phenytoin sodium)为二苯乙内酰脲的钠盐。作为最常用的抗癫痫药已有半个多世纪的历史。

【药理作用机制】 苯妥英钠对各种组织的可兴奋膜,包括神经元和心肌细胞膜,有稳定作用,降低其兴奋性。这与其治疗浓度($10\mu\text{mol/L}$ 以下)时即阻滞 Na^+ 通道,减少 Na^+ 内流有关。苯妥英钠的这一作用具有明显的使用-依赖性(use-dependence)。因此,对高频异常放电的神经元的 Na^+ 通道阻滞作用明显,抑制其高频反复放电,而对正常的低频放电并无明显影响。苯妥英钠还抑制神经元的快灭活型(T型) Ca^{2+} 通道,抑制 Ca^{2+} 内流。此作用也呈使用依赖性。较大浓度时,苯妥英钠能抑制 K^+ 外流,延长动作电位时程和不应期。



近有报道,高浓度苯妥英钠能抑制神经末梢对 GABA 的摄取,诱导 GABA 受体增生,由此间接增强 GABA 的作用,使 Cl^- 内流增加而出现超极化,也可抑制异常高频放电的发生和扩散。

【临床应用】

1. 抗癫痫 苯妥英钠是治疗大发作和部分性发作的首选药。但对小发作(失神发作)无效,有时甚至使病情恶化。

2. 治疗中枢疼痛综合征 中枢性疼痛综合征包括三叉神经痛和舌咽神经痛等,其神经元放电与癫痫有相似的发作机制,感觉通路神经元在轻微刺激下即产生强烈放电,引起剧烈疼痛。苯妥英钠能使疼痛减轻,发作次数减少。

3. 抗心律失常 见第二十二章。

【体内过程】 苯妥英钠口服吸收慢而不规则,达峰浓度时间可早于 3 小时,也可迟于 12 小时。不同制剂的生物利用度显著不同,且有明显的个体差异。由于本品呈强碱性($\text{pH} = 10.4$),刺激性大,故不宜肌内注射。癫痫持续状态时可作静脉注射。血浆蛋白结合率约 90%。60%~70%在肝内质网中代谢为无活性的对羟基苯基衍生物,以原形由尿排出者不足 5%。消除速率与血浆浓度有密切关系。低于 $10\mu\text{g/ml}$ 时,按一级动力学消除,血浆 $t_{1/2}$ 约 6~24 小时;高于此浓度时,则按零级动力学消除,血浆 $t_{1/2}$ 可延长至 20~60 小时,且血药浓度与剂量不成比例地迅速升高,容易出现毒性反应。由于常用量时血浆浓度有较大个体差异,又受诸多因素影响,最好在临床药物监控下给药。

【不良反应】 除对胃肠道有刺激外,苯妥英钠的其他不良反应都与血药浓度大致平行。一般血药浓度 $10\mu\text{g/ml}$ 时可有效地控制大发作,而 $20\mu\text{g/ml}$ 左右则可出现毒性反应。

轻症反应包括眩晕、共济失调、头痛和眼球震颤等。血药浓度大于 $40\mu\text{g/ml}$ 可致精神错乱; $50\mu\text{g/ml}$ 以上出现严重昏睡以至昏迷。

长期用药可致牙龈增生,虽无痛苦,但影响美观。发生率约 20%,多见于青少年,为胶原代谢改变引起结缔组织增生的结果。注意口腔卫生,经常按摩牙龈,可防止或减轻。一般停药 3~6 个月后可恢复。

久服可致叶酸吸收及代谢障碍,抑制二氢叶酸还原酶,有时可发生巨幼细胞性贫血。补充甲酰四氢叶酸治疗有效。

过敏反应如皮疹亦较常见。还可见粒细胞缺乏、血小板减少、再生障碍性贫血。偶见肝脏损害。应定期作血常规和肝功能检查。

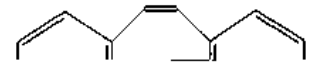
妊娠早期用药,偶致畸胎,如腭裂等。静脉注射过快时,可致心律失常、心脏抑制和血压下降,宜在心电图监护下进行。

【药物相互作用】 苯妥英钠为肝药酶诱导剂,能加速多种药物的代谢而降低药效,如皮质激素和避孕药等。卡马西平能降低苯妥英钠的血浓度,苯妥英钠也能降低卡马西平的血浓度。苯巴比妥能通过药酶诱导作用,加速苯妥英钠的代谢,又可通过竞争性抑制减弱其灭活,因此影响不确定。但苯妥英钠能提高苯巴比妥的血浓度。

二、卡马西平

卡马西平(carbamazepine)又称酰胺咪嗪。

【药理作用及临床应用】 卡马西平的作用机制与苯妥



【临床应用】 苯巴比妥对除失神小发作以外的各型癫痫,包括癫痫持续状态,都有效。但因其中枢抑制作用明显,都不作为首选药,仅癫痫持续状态时常用以静脉注射。但临床更倾向于用戊巴比妥钠静脉注射以控制癫痫持续状态。

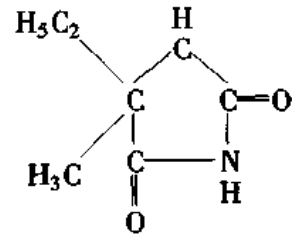
扑米酮对部分性发作和大发作的疗效优于苯巴比妥;但对复杂部分发作的疗效不及卡巴西平和苯妥英钠。

【不良反应】 常见的不良反应为镇静、嗜睡、眩晕和共济失调等。偶可发生巨幼细胞性贫血、白细胞减少和血小板减少。

四、乙琥胺

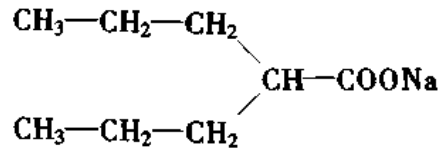
乙琥胺(ethosuximide)只对失神小发作有效。其疗效不及氯硝西洋,但副作用较少。至今仍是治疗小发作的常用药。对其他型癫痫无效。

常见副作用有嗜睡、眩晕、呃逆、食欲不振和恶心、呕吐等。偶见嗜酸性白细胞增多症和粒细胞缺乏症。严重者可发生再生障碍性贫血。



五、丙戊酸钠

丙戊酸钠(sodium valproate)对各种类型的癫痫发作都有一定疗效。对失神小发作的疗效优于乙琥胺,但因丙戊酸钠有肝毒性,临床仍愿选用乙琥胺。对全身性肌强直-阵挛性发作有效,但不及苯妥英钠和卡马西平。对非典型小发作的疗效不及氯硝西洋。对复杂部分性发作的疗效近似卡马西平。对其他药物未能控制的顽固性癫痫有时可能奏效。



丙戊酸钠抗癫痫作用与抑制电压敏感性 Na^+ 通道有关,也有认为它能抑制 GABA 代谢酶,使脑内 GABA 积聚。

丙戊酸钠口服吸收良好,生物利用度在 80% 以上。它能显著提高苯妥英钠、苯巴比妥、氯硝西洋和乙琥胺的血药总浓度和游离浓度。而苯妥英钠、苯巴比妥、扑米酮和卡马西平则能降低丙戊酸钠的血药浓度和抗癫痫作用。

丙戊酸钠的不良反应较轻。但近偶见有肝损害,表现为天门冬氨酸氨基转移酶升高,少数有肝炎发生,个别可因肝功能衰竭而死。2 岁以下儿童,多药合用时特别容易发生致死性肝损害。10 岁以上儿童耐受性较好。对胎儿有致畸作用,常见脊椎裂。

六、苯二氮草类

苯二氮草类用于癫痫治疗者有地西洋、氯硝西洋(clonazepam)、硝西洋(nitrazepam)和氯巴占(clobazam),见表 15-2。

地西洋是控制癫痫持续状态的首选药之一。静脉注射见效快,安全性较大。但偶可引起呼吸抑制,宜缓慢注射(1mg/分)。

硝西洋对肌阵挛性癫痫、不典型小发作和婴儿痉挛有较好疗效。

表 15-2 抗癫痫药总结表

药 物	作 用	用 途	主要不良反应
苯妥英钠	阻滞使用-依赖性 Na^+ 通道和 T 型 Ca^{2+} 通道, 增强 GABA 能抑制效应	除失神小发作以外的所有各型癫痫, 尤其用于大发作和部份性发作。中枢性疼痛综合征。心律失常	胃肠道反应, 牙龈增生, 粒细胞缺乏, 再障, 致畸
卡马西平	与苯妥英钠相似	同上。对中枢性疼痛综合征的疗效优于苯妥英钠	头昏, 共济失调, 剥脱性皮炎, 再障, 多动
苯巴比妥 扑米酮	与苯妥英钠相似	除失神小发作以外的所有各型癫痫	中枢抑制, 眩晕, 共济失调, 造血障碍
乙琥胺	机制未明	小发作常用药。对其他类型发作无效	眩晕, 嗜睡, 胃肠道反应, 粒细胞缺乏, 再障
丙戊酸钠	阻滞 Na^+ 通道, 抑制 GABA 代谢酶	各型癫痫	胃肠道反应, 肝脏损害, 共济失调, 致畸
地西洋	增强 GABA 能抑制作用, 使神经元超极化	癫痫持续状态首选药	静脉注射偶可致呼吸抑制
苯二氮卓类 硝西洋 氯硝西洋 氟巴占		肌阵挛性癫痫, 不典型小发作, 婴儿痉挛 各型癫痫, 尤其用于不典型小发作, 失神小发作, 肌阵挛发作	嗜睡, 头昏, 共济失调 嗜睡, 共济失调, 白细胞减少, 行为障碍

氯硝西洋和氟巴占对各型癫痫都有效, 尤以对失神小发作、肌阵挛发作和不典型小发作为佳。

苯二氮卓类的副作用是中枢抑制作用明显, 甚至发生共济失调。久用可产生耐受性, 骤然停药时发生症状反跳和戒断症状, 原有发作加剧。

七、加巴喷丁

加巴喷丁(gabapentin, 又称 neurontin)。

【药理作用】 加巴喷丁是氨基丁酸与亲脂性环己烷的共价结合物, 易透过血脑屏障, 但并无 γ -氨基丁酸样作用。能拮抗苦味毒、戊四唑等引起的惊厥。但未发现它能抑制脑异常放电, 对 Ca^{2+} 通道亦无任何作用。其抗癫痫作用机制未明。

【临床应用】 加巴喷丁主要用作成人难治性部分发作型癫痫的辅助治疗药。尤其是对复杂性部分发作和继发性扩散的部分发作, 能使部分患者发作频率降低 50%。本品单用虽有有效的报道, 但因病例数太少, 尚难作出肯定评价。

【体内过程】 口服吸收良好。在体内不代谢, 以原形由尿排泄。单用 $t_{1/2}$ 约 5~9 小时。与其它抗癫痫药合用时, 不互相影响血浓度。

【不良反应】 与其它抗癫痫药合用时,常见嗜睡、头昏、乏力和共济失调。一般较轻,用药二周后可消失,常不须停药。为避免不良反应的发生,通常由每日一次 300mg 开始,以后逐日增加 300mg,一般有效量为每日 900 ~ 1800mg。

八、拉莫三嗪

【药理作用及临床表现】 拉莫三嗪(lamotrigine)是苯三嗪类衍生物。作用与苯妥英、卡马西平相似,能阻滞电压依赖性 Na^+ 通道。能抑制神经元去极化引起的持续反复放电。临床用作成人部分发作的辅助治疗药,约有 25% 患者的发作频率降低 50%。也有初步资料认为,本品单用对部分性或全身性发作有与卡马西平相当的疗效,对失神发作也有效。

【体内过程及用法】 口服吸收完全,经葡萄糖醛酸化而代谢。血浆 $t_{1/2}$ 约 24 小时。与有药酶诱导作用的抗癫痫药合用时, $t_{1/2}$ 缩短为 15 小时。与丙戊酸钠合用,后者的血浓度约降低 25%。与有药酶诱导作用的药物合用时,拉莫三嗪须从每日 50mg 开始。用药 2 周后每周将每日量增加 100mg,至每日 300 ~ 500mg,分二次服。若在用药酶诱导剂同时还在用丙戊酸钠,则从隔日 25mg 开始,用药 2 周后增至每日 25mg,以后每 1 ~ 2 周增加 25 ~ 50mg/日,维持量 100 ~ 500mg/日,分两次服。

【不良反应】 可见头昏、共济失调、嗜睡、头痛、复视、视力模糊、恶心、呕吐和皮疹等。与其他抗癫痫药合用时,上述不良反应相当普遍。约 10% 因不耐受而停药。偶见弥散性血管内凝血。

九、托吡酯

托吡酯(topiramate)是一新型的抗癫痫药,可阻滞钠通道;提高 GABA 激活 GABA_A 受体的频率,从而加强 GABA 诱导的氯离子内流;可增强抑制性神经递质的作用。用于伴有和不伴有继发性全身发作的部分癫痫发作,尤其是难治性癫痫,作为辅助治疗药物。最常见的不良反应为与中枢神经系统相关的症状。

第二节 抗惊厥药

惊厥是各种原因引起的中枢神经过度兴奋的一种症状,表现为全身骨骼肌不自主的强烈收缩。常见于小儿高热、破伤风、癫痫大发作、子痫和中枢兴奋药中毒等。

常用抗惊厥药有巴比妥类、水合氯醛和地西洋等,已于镇静催眠药章中讨论。本节只介绍硫酸镁。

硫酸镁

【药理作用及临床应用】 神经化学传递和骨骼肌收缩均需 Ca^{2+} 参与。 Mg^{2+} 与 Ca^{2+} 由于化学性质相似,可以特异地竞争 Ca^{2+} 受点,拮抗 Ca^{2+} 的作用,抑制神经化学传递和骨骼肌收缩,从而使肌肉松弛。与此同时,也作用于中枢神经系统,引起感觉和意识消失。对于各种原因所致的惊厥,尤其是子痫,有良好的抗惊厥作用。过量时,引

起呼吸抑制、血压骤降以至死亡。静脉缓慢注射氯化钙,可立即消除 Mg^{2+} 的作用。口服不易吸收,仅有致泻作用(见第三十一章)。

制剂及用法

苯妥英钠(phenytoin sodium) 0.3~0.6g/次,分2~3次,或于晚上一次顿服。极量:0.3g/次,0.6g/日。癫痫持续状态:若患者未用过苯妥英钠,可用0.25~0.5g,加5%葡萄糖20~40ml,在6~10分钟内缓慢静脉注射。

卡马西平(carbamazepine,酰胺咪嗪) 开始剂量:100mg,2次/日,以后逐渐增至600~900mg/日或8~10mg/kg/日,分次服用。用于抗癫痫时,剂量可偏大。用于三叉神经痛等症时,剂量一般宜小。1.2g/日,常不能耐受。

扑米酮(primidone,扑痫酮) 开始0.06g,3次/日;渐增至0.25g,3次/日。每日总量不超过1.5g。

乙琥胺(ethosuximide) 儿童15~35mg/kg/日;成人0.5g,2~3次/日。

丙戊酸钠(sodium valproate) 儿童15~60mg/kg/日;成人0.6~1.8g/日,分3次服。

氯硝西泮(clonazepam,氯硝安定) 起始儿童0.01~0.03mg/kg/日;成人不超过1.5mg/日,分3次服。以后儿童每3天加0.25~0.5mg/日;成人加0.5~1mg/日。最大耐受量儿童0.2mg/kg/日;成人20mg/日。

硝西泮(nitrazepam,硝基安定) 用于婴儿痉挛和不典型小发作,0.5~1.0mg/kg/日。

地西泮(diazepam,安定) 用于癫痫持续状态,5~10mg 静脉注射,间隔10~15分钟一次,最大量可至30mg。注射速度以不超过5mg/分为宜。必要时在2~4小时内重复上述方案。亦可静脉滴入,至发作停止。

托吡酯(topiramate) 起始每晚口服50mg,服用一周后可增加剂量50~100mg,分2次服用,根据临床情况,也可每日服用1次。

硫酸镁(magnesium sulfate)1.25~2.5g/次,肌肉注射或静脉滴注。静脉滴注时以5%葡萄糖注射液将硫酸镁稀释成1%浓度进行滴注,直至惊厥停止。使用时宜备有氯化钙或葡萄糖酸钙注射液,以备万一过量时作静脉注射对抗之。

(薛春生)

第十六章 抗帕金森病药

帕金森病(Parkinson disease, PD)是神经系统常见的慢性进行性退变疾病,典型的症状为运动徐缓、肌强直、震颤和共济失调。PD是锥体外系运动功能失控性疾病,临床上按原发性、动脉硬化老年性、脑炎后遗症及化学药物中毒等病因分为四类。后三类均出现类似原发性帕金森病的症状,故又总称为帕金森综合征(Parkinsonism)。

现认为帕金森病是因纹状体内缺乏多巴胺所致,主要病变在黑质-纹状体多巴胺能神经通路。黑质中多巴胺能神经元(图 16-1)发出上行纤维到达纹状体(尾核及壳核),其末梢与尾-壳核神经元形成突触,以多巴胺为递质,对脊髓前角运动神经元起抑制作用。死于帕金森病的患者纹状体中多巴胺含量显著减少,仅为正常人 5%~10%左右。提示其多巴胺能神经受损。提高脑内多巴胺含量治疗帕金森病有效。耗竭中枢神经递质多巴胺或阻断多巴胺受体,能诱发帕金森综合征。给予多巴胺能使之逆转。同时尾核中也有胆碱能神经元,与尾-壳核神经元所形成的突触以乙酰胆碱为递质,对脊髓前角运动神经元起兴奋作用。正常时两种递质处于平衡状态,共同调节运动功能。故应用抗胆碱药治疗帕金森病也能改善其症状。

帕金森病患者因黑质有病变,多巴胺合成减少,使纹状体内多巴胺含量降低,造成黑质-纹状体通路多巴胺能神经功能减弱,而胆碱能神经功能相对占优势,因而产生帕金森病的肌张力增高症状。

因此,抗帕金森病药分为拟多巴胺药和胆碱受体阻断药两类。

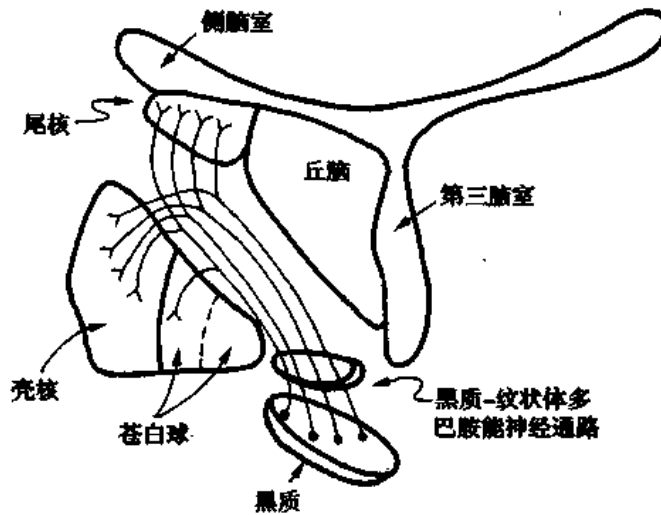


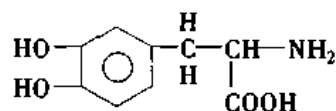
图 16-1 黑质-纹状体多巴胺能神经通路

第一节 拟多巴胺类药

本类药物主要的作用在于增加脑内的多巴胺含量,但按其作用机制,可分为多巴胺前体药物(如左旋多巴)、多巴胺受体激动剂(如溴隐亭和倍高利特)、左旋多巴的增效药(如外周脱羧酶抑制剂卡比多巴和苄丝肼以及单胺氧化酶 β 抑制剂司来吉兰)等。

左旋多巴

左旋多巴(levodopa, L-dopa),为酪氨酸的羟化物,在体内是左旋酪氨酸合成儿茶酚胺的中间产物。



【体内过程】口服左旋多巴后,通过芳香族氨基酸的

主动转运系统从小肠迅速吸收,约0.5~2小时血药浓度达峰值。血浆 $t_{1/2}$ 较短约1~3小时。其吸收速率取决于胃的排空速率、胃液的pH,如胃液过酸或与食物同服,可延缓其吸收,并使其血药浓度降低。食用含芳香族氨基酸较高的食物,可与其竞争转运系统,影响其生物利用度。

口服给药,大部分的左旋多巴被肠粘膜等外周组织的多巴胺脱羧酶脱羧,转变为多巴胺。可能仅1%左右的左旋多巴进入中枢神经系统。在脑内转变为多巴胺(主要在纹状体的多巴胺能神经的突触前神经末梢)在脑产生的多巴胺发挥治疗作用。在外周组织产生的多巴胺不能通过血脑屏障,只在外周发挥作用,引起不良反应。若同时服用外周脱羧酶抑制剂,可使进入脑的左旋多巴增多,同时可减少外周的不良反应。左旋多巴生成的多巴胺一部分通过突触前的摄取机制返回多巴胺能神经末梢。另一部分由MAO和COMT代谢,然后由肾排泄。

【药理作用及应用】

1. 治疗帕金森病 不论年龄、性别和病程长短,左旋多巴可使本病的患者获得较好的疗效。症状改善的特点是:轻症及年轻患者的疗效较重症及年老衰弱的患者为好。肌肉僵直和运动困难的疗效较肌肉震颤症状为好。一般需用药2~3周才起效,1~6个月以上才获得最大的疗效。临床的疗效与用量和疗程有关。如口服4~6g/日,疗程超过3个月,50%的患者可获得较好的疗效。疗程1年以上,75%的患者可获较好的疗效。6%的患者其症状可完全消失。

左旋多巴对其它原因引起的帕金森综合征也有效。但对吩噻嗪类等抗精神病药所引起的帕金森综合征无效。因这些药物有阻断中枢多巴胺受体的作用。

研究表明,曾用过大量左旋多巴治疗的患者,死后纹状体中多巴胺浓度比未用药治疗者高5~8倍;而且脑内多巴胺浓度与左旋多巴的疗效相一致。说明患者黑质-纹状体通路中残存的多巴胺能神经元仍有储存多巴胺的能力。其纹状体多巴脱羧酶仍有足够的酶活性可使左旋多巴转变为多巴胺。补充纹状体中多巴胺的不足,从而发挥治疗作用。

2. 治疗肝昏迷 能使肝昏迷的患者的意识从昏迷转变为清醒。但不能改善肝功能,故不能根治。肝昏迷的伪递质学说认为,正常机体蛋白质代谢产物苯乙胺和酪胺都

在肝内被氧化解毒。肝功能障碍时,血中苯乙胺和酪胺升高,在神经细胞内经 β -羟化酶分别生成伪递质,苯乙醇胺和羟苯乙胺(磷胺),取代正常的递质去甲肾上腺素,妨碍神经系统的正常功能。服用左旋多巴,在体内(特别在脑内)转变成去甲肾上腺素,恢复正常的神经活动。从而使肝昏迷患者意识苏醒。

【不良反应】 左旋多巴的不良反应较多,因其在体内转变为多巴胺所致。

1. 胃肠道反应 治疗初期约 80% 患者出现恶心、呕吐、食欲减退等。用量过大或加量过快更易引起,继续用药可以消失。偶见溃疡出血或穿孔。

2. 心血管反应 治疗初期,约 30% 患者出现轻度体位性低血压,原因未明。少数患者头晕,继续用药可减轻。多巴胺对 β 受体有激动作用,可引起心动过速或心律失常。

3. 不自主异常运动 为长期用药所引起的不随意运动,多见于面部肌群,如张口、咬牙、伸舌、皱眉、头颈部扭动等。也可累及肢体或躯体肌群,偶见喘息样呼吸或过度呼吸。另外还可出现“开-关现象”(on-off phenomenon),患者突然多动不安(开),而后又出现全身性或肌强直性运动不能(关),严重妨碍病人的正常活动。疗程延长,发生率也相应增加。此时宜适当减少左旋多巴的用量。

4. 精神障碍 出现失眠、焦虑、恶梦、狂躁、幻觉、妄想、抑郁等。需减量或停药。此反应可能与多巴胺作用于大脑边缘叶有关。

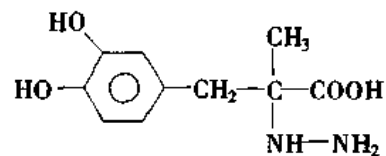
【药物相互作用】

1. 维生素 B₆ 是多巴脱羧酶的辅基,可增强左旋多巴的外周副作用。

2. 抗精神病药能引起帕金森综合征,又能阻断中枢多巴胺受体,所以能对抗左旋多巴的作用。

卡比多巴

α -甲基多巴肼(α -methyldopohydrazine)有两种异构体,其左旋体称卡比多巴(carbidopa)是较强的 L-芳香氨基酸脱羧酶抑制剂,由于不易通过血脑屏障,故与左旋多巴合用时,仅能抑制外周多巴脱羧酶的活性,从而减少多巴胺在外周组织的生成,同时提高脑内多巴胺的浓度。这样,既能提高左旋多巴的疗效,又能减轻其外周的副作用,所以是左旋多巴的重要辅助药。卡比多巴单独应用基本无药理作用。将卡比多巴与左旋多巴按 1:10 的剂量合用,可使左旋多巴的有效剂量减少 75%。苄丝肼(benserazide)与卡比多巴有同样的效应,它与左旋多巴按 1:4 制成的复方制剂称美多巴(madopar),应用于临床。



司来吉兰

司来吉兰(selegiline)为选择性单胺氧化酶 β 抑制剂,在脑内可使多巴胺代谢降低而使纹状体多巴胺增多。可作为帕金森病辅助治疗药。

金刚烷胺

金刚烷胺(amantadine)原是抗病毒药(见第四十三章),后发现其也有抗帕金森病

的作用,疗效不及左旋多巴,但优于胆碱受体阻断药。见效快而持效短,用药数天即可获最大疗效,但连用6~8周后疗效逐渐减弱。与左旋多巴合用有协同作用。其抗帕金森病的机制可能在于促使纹状体中残存的完整多巴胺能神经元释放多巴胺;并能抑制多巴胺的再摄取;且有直接激动多巴胺受体的作用及较弱的抗胆碱作用。长期用药后,常见下肢皮肤出现网状青斑,可能是由儿茶酚胺释放引起外周血管收缩所致。偶致惊厥,故癫痫患者禁用。每日剂量超过300mg,可致失眠、精神不安及运动失调等。

溴隐亭和培高利特

溴隐亭(bromocriptine)是一种半合成的麦角生物碱溴化衍生物,是多巴胺受体激动剂。口服易吸收,但吸收不完全,其血浆 $t_{1/2}$ 为3~8小时,主要在肝脏代谢,经胆汁排出。

溴隐亭对结节漏斗部和黑质-纹状体通路的多巴胺受体有激动作用。对外周的多巴胺受体激动作用较弱。对肾上腺素的 α 受体也有弱的激动作用。治疗帕金森病的疗效与左旋多巴近似。因其可减少催乳素和生长激素的释放,可用于产后停乳和催乳素分泌过多症。此外对部分肝昏迷的患者有效。其不良反应与左旋多巴近似,但本品易引起幻视和幻听,但较少引起运动障碍。

培高利特(pergolide)作用与溴隐亭相似,可激动多巴胺受体。 $t_{1/2}$ 12~24小时。用途同溴隐亭。

第二节 胆碱受体阻断药

胆碱受体阻断药可阻断中枢胆碱受体,减弱纹状体中乙酰胆碱的作用。本类药物曾是沿用已久的抗帕金森病药,但自使用左旋多巴以来,它们已退居次要地位,其疗效不如左旋多巴。现适用于①轻症患者;②不能耐受左旋多巴或禁用左旋多巴的患者;③与左旋多巴合用,可使50%患者症状得到进一步改善;④治疗抗精神病药引起的帕金森综合征有效。传统胆碱受体阻断药阿托品、东莨菪碱抗帕金森病有效,但因外周抗胆碱作用引起的副作用大,因此合成中枢性胆碱受体阻断药以供应用,常用者为苯海索。

苯海索(trihexyphenidyl)又称安坦(artane),其外周抗胆碱作用为阿托品的1/10~1/2。抗震颤疗效好,但改善僵直及动作迟缓较差,对某些继发性症状如过度流涎有改善作用。不良反应似阿托品,对心脏的影响比阿托品弱,故应用较安全。但仍有口干、散瞳、尿潴留、便秘等副作用。窄角型青光眼、前列腺肥大者慎用。

丙环定(procyclidine),又称开马君,其药理作用及应用与苯海索相似。

制剂及用法

左旋多巴(L-dopa) 抗帕金森病:开始口服0.1~0.25g/次,2~4次/日。以后每隔2~4天递增0.25~0.75g,通常有效量为2~5g/日。最大日用量不超过8g。如与卡比多巴合用,左旋多巴600mg/日,最多不超过2g/日。治疗肝昏迷:先0.3~0.4g/日,加入5%葡萄糖溶液500ml中静滴,清

醒后减量至 0.2g/日。

卡比多巴(carbidopa) 开始口服卡比多巴 10mg/次,左旋多巴 100mg/次,日量卡比多巴 200mg,左旋多巴达 2g 为限。

溴隐亭(bromocriptine) 开始 1.25mg/次,2 次/日,以后每日递增 2.5mg。

金刚烷胺(amantadine) 0.1g/次,早晚各服一次。

盐酸苯海索(trihexyphenidyl hydrochloride) 开始 1~2mg/次,3 次/日;以后递增,每日不超过 20mg。

丙环定(procyclidine) 开始 2.5~5mg/次,3 次/日,以后可递增至 15~30mg/日。

(颜光美)

第十七章 抗精神失常药

精神失常是多种原因(遗传、生物学等)引起认知、情感、意志、行为等精神活动不同程度的异常的一类疾病,包括精神分裂症、躁狂抑郁症和焦虑症等疾病。治疗这些疾病的药物统称为抗精神失常药。根据作用和治疗应用,分为三类:抗精神病药(antipsychotic drugs)、抗躁狂抑郁症药(antimanic and antidepressive drugs)和抗焦虑药(antianxiety drugs)。

第一节 抗精神病药

抗精神病药在临床上主要用于治疗精神分裂症。但对其他精神失常(如躁狂抑郁症)的躁狂症状也有效。

根据化学结构可将常用抗精神病药分为吩噻嗪类(phenothiazines)、硫杂蒽类(thioxanthenes)、丁酰苯类(butyrophenones)、及其他药物。

一、吩噻嗪类

吩噻嗪是由硫、氮原子联结两个苯环(称为吩噻嗪母核)的一种具有三环结构的化合物。其2和10位上氢可被不同基团或原子取代而得各种衍生物。根据其10位侧链的不同,可分为二甲胺类、哌嗪类及哌啶类(表17-1)。

侧链不同基团的取代,影响吩噻嗪类的抗精神病作用的强弱,其中以哌嗪类抗精神病作用最强。其次是二甲胺类,而哌啶类最弱。目前国内临床常用的有氯丙嗪、氟奋乃静及三氟拉嗪等,以氯丙嗪应用最广,是吩噻嗪类的代表药。

氯丙嗪

氯丙嗪(chlorpromazine)又称冬眠灵(wintermin)。

【药理作用】

1. 中枢神经系统

(1)对行为和精神活动的影响:氯丙嗪能明显减少动物的自发活动,诱导其入睡,但对刺激有良好的觉醒反应。加大剂量不引起麻醉。同时能抑制动物的攻击行为,使之易于接近。正常人服用治疗量的氯丙嗪,出现安定、镇静、感情淡漠和对周围事物不感兴趣,活动减少。在安静环境中易诱导入睡,易唤醒。醒后神志清楚。精神病患者用药后,在不引起过分镇静的情况下,可迅速控制兴奋躁动,躁狂症状消失。继续用药,可使幻觉、妄想、躁狂及精神运动性兴奋逐渐消失,理智恢复,情绪安定,生活自理。氯丙嗪

抗幻觉及抗妄想作用一般需连续用药 6 周至 6 个月才充分显效,且无耐受性。但再连续用药后,安定及镇静作用则逐渐减弱,出现耐受性。

表 17-1 常用吩噻嗪类药的化学结构

类别	药物	R ₁	R ₂
二甲胺类	氯丙嗪	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{Cl}$
哌嗪类	奋乃静	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N}-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$-\text{Cl}$
	氟奋乃静	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N}-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$-\text{CF}_3$
	三氟拉嗪	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N}-\text{CH}_3$	$-\text{CF}_3$
哌啶类	硫利达嗪	$-(\text{CH}_2)_2 \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N}-\text{CH}_3$	$-\text{SCH}_3$

(2)镇吐作用:动物实验证明,氯丙嗪能对抗静脉注射去水吗啡引起的呕吐。去水吗啡为多巴胺受体激动剂。氯丙嗪镇吐作用强,小剂量能抑制延髓第四脑室底部的催吐化学感受区,大剂量能直接抑制呕吐中枢。

(3)对体温调节的影响:氯丙嗪抑制下丘脑体温调节中枢,使体温调节失灵,因而机体体温随环境温度变化而升降。在低温环境中体温降低,而在高温环境则体温升高。氯丙嗪不仅降低发热体温,而且也能略降正常体温。

(4)加强中枢抑制药的作用:氯丙嗪可加强麻醉药、镇静催眠药、镇痛药及乙醇的作用。上述药物与氯丙嗪合用时,应适当减量,以免加深对中枢神经系统的抑制。

(5)内分泌系统:氯丙嗪能减少下丘脑释放催乳素抑制因子,使催乳素分泌增加,引起乳房肿大及泌乳。抑制促性腺激素的分泌,使卵泡刺激素和黄体生成素释放减少,引起排卵延迟。还能抑制促皮质激素和生长激素的分泌。

(6)对锥体外系的影响:长期应用时可出现锥体外系反应(见不良反应)。

2. 植物神经系统 氯丙嗪具有明显的 α 受体阻断作用,可翻转肾上腺素的升压效应,同时还能抑制血管运动中枢,并有直接舒张血管平滑肌的作用,因而扩张血管、降低

血压。但反复用药降压作用减弱,故不适于高血压病的治疗。氯丙嗪可阻断 M 胆碱受体,但作用弱,无治疗意义。

【作用机制】 氯丙嗪的中枢作用多,性质互不相同。表面似无联系,实质关系密切。近年的研究结果为解释氯丙嗪的中枢作用提供了有力的证据。

放射配基结合实验证实氯丙嗪和³H-多巴胺能竞争性地与脑组织的多巴胺受体结合。其与受体的亲和力和其抗精神病的药理效应平行。动物实验发现氯丙嗪能对抗苯丙胺促进脑内多巴胺释放引起的精神分裂症。也能拮抗多巴胺受体的激动剂去水吗啡引起的中枢催吐反应。表明氯丙嗪是多巴胺受体的拮抗剂。

目前认为精神分裂症的病因与脑内的多巴胺系统活动过强有关,有较多的证据支持这一假设。例如,使用左旋多巴,或用苯丙胺促进脑内多巴胺释放,或用药物(双硫醒)抑制多巴胺β羟化酶增加脑内多巴胺的含量,会使精神分裂症的症状恶化或诱发精神分裂症。还发现精神分裂症患者脑内多巴胺β羟化酶的活性比正常人低。提示多巴胺转变为去甲肾上腺素减少,多巴胺堆积过多。

多巴胺是中枢的一种重要的递质,在脑内构成多条通路。即:黑质纹状体多巴胺通路(与锥体外系的运动功能有关),中脑边缘系统多巴胺通路和中脑皮质多巴胺通路(均与精神情绪及行为活动等高级活动有关),结节漏斗多巴胺通路(与内分泌活动,体温调节等有关)。此外延髓化学感受区也有多巴胺受体分布。

因此氯丙嗪拮抗多巴胺受体的作用基本解释了氯丙嗪的中枢作用。

【体内过程】 口服或注射均易吸收,但吸收速度受剂型、胃内食物的影响,如同时服用胆碱受体阻断药,可显著延缓其吸收。口服氯丙嗪 2~4 小时血浆药物浓度达峰值,肌注吸收迅速,但因刺激性强应深部注射,其生物利用度比口服大 3~4 倍,这与口服具有首关效应有关。吸收后,约 90% 与血浆蛋白结合。氯丙嗪具有高亲脂性,易透过血脑屏障,脑组织中分布较广,以下丘脑、基底神经节、丘脑和海马等部位浓度最高,脑内浓度可达血浆浓度的 10 倍。氯丙嗪主要经肝微粒体酶代谢成去甲氯丙嗪、氯吩噻嗪、甲氧基化或羟化产物及葡萄糖醛酸结合物。氯丙嗪及其代谢物主要经肾排泄。老年患者对氯丙嗪的代谢与消除速率减慢。不同个体口服相同剂量氯丙嗪后,血浆药物浓度相差可达 10 倍以上,因此,临床用药应个体化。氯丙嗪排泄缓慢,停药后 2~6 周,甚至 6 个月,尿中仍可检出,这可能是氯丙嗪脂溶性高,蓄积于脂肪组织的结果。

【临床应用】

1. 治疗精神病 氯丙嗪对急、慢性精神分裂症均有效,对急性患者疗效较好,能解除病人的躁狂、兴奋攻击状态。解除或减轻幻觉与妄想。也能改善某些思维联想障碍。病人的思维、情感及行为趋于一致,生活能自理。对运动性抑制症状如木僵状态也有明显的疗效。但对精神病无根治作用。此外也可治疗躁狂症及其它精神病伴有兴奋、紧张及妄想的患者。

2. 治疗神经官能症 对焦虑、紧张、不安和失眠等症状有效。注意剂量不宜过大。因为剂量过大反而会加重病情。

3. 止吐 对尿毒症、胃肠炎、放射病、癌症时的呕吐有效。也能对抗洋地黄、吗啡

等药物所致的呕吐。对妊娠呕吐也有效。但对晕动病(晕船、晕车等)所致的呕吐无效。

4. 治疗呃逆 氯丙嗪对顽固性呃逆有效。其作用机理未明。

5. 人工冬眠 氯丙嗪在物理降温配合下,可使体温降到正常范围以下,可使机体进入“冬眠”状态。降低基础代谢,机体对各种病理刺激的反应减低。提高组织(特别是脑组织)对缺氧的耐受力。扩张血管,增加器官血液供应,改善微循环。临床常用氯丙嗪与抗组织胺药异丙嗪和镇痛药哌替啶组成冬眠合剂。用于治疗严重感染,中毒性高热,惊厥,甲状腺危象,妊娠毒血症和低温麻醉等。

【不良反应】 氯丙嗪安全范围大,但长期大量应用,不良反应较多。

1. 一般不良反应 有嗜睡、无力、视力模糊、鼻塞、心动过速、口干、便秘等中枢神经及植物神经系统的副作用。长期应用可致乳房肿大、闭经及生长减慢等。氯丙嗪局部刺激性较强,不应作皮下注射。静脉注射可引起血栓性静脉炎,应以生理盐水或葡萄糖溶液稀释后缓慢注射。静注或肌注后,可出现体位性低血压,应嘱患者卧床 1~2 小时后方可缓慢起立。

2. 锥体外系反应 是长期大量应用氯丙嗪治疗精神分裂症时最常见的副作用,其发生率与药物剂量、疗程和个体因素有关。其表现为:①帕金森综合征,出现肌张力增高、面容呆板(面具脸)、动作迟缓、肌肉震颤、流涎等;②急性肌张力障碍多出现于用药后 1~5 天,由于舌、面、颈及背部肌肉痉挛,患者出现强迫性张口、伸舌、斜颈、呼吸运动障碍及吞咽困难;③静坐不能(akathisia)患者出现坐立不安,反复徘徊。以上二种症状可用胆碱受体阻断药苯海索缓解之。此外还可引起一种少见的锥体外系反应症状,迟发性运动障碍(tardive dyskinesia)或迟发性多动症,表现为不自主、有节律的刻板运动,出现口-舌-颊三联症,如吸吮、舔舌、咀嚼等。若早期发现及时停药可以恢复,但也有停药后仍难恢复。应用胆碱受体阻断药反可使之加重。造成迟发性运动障碍的原因可能与氯丙嗪长期阻断突触后 DA 受体,使 DA 受体数目增加,即向上调节有关。

3. 过敏反应 常见皮疹、光敏性皮炎。少数患者出现肝细胞内微胆管阻塞性黄疸。也有少数患者出现急性粒细胞缺乏,应立即停药,并用抗生素预防感染。

【急性中毒】 一次吞服超大剂量(1~2 克)氯丙嗪后,可发生急性中毒,出现昏睡、血压下降达休克水平,并出现心动过速、心电图异常(P-R 间期或 Q-T 间期延长, T 波低平或倒置),应立即进行对症治疗。

【禁忌证】 氯丙嗪能降低惊厥阈,诱发癫痫,有癫痫病史者禁用。昏迷患者(特别是应用中枢抑制药后)禁用。伴有心血管疾病的老年患者慎用,冠心病患者易致猝死,应加注意。严重肝功能损害者禁用。

其他吩噻嗪类药物

奋乃静(perphenazine)、氟奋乃静(fluphenazine)及三氟拉嗪(trifluoperazine)是吩噻嗪类中的哌嗪衍生物,其共同特点是抗精神病作用强,锥体外系副作用也很显著,而镇静作用弱。其中以氟奋乃静和三氟拉嗪疗效较好,最为常用,而奋乃静疗效较差。硫利达嗪(thioridazine,甲硫达嗪)是吩噻嗪类的哌啶衍生物,疗效不及氯丙嗪,但锥体外系反应少,而镇静作用强。各药特点见表 17-2。

表 17-2 吩噻嗪类抗精神病药作用比较

药物	抗精神病剂量(mg/日)	副作用		
		镇静作用	锥体外系反应	降压作用
氯丙嗪	300~800	+++	++	+++ (肌注) ++ 口服
氟奋乃静	1~20	+	+++	+
三氟拉嗪	6~20	+	+++	+
奋乃静	8~32	++	+++	+
硫利达嗪	200~600	+++	+	+

注:+++强; ++次强; +弱

吩噻嗪类的新衍生物哌泊嗪(pipotiazine)为强效抗精神病药,且有抗组胺作用,对慢性精神病的退缩有显著激活作用。主要用于慢性精神分裂症。注射用药,作用维持时间长。不良反应同氯丙嗪。

二、硫杂蒯类

硫杂蒯类基本化学结构与吩噻嗪类相似,其代表药物为氯普噻吨(chlorprothixene),又名泰尔登(tardan),其抗精神分裂症和抗幻觉、妄想作用比氯丙嗪弱,但镇静作用强,而抗肾上腺素作用和抗胆碱作用较弱。因化学结构又与三环类抗抑郁药相似,故有较弱的抗抑郁作用。适用于伴有焦虑或焦虑性抑郁的精神分裂症、焦虑性神经官能症、更年期抑郁症等。副作用为锥体外系反应,与氯丙嗪相似。

氟哌噻吨(cloperthixol)及氟哌噻吨(flupentixol)为选择性的多巴胺受体阻断作用的抗精神病药,作用较强,起效较快。不良反应同氯丙嗪。

三、丁酰苯类

本类药物有氟哌啶醇(haloperidol),其作用及作用机制与吩噻嗪类相似,抗精神病作用及锥体外系反应均很强,镇静、降压作用弱。因抗躁狂、抗幻觉、妄想作用显著,常用于治疗以兴奋躁动、幻觉、妄想为主的精神分裂症及躁狂症。镇吐作用较强,用于多种疾病及药物引起的呕吐,对持续性呃逆也有效。锥体外系反应高达80%,常见急性肌张力障碍和静坐不能。大量长期应用可致心肌损伤。同类药物氟哌利多(droperidol)作用维持时间短,临床常与镇痛药芬太尼合用作神经安定镇痛(见第十一章)。

四、其他类

五氟利多(penfluridol)为长效抗精神病药。口服后8~16小时血药浓度达峰值,128小时后,血药浓度仍为峰值的30%。一次用药后7天,血中仍可检出。其长效原因与贮存于脂肪组织,并自其中缓慢释放入血及进入脑组织有关。每周口服一次即可维持疗效。疗效与氟哌啶醇相似,但无明显镇静作用。副作用中以锥体外系反应常见。适用于急慢性精神分裂症,尤适用于慢性患者维持与巩固疗效。同类药物尚有匹莫齐特(pimozide),其作用维持时间较五氟利多短,每日口服一次,疗效可维持24小时。

舒必利(sulpiride)对急慢性精神分裂症有较好疗效,对长期用其他药物无效的难治病例也有一定疗效。无明显镇静作用,对植物神经系统几无影响,不良反应少,锥体外系反应轻微。本药还有抗抑郁作用,也可用于治疗抑郁症。

氯氮平(clozapine)抗精神病作用较强,对其他药物无效的病例仍可有效,也适用于慢性精神分裂症。几无锥体外系统反应,这可能与氯氮平有较强的抗胆碱作用有关。可引起粒细胞减少,应予警惕。

利培酮(risperidone)为一新型抗精神病药,除能拮抗多巴胺受体(D₂)外,尚可拮抗5-HT₂受体,但不拮抗胆碱受体。有良好的抗精神病作用,可以改善精神分裂症的阳性症状,而锥体外系等副作用较轻。

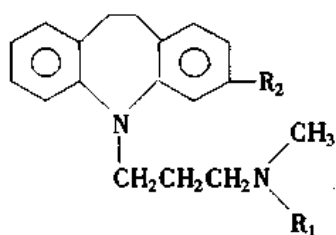
第二节 抗躁狂抑郁症药

躁狂抑郁症又称情感性精神障碍(affective disorders),是一种以情感病态变化为主要症状的精神病。躁狂抑郁症表现为躁狂或抑郁两者之一反复发作(单相型),或两者交替发作(双相型)。其病因可能与脑内单胺类功能失衡有关,但5-HT缺乏是其共同的生化基础。在此基础上,NA功能亢进为躁狂,发作时患者情绪高涨,联想敏捷,活动增多。NA功能不足则为抑郁(表现为情绪低落,言语减少,精神、运动迟缓、常自责自罪,甚至企图自杀)。

一、抗抑郁症药

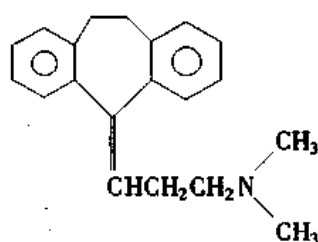
常用抗抑郁药为三环类,包括丙米嗪(imipramine,米帕明)、地昔帕明(desipramine)、阿米替林(amitriptyline)、多塞平(doxepin)等。它们与吩噻嗪类在化学结构上的主要区别是用—CH₂—CH₂—代替S。

其中,丙米嗪及多塞平属于非选择性单胺再摄取抑制药;地昔帕明属NA再摄取抑制药(nor-adrenaline reuptake inhibitor, NARI);阿米替林是5-HT再摄取抑制药(serotonine reuptake inhibitor, SRI)(见表17-3)。



丙米嗪 R₁ = CH₃ R₂ = H

地昔帕明 R₁ = H R₂ = H



阿米替林

丙米嗪

【体内过程】口服吸收良好,但个体差异大。血药浓度于2~8小时达峰值,血浆t_{1/2}为10~20小时。广泛分布于全身各组织,以脑、肝、肾及心肌分布较多。主要在肝

代谢,其侧链 N 脱甲基转化为地昔帕明,后者有显著抗抑郁作用。丙米嗪及地昔帕明最终被氧化成无效的羟化物或与葡糖醛酸结合,自尿排出。

【药理作用】

1. 中枢神经系统 正常人口服本药后,出现困倦、头晕、口干、视力模糊及血压稍降等。若连续用药数天,以上症状加重,并出现注意力不集中、思维能力下降。相反,抑郁症患者连续服药后,情绪提高,精神振奋,出现明显抗抑郁作用。但丙米嗪起效缓慢,连续用药 2~3 周后才见效,故不作应急治疗药物应用。

丙米嗪抗抑郁作用机制曾经研究,早期发现利血平能引起抑郁症状,而预先给予丙米嗪则可防止,但若先用利舍平耗竭脑内儿茶酚胺后则无效。表明丙米嗪必须在脑内有儿茶酚胺贮存时,才能发挥抗抑郁作用。因而推测,丙米嗪可能因抑制突触前膜对 NA 及(或)5-HT 的再摄取,使突触间隙的 NA 浓度升高,促进突触传递功能而发挥抗抑郁作用。但近年出现的非典型抗抑郁药,并不抑制或仅微弱抑制 NA 及 5-HT 的再摄取(如伊普吲哚, iprindole),却仍有较强的抗抑郁作用。此外,丙米嗪虽可迅速抑制脑内单胺类递质再摄取,但抗抑郁作用的出现却需几周之久,因此增强脑内单胺类递质的作用,只是其复杂作用机制中的一个早期环节。

2. 植物神经系统 治疗量丙米嗪能阻断 M 胆碱受体,引起阿托品样作用。

3. 血管系统 丙米嗪能降低血压,抑制多种心血管反射,易致心律失常,这与它抑制心肌中 NA 再摄取有关。此外还可以引起体位性低血压及心动过速,心电图 T 波倒置或低平。近来证明,丙米嗪对心肌有奎尼丁样作用,因此心血管疾病患者慎用。

【临床应用】 主要用于各型抑郁症的治疗。对内源性、反应性及更年期抑郁症疗效较好,而对精神分裂症的抑郁状态疗效较差。

【不良反应】 最常见的副作用为阿托品样作用的口干、便秘、视力模糊、心悸等。因易致尿潴留及升高眼内压,故前列腺肥大及青光眼患者禁用。中枢神经方面表现为乏力、肌肉震颤。某些患者用药后可自抑制状态转为躁狂兴奋状态,剂量大时尤易发生。极少数患者出现皮疹、粒细胞缺乏及黄疸等过敏反应。

【药物相互作用】 三环类药物能增强中枢抑制药的作用以及对抗可乐定的降压作用。三环类与苯海索等抗帕金森病药或抗精神病药合用,则应注意它们的抗胆碱效应可能相互增强。

其他三环类药物的作用比较见表 17-3。

表 17-3 三环类抗抑郁药作用比较

药物	$t_{1/2}$ (h)	抑制单胺类递质重摄取		镇静作用	抗胆碱作用
		5-HT	NA		
丙米嗪	9~24	++	++	++	++
地昔帕明	14~76	0	+++	+	+
阿米替林	17~40	+++	+	+++	+++
多塞平	8~24	弱	弱	+++	+++

其他抗抑郁药

马普替林(maprotiline)和米安色林(mianserin)为近年合成的四环类抗抑郁药,能选择性抑制 NA 的再摄取。为广谱抗抑郁药,具有奏效快,副作用小的特点。临床用于各型抑郁症,老年抑郁症患者尤为适用。

诺米芬新(nomifensine)能显著抑制 NA 及 DA 的再摄取,而对 5-HT 再摄取抑制作用微弱。抗胆碱作用及心血管作用极弱。适用于各型抑郁症,老年患者易于接受,疗效比丙米嗪略高或相似。此外,本药缓解抑郁患者的严重运动迟缓疗效好,这可能与其抑制 DA 的再摄取有关。

氟西汀(flouxetine)和文拉法辛(venlafaxine)是选择性 5-HT 再摄取抑制药。其抗抑郁作用与三环类药物相似,但其镇静作用较小、不良反应亦较少。

二、抗躁狂症药

抗躁狂症药(antimanic drugs)氯丙嗪、氟哌啶醇及抗癫痫药卡马西平等对躁狂症也有效。但典型抗躁狂症药是锂制剂。

碳酸锂

碳酸锂(lithium carbonate)口服吸收快而完全,2~4 小时血药浓度达峰值。锂离子先分布于细胞外液,然后逐渐蓄积于细胞内。锂虽吸收快,但通过血脑屏障进入脑组织和神经细胞需要一定时间。因此,锂盐显效较慢。主要自肾排泄约 80%由肾小球滤过的锂在近曲小管与钠竞争重吸收,故增加钠摄入可促进其排泄,而缺钠或肾小球滤出减少时,可导致体内锂滞留,引起中毒。

治疗量锂盐对正常人精神活动几无影响,但对躁狂症发作者则有显著疗效,使言语、行为恢复正常。实验表明锂盐可抑制脑内 NA 及 DA 的释放,并促进其再摄取,使突触间隙 NA 浓度降低,而产生抗躁狂作用。近来发现,锂盐能抑制肌醇磷酸酶,此酶催化磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol, PI)系统中三磷酸肌醇(inositol triphosphate, IP₃)的脱磷酸化反应,从而促进肌醇的生成。所以锂盐能抑制脑组织中肌醇的生成,减少 PIP₂ 的含量。因而认为锂盐是通过干扰脑内 PIP₂ 系统第二信使的代谢,从而发挥其抗躁狂作用的。

临床主要用于治疗躁狂症。对精神分裂症的兴奋躁动也有效,与抗精神病药合用疗效较好,可减少抗精神病药的剂量;同时抗精神病药还可缓解锂盐所致恶心、呕吐等副作用。

锂盐不良反应较多,有个体差异性。用药初期有恶心、呕吐、腹泻、疲乏、肌肉无力、肢体震颤、口干、多尿。常在继续治疗 1~2 周内逐渐减轻或消失。此外,尚有抗甲状腺作用,可引起甲状腺功能低下或甲状腺肿,一般无明显自觉症状,停药后可恢复。锂盐中毒主要表现为中枢神经症状,如意识障碍、昏迷、肌张力增高、深反射亢进、共济失调、震颤及癫痫发作。静注生理盐水可加速锂的排泄。为确保用药安全,对服用锂盐患者,应每日测定血锂浓度,当血锂高至 1.5~2.0mmol/L 时,应立即减量或停药。

第三节 抗焦虑药

焦虑是多种精神病的常见症状,焦虑症则是一种以急性焦虑反复发作作为特征的精神官能症,并伴有植物神经功能紊乱。发作时,患者多自觉恐惧、紧张、忧虑、心悸、出汗、震颤及睡眠障碍等。无论是焦虑症或焦虑状态,临床多用抗焦虑药治疗。常用的为苯二氮草类(详见第十四章)。

此外,尚有丁螺环酮(buspirone),选择性 5-HT_{1A}受体的部分激动药,降低 5-HT 释放量,不直接影响 GABA_A受体。在解除焦虑症状时不产生显著的镇静、催眠或致遗忘等。它与苯二氮草之间无交叉耐受性。不良反应较少、药物依赖性也较低。

制剂及用法

盐酸氯丙嗪(chlorpromazine hydrochloride) 一般口服量 12.5~50mg/次,3次/日。肌肉注射,25~50mg/次。治疗精神病宜从小剂量开始,轻症 300mg/日,重症 600~800mg/日,好转后逐渐减用维持量(50~100mg/日)。拒服药者用 50~100mg/次,加于 25%葡萄糖注射液 20ml 内,缓慢静脉注射。

奋乃静(perphenazine) 一般 2~4mg/次,3次/日。5~10mg/次,肌肉注射。治疗精神病:轻症 20~30mg/日。重症 40~60mg/日,分 2 次肌肉注射。

盐酸三氟拉嗪(trifluperazine hydrochloride) 10~30mg/日,分 3 次服。

盐酸氟奋乃静(fluphenazine hydrochloride) 2~20mg/日。

氟奋乃静癸酸酯(fluphenazine decanoate) 每 2 周 25mg,肌肉注射。

哌泊嗪(pipotiazine) 注射剂。深部肌注,一周后根据情况再注射 50~100mg。一般每 4 周 1 次,每次 100mg,8~16 周为一疗程。

氯普噻吨(chlorprothixene) 轻症 150mg/日,重症 300~600mg/日,口服。

氟哌啶醇(haloperidol) 口服 2~10mg/次,3次/日。肌肉注射,5mg/次。

氟哌利多(droperidol) 治疗精神分裂症:10~30mg/日,分 1~2 次,肌肉注射。神经安定镇痛术:每次 5mg,加入芬太尼 0.1mg,在 2~3 分钟内缓慢静脉注入,5~6 分钟内如未达一级浅麻状态,可追加半量至一倍量。麻醉前给药:手术前半小时肌肉注射 2.5~5mg。

盐酸丙米嗪(imipramine hydrochloride) 25~75mg/次,3次/日。年老体弱者每日自 12.5mg 开始,逐渐增量。

阿米替林(amitriptyline) 75~150mg/日,分 3 次口服。

马普替林(maprotiline) 开始 25~75mg/日,分次服,至少 2 周,然后根据病情每日增加 25mg,有效治疗量一般为 150mg/日。

氟西汀(flouxetine) 开始 20mg/日,早餐后服。有效治疗量 20~40mg/日,1次/日。

文拉法辛(venlafaxine) 开始 75mg/日,分 2~3 次服,以后随病情可迅速增至 225~375mg/日。

碳酸锂(lithium carbonate) 由小剂量开始,0.5g/日,递增至 0.9~1.8g/日,分 3~4 次口服。

丁螺环酮(buspirone) 口服,5~10mg/次,3次/日。

(颜光美)

第十八章 镇痛药

疼痛是由多种原因引起、使患者感受痛苦的一种症状。患者感受的疼痛可分两类即快痛和慢痛。快痛(又称剧痛)是一种尖锐而定位清楚的刺痛,刺激时立即发生,撤除刺激后立即消失;慢痛(又称钝痛)是一种定位不明确的“烧灼痛”,发生较慢,持续时间较长。疼痛除了使患者感受痛苦外,常伴有情绪、心血管和呼吸等方面的变化,重者可导致休克。因此及时地缓解疼痛是十分重要的。

缓解疼痛的药物,按其作用机制、缓解疼痛的强度和临床的用途可分为两大类:一是主要作用于中枢神经系统,缓解疼痛的作用较强,用于剧痛的药物,这类药物称为镇痛药(analgesics)。二是作用部位不在中枢神经系统,缓解疼痛的作用较弱,多用于钝痛,同时还具有解热、抗炎作用的药物,详见第二十章。

镇痛药分为三类:①阿片生物碱类镇痛药;②人工合成镇痛药;③具有镇痛作用的其它药。它们主要作用于中枢神经系统,选择性地消除或缓解痛觉,减轻由疼痛引起的不愉快情绪如恐惧、紧张、焦虑和不安等。使疼痛易于耐受。镇痛的同时,患者意识清醒,视觉、听觉和触觉等存在。除了中草药来源的镇痛成分外,第①、②类镇痛药反复应用易于成瘾,故又称为成瘾性镇痛药或麻醉性镇痛药。

第一节 阿片生物碱类镇痛药

阿片(opium)为罂粟科植物罂粟(*Papaver somniferum*)未成熟蒴果浆汁的干燥物,含有20多种生物碱,含量可达25%。这些生物碱按化学结构可分为两大类:一类是非类,如吗啡和可待因,是阿片镇痛药的主要镇痛成分。二类是异喹啉类,如罂粟碱,无镇痛作用,但具有松弛平滑肌、舒张血管的作用。

吗啡

吗啡(morphine)是阿片中的主要生物碱,含量高达10%。

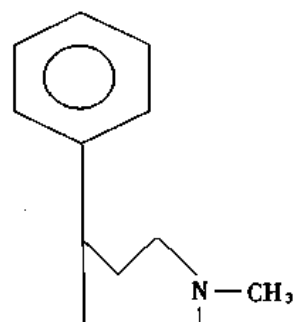
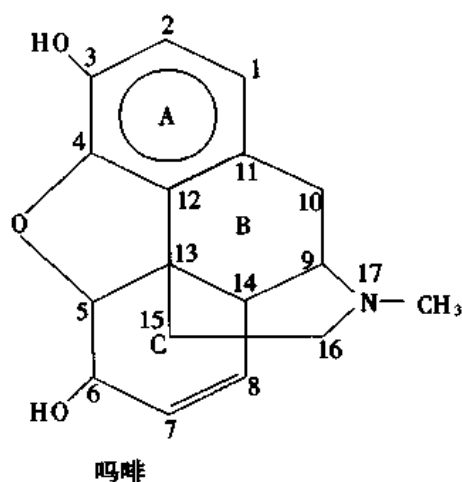
【化学结构及构效关系】 吗啡的分子结构由四部分组成:①保留四个双键的氢化菲核(环A、B、C);②与菲核环B稠合的N-甲基哌啶环。这两部分组成吗啡的镇痛作用的基本的化学结构:γ-苯基-N-甲基哌啶,即哌啶环中的叔氮,及与叔氮相隔两个碳原子的季碳和与季碳相连的苯环;③连接环A与环C的氧桥;④环A上的一个酚羟基与环C上的醇羟基。酚羟基氢原子被甲基酸化,镇痛作用减弱,如可待因;哌啶环上的氮甲基被烯丙基取代,镇痛作用减弱,成为吗啡的部分激动剂或拮抗剂,如烯丙吗啡和纳洛酮(表18-1)。

【体内过程】 吗啡可经胃肠道粘膜,鼻粘膜及肺等部位吸收。胃肠道给药,首关消

除量大,生物利用度低。皮下、肌内注射的吸收较好。皮下注射 30 分钟后吸收量可达 60%。在血液约 1/3 与血浆蛋白结合。游离的吗啡迅速分布于肾、肺、肝、脾及肌肉等。可通过胎盘到达胎儿体内,仅有小量通过血脑屏障进入中枢神经系统。主要在肝脏进行生物转化,60%~70%与葡糖醛酸结合。10%脱甲基成去甲吗啡,20%为游离型。注射给药的吗啡大部分自肾排出,小量经乳汁及胆汁排出。血浆 $t_{1/2}$ 2.5~3.5 小时。

表 18-1 吗啡及其衍生物的化学结构

药物	化学基团和取代的位置		
	3	6	17
吗啡 morphine	—OH	—OH	—CH ₃
海洛因 heroin	—OCO—CH ₃	—OCO—CH ₃	—CH ₃
可待因 codeine	—OCH ₃	—OH	—CH ₃
烯丙吗啡 nalorphine	—OH	—OH	—CH ₂ CH=CH ₂
纳洛酮 naloxone	—OH	—O	—CH ₂ CH=CH ₂



【药理作用】

1. 中枢神经系统

(1)镇痛:吗啡类是目前已知最有效的镇痛药。作用强,选择性高。皮下注射 5~10mg 即能明显减轻或消除各种锐痛和钝痛。其中对持续性、慢性钝痛的效力大于间断性锐痛。与全身麻醉药引起的镇痛不同,在镇痛的同时意识清楚,听觉、视觉及触觉等不受影响。此外吗啡还有明显的镇静作用,能消除由疼痛引起的焦虑、紧张、恐惧等情绪反应,对疼痛的耐受力明显提高,更易耐受疼痛。并可引起忘乎所以、飘飘欲仙等欣快症状(euphoria)。

(2)镇静:给药后,患者常出现嗜睡、精神朦胧,理智障碍等。在安静环境中易入睡。但容易唤醒。

(3)呼吸抑制:给治疗量的吗啡可引起呼吸频率减慢,潮气量降低,肺通气量减少。剂量增加,抑制作用增强。急性中毒呼吸频率可减慢至 3~4 次/分。但这种呼吸抑制作用易被中枢兴奋药拮抗。

(4)镇咳:吗啡的镇咳作用较其他镇咳药强。对多种原因引起的咳嗽均有效。

(5)其他:可引起瞳孔缩小,中毒时可产生针尖样瞳孔。此外还可引起恶心、呕吐。

2. 平滑肌兴奋作用 吗啡可引起便秘,腹泻的患者可止泻。可引起上腹部不适,甚至诱发胆绞痛。哮喘的病人可诱发支气管痉挛、排尿困难等症状。原因是吗啡可提高胃肠、泌尿道和支气管的平滑肌或括约肌张力。其中提高胃肠平滑肌和括约肌的张力最明显。使向下推进的蠕动减弱,回盲瓣及肛门括约肌张力提高,肠内容物在胃肠的运动减慢。加上对中枢的抑制,使患者便意迟钝,易引起便秘。胆道奥狄括约肌收缩,胆道排空受阻,胆囊内压力提高。阿托品可部分缓解之。支气管的平滑肌兴奋性增高故可诱发哮喘。膀胱的括约肌张力增高,产生收缩,可导致排尿困难,尿潴留。

3. 心血管系统 治疗量的吗啡对心率、心律和心收缩力无影响,但可以抑制血管平滑肌,在某些个体可引起体位性低血压。较大剂量静脉注射甚至使卧位病人的血压下降。更大剂量可出现心动过缓。这是由于吗啡可引起组胺的释放和抑制血管运动中枢所致。吗啡也可升高颅内压力,主要由于呼吸抑制,CO₂潴留,脑血管扩张所导致的结果。

【作用机制】 有关吗啡镇痛作用的特异性和药理作用多样性,随着吗啡构效关系的研究和阿片受体与内阿片肽(脑啡肽)的发现已取得了突破性进展。

1973年科学家提出体内存在阿片受体,阿片类药物通过受体发挥药理作用。同年用放射性标记的方法证实大鼠脑组织有可饱和的、立体特异性的阿片类药物结合部位,并有特异性的拮抗剂—纳洛酮。随后从体内分离出能与阿片类药物结合部位有亲和力和效应力的内阿片肽。1993年阿片受体分子克隆成功。至此阿片类药物是通过作用于阿片受体而产生药效的假设已获得了充分支持的证据。因为体内存在阿片受体、相应激动剂内阿片肽(脑啡肽)和拮抗剂纳洛酮,于是认为体内存在脑啡肽神经元。

阿片受体分布广泛,在神经系统的分布不均匀。在脑内、丘脑内侧、脑室及导水管周围灰质阿片受体密度高。这些结构与痛觉的整合及感受有关。边缘系统及蓝斑核阿片受体的密度最高。这些结构涉及情绪及精神活动。与缩瞳有关的中脑盖前核,与咳嗽反射、呼吸中枢和交感神经中枢有关的延脑的孤束核,与胃肠活动(恶心、呕吐反射)有关的脑干极后区、迷走神经背核等结构均有阿片受体分布。在脊髓胶质区、三叉神经脊束尾端核的胶质区也有阿片受体。这些结构是痛觉冲动传入中枢的重要转换站,影响着痛觉冲动的传入。肠肌本身也有阿片受体存在。

阿片受体体内至少存在8种亚型。在中枢神经系统内至少存在4种亚型。即 μ 、 κ 、 δ 和 σ 亚型。它们典型的激动剂分别是吗啡(morphine)、酮环唑新(ketocyclozocine)及N-烯丙间甲唑新(N-allylnormetazocine),见表18-2。吗啡类药物对不同型的阿片受体,亲和力和内在活性均不完全相同。阿片类在中枢神经系统能与多个部位的阿片受体结合,包括脊髓和脊髓以上的部位。实验发现,阿片类药物可使神经末梢释放乙酰胆碱、去甲肾上腺素、多巴胺及P-物质等神经递质减少。电生理的研究观察到阿片类选择性地抑制某些兴奋性神经的冲动传递。例如离子导入吗啡于脊髓胶质区,可抑制伤害性刺激引起的脊角神经元放电,但不影响其它感觉神经传递。另外把阿片类直接注入蓝斑核部位可减少自发的,以及电伤害刺激引起的冲动发放。也有电生理实验发现阿片类能激活K⁺电流,抑制Ca²⁺电流,引起膜电位超极化。上述结果提示阿片类作用

于受体后,引起膜电位超极化,使神经末梢的递质释放减少,从而阻断神经冲动的传递而产生镇痛等各种效应。当痛觉刺激感觉传入神经末梢兴奋并释放 P-物质,与突触后膜的受体结合后,将痛觉传入脑内,引起疼痛。吗啡肽神经元释放脑啡肽,作用于感觉传入神经末梢的脑啡肽受体。引起感觉传入神经末梢细胞超极化,致使 P-物质释放减少,起镇痛作用。外源性阿片类也能作用于脑啡肽受体,从而发挥镇痛作用(图 18-1)。

表 18-2 激动各型阿片受体时的效应及药物作用比较

激动时效应	受 体 型			
	μ	δ	κ	σ
镇痛	脊髓以上水平	脊髓水平	脊髓水平	-
呼吸抑制	++	++	+	-
瞳孔	缩小	缩小	-	散大
胃肠活动	减少	减少	-	-
平滑肌痉挛	++	++	-	-
行为、精神活动	欣快 ++ 镇静 ++	欣快 ++ 镇静 ++	烦躁不安 + 镇静 +	烦躁不安 ++ 致幻
身体依赖	++	++	+	-
化合物				
阿片肽类				
β -内啡肽	+++	+++	+++	-
亮氨酸脑啡肽	+	+++	-	-
甲硫氨酸脑啡肽	++	+++	-	-
强啡肽	++	+	+++	-
阿片类药物				
完全激动药				
吗啡	+++	+	++	-
可待因	+	+	+	-
哌替啶	++	+	+	-
埃托啡	+++	+++	+++	-
芬太尼	+++	+	-	-
部分混合激动药				
喷他佐辛	+*	+	++	+
烯丙吗啡	++	(++)	(++)	+
丁丙诺啡	(+++)	-	-	-
拮抗药				
纳洛酮	+++	++	++	+
纳曲酮	+++	++	++	+

注:(+)表示为部分激动药 *拮抗作用

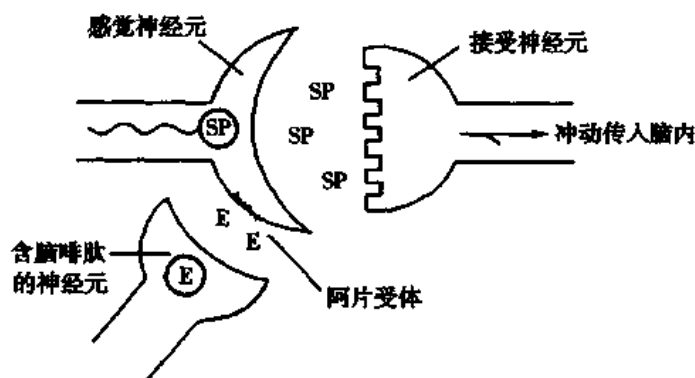


图 18-1 含脑啡肽的神经元与疼痛

疼痛刺激使感觉神经末梢兴奋并释放兴奋性递质(可能为 P 物质),该递质与接受神经元上的受体结合,将痛觉冲动传入脑内。感觉神经末梢上存在阿片受体,含脑啡肽的神经元释放脑啡肽,后者与阿片受体结合,减少感觉神经末梢释放 P 物质,从而防止痛觉冲动传入脑内。E:脑啡肽;SP:P 物质

【临床应用】

1. 镇痛 吗啡对各种疼痛都有效,缺点是易成瘾,一般仅用于其它镇痛药无效的急性锐痛如严重创伤,烧伤等。心肌梗塞引起的剧痛,血压正常者可用吗啡止痛。吗啡有镇静和扩张血管作用,可减轻病人的焦虑情绪及心脏的负担,有益于病人。其它疼痛基本上已被人工合成的镇痛药如哌替啶及颅通定等代替。

2. 心源性哮喘 左心衰竭突发性的急性肺水肿而引起的呼吸困难(心源性哮喘),除应用强心苷、氨茶碱及吸氧外,静脉注射吗啡可产生良好的效果。可迅速缓解病人的气促和窒息感,促进肺水肿液的吸收。其作用机制可能是由于吗啡扩张外周血管,降低外周阻力;因其镇静作用又消除患者的焦虑恐惧情绪,减少了心脏负荷,有利于肺水肿的消除。此外,吗啡降低呼吸中枢对 CO_2 的敏感性,减弱了过度的反射性呼吸兴奋,也有助于心源性哮喘的治疗。

若病人伴有休克、昏迷,严重肺部疾患或痰液过多者禁用。

3. 止泻 常选用阿片酊或复方樟脑酊,用于急、慢性腹泻,可以减轻症状。如伴有细菌感染,应合用抗生素。

【不良反应】

1. 治疗量的吗啡有时会有恶心、呕吐、呼吸抑制、嗜睡、眩晕、便秘、排尿困难、胆绞痛等。

2. 耐受性及成瘾 阿片类的药物反复使用后,其效力都会逐渐减弱,形成耐受性,可耐受正常量 25 倍而不致中毒。此时必需增加剂量才可获得原来的镇痛、镇静催眠和精神欣快的作用。患者会发生病态性嗜好而成瘾。一旦停药则可出现兴奋、失眠、流泪、流涕、出汗、震颤、呕吐、腹泻、甚至虚脱、意识丧失等,造成很大痛苦。此称为戒断症状。成瘾者为获得用吗啡后的欣快感及避免停药引起的戒断症状,常不择手段以获得吗啡,对社会造成很大的危害。

有人认为,在生理情况下,中枢阿片受体仅部分被内阿片肽(脑啡肽)占领。使用吗啡类药物后,它们与尚未占领的阿片受体结合,产生镇痛作用。当反复使用吗啡类药物时,通过负反馈机制而造成内阿片肽的减少,于是产生了耐受性。一旦停用吗啡类药物,阿片受体既无吗啡占领,又无内阿片肽结合,戒断症状从而产生。再使用吗啡类药物或经过一段时间后,戒断症状也会消失。

【成瘾的治疗】 动物实验和临床观察发现,停用阿片类 7 天左右,可基本脱瘾,但停用期间病人的戒断症状较为严重,不用药物治疗很难坚持。常用替代疗法帮助患者脱瘾。

替代疗法是使用成瘾性较轻的阿片类药物进行治疗。如单独应用美沙酮或二氢埃托啡,连续 6~7 天,可基本脱瘾。治疗期间情绪平稳。但这两种药自身也会成瘾。也可应用美沙酮和二氢埃托啡联合治疗。两种药序贯交替使用,分别用 3~4 天。6~7 天即可基本脱瘾。治疗期间,情绪稳定,戒断症状不会出现。治疗结束后,美沙酮或二氢埃托啡的依赖性一般不会出现。

【急性中毒】 急性中毒原因是用量过大。表现为昏迷、瞳孔极度缩小、呼吸抑制、血压下降、紫绀、尿少、体温下降,最后死于呼吸麻痹。用人工呼吸,给氧抢救。纳洛酮对呼吸抑制效果明显。

【禁忌证】 吗啡能通过胎盘或乳汁,胎儿和新生儿对吗啡较敏感。除了会引起呼吸抑制外,反复使用吗啡类药物,胎儿和新生儿也会成瘾。同时能对抗催产素对子宫的兴奋作用,延长产程。禁用于分娩止痛和哺乳妇女止痛。由于吗啡类抑制呼吸和咳嗽反射以及释放组胺,会引起支气管收缩。禁用于支气管哮喘及肺心病患者。因为引起脑血管扩张,升高颅内压,也禁用于颅内压增高的患者。

可待因

可待因(codeine)又称甲基吗啡,在阿片中含量约 0.5%。口服易吸收,吸收率可达 60%,与首关消除较少有关。吸收后,大部分在肝代谢为无活性的产物,大约 10%的可待因脱甲基后转变为吗啡。可待因本身对阿片受体的亲和力很低。

可待因的镇痛作用仅为吗啡的 1/12;镇咳作用为其 1/4。持续时间与吗啡相似;镇静作用不明显。欣快感及成瘾性弱于吗啡。在镇静剂量时,对呼吸中枢抑制作用较轻,无明显的便秘、尿潴留及体位性低血压的副作用。

临床上,可待因用于中等轻度疼痛的止痛,与解热镇痛药合用有协同作用。可待因也是典型的中枢镇咳药,常用于镇咳(见第三十章)。

第二节 人工合成镇痛药

吗啡类镇痛药有很强的镇痛作用,但易成瘾限制了它的广泛应用。临床很需要镇痛作用较强、成瘾性相对较小的药物。哌替啶、阿法罗定、芬太尼、美沙酮、喷他佐辛、二氢埃托啡等药是常用的几种人工合成的镇痛药,较常用的几个药物的化学结构见图 18-2。

哌替啶

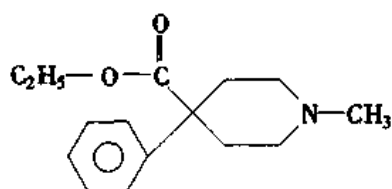
哌替啶(pethidine)又名度冷丁(dolantin)、麦啉(meperidine)。是临床常用的人工合成镇痛药。其结构是苯基哌啶衍生物,虽与吗啡不同,但仍具有吗啡镇痛所需要的基本结构,即哌啶环中的叔胺氮,与叔胺氮相隔两个碳原子的季碳和与季碳相连的苯环(环A)。

【体内过程】 口服易吸收,皮下或肌肉注射吸收更快。血浆蛋白结合率约40%。大部分在肝代谢成哌替啶酸和去甲哌替啶。然后以结合型和游离型随尿排出。去甲哌替啶有中枢兴奋作用。根据给药途径的不同及其代谢的快慢,中毒病人可出现抑制和兴奋现象。哌替啶血浆 $t_{1/2}$ 约3小时。

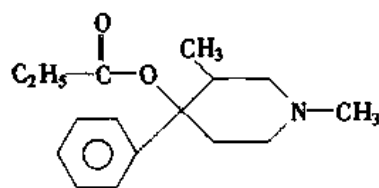
【药理作用】 哌替啶主要激动 μ 亚型吗啡受体。其主要的药理作用发生在中枢神经系统。

1. 中枢神经系统 与吗啡相似。皮下注射或肌肉注射后10分钟可产生镇静、镇痛作用,持续时间比吗啡短,仅2~4小时。镇痛效力弱于吗啡,80~100mg哌替啶约为10mg吗啡的镇痛效力。约10%~20%患者用药后出现欣快,成瘾发生较慢,戒断症状持续的时间较短。哌替啶可消除紧张、焦虑、烦躁不安等疼痛引起的情绪反应,患者较易入睡,但睡眠浅而易醒。抑制呼吸的作用较弱,患者的潮气量减少而呼吸频率改变不明显。时间持续也较短,用药1小时内最强,2小时后逐渐减弱。呼吸中枢对二氧化碳的敏感性降低。对延脑的催吐化学感受区有兴奋作用,并增加前庭器官的敏感性,故少数患者可出现恶心、呕吐和眩晕。对咳嗽中枢抑制较轻。

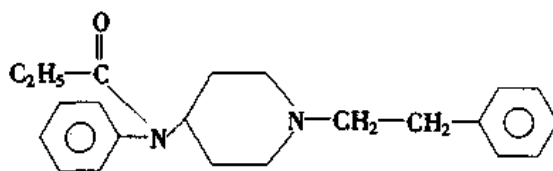
2. 平滑肌 能中度提高胃肠道平滑肌及括约肌张力,减少推进性蠕动,但因作用时间短,故不引起便秘,也无止泻作用。能引起胆道括约肌痉挛,提高胆



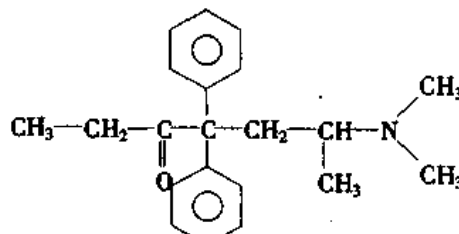
哌替啶



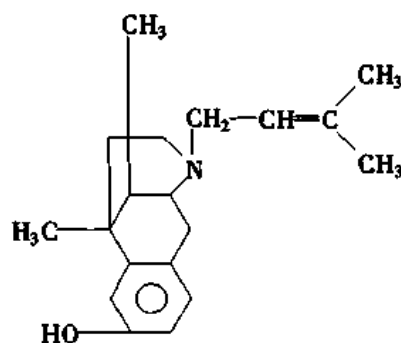
阿法罗定



芬太尼



美沙酮



喷他佐辛

道内压力,但比吗啡弱。治疗量对支气管平滑肌无影响,大剂量则可引起收缩。对妊娠末期子宫,不对抗催产素兴奋子宫的作用,故不延缓产程。

3. 心血管系统 治疗量可致体位性低血压,原因与吗啡相同。由于抑制呼吸,也能使体内 CO_2 蓄积,脑血管扩张而致脑脊液压力升高。

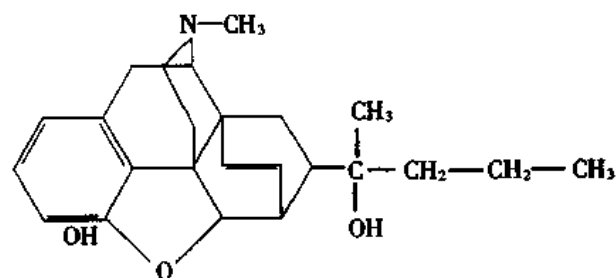
【临床应用】

1. 镇痛 哌替啶对各种疼痛:如创伤性疼痛、手术后疼痛、内脏绞痛、晚期癌症的疼痛均有效。镇痛作用虽弱于吗啡,但成瘾性比吗啡轻,产生也较慢,几乎已取代了吗啡。对绞痛患者,因其能提高平滑肌的兴奋性,需合用解痉药如阿托品等。哌替啶能通过胎盘,新生儿对哌替啶抑制呼吸作用极为敏感,故产妇临产前 2~4 小时内不宜使用。

2. 麻醉前给药及人工冬眠 哌替啶的镇静作用可消除患者术前紧张、恐惧情绪,减少麻醉药用量;与氯丙嗪、异丙嗪合用组成冬眠合剂用于人工冬眠疗法。

3. 心源性哮喘 效果良好,其治疗心源性哮喘的机理与吗啡相同。扩张外周降低外周阻力,减轻心脏前后负荷,有利于肺水肿的消除。降低呼吸中枢对 CO_2 的敏感性,减弱过度的反射性呼吸兴奋作用,使急促或表浅呼吸得以缓解。消除患者的恐惧和不安情绪,也间接减轻心脏的工作量。

【不良反应】 治疗量哌替啶与吗啡相似,可致眩晕、出汗、口干、恶心、呕吐、心悸及因体位性低血压而发生晕厥等。久用也可成瘾。剂量过大可明显抑制呼吸。偶可致震颤、肌肉痉挛、反射亢进甚至惊厥,中毒解救时可配合抗惊厥药。禁忌证与吗啡相同。



二氢埃托啡

图 18-2 人工合成镇痛药的化学结构

阿法罗定

阿法罗定(alphaprodine)又名安那度(anadol),为短效镇痛药。皮下注射 10~20mg,在 5 分钟后即起效,维持 2 小时。静注则 1~2 分钟见效,维持 0.5~1 小时。主要用于短时止痛,如骨、外、五官科小手术以及泌尿外科器械检查等。也可与阿托品合用,以解除胃肠道、泌尿道平滑肌痉挛性疼痛。副作用有轻微而短暂的眩晕、多汗、无力等。呼吸抑制与成瘾性均较轻。

芬太尼

芬太尼(fentanyl)镇痛作用较吗啡强 100 倍(治疗量为吗啡的 1/100),一次肌内注射 0.1mg,15 分钟起效,维持 1~2 小时。可用于各种剧痛。与全身麻醉药或局麻醉药合用,可减少麻醉药用量。与氟哌啶合用有安定镇痛作用。不良反应有眩晕、恶心、呕

吐及胆道括约肌痉挛。

大剂量产生明显肌肉僵直,纳洛酮能对抗之。静脉注射过速易抑制呼吸,应加注意。禁用于支气管哮喘、颅脑肿瘤或颅脑外伤引起昏迷的患者以及二岁以下小儿。本药成瘾性小。

美沙酮

美沙酮(methadone)有左旋体及右旋体。左旋体较右旋体效力强 8~50 倍。常用其消旋体。药理作用性质与吗啡相似,但它口服与注射同样有效(吗啡口服利用率低)。其镇痛作用强度与持续时间与吗啡相当,耐受性与成瘾性发生较慢,戒断症状略轻,且易于治疗。一次给药后,镇静作用较弱,但多次用药有显著镇静作用。抑制呼吸、缩瞳、引起便秘及升高胆道内压力都较吗啡轻。适用于创伤、手术及晚期癌症等所致剧痛,也用于治疗吸毒成瘾患者。

喷他佐辛

喷他佐辛(pentazocine,镇痛新)为苯并吗啡烷类衍生物,其哌啶环中 N 上甲基为异戊烯基取代而成的合成镇痛药。主要激动 κ 、 σ 受体;但又可拮抗 μ 受体(表 18-2)。

【药理作用和临床应用】按等效剂量计算,本药的镇痛效力为吗啡的 1/3,一般皮下或肌肉注射 30mg 的镇痛效果与吗啡 10mg 相当。其呼吸抑制作用约为吗啡的 1/2;增加剂量至 30mg 以上,呼吸抑制作用并不按比例增强;用量达 60~90mg,则可产生精神症状,大剂量纳洛酮可对抗之。本药可减慢胃排空并延缓肠管运送肠内容物的时间,但对胆道括约肌的兴奋作用较弱,胆道内压力上升不明显。对心血管系统的作用不同于吗啡,大剂量反而增快心率,升高血压。对冠心病患者,静脉注射能提高平均动脉压、左室舒张末期压,因而增加心脏做功量。本药能提高血浆中去甲肾上腺素水平,这与它兴奋心血管系统的作用有关。由于本药尚有一定的拮抗 μ 受体的作用,因而成瘾性很小。本药能减弱吗啡的镇痛作用;对吗啡已产生耐受性的患者,可促进戒断症状的产生。它拮抗吗啡类抑制呼吸的作用不明显。适用于各种慢性剧痛,口服及注射后吸收均良好,肌肉注射后 0.25~1 小时达血药浓度峰值。口服后,在肝中的首过消除显著,进入全身循环的镇痛新不到 20%,故口服后需 1~3 小时才达血药浓度峰值。本药主要在肝内代谢,代谢速率个体差异较大,这可能是它镇痛效果个体差异大的原因。肌肉注射后 $t_{1/2}$ 约 2 小时;口服后作用持续 5 小时以上。

【不良反应】常见镇静、眩晕、恶心、出汗。剂量增大能引起呼吸抑制、血压升高、心率增快;有时可引起焦虑、恶梦、幻觉等。纳洛酮能对抗其呼吸抑制的毒性。

二氢埃托啡

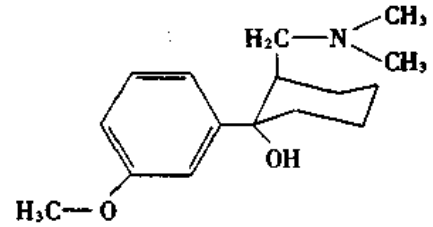
二氢埃托啡(dihydroetorphine)为我国生产的强镇痛药,为吗啡受体激动药。其镇痛作用是吗啡的 12000 倍。用量小,一次 20~40mg。镇痛作用短暂,仅 2 小时左右。小剂量间断用药不易产生耐受性而大剂量持续用药则易出现耐受性。它也可成瘾。常

用于镇痛或吗啡类毒品成瘾者的戒毒。

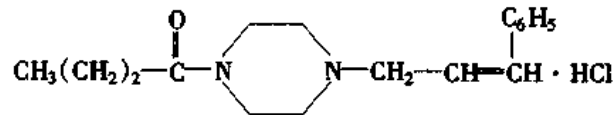
第三节 其他镇痛药

曲马朵

曲马朵(tramadol)为阿片受体激动药,其镇痛作用强度与喷他佐辛相似。口服易于吸收,生物利用度约90%, $t_{1/2}$ 约6小时。不良反应和其他镇痛药相似,偶有多汗、头晕、恶心、呕吐、口干、疲劳等。治疗剂量时不抑制呼吸,也不影响心血管功能,不产生便秘等副作用。适用于中度及重度急慢性疼痛及外科手术。不宜用于轻度疼痛,长期应用也可能发生成瘾。



布桂嗪

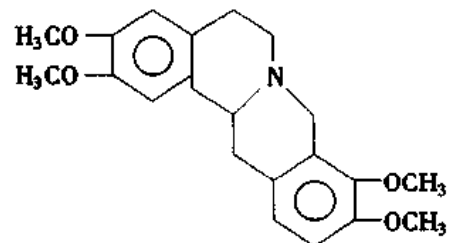


布桂嗪(bucinnazine)又名强痛定(fortanodyn, AP-273),其镇痛作用约为吗啡的1/3。临床上多用于偏头痛、三叉神经痛、炎症性及外伤性疼痛、关节痛、痛经及癌疼痛。偶有恶心、头晕、困倦等神经系统反应,停药后即消失。个别病例曾出现成瘾性,宜慎用。

延胡索乙素及罗通定

延胡索(*Corydalis ambigua*)为罂粟科草本植物,药用其块茎。又名玄胡、元胡。能活血散瘀、行气止痛。《本草纲目》中曾记载“治一身上下诸痛,用之中的,妙不可言”。经研究发现所含延胡索乙素有镇痛作用。它是消旋四氢巴马汀(dl-tetrahydropalmatine),有效部分为左旋体,即罗通定(rotundine)。

口服延胡索乙素及罗通定吸收良好,镇痛作用较解热镇痛药强。研究证明其镇痛作用与脑内阿片受体无关。口服延胡索乙素100~200mg,10~30分钟出现镇痛作用,维持2~5小时。对慢性持续性钝痛效果较好,对创伤或手术后疼痛或晚期癌症的止痛效果较差。可用于治疗胃肠及肝胆系统等内科疾病所引起的钝痛、一般性头痛以及脑震荡后头痛等。也可用痛经及分娩止痛,对产程及胎儿均无不良影响。



第四节 阿片受体拮抗剂——纳洛酮与纳曲酮

纳洛酮

纳洛酮(naloxone)化学结构与吗啡极相似,主要区别为叔氮上以烯丙基取代甲基,6位羟基变为酮基(表 18-1)。纳洛酮对 4 型阿片受体都有拮抗作用(表 18-2)。它本身并无明显药理效应及毒性,给人注射 12mg 后,不产生任何症状;注射 24mg 只产生轻微困倦。但对吗啡中毒者,小剂量(0.4~0.8mg)肌内或静脉注射能迅速翻转吗啡的作用,1~2 分钟就可消除呼吸抑制现象,增加呼吸频率。对吗啡成瘾者可迅速诱发戒断症状,表明纳洛酮在体内与吗啡竞争同一受体。临床适用于吗啡类镇痛药急性中毒,解救呼吸抑制及其他中枢抑制症状,可使昏迷患者迅速复苏。也可用于对吸毒成瘾患者的诊断。在镇痛药的理论研究中,纳洛酮是重要的工具药。

纳曲酮

纳曲酮(naltrexone)的作用与纳洛酮相同,但口服生物利用度较高,作用维持时间较长。

【附】 癌痛的镇痛治疗

世界卫生组织提出到 2000 年达到在全世界范围内“使癌症病人不痛的目标,我国卫生部于 1991 年 4 月下发了关于我国开展“癌症病人三级止痛阶梯治疗”工作的指示。

癌痛治疗三阶梯方法就是对癌痛的性质和原因作出正确的评估后,根据癌症病人的疼痛程度和原因适当选择相应的镇痛药,即对轻度疼痛的患者应主要选用解热镇痛药抗炎类药(如阿司匹林、对乙酰氨基酚、布洛芬、吲哚美辛栓剂等);若为中度疼痛者应选用阿片药(如可待因、氢可待因、布桂嗪、曲马朵等);若为重度疼痛者应选用强阿片类药(如吗啡、哌替啶、美沙酮、二氢埃托啡等)。在用药过程中要尽量选择口服给药途径;有规律地按时给药而不是按需(只在痛时)给药;药物剂量应个体化;需要时可加辅助药物,如解痉药(止针刺样痛、浅表性灼痛)、精神治疗(抗抑郁药或抗焦虑药)。

制剂及用法

盐酸吗啡(morphine hydrochloride) 10mg/次,皮下注射。极量:口服 30mg/次,100mg/日。皮下注射 20mg/次,60mg/日。

磷酸可待因(codeine phosphate) 15~30mg/次,3次/日。极量:0.1g/次,0.25g/日。口服。

阿片酊(tincture opium) 含吗啡约 1%,乙醇 3%。0.3~1ml/次,3次/日,口服。极量:2ml/次,6ml/日。

复方樟脑酊(tincture camphor co.) 每 100ml 含阿片酊 5ml。常用量 2~5ml/次(相当于吗啡 1~2.5mg),3次/日。用于腹泻、腹痛及镇咳。

盐酸哌替啶(pethidine hydrochloride) 100mg/次,肌内注射。极量:150mg/次,600mg/日。

阿法罗定(alphaprodine) 10~20mg/次,皮下注射或肌内注射。极量:30mg/次,60mg/日。

盐酸美沙酮(methadone hydrochloride) 5~10mg/次,2~3次/日,口服。5~10mg/次,肌内注射。

枸橼酸芬太尼(fentanyl citrate) 0.05~0.1mg/次,皮下或肌内注射。贴剂。

盐酸喷他佐辛(pentazocine hydrochloride) 50mg/次,口服。

乳酸喷他佐辛(pentazocine lactate) 30mg/次,皮下或肌内注射。

盐酸二氢埃托啡(dihydroetorphine hydrochloride) 20~40 μ g/次,180 μ g/日,舌下含用。10~20 μ g/次,90 μ g/日,肌内注射。

盐酸曲马多(tramadol hydrochloride) 50mg/次,3次/日,口服。50mg/次,50~200mg/日,缓慢静滴。

布桂嗪(bucinnazine) 60mg/次,3~4次/日,口服。50mg/次,皮下注射。

纳洛酮(naloxone) 0~0.8mg/次,肌内注射或静脉注射。

硫酸延胡索乙素(tetrahydropalmatine sulfate) 100~150mg/次,3次/日,口服。60~100mg/次,皮下注射。

盐酸罗通定(rotundine hydrochloride) 60~100mg/次,3次/日,口服。

硫酸罗通定(rotundine sulfate) 60mg/次,皮下注射。

(颜光美)

第十九章 中枢兴奋药

中枢兴奋药(central stimulants)是能提高中枢神经系统功能活动的一类药物。根据其作用部位可分为三类:①主要兴奋大脑皮层的药物,如咖啡因等;②主要兴奋延脑呼吸中枢的药物,又称呼吸兴奋药,如尼可刹米等;③主要兴奋脊髓的药物,如土的宁等。这种分类是相对的,随着剂量的增加,其中枢作用部位也随之扩大,过量均可引起中枢各部位广泛兴奋而导致惊厥。脊髓兴奋药因毒性较大,无临床应用价值,故本章不作介绍。

此外,某些改善脑代谢和功能的药物,亦一并于本章介绍。

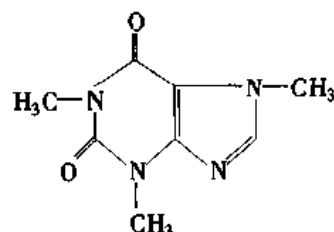
第一节 主要兴奋大脑皮层的药物

咖啡 因

咖啡因(caffeine,咖啡碱)为咖啡豆和茶叶的主要生物碱。此外,茶叶中还含茶碱(theophylline),均属黄嘌呤类,药理作用相似,但咖啡因的中枢兴奋作用较强,临床主要用作中枢兴奋药;茶碱的舒张平滑肌作用较强,主要用作平喘药。

【药理作用及临床应用】 咖啡因对大脑皮层有兴奋作用,人服用小剂量(50~200mg)即可使睡意消失,疲劳减轻,精神振奋,思维敏捷,工作效率提高,因此咖啡和茶叶早就成为世界性的兴奋性饮料成分。在动物实验,咖啡因可引起觉醒型脑电波,损伤其间脑与中脑后,此作用仍存在,这提示作用部位在大脑皮层。较大剂量时则可直接兴奋延脑呼吸中枢和血管运动中枢,使呼吸加深加快,血压升高;在呼吸中枢受抑制时,尤为明显。中毒剂量时则尚兴奋脊髓,动物发生阵挛性惊厥。咖啡因可直接兴奋心脏、扩张血管(冠状血管、肾血管等),但此外周作用常被兴奋迷走中枢及血管运动中枢的作用所掩盖,故无治疗意义。此外,咖啡因还可舒张支气管平滑肌、利尿及刺激胃酸分泌。近年报道称治疗量咖啡因和茶碱能在体内竞争性拮抗腺苷受体,又知腺苷有镇静、抗惊厥及收缩支气管平滑肌等作用。这提示咖啡因的中枢兴奋及舒张支气管平滑肌的作用与其阻断腺苷受体有关。

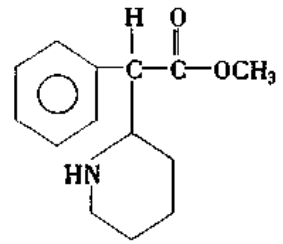
咖啡因主要用于治疗中枢抑制状态,如严重传染病、镇静催眠药过量引起的昏睡及呼吸循环抑制等,可肌肉注射苯甲酸钠咖啡因。此外,咖啡因还常配伍麦角胺治疗偏头痛;配伍解热镇痛药治疗一般性头痛。此时,它由于收缩脑血管,减少脑血管搏动的幅度而加强以上药物抑制头痛的作用。



【不良反应】 一般少见,但剂量较大时因过度兴奋大脑皮层可致激动、不安、失眠、心悸、头痛;剂量过大也可引起惊厥。乳婴高热时易致惊厥,应选用无咖啡因的复方解热药。

哌醋甲酯

哌醋甲酯(methylphenidate)又名利他林(ritalin),化学结构与具有中枢兴奋作用的交感胺——苯丙胺相似。作用性质也相类似,但交感作用很弱,中枢兴奋作用较温和,能改善精神活动,解除轻度中枢抑制及疲乏感。大剂量也能引起惊厥。临床用于轻度抑郁及小儿遗尿症,因它可兴奋大脑皮层使之易被尿意唤醒,此外它对儿童多动综合征有效,该病是由于脑干网状结构上行激活系统内去甲肾上腺素,多巴胺、5-羟色胺等递质中某一种缺乏所致,哌醋甲酯能促进这类递质的释放。本药在治疗量时不良反应较少,偶有失眠、心悸、焦虑、厌食、口干。大剂量时可使血压升高而致眩晕、头痛等。癫痫、高血压患者禁用。久用可产生耐受性,并可抑制儿童生长发育。



匹莫林(pemoline)其作用及用途与哌醋甲酯相似,但作用维持时间长,只需一日用药一次。常见副作用为失眠,心血管副作用极少。

甲氯芬酯

甲氯芬酯(meclofenoxate, 氯酯醒),能促进脑细胞代谢,增加糖类的利用。对中枢抑制状态的患者有兴奋作用。临床用于颅脑外伤后昏迷、动脉硬化及中毒所致意识障碍、儿童精神迟钝、小儿遗尿等。作用出现缓慢,需反复用药。尚未发现不良反应。

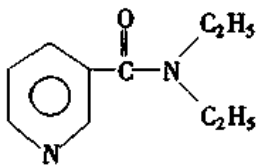
吡拉西坦

吡拉西坦(piracetam, 吡乙酰胺, 脑复康),能促进大脑皮层细胞代谢,增进线粒体内ATP的合成,提高脑组织对葡萄糖的利用率,保护脑缺氧所致的脑损伤,促进正处于发育的儿童大脑及智力的发展。用于脑外伤后遗症,慢性酒精中毒,老年人脑功能不全综合征,脑血管意外及儿童的行为障碍。

第二节 主要兴奋延脑呼吸中枢的药物

尼可刹米

化学名称是二乙烟酰胺,结构上为烟酰胺的衍生物。



尼可刹米(nikethamide)又名可拉明(coramin)。常用注射给药。作用维持时间短。一次静脉注射可维持5~10分钟。

尼可刹米主要是直接兴奋延脑呼吸中枢,也可刺激颈动脉体和主动脉体化学感受器,反射性兴奋呼吸中枢,并能提高呼吸

中枢对 CO₂ 的敏感性,使呼吸频率加快,呼吸幅度加深,通气量增加,呼吸功能改善。

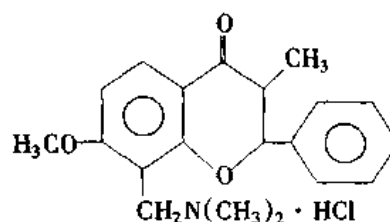
对大脑皮层、血管运动中枢和脊髓的兴奋作用较弱。对其他器官无直接作用。

临床常用于各种原因引起的中枢性呼吸抑制。对各种中枢抑制药如吗啡等过量引起的呼吸抑制疗效较好。对巴比妥类中毒者效果较差。

尼可刹米不良反应较少,安全范围较大。但剂量过大亦可致血压升高、心动过速、肌震颤及僵直、咳嗽、呕吐、出汗等。中毒时可出现惊厥。

二甲弗林

二甲弗林(dimeflin,回苏灵)直接兴奋呼吸中枢。呼吸兴奋作用比尼可刹米强。使呼吸加深加快,使肺换气量及动脉 PO₂ 提高,PCO₂ 降低。临床用于各种原因引起的中枢性呼吸抑制。可引起恶心、呕吐等不良反应。过量可引起抽搐和惊厥。静脉给药需用葡萄糖液稀释后缓慢注射,并严密观察患者反应。



山梗菜碱

山梗菜碱(lobeline,洛贝林)是从山梗菜提取的生物碱。它不直接兴奋延脑,而是通过刺激颈动脉体和主动脉体的化学感受器,反射性地兴奋延脑呼吸中枢。其作用短暂,仅数分钟,但安全范围大,不易致惊厥。临床常用于治疗新生儿窒息、小儿感染性疾病引起的呼吸衰竭以及一氧化碳中毒。剂量较大可兴奋迷走中枢而致心动过缓、传导阻滞。过量时可因兴奋交感神经节及肾上腺髓质而致心动过速。

贝美格

贝美格(bemegride)又名美解眠(megimide),中枢兴奋作用迅速,维持时间短,用量过大或注射太快也可引起惊厥。可用作巴比妥类中毒解救的辅助用药。

以上中枢兴奋药主要用于对抗中枢抑制药中毒或某些传染病引起的中枢性呼吸衰竭。它们的选择性一般都不高,安全范围小,兴奋呼吸中枢的剂量与致惊厥剂量之间的距离小。对深度中枢抑制的患者,大多数中枢兴奋药在不产生惊厥的剂量时往往无效;而且它们的作用时间都很短,需要反复用药才能长时间维持患者呼吸,因而很难避免惊厥的发生。所以除严格掌握剂量外,这类药物的应用宜限于短时就能纠正的呼吸衰竭患者。临床主要采用人工呼吸机维持呼吸,因为它远比呼吸兴奋药有效而且安全可靠。

制剂及用法

苯甲酸钠咖啡因(caffeine and sodium benzoate) 0.25 ~ 0.5g/次,皮下或肌肉注射。极量:0.8g/次,3g/日。

哌醋甲酯(methylphenidate) 10mg/次,2~3次/日,口服。10~20mg/次,1~3次/日,肌肉或静脉注射。

甲氧芬酯(meclofenoxate) 100~200mg/次,3次/日,至少服一周。成人昏迷状态,250mg/次,每

2小时肌内注射一次。

吡拉西坦(piracetam) 0.4~0.8g/日,2~3次分服。

尼可刹米(nikethamide) 皮下、肌内或静脉注射0.25~0.5g/次。必要时,每1~2小时重复一次,或与其他中枢兴奋药交替使用,直到可以“唤醒”患者而无肌震颤或抽搐。极量:皮下、肌内或静脉注射,1.25g/次。

二甲弗林(dimeflin) 肌内注射8mg/次;静脉注射8~16mg/次,以葡萄糖注射液稀释后缓慢注射;重症患者16~32mg,用生理盐水稀释后,静脉滴注。

盐酸山梗菜碱(lobeline hydrochloride) 3~10mg/次,皮下或肌内注射。极量:20mg/次。

贝美格(bemegride) 静脉滴注,用5%葡萄糖液稀释后,每3~5分钟静脉滴注50mg,至病情改善或出现毒性症状为止。

(颜光美)

第二十章 解热镇痛抗炎药

解热镇痛抗炎药(antipyretic-analgesic and antiinflammatory drugs)是一类具有解热、镇痛,而且大多数还有抗炎、抗风湿作用的药物。它们在化学结构上虽属不同类别,但都可抑制体内前列腺素(prostaglandin, PG)的生物合成,目前认为这是它们共同作用的基础(图 20-1)。由于其特殊的抗炎作用,故本类药物又称为非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)。阿司匹林是这类药物的代表,因此有人将这类药物称为阿司匹林类药物。它们有以下三项共同作用。

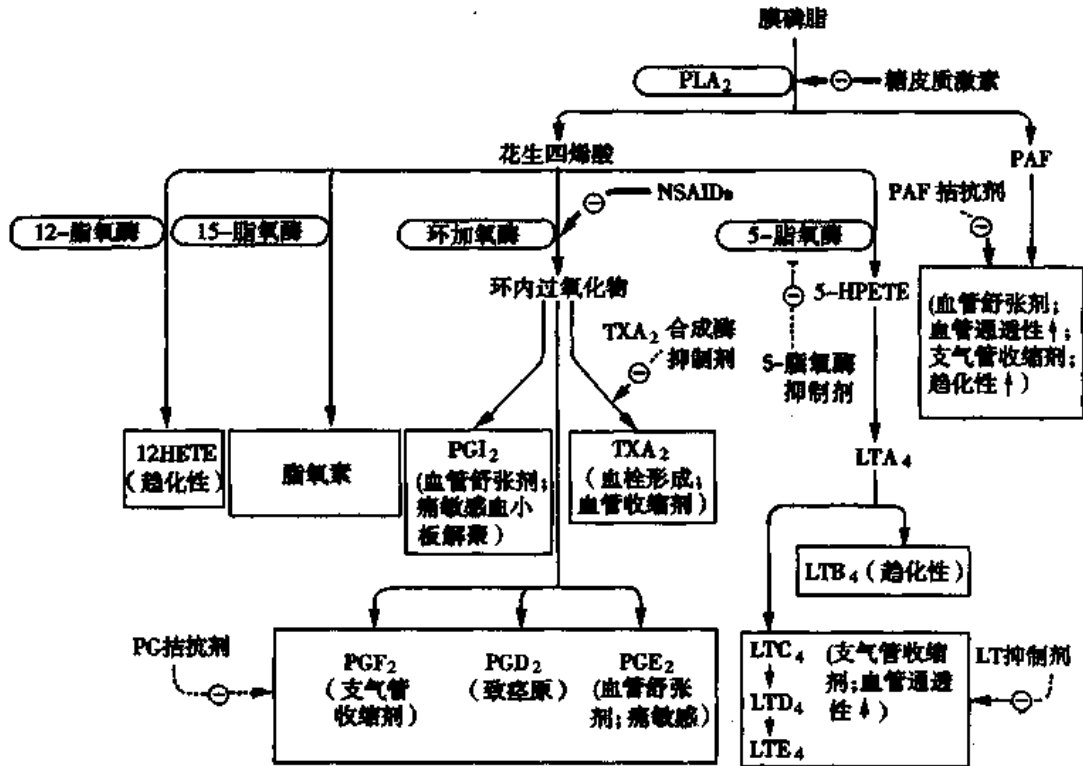


图 20-1 自膜磷脂生成的各种物质及其作用以及抗炎药的作用部位示意图

PLA₂-磷脂酶 A₂; NSAIDs-非甾体抗炎药; PAF-血小板活化因子; 5-HPETE-5-氢过氧化二十碳四烯酸;

12-HETE-12-羟二十碳四烯酸; LX-脂氧素(lipoxin); HX-羟基环氧素(hepoxilin); PGI₂-前列环素;

PG-前列腺素; TXA₂-血栓素 A₂; LT-白三烯

1. 解热作用 解热镇痛抗炎药能降低发热者的体温,而对正常者几无影响。这和氯丙嗪对体温的影响不同(在物理降温配合下,氯丙嗪能使正常人体温降低)。

下丘脑体温调节中枢通过对产热及散热两个过程的精细调节,使体温维持于相对

恒定水平(正常人为 37℃左右)。传染病之所以发热,是由于病原体及其毒素刺激中性粒细胞,产生与释放内热原[可能为白介素-1(IL-1)],后者进入中枢神经系统,作用于体温调节中枢,将调定点提高至 37℃以上,这时产热增加,散热减少,因此体温升高。其他能引起内热原释放的各种因素也都可引起发热。内热原并非直接作用于体温调节中枢,因为实验证明,全身组织的多种 PG 都有致热作用,微量 PG 注入动物脑室内,可引起发热;其中 PGE₂ 致热作用最强;其他致热物质引起发热时,脑脊液中 PG 样物质含量增高数倍。这说明内热原可能使中枢合成与释放 PG 增多,PG 再作用于体温调节中枢而引起发热;解热镇痛药对内热原引起的发热有解热作用,但对直接注射 PG 引起的发热则无效。因此认为它们是通过抑制中枢 PG 合成而发挥解热作用的。治疗浓度的解热镇痛药可抑制 PG 合成酶(环氧酶),减少 PG 的合成,而且它们对该酶活性抑制程度的大小与它们的药理作用强弱相一致。这类药物只能使发热者体温下降,而对正常体温没有影响,也支持这一观点。

发热是机体的一种防御反应,而且热型也是诊断疾病的重要依据。故对一般发热患者可不必急于使用解热药;但热度过高和持久发热消耗体力,引起头痛、失眠、谵妄、昏迷,小儿高热易发生惊厥,严重者可危及生命,这时应用解热药可降低体温,缓解高热引起的并发症。但解热药只是对症治疗,故仍应着重病因治疗。

2. 镇痛作用 解热镇痛药仅有中等程度镇痛作用,对各种严重创伤性剧痛及内脏平滑肌绞痛无效;对临床常见的慢性钝痛如头痛、牙痛、神经痛、肌肉或关节痛、痛经等则有良好镇痛效果;不产生欣快感与成瘾性,故临床广泛应用。

本类药物镇痛作用部位主要在外周。在组织损伤或发炎时,局部产生与释放某些致痛化学物质(也是致炎物质)如缓激肽等,同时产生与释放 PG。缓激肽作用于痛觉感受器引起疼痛;PG 则可使痛觉感受器对缓激肽等致痛物质的敏感性提高。因此,在炎症过程中,PG 的释放对炎性疼痛起到了放大作用,而 PG(E₁、E₂ 及 F_{2α})本身也有致痛作用。解热镇痛药可防止炎症时 PG 的合成,因而有镇痛作用。这说明为何这类药物对尖锐的一过性刺痛(由直接刺激感觉神经末梢引起)无效,而对持续性钝痛(多为炎性疼痛)有效。但它们部分地通过中枢神经系统而发挥镇痛作用的可能性也不能排除。

3. 抗炎作用 大多数解热镇痛药都有抗炎作用,对控制风湿性及类风湿性关节炎的症状有肯定疗效,但不能根治,也不能防止疾病发展及合并症的发生。PG 还是参与炎症反应的活性物质,将极微量(ng 水平)PGE₂ 皮内或静脉或动脉内注射,均能引起炎症反应;而发炎组织(如类风湿性关节炎)中也有大量 PG 存在;PG 与缓激肽等致炎物质有协同作用。解热镇痛药抑制炎症反应时 PG 的合成,从而缓解炎症(图 20-2)。

综上所述,本类药物的作用均与前列腺素(PG)及其合成减少有关,即其作用机制在于抑制合成前列腺素所必需的环氧酶(cyclo-oxygenase, COX)。

目前已知,COX 有两型——COX-1 和 COX-2,其特性可参阅表 20-1。本类药物对 COX-2 的抑制作用为其治疗作用的基础;而对 COX-1 的作用则成为其不良反应的原因;因而药物对两型 COX 的选择性即成为对药物评价的一种重要因素(参阅表 20-1 和表 20-2)。

常用的解热镇痛抗炎药按化学结构可分为水杨酸类、苯胺类、吡唑酮类及其他有机

酸等四类(表 20-3)。各类药物均具有镇痛作用,但在抗炎作用方面则各具特点,如阿司匹林和吲哚美辛的抗炎作用较强,某些有机酸的抗炎作用中等,而苯胺类几乎无抗炎作用。

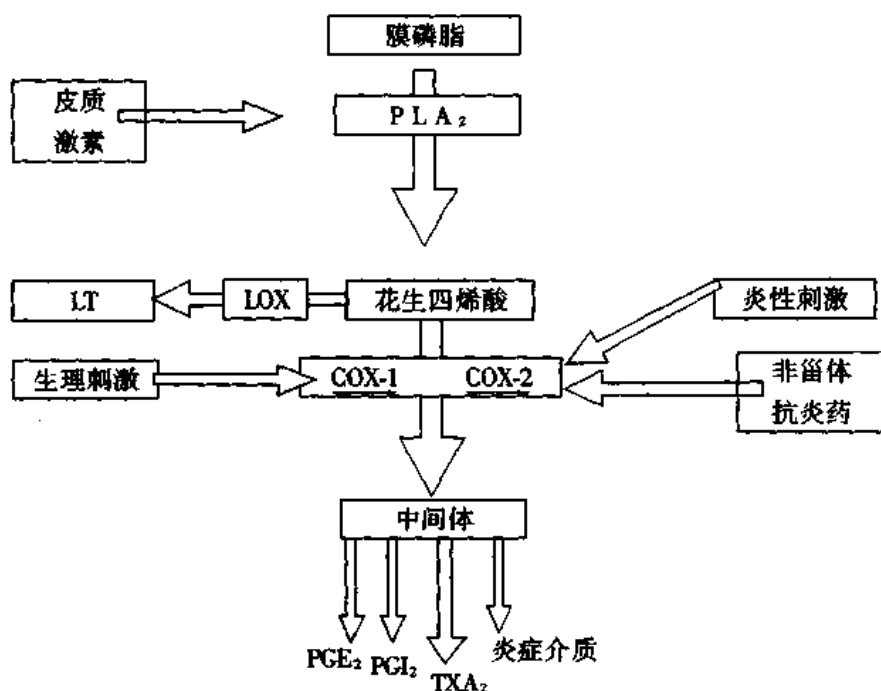


图 20-2 抗炎药作用机制示意图

表 20-1 COX-1 和 COX-2 的特性比较

	COX-1	COX-2
生成	固有的	需经诱导
功能	生理学: 保护胃肠 调节血小板聚集(TXA ₂) 调节外周血管阻力(PGI ₂) 调节肾血流量分布(PGI、PGE)	生理学:妊娠时,PG生成增加 病理学:生成蛋白酶、PG及其他致炎介质,引起炎症
抑制剂		
选择性	吲哚美辛、阿司匹林、吡罗昔康	美洛昔康、尼美舒利、萘丁美醇
非选择性	萘普生、布洛芬、双氯芬酸钠	

表 20-2 各种药物对 COX-1 和对 COX-2 的 IC₅₀(μM)及 COX-2/COX-1 比值

药物	COX-1	COX-2	COX-2/COX-1
吡罗昔康	0.0015	0.906	600
阿司匹林	1.6	277	173

续表

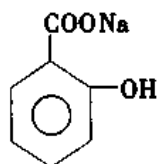
药物	COX-1	COX-2	COX-2/COX-1
吲哚美辛	0.028	1.68	60
布洛芬	4.8	72.8	15.16
美洛昔康	0.214	0.171	0.8
双氯芬酸	1.57	1.1	0.7
萘普生	9.5	5.6	0.58
尼美舒利	< 10	0.07	< 0.007

表 20-3 非甾体抗炎药的分类

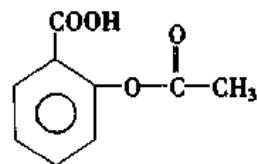
化学分类				代表药物
苯胺类				对乙酰氨基酚
吡唑酮类				保泰松
有机酸类	羧酸类	甲酸类	水杨酸类	阿司匹林
		乙酸类	吲哚乙酸类	吲哚美辛
			茛乙酸类	舒林酸
			萘乙酸类	萘丁美酮
			邻氯苯乙酸类	双氯芬酸
			苯乙酸类	芬布芬
		丙酸类	苯丙酸类	布洛芬
	萘丙酸类		萘普生	
	烯酸类	苯并噻嗪类		吡罗昔康
				美洛昔康
其他				尼美舒利

第一节 水杨酸类

水杨酸类(salicylates)药物包括阿司匹林和水杨酸钠(sodium salicylate)。水杨酸本身因刺激性大,仅作外用,有抗真菌及溶解角质的作用。本类药物中最常用的是阿司匹林。



水杨酸钠



阿司匹林

阿司匹林

阿司匹林(aspirin)又称乙酰水杨酸(acetylsalicylic acid)。

【体内过程】 口服后,小部分在胃、大部分在小肠吸收。0.5~2小时血药浓度达峰值。在吸收过程中与吸收后,迅速被胃粘膜、血浆、红细胞及肝中的酯酶水解为水杨酸。因此,阿司匹林血浆浓度低,血浆 $t_{1/2}$ 短(约15分钟)。水解后以水杨酸盐的形式迅速分布至全身组织、也可进入关节腔及脑脊液,并可通过胎盘。水杨酸与血浆蛋白结合率高,可达80%~90%。水杨酸经肝药酶代谢,大部分代谢物与甘氨酸结合,少部分与葡糖醛酸结合后,自肾排泄。

肝对水杨酸的代谢能力有限。口服小剂量阿司匹林(1g以下)时,水解生成的水杨酸量较少,其代谢按一级动力学进行,水杨酸血浆 $t_{1/2}$ 约2~3小时;但当阿司匹林剂量 $\geq 1g$ 时,水杨酸生成量增多,甘氨酸、葡糖醛酸的结合反应已达到饱和,水杨酸的代谢即从一级动力学转变为零级动力学进行,水杨酸血浆 $t_{1/2}$ 延长为15~30小时,如剂量再增大,血中游离水杨酸浓度将急剧上升,可突然出现中毒症状。

长期大量用药治疗风湿性及类风湿性关节炎时,为保证用药的有效性与安全性,剂量应渐增,并应根据患者用药后的反应及血药浓度监测;据此以确定给药剂量及间隔时间,并在治疗过程中经常调整剂量。

服用剂量较小时,尿中排泄的主要是与甘氨酸或葡糖醛酸结合物,也有小部分以水杨酸盐排出。但当剂量大时,结合反应已饱和,就有大量水杨酸盐排出,此时,尿液pH的变化对水杨酸盐排泄量的影响很大,在碱性尿时可排出85%;而在酸性尿时则仅5%。这是由于碱性尿中,水杨酸盐解离增多,再吸收减少而排出增多;尿呈酸性时则相反。故同时服用碳酸氢钠可促进其排泄,降低其血浓度。

【药理作用及临床应用】

1. 解热镇痛及抗风湿 有较强的解热、镇痛作用,常与其他解热镇痛药配成复方,用于头痛、牙痛、肌肉痛、神经痛、痛经及感冒发热等;抗炎抗风湿作用也较强,可使急性风湿热患者于24~48小时内退热,关节红、肿及剧痛缓解,血沉下降,患者主观感觉好转。由于控制急性风湿热的疗效迅速而确实,故也可用于鉴别诊断。对类风湿性关节炎也可迅速镇痛,消退关节炎症,减轻关节损伤,目前仍是首选药。用于抗风湿最好用至最大耐受剂量,一般成人每日3~5g,分4次于饭后服。

2. 影响血栓形成 血栓素(TXA_2)是强大的血小板释放ADP及聚集的诱导剂,阿司匹林能使PG合成酶(环加氧酶)活性中心的丝氨酸乙酰化失活,因而减少血小板中 TXA_2 的生成而抗血小板聚集及抗血栓形成。但在高浓度时,阿司匹林也能抑制血管壁中PG合成酶,减少了前列环素(prostacyclin, PGI_2)合成。 PGI_2 是 TXA_2 的生理对抗剂,它的合成减少可能促进血栓形成。实验证明,血小板中PG合成酶对阿司匹林的敏感性远较血管中PG合成酶为高,因而建议采用小剂量(每日口服75~100mg)用于防止血栓形成。治疗缺血性心脏病、包括稳定型,不稳定型心绞痛及进展性心肌梗死患者能降低病死率及再梗死率。此外,应用于血管成形术及旁路移植术也有效,对一过性脑缺血发作者,服用小剂量阿司匹林(30~50mg),可防止脑血栓形成。

【不良反应】 短期服用副作用少;长期大量应用则有不良反应。

1. 胃肠道反应 最为常见。口服可直接刺激胃粘膜,引起上腹不适、恶心、呕吐。血浓度高则刺激延脑催吐化学感应区(CTZ),也可致恶心及呕吐。较大剂量口服(抗风湿治疗)可引起胃溃疡及不易察觉的胃出血(无痛性出血);原有溃疡病者,症状加重。饭后服药,将药片嚼碎,同服抗酸药如碳酸钙,或服用肠溶片可减轻或避免以上反应。内源性 PG 对胃粘膜有保护作用,如将 PGE₂ 与阿司匹林同服,可减少后者引起的胃出血,其疗效与 PGE₂ 的剂量成比例,提示阿司匹林致溃疡可能与它抑制胃粘膜合成 PG 有关。胃溃疡患者禁用。

2. 凝血障碍 一般剂量阿司匹林就可抑制血小板聚集,延长出血时间。大剂量(5g/日以上)或长期服用,还能抑制凝血酶原形成,延长凝血酶原时间,维生素 K 可以预防。严重肝损害、低凝血酶原血症、维生素 K 缺乏等均应避免服用阿司匹林。手术前一周应停用。

3. 过敏反应 少数患者可出现荨麻疹、血管神经性水肿、过敏性休克。某些哮喘患者服阿司匹林或其他解热镇痛药后可诱发哮喘,称为“阿司匹林哮喘”,它不是以抗原-抗体反应为基础的过敏反应,而与它们抑制 PG 生物合成有关,因 PG 合成受阻,而由花生四烯酸生成的白三烯以及其他脂氧酶代谢产物增多,内源性支气管收缩物质居于优势,导致支气管痉挛,诱发哮喘。肾上腺素治疗“阿司匹林哮喘”无效。哮喘、鼻息肉及慢性荨麻疹患者禁用阿司匹林。

4. 水杨酸反应 阿司匹林剂量过大(5g/日)时,可出现头痛、眩晕、恶心、呕吐、耳鸣、视、听力减退,总称为水杨酸反应,是水杨酸类中毒的表现;严重者可出现过度呼吸、酸碱平衡失调,甚至精神错乱。严重中毒者应立即停药,静脉滴入碳酸氢钠溶液以碱化尿液,加速水杨酸盐自尿排泄。

5. 瑞夷(Reye)综合征 据国外报道患病毒性感染伴有发热的儿童或青年服用阿司匹林后有发生瑞夷综合征的危险,表现为严重肝功能不良合并脑病,虽少见,但可致死,宜慎用。

【药物相互作用】 本药与双香豆素合用时,因从血浆蛋白结合部位置换后者,提高游离型双香豆素血浓度,增强其抗凝作用,易致出血。本药也可置换甲磺丁脲,增强其降血糖作用,易致低血糖反应。与肾上腺皮质激素合用,也因蛋白置换而使激素抗炎作用增强,但诱发溃疡的作用也增强。本药妨碍甲氨蝶呤从肾小管分泌而增强其毒性。与吠塞米合用,因竞争肾小管分泌系统而使水杨酸排泄减少,造成蓄积中毒。

第二节 苯胺类

对乙酰氨基酚及非那西丁

对乙酰氨基酚(acetaminophen)又名扑热息痛(paracetamol),是非那西丁(phenacetin)的体内代谢产物,二者都是苯胺衍生物,具有相同的药理作用。因非那西丁毒性较大,已不单独使用。

【体内过程】 口服对乙酰氨基酚和非那西丁均易吸收,血药浓度 0.5~1 小时达高峰;约 70%~80%非那西丁在肝内迅速去乙基,成为对乙酰氨基酚;其余部分则去乙酰基,成为对氨基苯乙醚;约有 60%对乙酰氨基酚与葡糖醛酸结合;35%与硫酸结合失效后经肾排泄;有极少部分对乙酰氨基酚进一步代谢为对肝有毒性的羟化物。而对氨基苯乙醚也通过羟化,产生某种可使血红蛋白氧化为高铁血红蛋白以及引起溶血的毒性代谢物(图 20-3)。

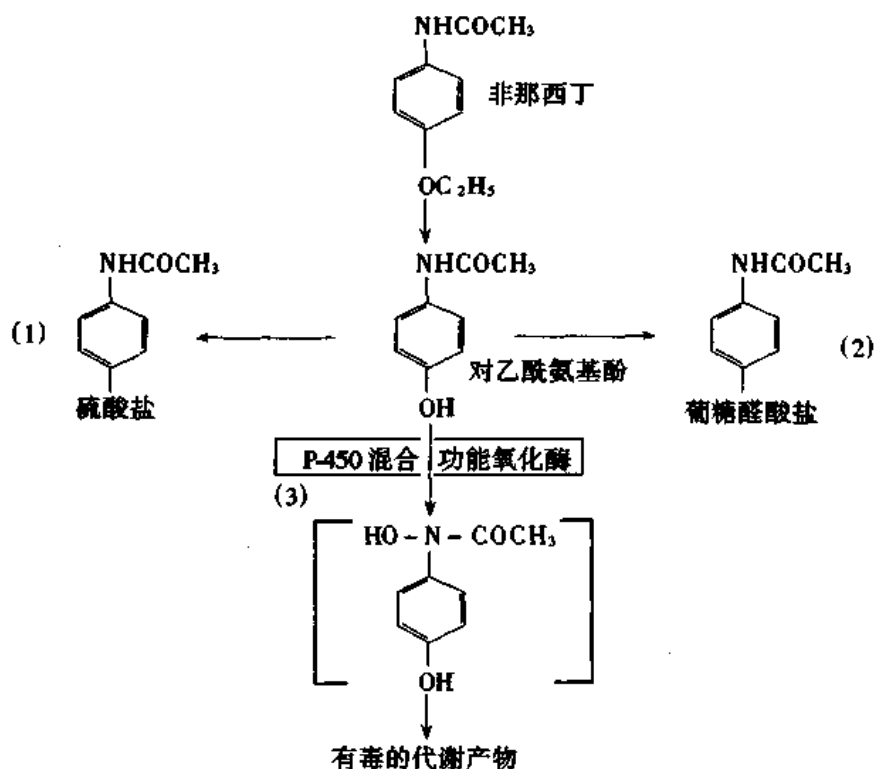
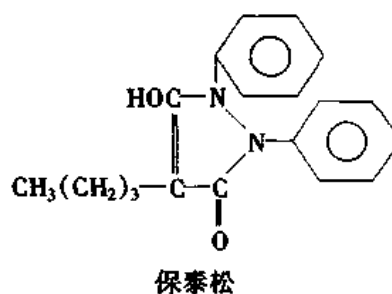


图 20-3 非那西丁及对乙酰氨基酚的体内代谢

第三节 吡唑酮类

本类药物包括保泰松(phenylbutazone;布他酮, butazolidin)及其代谢产物羟布宗(oxyphenbutazone)。

【体内过程】 口服保泰松吸收迅速完全,2 小时达峰血药浓度。吸收后 98%与血浆蛋白结合,然后再缓慢释出,故作用持久,血浆 $t_{1/2}$ 为 50~65 小时。本药主要由肝药酶代谢为羟化物及其葡糖醛酸结合物。其苯环羟化物为羟布宗,为活性代谢物。羟布宗的血浆蛋白结合率也很高,血浆 $t_{1/2}$ 长达几天,长期服用保泰松时,羟布宗可在体内蓄积,造成毒性。

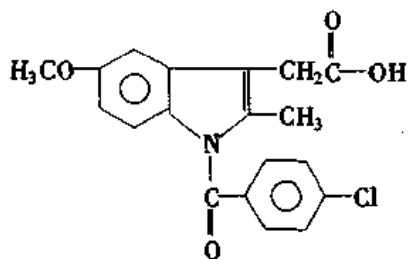


【药理作用及临床应用】 保泰松抗炎抗风湿作用强而解热镇痛作用较弱；其抗炎作用也是由于抑制 PG 生物合成所致。临床主要用于风湿性及类风湿性关节炎、强直性脊柱炎。由于不良反应较多，已少用。

第四节 其他抗炎有机酸类

吲哚美辛

吲哚美辛(indomethacin, 消炎痛)为人工合成的吲哚衍生物。



吲哚美辛

【体内过程】 口服吸收迅速而完全，3 小时血药浓度达峰值。吸收后 90% 与血浆蛋白结合。主要在肝代谢，代谢物从尿、胆汁、粪便排泄；10% ~ 20% 以原形排泄于尿中。血浆 $t_{1/2}$ 为 2 ~ 3 小时。

【药理作用及临床应用】 吲哚美辛是最强的 PG 合成酶抑制剂之一，有显著抗炎及解热作用，对炎性疼痛有明显镇痛效果。但不良反应多，故仅用于其他药物不能耐受或疗效不显著的病例。对急性风湿性及类风湿性关节炎的疗效与保泰松相似，约 2/3 患者可得到明显改善。如果连用 2 ~ 4 周仍不见效者，应改用其它药。对关节强直性脊椎炎、骨关节炎也有效；对癌性发热及其它不易控制的发热常能见效。

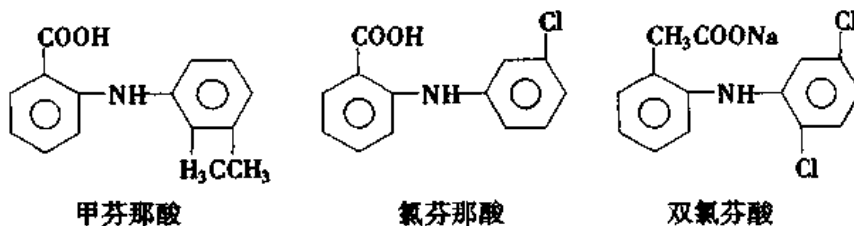
【不良反应】 30% ~ 50% 患者用治疗量吲哚美辛后发生不良反应；约 20% 患者必须停药。大多数反应与剂量过大有关。

1. 胃肠反应 有食欲减退、恶心、腹痛；上消化道溃疡，偶可穿孔、出血；腹泻(有时因溃疡引起)；还可引起急性胰腺炎。
2. 中枢神经系统 25% ~ 50% 患者有前额头痛、眩晕，偶有精神失常。
3. 造血系统 可引起粒细胞减少、血小板减少、再生障碍性贫血等。
4. 过敏反应 常见为皮疹，严重者哮喘。本药抑制 PG 合成酶作用强大。“阿司匹林哮喘”者禁用本药，因也可发生哮喘。

舒林酸

舒林酸(sulindac)的作用及应用均似吲哚美辛，但强度不及后者的一半。其特点为作用较持久，不良反应较少。

甲芬那酸、氟芬那酸和双氯芬酸



甲芬那酸

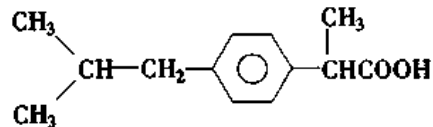
氟芬那酸

双氯芬酸

甲芬那酸(mefenamic acid)、氯芬那酸(clofenamic acid)和双氯芬酸(diclofenac)均能抑制 PG 合成酶而具有抗炎解热及镇痛作用。与其他解热、镇痛、抗炎药相比,它们并无优点。主要用于风湿性关节炎和类风湿性关节炎。甲芬那酸常见的不良反应有嗜睡、眩晕、头痛、恶心、腹泻,也可发生胃肠溃疡和出血;偶有溶血性贫血和骨髓抑制、暂时性肝、肾功能异常。连续用药一般不应超过 1 周。肝、肾功能损害者及孕妇慎用。氯芬那酸不良反应较少;常见头晕及头痛。双氯芬酸的抗炎作用为芬酸类中最强者,副作用更小,但偶可使肝功能异常、白细胞减少。

布洛芬

布洛芬(ibuprofen)具有较好的抗炎解热及镇痛作用。口服吸收迅速,1~2 小时血浆浓度达峰值。 $t_{1/2}$ 约 2 小时。血浆蛋白结合率为 99%,可缓慢地进入滑腔膜,并在此保持高浓度。99%以代谢物自

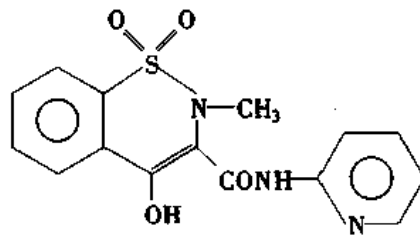


布洛芬

尿排出。主要用于治疗风湿性关节炎和类风湿性关节炎。其胃肠道反应较轻,易于耐受。但长期服用时仍应注意。偶见视力模糊及中毒性弱视,出现时应立即停药。

萘普生(naproxen)及酮洛芬(ketoprofen)与布洛芬为同类药物,其作用及用途均相似,但两者的 $t_{1/2}$ 分别为 12~15 小时和 2 小时。

吡罗昔康和美洛昔康



吡罗昔康

吡罗昔康(piroxicam)和美洛昔康(meloxicam)为同类药。吡罗昔康口服吸收完全,2~4 小时后血药浓度达峰值。其抑制 PG 生成酶的效力与吲哚美辛相等。对风湿性及类风湿性关节炎的疗效与阿司匹林、吲哚美辛和萘普生相同而不良反应较少,患者耐受良好。其主要优点是血浆 $t_{1/2}$ 长(36~45 小时),用药剂量小,每日服 1 次(20mg)。美洛昔康(meloxicam)对 COX-2 具有选择性的抑制作用,因而其抗炎作用强而副作用较小。其血浆蛋白结合率为 99%。 $t_{1/2}$ 约 20 小时。其适应证与吡罗昔康同。剂量过大或长期服用也可致消化道出血、溃疡,应予注意。

尼美舒利

尼美舒利(nimesulide)是一新型非甾体抗炎药,具有较高的选择抑制 COX-2 的作用,因而其抗炎作用强而副作用较小。口服后吸收迅速、完全。其血浆蛋白结合率为 99%。 $t_{1/2}$ 约 2~3 小时。常用于类风湿性关节炎和骨关节炎,呼吸道、耳鼻喉、软组织

和口腔的炎症。偶有消化系统的不良反应,轻微而短暂。

第五节 解热镇痛药的复方配伍

一些解热镇痛药常相互配伍,或配伍巴比妥类、咖啡因或抗组胺药(如氯苯那敏)以期提高疗效和不良反应,特别是各种用于感冒的复方制剂多含本类药物。但据一些对照观察,复方并不优于单用,而且复方中大多含有对乙酰氨基酚等(但仅从其商品名不易了解所含成分),在连续服用不同商品名但含有同样成分时,就有中毒的可能,尤其是小儿,须慎用解热镇痛药的复方制剂。

【附】抗痛风药

痛风是体内嘌呤代谢紊乱所引起的疾病,表现为高尿酸血症,尿酸盐在关节、肾及结缔组织中析出结晶,急性发作时尿酸盐微结晶沉积于关节而引起局部粒细胞浸润及炎症反应;如未及时治疗则可发展为慢性痛风性关节炎或肾病变。急性痛风的治疗在于迅速缓解急性关节炎、纠正高尿酸血症等,可用秋水仙碱;慢性痛风的治疗旨在降低血中尿酸浓度,药物有别嘌醇和丙磺舒等。

秋水仙碱

秋水仙碱(colchicine)对急性痛风性关节炎有选择性消炎作用,用药后数小时关节红、肿、热、痛即行消退,对一般性疼痛及其他类型关节炎无效。它对血中尿酸浓度及尿酸的排泄没有影响,其作用是抑制急性发作时的粒细胞浸润。本药不良反应较多。常见消化道反应。中毒时出现水样腹泻及血便,脱水,休克;对肾及骨髓也有损害作用。

别嘌醇

别嘌醇(allopurinol,别嘌呤醇)为次黄嘌呤的异构体。次黄嘌呤及黄嘌呤可被黄嘌呤氧化酶催化而生成尿酸。别嘌呤也可被黄嘌呤氧化酶催化生成别黄嘌呤,但别嘌呤和别黄嘌呤均可抑制黄嘌呤氧化酶,因此尿酸的生成减少。多用于慢性痛风。其不良反应较少,偶见皮疹、胃肠反应、氨基转移酶升高和白细胞减少等。

丙磺舒

丙磺舒(probenecid)口服吸收完全,血浆蛋白结合率85%~95%;大部分通过肾近曲小管主动分泌而排泄,因脂溶性大,易被再吸收,故排泄较慢。本药竞争性抑制肾小管对有机酸的转运,抑制肾小管对尿酸的再吸收,增加尿酸排泄,可用于治疗慢性痛风。因无镇痛及消炎作用,故不适用于急性痛风。

苯溴马隆

苯溴马隆(benzbromarone)作用似丙磺舒,减少肾小管对尿酸的再吸收而促其排

泄。用量为 20 ~ 100mg,宜从 20mg/日开始,逐渐递增。不良反应有头痛、恶心、腹泻。

制剂及用法

阿司匹林(aspirin) 解热镇痛,0.3 ~ 0.6g/次,3次/日,饭后服。抗风湿:3 ~ 5g/日,分4次服,症状控制后逐渐减量。

水杨酸钠(sodium salicylate) 抗风湿:4 ~ 8g/日,分4 ~ 6次服,症状控制后逐渐减量。

对乙酰氨基酚(paracetamol) 0.5g/次,3次/日。

保泰松(phenylbutazone) 0.1 ~ 0.2g/次,3次/日;症状改善后改为1次/日。

羟布宗(oxyphenbutazone) 0.1g/次,3次/日。餐中服,一周后递减,0.1 ~ 0.2g/日。

吲哚美辛(indomethacin) 25mg/次,2 ~ 3次/日。餐中服,以后每周可递增25mg,至每日总量为100 ~ 150mg。

舒林酸(sulindac) 150 ~ 200mg/次,2次/日。每日最大剂量400mg。

甲芬那酸(mefenamic acid) 首次0.5g,以后0.25g/次。用药不宜超过一周。

氯芬那酸(clofenamic acid) 0.2g/次,3次/日。

双氯芬酸(diclofenac) 口服,25mg/次,3次/日。深臀部肌注,75mg/次,1次/日。

布洛芬(ibuprofen) 0.2 ~ 0.4g/次,3次/日,餐中服。

酮布芬(ketoprofen) 50mg/次,3 ~ 4次/日。

萘普生(naproxen) 0.25g/次,2次/日。

吡洛昔康(piroxicam) 20mg/日,分1 ~ 2次服。

美洛昔康(meloxicam) 7.5mg/次,1 ~ 2次/日。

尼美舒利(nimesulide) 100mg/次,2次/日。

秋水仙碱(colchicine) 0.5mg/次,1 ~ 2小时1次,一日总量不超过4mg。

丙磺舒(probenecid) 治疗痛风,开始0.25g/次,2次/日,一周后增至0.5g/次。

别嘌醇(allopurinol) 第1周0.1g/日,第2周,0.2g/日,第3周以后0.3g/日,分2 ~ 3次服。

(金有豫)

第二十一章 钙拮抗药

“钙拮抗药”(calcium channel blocker)是指能选择性地阻滞 Ca^{2+} 经细胞膜上电压依赖性钙通道进入胞内、减少胞内 Ca^{2+} 浓度,从而影响细胞功能的药物,又称钙通道阻滞药。这一名称首先由 A. Fleckenstein 提出,他发现维拉帕米在降低心肌收缩力时较少影响动作电位构象,即兴奋-收缩脱耦联,这与无钙情况相似而得名。

第一节 钙离子和钙通道

一、钙离子的生理意义

钙是体内重要的阳离子之一,它以游离钙的形式存在于血浆及细胞内,钙所中介的兴奋-收缩耦联过程决定于胞内少量的游离钙。钙具有多种生理功能,是细胞整合、血液凝固、心脏搏动、磷脂酶、蛋白酶激活所必需,还参与许多生理及生化反应,如神经细胞的兴奋性、神经递质的释放、肌肉收缩、腺体分泌、细胞运动等。

二、钙通道的类型

钙通道是细胞膜上的蛋白质小孔,易通透 Ca^{2+} 、 Ba^{2+} ,而对其他离子则通透性甚低。当膜电位接近 -40 mV 时,钙通道开放。根据激活方式的不同分为二类钙通道:受体调控的钙通道(receptor operated calcium channel, ROC)及电压依赖的钙通道(voltage dependent calcium channel, VDC),后者根据其电导值及动力学特性的不同又分若干亚型,如 L-、T-、N-、P-、Q-、R-型等。在心血管系统以 L-及 T-型钙通道为主。临床常用的钙拮抗药主要是作用于 VDC 的 L 型。

L-型钙通道(long-lasting),其开放时间较长,是细胞兴奋时外钙内流的主要途径,它广泛存在于心肌、血管平滑肌等组织,其特点是电导较大(25 pS),激活电位的阈值较高(较正, -10 mV),失活电位为 $-60\sim -10\text{ mV}$ 。

T-型钙通道(transient),其开放时间较短,电导值较小(9 pS),激活电位较低(较负, -70 mV),失活电位为 $-100\sim -60\text{ mV}$,主要分布在动脉血管壁、心脏传导系统(尤其是窦房结)等部位。

三、钙通道的分子结构

以 L-型钙通道为例,它由 α_1 、 α_2 、 β 、 γ 、 δ 五个亚单位组成,其中 α_1 亚单位为功能亚单位,它能单独发挥钙通道的作用。 α_1 亚单位上有四个重复的结构域(domain),每域含 6

个跨膜片段,分别称 S1、S2、S3、S4、S5、S6,都是疏水性的,S4 含 5~6 个带正电荷的精氨酸,对膜电位的变化极为敏感,是钙通道的电压敏感区。S5~S6 之间有一较长的小袢陷入膜内形成小孔供 Ca^{2+} 通透,其邻近部位常是钙拮抗药的结合位点。二氢吡啶类药物作用于细胞外侧,其结合位点主要在Ⅲ域 S6 及其胞外侧,也结合于Ⅳ域 S6 及其胞外侧;苯烷胺类(PAA)药物作用于细胞内侧,其结合位点在Ⅳ域 S6 及其胞内侧。这些钙拮抗药与钙通道结合后,引起钙通道蛋白质构象变化,从而阻滞 Ca^{2+} 内流(图 21-1)。

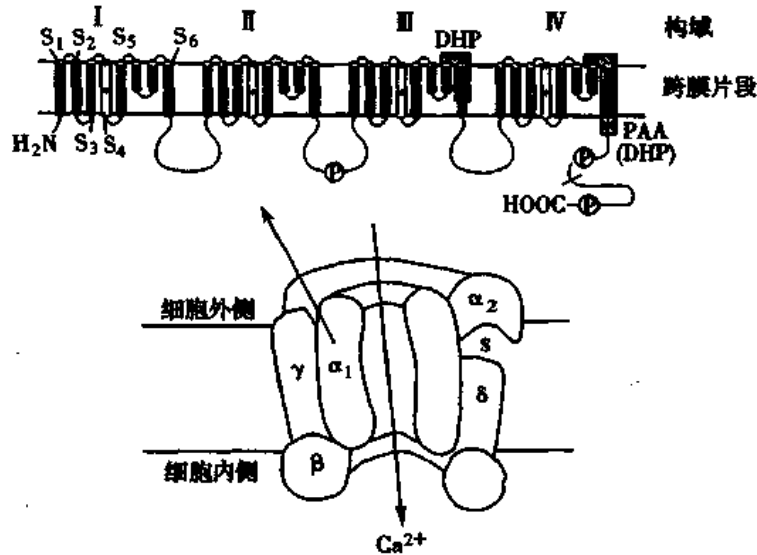


图 21-1 钙通道各亚单位示意图及钙通道 α -亚单位的分子结构

注: DHP 双氢吡啶类药物结合位点

PAA 苯烷胺类药物结合位点

四、钙拮抗药的分类

根据药物对钙通道的选择性分为二类。

(一) 选择性钙拮抗药

1. 苯烷胺类(phenylalkylamines) 维拉帕米,加洛帕米,噻帕米等。
2. 二氢吡啶类(dihydropyridines, DHP) 硝苯地平,氨氯地平,尼莫地平等。
3. 苯硫草类(benzothiazepines) 地尔硫草等。

(二) 非选择性钙拮抗药

4. 二苯哌嗪类(biphenylpiperazines) 桂利嗪、氟桂利嗪等。
5. 普尼拉明类 普尼拉明等。
6. 其它类 哌克昔林等。

第二节 钙拮抗药的作用与临床应用

一、药理作用

(一) 对心肌的作用

1. 负性肌力作用 钙拮抗药在不影响动作电位兴奋除极的情况下,可明显降低心肌收缩性,即为其兴奋-收缩脱耦联作用。收缩性的减弱可使心肌耗氧量相应减少;又由于血管扩张,心脏后负荷降低,耗氧量可进一步减少。硝苯地平明显扩张血管,其反射性兴奋交感神经的作用可能超过其负性肌力作用而表现为轻微的正性肌力作用。

2. 负性频率和负性传导作用 钙拮抗药降低窦房结及房室结等慢反应细胞的0相上升速率(V_{max})、动作电位振幅(APA)和4相缓慢除极,因而可降低窦房结的自律性,减慢心率,同时减慢房室结的传导速度,延长有效不应期,从而消除折返激动,故用于治疗阵发性室上性心动过速。钙拮抗药减慢心率的作用在整体动物中常被反射性交感神经兴奋的作用部分抵消,故其治疗窦性心动过速的疗效欠佳,其中硝苯地平更差。

3. 对缺血心肌的保护作用 心肌缺血时,其能量代谢发生障碍,使心肌细胞各项功能减退。又由于钠泵、钙泵抑制及钙的被动转运加强,而使细胞内钙蓄积,进而形成钙超负荷,最终引起细胞凋亡及坏死。维拉帕米、地尔硫草、氨氯地平可减少细胞内钙量,避免细胞凋亡而保护心肌。它们还有剂量依赖性地抗氧化作用,其强度依次为氨氯地平 > 维拉帕米 > 地尔硫草,此与它们直接对脂质双层细胞膜的亲和力及调节膜热力学特性的能力有关,这种特性对缺血心肌可发挥有益的保护作用。

(二)对血管的作用 血管平滑肌细胞内的钙主要来自胞外钙经钙通道的内流,细胞内钙量增多时,钙与钙调蛋白形成复合物,通过复合物激活肌球蛋白轻链激酶(MLCK),后者催化肌球蛋白轻链磷酸化,继而促发肌动、肌球蛋白相互作用而引起收缩。钙拮抗药通过阻钙内流而明显舒张动脉,降低血压;对冠状血管较为敏感,能舒张大的输送血管和小的阻力血管,解除冠脉痉挛、增加冠脉流量和侧支循环,使缺血区血流再分布,可治疗各型心绞痛;也能扩张脑血管,增加脑血流量而治疗脑血管疾病,其中以尼莫地平、氟桂嗪的作用最强。钙拮抗药也扩张外周血管,可用于治疗外周血管痉挛性疾病如雷诺病等。

选择性钙拮抗药对心血管作用的比较见表 21-1。

表 21-1 三种钙拮抗药对心血管作用的比较

	硝苯地平	维拉帕米	地尔硫草
冠脉张力	---	--	--
冠脉流量	+++	++	++
扩张外周血管	+++	+	++
心率	0, ++	-	-
心收缩力	0, +	0, -	0, -
房室结传导	0	-	-
房室结 ERP	0	-	-

注: + 增加, - 减少, 0 无影响

(三)对其他平滑肌的作用 钙拮抗药可明显松弛支气管,较大剂量也能松弛胃肠、子宫、输尿管等平滑肌。对支气管还能减少组胺释放和 LTD₄ 的合成,减少支气管粘液的分泌,故防治哮喘有效。

(四)改善组织血流的作用

1. 抑制血小板聚集 钙拮抗药可影响血小板第一时相的可逆性聚集和第二时相的不可逆性聚集而抑制血小板的聚集。

2. 增加红细胞的变形能力,降低血液粘滞度 正常时红细胞有良好的变形能力,能缩短其直径而顺利通过毛细血管,保持正常血液粘滞度。当红细胞内钙含量增多时,其变形能力降低,血液粘滞度增高易引起组织血流障碍。钙拮抗药降低红细胞的钙含量,改善血液流变学,降低循环阻力,并能改善组织血液供应,长期应用可阻止冠脉损伤的发展。

(五)其他作用

1. 抗动脉粥样硬化作用 在多种动物实验和临床研究中业已证明钙拮抗药如氨氯地平等有抗动脉粥样硬化作用,并延缓其发展,其抗动脉粥样硬化的机制包括①通过阻滞 L-型钙通道降低胞内钙浓度、减少细胞内 Ca^{2+} 超负荷。②与抗钙无关的作用,如图 21-2 所示,在培养的人血管平滑肌细胞(VSMC)及成纤维细胞中,钙拮抗药氨氯地平不仅能抑制刺激物(stimulus)所引起 *c-fos* 的表达及血管平滑肌细胞的迁移和增殖,而且能抑制 HMG-CoA 还原酶基因的表达,增强生长因子依赖性低密度脂蛋白(LDL)受体基因的转录及 LDL 受体的表达及增加细胞因子 IL-6 的产生与分泌,从而使胆固醇降低;同时还能抑制胞外基质[(extracellular matrix, ECM), 如纤连蛋白(fibronectin)、层粘蛋白(laminin)、胶原等]基因的表达与 ECM 合成,因而可发挥抗动脉粥样硬化作用。

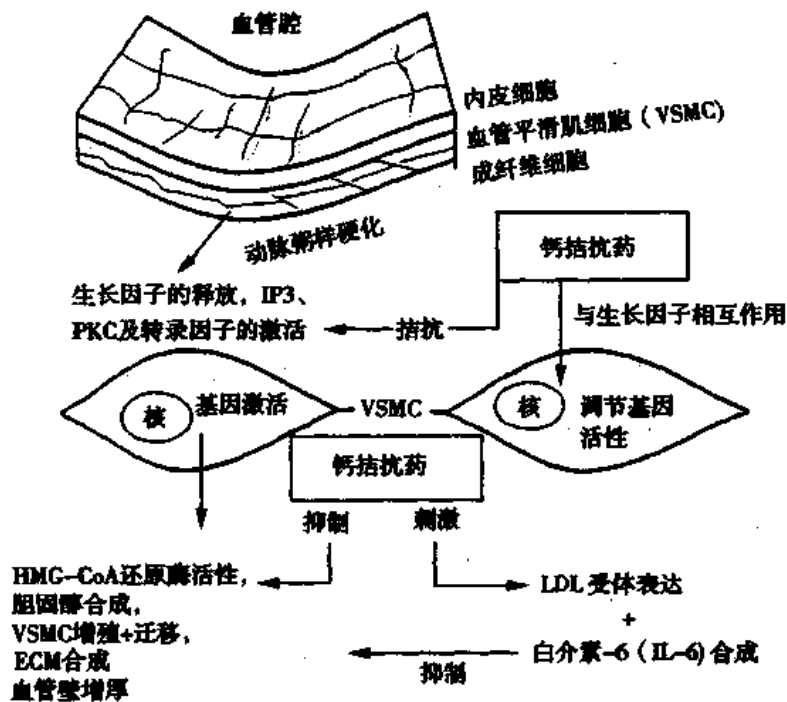


图 21-2 钙拮抗药的抗动脉粥样硬化作用(人血管平滑肌细胞)

注:钙拮抗药下调细胞增殖,可能通过激活 IL-6,它们通过上调 LDL 受体的表达及下调 HMG-CoA 还原酶的表达调节胆固醇的代谢。降低胆固醇合成的作用可被 IL-6 增强,后者中介脂质代谢的下调,

IP_3 —三磷酸肌醇; PKC—蛋白激酶 C; LDL—低密度脂蛋白

2. 抑制内分泌腺的作用 较大剂量的钙拮抗药能抑制多种内分泌功能,如抑制垂体后叶分泌催产素、加压素;抑制垂体前叶分泌促肾上腺皮质激素、促性腺激素、促甲状腺激素;抑制胰岛素及醛固酮的分泌。还能抑制交感神经末梢释放去甲肾上腺素,具有微弱的非特异性抗交感作用。

二、对钙通道的作用方式

钙拮抗药虽然化学结构各异,但基本作用相似,现分述如下:

(一)作用于钙通道的状态 钙通道呈三种状态,电压依赖性钙通道的开放与关闭受电压的调控,在不同电压的影响下,通道发生构象变化而表现出不同的功能状态。一般设想通道有双重门控系统,即激活门(A)与失活门(I),并有三种功能状态即静息态、开放态和失活态。静息态时通道关闭,即通道的激活门关闭而失活门打开, Ca^{2+} 不能通过通道。当细胞兴奋除极时(动作电位0相)通道由静息态转为开放态, Ca^{2+} 内流,在0相末期又由开放态转为失活态,此时激活门开放而失活门由开放缓慢趋于关闭,复极基本完成时由失活态进入静息态,又具备了再次被激活的能力。维拉帕米作用于开放态,地尔硫草作用于失活态,而硝苯地平则主要作用于静息态,见图21-3。

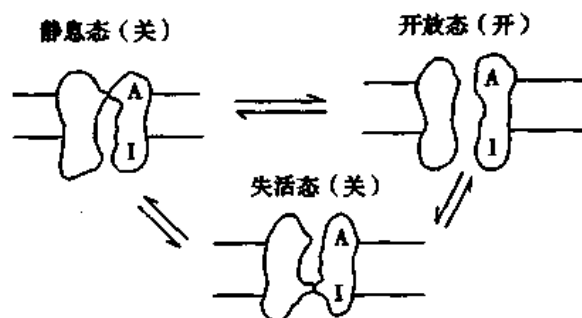


图 21-3 通道三种功能状态

A 激活门 I 失活门

(二)频率依赖性 频率的影响(使用依赖性) 通道开放的频率与药物的阻滞作用呈正相关。即通道开放的频率越频繁,药物的阻滞作用越强。但不同钙拮抗药的频率依赖性在程度或性质上有所不同,维拉帕米及地尔硫草有明显的频率依赖性,而硝苯地平则无。

(三)受体间的相互影响 三类钙拮抗药的受体(即它们在钙通道 α_1 亚单位结构域中的结合位点)在钙通道中相互作用而影响各自对钙拮抗药的亲和力,如二氢吡啶受体或地尔硫草受体被药物占领后,它们均会提高对方受体对药物的亲和力;而维拉帕米受体被占领后,就会减弱另二类受体对药物的亲和力。反之,另二类受体被占领后,也会减弱维拉帕米受体对药物的亲和力。

三、体内过程

硝苯地平、地尔硫草、维拉帕米三者的体内过程比较相似,口服后,它们在胃肠道的吸收快而完全,且首关消除明显,生物利用度较低,血浆蛋白结合率均高,常规片剂的作

用维持时间为3~5小时,主要在肝被CYP 3A4代谢,硝苯地平的代谢产物没有药理活性,也不在体内蓄积。血药浓度达20~300ng/ml时产生临床效应。老人首关消除少, $t_{1/2}$ 延长,故用量应适当减少。而地尔硫草在肝的主要代谢产物—脱乙酰基和单甲基地尔硫草仍具有活性,作用强度约为原药的25%~50%。维拉帕米的活性代谢产物为N-去甲基维拉帕米(norverapamil),作用强度约为母体药的20%。维拉帕米是肝CYP 3A4的强抑制剂,老人及严重肝病者药物的排泄减慢,用量应酌减。

四、不良反应

三药均可引起外周水肿,但并非水、钠潴留所致,而是反映毛细血管血流的不平衡。此反应依次为硝苯地平>维拉帕米>地尔硫草。硝苯地平不良反应的发生率为17%,包括头痛、面红、心悸、踝部水肿、眩晕、乏力等,多数为其强而快速的扩血管作用引起的反射性交感神经兴奋所致。硝苯地平可致钠潴留,合用利尿药可防止。低血压患者慎用,肝硬化病人用药时需严密观察,孕妇禁用。维拉帕米不良反应按发生的频率依次为便秘、眩晕、头痛、外周水肿和心动过缓。地尔硫草对外周和心脏的作用居硝苯地平 and 维拉帕米之间,不良反应的发生率为三者中最低,主要表现为头痛、水肿、眩晕及胃肠不适。

五、禁忌证

维拉帕米、地尔硫草二者能明显抑制心肌收缩力和房室传导,故严重心衰、病窦综合征、II-III度房室传导阻滞、窦性心动过缓者禁用。低血压者忌用硝苯地平。

六、临床应用

(一)心血管系统疾病

1. 高血压 钙拮抗药,如硝苯地平(nif)、地尔硫草(dil)、维拉帕米(ver),均能有效地降低血压,可用于轻、中、重度高血压及高血压危象的治疗,尤其适用于高血压合并冠心病、心肌缺血、外周血管病、哮喘及慢性阻塞性肺疾患者。对严重高血压可合用血管紧张素转化酶抑制药。

2. 心绞痛 钙拮抗药对各型心绞痛均有不同程度的疗效。

(1)稳定型心绞痛:三个药均可增加患者的运动耐量,减少心绞痛的发作次数及硝酸甘油的用量,改善缺血性心电图变化及减轻疼痛。

(2)不稳定型心绞痛:dil及ver疗效较好。nif不宜单用,因可加重心肌缺血,宜与普萘洛尔合用。

(3)变异型心绞痛:由冠状动脉痉挛所引起。钙拮抗药直接缓解冠脉痉挛,同时改善血液流变学,降低心肌氧耗,是治疗的首选药,它们还可阻止冠脉损伤的发展。此外,硝苯地平和普萘洛尔合用可使运动耐量进一步增加。

3. 心律失常 钙拮抗药ver、dil治疗阵发性室上性心动过速及后除极、触发活动所致的心律失常有良好效果;还可治疗房颤和房扑,有效地拮抗洋地黄所致的心律失常,或由于冠状动脉痉挛所致的室性心动过速和室颤。nif具有反射性加速心率的作用,因

此不用于治疗心律失常。

4. 肥厚性心肌病 ver 及氨氯地平除抗钙作用外,还可减少内源性生长因子的释放,改善舒张功能,预防或改善器官损伤,逆转左室肥厚,明显减轻左室重量。

5. 慢性心功能不全 20 世纪 70 年代开始用扩张血管药治疗慢性心功能不全,确能产生有利的血流动力学效应,然而临床试验结果并不支持在心衰病人使用短效钙通道阻滞药。如用硝苯地平治疗慢性心功能不全(CHF)时不仅无改善作用,反而有害。文献报道,用长效钙拮抗药氨氯地平治疗 CHF 已取得较好的效果。

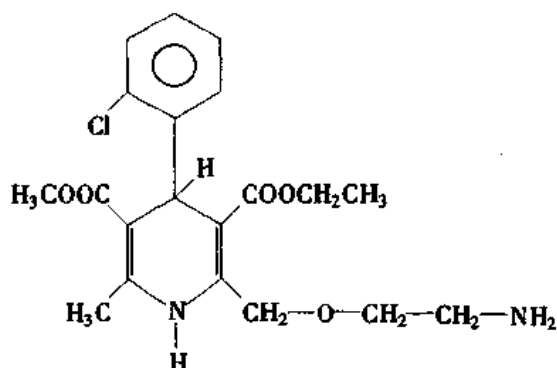
(二)脑血管疾病 尼莫地平、氟桂嗪等可预防和治疗蛛网膜下腔出血所致的脑血管痉挛,减少神经后遗症及病死率,治疗短暂性脑缺血、脑栓塞及脑血管痉挛等。

2. 高血压 轻、中、重度高血压和高血压危象。
3. 伴有哮喘而又不能使用 β -受体阻断药的高血压和心绞痛者。
4. 外周血管痉挛性疾病 如雷诺病。

硝苯地平的控制剂或缓释(control-release or sustained-release preparation),起效缓慢,血药浓度波动小,可避免短效制剂所致的反射性交感神经兴奋,不良反应的发生率明显降低;作用时间延长,用药次数少,病人易于接受。

氨氯地平

【药理作用及临床应用】 为第二代 DHP 类药物,作用与硝苯地平相似,其主要特点如下:



1. 起效慢,可减轻由扩管所致的反射性心率加快、头痛、面红等症状。

2. 口服吸收良好,生物利用度高,不受食物影响。 $t_{1/2}$ 约为 36 小时,作用维持久,每天只需用药 1 次。

3. 血药浓度的峰谷波动小,病人能较好耐受,既能在 24 小时内较好控制血压,又可减少在此期间因血压波动所致器官损伤。

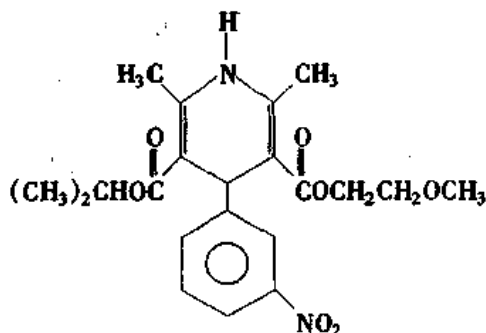
4. 促进缓激肽中介的 NO 的产生,明显增加 CHF 者冠脉微血管中的 NO 含量,后者通过缓激肽受体依赖性机制(B_2 -kinin-R/NO)调节心肌氧耗量,这也是其重要的治疗作用机制。

5. 防止或逆转心肌肥厚,还有抗肿瘤坏死因子(TNF- α)及白介素(IL)等作用。可用于治疗高血压、各型心绞痛和 CHF。不良反应与硝苯地平相似,但发生率较低。

其左旋品制剂,左旋氨氯地平(levamlodipine),作用与氨氯地平相同,但用量较后者少 1/2。

尼莫地平

【药理作用及临床应用】 尼莫地平(nimodipine)为一强效脑血管扩张药。其脂溶性高,可迅速通过血脑屏障,脑脊液中的药物浓度约为血浆的 10%。其在降压作用不明显时就表现出对脑血管的舒张作用,并对脑细胞有保护作用。其治疗量能逆转脑血管痉挛,增加脑血流量,改善脑循环。用于脑血管疾病,如蛛网膜下腔出血,缺血性脑卒中,脑血管灌注不足,脑血管痉挛,痴呆、偏头痛等。



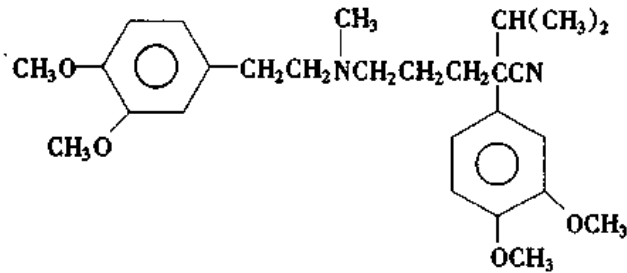
尼群地平(nitrendipine)和非洛地平(felodipine)二者均为 DHP 类药物,作用与硝苯地平相同。尼群地平的作用较慢,但较长,反射性心率加快作用较弱,适用于各型高血压。非洛地平对血管的选择性作用较强;对血糖、血脂无影响;可用于心绞痛和高血压。

二、减慢心率的钙拮抗药

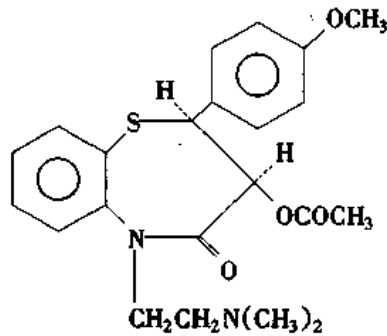
维拉帕米及地尔硫草

【药理作用】 维拉帕米(verapamil)和地尔硫草(diltiazem)的作用相似。

1. 心脏 在离体实验能降低窦房结起搏细胞的自律性,减慢窦性频率,但在整体



维拉帕米



地尔硫草

实验中,此作用被反射性交感神经兴奋所部分抵消。对心肌具有负性肌力及负性传导作用。其减慢房室传导作用是其治疗阵发性室上性心动过速的依据。

2. 维持或增加冠脉血流 扩张大的冠脉和侧支循环,增加冠脉血流量。

3. 扩张血管降低血压 对外周血管有明显的扩张作用,使外周阻力、平均动脉压下降,心脏氧耗量降低,此对冠心病病人也有利。

4. 维拉帕米可明显抑制非血管平滑肌的收缩活动,如抑制胃肠平滑肌而引起便秘。

【临床应用】 治疗室上性心律失常、心绞痛、高血压、肥厚性心肌病等。在肾移植病人维拉帕米可减轻排斥反应、防止环孢素的毒性,改善肾功能。

三、其他钙拮抗药

桂利嗪(cinnarizine)和氟桂利嗪(flunarizine)主要用于治疗脑血管功能障碍,如血管性痴呆及脑供血障碍,能改善记忆、增加智力,也用于治疗偏头痛或各种眩晕。不良

反应较少, 偶见嗜睡、皮疹。

哌克昔林(perhexiline)主要用于治疗稳定性心绞痛, 不良反应为眩晕、无力, 偶见周围神经炎。

普尼拉明(prenylamine)用于治疗心绞痛、室性早搏、室性心动过速等。

制剂及用法

硝苯地平(nifedipine) 口服 ①控释片, 开始 20mg/日或 30mg/日, 以后可根据情况逐步增加剂量至 90mg/日。②缓释片, 每 12 小时 1 次, 每次 20mg。③常规制剂(包括片剂、胶丸剂、胶囊剂等), 5~10mg, 3 次/日。可舌下含服。

地尔硫革(diltiazem) 心绞痛, 普通片开始 30mg, 3~4 次/日, 按需要可增至 360mg/日; 缓释剂, 用量为 180~360mg/日。高血压, 用量为 120~360mg/日。房颤、房扑和阵发性室上性心动过速, 静脉注射第 1 次为 0.25mg/kg, 如需要, 15 分钟后, 再给 0.35mg/kg; 尚需继续给药者, 用量因人而异, 视心率而定。

维拉帕米(verapamil) ①室上性心律失常(包括房颤、房扑、阵发性室上性心动过速), 推荐使用静脉注射 10mg; 症状控制后可改用口服维持。②高血压: 口服, 40~120mg, 3~4 次/日, 达满意降压效果后, 再仔细调节维持量。③心绞痛: 用量与治疗高血压时相同。缓释片 120~240mg/日。

氨氯地平(amlodipine) 口服: 5mg 开始, 必要时, 可增至 10mg/日。

尼莫地平(nimodipine) 蛛网膜下腔出血: 应于出血后 4 天内开始用药。口服, 每 4 小时 60mg, 持续 21 天。脑缺血等: 口服 20~40mg, 2~3 次/日。

尼群地平(nitrendipine) 口服, 10~20mg/次, 2 次/日。

非洛地平(felodipine) 缓释片 1 次/日。开始时每日 2.5~5mg, 2 周后调整剂量, 最大每日量 20mg。

(姚伟星)

第二十二章 抗心律失常药

心律失常是心动频率和节律的异常。它可分为两类,即缓慢型和快速型。前者常用阿托品及异丙肾上腺素治疗。后者比较复杂,它包括房性早搏、房性心动过速、心房纤颤、心房扑动、阵发性室上性心动过速、室性早搏、室性心动过速及心室颤动等。本章讨论的是治疗快速型心律失常的药物。

第一节 心律失常的电生理学基础

一、正常心肌电生理

(一) 心肌细胞膜电位 正常心肌在静息时,膜内负于膜外约为 -90mV ,处于极化状态。此时钠通道处于关闭状态, Na^+ 不能进入胞内;而钾通道(I_{K1})在静息时是开放的。心肌细胞兴奋时,发生除极与复极而形成动作电位(action potential, AP)。在膜电位变化过程中,离子通道经历关闭,开放和失活(即 $C \rightarrow O \rightarrow I$)三种状态的转变。AP分为5个时相,0相为快速除极,是钠离子内流所致,钠通道的活性以 V_{\max} 表示。钠通道一旦被激活,在复极过程中再次获得被激活的能力,取决于药物与通道的结合与解离常数。药物与通道结合使通道失活,解离后使通道复活。药物与通道从结合到解离的时间称 τ 。IC类 τ 最长,IB类 τ 最短。1相为快速复极初期,由钾(I_{TO1} , I_{TO2})短暂外流所致。2相平台期为缓慢复极,由钙及少量钠内流与钾外流所致。3相为快速复极末期,由钾外流(I_{Kr} , I_{Ks} , I_{Kur} , I_{K1})所致(图 22-1)。0相至3相的时程称动作电位时程(action potential duration, APD)。4相为静息期,非自律细胞的膜电位维持在静息水平,其4相的 I_f 是一种钠内流的去极化电流。在自律性细胞则为自发性舒张期除极(图 22-2)。

(二) 快反应和慢反应电活动 心工作肌和传导系统细胞的膜电位大(负值较大),除极速率快,传导速度也快,呈快反应电活动,其除极由钠内流所促成。窦房结,房室结细胞的膜电位小(负值较小),除极慢,传导也慢,呈慢反应电活动,除极由 Ca^{2+} 内流所促成。心肌缺血、缺氧时膜电位减小(少负),可使快反应细胞表现出慢反应电活动(图 22-2)。

(三) 膜反应性和传导速度 膜反应性是指膜电位水平与其所激发的0相最大上升速率(V_{\max})之间的关系。一般膜电位高,0相上升速率快,动作电位振幅大,传导速度快。反之,则传导减慢。可见膜反应性是决定传导速度的重要因素。药物也可增高或降低膜反应性,进而影响传导速度(图 22-3)。

(四) 有效不应期 复极过程中当膜电位恢复到 $-60 \sim -50\text{mV}$ 时,细胞才对刺激产生可扩布的动作电位。从除极开始到这以前的一段时间即为有效不应期(effective

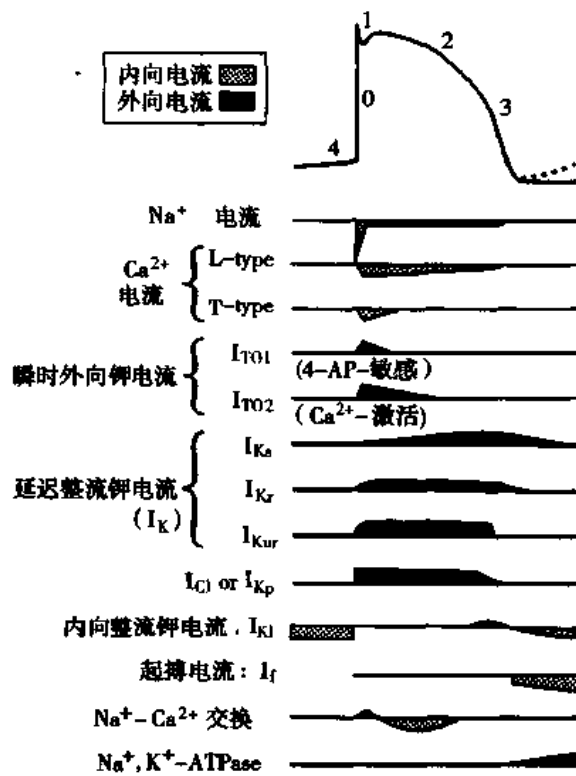


图 22-1 心室传导系统浦肯野纤维动作电位时相与离子电流的关系

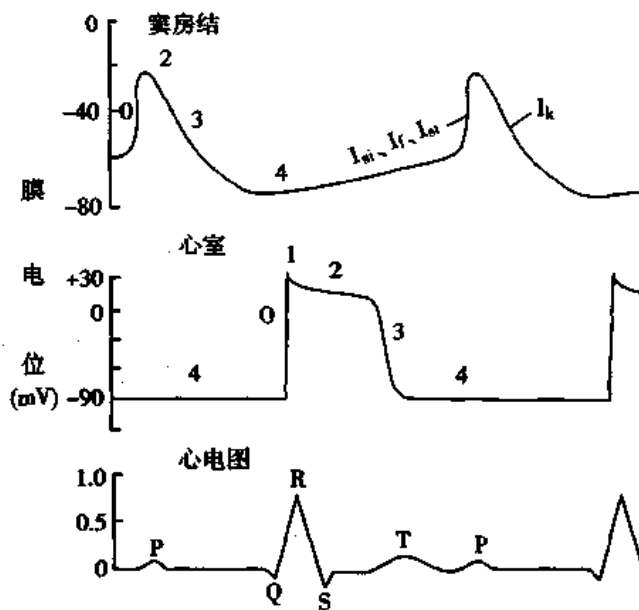


图 22-2 窦房结及心室的动作电位及其重要的离子流,心电图

注: I_{Ca} 钙所携带的内向电流 I_f 起搏电流, 由 Na^+ 及 Ca^{2+} 所携带
 I_{Na} 持续内向钠电流 I_K 外向钾电流

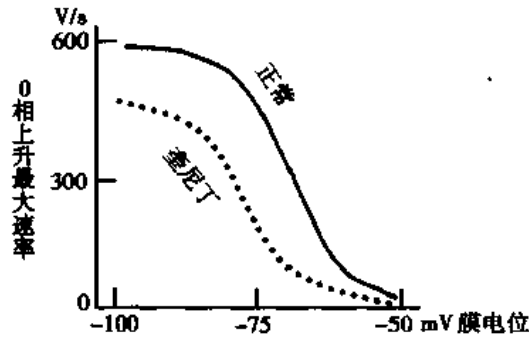


图 22-3 膜反应性

refractory period, ERP), 它反映快钠通道恢复有效开放所需的最短时间, 其时间长短一般与 APD 的长短变化相应, 但程度可有不同。ERP 数值大, 就意味着心肌不起反应的时间延长, 不易发生快速型心律失常(图 22-4)。

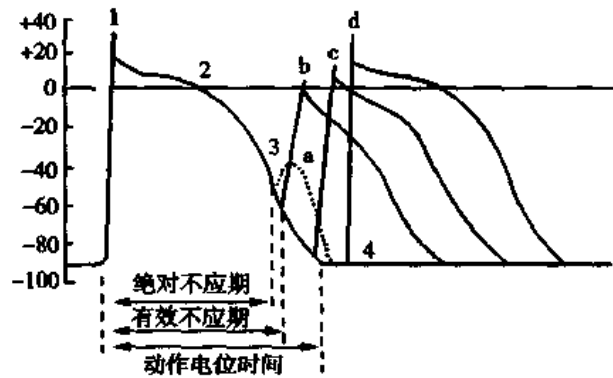


图 22-4 不应期与动作电位时间

..... 局部去极化(局部性兴奋)
 —— 全面去极化(扩布性兴奋)

二、心律失常发生的电生理学机制

心律失常的发生可由冲动形成障碍及冲动传导障碍或二者兼有所引起。

(一)冲动形成障碍 冲动形成障碍又分为自律性异常和触发活动二类:

1. 自律性异常 是引起心律失常的主要机制之一。正常时, 心脏受自律性较高的窦房结起搏细胞启动全心活动。自律细胞 4 相自发性除极速率加快或最大舒张电位变小(少负)或阈电位变大均可使冲动形成增多而引起快速性心律失常(图 22-7)。

2. 后除极和触发活动 是引起心律失常的一个重要因素, 后除极是在一个动作电位中继 0 相除极后所发生的除极, 其频率较快, 振幅较小, 呈振荡性波动, 膜电位不稳定, 容易引起异常冲动发放, 引起触发活动。根据后除极发生的时间不同, 可将其分为早后除极(early afterdepolarization, EAD)和晚后除极(delayed afterdepolarization, DAD)。EAD 发生在完全复极之前的 2 相或 3 相中, 主要由 Ca^{2+} 内流增多所引起; EAD 的诱发具心动过缓、停搏依赖性(pause-bradycardia-dependence)。复极过长, 易于发生 EAD, 低

钾、钙、钠通道激动,晚钠电流等均可产生 EAD。DAD 发生在完全复极的 4 相中,是细胞内 Ca^{2+} 过多而诱发 Na^+ 短暂内流所致(图 22-5)。

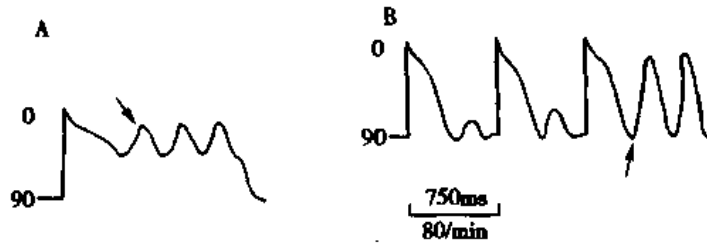


图 22-5 A 早后除极与触发活动 B 晚后除极与触发活动

(二) 冲动传导障碍

1. 单纯性传导障碍 包括传导减慢、传导阻滞及单向传导阻滞。后者的发生可能与邻近细胞不应期长短不一或病变引起的传导递减有关。

2. 折返激动 指一个冲动沿着曲折的环形通路返回到其起源的部位,并可再次激动而继续向前传播的现象。它也是引起心律失常的重要机制之一。如单次折返在心电图上表现为早搏,连续发生者可引起阵发性室上性或室性心动过速。如单个微折返(micro-reentry)同时发生,则可引起心房或心室的扑动和颤动。折返分解剖性及功能性环行通路。

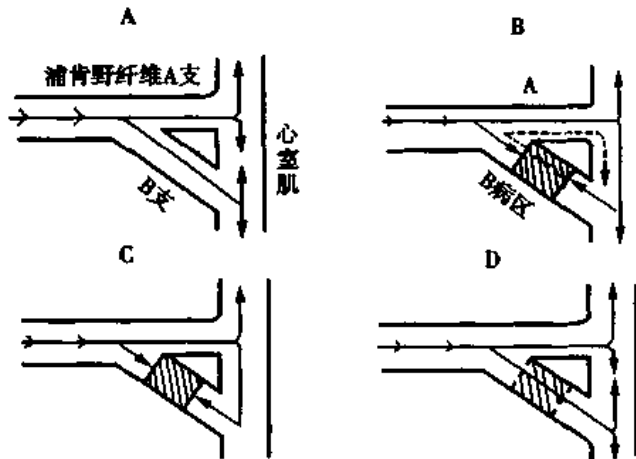


图 22-6 浦肯野纤维末梢正常冲动传导,单向阻滞、折返及药物对单向阻滞的影响

注:A. 正常冲动传导 B. 单向阻滞、折返在病变情况下,如有一支发生单向阻滞,则冲动不能下传,但冲动可从心室肌逆向返回至浦肯野纤维,故使一个冲动反复激动心肌而形成折返激动。 C. I 类药奎尼丁、II 类药普萘洛尔、IV 类药维拉帕米可使单向阻滞变为双向阻滞而消除折返 D. I B 类药利多卡因等可消除单向阻滞而取消折返

解剖性环行通路:如①在窦房结附近的心房肌,围绕腔静脉构成环行通路,可形成房颤、房扑。②在房室结附近若有异常侧支返回心房,可形成正向或逆向冲动环行通路,称预激综合征(preexcitation syndrome),可发生顽固性阵发性心动过速,称 WPW 综

合征(Wolff-Parkinson-White-Syndrome)。③在心室壁浦肯野纤维终末,由心内膜穿入,再伸向心外膜发出二支与心肌形成三角形的环行通路。

功能性环行通路:当冲动向前扩布途中若遇到心肌缺血区可使传导受阻,使改道通过另一支,以较缓慢的速度扩布,又回到原先的地方(图 22-6)。此外,相邻细胞 ERP 长短不一也会引起折返。

第二节 抗心律失常药的基本电生理作用及药物分类

一、抗心律失常药的基本电生理作用

药物对心肌电生理的作用,主要通过阻滞心肌细胞膜通道的离子流、改变心肌细胞的电生理特性而实现的,其基本电生理作用归纳如下:

(一)降低自律性 可通过增加最大舒张电位,或减慢 4 相自动除极速率,或上移阈电位等方式降低自律性(图 22-7)。此外,延长 APD 也将延长心动周期,从而减慢自动起搏。

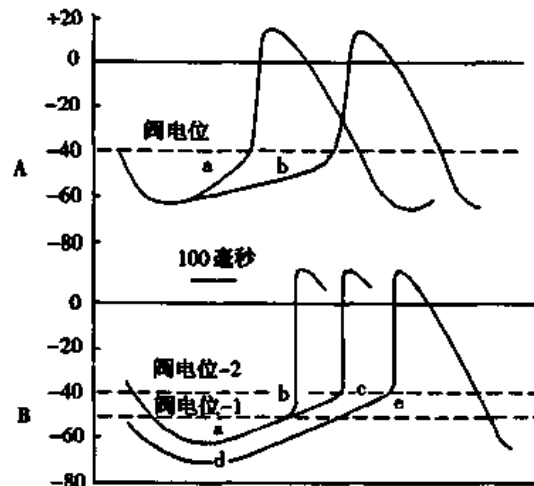


图 22-7 自律细胞频率变化的机制

A:起搏频率从 a 到 b 斜率降低,频率变慢

B:阈电位升高(从阈电位 1 到阈电位 2)或

增加膜电位(从 a 到 d),也将减慢频率

(二)减少后除极和触发活动

1. 减少早后除极,可通过促进或加速复极以减少早后除极的发生,或抑制早后除极上升支的内向离子流或提高其阈电位水平,或增加外向复极电流以增加最大舒张电位等三种方式。

2. 减少晚后除极,主要是减少细胞内钙的蓄积,钙拮抗药能有效的发挥这一作用;另外,能抑制一过性钠内流的药物也能减少晚后除极,如钠通道阻滞药利多卡因等。

(三)改变膜反应性而改变传导性,终止或取消折返激动(图 22-6)

1. 增强膜反应性加快传导,以取消单向传导阻滞,终止折返激动。
2. 降低膜反应性减慢传导,变单向阻滞为双向阻滞而终止折返激动。

(四)延长不应期终止及防止折返的发生,影响不应期的三种情况如下:

1. 延长 APD、ERP,而以延长 ERP 更为显著,为绝对延长 ERP。
2. 缩短 APD、ERP,而以缩短 APD 更为显著,为相对延长 ERP。如复极过程过度缩短也易于发生折返性心律失常。
3. 使相邻细胞不均一的 ERP 趋向均一化。因复极不均是诱发心律失常的基础,以上三种情况均可取消折返,理想的抗心律失常药应该对 APD 的长短进行双向调节而发挥作用。

二、抗心律失常药的分类

主要根据 Vaughan Williams 分类法,将治疗快速性心律失常的药物分成以下几类:

I 类药 钠通道阻滞药,根据阻滞钠通道程度的不同又将其分为 I A、I B、I C 三个亚类。

I A 类 适度阻钠,对 V_{max} 中等抑制,约为 30%,可减慢传导,延长复极;代表药有奎尼丁、普鲁卡因胺。

I B 类 轻度阻钠,对 V_{max} 的抑制小于 10%,传导略减慢或不变,加速复极;代表药有利多卡因、苯妥英钠。

I C 类 重度阻钠,对 V_{max} 的抑制达 50% 以上,明显减慢传导,对复极影响小;代表药有氟卡尼、普罗帕酮。

II 类药 β 肾上腺素受体阻断药;代表药有普萘洛尔、美托洛尔。

III 类药 选择性延长复极的药物;代表药有胺碘酮、索他洛尔。

IV 类药 钙拮抗药;代表药有维拉帕米、地尔硫草。

其他类药 腺苷。

第三节 常用抗心律失常药

一、I 类药——钠通道阻滞药

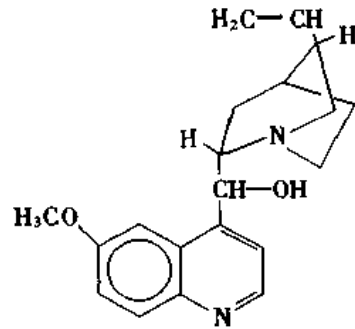
(一) I A 类药 适度阻滞心肌细胞膜钠通道的药物。

奎 尼 丁

【药理作用】 奎尼丁(quinidine)为金鸡纳树皮所含的生物碱,是奎宁的右旋体。其适度阻滞心肌细胞膜钠通道,使动作电位 0 相上升速率、动作电位振幅降低,减慢传导速度、延长有效不应期及动作电位时程,能降低浦肯野纤维自律性。除对心肌的直接作用外,其还有抗 α 受体及抗 M 胆碱受体的间接作用,因此在静脉注射时常可引起低血压和心动过速。

【体内过程】 口服吸收迅速而完全,1~3 小时血药浓度达峰值,生物利用度约为

80%，心肌中药物浓度约为血药浓度的 10 倍，80% 与血浆蛋白结合。在肝中代谢成仍有一定抗心律失常作用的 3-羟基奎尼丁，10% ~ 20% 以原形经肾排出， $t_{1/2}$ 约 6 小时。

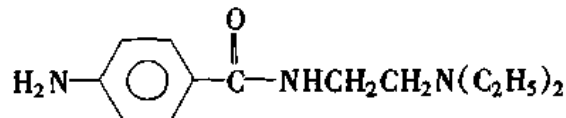


【临床应用】 为广谱抗心律失常药，可治疗各种快速型心律失常，包括心房纤颤和心房扑动；转复和预防室上性和室性心动过速；治疗频发性室上性和室性早搏，是重要的转复心律药物之一。

【不良反应】 常见胃肠及中枢神经系统反应，前者包括恶心、呕吐、腹痛、腹泻及食欲不振；后者包括耳鸣、听力丧失、视觉障碍、晕厥、谵妄等，总称为金鸡纳反应。此外，还可致血管神经性水肿，血小板减少(属过敏反应)等。心血管方面的不良反应包括低血压、心力衰竭、室内传导阻滞、心室复极明显延迟，严重者可发生奎尼丁晕厥[心电图证实为尖端扭转型室性心动过速(torsades de pointes, Tdp)]，并可发展为心室颤动或心脏停搏等。其发生似与用药剂量无关，多在用药最初数天内发生。一旦出现奎尼丁晕厥，应立即进行处理，可静脉滴注异丙肾上腺素或注射阿托品，使心率加快 > 110 次/分；静脉补钾及补镁，使复极趋于一致。用药无效而持续发作者，可心房或心室起搏，或用电复律治疗。

【药物相互作用】 与药酶诱导剂(如苯巴比妥、苯妥英钠)合用时可加速奎尼丁的代谢，使血药浓度降低。与地高辛合用时应减少地高辛用量。与普萘洛尔、维拉帕米、西咪替丁合用时应减少本药剂量。

普鲁卡因胺



【药理作用】 普鲁卡因胺(procainamide)属广谱抗心律失常药，作用与奎尼丁相似但较弱，能降低浦肯野纤维自律性，减慢传导速度，延长有效不应期及动作电位时程，无奎尼丁的抗 α 受体及抗胆碱作用。高剂量使用时可引起低血压，此为其对神经节的阻滞作用所致。

【体内过程】 口服吸收迅速，1 ~ 1.5 小时血药浓度达峰值，有效血药浓度 4 ~ 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，生物利用度为 80%。在肝中代谢成仍有活性的 N-乙酰普鲁卡因胺。其乙酰化程度有个体差异，受遗传因素的影响。分快慢两型，慢乙酰化者半衰期长，血药浓度高，可引起狼疮综合征(占 40%)者多于或早于快乙酰化者(占 25%)，普鲁卡因胺及其

代谢产物的排泄均较快。

【临床应用】 与奎尼丁相同,但对心房纤颤及心房扑动的转复作用不如奎尼丁;临床上主要用于室性心律失常,如室性早搏、室性心动过速等,其治疗急性心肌梗死时的心律失常效果不亚于利多卡因。

【不良反应】 长期口服致消化道反应;高浓度($>10\mu\text{g/ml}$)静脉注射时可引起低血压及明显传导减慢,还可致窦性停搏、室内传导阻滞、室性心动过速、心室颤动、心力衰竭,其处理方法与处理奎尼丁中毒者相仿。用量过大可引起白细胞减少,久用后约有70%病人抗核抗体阳性(为药物致狼疮综合证的生化证据);约40%病人发生系统性红斑狼疮综合征,但停药后可恢复,必要时用皮质激素治疗以消除症状。注射给药时要连续监测血压及心电图的变化。完全性房室传导阻滞或束支传导阻滞者禁用。心衰、低血压及肝肾功能不全者慎用。

(二) I B 类药 轻度阻滞心肌细胞膜钠通道的药物。

利多卡因

【药理作用】 利多卡因(lidocaine)为局部麻醉药,1963年用于治疗心律失常,是目前防治急性心肌梗死及各种心脏病并发快速室性心律失常的常用药物。它主要作用于希-浦系统,对心房几乎无作用。在极低浓度时能减慢浦肯野纤维4相除极速率,改变兴奋阈值而降低自律性,并提高心室致颤阈;治疗量的利多卡因对浦肯野纤维的传导速度无明显影响,但在心肌缺血时可使传导明显减慢。对血钾降低或部分牵张除极的浦肯野纤维,则因促钾外流而引起超极化,故可加速传导,有利于抗折返性心律失常;大剂量时则减慢传导,甚至出现完全性传导阻滞。它促钾外流而缩短浦肯野纤维的动作电位时程和有效不应期,且缩短动作电位时程更为显著,故相对延长有效不应期,有利于消除折返激动而抗心律失常。

【体内过程】 口服吸收好,但首关消除明显,故不宜口服而常用静脉注射给药法,一般静脉注射后15~30秒即见效,但作用仅维持20分钟左右。约70%与血浆蛋白结合,分布容积为 1L/kg ,消除半衰期约为100分钟。心功能不全者,利多卡因的总负荷量有所降低,其后的静脉滴注速度也应有所减慢;应测定血药浓度,调整剂量以确保血药浓度在治疗范围内($1.5\sim 5\mu\text{g/ml}$),并可最大限度地减少毒性。某些病人,如急性心肌梗死病人常伴有 α_1 -酸性糖蛋白的增加,致使其与蛋白的结合增多而降低其游离药物浓度,这就是某些病人为什么对利多卡因产生耐受,需用高于一般的血药浓度才能维持其抗心律失常的原因。

【不良反应】 可逆而短暂,多在静脉注射时发生,也偶见于静脉滴注时,主要有神经系统症状如头昏、兴奋、激动、嗜睡、语言与吞咽障碍,严重者可有短暂视力模糊、肌肉颤动、抽搐、呼吸抑制;剂量过大时可出现心率减慢、窦性停搏、房室传导阻滞、血压下降。眼震颤是利多卡因毒性的早期信号。超量可致惊厥、心脏骤停。禁用于严重室内及房室传导阻滞者。

【临床应用】 对各种室性心律失常疗效显著,主要用于转复和预防室性快速性心律失常,如急性心肌梗死患者的室性早搏、室性心动过速及心室颤动,可作为首选药,此

外,对各种器质性心脏病引起的室性心律失常,包括洋地黄、外科手术所引起的均可使用。特别适用于危急病例,能迅速到达有效血药浓度。

苯妥英钠

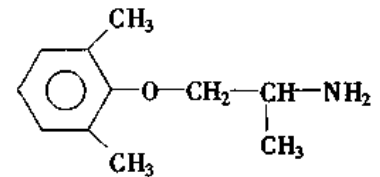
【药理作用】 苯妥英钠(phenytoin sodium)为抗癫痫药,20世纪50年代开始用于治疗心律失常。其作用相似于利多卡因,也作用于希-浦系统,可降低浦肯野纤维的自律性,能与强心苷竞争 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶,抑制强心苷中毒所致的晚后除极及触发活动,恢复因强心苷中毒而受抑制的传导,为治疗强心苷中毒所致快速心律失常的药物之一。

【临床应用】 主要用于室性心律失常及强心苷类药物中毒所致的室性心律失常,由于其不抑制传导,故对强心苷引起的伴有房室传导阻滞的室上性心动过速效果更佳。对心肌梗死、心脏手术、麻醉、电复律等引起的室性心律失常也有效。

【不良反应】 静脉注射速度太快时可引起心律失常,如窦性心动过缓、窦性停搏、心室颤动、低血压、呼吸抑制等。其余不良反应见第十五章抗癫痫药。禁用于严重心功能不全、心动过缓、贫血、白细胞减少者。妊娠妇女也不宜应用,因可致胎儿畸形。对原有重度房室传导阻滞者亦应慎用。

美西律

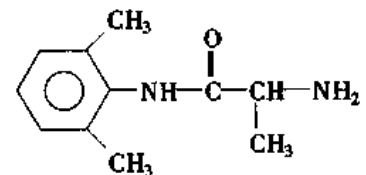
【药理作用】 美西律(mexiletine)的化构及对心脏电生理特性的影响与利多卡因相似,但可口服应用,故常用于维持利多卡因的疗效。口服吸收迅速而完全,2~3小时血药浓度达峰值,生物利用度约为90%。血浆蛋白结合率为70%。约85%在肝代谢成数个无活性的代谢物。 $t_{1/2}$ 为10~12小时,在酸性尿中排泄加快。在心肌梗死时(此时常应用吗啡类镇痛药而使胃排空延缓),或应用吗啡类镇痛药及影响胃排空的药物时,可使本药吸收缓慢且不完全,肝功能不良时, $t_{1/2}$ 亦延长。



【临床应用】 治疗各种快速性心律失常,如早搏、心动过速,尤其是强心苷中毒、心肌梗死或心脏手术引起者。不良反应多见于静脉注射或口服剂量较大时,可有神经系统症状,口服者亦常见胃肠反应。静脉注射时还可出现低血压、心动过缓、传导阻滞等。长期应用可出现抗核抗体阳性。禁用于重度心功能不全、心源性休克、缓慢型心律失常及室内传导阻滞者。

妥卡尼

【药理作用】 妥卡尼(tocainide)是利多卡因的衍生物,但口服有效,其作用与用途均与利多卡因相似。口服吸收迅速而完全,生物利用度高, $t_{1/2}$ 为10~28小时。用于各种室性心律失常、尤适用于强心苷中毒和心肌梗死所致的室性心律失常。不良反应以神经系统及胃肠为主,其发生率与血药浓度呈正相关。偶可引起粒细胞缺乏、致死性再生障碍性贫血及肺纤维化等。



此外尚有致心律失常的报道。

(三) IC类药 重度阻滞心肌细胞膜钠通道的药物。本类药物可明显阻滞钠通道,对传导的抑制作用较强,亦抑制4相钠内流,对复极过程影响小。

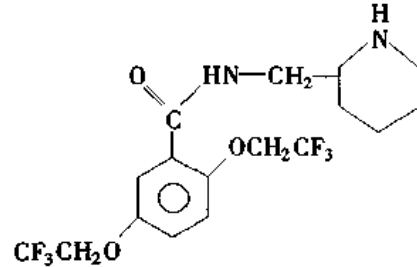
氟卡尼

【药理作用】 氟卡尼(flecainide)可明显阻滞钠通道,明显降低心房、心室及希-浦系统0相上升速率而减慢传导,也可延长房室旁路的传导;抑制4相钠内流而降低自律性,对复极过程影响小。

【体内过程】 口服吸收迅速而完全,2~4小时血药浓度达峰值,心肌中药物的浓度约为血药浓度的12倍,经肝CYP 2D6代谢成无效物, $t_{1/2}$ 在酸性尿中为10小时,而在碱性尿中可延长至17小时,约30%以原型经肾排泄。心、肾功能不良者, $t_{1/2}$ 可延长。

【临床应用】 对室上性及室性心律失常均有效,有报道该药治疗心肌梗死后的心律失常,其病死率为安慰剂的2倍,故一般不用,或保留用于危及生命的室性心动过速。

【不良反应】 恶心、呕吐、头痛、眩晕及视力模糊。最严重的是致心律失常,包括增加房扑病人的心室率,增加折返性室速者的发作频率及心肌梗死恢复期病人的病死率。禁用于房室传导阻滞及室内传导障碍者。

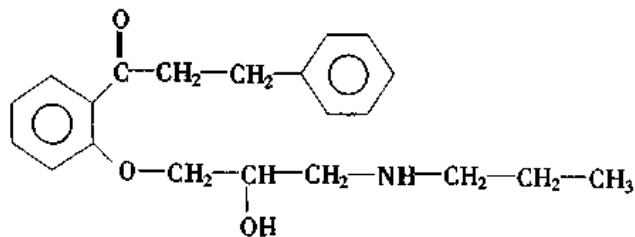


恩卡尼和劳卡尼

恩卡尼(encainide)及劳卡尼(lorcainide),两者的药理作用,不良反应基本同氟卡尼,主要抑制钠通道,使快钠内流受阻。两者口服吸收完全,1~2小时血药浓度达峰值,前者 $t_{1/2}$ 为3小时,后者 $t_{1/2}$ 为8小时,对室上性及室性心律失常均有效,但在国内应用不多。

普罗帕酮

【药理作用】 普罗帕酮(propafenone)为一具有局麻作用的IC类药物,能降低浦肯野纤维及心室肌的自律性,明显减慢传导速度,延长ERP及APD。此外,亦阻断 β 受体及阻滞L-型钙通道,具有轻度负性肌力作用。



【体内过程】 口服吸收完全,30分钟起效,2~3小时作用达峰值,首关消除明显,生物利用度低于20%,蛋白结合率大于90%,通过肝CYP 2D6代谢成5-羟普罗帕酮,该代谢物阻滞钠通道的作用与母药等效,但阻断 β 受体的作用则较弱;缺乏CYP 2D6的患者,其首关消除少,血浆中普罗帕酮的浓度高,在治疗时不良反应发生率高, $t_{1/2}$ 为

2.4~11.8小时。

【临床应用】适用于室上性及室性早搏,室上性及室性心动过速及预激综合征伴发心动过速或心房纤颤者。

【不良反应】常见恶心、呕吐、味觉改变、头痛、眩晕,一般不须停药,严重时致心律失常,如传导阻滞,窦房结功能障碍,加重心衰等。禁用于心源性休克、严重房室传导阻滞、双束支传导阻滞、窦房结功能障碍者。对有病态窦房结综合征、心衰及低血压者应慎用或不用。与其他抗心律失常药合用时可能会加重其不良反应。

二、II类药—— β 肾上腺素受体阻断药

β 肾上腺素受体阻断药主要通过阻断 β 受体而对心脏发挥影响,高浓度时尚有膜稳定作用。同时,还有阻滞钠通道、促进钾通道及抗心肌缺血等作用,可改善心肌病变,防止严重心律失常及猝死。

普萘洛尔

【药理作用】交感神经过度兴奋或儿茶酚胺释放增多时,心肌自律性增高,传导及心率加快,不应期缩短,易引起快速性心律失常。普萘洛尔(propranolol)则能抑制这些反应而发挥抗心律失常作用。它能抑制窦房结、心房、浦肯野纤维自律性,此作用在运动及情绪激动时尤为明显,也能降低儿茶酚胺所致的晚后除极而防止触发活动。在其阻断 β 受体的浓度时,并不影响传导速度;但当血药浓度超过100ng/ml时,则有膜稳定作用,可降低O相上升速率,明显减慢房室结及浦肯野纤维的传导。对房室结ERP有明显的延长作用。

【临床应用】用于室上性心律失常,包括窦性心动过速、心房纤颤、心房扑动及阵发性室上性心动过速。对窦性心动过速,尤其与交感神经过度兴奋有关者的治疗效果较好。对由运动和情绪激动、甲状腺功能亢进和嗜铬细胞瘤等所诱发的室性心律失常亦有效。对折返性室上性心动过速,部分患者亦有效。对心房纤颤、心房扑动者多数仅减慢其心室率而不能转复,可单用或与强心苷合用以控制心室率。此外,它尚可用于预激综合征及Q-T延长综合征引起的心律失常及梗阻性肥厚型心肌病。

【不良反应】可致窦性心动过缓、房室传导阻滞、低血压、心力衰竭等,对有病态窦房结综合征、房室传导阻滞、支气管哮喘或慢性肺部疾患者禁用。长期使用后,对脂肪及糖代谢可产生不良影响。应慎用于高脂血症及糖尿病患者。

美托洛尔

美托洛尔(metoprolol)为选择性 β_1 受体阻断药,主要用于治疗高血压,对心绞痛及心肌梗死,可缩小梗死面积,减少再梗死发生率和降低病死率,并可减少严重心律失常的发生,因而受到重视。其作用类似普萘洛尔但较弱,对窦房结、房室结的自律性和传导性有明显抑制作用。对心律失常有一定效果,对儿茶酚胺诱发的室性、室上性心律失常疗效较好。禁用于病态窦房结综合征、严重心动过缓、房室传导阻滞、心力衰竭、低血压及孕妇。严重支气管痉挛及肝、肾功能不良者慎用。

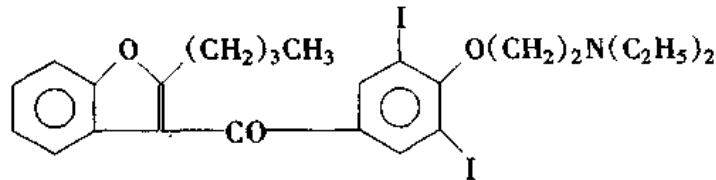
艾司洛尔

艾司洛尔(esmolol)为超短时作用的选择性 β 受体阻断药,可抑制窦房结、房室结的自律性和传导性,提高缺血心肌的致颤阈。主要用于室上性心律失常,可减慢心房纤颤和心房扑动者的心室率。还可减少心肌耗氧量,对急性心肌梗死者,可能有缩小梗死面积的作用。不良反应为低血压,轻度抑制心肌收缩力。

三、III类药——选择性延长复极的药物

胺碘酮

【药理作用】胺碘酮(amiodarone)的化构似甲状腺素,它能阻滞钾通道,明显抑制心肌复极过程,延长APD及ERP。它还阻滞钠、钙通道,非竞争性地阻断 α 、 β 受体及阻断T₃、T₄与其受体的结合,为一广谱抗心律失常药。



1. 降低窦房结和浦肯野纤维自律性,这与其阻滞钠、钾通道及拮抗 β 受体有关。
2. 减慢房室结及浦肯野纤维的传导速度,也与其阻滞钠、钾通道有关,临床可见其略减慢心室内传导,但对心房的传导速度影响较少。
3. 长期口服可显著延长心房和浦肯野纤维的APD及ERP,此与其阻钾通道有关。静脉注射能治疗危及生命的或持续性的室性心动过速及心室颤动,但不延长Q-T间期,这说明此作用不是其阻滞钾通道作用的结果。其拮抗T₃、T₄与其受体结合的作用亦是其抗心律失常的机制之一。此外,它还有扩张冠脉,降低外周血管阻力,降低心肌做功和耗氧量及保护缺血心肌等作用,故认为它可能有缩小心肌梗死面积,改善患者预后的作用。

【体内过程】口服吸收缓慢而不完全,生物利用度为30%~40%,且有明显的个体差异,一般服药一周左右出现作用,其有效血药浓度为0.5~2mg/L,血浆蛋白结合率约95%,在体内分布广泛,Vd为66L/kg。几乎全部在肝代谢,生成脱乙基胺碘酮,母药及其代谢产物的脂溶性均很高,在组织内蓄积可达数月之久,全部消除约需4个月。主要随胆汁排泄,一次给药的消除 $t_{1/2}$ 为3~21小时,长期口服的消除 $t_{1/2}$ 为25~60日,个别可长达107日。停药30~50日后仍有抗心律失常作用。肾功能减退者不需减量。

【临床应用】用于各种室上性及室性心律失常,能使阵发性心房扑动、心房纤颤及室上性心动过速转复为窦性心律。小量胺碘酮治疗心房纤颤,能有效地维持窦律,且不良反应亦低,病人易耐受。对室性心律失常,如早搏、室性心动过速疗效可达80%左右,对预激综合征合并心房纤颤或室性心动过速者,其疗效可达90%以上。

【不良反应】不良反应与剂量大小及用药时间长短有关。常见窦性心动过缓,一

般治疗剂量时,心率可减少 10%,且用阿托品不能提高心率。静脉注射时可致心动过缓、房室传导阻滞、Q-T 间期延长及低血压,甚至心功能不全。有时需静脉滴注多巴胺以维持血压。禁用于有房室传导阻滞、Q-T 间期延长综合征者,对窦房结功能低下者慎用。剂量过大时偶有引起尖端扭转型室性心动过速、心室颤动的报道。长期口服后,主要引起心脏外的不良反应,如恶心、呕吐、畏食、便秘、肝功能异常、眼角膜微粒沉淀,一般不影响视力,停药后可自行恢复。还可引起震颤、皮肤对光敏感及面部色素沉着(用低剂量则可避免色素沉着)。最为严重又罕见的是肺间质纤维化改变,一旦发现应立即停药,并用肾上腺皮质激素治疗。长期服用者应定期胸部 X 片检查。此外,由于其含有高浓度的碘,长期服用后,少数人可发生甲状腺功能亢进或减退。对甲状腺疾患、碘过敏者禁用。对长期服药者应检查甲状腺功能并测定 T₃、T₄ 及 rT₃ 的血药浓度。

索他洛尔

索他洛尔(sotalol)为一选择性阻滞 I_{Kr}(快速激活的延迟整流钾通道)的钾通道药,又是非选择性的强效 β 受体阻断药,能明显延长心肌复极时间,延长 APD 及 ERP,对传导几乎无影响。同时,能降低窦房结及浦肯野纤维的自律性,减慢房室传导,延长房室不应期而中止折返激动。用于各种心律失常,包括心房纤颤、心房扑动、室上性心动过速、预激综合征伴发的室上性心动过速、室性早搏、室性心动过速及心室颤动。对急性心肌梗死并发严重心律失常者,可用此药。不良反应发生率较低,静脉注射后短时间内可出现症状性窦房结功能异常及心功能不全,过量时可明显延长 Q-T 间期,少数 Q-T 间期延长者可引起 T_{dp},此发生于任意增加剂量或有低钾、严重心肌病、心肌缺血或同时使用其他致复极延长的药物时。有遗传性长 Q-T 综合征者使用本药应特别谨慎。不与排钾利尿药合用,以防低血钾。

四、IV 类药——钙拮抗药

维拉帕米

【药理作用】 维拉帕米(verapamil)阻滞心肌细胞膜钙通道,使钙内流受阻,故能抑制慢反应细胞,如窦房结及房室结 4 相舒张期除极速率而降低自律性,并抑制动作电位 0 相最大上升速率和振幅,减慢房室结的传导速度,还能延长慢反应动作电位的不应期,此为其阻滞钙通道,延长其恢复开放所需时间所致。此外,还有抗 α 受体及扩张冠状动脉及外周血管的作用。

【体内过程】 口服吸收迅速而完全,有明显的首关消除,生物利用度低,仅 10%~20%。口服后 2 小时起作用,3 小时血药浓度达峰值,维持 6 小时左右。静脉注射量为口服量的 1/10,注射后 0.5~1 分钟起效。约 90% 的药物与血浆蛋白结合,消除 t_{1/2} 为 3~7 小时,约 75% 经肾排泄。

【临床应用】 静脉注射治疗房室结折返所致的阵发性室上性心动过速其效果极佳,常在数分钟内停止发作。也可减少心房纤颤和心房扑动者的心室率;对房性心动过

速也有良效。对预激旁路的作用不强,仅延长心房纤颤、心房扑动合并预激综合征患者的房室结传导,而不影响旁路传导,故有更多的心房激动经旁路传入心室而增加心室率,甚至诱发室颤,因此本药忌用于上述患者。此外,其还可用于抗缺血复灌性心律失常。

【药物相互作用】 本药一般不与 β 受体阻断药合用,因均可抑制心肌收缩力,减慢心率和传导,合用后有产生心脏停搏的危险。能抑制地高辛经肾小管排出而升高地高辛血药浓度,故二药合用时应减少地高辛的用量,对肾功能减退者更应注意。

【不良反应】 静脉注射时可出现短暂而轻度的降压作用,如注射速度过快可引起心动过缓、房室传导阻滞、低血压及诱发心力衰竭,多见于与 β 受体阻断药合用或近期内用过此药的患者,除立即停药外,还可根据病情静脉注射阿托品、钙剂或异丙肾上腺素。对低血压及心力衰竭者可用多巴胺或多巴酚丁胺治疗。禁用于病态窦房结综合征及Ⅱ、Ⅲ度房室传导阻滞、心力衰竭及心源性休克者。对老人,尤其心、肾功能不良者应慎用或减量使用。

地尔硫草

地尔硫草(diltiazem)的电生理作用与维拉帕米相似,能降低自律性,抑制房室传导并延长不应期,但对房室旁路无明显抑制作用。此外,还有扩张血管及负性肌力作用。主要用于室上性心律失常,如阵发性室上性心动过速(静脉注射)及频发性房性早搏。对阵发性心房纤颤亦有效。口服时不良反应较小,可见头昏、乏力及胃肠不适等,偶有过敏反应。禁用于窦房结功能不全及高度房室传导阻滞者。心功能不全者应避免与 β 受体阻断药合用。

五、其他类药

腺苷

【药理作用】 腺苷(adenosine)为一天然核苷酸,是机体代谢的中间产物,也是体内重要的活性成分之一(正常水平为 $0.03 \sim 0.3 \text{ mol/L}$),其作用系通过激活腺苷受体(A受体)而实现的,该受体有 A_1 、 A_{2a} 、 A_{2b} 、 A_3 几个亚型。在心房、窦房结及房室结,腺苷通过与A受体结合而激活与G蛋白偶联的钾通道,使钾外流增加,细胞膜超级化而降低自律性。它还能明显增加cGMP水平,延长房室结的不应期和减慢传导,抑制交感神经兴奋或异丙肾上腺素所致的早后、晚后除极而发挥其抗心律失常作用。腺苷还具有扩张血管、抑制缺血区细胞钙内流及增加能量产生等作用。此外,其在脑内起着抑制性调质作用,可抑制某些神经递质如谷氨酸的释放,并具有神经保护功能。

【体内过程】 在体内代谢迅速,起效快而作用短暂,其 $t_{1/2}$ 只有 $10 \sim 20$ 秒钟,故该药的静脉注射速度要迅速,否则在其到达心脏之前可能已被消除。

【临床应用】 治疗阵发性室上性心动过速,包括WPW综合征。

【不良反应】 极短暂,常见头晕、恶心、呼吸困难、胸部不适、颜面潮红等,但在1分钟内消失。吸入给药时可能诱发支气管收缩,加剧哮喘,有时可引起心动过缓、停搏及

传导阻滞等心律失常。故本药不宜用于支气管哮喘及阻塞性肺部疾患者。对有病态窦房结综合征、房室传导阻滞者也不宜应用。

六、抗心律失常药的致心律失常作用

到目前为止,现有抗心律失常药均有不同程度的致心律失常作用(proarrhythmia, arrhythmogenesis),它包括原有心律失常的加重或恶化,如发作的持续时间、发生频率的增加及病情加重;或引起新的心律失常,包括几乎所有临床各类心律失常。室性心动过速是常见的药物所致的心律失常,其中尖端扭转型室性心动过速(Tdp)最为严重,是临床应用抗心律失常药的主要撤药原因。

药源性心律失常的机制与疾病引起的心律失常机制基本相同,亦为冲动形成及冲动传导障碍,前者见于药物引起的EAD、DAD及触发活动;后者见于药物的传导阻滞(IC类)所引起的折返激动和复极不均一。此外,药物的拟交感或抗迷走活性均可促使心律失常的发生。

多中心临床试验表明,IC类抗心律失常药用于心肌梗死恢复期有症状的频发性室性早搏者其总病死率比安慰剂组高2.3倍,且更易诱发致死性心律失常、心衰和使病情恶化。IA类奎尼丁治疗房颤时所致的奎尼丁晕厥是由于Tdp、室颤所致。某些III类抗心律失常药,特别是选择性阻滞延迟整流钾通道(即单纯阻 I_{Kr})的III类药,如 α -索他洛尔,其过度延长动作电位时程(引起长Q-T)的作用极易诱发心肌早后除极、触发活动,直至Tdp。此外,一些非抗心律失常的药物也可致心律失常,甚至致Tdp。如抗微生物药(金刚烷胺、磺胺甲噁唑、氟喹、甲氧苄啶及红霉素);抗精神病药(氟哌啶醇);抗抑郁药(丙米嗪及阿米替林);抗组胺药(特非那定及西替利嗪)。现已明确,除药物致(后天获得性)长Q-T综合征(LQTs)外,还有遗传性(先天性)LQTs,后者与离子通道基因突变所造成的通道功能异常有明显关系。

对长Q-T综合征的治疗,主要是采取加快心肌复极化的方法,如进行心脏快速起搏,静脉注射适量异丙肾上腺素或氯化钾,也可给予镁制剂,或试用钾通道开放剂,以增大心肌复极化电流而消除EAD。

为使目前抗心律失常药发挥最佳治疗效果而使致心律失常作用降至最低点。就要求在应用抗心律失常药时需有明确的指征,应根据病人的心律失常性质、有无器质性心脏病、心功能情况及有无血流动力学障碍引起的症状而定,同时纠正可能的诱因及针对病因治疗,强调用药的个体化及避免滥用也是十分重要的。

制剂及用法

硫酸奎尼丁(quinidine sulfate) 用于复律时,先试服硫酸奎尼丁0.1g,如无不良反应,翌日晨口服0.2g,每2小时1次,共5次,如无效,第二日重复同一剂量,如仍无效,第三日改为0.3g,每2小时1次,共5次,如再无效宜改用其他方法,如用电复律治疗。用本药复律时病人必须住院,每次服药前要检查血压、心率和心电图,如收缩压90mmHg、心率减慢(60次/分)、QRS延长25%~50%或发生其他不良反应时,均应停药观察。

盐酸普鲁卡因(procainamide hydrochloride) 口服0.25~0.5g,每4~6小时1次,缓释剂每12小

时1次。紧急复律时,每5分钟静脉注入100mg或20分钟内注入200mg,直至有效或剂量达1~2g。有效后用静脉滴注维持,速度为1~4mg/分。

盐酸利多卡因(lidocaine hydrochloride) 紧急复律时,可一次静脉注射50~100mg(1~1.5mg/kg),如10分钟内无效,可再静脉注射1次,但累积量不宜超过300mg,有效后,以1~4mg/分的速度静脉滴注,以补充消除量,但每小时药量不宜超过100mg。

苯妥英钠(phenytoin sodium) 口服,第1日1g,第2、3日500mg/日,分3~4次服,之后300~400mg/日维持。静脉注射0.125~0.25g,用注射用水溶解后缓慢注射,不超过0.5g/日。注射剂呈强碱性,对组织刺激性大,不宜静脉滴注或肌肉注射。

美西律(mexiletine) 口服50~200mg,每6~8小时一次,维持量100mg,3次/日。紧急复律时,静脉注射100~250mg(溶于25%葡萄糖溶液20ml中),10~15分钟内注完。

氟卡尼(flecainide) 口服50mg,2次/日,根据需要剂量可逐渐增至100~200mg,2次/日,最大剂量600mg/日。静脉注射1mg/kg,15分钟后可重复0.5mg/kg,总量为2mg/kg。

普罗帕酮(propafenone) 口服150mg,3次/日,3~4日后剂量可增至300mg,2次/日。静脉注射1次70mg,稀释后在3~5分钟内注完;如无效,20分钟后可再注射1次,1日总量不超过350mg。

盐酸普萘洛尔(propranolol hydrochloride) 口服从10~20mg开始,3~4次/日,根据疗效增加至最佳剂量。静脉注射1~3mg/次,一般2~3分钟内给1mg,注射时应密切注意心率、血压及心功能情况。

胺碘酮(amiodarone) 口服,一般200mg,3次/日(最大剂量可达1000~1500mg/日),有效后用维持量100~400mg/日。对快速心律失常并需要立即复律者,可静脉注射,也可600~1000mg溶于葡萄糖溶液中静脉滴注。

维拉帕米(verapamil) 口服40~80mg,3次/日,根据需要可增至240~320mg/日。缓释剂240mg,1~2次/日;静脉注射5~10mg/次,缓慢注射。

地尔硫草(diltiazem) 口服30mg/次,3次/日,静脉注射5~10mg/次,稀释后缓慢注射。

腺苷(adenosine) 静脉注射开始3mg,迅速注射,如在1~2分钟内无效,可给予6mg,必要时在1~2分钟之后给予12mg。

(姚伟星)

第二十三章 治疗充血性心力衰竭的药物

慢性或充血性心力衰竭(chronic or congestive heart failure, CHF)是各种病因所引起的多种心脏疾病的终末阶段,是指在适当的静脉回流下,心脏排出量绝对或相对减少,不能满足机体组织所需的一种病理状态,又是一种超负荷心肌病,临床症状包括呼吸短促、疲乏、外周水肿或肺水肿等。

传统的 CHF 药物治疗目标仅限于缓解症状,改善血流动力学变化,如提高心排出量、心脏指数,降低左心室舒张末压等。而现代治疗 CHF 的目标还应能防止并逆转心室肥厚,延长患者生存期,且能降低 CHF 者的病死率和改善预后。

同时,基因工程及细胞生物技术的进展揭示,CHF 的发病也与基因及原癌基因的表达异常有关,因此用基因治疗 CHF 也是今后的新方向之一。目前人们正试图将 β -肌球蛋白重链(β -MHC)及其他一些相应的线粒体蛋白基因导入骨骼肌细胞,使其具有耐疲劳性,再进行移植或修补,可望达到治疗晚期 CHF 的目的。还可应用反义 ACE 或 FGF 寡聚核苷酸基因导入,可能抑制心肌纤维化,逆转心脏重构。尽管目前 CHF 的基因治疗还处于起步和试验阶段,但它已展示了无限的生命力和良好的发展前景。

第一节 CHF 的基本病理生理学及治疗药物分类

一、CHF 时心肌的功能和结构变化

1. 功能变化 心功能受多种生理因素的影响,如心收缩性,心率、前后负荷及心肌耗氧量等。CHF 时心收缩性减弱,心率加快、前后负荷及心肌耗氧量增加,同时可发生收缩功能或舒张功能障碍,前者表现为心肌收缩性下降,伴有收缩成分减少,后者主要是心室舒张受限和不协调,心室顺应性降低。收缩功能障碍可用正性肌力作用药,也可用血管扩张药减轻心脏负荷以改善收缩功能。舒张功能障碍可用 β -受体阻断药如美托洛尔、ACE 抑制药、硝酸酯类等药物,它们能抑制心肌肥厚,提高顺应性。

2. 结构变化

(1)心肌细胞也可发生凋亡,且多种因素如缺血再灌,心肌梗死,心律失常,心肌牵张,高血压以及细胞因子、生长因子、氧自由基、胞内 Ca^{2+} 浓度上升等,均可引发心肌细胞凋亡。

(2)CHF 时,心肌细胞外基质(extracellular matrix, ECM)各成分增多,堆积,胶原量增加而胶原网遭破坏,心肌组织纤维化,引起功能障碍。此外血管紧张素 II、去甲肾上腺素、内皮素等也有此促进作用。

(3)心肌肥厚与重构(remodeling, 又称心脏构形重建),是指各种 CHF 发病过程中,

心脏形态结构多种病理变化的总和,其最终发展为心力衰竭。

二、CHF 时神经内分泌变化

CHF 发病过程中,心脏的神经内分泌调节机制均发生明显变化。这在早期有适应或代偿意义,但到后期反使病情恶化,起到适应不良或代偿失效的作用。

1. 交感神经系统的激活 CHF 时交感神经系统的激活是最敏感的调节与代偿机制。其激活与窦弓及心内压力感受器敏感性的降低有关。正常时这些压力感受器接受压力信号传入中枢,经处理后能抑制交感神经传出活性。敏感性降低时,对交感神经的抑制作用减弱,而呈现交感神经激活状态。此时,血中去甲肾上腺素含量也增加。

2. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的激活 血管紧张素 II (Ang II)强烈收缩全身小动脉,增加外周阻力,收缩肾小球出球小动脉而维持或提高肾小球滤过压;促进去甲肾上腺素、醛固酮与精氨酸加压素的释放;还有促生长及引起心肌重构肥厚等作用。在中、重度 CHF 时可见血浆肾素活性升高,血及心肌所释出的 Ang II 含量也明显升高,并参与心脏及血管收缩性的调节。

3. 精氨酸加压素(AVP)增多 AVP 通过与特异受体(V_1)的结合,经 PLC 信号转导通路增加细胞内 Ca^{2+} 而收缩血管。CHF 时血中 AVP 浓度升高,并参与 CHF 时血管的收缩。

4. 内皮素(endothelin, ET)增多 ET_1 由内皮细胞分泌,具有强烈收缩血管及正性肌力作用,CHF 时,血及心肌中 ET_1 量增加。多种刺激因素如切变力、低氧、氧自由基、Ang II 等都能促使心肌以自分泌、旁分泌方式产生 ET_1 ,加之其明显的促生长作用而引起心室重构肥厚。

5. 肿瘤坏死因子(TNF- α)增多 TNF- α 是一种促进免疫与炎症反应的细胞因子,高浓度可引起发热、恶液质及左心室功能不良,还有负性肌力作用。CHF 者血中 TNF- α 浓度上升,能使心衰恶化。此外,心肌灌注不足,心室重构肥厚时都可引起 TNF- α 的生成而加重左室功能不良。

6. 心房钠尿肽(ANP) CHF 时血中 ANP 浓度虽也升高,但此时它难以拮抗已被激活的 RAAS 的作用,故难以发挥其排钠利尿及扩张血管的作用。

7. 内皮细胞松弛因子(EDRF,即 NO) 具有舒张血管,抗细胞生长,逆转心肌与血管壁重构,抑制心肌收缩性的作用。CHF 时,体内释出 NO 减少。

8. 前列环素 PGL_2 能舒张冠状动脉和外周血管。对肾血管的舒张作用明显,因而能有效地排钠利尿。对 CHF 患者能减轻前后负荷,改善心泵血功能。

三、CHF 时心肌肾上腺素 β 受体信号转导的变化

严重 CHF 时,心肌 β 受体及其信号转导也有变化,心肌 β_1 受体密度降低,其下调可使心肌免受过量去甲肾上腺素之害而得到保护。同时 β_1 受体与兴奋性 G_s 蛋白脱偶联, G_s 量减少或活性降低而使效应降低。同时,在 CHF 时,心肌中 G 蛋白偶联受体激酶(GRKs)活性倍增,GRKs 是一受体特异性激酶,它只能磷酸化已被激动剂占领并与 G 蛋白相偶联的受体。受体被 GRK 磷酸化后形成磷酸化受体,后者又与另一称为阻

碍素(arrestin)的抑制蛋白结合而与G蛋白脱偶联并减敏,这种GRKs所引起的脱偶联程度较大,因此 β_1 受体与G蛋白脱偶联减敏现象加重。

四、治疗 CHF 药物的分类

可分为以下几类:

1. 强心苷类药 地高辛等
2. 血管紧张素转化酶抑制药,如卡托普利、依那普利等及血管紧张素 II (AT_1)受体拮抗药,如氯沙坦等。
3. 利尿药 氢氯噻嗪、呋塞米等。
4. 其他治疗 CHF 的药物:
 - (1) β 受体阻断药 普萘洛尔、美托洛尔、卡维洛尔等。
 - (2)钙拮抗药 氨氯地平等。
 - (3)非强心苷类正性肌力药 米力农、维司力农等(磷酸二酯酶抑制药)。
 - (4)其他血管扩张药 硝酸异山梨酯、肼屈嗪、硝酸甘油、硝普钠等。

第二节 强心苷类

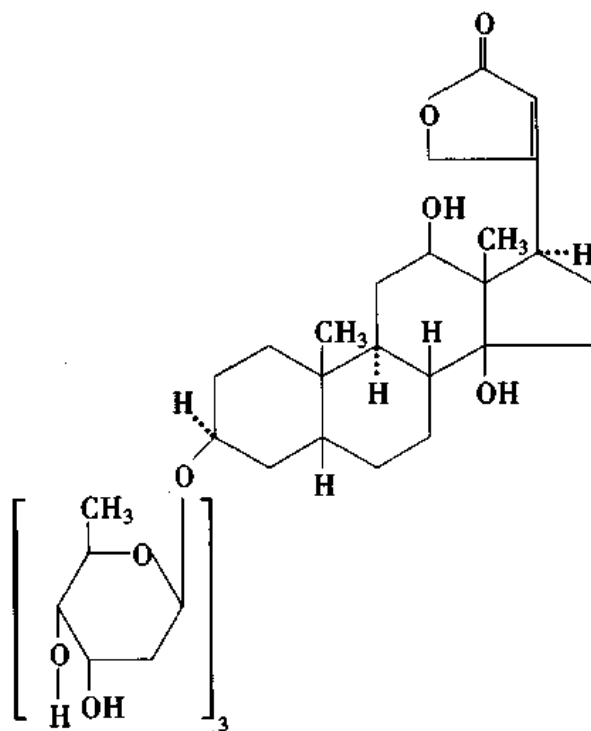
强心苷是一类具有强心作用的苷类化合物,在各种治疗心血管疾病的药物中,强心苷的历史最为悠久,迄今其临床应用已逾 200 多年。它们都来源于植物,如洋地黄毒苷、地高辛、毛花苷丙、毒毛花苷 K 等。其中地高辛最为常用。

地 高 辛

【药理作用】 地高辛(digoxin)具有:

1. 正性肌力作用 即加强心肌收缩性,表现为心肌收缩时最高张力和最大缩短速率的提高,使心肌收缩有力而敏捷,在前、后负荷相等的条件下,地高辛能增强衰竭心脏的每搏做功并增加搏出量。

这种作用是选择性的,可见于离体心乳头状肌(图 23-1)及体外培养的心肌细胞上。从心动周期中左心室压力与容积关系看,CHF 者的压力容积环明显右移上移,说明其收缩末及舒张末容积都增大,压力上升,心排出量减少。给地高辛后则见压力容积环左移下移,舒张期压力与容积都下降,



排出量增加(图 23-2)。

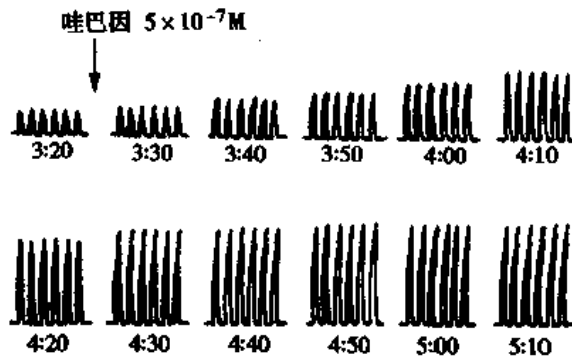


图 23-1 哇巴因(一种强心苷)对猫心乳头肌的正性肌力作用

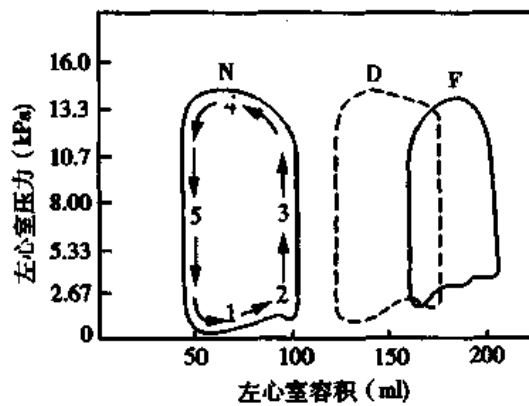


图 23-2 强心苷对压力容积环的影响

注: N 正常心, F 心衰, D 给强心苷后

- 1 舒张期 2 心房收缩 3 等容收缩
- 4 射血时 5 等容舒张

2. 对神经-激素的作用 它有直接和间接改善神经内分泌异常的作用,可直接抑制交感神经活性,但也有反射性降低交感神经活性的因素参与。

强心苷直接增强迷走神经的活性,可作用于多个部位,如敏化窦弓及心内压力感受器、兴奋迷走中枢而增强迷走神经传出冲动、增强心肌对乙酰胆碱的敏感性等。地高辛的迷走效应是其减慢心率和治疗室上性心律失常的主要依据。中毒量强心苷则增强交感神经的活性,包括激活交感神经中枢及外周的作用。同时重度抑制 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶,使胞内 Na^+ 、 Ca^{2+} 大量增加, K^+ 明显减少而引起各种心律失常。

3. 对心肌电生理特性的影响 有直接对心肌细胞和间接通过迷走神经等作用之分,也随剂量高低、不同心脏部位及病变情况而有不同。地高辛对心肌电生理的主要作用见表 23-1。

治疗量的地高辛增强迷走神经活性,加速 K^+ 外流,增加最大舒张电位(多负),而降低窦房结自律性,是其减慢窦性频率作用的根据。相反,地高辛能提高浦肯野纤维的自律性及缩短其有效不应期(ERP),为其直接抑制 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶,使细胞失钾,并降

低最大舒张电位(少负,而接近阈电位),从而提高自律性;同时由于最大舒张电位的减小,除极发生在较小膜电位,故 ERP 缩短,这是地高辛中毒时出现室性心动过速或室颤的机制。抑制房室结、减慢传导是其加强迷走神经活性,减慢 Ca^{2+} 内流的结果。缩短心房有效不应期也由迷走神经促钾外流所介导,这是地高辛治疗房扑时转为房颤的原因。

表 23-1 地高辛对心肌电生理的作用

电生理特性	窦房结	心房	房室结	浦肯野纤维
自律性	降低			增高
传导性			减慢	
有效不应期		缩短		缩短

4. 对肾脏的作用 地高辛对心衰者有明显的利尿作用,是正性肌力作用后肾血流量增加所致,部分也有其直接抑制肾小管 Na^+-K^+-ATP 酶,减少肾小管对 Na^+ 的再吸收作用参与。

5. 对心电图的影响 在治疗量时最早可使 T 波压低,甚至倒置,S-T 段呈鱼钩状;随即引起 P-R 延长,反映房室传导减慢;也见 Q-T 间期缩短,提示浦肯野纤维 ERP 及动作电位时程(APD)缩短;P-P 间隔延长,反映窦性频率减慢。中毒量地高辛可引起各种心律失常,也使 ECG 发生相应变化。

【正性肌力作用的机制】 心肌收缩过程由三方面的因素决定,它们是收缩蛋白及其调节蛋白;物质代谢与能量供应;兴奋-收缩耦联的关键物质 Ca^{2+} 。已证明强心苷对前二者无直接影响,却能增加兴奋时心肌细胞内 Ca^{2+} 量,并认为这是强心苷正性肌力作用的基本机制。

已认为 Na^+-K^+-ATP 酶就是强心苷的受体,它是由 α 及 β 亚单位组成的一个二聚体。 α 亚单位是催化亚单位,贯穿膜内外二侧,分子量 112kD。 β 亚单位为一糖蛋白,分子量约 35kD,可能与 α 亚单位的稳定性有关。

现知 α 亚单位有 8 个(即 $H_1 \sim H_8$)疏水性跨膜 α 螺旋段,其中 $H_1 \sim H_2$ 之间的胞外小环是强心苷的结合部位,强心苷和酶结合过程中, α 亚单位的构象发生改变,酶活性下降(图 23-3)。在体内条件下,治疗量地高辛抑制 Na^+-K^+-ATP 酶活性约 20%,结果使细胞内 Na^+ 量增多, K^+ 量减少。胞内 Na^+ 量增多后,又通过 Na^+-Ca^{2+} 双向交换机制使 Na^+ 外流增加, Ca^{2+} 内流增加,或使 Na^+ 内流减少, Ca^{2+} 外流减少,最终导致胞内 Na^+ 浓度下降, Ca^{2+} 浓度上升,后者又使肌浆网摄 Ca^{2+} 增多,储存增多。另外也证实,细胞内 Ca^{2+} 少量增加时,还能增加 Ca^{2+} 离子流,使每一动作电位 2 相内流的钙增多,此 Ca^{2+} 通过“以钙促钙”的方式促使肌浆网释出更多 Ca^{2+} 。这样,在强心苷作用下,心肌细胞内可利用的 Ca^{2+} 量增加,使心肌收缩力加强(图 23-4)。

【体内过程】 地高辛口服吸收的生物利用度约 60% ~ 80%,且与地高辛颗粒大小,溶出度的高低有关。约 25% 与血浆蛋白结合,随血流分布至全身各组织中,以地高辛在组织中分布浓度计(地高辛 $\mu g/g$ 组织),则肾中浓度最高,依次为心 > 胰 > 肝 > 骨

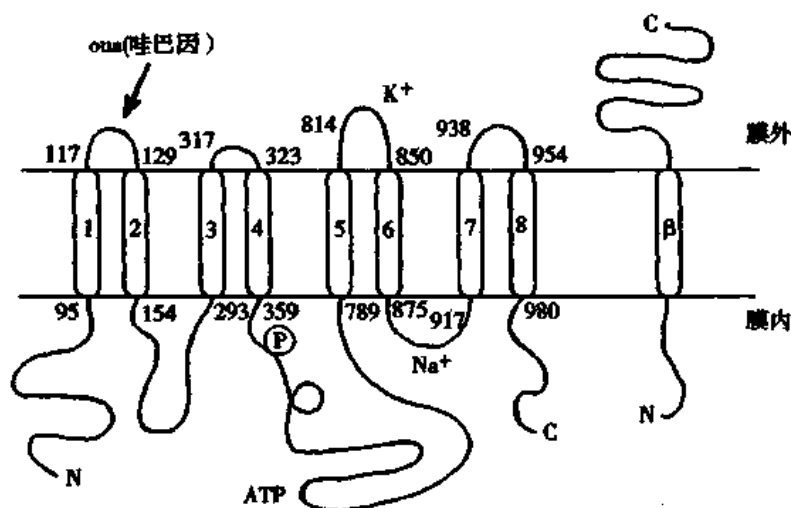


图 23-3 Na⁺-K⁺-ATP 酶结构模式图(α 与 β 亚单位)

注:1—8 H₁—H₈ 螺旋段, Oua 哇巴因结合位, ATP ATP 结合位,

Ⓟ 磷酸化位, Na⁺ 胞内 Na⁺ 结合位 K⁺ 胞外 K⁺ 结合位

髓肌 > 脑。地高辛代谢转化不多, 主要被氢化成二氢地高辛后再被水解成不同产物, 包括脱糖、内酯环氢化等。二氢地高辛的生成, 有赖于肠道细菌 *Eubacterium Lentum* 的存在, 红霉素、四环素等抗菌药物抑制肠道细菌生长, 将减少二氢地高辛的生成, 故可提高地高辛的血药浓度而增其效。地高辛每日以原形(60% ~ 90%)经肾排出体外, 小部分地高辛由胆道排泄, 约达口服量的 7%。t_{1/2} 为 36 小时。

【临床应用】 主要治疗 CHF 与房颤、房扑。

CHF: CHF 的类型或基本病因可能影响地高辛的用量, 但不影响其应用, 凡有收缩功能障碍, 都可用地高辛。其中伴房颤的 CHF 是地高辛的最佳适应证, 能发挥良好对症疗效, 增加心搏出量, 降低舒张末压力与体积, 减轻水肿, 缓解呼吸困难与端坐呼吸等症状。对严重二尖瓣狭窄及缩窄性心包炎者无效。

心房颤动: 系通过地高辛抑制房室结传导的作用, 使发自心房的过多冲动不能通过房室结下传至心室, 使室率减慢, 排血改善, 从而保护心室免受过多冲动的影晌。其治疗目的不在于停止房颤, 而在于防止室率过快, 避免循环障碍, 可长期用于非紧急的房颤患者。

心房扑动: 此时心房的冲动与房颤时相比较少但较强, 易于传入心室引起室率过快及循环障碍。地高辛通过其缩短心房肌 ERP 的作用, 首先使房扑转为房颤, 继而发挥治疗房颤的作用。对阵发性室上性心动过速, 已少用地高辛。

【不良反应】 较为常见的有胃肠道反应, 如厌食、恶心、呕吐、腹泻、腹痛。另也常

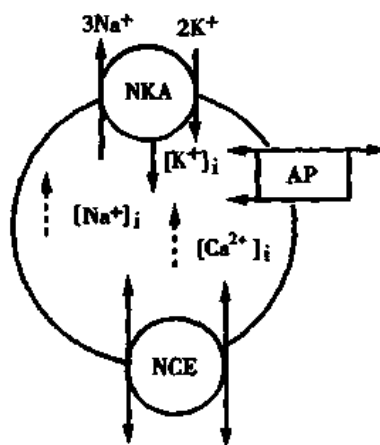


图 23-4 强心苷作用机制示意图

NKA = Na⁺ - K⁺ - ATP 酶

AP = 动作电位

NCE = 钠钙双向交换

见某些神经症状如头痛、疲乏、眩晕、恶梦、谵妄、幻觉；偶见惊厥，还有黄、绿视症及视力模糊等视觉障碍。最严重的是心脏毒性反应。常见室上性或室性心律失常及房室传导障碍，其中以室性早搏为多见早见，约占心脏反应的 33%，依次为房室传导阻滞 18%，房室结性心动过速约 17%，房室结代节律 12%，房性过速兼房室阻滞 10%，室性过速 8%，窦性停搏 2%。

【中毒救治】 停药，对过速性心律失常者可静脉滴注钾盐，轻者口服。因细胞外 K^+ 可阻止强心苷与膜 Na^+-K^+-ATP 酶的结合，故能阻止毒性的发展。对严重者，还需用苯妥英钠，它与强心苷争夺 Na^+-K^+-ATP 酶，能抑制早搏、心动过速，并不减慢房室传导。也可用利多卡因解救室性心动过速及心室颤动。对危及生命的极严重中毒者，宜用地高辛抗体 Fab 片段作静脉注射，它能迅速结合并中和地高辛，使后者脱离 Na^+-K^+-ATP 酶而解除毒性，静脉注射 Fab 在 20 分钟内见效，80 分钟效应最高，Fab 每 80mg 能拮抗 1mg 地高辛。

【药物相互作用】 奎尼丁能使 90% 患者的地高辛血药浓度提高 1 倍，提高的程度与奎尼丁用量相关，为奎尼丁自组织结合处置换地高辛之故。其他抗心律失常药胺碘酮、钙拮抗药、普罗帕酮也能提高地高辛血药浓度，故与上述药物合用时宜酌减地高辛用量。苯妥英钠能降低地高辛血药浓度，为其增加地高辛的清除所致。

【用法】 目前倾向于小剂量化。一般采用无负荷量 (no-loading dose) 的维持量法，可减少中毒发生率。地高辛每日 0.25mg (0.125 ~ 0.375mg)，6 ~ 7 日达到稳定而有效的治疗血药浓度。肾功能减退者、老人宜减量。基本病因为缺血性心脏病、心肌病及肺源性心脏病等，剂量也应酌减，因心肌缺血、缺氧时对地高辛的耐受性降低。

大规模多中心历时 5 年，收集 7788 病例，报道地高辛能改善症状，降低再入院率，减少 CHF 恶化所致的病死率与住院率，但对总病死率却无影响。另有报道地高辛合用利尿药、ACE 抑制药而病情稳定的 CHF 患者，停用地高辛 12 周后，病情恶化，运动耐力、生活质量、射血分数都下降，而心率与体重却上升。

洋地黄毒苷

洋地黄毒苷 (digitoxin) 与地高辛同属洋地黄叶中所含的强心苷，其作用也与地高辛相同，但洋地黄毒苷口服生物利用率较高 (90% ~ 100%)，作用较持久 ($t_{1/2} > 7$ 天)，主要在肝中被代谢而消除。洋地黄毒苷的不良反应及防治、用途均与地高辛相同。但应用方法需经洋地黄化 (先用全效量 0.8 ~ 1.2mg) 后再用维持量 (0.05 ~ 0.1mg/日)。现已少用。

去乙酰毛花苷

去乙酰毛花苷 (deslanoside, 又名西地兰) 属洋地黄强心苷，作用、应用及不良反应均同地高辛。一般应用其注射剂作为 CHF 的危急症状的治疗用药。静注后 10 分钟开始见效，2 小时达峰效， $t_{1/2}$ 为 33 小时。全效量为 1 ~ 1.2mg，分 2 次注射。也可作肌内注射。

毒毛花苷 K

毒毛花苷 K (strophanthin K) 是得自康毗毒毛旋花种子的强心苷。其药理作用、不

不良反应均与地高辛相同,口服吸收少且不规则,故仅作静脉注射用,治疗 CHF 的危急症状。静注后 5~10 分钟开始见效,0.5~2 小时达峰效, $t_{1/2}$ 约 19 小时。静注一次用量 0.125~0.25mg。

第三节 血管紧张素 I 转化酶抑制剂及血管紧张素 II 受体拮抗药

血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂治疗 CHF 是近 10 多年来最重要的进展之一。许多大型临床试验业已证明,ACE 抑制剂不仅能缓解心衰的症状,且能降低 CHF 的病死率和改善预后。基础研究也证实,ACE 抑制剂能逆转左室肥厚,防止心室的重构(ventricular remodeling)等。血管紧张素 II 受体的研究及其拮抗药的开发,使 CHF 的治疗又增加了一类药物。

一、血管紧张素 I 转化酶抑制剂

属于本类药物有卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、西拉普利(cilazapril)、贝那普利(benzapril)、培哚普利(perindopril)、雷米普利(ramipril)及福辛普利(fosinopril)等,它们的作用基本相似(详见第二十六章抗高血压药)。

【治疗 CHF 的作用机制】

1. 抑制 Ang I 转化酶的活性 ACE 抑制剂可抑制循环及局部组织中 Ang I 向 Ang II 的转化,使血及组织(如心血管、血管内皮、肾、脑、小肠、子宫、睾丸等)中 Ang II 量降低。ACE 抑制剂还能减少缓激肽的降解,提高血中缓激肽含量,后者又能促进 NO (有抗生长、抗细胞有丝分裂的作用)、血管内皮超极化因子(endothelium hyperpolarizing factor, EDHF)和 PGI_2 的生成而发挥作用(图 23-5)。此外,ACE 抑制剂还能直接或间接降低血中儿茶酚胺、加压素、 ET_1 的含量,恢复下调的 β_1 受体,增加 G_s 蛋白量而增加腺苷酸环化酶活性及细胞内 cAMP 量。

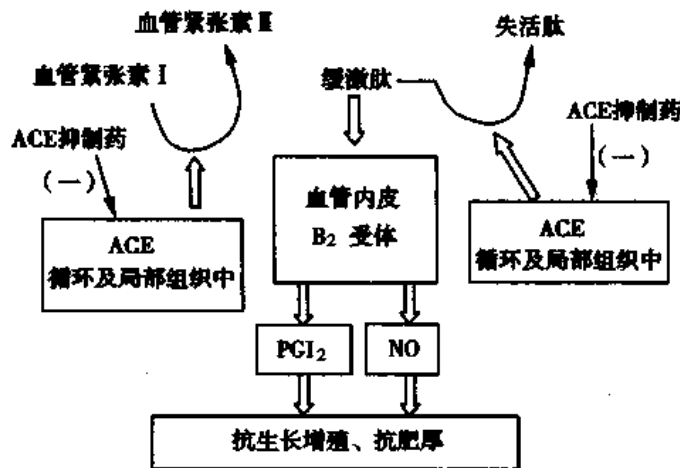


图 23-5 ACE 抑制剂治疗 CHF 的机制

2. 对血流动力学的影响 卡托普利能降低全身血管阻力、平均动脉压、肺楔压、右房压,增加心排出量,还能降低左室充盈压、左室舒张末压及容积,降低肾血管阻力,增加肾血流量,略减心率。也可降低室壁肌张力,改善心舒张功能。与其它血管扩张药的不同在于其它扩管药长期应用后会失效,而 ACE 抑制药却久用仍有效。在临床疗效上表现为缓解症状,增加运动耐力及提高生活质量。

3. 抑制心肌及血管的肥厚、增生 CHF 是一种超负荷的心肌病,在心肌超负荷反应的早期和中期就出现心肌重构肥厚,表现为肌细胞肥大,胞内收缩成分增多等,是代偿、适应阶段,此时功能上仍属正常。CHF 晚期是一进行性恶化过程,肌细胞继续肥大以至凋亡。成纤维细胞增殖,胶原增多,心脏出现纤维化,线粒体显著减少,血管壁细胞增殖。同时伴有左心室形态结构的改变和心脏机械效能的减退而加剧心脏收缩及舒张功能障碍。由此可见心肌及血管的重构肥厚是 CHF 发病中的主要危险因素。

用不影响血压的小量 ACE 抑制药已能有效阻止或逆转心室重构肥厚及已出现的纤维组织和肌层内冠脉壁的增厚,提高心肌及血管的顺应性,提示 Ang II 引起肥厚和 ACE 抑制药阻抑肥厚与它们对血管、血压的作用无关。此外,ACE 抑制药增加缓激肽含量也有助于逆转肥厚。

【逆转重构肥厚的机制】 ACE 抑制药逆转心室重构肥厚的机制与 Ang II 的促生长作用及重构中原癌基因的参与有关。

早年发现 Ang II 升高血压的剂量能引发心肌肥厚,增加细胞内 DNA 和 RNA 的含量及其代谢转换,还能增加胞内蛋白质合成而导致心肌肥厚,这是一种原发的直接作用。现证实,Ang II 促生长作用也有心肌组织中局部自、旁分泌和细胞内分泌的 Ang II 参与。在人类心肌中 Ang II 受体有 AT₁, AT₂ 两个亚型,它们在心肌重构时已经上调。Ang II 可能通过多条通路发挥作用,如①Ang II 与其受体 AT₁ 结合后,激活磷脂酶如磷脂酶 C(PLC)等,增加三磷酸肌醇(IP₃)、二酰甘油(DAG)的量,主要经 PLC-IP₃(DAG-PKC)信号转导通路,增强 Ca²⁺ 内流,增加细胞内 Ca²⁺,激活 *c-fos*、*c-myc* 而促进细胞生长;②经酪氨酸蛋白激酶通路(PTK),PTK 是许多细胞外信号的传感器,此通路终使核内转录因子被激活而调节及促进细胞生长、增生;③Ang II 还能激活丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK),后者催化核蛋白磷酸化,终使 RNA 多聚酶 II 磷酸化而得以调节细胞周期中重要的基因而促进细胞生长。

心肌及血管平滑肌都含有原癌基因,它们参与细胞生长、分化、增生的调控,也调节细胞内信号转导。在部分结扎腹主动脉造成心肌肥厚的大鼠模型中,确见心肌细胞中原癌基因 *c-myc*、*c-fos* 转录增加,3 小时达最高值,随后心肌出现重构肥厚。结扎两周后心室重量约增加 40%,细胞体积也增加,因此心肌超负荷时原癌基因的激活是心室肥厚构型重建的始动因子。

此外 Ang II 还能快速诱导 *c-fos*、*c-myc*、*c-jun* 等原癌基因表达。因而 Ang II 通过原癌基因促进细胞生长、增殖,对重构肥厚起了主要介导作用。ACE 抑制药减少 Ang II 的形成,当可防止和逆转心肌重构肥厚,因而对 CHF 的治疗能取得较好的效果。

【临床应用】 90 年代前后几个大规模随机双盲的临床研究都证明,ACE 抑制药既能消除或缓解 CHF 症状,提高运动耐力,改进生活质量,又能防止和逆转心肌肥厚降低

病死率。故现已广泛用于 CHF 的治疗,常与利尿药、地高辛合用,作为治疗 CHF 的基础药物。

二、血管紧张素 II 受体(AT₁)拮抗药

沙坦类药物如氯沙坦(losartan)、缬沙坦(valsartan)及厄贝沙坦(irbesartan),直接阻断血管紧张素 II(Ang II)与其受体的结合,因而发挥拮抗作用,它们不仅对 ACE 途径产生的 Ang II,而且对非 ACE 途径,如食糜酶(chymases)产生的 Ang II 也有拮抗作用;也能拮抗 Ang II 的促生长作用,故能预防及逆转心血管的重构。其抗 CHF 的作用与 ACE 抑制药相似,亦能降低 CHF 者的病死率和再住院率,不良反应较少,不易引起咳嗽、血管神经性水肿等。可能与沙坦类药物不影响缓激肽途径有关。

第四节 利尿药

【药理作用及临床应用】 利尿药能促 Na⁺、水排泄,减少体液量,降低心脏的前、后负荷,消除或缓解静脉充血及其所引发的肺水肿和外周水肿。

对轻度 CHF 单独应用利尿药效果良好,对 CHF 有容量负荷征象如水肿或有明显充血和瘀血者尤为适用。如无症状或静脉充血征象时,应用利尿药并无意义,反因激活神经内分泌功能,兴奋肾素-血管紧张素-醛固酮系统,增加血浆去甲肾上腺素水平而产生不利影响。

对中度 CHF,可口服袢利尿药或与噻嗪类和留钾利尿药合用,并根据体重等调节剂量,一般以能控制 CHF 症状和维持稳定的循环状态为度。

对严重 CHF、慢性 CHF 急性发作、急性肺水肿或全身浮肿者,噻嗪类药物常无效,宜静脉注射大剂量呋塞米,连续静脉注射呋塞米的效果优于间歇给药。留钾利尿药作用较弱,少单用,多与其它利尿药如袢利尿药等合用,能有效拮抗 RAAS 激活所致的醛固酮水平的升高、增强利尿效果及防止失钾,还可抑制胶原增生和防止纤维化。严重 CHF 伴腹水者,常与 ACE 抑制药及地高辛合用。

【注意事项】 已知噻嗪类及袢利尿药它们主要通过肾小管分泌到达小管腔后才能发挥利尿作用。因此任何影响肾小管分泌过程的因素均会影响利尿药进入到小管液而影响其作用的发挥,如肾功能不良、肾衰致内源性有机酸的增加或同时给予经肾小管分泌的药物等。有时利尿药虽已到达肾小管腔作用部位,但如果小管腔内白蛋白的浓度增高,与利尿药结合增多,也可阻止药物作用的发挥而降低利尿效果,应引起注意。

第五节 其他治疗 CHF 药

一、β受体阻断药

自认识到 CHF 发病过程中交感神经活性增高及其促进 CHF 恶化的不良影响后,才注意到 β 受体阻断药在 CHF 治疗中的意义。20 世纪 90 年代初,曾有人预言 β 受体

阻断药可能成为治疗 CHF 的第一线治疗药物,并提出在心肌状况严重恶化之前早期应用,则对改善预后有价值。可选用的 β 受体阻断药有美托洛尔(metoprolol)、卡维洛尔及(carvedilol)比索洛尔(bisoprolol)等。

美托洛尔及卡维洛尔

【药理作用及机制】 慢性 CHF 时,交感神经的活性明显增高、RAAS 被激活,此为 CHF 早期的代偿机制,但交感神经张力长期增高则产生有害的影响,可造成心肌细胞内 Ca^{2+} 超负荷和儿茶酚胺的增加;可使冠脉血流减少和心肌耗氧量增加;可致心肌自律性增高、触发活动和折返激动而诱发心律失常。此外,CHF 时心肌的 β 受体-腺苷酸环化酶(AC)系统发生明显的变化,表现为 β_1 受体下调, β_2 受体的脱偶联,对儿茶酚胺刺激的反应性降低等而导致心肌收缩功能下降。

β 受体阻断药通过抑制交感神经张力而阻断儿茶酚胺对心肌的毒性作用;通过上调心肌的 β 受体,恢复 β 受体-AC 系统的信号转导能力,改善 β 受体对儿茶酚胺的敏感性;通过抑制 RAAS 而减轻心脏的前后负荷;还可减慢心率和减少心肌耗氧量,从而改善心肌缺血和心室的舒张功能,改善 CHF 时的血流动力学效应。

其中卡维洛尔还兼有阻断 α 受体,抗生长、抗氧自由基等作用,故倍受重视,本药连服 3 个月,能明显降低肺楔压,增加射血分数及心搏出量,明显缓解症状,提高运动耐力,改善生活质量,减少住院率。

美托洛尔治疗扩张型心肌病及缺血性 CHF,可阻止症状恶化,改善心功能,降低猝死及心律失常的发生率。还可上调 β_1 受体,拮抗过高的交感活性,提高运动耐力,临床应用收到良好效果。

【临床应用】 以纽约心脏病协会(NYHA)心功能分类 II ~ III 级 CHF 者为对象,基础病因为扩张型心肌病者尤为适合。根据现有资料分析,能耐受 β 受体阻断药者占 80%,但却对一小部分患者无效,甚至引起严重不良反应如低血压、心动过缓、传导阻滞、诱发或加重心力衰竭。故应用其治疗 CHF 时还应注意下列情况:

1. 观察的时间应比较长,一般心功能改善的平均奏效时间为 3 个月,即其慢性效果显著。

2. 治疗应从小剂量开始,逐渐增加至使患者能够耐受又不引起 CHF 的剂量,如开始剂量偏大将可导致 CHF 的加重。

3. 应合并使用其它抗 CHF 药,如利尿药、ACE 抑制药和地高辛,以此作为基础治疗措施。否则均可导致 β 受体阻断药的治疗失败。此外,还要正确选择病种及不断总结用 β 受体阻断药治疗心衰的经验。

【注意事项】 严重心动过缓、左室功能减退,明显房室传导阻滞、低血压及支气管哮喘者慎用或禁用。

二、钙拮抗药

【药理作用及机制】 临床报道,短效钙拮抗药如硝苯地平等可使 CHF 恶化,增加 CHF 者的病死率,长期应用硝苯地平在降低高血压病人的左室肥厚方面的作用也远弱

于 ACE 抑制药,其原因是 ①抑制心肌收缩力,②激活了神经-激素系统,包括血管扩张所致反射性兴奋交感神经系统等有关。因此短效钙拮抗药不适用于 CHF 的治疗。

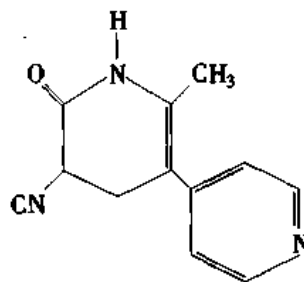
长效钙拮抗药如氨氯地平(amlodipine),其作用出现较慢、维持时间较长,在治疗 CHF 时不伴有不利的神经激素方面的作用,且其降低高血压病人左室肥厚的作用与 ACE 抑制药相当,可用于心衰的治疗。在动物实验和临床研究中业已证实氨氯地平尚有抗动脉粥样硬化、抗 TNF- α 及 IL(白介素)等作用,后者也参与其抗 CHF 的作用。可长期应用于治疗左室功能障碍伴有心绞痛、高血压的患者。也可降低非缺血者的病死率。

三、非强心苷类正性肌力药

在 CHF 全过程中,交感神经长期处于激活状态,且是 CHF 后期恶化因素之一,因此不宜用 β 受体激动药如普瑞特罗(prenalterol)、吡布特罗(pirbuterol)治疗 CHF。也不宜用 β 受体部分激动药扎莫特罗(xamoterol)。此外,多巴酚丁胺(dobutamine)、异布帕明(ibopamine),用它们治疗严重 CHF 时,引起死亡率较对照组为高,故亦不适作常规治疗 CHF 之用。

磷酸二酯酶(PDE)抑制药通过抑制 PDE III 而明显提高心肌细胞内 cAMP 含量,增加心肌收缩性,扩张动、静脉,是一类正性肌力和扩张血管药(inodilating drugs)。

属于本类药物的有米力农(milrinone)及维司力农(vesnarinone),它们均属双吡啶类衍生物,能选择性抑制 PDE-III 活性而提高细胞内 cAMP 含量,具有增加心肌收缩性和扩张血管的作用。其抑制 PDE-III 的作用程度与正性肌力作用呈正相关。维司力农还能激活细胞膜 Na^+ 通道,促进 Na^+ 内流;抑制 K^+ 通道,延长动作电位时程,也因增加 cAMP 量而促进 Ca^{2+} 内流;还有增加心肌收缩成分对 Ca^{2+} 敏感性的作用。米力农用于严重 CHF 者作短期静脉给药的首选正性肌力药。可明显改善心收缩功能和舒张功能,缓解症状,提高运动耐力。但近期曾报道用米力农后,病死率较对照组高约 28%,IV 级 CHF 者高约 53%,故仅供短期静脉给药治疗急性心衰用。



米力农

临床报道称维司力农能降低病死率。将 NYHA III 级已接受药物治疗的 CHF 患者,分对照组或维司力农组(60mg/日或 120mg/日),共治疗 12 周,结果 120mg/日组病死增多,被提前结束试验,60mg/日组病死率较对照组低 50% 或更甚。现正随访研究以明确此结果能否重复并探索适应证及最适的剂量范围。

正性肌力作用药在 CHF 治疗中的意义与地位目前正受到挑战,其治疗 CHF 至少

到目前为止虽未完全摒弃,但尚需进一步确证。

四、其他治疗 CHF 的血管扩张药

70年代中期后使用血管扩张药治疗 CHF,除 ACE 抑制药治疗 CHF 的疗效突出外,还有一些抗高血压及抗心绞痛的药物也可治疗 CHF。它们可缓解症状,改进血流动力学效应、提高运动耐力和生活质量,但多数血管扩张药未能降低病死率。血管扩张药治疗 CHF 的根据为:药物扩张静脉(容量血管)可减少静脉回心血量,降低前负荷,进而降低肺楔压、左心室舒张末压(LVEDP)等,缓解肺部充血症状。药物扩张小动脉(阻力血管)可降低外周阻力,降低后负荷,进而改善心功能,增加心排出量,增加动脉供血,缓解组织缺血症状,并可弥补或抵消因小动脉扩张而可能发生的血压下降和冠状动脉供血不足等不利影响。

常用的药物及其特点:

1. 硝酸酯类 如硝酸甘油、硝酸异山梨酯,主要扩张静脉,降低前负荷,略降后负荷。它们在体内转化成一氧化氮而生效,用药后,对 CHF 的血流动力学可产生良好效应,能使静脉容量增加而使右房压降低,明显减轻肺充血及呼吸困难等症状,还选择性扩张心外膜层冠状血管,增加冠脉流量,促进心室收缩及舒张功能。尤适用于冠心病、肺楔压增高的 CHF 患者。全日应用硝酸酯类易致耐药,自限其长期应用的效果,每日停用 6~8 小时以上,有助于克服耐药现象。

2. 肼屈嗪 扩张小动脉,降低后负荷,增加心排出量,也较明显增加肾血流量。因能反射性激活交感神经及 RAAS,故单独长期应用难以持续生效。有报道称 NYHA II、III 级 CHF 患者将本药和硝酸异山梨酯合用,与对照组(地高辛与利尿药)比,能明显降低病死率,3 年内降低 36%。主要用于肾功能不良或不耐 ACE 抑制药的 CHF 者。

3. 硝普钠 在体内其化构中的 NO 发挥作用,它降低前、后负荷作用快,可快速控制危急的 CHF,它降低左室充盈压,增加静脉顺应性;也扩张动脉,降低后负荷,增加心排出量。适用于需迅速降低血压和肺楔压、肺水肿、高血压危象等危急病例。仅用静脉滴注法给药。

4. 哌唑嗪 是 α_1 受体阻断药,能扩张动、静脉,降低前后负荷,增加心排出量。久用(2.5 年)效果差,一般较少用。

制剂及用法

地高辛(digoxin) 轻型慢性病例,口服每日 0.125~0.375mg,连用一周可达稳态血浓度。

扎莫特罗(xamoterol) 口服 200mg,2 次/日。

米力农(milrinone) 首次静脉注射 12.5 μ g/kg,每隔 10 分钟 1 次,最大剂量 75 μ g/kg,平均 43 μ g/kg。

氨氯地平(amlodipine) 开始 5mg,1 次/日,最大剂量为 10mg,1 次/日。

卡托普利(captopril) 口服从 12.5mg,2~3 次/日开始,最大剂量为 150mg/日。

依那普利(enalapril) 2.5~10mg,2 次/日,最大剂量为 40mg/日。

(姚伟星)

第二十四章 抗心绞痛药

心绞痛是冠状动脉供血不足引起的心肌急剧的、暂时的缺血与缺氧综合征。其临床表现为胸骨后部及心前区阵发性绞痛或闷痛,常放射至左上肢。引起痛觉的直接因素可能与心肌在缺血缺氧情况下,积聚过多的代谢产物,如乳酸、丙酮酸,以及类似激肽样多肽等物质,刺激心肌植物神经传入纤维末梢有关。

在临床,冠状动脉粥样硬化性心脏病是引起心绞痛的常见原因,根据世界卫生组织的意见,一般将心绞痛分为以下3种类型:①稳定型心绞痛,多在体力活动时发病,其典型诱因是劳累或情绪激动。②不稳定型心绞痛,包括初发型、恶化型及自发性心绞痛,可恶化导致心肌梗死或猝死,也可逐渐恢复为稳定型心绞痛。其发病与冠状动脉粥样硬化斑块改变、冠状动脉血管张力增高和血小板聚集与血栓形成有关。③变异型心绞痛,由冠状动脉痉挛所引起,常在夜间或休息时发作。

业已阐明,心肌对氧的需求量增加以及冠状动脉供血不足,引起血氧供需失衡所导致的心肌暂时性缺血缺氧是心绞痛发生的重要病理生理机制。心脏做功需要消耗大量的能量,心肌能量的产生要求大量的氧供应。心肌的氧供取决于动、静脉的氧分压差及冠状动脉的血流量。正常情况下,心肌细胞能摄取血液氧含量的65%~75%,而身体其他组织则仅摄取10%~25%。可见,心肌细胞对血液中氧的摄取已接近于极限,增加氧供应只能依靠增加冠状动脉的血流量。冠状循环有很大的储备能力,其血流量可随身体不同的生理情况而显著变化;在活动时代,冠状动脉适当地扩张,血流量可增加到休息时的6~7倍;在缺氧时,冠状动脉也能扩张,使血流量增加4~5倍。动脉粥样硬化而引起冠状动脉狭窄或部分分支闭塞时,其扩张性减弱,血流量减少,冠状循环的储备能力下降。因此,在动脉粥样硬化性心脏病引起的心绞痛,依靠增加冠状动脉的血流量来增加氧供应也是受限的;所能采取的有效措施还有降低心肌氧需求量。

决定心肌氧消耗的主要因素是心肌的基本代谢,心室壁肌张力,射血时间,心率和收缩力。其中基本代谢的氧耗用于细胞膜转运功能及蛋白质合成,较为稳定,少受药物影响;室壁肌张力则影响较大,它与心室容积和心室腔内压力成正比,张力愈高耗氧愈多;分钟射血时间是每搏射血时间与心率的乘积,射血时室壁肌张力最高,所以,射血时间愈久,耗氧愈多;心率的快慢与收缩力的强弱也明显影响氧耗,心率加快、收缩力增强耗氧增多,反之,耗氧减少。测定心肌实际耗氧量较为困难,临床上将影响耗氧量的主要因素简化为“三项乘积”(收缩压 \times 心率 \times 左心室射血时间)或“二项乘积”(收缩压 \times 心率)作为粗略估计心肌耗氧量的指标。

新近的研究表明,冠状动脉粥样硬化斑块变化、血小板聚集和血栓形成是诱发不稳

定型心绞痛的重要因素。在临床,使用抗血小板、抗血栓药物,如血小板膜糖蛋白 GP II b/III a 抑制剂、阿司匹林、肝素或低分子肝素等治疗,不仅有助于心绞痛的缓解,而且可降低心肌梗死的发生率,降低病死率。

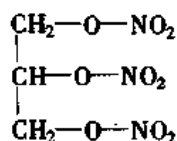
综上所述,血氧供需失衡和血栓形成是心绞痛发生的重要病理生理机制,因此,改善心肌的血氧供需矛盾与抗血栓是目前心绞痛治疗的药理基础。抗心绞痛药物一般可通过以下三个环节发挥疗效:①舒张冠状动脉,解除冠状动脉痉挛或促进侧枝循环的形成而增加冠状动脉供血。②舒张静脉,减少回心血量,降低前负荷,或(和)舒张外周小动脉,降低动脉血压,减轻后负荷,以降低室壁肌张力;减慢心率;抑制心肌收缩力;从而降低心肌对氧的需求。③抗血小板、抗血栓形成。

第一节 硝酸酯类及亚硝酸酯类

常用的硝酸酯类药物有:硝酸甘油,硝酸异山梨酯,单硝酸异山梨酯,其中硝酸甘油最常用。所有硝酸酯类化合物均为硝酸多元酯结构,具有较高的脂溶性,其结构中的 O-NO₂ 是发挥疗效的关键部分。

硝酸甘油

【药理作用】 硝酸甘油(nitroglycerin)的基本作用是松弛平滑肌,以对血管平滑肌的作用最为明显。



硝酸甘油

1. 对血管的作用 能舒张全身静脉和动脉,舒张毛细血管后静脉(容量血管)远较舒张小动脉的作用强。对较大的冠状动脉也有明显舒张作用,对毛细血管括约肌则作用较弱。其扩血管作用的终结果是使血液贮积于静脉及下肢血管,使回心血量减少,降低前负荷、心室充盈度与室壁肌张力。治疗量的硝酸甘油能使动脉收缩压下降约 10~15mmHg,舒张压不变,后负荷略降。它也能舒张头、面、颈、皮肤血管及肺血管。

2. 对心脏的作用 硝酸甘油对心脏无明显的直接作用。对正常人及无心脏功能衰竭的冠心病患者,能使每搏及每分钟输出量减少,心率不变或轻度加快;剂量加大,可致降压而引起反射性心率加快。心绞痛患者舌下含用硝酸甘油数分钟后,心脏负荷迅速减轻,表现为心室舒张末期压下降,心室内径减小,外周血管阻力降低,左心室功能改善,心肌耗氧量明显减少。

【抗心绞痛作用的机制】 硝酸甘油治疗心绞痛已有 100 多年历史,目前认为其作用机制是:

1. 硝酸甘油使容量血管扩张,能降低前负荷,降低心室舒张末期压力及容量。在较大剂量时也扩张小动脉而降低后负荷,从而降低室壁肌张力及心肌氧耗量。

2. 硝酸甘油能明显舒张较大的心外膜血管及狭窄的冠状血管以及侧枝血管,此作用在冠状动脉痉挛时更为明显;而对阻力血管的舒张作用较弱。当冠状动脉因粥样硬化或痉挛而发生狭窄时,缺血区的阻力血管已因缺氧而处于舒张状态。这样,非缺血区阻力就比缺血区为大,用药后将迫使血液从输送血管经侧枝血管流向缺血区,从而改善缺血区的血流供应。

3. 硝酸甘油能使冠状动脉血流量重新分配。心内膜下血管是由心外膜血管垂直穿过心肌延伸而来的,因此内膜下血流易受心室壁肌张力及室内压力的影响,张力与压力增高时,内膜层血流量就减少。在心绞痛急性发作时,左心室舒张末期压力增高,所以心内膜下区域缺血最为严重。硝酸甘油降低左心室舒张末期压,舒张心外膜血管及侧枝血管,使血液易从心外膜区域向心内膜下缺血区流动,从而增加缺血区的血流量。放射微球法证明硝酸甘油能增加心内膜下区的血液灌流量;微型氧电极也测得硝酸甘油应用后,心内膜层/心外膜层氧分压比值上升。

【舒张血管的作用机制】 硝酸酯类药物作为前药(prodrug)在平滑肌细胞及血管内皮细胞中被生物降解产生 NO,通过 NO 拟内源性血管内皮舒张因子(endothelium-derived relaxing factor, EDRF,即一氧化氮 NO)而起作用。一般认为,EDRF 由血管内皮细胞中的 L-精氨酸-NO 合成途径产生,并从内皮细胞弥散到血管平滑肌细胞,在其中它能激活鸟苷酸环化酶(GC),增加细胞内 cGMP 的含量,激活 cGMP 依赖性蛋白激酶,降低胞浆中 Ca^{2+} 浓度,促使肌球蛋白轻链去磷酸化,而松弛血管平滑肌。目前,对催化硝酸酯类进行生物转化形成 NO 的多步酶促反应尚不清楚。有人认为,单硝酸基分子进入平滑肌细胞后,与肌膜内巯基(-SH)结合形成亚硝基硫醇(S-nitrosothiols),然后形成 NO。此外,NO 还能抑制血小板聚集和粘附,有利于冠心病的治疗。

【体内过程】 口服后受多方面的影响,生物利用度仅 8%。硝酸甘油舌下含服可经口腔粘膜迅速吸收,2~5 分钟出现作用,3~10 分钟作用达高峰,维持 20~30 分钟,血浆 $t_{1/2}$ 约 3 分钟,舌下含化的生物利用度为 80%,也可经皮肤吸收而达到治疗效果。分布容积为 0.35 L/kg,在肝经有机硝酸酯还原酶脱硝酸,形成二硝酸或单硝酸盐而失效,最后与葡萄糖醛酸结合,从尿排出。

【临床应用】 对各型心绞痛均有效,用药后能中止发作,也可预防发作。对急性心肌梗死不仅能减少耗氧量,尚有抗血小板聚集和粘附作用,使坏死的心肌得以存活或使梗死面积缩小,但应限制用量,以免过度降压而引起副作用。此外,也可用于心衰的治疗。

【不良反应及耐受性】 多数不良反应是其血管舒张作用所继发。如头、面、颈、皮肤血管扩张引起暂时性面颊部皮肤发红;脑膜血管舒张引起搏动性头痛;眼内血管扩张则可升高眼内压;大剂量可出现体位性低血压及晕厥。剂量过大可使血压过度下降,冠状动脉灌注压过低,并可反射性兴奋交感神经、增加心率、加强心肌收缩性反而可使耗氧量增加而加重心绞痛发作。超剂量时还会引起高铁血红蛋白症。

连续用药后可出现耐受性,停药 1~2 周后,耐受性可消失。硝酸酯类耐受性的发生机制可能与反应用药引起血管平滑肌细胞内膜巯基耗竭有关。为克服耐受可采取下列措施:调整给药剂量,减少给药频率;采用最小剂量,以及间歇给药方法。无论采用何

种给药途径,如口服、舌下、静注或经皮肤,每天的停药间歇期必须在8小时以上;补充含巯基的药物,如加用卡托普利,甲硫氨酸等,可能阻止耐受性。

硝酸异山梨酯和单硝酸异山梨酯

硝酸异山梨酯(isosorbide dinitrate)的作用及其机制与硝酸甘油相似,但作用较弱,起效较慢,维持时间较长(见表24-1);本品经肝代谢生成异山梨醇-2-单硝酸酯和异山梨醇-5-单硝酸酯,仍具有扩血管及抗心绞痛作用;此外,本品剂量范围个体差异较大,一般情况下,普通片剂应用后释放较快,不良反应较多;缓释剂可减少不良反应;适用于心绞痛的预防和心肌梗死后心衰的长期治疗。

单硝酸异山梨酯(isosorbide mononitrate)的作用及应用与硝酸异山梨酯相同。

表 24-1 硝酸酯类药物的比较

药物	给药方法	一次用量 (mg)	起效时间 (分)	持续时间 (分)	$t_{1/2}$ (分)	给药次数 (次/日)
硝酸甘油	舌下	0.3~0.6	1~2	20~40分	4.4	—
	口服	2.5	30	10		2
硝酸异山梨酯	舌下	5~10	15~30	2~4	45	3
	口服	10	15~30	2~4		3

第二节 β 肾上腺素受体阻断药

β 受体阻断药如普萘洛尔、吲哚洛尔、噻马洛尔及选择性 β_1 受体阻断药如阿替洛尔、美托洛尔、醋丁洛尔等均可用于心绞痛,能使多数患者心绞痛发作次数减少,硝酸甘油用量减少,并能增加运动耐量,改善缺血性心电图的变化。现以普萘洛尔为例。

【药理作用】心绞痛时,交感神经活性增强,心肌和血中儿茶酚胺含量增高,更大程度地激动 β 受体,使心肌收缩性加强,心率加快,心肌耗氧量明显增加,从而进一步加重心肌缺血缺氧。普萘洛尔等 β 受体阻断药通过阻滞 β 受体,抑制心脏活动,也能降低后负荷,明显降低心肌耗氧量,而缓解心绞痛。临床观察表明,用普萘洛尔后,对心率减慢和收缩性减弱较明显的患者,所获疗效最好。

普萘洛尔还能改善缺血区心肌的供血,这是由于用药后心肌耗氧量减少,非缺血区血管阻力相对增高,促使血液向缺血区已舒张的阻力血管流动,从而增加缺血区的供血。 β 受体阻断药能减慢心率,使舒张期延长,从而冠脉的灌流时间延长,更有利于血液从心外膜血管流向易缺血的心内膜区。此外,普萘洛尔还能促进氧自血红蛋白的解离而增加全身组织包括心肌的供氧。

普萘洛尔可抑制心肌收缩性而增大心室容积,延长射血时间,能相对增加心肌耗氧量,部分抵消其降低氧耗量的有利作用,但多数患者用药后心肌总耗氧量是降低的,见表24-2。

【临床应用】 治疗稳定及不稳定型心绞痛,可减少发作次数,对伴有高血压或心律失常者更为适用。对心肌梗死也有效,能缩小梗死范围。普萘洛尔不适用于冠状动脉痉挛诱发的变异型心绞痛,因其冠脉 β 受体阻断作用,能使 α 受体占优势,易导致冠状动脉收缩。普萘洛尔有效剂量的个体差异较大,一般宜从小剂量开始,以后每隔数日增加10~20mg,多数患者用量可达80~240mg/日。久用停药时,应逐渐减量,否则会加剧心绞痛的发作,引起心肌梗死或突然死亡。这可能是长期用药后 β 受体数量增加(向上调节),突然停药时对内源性儿茶酚胺的反应增强所致。长期应用后对血脂也有影响,本类药物禁用于血脂异常的患者。普萘洛尔和硝酸甘油联合用药可相互取长补短,如普萘洛尔可取消硝酸甘油所引起的反射性心率加快;而硝酸甘油却可缩小普萘洛尔所引起的心室容积扩大。因此,两药对耗氧量的降低具有协同作用,同时还可减少不良反应。见表24-2。

表 24-2 硝酸酯类、 β 受体阻断药及钙拮抗剂对心肌氧供需诸因素的影响

心肌氧供需决定因素	硝酸酯类	β 受体阻断药	钙拮抗剂
室壁张力	↓	±	↓
心室容量	↓	↑	±
心室压力	↓	↓	↓
心脏体积	↓	↑	±
心率	↑	↓	±
收缩性	↑	↓	±
心内外膜血流比率	↑	↑	↑
侧枝血流量	↑	↑	↑

第三节 钙拮抗药

抗心绞痛常用的钙拮抗药有硝苯地平、维拉帕米、地尔硫草、哌克昔林及普尼拉明(详见第二十一章)。

【抗心绞痛作用及临床应用】 钙拮抗药通过阻滞血管平滑肌与心肌细胞电压依赖性钙通道,抑制 Ca^{2+} 内流,因而舒张冠状动脉,增加冠状动脉流量而改善缺血区的供血供氧;扩张外周血管减轻心脏负荷,并能抑制心肌收缩性,减慢心率,从而降低心肌耗氧量。此外,钙拮抗药还可防止缺血心肌细胞钙离子超负荷,避免心肌坏死。

钙拮抗药对冠状动脉痉挛及变异型心绞痛最为有效,也可用于稳定型及不稳定型心绞痛。但硝苯地平对不稳定型心绞痛的治疗有一定的局限性,因其有引起心率加快而增加心肌缺血的危险。维拉帕米和地尔硫草则不同,可直接作用于心脏,引起心率轻度减慢。钙拮抗药对急性心肌梗死能促进侧枝循环,缩小梗死面积。

β 受体阻滞药与硝苯地平合用较为理想,与维拉帕米合用时应注意对心脏的过度抑制而引起血压下降。

制剂及用法

硝酸甘油(nitroglycerin) 0.3~0.6mg/次,舌下含化。贴剂(transderm-nitro 5及10),在24小时内分别可吸收5及10mg硝酸甘油宜夜间贴用,1次/日,贴皮肤时间不超过8小时。

硝酸异山梨酯(isosorbide dinitrate,消心痛) 5~10mg/次,舌下含化。

单硝酸异山梨酯(isosorbide mononitrate) 20mg/次,2~3次/日,口服。

盐酸普萘洛尔(propranolol hydrochloride) 抗心绞痛:10mg/次,3次/日,可根据病情增减剂量。

硝苯地平(nifedipine,心痛定) 10~20mg/次,3次/日,口服。缓释片,20mg/次,1~2次/日。

(梅其炳)

第二十五章 抗动脉粥样硬化药

动脉粥样硬化(atherosclerosis)是缺血性心脑血管病的病理基础,由它引起的冠心病、脑卒中心脑血管病发病率与死亡率近年明显上升,抗动脉粥样硬化药(antiatherosclerotic drugs)的研究和应用也日益受到重视。动脉粥样硬化的病因、病理复杂,故本类药物涉及面较广。本章主要介绍调血脂药、抗氧化药、多烯脂肪酸类及保护动脉内皮药等。

第一节 调血脂药

血脂是以胆固醇酯(CE)和甘油三酯(TG)为核心,外包胆固醇(CH)和磷脂(PL)构成的球形颗粒,与蛋白质(载脂蛋白,apo)结合,成脂蛋白溶于血浆而运输和代谢。各种脂蛋白含脂类及蛋白质质量各不相同,密度各异,表面电荷也不相同,可用电泳法、超速离心法分成乳糜微粒(CM)、极低密度脂蛋白(VLDL)、中间密度脂蛋白(IDL)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)和脂蛋白(a)[Lp(a)]。

脂蛋白除被特异受体结合后降解外,也可通过非特异途径,尤其在血浆浓度升高时,被巨噬细胞和其他细胞摄取,可使胆固醇沉着于动脉壁及肌腱或皮肤,是形成动脉粥样硬化和黄色瘤的机制之一。凡血浆中 VLDL、IDL、LDL 及 apoB 浓度高于正常值为高脂蛋白血症,易致动脉粥样硬化;HDL、apoA 浓度低于正常,也为动脉粥样硬化危险因素。高脂蛋白血症可分为 6 型(见表 25-1)。

对血浆脂质代谢紊乱,首先要调节饮食,食用低热卡、低脂肪、低胆固醇类食品,加强体育锻炼及克服吸烟等不良习惯。如血脂仍不正常,再用药物治疗。凡能使 LDL、

表 25-1 高脂蛋白血症的分型

分型	脂蛋白变化	血脂变化
I	CM ↑	TG↑↑↑ TC↑
IIa	LDL ↑	TC↑↑
IIb	VLDL 及 LDL ↑	TG↑↑ TC↑↑
III	IDL ↑	TG↑↑ TC↑↑
IV	VLDL ↑	TG↑↑
V	CM 及 VLDL ↑	TG↑↑ TC↑

VLDL、TC(总胆固醇)、TG、apo B降低,或使 HDL、apo A 升高的药物,都有抗动脉粥样硬化作用。

一、HMG-CoA 还原酶抑制药

HMG-CoA(3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A) 还原酶抑制药最早是从霉菌培养液中提取,有美伐他汀(mevastatin)、洛伐他汀(lovastatin),以后又有美伐他汀的羟基化衍化物普伐他汀(pravastatin),洛伐他汀的甲基化衍化物辛伐他汀(simvastatin),以及人工合成的氟伐他汀(fluvastatin)等,构成目前最强降血浆胆固醇的他汀类(statins)药物。美伐他汀药效弱而不良反应多,未用于临床。

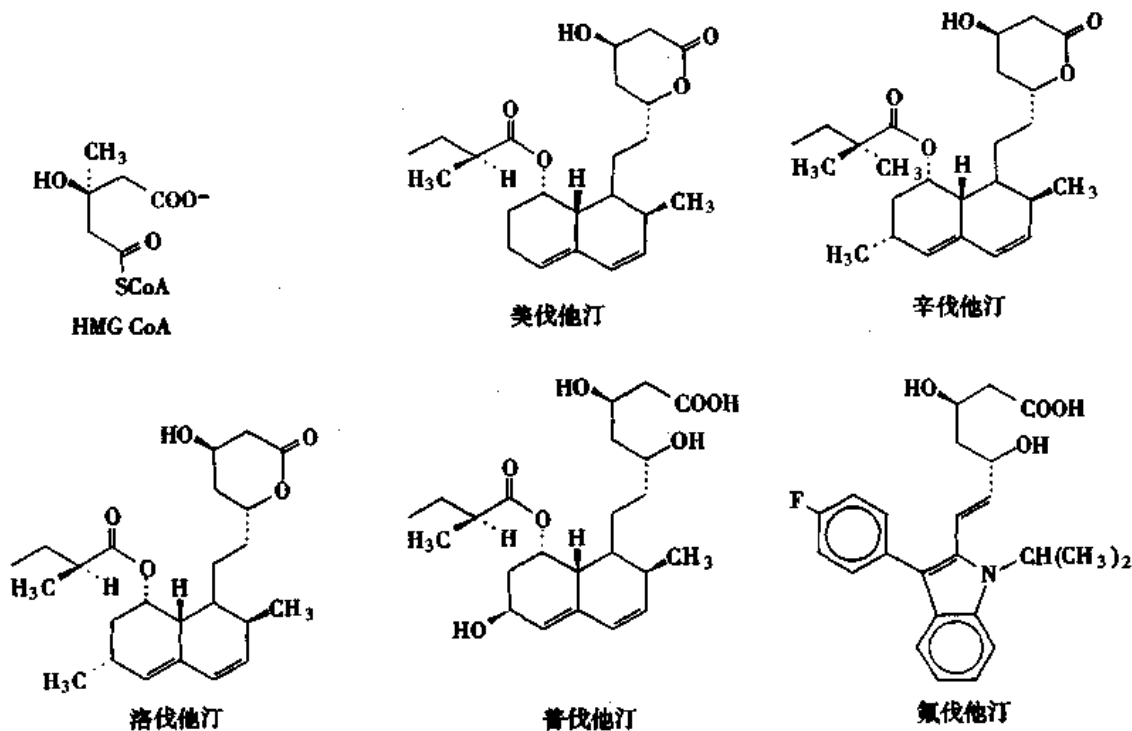


图 25-1 HMG-CoA 还原酶抑制药的化学结构

【药理作用】 HMG-CoA 还原酶抑制药在肝脏竞争性抑制 HMG-CoA 还原酶活性。该酶是体内胆固醇从头合成的限速酶, HMG-CoA 还原酶抑制药对其有强大亲和力,可阻断 HMG-CoA 向甲羟戊酸转化。由于酶的活性受到抑制,肝脏胆固醇合成明显减少,引起肝脏 LDL 受体表达增强,使血浆 LDL 及 IDL 的清除增加。胆固醇合成减少也可使肝脏合成 apo B-100 减少,从而使 VLDL 合成减少。临床观察表明,本类药物不论对杂合子家族性高胆固醇血症、多基因性高胆固醇血症、糖尿病或肾病综合征等各种原因引起的高胆固醇血症均有良好降低血浆总胆固醇和 LDL-C(LDL-胆固醇)作用, VLDL、apo B 和血浆甘油三酯也有下降,而 HDL-C 可轻度上升。欲使 LDL-C 下降 25%,需用辛伐他汀 5mg,洛伐他汀或普伐他汀 10~20mg,氟伐他汀 20~40mg。

本类药物也有抑制细胞分裂及抑制免疫作用,可能与抑制细胞的甲羟戊酸代谢产物有关,其临床意义有待进一步观察。

【体内过程】 洛伐他汀和辛伐他汀口服后在肝脏内将内酯环打开才转化成活性物质。本类药物除氟伐他汀外,吸收不完全,洛伐他汀和普伐他汀的吸收可受食物干扰。氟伐他汀口服吸收迅速而完全,不受食物影响。除普伐他汀外,大多与血浆蛋白结合率较高。

表 25-2 HMG-CoA 还原酶抑制剂的药代动力学比较

特点	洛伐他汀	辛伐他汀	普伐他汀	氟伐他汀
原药	无活性	无活性	活性型	活性型
代谢物	活性型	活性型	无活性	无活性
肠道吸收	30%	85%	34%	100%
T _{max} (小时)	2~4	1~2	1~1.5	0.6
血浆蛋白结合率(%)	>95	>95	50	>98
生物转化	高	高	高	高
肾脏排泄率(%)	<13	<13	20~40	<5
t _{1/2} (小时)	3	2	1.5~2	0.5
剂量(mg/日)	10~20~80	5~10~40	10~20~40	20~40

【临床应用】 对原发性高胆固醇血症、杂合子家族性高胆固醇血症、Ⅲ型高脂蛋白血症,以及糖尿病性和肾性高脂血症均为首选药物。对纯合子家族性高胆固醇血症无降低 LDL-C 功效,但可使 VLDL 下降。

【不良反应】 本类药物不良反应轻,约 10% 患者有轻度胃肠症状、头痛或皮疹。少数患者有血清氨基转移酶、碱性磷酸酶升高。也有少数患者可发生肌痛、无力、肌酸磷酸激酶(CPK)升高等骨骼肌溶解症状。与苯氧酸类、烟酸类、红霉素、环孢素合用,骨骼肌溶解症可加重。不良反应轻者不必停药,老年人减量,孕妇及哺乳妇女禁用。

二、胆汁酸结合树脂

考来烯胺(cholestyramine,消胆胺)和考来替泊(colestipol)均为碱性阴离子交换树脂,不溶于水,不易被消化酶破坏。

【药理作用】 能明显降低血浆 TC 和 LDL-C 浓度,轻度增高 HDL-C 浓度。本类药物口服不被消化道吸收,在肠道与胆汁酸形成络合物随粪排出,故能阻断胆汁酸的重吸收。由于肝中胆汁酸减少,使胆固醇向胆汁酸转化的限速酶——7- α -羟化酶更多地处于激活状态,肝中胆固醇向胆汁酸转化加强。胆汁酸也是肠道吸收胆固醇所必需,树脂与胆汁酸络合,也影响胆固醇吸收。以上作用使肝中胆固醇水平下降,肝脏产生代偿性改变:一是肝细胞表面 LDL 受体数量增加,促进血浆中 LDL 向肝中转移,导致血浆 LDL-C 和 TC 浓度下降;另一改变是 HMG-CoA 还原酶活性增加,使肝脏胆固醇合成增多。因此,本类药物与 HMG-CoA 还原酶抑制剂合用,降脂作用增强。

【临床应用】 用于Ⅱa型高脂血症,用药后 4~7 天生效,2 周内达最大效应,使血浆 LDL-C 及总胆固醇浓度明显降低。对纯合子家族性高脂血症,因患者肝细胞表面缺

乏 LDL 受体功能,本类药物无效。

【不良反应】 常致恶心、腹胀、便秘等。长期应用,可引起脂溶性维生素缺乏。因以氯化物形式应用,可引起高氯性酸血症。也可妨碍噻嗪类、香豆素类、洋地黄类药物吸收,它们应在本类药用前 1 小时或用后 4 小时服用。

三、烟 酸

烟酸(nicotinic acid)是一广谱调血脂药,对多种高脂血症有效。

【药理作用】 大剂量烟酸能使 VLDL 和 TG 浓度下降,用药后 1~4 天生效,作用程度与原 VLDL 水平有关。用药后 5~7 天后,LDL-C 也下降,而 HDL-C 升高。与考来烯胺合用,降 LDL-C 作用加强。降脂作用可能与抑制脂肪组织中脂肪分解,抑制肝脏 TG 酯化等因素有关。本品有抑制血小板聚集和扩张血管作用。

【体内过程】 口服后吸收迅速,服用 1g,经 30~60 分可达血药浓度峰值。血浆 $t_{1/2}$ 为 45 分钟。用量超过 3g,则以原形自尿中排出者增加。

【临床应用】 对 II、III、IV、V 型高脂血症均有效。也可用于心肌梗死。

【不良反应】 有皮肤潮红、瘙痒等不良反应,是前列腺素中介的皮肤血管扩张所引起,服药前 30 分钟服用阿司匹林可以减轻。胃肠刺激症状如恶心、呕吐、腹泻也较常见。大剂量可引起血糖升高,尿酸增加,肝功异常。

四、苯 氧 酸 类

氯贝特(clofibrate,氯贝丁酯)又名安妥明(atromid-S)是最早应用的苯氧酸(fibric acid)衍化物,降脂作用明显,但不良反应多而严重。新的苯氧酸类药效强、毒性低,有吉非贝齐(gemfibrozil),苯扎贝特(benzafibrate)、非诺贝特(fenofibrate)、环丙贝特(ciprofibrate)等。

【药理作用】 苯氧酸类能明显降低血浆富含甘油三酯的 VLDL,而轻度升高 HDL-C。对 LDL-C 作用不定,高甘油三酯血症病人应用吉非贝齐可能使血浆 LDL-C 升高,但对高胆固醇血症患者,或应用苯扎贝特、非诺贝特及环丙贝特,也可使血浆 LDL-C 下降。其降 VLDL 作用主要与增加脂蛋白脂酶活性有关,从而增加 VLDL 甘油三酯水解和 VLDL 分解。这些药物也有降低肝脏 VLDL 甘油三酯合成的作用。升高 HDL-C 则使 VLDL 分解增加,从而减少 VLDL 甘油三酯与 HDL 胆固醇交换,使 HDL-C 升高。吉非贝齐也有刺激 apo A-1 合成作用及抗血小板聚集作用。

【体内过程】 本类药物口服吸收迅速而完全(>90%)。2~4 小时达血浆峰浓度。血浆蛋白结合率高达 95%以上。 $t_{1/2}$ 不全相同,吉非贝齐为 1.1 小时,苯扎贝特为 2 小时,非诺贝特为 20 小时,环丙贝特为 17~42 小时。大部分以葡糖醛酸结合形式经尿排出。

【临床应用】 本类药物以降 TG、VLDL 及 IDL 为主,所以临床应用于 II b、III、IV 型高脂血症,尤其对家族性 III 型高脂血症效果更好,也可用于消退黄色瘤。对 HDL-C 下降的轻度高胆固醇血症也有较好疗效。

【不良反应】 苯氧酸类不良反应较轻,如轻度腹痛、腹泻、恶心等胃肠道反应。偶有皮疹、脱发、视物模糊、血象及肝功能异常等。

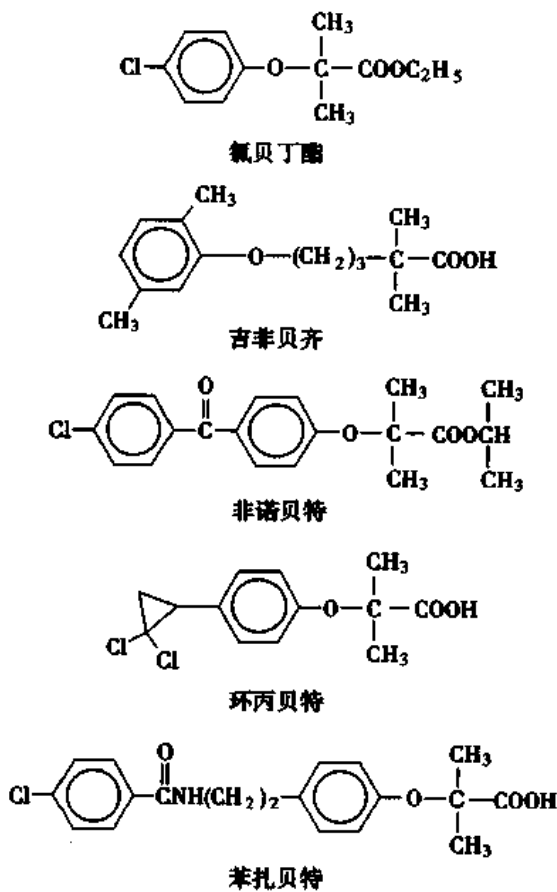


图 25-2 苯氧酸衍化物的化学结构

表 25-3 常用调血脂药对血脂水平的影响

药 物	剂 量(日)	效 应			
		TC	LDL-C	TG	HDL-C
胆汁酸结合树脂	24 ~ 30g	↓ 20%	↓ 15% ~ 30%	无或↑	↑ 3% ~ 5%
烟酸	4g	↓ 25%	↓ 10% ~ 20%	↓ 20% ~ 50%	↑ 15% ~ 30%
吉非贝齐	1200mg	↓ 15%	↓ 10% ~ 15%	↓ 20% ~ 50%	↑ 20%
HMG-CoA 还原酶抑制剂	10 ~ 40mg	↓ 15% ~ 30%	↓ 25% ~ 45%	↓ 10% ~ 25%	↑ 5% ~ 15%

第二节 抗氧化剂

氧自由基可使血管内皮损伤,对 LDL 进行氧化修饰,可促进动脉粥样硬化形成与发展。维生素 C、维生素 E 有抗氧化作用,部分动物实验表明有抗动脉粥样硬化形成的作用。近年发现普罗布考降脂作用较弱,而抗氧化作用较强,对动脉粥样硬化呈现良好防治效应。

普罗布考

普罗布考(probucol,丙丁酚)是70年代开发研制的降血脂药。

【药理作用】 口服能使病人血浆 TC 下降 25%, LDL-C 下降 10%~15%, HDL-C 降低 30%, 对 VLDL、TG 影响较少。细胞培养法证明普罗布考有高脂溶性,能结合到脂蛋白之中,从而抑制细胞对 LDL 的氧化修饰。现知氧化修饰的 LDL 有细胞毒性,能损伤血管内皮,进而促进血小板、白细胞粘附并分泌生长因子等物质,造成平滑肌移行和过度生长。普罗布考能抑制动脉粥样硬化形成,并使病变消退。可缓解心绞痛,改善缺血性心电图。还能使纯合子家族性高胆固醇血症患者皮肤及肌腱的黄色瘤明显缩小。

【体内过程】 口服吸收差。用药后 24 小时达血药浓度峰值,1~3 天出现最大效应。主要分布于脂肪组织。血浆中以脂蛋白中最多。消除半衰期为 23~47 天。大部分经粪排出。

【临床应用】 用于杂合子及纯合子家族性高胆固醇血症,非家族性高胆固醇血症及糖尿病、肾病所致高胆固醇血症。与考来烯胺、烟酸、HMG-CoA 还原酶抑制剂合用作用加强。

【不良反应】 仅约 10% 病人有腹泻、腹胀、腹痛、恶心。偶有嗜酸粒细胞增多、感觉异常、血管神经性水肿。个别患者心电图 Q-T 延长。心肌损伤、心室应激增强病人应避免使用。

第三节 多烯脂肪酸类

多烯脂肪酸也称多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)。根据第一个不饱和键位置不同,可分 n-6、n-3 两大类。n-6 PUFAs 包括亚油酸(linoleic acid)、 γ -亚麻油酸(γ -linolenic acid)主要含于玉米油、葵花籽油、红花油、亚麻籽油等植物油中,降脂作用较弱,临床应用疗效可疑。n-3 PUFAs 除 α -亚麻油酸外,主要有二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)和二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)等长链 PUFAs,含于海洋生物藻、鱼及贝壳类中。

人摄取长链 PUFAs 后,易结合到血浆磷脂、血细胞、血管壁及其他组织中,改变体内脂肪酸代谢。实验表明,口服 EPA、DHA 或富含 EPA 与 DHA 的鱼油,可使血浆 TG、VLDL 明显下降,TC 和 LDL-C 也会下降, HDL-C 有所升高。并能抑制血小板聚集,全血粘度下降,红细胞可变性增加,出血时间略有延长。实验动物长期服用 n-3 PUFAs,能预防动脉粥样硬化斑块形成,并使斑块消退。n-3 PUFAs 也可使白细胞表面白三烯含量减少,血小板与血管内皮反应减弱,并能抑制血小板活化因子、血小板衍化生长因子的产生,可抑制移植血管增厚,有预防血管再造术后再梗阻作用。目前,国内外已有鱼油或纯 EPA、DHA 制品。

第四节 保护动脉内皮药

硫酸多糖(polysaccharide sulfate)是一类含有硫酸基的多糖。从动物脏器或藻类中

提取或半合成的硫酸多糖如肝素 (heparin)、硫酸类肝素 (heparan sulfate)、硫酸软骨素 A (chondroitin sulfate A)、硫酸葡聚糖 (dextran sulfate) 等, 这类物质具有大量阴电荷, 结合在血管内皮表面, 能防止白细胞、血小板以及有害因子的粘附, 因而有保护血管内皮作用, 对平滑肌细胞增生也有抑制作用。动物实验表明有抗多种化学物质致动脉内皮损伤的作用。对血管再造术后再狭窄也有预防作用。

制剂及用法

洛伐他汀 (lovastatin) 片剂, 20 ~ 40mg/次, 1 次/日, 晚餐时服, 必要时 4 周内可增至 80mg/日, 分 2 次服。

普伐他汀 (pravastatin) 片剂, 5 ~ 10mg/次, 2 次/日。

辛伐他汀 (simvastatin) 片剂, 10mg/次, 1 次/日。

氟伐他汀 (fluvastatin) 片剂, 20 ~ 40mg/次, 1 次/日

考来烯胺 (cholestyramine) 粉剂, 4 ~ 5g/次, 3 ~ 4 次/日, 进餐时服。

考来替泊 (colestipol) 粉剂, 4 ~ 5g/次, 3 ~ 4 次/日, 进餐时服。

烟酸 (nicotinic acid) 片剂, 开始 0.1g/次, 逐渐增至 1 ~ 2g/日, 3 次/日, 饭后服。

吉非贝齐 (gemfibrozil) 胶囊剂, 片剂, 600mg/次, 2 次/日。

苯扎贝特 (benzafibrate) 片剂, 200mg/次, 3 次/日。

非诺贝特 (fenofibrate) 片剂, 100mg/次, 3 次/日, 饭后服。

环丙贝特 (ciprofibrate) 片剂, 开始 100mg/次, 可增至 200mg/次, 1 次/日。

普罗布考 (probucol) 片剂, 250 ~ 500mg/次, 2 次/日。

多烯康 胶丸 (300mg, 含 EPA、DHA 210mg), 5 ~ 7 丸/次, 3 次/日。

硫酸软骨素 A (chondroitine sulfate A) 片剂, 600mg/次, 3 次/日。注射剂, 40mg/次, 2 次/日, 肌肉注射。

(周序斌)

第二十六章 抗高血压药

抗高血压药(antihypertensive drugs)又称降压药(hypotensive drugs),临床上主要用于治疗高血压和防止并发症如脑卒中、慢性心功能不全、肾功能衰竭等的发生。近年世界卫生组织建议,成人收缩压在140mmHg以上,或舒张压在90mmHg以上者定为高血压。高血压又分为原发性高血压(90%~95%)及继发性高血压。原发性高血压发病机制尚未阐明,是在遗传、环境等各种因素影响下,血压调节功能失调所致;继发性高血压是某些疾病的一种表现,如继发于肾动脉狭窄、肾实质病变、嗜铬细胞瘤、妊娠或药物等所致。高血压的药物治疗在近几十年中有显著进展。现已肯定,合理应用抗高血压药物不仅能控制血压,延缓动脉粥样硬化的形成和发展,还可减少或防止心、脑、肾等合并症的发生,降低病死率,延长寿命。若能配合非药物治疗,如低盐饮食、控制体重、改变生活方式等,则可取得更好的效果。

第一节 抗高血压药物的分类

血压的生理调节极为复杂,在众多的神经体液调节机制中,交感神经系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统、血管内皮L-精氨酸-NO途径及血管平滑肌细胞内离子浓度等起着重要作用。许多抗高血压药物往往通过影响这些环节而发挥降压效应。根据药物在血压调节系统中的主要影响及作用部位,可将抗高血压药物分成以下六类:

(一)利尿药,氢氯噻嗪等

(二)血管紧张素I转化酶抑制药及血管紧张素II受体(AT₁)阻断药

1. 血管紧张素I转化酶抑制药,卡托普利等。

2. 血管紧张素II受体(AT₁)阻断药,氯沙坦等。

(三) β 受体阻断药,普萘洛尔等。

(四)钙拮抗药,硝苯地平等。

(五)交感神经抑制药

1. 中枢性抗高血压药,可乐定等。

2. 神经节阻断药,美加明等。

3. 抗去甲肾上腺素能神经末梢药,利舍平和胍乙啶等。

4. 肾上腺素受体阻断药: α 受体阻断药,酚妥拉明、酚苄明等; α_1 受体阻断药,哌唑嗪、乌拉地尔等; α 和 β 受体阻断药,拉贝洛尔。

(六)扩血管药

1. 直接舒张血管药,肼屈嗪,硝普钠。

2. 钾通道开放药,吡那地尔等。
3. 其他扩血管药,吲达帕胺,酮色林。

第二节 常用抗高血压药

一、利尿药

【药理作用及作用机制】 关于利尿药的降压机制,一般认为是排钠利尿、造成体内 Na^+ 和水的负平衡,使细胞外液和血容量减少而降压。这可能是用药初期及短期应用高效利尿药的降压作用机制。长期用药的作用机制在于排 Na^+ ,使细胞内 Na^+ 减少:
①因排钠使血管壁细胞内 Na^+ 的含量降低,故经 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ 交换机制,使细胞内 Ca^{2+} 量减少,因而血管平滑肌舒张;②细胞内钙的减少使血管平滑肌对收缩血管物质,如去甲肾上腺素等的反应性降低;③诱导动脉壁产生扩血管物质,如激肽、前列腺素(如 PGE_2)等。

过量摄入 NaCl 能使利尿药减效,限制 NaCl 摄入则能使其增效,这一事实亦证明了排 Na^+ 是利尿药降压的主要机制。

【临床应用】 中效利尿药是治疗高血压的一线药,可单独应用治疗轻度高血压,也常与其他降压药合用以治疗中、重度高血压。高效利尿药排钠作用较强,且不降低肾血流量,但其副作用大,仅短期用于高血压危象及伴有慢性肾功能不良的高血压患者。

【不良反应】 长期应用利尿药降压可降低血钾、钠、镁,增加血中总胆固醇、甘油三酯及低密度脂蛋白胆固醇含量,增加尿酸及血浆肾素活性。大剂量可加剧高脂血症,降低糖耐量等,故剂量不宜大。长期用药应合用保钾利尿药。高肾素血症可合用 β 受体阻断药克服之。

二、血管紧张素 I 转化酶抑制剂及血管紧张素 II 受体(AT_1)阻断药

(一)血管紧张素 I 转化酶抑制剂 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)在血压调节及高血压发病中都有重要的影响。整体 RAAS 是众所周知的,现代分子生物学研究证明尚存在局部的 RAAS。在心血管、脑、肾等组织中存在肾素、血管紧张素原的 mRNA,且局部有相关基因表达,故提出在组织中存在独立的 RAAS(有关物质系由局部合成),该系统以旁分泌及自分泌方式对心血管及神经系统功能,甚至结构起调节作用。

血管紧张素 I 转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)可抑制血管紧张素 I 转化酶(ACE)的活性,从而减少血管紧张素 II(AT II)的形成。近几年来,合成了一系列 ACEI,如卡托普利(captopril),依那普利(enalapril),雷米普利(ramipril),赖诺普利(lysinoapril)及培哚普利(perindopril),贝那普利(benazapril),西拉普利(cilazapril),福辛普利(fosinopril)等。

【药理作用及作用机制】 ACEI 能使血管舒张,有效地降低血压,对心功能不全及缺血性心脏病也有良好效果。其作用机制如下:

1. ACEI 可通过抑制整体 RAAS 的 AT II 形成,对血管、肾发挥直接作用;并进一步影响交感神经系统及醛固酮的分泌而发生间接作用。这是 ACEI 改变血流动力学的

主要因素。但由于 AT II 生成的减少使 AT II 对肾小球旁细胞释放肾素的负反馈调节受到抑制,长期用药血浆中肾素水平升高,AT I 分泌增加,部分拮抗 ACEI 的降压效应,故此机制仅是用药初期血压下降的原因之一。

2. ACEI 也抑制局部 RAAS,使局部生成的 AT II 减少。局部 RAAS 对心血管系统的稳定有重要作用。血管中局部产生的 AT II 可增加血管的收缩性,并促进去甲肾上腺素的释放,从而导致血管收缩,血压上升。ACEI 与组织中的 ACE 的结合较持久,因此对酶的抑制时间更长,进而减少去甲肾上腺素释放,降低交感神经对心血管系统的作用,有助于降压和改善心功能。此与药物的长期降压疗效有关。

药物与 ACE 的结合方式(见图 26-1),以卡托普利为例,卡托普利的三个基团可与酶的三个活性部位相结合,一是脯氨酸羧基与酶的正电荷部位(精氨酸)呈离子键结合;二是肽链的羧基与酶的供氢部位呈氢键结合;三是巯基与酶的 Zn^{2+} 结合,终使酶失去活性。

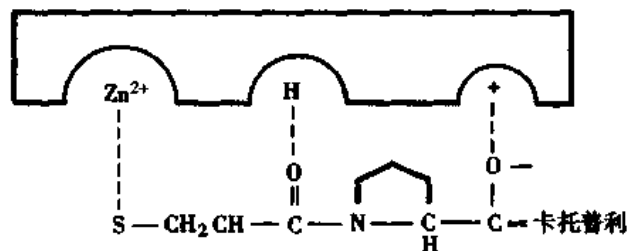


图 26-1 卡托普利与酶的活性部位结合图

3. 减少缓激肽的降解 ACE(即激肽酶 II)是一种具有多种底物的酶,其可降解组织内缓激肽(bradykinin, BK)为失活肽。当其受到药物抑制时,组织内的 BK 降解减少,局部血管 BK 浓度增高。BK 是血管内皮 L-精氨酸-NO 途径的重要激活剂,它作用于内皮的缓激肽 B_2 受体而引起血管内皮超级化因子(endothelium-derived hyperpolarizing factor, EDHF)及 NO 释放,因而发挥强有力的扩血管效应及抑制血小板聚集和粘附功能。此外, BK 可刺激细胞膜磷脂游离出花生四烯酸(AA),促进前列腺素的合成而增加扩血管效应,见图 26-2。

【体内过程】 主要的 ACEI 卡托普利及依那普利的体内过程,见表 26-1。

表 26-1 卡托普利、依那普利和依那普利拉体内过程及用药方案的比较

药名	是否需要 经肝活化	消除 途径	生物利 用度(%)	血浆蛋白 结合率(%)	$t_{1/2}$ (小时)	维持时 间(小时)	用药方案
卡托普利	否	肾	70	30	2	46	12.5 ~ 50mg 2 ~ 3 次/日,口服
依那普利	是	肾	60	50	1.3	12 ~ 24	10 ~ 40mg 1 ~ 2 次/日,口服
依那普利拉	上药活性 代谢产物	肾			11		

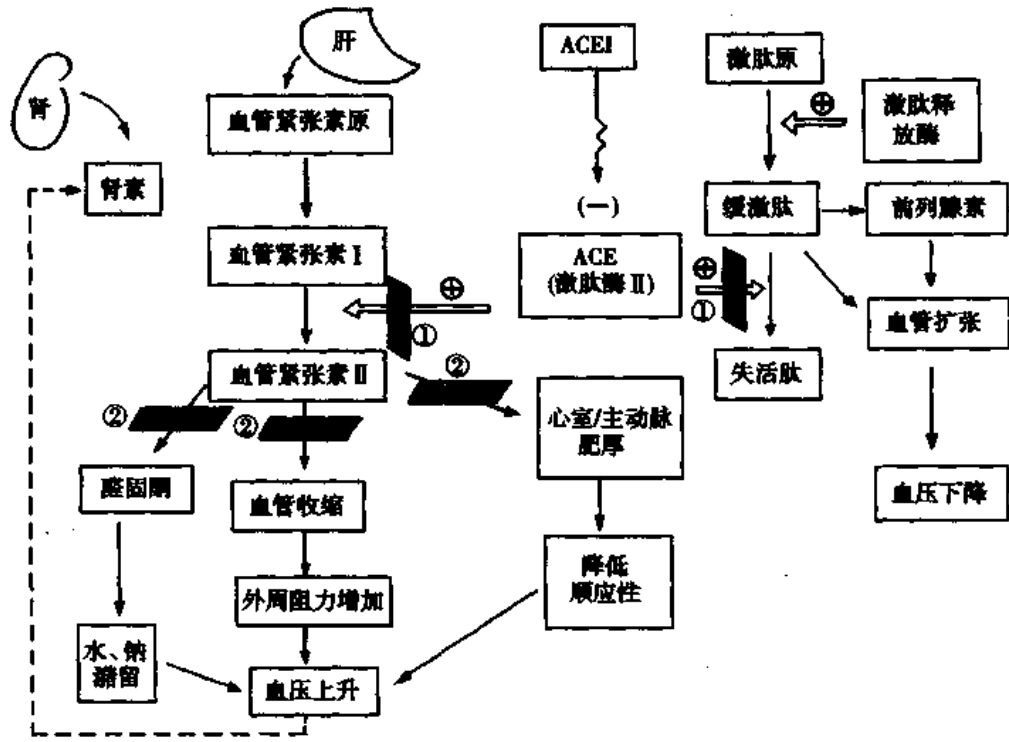


图 26-2 ACEI 和 AT II 受体阻断药对 RAAS 及激肽释放酶-激肽-前列腺素系统的影响
 ①ACEI 作用部位 ②AT II 受体阻断药作用部位

【临床应用】 治疗原发性及肾性高血压能使血压降低 15% ~ 25%，对中、重度高血压合用利尿药，可加强降压效应，减少不良反应。

ACEI 与其他降压药相比，具有以下特点：

1. 适用于各型高血压，在降压的同时，不伴有反射性心率加快，可能是取消了 AT II 对交感神经传递的易化作用所致。
2. 长期应用，不易引起电解质紊乱和脂质代谢障碍，可降低糖尿病、肾病和其他肾实质性损害患者肾小球损伤的可能性，如卡托普利既能有效降压，又能增加机体对胰岛素的敏感性。
3. 可防止和逆转高血压患者血管壁的增厚和心肌细胞增生肥大，发挥直接及间接的心脏保护作用。有实验表明，AT II 可增加心肌细胞内 DNA、RNA 的含量及代谢转化，增加蛋白质的生物合成，引起心肌肥厚，其还能促进培养血管平滑肌细胞生长、增殖，增加蛋白质合成及细胞体积，引发血管增生及血管壁中层增厚等，ACEI 则可防止并逆转此作用。
4. 能改善高血压患者的生活质量，降低死亡率。

【不良反应】 不良反应发生率较低，主要有：①低血压(2%)：见于开始剂量过大时，应小量开始使用。②咳嗽(5% ~ 20%)：为刺激性干咳，可能与肺血管床内的激肽及前列腺素等物质的积聚有关，常在用药后 1 周至 6 个月内出现，有时需停药，一旦停药咳嗽通常在 4 天内消失。③高血钾：可见于伴有肾功能不全或服用保钾利尿药，β 受体阻断药及补钾的病人。④对胎儿的影响：对胎儿器官形成的早期(妊娠第一至第三个

月)无致畸作用,但持续应用,可引起羊水减少,胎儿颅盖发育不全,肺发育不全,生长迟缓,甚至胎儿死亡。新生儿可出现无尿症或死亡,此反应可能部分由于低血压所致,妊娠妇女应禁用本类药。⑤其他:有血管神经性水肿、肾功能受损,久用可因血锌降低而引起皮疹、味觉及嗅觉缺损、脱发等,补充锌可望克服。偶见中性白细胞减少、糖尿、肝毒性。肾动脉狭窄患者因依赖 AT II 收缩出球小动脉以保持肾小球滤过率,抑制 AT II 的形成即等于取消了此适应性自动调节机制而致肾衰,故肾动脉狭窄者禁用。

【药物相互作用】 合用利尿药可增强降压疗效,并减少锌的排泄;吲哚美辛可减弱卡托普利的降压效应,此与吲哚美辛抑制前列腺素的合成有关;与地高辛合用,可增高地高辛的血浆浓度等。

(二)血管紧张素 II 受体(AT₁)阻断药 血管紧张素 II 受体有两种亚型即 AT₁ 和 AT₂。AT₁ 受体主要分布于血管平滑肌、心肌组织,也存在于脑、肾及肾上腺皮质球状带细胞,其对心血管功能的稳定有调节作用。AT₂ 受体位于肾上腺髓质,也可能存在于中枢神经系统,目前认为 AT₂ 受体与心血管稳定性的调节无关。

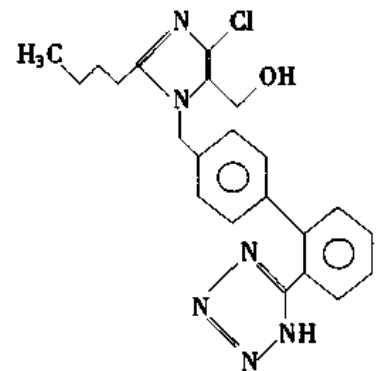
初期的 AT II 受体阻断药多为肽类物质,无法口服,新近开发出一系列非肽类 AT II 受体阻断药,目前应用于临床的有氯沙坦(losartan)、缬沙坦(valsartan)及厄贝沙坦(irbesartan)等。此类药物可选择性阻断 AT₁ 受体,抑制 AT II 使血管收缩和促醛固酮分泌的效应,降低血压,其还能逆转肥大的心肌细胞。与 ACEI 相比,其作用选择性更强,不影响 ACE 介导的激肽的降解;对 AT II 效应的拮抗作用更完全,因为体内除 ACE 外,还存在着其他亦可产生 AT II 的非 ACE 酶类,见图 26-2。

氯沙坦

氯沙坦(losartan)为非肽类的强效的选择性的竞争性 AT₁ 受体阻断药。它自身和它主要的 5-羧酸活性代谢物 EXP-3174 能有效地阻断 AT II 与 AT₁ 受体的结合,降低外周阻力及血容量,使血压下降,其降压效能与 ACEI 药依那普利相似。本品尚能促进尿酸排泄,明显降低血浆尿酸水平。

口服易吸收,生物利用度为 33%,1 小时血药浓度达峰值, $t_{1/2}$ 为 2 小时。口服剂量的约 14% 在体内转变为 5-羧酸活性代谢产物 EXP-3174,为非竞争性 AT₁ 受体拮抗药,其作用较原药强 10~40 倍,且 $t_{1/2}$ 长,为 6~9 小时。用于治疗高血压,50mg/日,一次服用。本药不适用于左心室收缩功能不全及进行性肾损害的病人。

本药除不引起咳嗽及血管神经性水肿外,其余不良反应与 ACEI 相似,亦可引起低血压、高 K⁺ 血症并影响胎儿,妊娠妇女和肾动脉狭窄者禁用。此外尚有胃肠不适、头痛、头晕的报道。



氯沙坦

三、 β 受体阻断药

β 受体阻断药均有良好的抗高血压作用,普萘洛尔为其中的代表药:

【抗高血压作用】口服普萘洛尔数天后,收缩压可下降 15%~20%,舒张压下降 10%~15%,合用利尿药降压作用更显著。静脉注射普萘洛尔后可使心率减慢,心排出量减少,但血压仅略降或不降,这是压力感受器反射使外周阻力增高的结果。

少数人使用 β 受体阻断药后,总外周阻力增高,推测是激活了血管的 α 受体所致,故外周血管有病者,禁用此药。

【作用机制】普萘洛尔精确的降压机制尚未完全阐明。但无容置疑的是其降压效应与阻断 β 受体密切相关。其机制包括:

1. 减少心排出量 普萘洛尔阻断心脏 β_1 受体,抑制心肌收缩性并减慢心率,使心排出量减少,因而降低血压。

2. 抑制肾素分泌 肾交感神经通过 β_1 受体促使肾小球旁细胞分泌并释放肾素,普萘洛尔能抑制之,从而降低血压。具有强内在活性的 β 受体阻断药吲哚洛尔在降压时,不影响血浆肾素活性。

3. 降低外周交感神经活性 普萘洛尔能阻断某些支配血管的去甲肾上腺素能神经突触前膜的 β_2 受体,抑制其正反馈作用而减少去甲肾上腺素的释放。

4. 中枢降压作用 已知下丘脑、延髓等部位有 β 受体,中枢给予微量普萘洛尔能降低血压,同量静脉注射却无效。与之相反的证据是,不能进入中枢的 β 受体阻断药,却也有降压作用。因此中枢 β 受体在血压调节中的意义,尚待阐明。

5. 改变压力感受器的敏感性。

6. 增加前列环素的合成。

后两点与阻断 β 受体无关。 β 受体阻断药的作用机制较为复杂,可能在某种病情发展中某一机制起主导作用,而在另一种病情过程中,另一机制占主要地位。

【临床应用】 β 受体阻断药已广泛用于治疗高血压,对轻、中度高血压有效,对高血压伴心绞痛者还可以减少发作。此外,对伴有心排出量及肾素活性偏高者,对伴有脑血管病变者疗效也较好。普萘洛尔的用量个体差异大,一般宜从小量开始,以后逐渐递增,但每日用量以不超过 300mg 为宜。

在 β 受体阻断药中,选择性 β_1 受体阻断药美托洛尔(metoprolol)、阿替洛尔(atenolol)的作用优于普萘洛尔,它们在低剂量时主要作用于心脏,而对支气管的影响小,对伴有阻塞性肺疾病患者相对安全些。此外尚有卡维洛尔(carvedilol),其作用比普萘洛尔强 2~4 倍。

四、钙拮抗药

钙拮抗药(calcium antagonists)又称钙通道阻滞药(calcium channel blockers),是治疗高血压的一类重要药物。其通过阻滞钙通道,使进入细胞内的钙总量减少,导致小动脉平滑肌松弛,外周阻力降低,血压随之下降,但对静脉血管影响较小。外周阻力下降的同时可激活压力感受器介导的交感神经兴奋。二氢吡啶类的硝苯地平由于交感神经

兴奋,刺激窦房结,引起轻度到中度的心率加快,但维拉帕米和地尔硫草由于直接的负性频率作用不出现或极轻度出现心率加快。增强的交感神经活性对心脏的兴奋作用,有利于克服钙拮抗药减弱心肌收缩力的影响。钙拮抗药还能逆转高血压所致的左心室肥厚,但其效果比 ACEI 差。应用于治疗高血压的钙拮抗药有硝苯地平、尼群地平、氨氯地平、维拉帕米、地尔硫草及中药粉防己碱等。

硝苯地平

硝苯地平(nifedipine)对高血压患者降压显著,对血压正常者则不明显。降压时伴有反射性心率加快,心搏出量增多,血浆肾素活性增高。合用 β 受体阻断药可对抗此反应而增加其降压作用。口服 30~60 分钟见效,作用持续 3 小时, $t_{1/2}$ 约 3~4 小时。临床上适用于治疗轻、中度高血压。可单用或与利尿药、 β 受体阻断药合用。常见的不良反应有眩晕、头痛、低血压、心悸、皮疹、踝部水肿、咳嗽等。引起踝部水肿为毛细血管前血管扩张,而不是水钠潴留所致。曾有报道本品的短效制剂有可能加重心肌缺血,长期大量应用可提高心性猝死率,故不应用于伴心肌缺血的高血压患者,更避免使用大剂量。

氨氯地平

氨氯地平(amlodipine),为新一代二氢吡啶类长效钙拮抗药。起效和缓,渐进降压,本品对血管有较高的选择性,对心率、房室结传导、心肌收缩力均无明显影响。口服吸收良好,且不受食物影响。 $t_{1/2}$ 长达 35~50 小时,每日服用一次,降压作用能平稳地持续 24 小时。一般口服 1~2 周内出现明显降压作用,6~8 周达到最大降压效果。适用于治疗高血压,并能减轻或逆转左室壁肥厚。常见的不良反应为头痛、水肿、心悸和头晕、恶心、腹痛。少见瘙痒、皮疹、呼吸困难、肌肉痉挛和消化不良等。

粉防己碱

粉防己碱(tetrandrine)是中药粉防己根中所含的生物碱,对自发性高血压大鼠及高血压患者均有明显的降压作用,与其钙拮抗作用有关,已证明它能阻滞 T-及 L-型钙通道。一般口服给药,对重度高血压及高血压危象者可静脉注射。本药无严重不良反应,少数患者有轻度恶心及上腹部不适等。

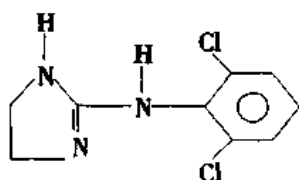
第三节 其他类降压药

一、交感神经抑制药

(一)中枢性抗高血压药

可乐定

可乐定(clonidine)又称氯压定,化学名为二氯苯胺咪唑啉。



可乐定

【药理作用及作用机制】 麻醉动物静脉注射足量可乐定后,先见血压短暂升高(为其激动外周血管 α 受体所致);随后可见血压持久下降,伴有心率减慢、心排出量减少。口服给药仅见降压而无升压效应,继续服用后,外周血管阻力逐渐降低,肾血管阻力也降低。降压作用中等偏强。

本药还能抑制胃肠道的分泌和运动,因此适用于兼患溃疡病的高血压患者。

可乐定对中枢神经系统还有镇静作用,减少自发性活动,并显著延长巴比妥类的睡眠时间。

微量可乐定椎动脉注射即明显降压,而此剂量静脉注射则无作用。分段分层破坏中枢系统,当破坏到延髓时,降压作用消失。上述事实说明可乐定的作用是中枢性的,部位主要位于中枢的延髓。

可乐定的降压机制比较复杂。过去认为,可乐定可选择性激动延髓孤束核次一级神经元(抑制性神经元)突触后膜的 α_2 受体,使支配心血管系统的外周交感神经活性降低,血压下降。近年对可乐定的降压机制认为是:①除激动中枢 α_2 受体外,还可激动延髓腹外侧核吻侧端(rostral ventrolateral medulla oblongata)的 I_1 咪唑啉受体(I_1 imidazoline receptor),降低外周交感神经张力而致血压下降,此种机制可能是可乐定发挥降压效应的主要机制。从动物脑中还提取得内源性可乐定样物质,该物质作用于延髓腹外侧核可发挥类似可乐定样的作用。而可乐定对 α_2 受体的影响与其引起镇静等副作用有关。②此外,另有研究证明,可乐定降压涉及内源性阿片肽的释放。且可乐定具有镇痛作用,此作用可被阿片拮抗剂——纳洛酮拮抗。③可乐定降压也有外周机制参与。它能激动外周交感神经突触前膜的 α_2 受体及其相邻的咪唑啉受体,引起负反馈而减少神经末梢对去甲肾上腺素的释放,这亦为其降压机制之一。

【体内过程】 可乐定口服吸收良好,生物利用度约75%,口服半小时后起效,2~4小时作用达高峰,持续6~8小时。在体内分布均匀,也易透过血-脑脊液屏障, $t_{1/2}$ 为7.4~13小时。约50%在肝代谢,使结构中的咪唑环裂解,苯环被羟化,余者以原形随尿排出。

【临床应用】 可乐定可治疗中度高血压,常用于其他降压药无效时。一般口服用药,高血压危象应静脉滴注给药。此外,尚试用于吗啡类镇痛药成瘾者的戒毒。

【不良反应】 约50%患者可见口干,为其激动胆碱能神经末梢突触前膜上的 α_2 受体,减少ACh的释放和过量唾液的分泌所致,继续服用数周后可消失。久用使水、钠滞留,是降压后肾小球滤过率减少的结果,合用利尿药可克服。此外还有镇静、嗜睡、头痛、便秘、腮腺痛、勃起障碍等,停药后能自行消失。少数患者在突然停药后可出现短时的交感神经功能亢进现象,如心悸、出汗、血压突然升高等,可能是久用后突触前膜 α_2 受体敏感性降低,去甲肾上腺素释放过多所致,再用可乐定或用 α 受体阻断药酚妥拉明能取消之。

甲基多巴

甲基多巴(methyldopa)与可乐定相似,降压作用中等偏强。能明显降低外周血管

阻力,其中肾血管阻力降低尤为明显,但不减少肾血流量和肾小球滤过率。降压时也伴有心率减慢,心排出量减少。用于治疗中度高血压,特别是适用于肾功能不良的高血压患者。

莫索尼定

莫索尼定(moxonidine)为第二代中枢性降压药。主要通过激动延髓腹外侧核吻侧端的 I_1 咪唑啉受体而发挥降压效应。口服易吸收,血浆 $t_{1/2}$ 为2小时,但因与咪唑啉受体结合牢固,生物 $t_{1/2}$ 较长,可一日给药一次。适用于治疗轻、中度高血压。少数患者用药后出现眩晕,消化道不适症状。由于莫索尼定对中枢及外周 α_2 受体作用较弱,因此嗜睡、口干等不良反应较少见。

(二)神经节阻断药 神经节阻断药过去曾用于治疗高血压,但由于其作用过于广泛,副作用多,且降压作用过强过快,现已少用,主要作为麻醉辅助药以发挥控制性降压作用。临床应用的神经节阻断药有非季铵类的美卡拉明(mecamylamine,美加明)和樟磺咪芬(trimethaphan camsicate)等。

(三)抗去甲肾上腺素能神经末梢药 利舍平(reserpine)与胍乙啶(guanethidine)为此类药中的代表药,前者抑制囊泡的摄取功能使囊泡空虚作用缓而持久;后者影响递质的释放功能,两者最终都导致肾上腺素能神经末梢无法正常分泌递质。因不良反应较多,现已少用。但习惯上,传统的复方制剂含利舍平。

(四)肾上腺素受体阻断药

α 受体阻断药

哌唑嗪

哌唑嗪(prazosin)是人工合成的唑啉类衍生物。

【药理作用】 哌唑嗪可选择性的阻断突触后膜 α_1 受体,舒张小动脉及静脉血管平滑肌,使外周阻力降低而血压下降,对肾血流量无影响。它与酚妥拉明不同,降压时不加快心率,但稍增加收缩力及血浆肾素活性。其还能降低血浆甘油三酯、总胆固醇、LDL和VLDL胆固醇,增加HDL胆固醇,从而减轻冠脉病变。

【体内过程】 口服易吸收,2小时内血药浓度达峰值。与血浆蛋白结合率达97%。大部分经肝脏代谢,少部分以原形经肾排出,故首过效应显著,生物利用度约为60%, $t_{1/2}$ 为2.5~4小时,但口服后降压效应可持续10小时。

【临床应用】 适用于治疗中度高血压及并发肾功能不良者,若与噻嗪类利尿药或 β 受体阻断药合用可增强降压效应。

【不良反应及注意事项】 常见不良反应有鼻塞、口干、嗜睡、头痛、腹泻等。主要注意事项是部分病人首次给药后出现所谓“首剂效应”,即症状性体位性低血压,表现为晕厥、心悸、意识消失等,若将首剂药量改为小剂量0.5mg,睡前服用,可避免发生。

特拉唑嗪

特拉唑嗪(terazosin),选择性 α_1 受体阻断药,除降压外,尚能降低前列腺及膀胱出

口平滑肌紧张度,改善尿流动力学,可用于前列腺肥大的治疗,特别是伴有高血压的患者。

乌拉地尔

乌拉地尔(urapidil)为新型选择性 α_1 受体阻断药。主要作用为阻断血管突触后膜 α_1 受体。其次也作用于中枢,激动5-羟色胺1A受体,降低延髓心血管调节中枢的交感反馈调节,从而降低外周阻力,使血压下降。口服后生物利用度约80%, $t_{1/2}$ 为3小时。适用于各型高血压,也适用于后负荷增高的急性左心衰竭。

α 、 β 受体阻断药

拉贝洛尔

拉贝洛尔(labetalol)又称柳胺苄心定,对 α_1 和 β 受体均有竞争性阻断作用,其中阻断 β 受体的作用较阻断 α_1 受体强5至10倍。本药可减慢心率,减少心排出量,降压作用温和。适用于治疗各型高血压,静脉注射可治疗高血压危象。无严重不良反应。对心肌梗死早期,其通过降低心肌壁张力而产生有益的作用。

二、扩张血管药

(一)直接舒张血管药 本类药物能直接松弛血管平滑肌,降低外周阻力,纠正血压上升所致的血流动力学异常。本类药物不抑制交感神经活性,不引起直立性低血压。久用后,其神经内分泌及植物神经反射作用能抵消药物的降压作用,其中主要有:①激活交感神经,使心排出量和心率增加,从而增加心肌耗氧量,对有严重冠状动脉功能不全或心脏储备力差者则易诱发心绞痛。②增强血浆肾素活性,导致循环中血管紧张素含量增加而使血压上升,以上缺点可合用利尿药及 β 受体阻断药加以纠正。

肼屈嗪

肼屈嗪(hydralazine,肼苯哒嗪),为扩张小动脉的口服有效的降压药,对静脉无明显舒张作用。适用于中度高血压,常与其他降压药合用,很少单用。

口服吸收好,给药1小时后作用达峰值,维持约6小时。其不良反应有头痛、鼻充血、心悸、腹泻等,较严重时表现为心肌缺血和心衰。高剂量使用时还可引起全身性红斑性狼疮样综合征。将剂量降至200mg/日以下时,上述反应少见。

硝普钠

硝普钠(sodium nitroprusside)为亚硝基铁氰化钠,属硝基扩张血管药。

本药可同时松弛小动脉和静脉血管平滑肌,降压迅速,并减少心脏前、后负荷,有利于改善心功能。其作用机制是当硝普钠与血管内皮细胞和红细胞接触时,其分子即分解释放出NO,后者激活血管平滑肌细胞及血小板的鸟苷酸环化酶,使cGMP形成增加而导致血管平滑肌舒张。

口服不吸收,需静脉滴注给药。起效快,静脉滴注 1-2 分钟即能降低收缩压和舒张压,停药后 5 分钟内血压回升。调整滴注速度即可将血压维持于所需水平。

硝普钠主要用于治疗高血压危象,亦用于难治性心衰,一般按每分钟 $3\mu\text{g}/\text{kg}$ 速度静脉滴注。该药对光敏感,易被破坏,滴注时需用黑纸包裹,且药液应新鲜配制。

不良反应有恶心、呕吐、心悸、头痛等,均由过度降压所致,停药后可消失。长期或大量应用可致血中氰化物蓄积,引起中毒和甲状腺功能低下等,可用硫代硫酸钠防治。

(二)钾通道开放药 钾通道开放药(potassium channel openers),又称钾通道激活药(potassium channel activators),是一类新型的血管扩张药。自 20 世纪 80 年代以来相继开发了一些药物,如尼可地尔(nicorandil)、色满卡林(cromakalim)、吡那地尔(pinacidil)等,其舒张血管作用与血管平滑肌细胞膜上的 K^+ 通道开放有关。因此将这类药物称为“钾通道开放药”。近年来又证明了原有的抗高血压药米诺地尔(minoxidil)、二氮嗪(diazoxide),其降压机制亦为促进钾通道开放。

一般认为,钾通道开放药可促进血管平滑肌细胞膜 ATP 敏感性 K^+ 通道开放, K^+ 外流增加,导致细胞膜超极化,使细胞膜上电压依赖性钙通道难以激活,因而阻止了细胞外钙内流;同时又促进 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交换机制使细胞内钙外流;并且细胞膜内侧钙储池中膜结合的 Ca^{2+} 增加,以上机制均使细胞内钙量降低,致使血管平滑肌松弛,外周阻力下降,血压降低。近年来也有报道该类药物可使 α 受体激动剂引起的 IP_3 蓄积减少,导致细胞内储库中的 Ca^{2+} 释放减少,其降压机制亦可能与此有关,见图 26-3。

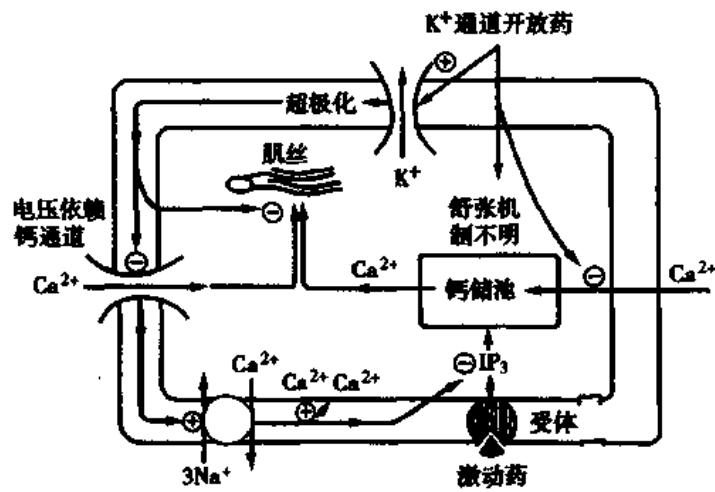


图 26-3 钾通道开放药舒张血管作用的可能机制

吡那地尔

【药理作用】吡那地尔(pinacidil)为强血管扩张药,降压作用强于哌唑嗪,与氢氯噻嗪利尿药合用时疗效与甲基多巴相似。

【体内过程】 口服易吸收,生物利用度约 60%,在肝内代谢,代谢物仍有活性。吡那地尔及代谢物的 $t_{1/2}$ 分别为 1 小时及 3~4 小时。

【临床应用及不良反应】 主要用于轻、中度高血压,与利尿药、 β 受体阻断药合用可提高疗效,并能减轻水肿和心率加快等副作用。主要不良反应为水肿(发生率 25%~50%),尤其服用大剂量更易发生。其他常见不良反应有头痛、嗜睡、乏力、心悸、T 波改变、体位性低血压、颜面潮红、鼻粘膜充血及多毛症等。

米诺地尔

米诺地尔(minoxidil,长压定)降压作用较强,直接使血管平滑肌上 ATP 敏感性 K^+ 通道开放,从而舒张小动脉,使血压下降。米诺地尔本身无活性,必须经肝脏的磺基转移酶(sulfotransferase)生成活性代谢产物硫酸米诺地尔 N-O (minoxidil N-O sulfate)才能发挥作用。其不良反应有水钠潴留、心悸及多毛症,促进毛发生长可能与皮肤及毛发滤泡的血流增多有关。近来证明本药激活了调节毛发杆蛋白的特殊基因而促进毛发杆的生长和成熟,故此药可作为治疗(男性)脱发药。

二氮嗪

二氮嗪(diazoxide,氯甲苯噻嗪)化学结构与氯噻嗪相似,但只有降压作用,而无利尿作用。二氮嗪为强效、速效降压药,亦通过激活 ATP 敏感性钾通道而降压。静脉注射用于治疗高血压危象和高血压脑病。由于不良反应较多,常被硝普钠代替。

(三)其他扩张血管药

吲达帕胺

吲达帕胺(indapamide)为非噻嗪类吲哚啉衍生物,利尿作用弱。降压机制除与利尿排钠有关外,还可直接舒张小动脉,降低血管壁张力和血管对升压物质的反应性,从而使外周阻力下降,此扩血管作用与其阻滞钙离子内流,降低细胞内钙浓度有关,故有人认为本药也是钙拮抗药。此外,其还有促进血管内皮产生 EDRF,抗心肌肥厚等作用。口服吸收完全,30 分钟后血药浓度达峰值,生物利用度达 93%以上,在肝脏代谢,肾衰者不产生药物蓄积。应用于轻、中度高血压,伴有浮肿者更适宜。不引起血脂改变,适用于高脂血症者。不良反应轻,可有上腹不适、恶心、食欲减退、头痛、嗜睡、腹泻、皮疹等,可致血糖及尿酸轻度升高,长期应用可使血钾降低。

酮色林

酮色林(ketanserin,凯他舍林)为 5-羟色胺受体阻断药,可选择性阻断 $5-HT_2$ 受体,对 α_1 受体和组胺 H_1 受体也有弱的阻断效应。其通过抑制 5-HT 诱发的血管收缩而降低外周阻力,其中肾血管阻力降低更明显。其还能抑制 5-HT 使血小板聚集的作用。本药对血脂有良好的影响,可降低血清总胆固醇、甘油三酯、LDL 和升高 HDL,不影响糖代谢。

用于治疗高血压,老年患者疗效优于青年者。长期应用不产生耐受性。不良反应

有头晕、疲乏、浮肿、口干、胃肠不适及室性心律失常(易发生于低血钾或 Q-T 超过 500ms 时)。本品不宜与排钾利尿药合用,有明显心动过缓、Q-T \geq 500ms、低血钾或低血镁的患者禁用本品。

第四节 抗高血压药物的应用原则

(一)根据高血压程度选用药物 轻度高血压病人血压上升不高且不稳定者,一般先不用药物治疗,可采取体育活动、控制体重、低盐、低脂肪饮食等措施。经采取这些措施血压仍未能控制时,一般可首先选用利尿药(氢氯噻嗪)。中度高血压病人在上述药物治疗基础上加用或单用其他药物,如 β 受体阻断药、钙拮抗药以及血管紧张素 I 转化酶抑制药等。重度高血压病人,在上述联合用药基础上,改用或加用作用较强的胍乙啶或米诺地尔等。高血压危象及高血压脑病,宜静脉给药,如用硝普钠静脉滴注。

必须指出,现有抗高血压药物长期单独使用后常会失效,所以临床常采用联合用药以增强疗效,减少不良反应的发生。

(二)根据合并症选用药物 高血压合并窦性心动过速,年龄在 50 岁以下者,宜用 β 受体阻断药。

高血压合并消化性溃疡者,宜用可乐定,禁用利舍平。

高血压伴有精神抑郁者,不宜用利舍平或甲基多巴。

高血压合并心力衰竭、心脏扩大者,宜选用氢氯噻嗪、硝苯地平、血管紧张素 I 转化酶抑制药等,不宜用 β 受体阻断药。

高血压合并肾功能不良者宜用卡托普利、硝苯地平、甲基多巴。

高血压合并支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病患者,不宜用 β 受体阻断药。

高血压合并有糖尿病或痛风者不宜用噻嗪类利尿药。

(三)采用个体化治疗方案 个体化治疗是 20 世纪 90 年代治疗高血压的特点,主要应根据患者的年龄、性别、种族、同时患有的疾病和接受的治疗等,使治疗个体化,让患者得到最佳的抗高血压治疗,要防止动脉粥样硬化,控制其他危险因素(如高脂血症、糖尿病、吸烟等),逆转靶器官的损伤,维持和改善患者的生活质量,降低心血管的发病率及死亡率等。

药物治疗时的剂量个体化也是比较重要的,因不同患者或同一患者在不同病程时期,所需剂量不同。如可乐定、普萘洛尔、胍屈嗪等药物的治疗量可相差数倍,所以也应根据“疗效最好、不良反应最少”的原则,选择每一患者的最佳剂量。

制剂及用法

盐酸可乐定(clonidine hydrochloride) 0.075 ~ 0.15mg/次,3 次/日,口服,根据病情可适当逐渐增加剂量。0.15 ~ 0.3mg/次,肌肉注射或静脉注射,必要时 6 小时重复一次。

盐酸哌唑嗪(prazosin hydrochloride) 1mg/次,3 次/日,口服。

盐酸普萘洛尔(propranolol hydrochloride) 10 ~ 20mg/次,3 ~ 4 次/日,口服,以后每周增加剂量 10 ~ 20mg,每日剂量有用至 120mg 者。

盐酸肼屈嗪(hydralazine hydrochloride) 10~25mg/次,3次/日,口服。

二氮嗪(diazoxide) 300mg 快速静脉注射,溶液碱性极强,避免漏至血管外。

米诺地尔(minoxidil) 2.5mg/次,2次/日,口服,逐渐增至5~10mg/次,2次/日。

硝普钠(sodium nitroprusside) 50mg 临用时以5%葡萄糖溶液2~3ml溶解后再用同一溶液500ml稀释缓慢静脉滴注(容器避光),速度每分钟不超过 $3\mu\text{g}/\text{kg}$ 。配制时间超过4小时的溶液不宜使用。

氢氯噻嗪(hydrochlorothiazide) 12.5~25mg/次,2次/日,口服,见效后酌减,给维持量。

粉防己碱(tetrandrine) 100mg/次,3次/日,口服;120~150mg/次,2次/日,静脉注射。

硝苯地平(nifedipine) 5~10mg/次,3次/日,舌下含化。

卡托普利(captopril) 开始12.5~25mg/次,口服,渐增至50mg/次,2~3次/日,每日最大剂量为450mg。

依那普利(enalapril) 开始2.5~5mg,口服,渐增至5~40mg,分1~2次服用。

盐酸氯沙坦(losartan hydrochloride) 50mg/次,1次/日,口服。

吡那地尔(pinacidil) 12.5~25mg/次,2次/日,口服。

吲达帕胺(indapamide) 2.5mg/次,1次/日,口服。

酮色林(ketanserin) 开始20mg/次,2次/日,口服,1个月后可增至40mg/次,2次/日。肝功能不全时剂量 $<40\text{mg}/\text{日}$ 。

(李 智)

第二十七章 利尿药及脱水药

第一节 利尿药

水、电解质代谢紊乱是非常普遍且重要的临床问题,若得不到及时的纠正可使全身各器官系统特别是心血管系统、神经系统的生理功能和机体的物质代谢发生相应的障碍,严重时可导致死亡。能够影响肾小管转运功能的药物则成为治疗水、电解质代谢紊乱的重要临床工具。

利尿药(diuretics)是作用于肾脏,增加电解质和水排泄,使尿量增多的药物。临床主要用于治疗各种原因引起的水肿,也用于其他疾病,如高血压、肾结石、尿崩症、高钙血症等的治疗。常用利尿药按它们的效能和作用部位分为三类:

1. 高效利尿药 主要作用于髓袢升支粗段髓质部和皮质部,如呋塞米、布美他尼、依他尼酸等。
2. 中效利尿药 主要作用于近曲小管近端,如噻嗪类、氯噻酮等。
3. 低效利尿药 主要作用于远曲小管和集合管,如螺内酯、氨苯蝶啶、阿米洛利等以及作用于近曲小管的利尿药,如乙酰唑胺等。

为了正确理解各类利尿药的作用及其机制,合理使用利尿药,将先介绍利尿药作用的生理学基础。

一、利尿药作用的生理学基础

尿液的生成是通过肾小球滤过、肾小管和集合管的再吸收及分泌而实现的,现结合药物的作用部位分述如下:

(一)肾小球 血液中的成分除蛋白质和血细胞外均可经肾小球滤过而形成原尿。原尿量的多少取决于肾血流量及有效滤过压。正常人每日形成原尿量达 180 升,但每日排出的终尿仅为 1~2 升,可见约 99% 的原尿在肾小管被重吸收,它是影响终尿量的主要因素。有些药物如氨茶碱、多巴胺等,虽可加强心肌收缩、扩张肾血管、增加肾血流量和肾小球滤过率,使原尿量生成增加,但由于肾脏存在球-管平衡机制,终尿量并不能明显增多,利尿作用很弱。因此,目前常用的利尿药不是作用于肾小球,而是直接作用于肾小管,通过减少它对水、电解质的重吸收而发挥利尿作用。

(二)肾小管

1. 近曲小管 原尿中各种溶质在此处被再吸收,其中与利尿剂关系最密切的则是 NaHCO_3 及 NaCl 。原尿中近 85% NaHCO_3 、40% 的 NaCl 及 60% 的水在此段被再吸收。

Na^+ 在近曲小管的转运可分为二相,首先通过基侧膜上的钠泵(Na^+ , K^+ -ATP 酶)驱动肾小管细胞内 Na^+ 移入组织间液。此外,通过近曲小管管腔膜上的 Na^+ - H^+ 反向

转移系统(antiporter),按 1:1 比例将细胞内的 H^+ 分泌到管腔液中,同时将管腔液中的 Na^+ 转移至细胞内,再由钠泵转运至组织间液中。胞内的 H^+ 来自 CO_2 和 H_2O 新生成的 H_2CO_3 ,这一反应依赖于细胞内碳酸酐酶的催化。 $H_2O + CO_2 \xrightleftharpoons{\text{碳酸酐酶(AC)}} H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$ 。乙酰唑胺能够抑制碳酸酐酶活性,抑制 H^+ 生成,减少 Na^+-H^+ 交换,使 Na^+ 再吸收减少而引起利尿。它是目前惟一作用于近曲小管的利尿剂,但由于利尿作用弱,且易导致代谢性酸中毒,现已少用。一些药物虽然可抑制近曲小管再吸收,但近曲小管本身及以下各段均可出现代偿性再吸收增多现象,不会产生明显的利尿作用,因此目前尚无高效的作用于近曲小管的利尿剂。

2. 髓祥升支粗段髓质和皮质部 该段功能与利尿药作用关系密切,原尿中 30% ~ 35% 的 Na^+ 在此段被再吸收,而不伴有水的再吸收,是高效利尿药作用的重要部位。髓祥升支粗段对 $NaCl$ 再吸收是依赖于管腔膜侧存在的 $K^+-Na^+-2Cl^-$ 共同转运(co-transport)系统,管腔液内 Na^+ 因浓度差向细胞内扩散,同时伴有 K^+ 和 $2Cl^-$ 一起由载体转向细胞内。进入细胞内的 Na^+ 由基侧膜上的 Na^+-K^+-ATP 酶主动转运至细胞间质, Cl^- 经细胞旁路进入组织液,而 K^+ 则经管腔膜侧的 K^+ 通道返回管腔,形成 K^+ 的再循环,造成管腔内正电位,驱动 Mg^{2+} 和 Ca^{2+} 再吸收(见图 27-1)。

髓祥升支粗段对 $NaCl$ 的再吸收在尿液的稀释和浓缩机制中具有重要意义。当原尿流经该段时,由于此段对水不通透,随着 $NaCl$ 的再吸收原尿渗透压逐渐减低,此为肾对尿的稀释功能。而转运到髓质间液中的 $NaCl$ 在逆流倍增机制作用下,与尿素一起共同形成髓质高渗区。当尿液流经集合管时,在抗利尿激素调节下,大量的水被再吸收,这是肾对尿液的浓缩功能。

综上所述,抑制髓祥升支粗段髓质和皮质部对 $NaCl$ 再吸收的药物一方面降低了肾的稀释功能,另一方面由于髓质高渗区无法维持而降低了肾的浓缩功能,排出大量低渗尿液,引起强大利尿作用,如高效利尿药呋塞米等。而噻嗪类等中效利尿药只抑制髓祥升支粗段皮质部对 $NaCl$ 的再吸收,使肾的稀释功能降低,但不影响肾的浓缩功能。

3. 远曲小管及集合管 远曲小管近端由位于管腔膜的 $K^+-Na^+-2Cl^-$ 共同转运载体介导,重吸收原尿中的 10% Na^+ ,因此作用于该段的利尿药如噻嗪类,可产生中度的利尿作用。 $K^+-Na^+-2Cl^-$ 共同转运可被噻嗪类利尿药所抑制。同时, Ca^{2+} 通过管腔膜上的 Ca^{2+} 通道和基侧膜的 Na^+-Ca^{2+} 交换,在甲状旁腺素调节下,被主动再吸收。

远曲小管远端和集合管再吸收原尿 Na^+ 的 5%,其再吸收方式除继续进行 Na^+-H^+ 交换外,同时也有 Na^+-K^+ 交换过程,这是在醛固酮调节下进行的。醛固酮有三个

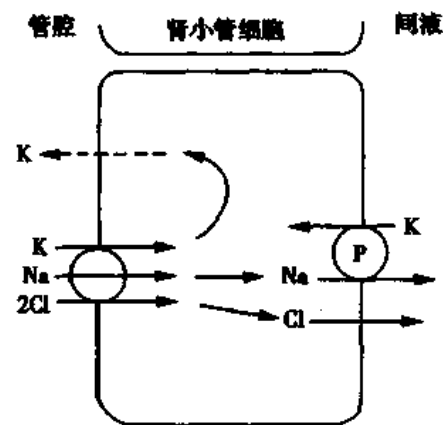


图 27-1 髓祥升支粗段细胞的 $Na^+、K^+、2Cl^-$ 共同转运系统

P = Na^+-K^+-ATP 酶

实线——代表主动转运或次级主动转运
虚线……代表被动转运(弥散)

作用:①增加渗透酶蛋白(permease proteins)的合成而增强管腔膜侧 Na^+ 的内流;②兴奋基侧膜的 Na^+ , K^+ -ATP 酶;③促进细胞的生物氧化过程以提供 ATP,为 Na^+ 泵活动供能,通过这些作用增加远曲小管、集合管对 Na^+ 的再吸收并分泌 K^+ 。如能对抗醛固酮的调节功能或直接抑制 K^+ - Na^+ 交换,就会造成排 Na^+ 留 K^+ 而致利尿。螺内酯、氨苯蝶啶等药作用于此部位,它们又称留钾利尿药。

各类主要利尿药的作用部位(见图 27-2)。

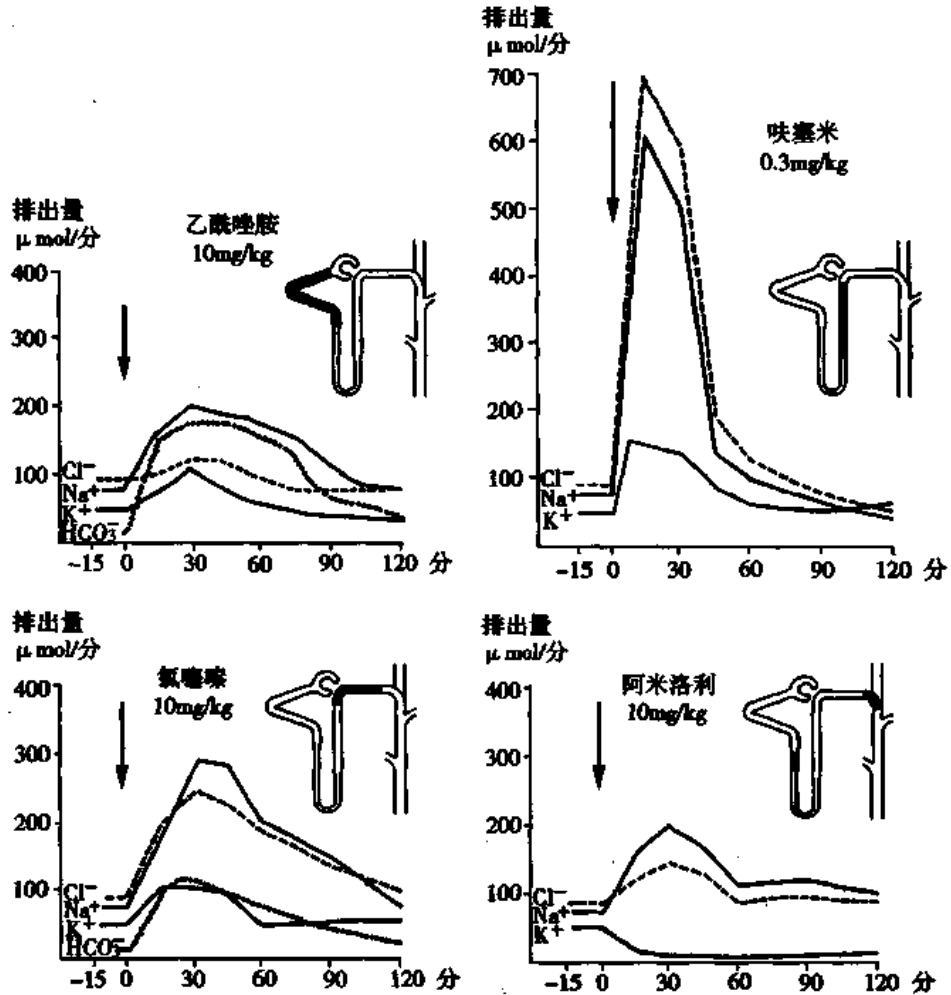


图 27-2 比较三类(四个药)重要利尿药的作用部位
(在肾单位用黑色标记),静脉注射后的作用强度、
作用持续时间以及电解质自尿中的排出量

某种利尿药对电解质的排泄与该药的作用部位有关。现有的各种利尿药大都通过促进 Na^+ 、 Cl^- 排泄而发挥利尿作用,用药后 Na^+ 和 Cl^- 的排泄都是增加的,其排泄量的多少与利尿效力一致,对钾的排泄,除留钾利尿药外,其他利尿药都能促进钾排泄。因它们不抑制远曲小管的 K^+ - Na^+ 交换,而且由于它们在远曲小管以上各段减少了 Na^+ 的再吸收,使到达远曲小管的尿液中含有较多的 Na^+ ,导致 K^+ - Na^+ 交换有所增加,另一方面由于利尿药降低血容量而激活肾压力感受器及肾交感神经,促进肾素的释

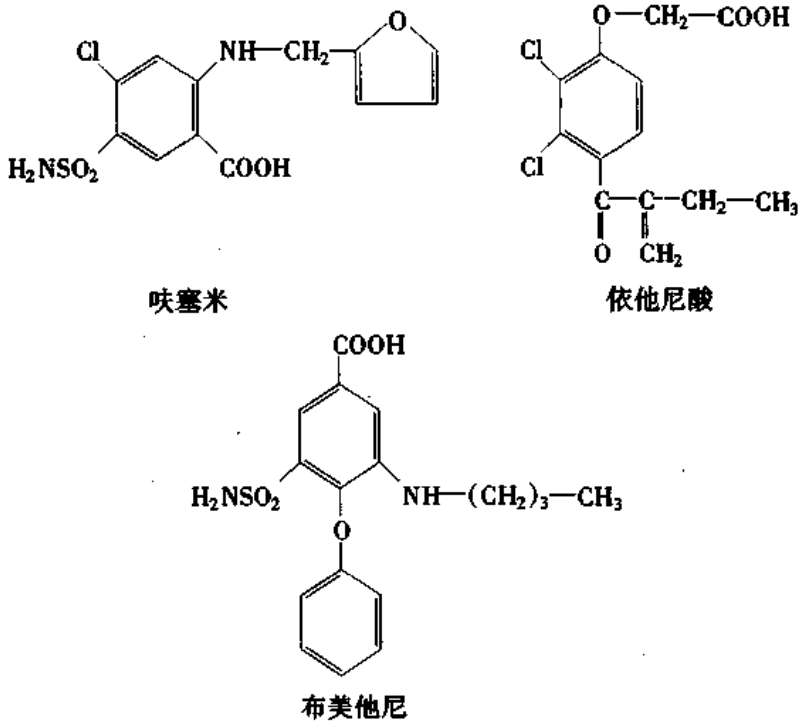
放,其结果是使醛固酮分泌增加,因而促进 $K^+ - Na^+$ 交换而导致 K^+ 外排增多,故应用这些利尿药时应注意补钾。排 HCO_3^- 最多的利尿药为乙酰唑胺,噻嗪类利尿药也可使 HCO_3^- 的排泄略有增加(见表 27-1)。

表 27-1 常用利尿药对电解质排泄及排钠力的比较

药物	尿电解质的排泄				排钠力 (滤过 Na^+ 量%)	主要作用部位	机制
	Na^+	K^+	Cl^-	HCO_3^-			
呋塞米 依他尼酸 布美他尼	+++	+	++++	0	~23	髓祥升支粗段髓质 和皮质部	抑制 $Na^+ - K^+ - 2Cl^-$ 共同转运系统
噻嗪类 氯噻酮	++	+	++	+	-8	髓祥升支粗段髓质 部(远曲小管开始 部位)	抑制 $Na^+ - K^+ - 2Cl^-$ 共同转运系统
螺内酯 氨苯蝶啶 阿米洛利 乙酰唑胺	+ + +	- ++ +	+ 0 0	0 +++ +++	~2 ~4	远曲小管和集合管 近曲小管	竞争醛固酮受体, 阻滞 Na^+ 通道,抑 制 $NaCl$ 再吸收 胞内 H^+ 形成

二、常用的利尿药

(一) 高效利尿药(祥利尿药) 有呋塞米(furosemide, 呋喃苯胺酸, 速尿), 依他尼酸(etacrynic acid, 利尿酸), 布美他尼(bumetanide)。它们的化学结构如下:



以上三种药的化学结构各不相同,但药理作用相似,都作用于髓祥升支粗段,又称祥利尿药(loop diuretics),利尿作用迅速、强大。

【药理作用】 三种药使肾小管对 Na^+ 的再吸收由原来的 99.4% 下降为 70% ~ 80%, 正常状态下, 持续给予大剂量呋塞米可使成人 24 小时内排尿 50 ~ 60 升。利尿作用的分子机制是特异性地与 Cl^- 竞争 $\text{K}^+ - \text{Na}^+ - 2\text{Cl}^-$ 共同转运载体蛋白的 Cl^- 结合部位, 使尿中 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 浓度增高, 因而降低肾的稀释与浓缩功能, 排出大量接近于等渗的尿液, 由于 K^+ 重吸收减少, 导致管腔膜电位降低, Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 排泄也增加, 但由于 Ca^{2+} 在远曲小管可被主动重吸收, 故一般不引起低钙血症。输送到远曲小管和集合管的 Na^+ 增加又促使 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 交换增加, 另外强大利尿作用使体液量减少, 促进肾素释放, 使醛固酮分泌增多, 也促使 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 交换, 从而使 K^+ 的排泄进一步增加。高效利尿药使 Cl^- 的排出量往往超过 Na^+ , 故可出现低氯碱血症。

祥利尿剂对血管床有直接作用。呋塞米能降低肾血管阻力, 增加肾血流量, 改变肾皮质内血流分布。另外呋塞米和依他尼酸在利尿作用出现之前, 可降低充血性心衰患者左室充盈压, 减轻肺淤血。以上两方面的具体作用机制未明, 可能与该类药促进前列腺素合成有关。

布美他尼效价较呋塞米高, 是目前最强的利尿药, 其作用强度比呋塞米强 40 ~ 50 倍。有效量约为呋塞米的 1/50。临床上主要作为呋塞米的代用品, 用于各种顽固性水肿及急性肺水肿的治疗。

【体内过程】 高效利尿药口服 30 分钟内, 静注 5 分钟后生效, 2 小时作用达峰值, 维持 6 ~ 8 小时。主要经近曲小管有机酸分泌机制分泌, 随尿以原形排出, 约 1/3 随胆汁排出, 反复给药不易在体内蓄积。 $t_{1/2}$ 为 1 小时左右, 受肾功能影响, 肾功能不全时可延长为 10 小时。由于呋喃美辛和丙磺舒与利尿药相互竞争近曲小管有机酸分泌途径, 因此若同时使用它们则影响祥利尿药在体内作用的发挥和排泄。

【不良反应】

1. 水与电解质紊乱 常为过度利尿所引起, 表现为低血容量、低血钾、低血钠、低氯碱血症等。由于低钾血症可增强强心苷对心脏的毒性, 而且肝昏迷也认为与低钾血症有关, 故应注意及时补充钾盐或加服留钾利尿药。长期应用还可引起低血镁, 由于 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的激活需要 Mg^{2+} , 当低血钾和低血镁同时存在时, 如不纠正低血镁, 即使补充 K^+ 也不易纠正低钾血症。

2. 耳毒性 呈剂量依赖性, 表现为眩晕、耳鸣、听力减退或暂时性耳聋, 依他尼酸最易引起, 且可发生永久性耳聋, 可能与药物引起内耳淋巴液电解质成分改变而损伤耳蜗管基底膜毛细胞有关。肾功能不全或同时使用其他耳毒性药物, 如并用氨基苷类抗生素时较易发生耳毒性。布美他尼的耳毒性最小, 为呋塞米的 1/6, 对听力有缺陷及急性肾衰宜选用布美他尼。

3. 高尿酸血症 利尿后由于血容量降低、胞外液浓缩, 使尿酸经近曲小管的再吸收增加。另外, 利尿药和尿酸经有机酸分泌途径排出时相互竞争, 长期用药时多数病人可出现高尿酸血症, 但临床痛风的发生率较低。

4. 其他 口服或静脉注射时可致恶心、呕吐、腹泻, 大剂量时尚可出现胃肠出血。

少数病人可发生白细胞、血小板减少。有时亦有过敏反应,表现为皮疹、嗜酸细胞增多、间质性肾炎等。

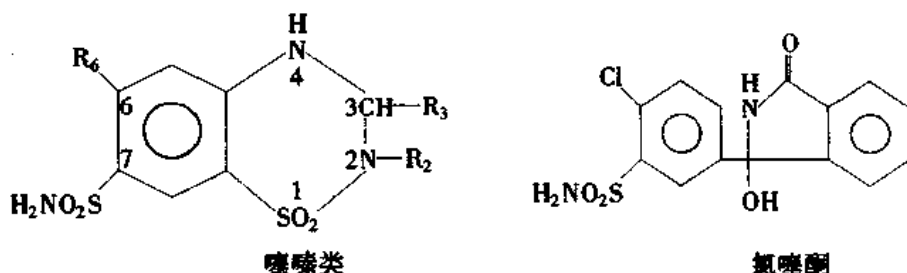
【药物相互作用】 氨基苷类抗生素及第一、二代头孢菌素等可增强高效利尿药的耳毒作用,应避免合用。非甾体抗炎药如吲哚美辛可减弱或抑制它们的排 Na^+ 作用,尤其在血容量降低时。华法林、氯贝丁酯等可与它们竞争血浆蛋白的结合部位,从而增加药物的毒性。

(二)中效利尿药

噻嗪类利尿药

噻嗪类(thiazides)是临床广泛应用的一类口服利尿药和降压药。该类药有共同的基本结构,是由杂环苯并噻二嗪与一个磺酰胺基($-\text{SO}_2\text{NH}_2$)组成。其一系列的衍生物是在2,3,6位代入不同基团而得。其中较常用的是氢氯噻嗪(hydrochlorothiazide)。

本类药物作用相似,按等效剂量比,各个利尿药的效价强度可相差达千倍,从弱到强的顺序依次为:氯噻嗪(chlorothiazide) < 氢氯噻嗪(hydrochlorothiazide) < 氢氟噻嗪(hydroflumethiazide) < 苄氟噻嗪(bendroflumethiazide) < 环戊噻嗪(cyclopenthiazide)。但噻嗪类药物的效能相同,所以有效剂量的大小在各药的实际应用中并无重要意义。氯噻酮(氯酞酮,chlortalidon)无噻嗪环结构,但其药理作用相似,故在此一并介绍。见表 27-2。

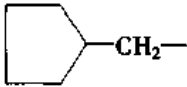
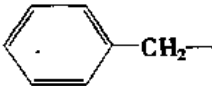


【药理作用】

1. 利尿作用 噻嗪类增强 NaCl 和水的排出,产生温和持久的利尿作用。其作用的分子机制是抑制远曲小管近端 $\text{K}^+-\text{Na}^+-2\text{Cl}^-$ 共同转运载体,抑制 NaCl 再吸收。尿中除含有较多的 Cl^- 、 Na^+ 外, K^+ 的排泄也增多,主要是由于转运至远曲小管的 Na^+ 增加,促进了 K^+-Na^+ 交换。此外,与祥利尿剂相反,该类药还促使 Ca^{2+} 的重吸收而减少尿 Ca^{2+} 含量。还可由于 Na^+ 重吸收减少,细胞内 Na^+ 降低,促进基侧膜的 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交换,但却很少引起高钙血症。噻嗪类在治疗高尿钙引起的肾结石中起重要作用。本类药物对碳酸酐酶有轻度抑制作用,故略增加 HCO_3^- 的排泄。

2. 抗尿崩症作用 噻嗪类利尿药能明显减少尿崩症患者的尿量,主要用于肾性尿崩症及加压素无效的垂体性尿崩症。其作用机制与噻嗪类对磷酸二酯酶的抑制作用有关,因此增加远曲小管及集合管细胞内 cAMP 的含量,后者能提高远曲小管对水的通透性。同时因增加 NaCl 的排出,造成负盐平衡,导致血浆渗透压的降低,减轻口渴感和减少饮水量,也使胞外容量减少和导致尿量减少。

表 27-2 噻嗪类利尿药及氯噻酮的化学结构及作用特点

药物	3 及 4 键	R ₂	R ₃	R ₆	作用特点
氯噻嗪	双键	H	H	Cl	短效
氢氯噻嗪	单键	H	H	Cl	中效
氢氟噻嗪	单键	H	H	CF ₃	中效
环戊噻嗪	单键	H		Cl	中效
苄氟噻嗪	单键	H		CF ₃	长效

3. 降压作用 它们是重要的抗高血压药物,详见第二十六章抗高血压药。

【体内过程】 该类药脂溶性较高,口服吸收迅速而完全,除氯噻嗪以外,其他噻嗪类药吸收率均在 80% 以上。口服后 1~2 小时起效,4~6 小时血药浓度达高峰。该类药主要以原形由近曲小管分泌排泄,少量由胆汁排泄,一般于 3~6 小时排出体外。本类药物可通过胎盘进入乳汁。

【不良反应】

1. 电解质紊乱 如低血钾、低血镁、低氯碱血症等,合用留钾利尿药可防治。
2. 潴留现象 如高尿酸血症、高钙血症,主要是药物减少细胞外液容量,增加近曲小管对尿酸的再吸收所致,痛风者慎用。
3. 代谢变化 与剂量有关,可致高血糖、高脂血症。本类药可使血清胆固醇增加 5%~15%,并增加低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-cho.)水平,同时伴有高密度脂蛋白(HDL)的减少。还可降低糖耐量,使血糖升高,可能是抑制了胰岛素的分泌或抑制肝的磷酸二酯酶,因此使 cAMP 中介的糖原分解作用加强,糖尿病患者慎用。
4. 其他 少数人服药后可产生胃肠道症状。也可引起过敏反应,如溶血性贫血、血小板减少、急性胰腺炎、光敏性皮炎、胆汁阻塞性黄疸等。

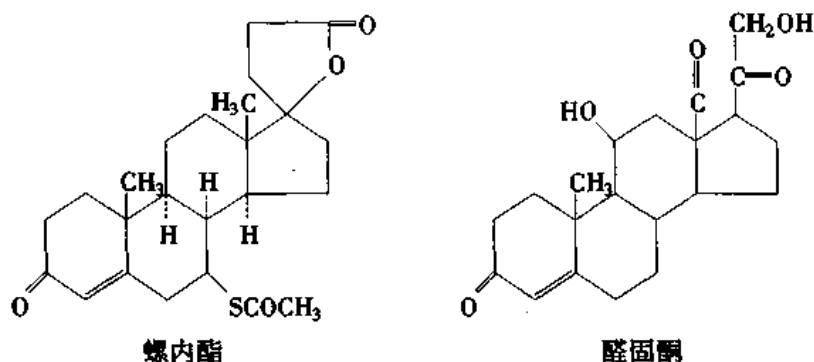
氯噻酮

氯噻酮(chlortalidone)虽非噻嗪类衍生物,但其利尿作用与噻嗪类相似。不同的是本药口服后吸收和排泄均较缓慢,利尿作用更持久,可达 48~60 小时,较少引起低血钾。除具有恶心、呕吐、乏力、头痛等一般反应外,还可导致畸胎或死胎,故孕妇忌用。

(三)低效利尿药 本类药物作用弱,较少单用,一般不作首选药,主要与其他利尿药合用。该类药包括留钾利尿药及乙酰唑胺。

螺内酯

螺内酯(spironolactone)又名安体舒通(antisterone),是人工合成的抗醛固酮药,其化学结构与醛固酮相似。



远曲小管末端和集合管的细胞内具有盐皮质激素的胞浆受体,当醛固酮从肾上腺皮质释放后,进入远曲小管细胞,并与胞浆内受体结合成醛固酮-受体复合物,然后移入胞核诱导特异 DNA 转录、翻译,产生一种调控管腔膜对 Na^+ 、 K^+ 通透性的特殊蛋白质(醛固酮诱导蛋白)。螺内酯与醛固酮竞争醛固酮受体,最终阻碍蛋白质的合成,抑制 Na^+ - K^+ 交换,减少 Na^+ 的再吸收和钾的分泌,表现出排 Na^+ 留 K^+ 作用。

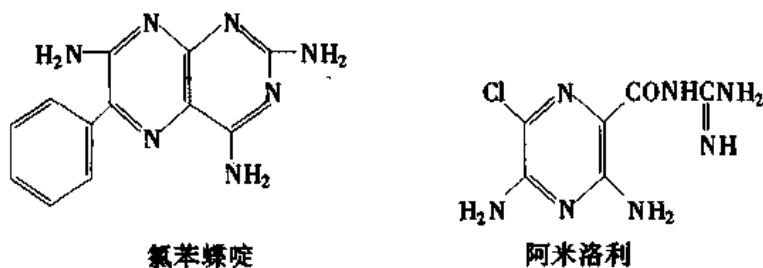
螺内酯的利尿作用弱,起效慢而维持久,其利尿作用与体内醛固酮的浓度有关。仅当体内有醛固酮存在时,它才发挥作用。对切除肾上腺的动物则无利尿作用。由于其利尿作用弱,较少单独用,常与噻嗪类利尿药或高效利尿药合用,以增强利尿效果并减少 K^+ 的丧失。

其不良反应较轻,少数患者可引起头痛、困倦与精神紊乱等。久用可引起高血钾,尤其当肾功能不良时,故肾功能不全者禁用。还有性激素样副作用,可引起男子乳房女性化和性功能障碍,妇女多毛症等。

氨苯蝶啶及阿米洛利

氨苯蝶啶(triamterene,三氨蝶啶)及阿米洛利(amiloride,氨氯吡咪)虽化学结构不同,却有相同的药理作用。

氨苯蝶啶和阿米洛利作用于远曲小管末端和集合管,阻滞管腔 Na^+ 通道而减少 Na^+ 的再吸收,同时由于 Na^+ 的再吸收降低使管腔的负电位减少,因此驱动 K^+ 分泌的动力减少,减少了 K^+ 分泌。二药的作用并非竞争性拮抗醛固酮,因为它们对肾上腺切除的动物仍有留钾利尿作用。另外它们还抑制钙的排泄,这一作用也是与抑制 Na^+ 再吸收相偶联的。



它们的不良反应较少,偶见嗜睡、恶心、呕吐、腹泻等。长期服用可致高钾血症,严重肝、肾功能不全者、有高钾血症倾向者禁用。另外,有报道氨苯蝶啶和吡嗪美辛合用

可引起急性肾功能衰竭。

乙酰唑胺

乙酰唑胺(acetazolamide)又称醋唑磺胺(diamox),抑制肾小管上皮细胞中的碳酸酐酶。由于利尿作用弱,目前很少用于利尿。

乙酰唑胺还可抑制眼睫状体上皮细胞和中枢神经细胞中的碳酸酐酶,减少房水和脑脊液的产生,使眼内压下降。主要用于治疗青光眼和脑水肿。长期使用可致代谢性酸血症及粒细胞缺乏症等。

表 27-3 常用利尿药作用的比较

药物	利尿作用		
	开始时间(小时)	峰值时间(小时)	维持时间
袢利尿药			
呋塞米	口服 60分	1~2	6~8
	静注 5~10分	15~20分	1~3
依他尼酸	口服 30分	1~2	6~8
	静注 5~10分	15~20分	1~3
布美他尼	口服 30分	1~2	6~8
	静注 5~10分	15~20分	1~3
噻嗪类利尿药			
氯噻嗪	2	4	6~12
氢氯噻嗪	2	4	6~12
氢氯噻嗪	1~2	3~4	18~24
苄氯噻嗪	1~2	6~12	18~24
环戊噻嗪	6	7~12	18~24
非噻嗪类利尿药			
氯酞酮	2	6	48~72
留钾利尿药			
螺内酯	24	48~72	72~96
氨苯蝶啶	2~4	6	7~9
阿米洛利	2	6	12~24

三、利尿药的临床应用

(一)消除水肿 这是利尿药的主要适应证。水肿常见于心、肝、肾性疾病,其病因及病理变化虽不相同,但基本表现均为细胞间液增加,Na⁺潴留是细胞间液增加的主要因素,利尿药通过排Na⁺、排水而治疗水肿。在应用利尿药前注意以下几点:①对疾病进行病因治疗;②动员组织间液、水肿液或体腔中积液进入血液循环,便于利尿消肿;③采用

低盐饮食以减少体内 Na^+ 含量;④注意观察患者的血液动力学状态,以防治疗失败。

1. 心性水肿 治疗心性水肿主要依靠改善心功能,利尿药仅能起辅助治疗作用。对轻、中度心性水肿,常用氢氯噻嗪,对严重心性水肿可采用高效利尿药。应用中应注意以下几点:①过度使用利尿药可减少回心血量,使心室充盈压下降进而减少心输出量,导致重要脏器缺血,右心衰竭病人尤易发生;②利尿药引起的代谢性碱中毒,可进一步损害心功能,一般用补钾或生理盐水纠正,严重心衰病人的碱中毒可使用乙酰唑胺来纠正;③利尿药引起的低血钾可加重心律失常并易发生强心甘中毒,限制病人摄入钠可减少集合管处 Na^+-K^+ 的交换,常可避免发生低血钾。

2. 肾性水肿 急性肾炎时,一般不用利尿药,必要时用氢氯噻嗪。主要采用无盐膳食和卧床休息以消退水肿。慢性肾炎和肾病综合征水肿可酌情选用噻嗪类、留钾利尿药或强效利尿药。急性肾功能不全初期因甘露醇无效或因左心衰竭忌用甘露醇患者,用强效利尿药可获得满意疗效。慢性肾功能不全,虽可用大剂量呋塞米治疗,但因可使血容量减少,降低肾小球滤过率,故临床主要采用饮食和透析治疗。

3. 肝性水肿 肝硬化时,因血浆胶体渗透压下降及对醛固酮、抗利尿激素灭活能力下降,所以开始治疗时不宜采用高效利尿剂,否则会引起严重的电解质紊乱,加速肝衰竭和诱发肝昏迷。一般宜先用留钾利尿药,或留钾利尿药加噻嗪类利尿药,如疗效不显著,可合用留钾及高效利尿药。

4. 急性肺水肿及脑水肿 静脉注射呋塞米等高效利尿药可对此发挥良好效果。它们能使血容量及细胞外液明显减少,进而降低回心血量,减少左室充盈压及降低肺楔压。还可通过舒张血管、增加静脉容量、降低左室舒张末压而消除肺水肿。

(二)慢性心功能不全的治疗(详见第二十五章)

(三)高血压治疗(详见第二十六章)

(四)加速某些毒物的排泄 当某些药物或毒物急性中毒时,若它们以原型随尿排出,可选用高效利尿药强迫利尿,同时配合输液,使尿量在一天内达 5 升以上,可加速毒物排出。

(五)尿崩症 肾性尿崩症,最常用噻嗪类利尿药,用药二天排出大量 Na^+ 后见效,而且限制饮食钠盐能加强噻嗪类药的作用。另外,锂盐治疗躁狂-抑郁症时常导致药物诱导的尿崩症,噻嗪类对此仍有效果。垂体性尿崩症,常用加压素治疗,而利尿药可作为辅助治疗。

(六)特发性高尿钙血症和钙结石 治疗量的噻嗪类利尿药能增强远曲小管对 Ca^{2+} 的再吸收。可使正常人、原发性甲状旁腺功能亢进及高尿钙患者尿钙的排出显著降低,可用于防止钙结石的形成。

(七)高钙血症 强效利尿剂抑制髓袢升支粗段对钙的再吸收,增加钙排出而降低血钙。

第二节 脱水药

脱水药又称渗透性利尿药(osmotic diuretics),包括甘露醇、山梨醇、高渗葡萄糖、尿

素等。该类药应具备如下特点:①静脉注射后不易通过毛细血管进入组织;②易经肾小球滤过;③不易被肾小管再吸收;④在体内不被代谢。

甘露醇

甘露醇(mannitol)为一己六醇结构,临床主要用20%的高渗溶液。

【药理作用】

1. 脱水作用 口服甘露醇吸收极少,只发挥下泻作用。静脉注射后,该药不易从毛细血管渗入组织,能迅速提高血浆渗透压,使组织间液水分向血浆转移而产生组织脱水作用,可降低颅内压和眼内压。

2. 利尿作用 静注高渗甘露醇后,一般在10分钟左右起效,2~3小时达高峰,持续6~8小时,尿中 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Cl^- 、 HCO_3^- 等电解质排出同时增加。

甘露醇产生排钠利尿作用的机制是通过稀释血液而增加循环血容量及肾小球滤过率,并间接抑制 Na^+ - K^+ - 2Cl^- 共同转运系统,减少髓袢升支对 NaCl 的再吸收,降低髓质高渗区的渗透压,使集合管中水的再吸收减少。甘露醇还能扩张肾血管、增加肾髓质血流量,使髓质间液 Na^+ 和尿素易随血流移走。

【临床应用】

1. 脑水肿及青光眼 该药不易进入脑组织或眼前房等有屏障的特殊组织,是目前降低颅内压安全有效的首选药,用于脑外伤、脑瘤、脑膜炎及脑组织缺氧等引起的脑水肿,也适用于青光眼,大面积烫伤引起的水肿。

2. 预防急性肾功能衰竭 急性肾功能衰竭伴有少尿时,若及时应用甘露醇,通过脱水作用,减轻肾间质水肿。同时渗透压利尿效应可阻止水分在肾小管的再吸收,维持足够的尿量,稀释肾小管内有害物质,保护肾小管免于坏死。还能改善急性肾衰早期的血流动力学变化,对肾功能衰竭伴有低血压者效果较好。

【不良反应】 少见,注射过快时可引起一过性头痛、眩晕和视力模糊。慢性心功能不全者禁用,因可增加循环血量而增加心脏负荷。

山梨醇

山梨醇(sorbitol)是甘露醇的同分异构体,作用与临床应用同甘露醇,但其水溶性较高,一般可制成25%的高渗液使用,进入体内大部分在肝内转化为果糖,故作用较弱。

葡萄糖

葡萄糖(glucose)静脉注入50%的高渗葡萄糖也有脱水及渗透性利尿作用,但因其可部分地从血管弥散进入组织中,且易被代谢,故作用弱而不持久。主要用于脑水肿和急性肺水肿,一般与甘露醇合用。

尿 素

尿素(urea)作用与山梨醇相同。该药经肾小球滤过后,约50%从肾小管重吸收。其高渗液用于脑水肿、脑疝、青光眼等。脱水作用快而强,15~30分钟内见效,但维持

时间短,且常继发颅内压反跳性回升,故注射该药 3~4 小时后,须加用其他脱水药物。

制剂及用法

呋塞米(furosemide) 片剂:20mg/片。口服,20mg/次,3次/日。为避免发生电解质紊乱,应从小剂量开始,间隔给药,即给药 1~3 日,停药 2~4 日。注射液:20mg/2ml,肌注或缓慢静注,每日或隔日一次,20mg/次。

布美他尼(bumetanide) 片剂:1mg/片。口服,0.5~1mg/次,3次/日。注射液:0.5mg/2ml,静注,0.5~1mg/次。

氢氯噻嗪(hydrochlorothiazide) 片剂:0.25mg/片、0.5mg/片。口服,25~50mg/次,2次/日,间日或每周 1~2 次。

环戊噻嗪(cyclopenthiazide) 片剂:0.25mg/片、0.5mg/片。口服,0.25~0.5mg/次,2次/日。

苄氟噻嗪(bendroflumethiazide) 片剂:2.5mg/片、5mg/片、10mg/片。口服,5~15mg/次,每晨 1 次。

螺内酯(spironolactone) 胶囊(微粒):20mg/胶囊。口服,20mg/次,3~4次/日。

氨苯蝶啶(triamterene) 片剂:50mg/片(黄色)。口服,50~100mg/次,3次/日。

乙酰唑胺(acetazolamide) 片剂:0.25g/片。口服,0.25~0.5g/次,1次/日。

甘露醇(mannitol) 注射剂:20g/支,50g/支,静滴,按每次 1~4.5g/kg 计,一般用 20% 溶液 250~500ml,滴速 10ml/分。

山梨醇(sorbitol) 注射剂:62.5g/支,25g/支,静滴,一次 25% 溶液 250~500ml,在 20~30 分钟内输入,必要时每隔 6~12 小时重复注射一次。

葡萄糖(glucose) 注射液:50% 20ml/支。40~60ml/次,静注。

尿素(urea) 注射剂:30g/支,60g/支。静注或快速静滴,每次 0.5~1g/kg,于 20~30 分钟内滴注完毕。12 小时后可重复给药,可连用 1~3 天。

(李 智)

第二十八章 作用于血液及造血器官的药物

第一节 抗凝血药

血液凝固是一个复杂的蛋白质水解活化的连锁反应,最终使可溶性的纤维蛋白原变成稳定、难溶的纤维蛋白,网罗血细胞而成血凝块。参与的凝血因子包括以罗马数字编号的12个凝血因子和前激肽释放酶(prekallikrein, Pre-K)、激肽释放酶(kallikrein, Ka)、高分子量激肽原(high molecular weight kininogen, HMWK)、血小板磷脂(PL或PF₃)等,反应过程见图28-1。抗凝血药(anticoagulants)是一类干扰凝血因子,阻止血液凝固的药物,主要用于血栓栓塞性疾病的预防与治疗。

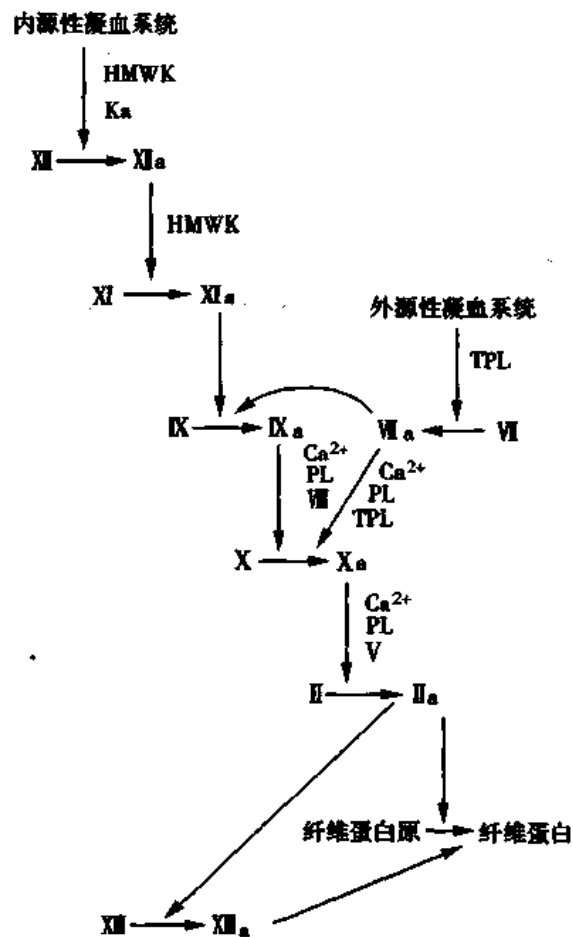


图 28-1 凝血机制图示

HMWK: 高分子激肽原 K_a: 激肽释放酶
TPL: 组织凝血活素 PL: 血小板磷脂

肝 素

【化学结构与来源】 肝素(heparin)是由 D-葡萄糖醛酸和 N-乙酰 D-葡萄糖胺残基交替排列,并经脱乙酰和硫酸化,D-葡萄糖醛酸转化为 L-艾杜糖醛酸等一系列修饰而成的直链粘多糖。修饰反应不完全,产生各种聚糖,分子量为 5~30kDa,平均 12kDa。基本结构如图 28-2。药用肝素由猪小肠粘膜和牛肺提取。

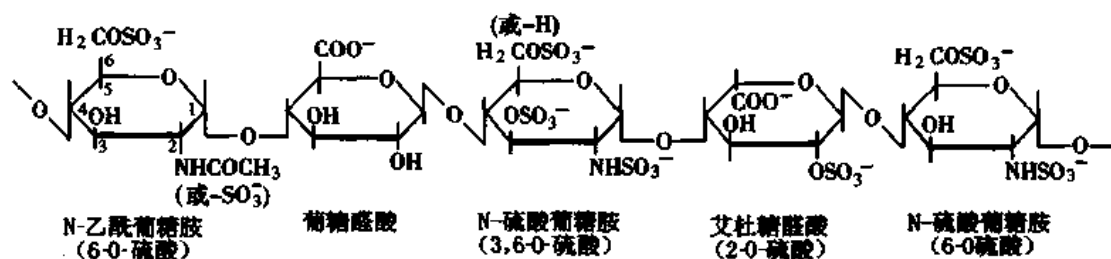


图 28-2 肝素的基本化学结构

【药理作用】 肝素在体内、体外均有强大抗凝作用。静脉注射后,抗凝作用立即发生,可使多种凝血因子灭活。这一作用依赖于抗凝血酶Ⅲ(antithrombin Ⅲ, AT Ⅲ)。AT Ⅲ是凝血酶及因子Ⅱa、Ⅺa、Ⅸa、Ⅹa含丝氨酸残基蛋白酶的抑制剂。它与凝血酶通过精氨酸-丝氨酸肽键相结合,形成 AT Ⅲ凝血酶复合物而使酶灭活,肝素可加速这一反应达千倍以上。肝素与 AT Ⅲ所含的赖氨酸残基结合后引起 AT Ⅲ构象改变,使 AT Ⅲ所含的精氨酸残基更易与凝血酶的丝氨酸残基结合。一旦肝素-AT Ⅲ凝血酶复合物形成,肝素就从复合物上解离,再次与另一分子 AT Ⅲ结合而被反复利用。AT Ⅲ凝血酶复合物则被单核-巨噬细胞系统所消除。肝素分子中含有 3-O 硫酸葡萄糖胺的戊糖序列是与 AT Ⅲ结合必不可少的,约占肝素分子的 30%。然而欲使 AT Ⅲ抑制凝血酶,肝素分子必须大于 18 个单糖单位,这是因为肝素必须同时结合 AT Ⅲ及凝血酶才能产生抑制凝血酶活性作用,而抑制因子Ⅹa 则否。

除抗凝作用外,肝素能使血管内皮释放脂蛋白脂酶,发挥降脂作用;抑制炎症介质活性和炎症细胞活动,有抗炎作用;抑制血管平滑肌增生,对实验动物有抗血管内膜增生作用等。然而这些作用因生物利用度低及抗凝作用强大,影响其临床应用。

【体内过程】 肝素是带大量阴电荷的大分子,口服不被吸收。常静脉给药,60%集中于血管内皮,大部分经单核-巨噬细胞系统破坏,极少以原形从尿排出。肝素抗凝活性 $t_{1/2}$ 与给药剂量有关,静脉注射 100, 400, 800U/kg, 抗凝活性 $t_{1/2}$ 分别为 1, 2.5, 5 小时。肺栓塞、肝硬化患者 $t_{1/2}$ 延长。

【临床应用】

1. 血栓栓塞性疾病,防止血栓形成与扩大,如深静脉血栓、肺栓塞、脑栓塞以及急性心肌梗死。
2. 弥散性血管内凝血(DIC),早期应用,可防止因纤维蛋白原及其他凝血因子耗竭而发生继发性出血。
3. 心血管手术、心导管、血液透析等抗凝。

【不良反应】 应用过量易引起自发性出血。应用过程要不断监测部分凝血活素时间(aPTT),使 aPTT 维持正常值的 1.5~2.5 倍(通常在 50~80 秒)。一旦发生自发性出血,停用肝素,注射带有阳电荷的鱼精蛋白,每 1mg 鱼精蛋白可中和 100U 肝素。部分病人应用肝素 2~14 天期间可出现肝素诱发的血小板减少。肝素不易通过胎盘屏障,但妊娠妇女应用可引起早产及胎儿死亡。连续应用肝素 3~6 月,可引起骨质疏松,产生自发性骨折。肝素也可引起皮疹、药热等过敏反应。肝、肾功能不全,有出血素质、消化性溃疡、严重高血压患者,孕妇都禁用肝素。

低分子量肝素

低分子量肝素(low-molecular-weight heparins, LMWHs)是肝素经化学或酶法解聚而得,分子量为 4~6.5kDa。由于其药理学和药动学的特性优于肝素,近年来发展很快。与肝素比较有如下特点:①LMWH 的 25%~50%分子所含糖单位小于 18,因此抗因子 Xa:抗因子 IIa 在 4:1~2:1 之间,其抗凝作用不以监测 aPTT 决定,而应测定抗 Xa 活性。②与血浆蛋白、基质蛋白、血小板因子 IV(PF₄)的亲合力低,比肝素有更好的量效关系。③较少与血管内皮细胞结合,主要经肾排出,t_{1/2}比肝素长 2~4 倍。④较少与 PF₄ 结合,较少诱导血小板减少。⑤可促组织型纤溶酶原激活物(t-PA)释放,能缩短优球蛋白溶解时间,有助血栓溶解。⑥大鼠实验表明 LMWH 使骨骼 Ca²⁺ 丢失比肝素轻。

以上特点,使 LMWH 可皮下注射一日一次给药,不必监测 aPTT,在同样抗凝效应下出血危险较肝素少。国外已有不同 LMWH 制剂,如依诺肝素(enoxaparin)、替地肝素(tedelparin)等,用于预防骨外科手术术后深静脉血栓形成,急性心肌梗死,不稳定型心绞痛和血液透析、体外循环等。

水蛭素

水蛭素(hirudin)是水蛭唾液中抗凝成分,含 65 个氨基酸残基,分子量约为 7kDa。是强效、特异的凝血酶抑制剂。它以 1:1 分子直接与凝血酶结合,抑制凝血酶活性,阻止纤维蛋白形成,也抑制凝血酶诱导的血小板聚集。

由于水蛭素的提取过程十分复杂,现已开发基因重组水蛭素(r-hirudin),作用与天然水蛭素相同,口服不易吸收,健康人静脉注射 0.5mg/kg,t_{1/2α} 为 0.2 小时,t_{1/2β} 为 1.7 小时,8 小时一次无蓄积作用,皮下注射 1~2 小时达峰浓度,t_{1/2} 为 60~100 分,大部分经肾原形排出。用于预防术后血栓形成,血管成形术后再狭窄,阻断急性 DIC,血液透析及体外循环。

香豆素类

是一类含有 4-羟基香豆素基本结构的物质,口服参与体内代谢才发挥抗凝作用,故称口服抗凝药。有双香豆素(dicoumarol)、华法林(warfarin, 苝丙酮香豆素)和醋硝香豆素(acenocoumarol, 新抗凝)等。它们的药理作用相同。

【药理作用】 香豆素类是维生素 K 拮抗剂,在肝脏抑制维生素 K 由环氧化物向氢醌型转化,从而阻止维生素 K 的反复利用,影响含有谷氨酸残基的凝血因子 II、VII、IX、

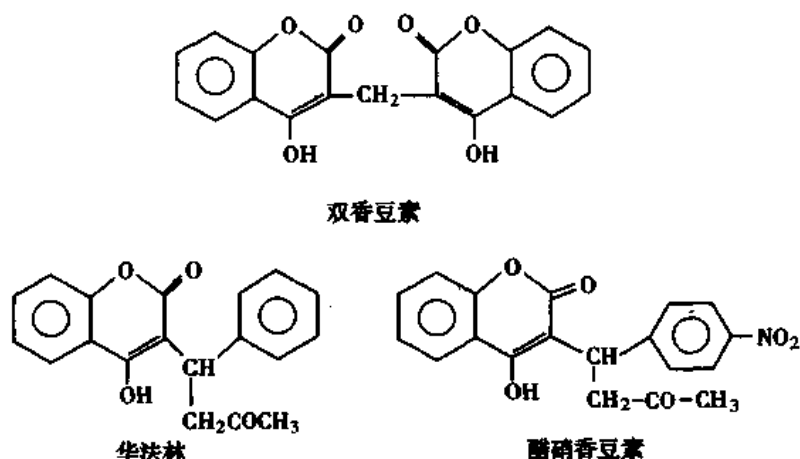


图 28-3 香豆素类化学结构

X 的羧化作用,使这些因子停留于无凝血活性的前体阶段,从而影响凝血过程。对已形成的上述因子无抑制作用,因此抗凝作用出现较慢。一般需 8~12 小时后发挥作用,1~3 天达到高峰,停药后抗凝作用尚可维持数天。双香豆素抗凝作用慢而持久,持续 4~7 天。华法林作用出现较快,持续 2~5 天。

【体内过程】 华法林口服吸收完全,1 小时后血浆中即能测到,2~8 小时达高峰。与血浆蛋白结合率为 90%~99%。 $t_{1/2}$ 为 10~60 小时。主要在肝及肾中代谢。双香豆素吸收不规则。与血浆蛋白结合率为 90%~99%, $t_{1/2}$ 为 10~30 小时。醋硝香豆素 $t_{1/2}$ 为 8 小时,还原型代谢产物仍有抗凝作用, $t_{1/2}$ 为 20 小时。

【临床应用】 用途与肝素相同,可防止血栓形成与发展,也可作为心肌梗死辅助用药。口服有效,作用时间较长。但作用出现缓慢,剂量不易控制。也用于风湿性心脏病、瓣关节固定术、人工置换心脏瓣膜等手术后防止静脉血栓发生。

【不良反应】 剂量应根据凝血酶原时间控制在 25~30 秒(正常值 12 秒)进行调节。过量易发生出血,可用维生素 K 对抗,必要时输新鲜血浆或全血。禁忌证同肝素。其他不良反应有胃肠反应、过敏等。

【药物相互作用】 ①食物中维生素 K 缺乏或应用广谱抗生素抑制肠道细菌,使体内维生素 K 含量降低,可使本类药物作用加强。②阿司匹林等血小板抑制剂可与本类药物发生协同作用。③水合氯醛、羟基保泰松、甲磺丁脲、奎尼丁等可因置换血浆蛋白,水杨酸盐、丙咪嗪、甲硝唑、西咪替丁等因抑制肝药酶均使本类药物作用加强。④巴比妥类、苯妥英钠因诱导肝药酶,口服避孕药因增加凝血作用可使本类药物作用减弱。

第二节 抗血小板药

血小板具有粘附、聚集与分泌功能。激活的血小板不但参与止血和凝血过程形成血栓,还释放多种血管活性物质、细胞因子和生长因子,参与动脉粥样硬化的形成与发展,参与急性心肌梗死、不稳定心绞痛、血管成形术后再狭窄等心脑血管病病理过程。抗血小板药主要通过抑制血小板花生四烯酸代谢、增加血小板 cAMP 浓度、阻断血小

板膜糖蛋白受体等机制达到抑制血小板功能。

阿司匹林

阿司匹林(aspirin),又名乙酰水杨酸(acetylsalicylic acid),可与环氧酶活性部分丝氨酸残基发生不可逆的乙酰化反应,使酶失活,抑制花生四烯酸代谢,减少对血小板有强大促聚集作用的血栓素 A_2 (TXA_2)的产生,使血小板功能抑制。环氧酶的抑制,也抑制血管内皮产生前列环素(PGI_2),后者对血小板有抑制作用。然而阿司匹林对血小板中环氧酶的抑制是不可逆的,只有当新的血小板进入血液循环才能恢复。而血管内皮细胞中环氧酶因DNA合成而较快恢复。因此,每天口服50~75mg的阿司匹林就能引起最大抗血小板作用。阿司匹林对血小板功能亢进而引起血栓栓塞性疾病的效果肯定。对急性心肌梗死或不稳定型心绞痛患者,可降低再梗死率及死亡率;对一过性脑缺血也可减少发生率及死亡率。动物实验对血管损伤后内膜增生有明显抑制作用。最近有人提出阿司匹林对心血管病的显著疗效,除抑制血小板聚集外,与阿司匹林减少白介素-2、白介素-6和干扰素等细胞因子合成,阻止白细胞沿血管壁低速流动(leukocyte rolling),抑制巨噬细胞诱导成纤维细胞活化和抑制血管去内皮后过度增生等非血小板抑制作用有关。影响阿司匹林应用的主要不良反应是诱发消化性溃疡及消化道出血。

噻氯匹啉

噻氯匹啉(ticlopidine)为噻吩吡啉衍生物,是一强效血小板抑制剂,能抑制二磷酸腺苷(ADP)、花生四烯酸(AA)、胶原、凝血酶和血小板活化因子等所引起的血小板聚集。作用机制是干扰血小板膜糖蛋白 $GP II_b/III_a$ 受体与纤维蛋白原结合,从而抑制血小板激活。口服吸收良好,临床应用24~48小时出现作用,3~5天达高峰, $t_{1/2}$ 为24~33小时。用于预防急性心肌再梗死,一过性脑缺血及中风和治疗间歇性跛行,不稳定型心绞痛等。不良反应为出血、恶心、腹泻(约10%),约有1%病人可引起骨髓抑制,包括各类血细胞减少,这一不良反应多在用药3个月内发生,故在用药首三个月内应经常进行血常规检查。目前主要用于不能耐受阿司匹林的患者。

双嘧达莫

双嘧达莫(dipyridamole)又名潘生丁(persantin),对血小板有抑制作用。能抑制磷酸二酯酶。也能抑制腺苷摄取,进而激活血小板腺苷环化酶使cAMP浓度增高。单独应用作用较弱。与华法林合用防止心脏瓣膜置换术后血栓形成。

前列环素

前列环素(prostacyclin, PGI_2)能激活腺苷环化酶而使cAMP浓度增高。既能抑制多种诱导剂引起的血小板聚集与分泌,又能扩张血管,有抗血栓形成作用。 PGI_2 极不稳定, $t_{1/2}$ 仅2~3分。采用静脉滴注,用于急性心肌梗死,外周闭塞性血管疾病等。

血小板膜糖蛋白受体拮抗剂

二磷酸腺苷(ADP)、凝血酶、血栓素(TXA_2)等血小板聚集诱导剂引起血小板聚集,

其最终共同通路是暴露血小板膜表面的糖蛋白 GP II_b/III_a 受体,血小板之间借助于纤维蛋白原、von Willebrand 因子、纤维连接蛋白(fibronectin)等配体联结一起,形成聚集。已知引起血小板聚集的粘附蛋白大多含有 RGD(精-甘-天冬氨酸)序列,也是 GP II_b/III_a 受体特异性的识别、结合位点。因此,阻断 GP II_b/III_a 受体即可有效抑制各种诱导剂激发血小板聚集。

较早的 GP II_b/III_a 受体阻断剂是受体单克隆抗体,称阿昔单抗(abciximab, c7E3Fab, ReoPro)。其抑制血小板聚集作用明显,对血栓形成、溶栓治疗防血管再闭塞有明显治疗作用。以后相继开发出非肽类 GP II_b/III_a 受体拮抗剂 lamifiban、tirofiban 及可供口服的 xemilofiban, fradafiban, sibrafiban 等。抑制血小板聚集作用强,应用方便,不良反应较少。试用于急性心肌梗死、溶栓治疗、不稳定型心绞痛和血管成形术后再梗塞效果良好,很有开发前景。

第三节 纤维蛋白溶解药

纤维蛋白溶解药(fibrinolytic drugs)能使纤溶酶原从 Arg560-Val561 之间断裂成纤溶酶而促进纤溶,溶解血栓,也称溶栓药(thrombolytic drugs),用于治疗急性血栓栓塞性疾病。对形成已久并已机化的血栓难以发挥作用。目前应用的纤溶药主要缺点是对纤维蛋白的作用无特异性,溶解血栓同时可诱发严重出血。较新的纤溶药组织型纤溶酶原激活物(t-PA)、尿激酶型纤溶酶原激活物(cu-PA)有一定程度的特异性,但人体应用仍有出血并发症,半衰期又短。为加强特异性以减少出血并发症,并延长半衰期,采用生物工程学方法研制开发高效而特异的新纤溶药的工作正在进行。

链 激 酶

链激酶(streptokinase, SK)是 C 组 β 溶血性链球菌产生的一种分子量为 47kDa 的蛋白质,能与纤溶酶原结合,形成 SK-纤溶酶原复合物,促使纤溶酶原转变成纤溶酶,溶解纤维蛋白。因人体内常有链球菌抗体,尤其是近期有链球菌感染者含量更多,可中和链激酶,故首次剂量宜大(250 000U; 2.5mg)以中和抗体。如抗体已被中和,链激酶的 $t_{1/2}$ 为 40-80 分。

静脉或冠脉内注射可使急性心肌梗死面积减少,梗死血管重建血流。对深静脉血栓、肺栓塞,眼底血管栓塞均有疗效。但须早期用药,血栓形成不超过 6 小时疗效最佳。

与其他纤溶药一样,最严重不良反应为出血。也有皮疹、药热等过敏反应。静注过速可出现低血压。活动性出血三个月内,有脑出血或近期手术史者禁用。有出血倾向,胃、十二指肠溃疡,分娩未满四周,严重高血压、癌症患者禁用。

尿 激 酶

尿激酶(urokinase, UK)由人肾细胞合成,自尿中分离而得,无抗原性。使纤溶酶原从 Arg560-Val561 处断裂成纤溶酶。UK 在肝、肾灭活。 $t_{1/2}$ 为 15-20 分。临床应用同 SK,用于脑栓塞疗效明显。因价格昂贵,仅用于 SK 过敏或耐药者。不良反应为出血及

发热,较 SK 少。禁忌证同 SK。

组织型纤溶酶原激活物

组织型纤溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator, t-PA)是含 527 个氨基酸残基的丝氨酸蛋白酶。内源性 t-PA 由血管内皮产生,已能用 DNA 重组技术制备 t-PA。对循环血液中纤溶酶原作用很弱,对与纤维蛋白结合的纤溶酶原作用则强数百倍,所以对血栓部位有一定选择性。t-PA 主要经肝代谢, $t_{1/2}$ 为 5~10 分。静脉滴注用于急性心肌梗死。剂量过大也可引起出血。

阿尼普酶

阿尼普酶(anistreplase)又称茴酰化纤溶酶原-链激酶激活剂复合物(anisoylated plasminogen-streptokinase activator complex, APSAC)。其特点是通过茴酰化使纤溶酶原的活性部位得到保护,这样可避免注射时非特异的激活,进入体内缓慢脱茴酰而生效。血浆 $t_{1/2}$ 为 105~120 分,一次静脉注射 30mg 就能产生较好溶栓效果。对发病 6 小时内的急性心肌梗死患者,血管再通率与冠脉注射 SK 相近。不良反应与等剂量 SK 相等。

第四节 促凝血药

维生素 K

维生素 K(vitamin K)的基本结构为甲萘醌。存在于植物中的为维生素 K_1 ,由肠道细菌合成或得自腐败鱼粉的为维生素 K_2 ,均为脂溶性。人工合成的维生素 K_3 为亚硫酸氢钠甲萘醌(menadione sodium bisulfate),维生素 K_4 为乙酰甲萘醌(menadione diacetate),均为水溶性。

【药理作用】 维生素 K 作为羧化酶的辅酶参与凝血因子 II、VII、IX、X 的合成。这些因子上的谷氨酸残基必须在肝微粒体酶系统羧化酶的作用下形成 9~12 个 γ -羧谷氨酸,才能使这些因子具有与 Ca^{2+} 结合的能力,并连接磷脂表面和调节蛋白,从而使这些因子具有凝血活性。在羧化反应中,氢醌型维生素 K 被转为环氧化物维生素 K,后者在 NADH 作用下还原为氢醌型,继续参与羧化反应。维生素 K 缺乏或环氧化物还原反应受阻(被香豆素类),因子 II、VII、IX、X 合成停留于前体状态,凝血酶原时间延长,而引起出血。

【临床应用】 用于维生素 K 缺乏引起的出血,如梗阻性黄疸、胆瘘、慢性腹泻所致出血,新生儿出血,香豆素类、水杨酸钠等所致出血。长期应用广谱抗生素时应适当补充,以免维生素 K 缺乏。

【不良反应】 维生素 K_1 静脉注射太快可产生潮红、呼吸困难、胸痛、虚脱。较大剂量维生素 K_3 对新生儿、早产儿可发生溶血及高铁血红蛋白症。在葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏病人也可诱发溶血。

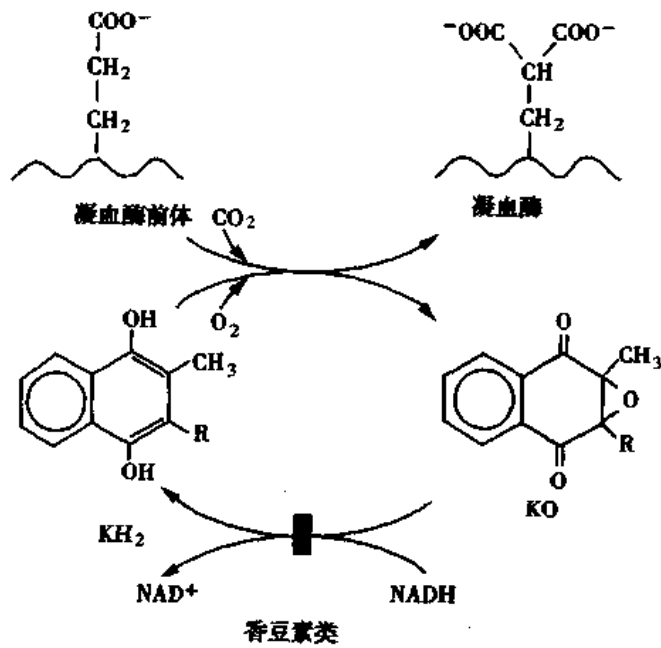


图 28-4 维生素 K 作用示意图
 KH₂ 氢醌型维生素 K, KO 环氧型维生素 K

抗纤维蛋白溶解剂

抗纤溶剂(antifibrinolytic)是一类竞争性对抗纤溶酶原激活因子,高浓度时也抑制纤溶酶活性的物质。用于纤溶亢进所致出血,如肺、肝、脾、前列腺、甲状腺、肾上腺等手术时的异常出血。口服吸收良好,也可注射给药。临床常用的有氨甲苯酸(p-aminomethylbenzoic acid, PAMBA)、氨甲环酸(tranexamic acid, AMCHA)等。用量过大可致血栓形成、诱发心肌梗死。

第五节 抗贫血药

循环血液中红细胞数和血红蛋白量低于正常称为贫血。临床常见贫血为缺铁性贫血,也有巨幼红细胞性贫血和再生障碍性贫血。后者是骨髓造血功能抑制所致,治疗比较困难。缺铁性贫血可用铁剂,巨幼红细胞性贫血可用叶酸和维生素 B₁₂ 治疗。

铁 剂

常用的有硫酸亚铁(ferrous sulfate)、枸橼酸铁铵(ferric ammonium citrate)和右旋糖酐铁(iron dextran)等。

铁是构成血红蛋白、肌红蛋白、血红素酶、金属黄素蛋白酶等不能缺少的成分。铁缺乏,会引起小细胞低色素性贫血,即缺铁性贫血,严重时也会影响儿童行为和学习能力。成年男性含铁量为 50mg/kg 体重。铁代谢的最大特点是其体内保留度,正常男子每天丢铁 1mg,行经妇女每天丢铁超过 2mg。铁缺乏主要发生于婴儿、妊娠妇女饮食铁

摄入不能满足正常需要,慢性失血,胃肠疾病等铁吸收干扰等情况。

【体内过程】 口服铁剂以亚铁形式在十二指肠和空肠上段吸收。食物中血红蛋白、肌红蛋白中的铁(Fe^{+++}),以血红素分子形式最易吸收,也不受饮食成分影响。非血红素铁和无机铁必须还原为 Fe^{++} 才能吸收,吸收很差,受饮食成分干扰。胃酸、维生素 C、食物中果糖、半胱氨酸等有助于铁的还原,可促进吸收。胃酸缺乏以及食物中高磷、高钙、鞣酸等物质使铁沉淀,妨碍吸收。四环素等与铁络合,也不利铁吸收。一般食物中铁吸收率为 10%,成人每天需补充铁 1mg,所以食物中铁为 10~15mg 就能满足需要。吸收进入肠粘膜的铁根据机体需要或直接进入骨髓供造血使用,或与肠粘膜去铁蛋白结合以铁蛋白(ferritin)形式储存其中。

体内铁的转运需要转铁蛋白(transferrin)。它是分子量为 76kDa 的 β_1 糖蛋白,有 2 个铁结合位。胞浆膜上有转铁蛋白受体,铁-转铁蛋白复合物与受体结合,通过受体调节的胞饮作用进入细胞,铁分离后,去铁的转铁蛋白被释放出细胞外继续发挥作用。

人类细胞通过调节转铁蛋白受体和细胞内铁蛋白的表达以控制铁的吸收。当体内铁丰富时,转铁蛋白受体的合成减少而铁蛋白的产生增加;相反,铁缺乏时,转铁蛋白受体合成增加,铁蛋白产生减少,以此增加铁的摄取,减少向储存方向转换。

铁的排泄主要通过肠粘膜细胞脱落以及胆汁、尿液、汗液而排出体外,每日约 1mg。

【临床应用】 治疗缺铁性贫血,疗效甚佳。口服铁剂一周,血液中网织红细胞即可上升,10~14 天达高峰,2~4 周后血红蛋白明显增加。但达正常值常需 1~3 月。为使体内铁贮存恢复正常,待血红蛋白正常后尚需减半量继续服药 2~3 月。

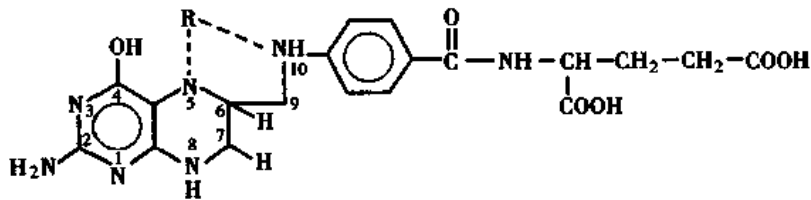
硫酸亚铁吸收良好,价格也低,最常用。枸橼酸铁铵为三价铁,吸收差,但可制成糖浆供小儿应用。右旋糖酐铁供注射应用,仅限于少数严重贫血而又不能口服者应用。

【不良反应】 口服铁剂对胃肠道有刺激性,可引起恶心、腹痛、腹泻。饭后服用可以减轻。也可引起便秘,因铁与肠腔中硫化氢结合,减少了硫化氢对肠壁的刺激作用。小儿误服 1g 以上铁剂可引起急性中毒,表现为坏死性胃肠炎症状,可有呕吐、腹痛、血性腹泻,甚至休克、呼吸困难、死亡。急救措施以磷酸盐或碳酸盐溶液洗胃,并以特殊解毒剂去铁胺(deferoxamine)注入胃内以结合残存的铁。

叶 酸

叶酸(folic acid)是由蝶啶核、对氨基甲酸及谷氨酸三部分组成。广泛存在于动、植物性食品中。

【药理作用】 食物中叶酸和叶酸制剂进入体内被还原和甲基化为具有活性的 5-甲基四氢叶酸($5\text{-CH}_3\text{H}_4\text{PteGlu}$)。进入细胞后 $5\text{-CH}_3\text{H}_4\text{PteGlu}$ 作为甲基供给体使维生素 B_{12} 转成甲基 B_{12} ,而自身变为 H_4PteGlu ,后者能与多种一碳单位结合成四氢叶酸类辅酶,传递一碳单位,参与体内多种生化代谢,包括:①嘌呤核苷酸的从头合成;②从尿嘧啶脱氧核苷酸(dUMP)合成胸嘧啶脱氧核苷酸(dTMP);③促进某些氨基酸的互变。当叶酸缺乏时,上述代谢障碍,其中最为明显的是 dTMP 合成受阻,导致 DNA 合成障碍,细胞有丝分裂减少。由于对 RNA 和蛋白质合成影响较少,使血细胞 RNA:DNA 比率增高,出现巨幼红细胞性贫血。消化道上皮增殖受抑制,出现舌炎、腹泻。



位置	R	四氢叶酸及其类似物名称
N ⁵	—H	H ₄ PteGlu(四氢叶酸)
N ⁵	—CH ₃	5-CH ₃ H ₄ PteGlu(5-甲基四氢叶酸)
N ⁵	—CHO	5-CHOH ₄ PteGlu(5-甲酰四氢叶酸)
N ¹⁰	—CHO	10-CHOH ₄ PteGlu(10-甲酰四氢叶酸)
N ^{5,10}	=CH—	5,10-CHH ₄ PteGlu(5,10-甲炔四氢叶酸)
N ^{5,10}	—CH ₂ —	5,10-CH ₂ H ₄ PteGlu(5,10-甲烯四氢叶酸)

图 28-5 四氢叶酸及其一碳单位取代物的结构和名称

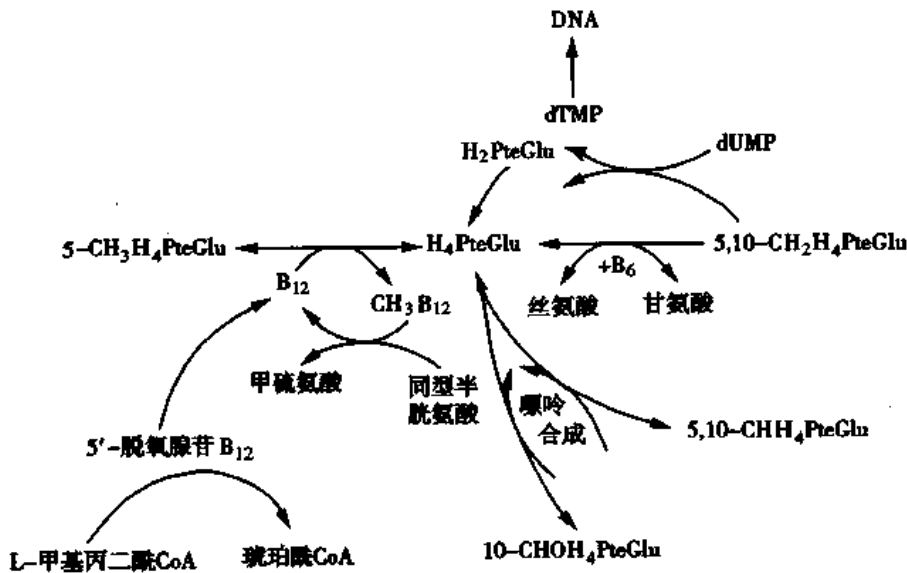


图 28-6 叶酸和维生素 B₁₂ 的代谢及它们的相互关系

【体内过程】 正常机体每日最低需要叶酸 50 μ g,食物中每天有 50 ~ 200 μ g 叶酸在十二指肠和空肠上段吸收,妊娠妇女可增至 300 ~ 400 μ g。食物中叶酸多为聚谷氨酸形式,吸收前必须在肠粘膜经 α -L-谷氨酰转移酶(α -L-glutamyl transferase)水解成单谷氨酸形式,并经还原和移甲基作用形成 5-CH₃H₄PteGlu 后才吸收入肝及血液,广泛分布于体内。经尿和胆汁排出。

【临床应用】 作为补充治疗用于各种原因所致巨幼红细胞性贫血。与维生素 B₁₂ 合用效果更好。对叶酸对抗剂甲氨蝶呤、乙胺嘧啶、甲氧苄啶等所致巨幼红细胞性贫血,由于二氢叶酸还原酶被抑制,应用叶酸无效,需用甲酰四氢叶酸钙(calcium leucovorin)治疗。对维生素 B₁₂ 缺乏所致“恶性贫血”,大剂量叶酸治疗可纠正血象,但不能

改善神经症状。

维生素 B₁₂

维生素 B₁₂(vitamin B₁₂)为含钴复合物,广泛存在于动物内脏、牛奶、蛋黄中。钴原子带有各种配体如—CN,—OH,—CH₃,和 5'-脱氧腺苷基,因而有氰钴胺、羟钴胺、甲钴胺和 5'-脱氧腺苷钴胺等维生素 B₁₂同类物。体内具有辅酶活性的维生素 B₁₂为甲钴胺和 5'-脱氧腺苷钴胺。药用维生素 B₁₂为氰钴胺、羟钴胺,性质稳定。

【药理作用】 维生素 B₁₂为细胞分裂和维持神经组织髓鞘完整所必需。体内维生素 B₁₂主要参与下列两种代谢过程。

1. 同型半胱氨酸甲基化成甲硫氨酸需有甲基 B₁₂参与。该甲基是维生素 B₁₂自 5-CH₃H₄PteGlu 得来,然后转给同型半胱氨酸,5-CH₃H₄PteGlu 则转变成 H₄PteGlu,促进四氢叶酸循环利用。故维生素 B₁₂缺乏会引起叶酸缺乏症状。

2. 甲基丙二酰辅酶 A 变为琥珀酰辅酶 A 而进入三羧酸循环,需有 5'-脱氧腺苷 B₁₂参与。维生素 B₁₂缺乏,甲基丙二酰辅酶 A 积聚,导致异常脂肪酸合成,影响正常神经髓鞘脂质合成,出现神经症状。

从以上代谢过程可知,对巨幼红细胞性贫血二药可以互相纠正,但神经症状必须用维生素 B₁₂治疗。

【体内过程】 维生素 B₁₂必须与胃壁细胞分泌的糖蛋白即“内因子”结合才能免受胃液消化而进入空肠吸收。胃粘膜萎缩所致“内因子”缺乏可影响维生素 B₁₂吸收,引起“恶性贫血”。吸收后有 90%贮存于肝。正常人每天需要维生素 B₁₂ 1μg,每天从食物中提供 2~3μg,即可满足需要。由于在肝有大量贮存,食物中即使无维生素 B₁₂,也不易造成缺乏。

【临床应用】 主要用于恶性贫血及巨幼红细胞性贫血。临床也作为神经系统疾病、肝病等辅助治疗。

第六节 造血生长因子

血细胞是由胚胎早期就形成的多功能造血干细胞衍生而来,干细胞既能自身分裂,又能在细胞因子和生长因子影响下分化产生各种血细胞生成细胞和淋巴细胞生成细胞。这些生长因子由骨髓细胞和外周组织产生,在很低浓度下即有活性,常作用一个以上细胞系,与其他因子相互协同形成“网络”作用,在多个作用点上影响细胞增殖、分化及促进成熟细胞功能。由于分子生物学技术的发展,某些生长因子可经基因重组技术合成,供临床应用,取得卓著疗效。

红细胞生成素

红细胞生成素(erythropoietin, EPO)是由肾脏近曲小管管周细胞(peritubular cells)产生的糖蛋白,肝脏也能少量合成。其初级产物是含 193 个氨基酸残基的蛋白,在分泌时首位 27 个氨基酸断裂,并被糖基化,分子量为 30400。糖基化在延长红细胞生成素

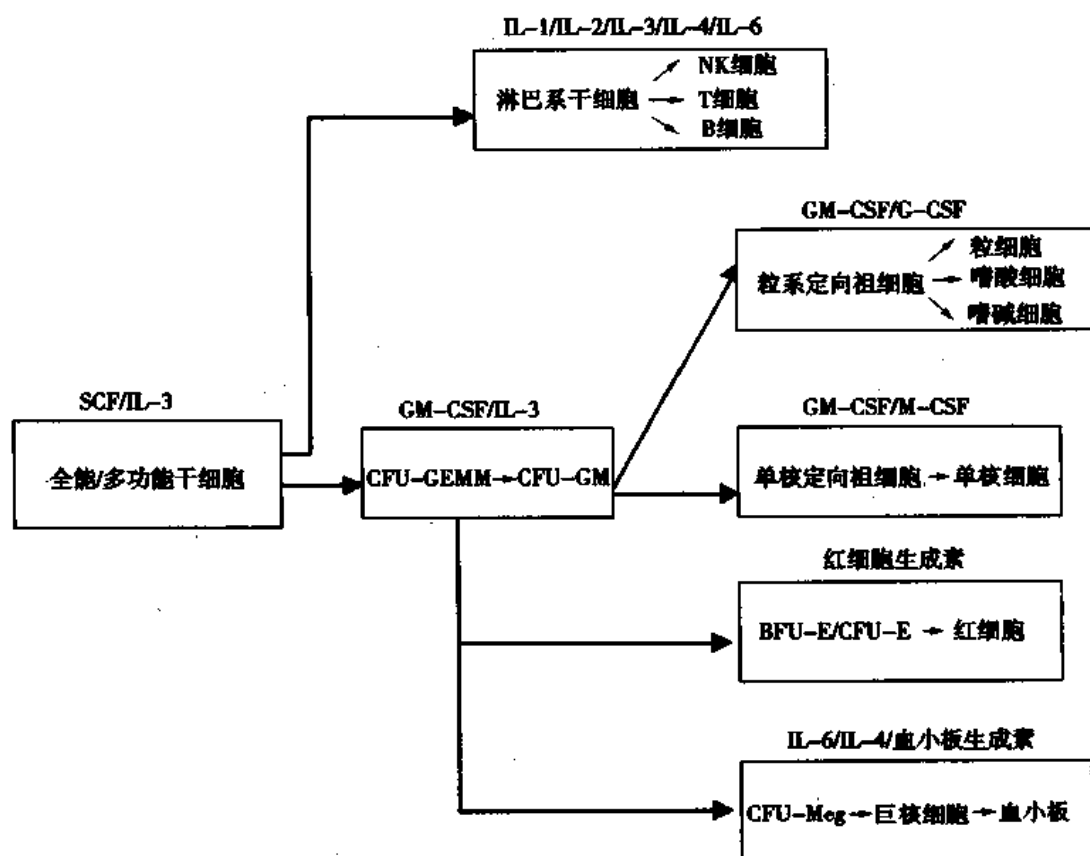


图 28-7 造血生长因子对骨髓细胞分化、成熟的作用部位

SCF: 干细胞刺激因子, IL-3: 白介素-3, IL-1: 白介素-1, IL-2: 白介素-2, IL-4: 白介素-4, IL-6: 白介素-6, GM-CSF: 粒细胞巨噬细胞集落刺激因子, G-CSF: 粒细胞集落刺激因子。
 CFU-GEMM: 粒细胞、红细胞、单核细胞、巨核细胞集落形成单位, CFU-GM: 粒细胞、巨噬细胞集落形成单位, BFU-E: 爆裂式红细胞形成单位, CFU-E: 红细胞集落形成单位, CFU-Meg: 巨核细胞集落形成单位

在循环中寿命具有重要作用,但不影响其生物活性。本品与红系干细胞(BFU-E/CFU-E)表面的受体相结合,引起细胞内磷酸化及 Ca^{2+} 浓度增加,使其增生和成熟,并促使网织细胞从骨髓中释出。贫血、缺氧时肾脏合成和分泌红细胞生成素能迅速增加百倍以上,以促使红细胞生成。但肾脏疾病、骨髓损伤、铁供应不足均可干扰这一反馈机制。

临床应用的红细胞生成素为重组人红细胞生成素(epoetin- α),以静注或皮下注射应用,静注 $t_{1/2}$ 10 小时。皮下注射 5 ~ 24 小时达峰浓度。以 50 ~ 100u/kg,每周 3 次给药,视红细胞比容调整剂量。其最佳适应证为慢性肾病引起的贫血,疗效明显。肿瘤化疗、艾滋病药物引起贫血也可应用,疗效有赖于能对药物起反应的足够的红系干细胞存在。严重再生障碍性贫血或骨髓发育不良病人,自体分泌的红细胞生成素已经不少,对药物反应极差。

主要不良反应为与红细胞快速增加有关的血压升高。肾透析病人也会使血凝增强,应及时调整肝素用量。应用时应经常进行红细胞比容测定。少数病人可有局部皮

肤反应及关节痛,可能与制剂中含有的白蛋白有关。

粒细胞集落刺激因子

粒细胞集落刺激因子(*granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF*)是血管内皮细胞、单核细胞和成纤维细胞合成的糖蛋白。重组人 G-CSF 非格司亭(*filgrastim*)是由大肠杆菌产生的含有 175 个氨基酸残基的糖蛋白,主要刺激粒细胞集落形成单位(CFU-G),能促进中性粒细胞成熟;刺激成熟的粒细胞从骨髓释出;增强中性粒细胞趋化及吞噬功能。对巨噬细胞、巨核细胞影响很小。用于自体骨髓移植及肿瘤化疗后严重中性粒细胞缺乏症,可缩短中性粒细胞缺乏时间,减少细菌和霉菌感染的发病率。对先天性中性粒细胞缺乏症也有效。对某些骨髓发育不良或骨髓损害病人,可改善中性粒细胞数量。可部分或完全逆转艾滋病病人中性粒细胞缺乏。

非格司亭以每天 1~20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 皮下或快速静脉注射。骨髓移植及化疗病人常以 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 开始。 $t_{1/2}$ 为 3.5 小时。为使产生稳态血浓度也可 24 小时持续滴注,一般 14~21 天为一疗程。大剂量过久使用,可产生轻、中度骨痛,皮下注射可有局部反应。

粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子

粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子(*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF*)在 T-淋巴细胞、单核细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞均有合成。它与白介素 3(*interleukin 3*)共同作用于多向干细胞和多向祖细胞等细胞分化较原始部位,因此可刺激粒细胞、单核细胞、巨噬细胞和巨核细胞等多种细胞的集落形成和增生。对红细胞增生也有间接影响。对成熟中性粒细胞可增加其吞噬功能和细胞毒性作用。

重组人 GM-CSF 沙格司亭(*sargramostim*)是由酵母菌产生的含 127 个氨基酸残基的糖蛋白,与天然 GM-CSF 一样,对骨髓细胞有广泛作用。每天 125~500 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 皮下或静脉缓慢注射。皮下注射后血浆浓度很快上升, $t_{1/2}$ 为 2~3 小时。静脉给药作用持续 3~6 小时。

沙格司亭主要用于骨髓移植、肿瘤化疗、某些骨髓造血不良、再生障碍性贫血或艾滋病有关粒细胞缺乏症。

沙格司亭可引起骨痛、不适、流感样症状、发热、腹泻以及呼吸困难、皮疹等不良反应。个别病人首次用药可出现潮红、低血压、恶心、呕吐以及呼吸困难等反应。

第七节 血容量扩充剂

大量失血或失血浆(如烧伤)可引起血容量降低,导致休克。迅速补足以至扩充血容量是抗休克的基本疗法。除全血和血浆外,也可应用人工合成的血容量扩充剂。对血容量扩充剂的基本要求是能维持血液胶体渗透压;排泄较慢;无毒、无抗原性。目前最常用的是右旋糖酐。

右旋糖酐

右旋糖酐(*dextran*)是葡萄糖的聚合物,由于聚合的葡萄糖分子数目不同,可得不同

同分子量的产品。临床应用的有中分子量(平均分子量为 70 000),低分子量(平均分子量为 40 000)和小分子量(平均分子量为 10 000)右旋糖酐。分别称右旋糖酐 70,右旋糖酐 40 和右旋糖酐 10。

【药理作用】 右旋糖酐分子量较大,不易渗出血管,可提高血浆胶体渗透压,从而扩充血容量,维持血压。作用强度与维持时间依中、低、小分子量而逐渐缩小。低分子和小分子右旋糖酐能抑制血小板和红细胞聚集,降低血液粘滞性,并对凝血因子Ⅱ有抑制作用,因而能防止血栓形成和改善微循环。它们还有渗透性利尿作用。

【体内过程】 右旋糖酐 70 在血液中存留时间较长,24 小时约排出 50%,作用维持 12 小时。右旋糖酐 10 则仅维持 3 小时。

【临床应用】 各类右旋糖酐主要用于低血容量休克,包括急性失血、创伤和烧伤性休克。低分子右旋糖酐由于能改善微循环,抗休克效应更好。低、小分子右旋糖酐也用于 DIC,血栓形成性疾病,如脑血栓形成、心肌梗死、心绞痛、血管闭塞性脉管炎、视网膜动静脉血栓等。

【不良反应】 少数患者用药后出现皮肤过敏反应,极少数人可出现过敏性休克。故首次用药应严密观察 5~10 分,发现症状,立即停药,及时抢救。用量过大可出现凝血障碍。禁用于血小板减少症及出血性疾病。心功能不全病人慎用。

制剂及用法

肝素钠(heparin sodium) 静脉注射或静脉滴注,500~10 000U/次,稀释后用,1 次/3~4 小时,总量为 25 000U/日,过敏体质者先试用 1 000U,如无反应,可用至足量。

依诺肝素(enoxaparin) 注射剂,20~40mg/次,1 次/日,皮下注射。用于血液透析,1mg/kg,从动脉导管中注入。

替地肝素(tedelparin) 注射剂,2500U/日,皮下注射。

重组水蛭素(r-hirudin) 注射剂,0.05~0.16mg/kg,静脉注射,0.1mg/kg,皮下注射。

华法林钠(warfarin sodium) 片剂,首次 6~20mg,以后每日 2~8mg。

双香豆素(dicoumarol) 片剂,0.1g/次,第一天 2~3 次/日,第二天 1~2 次/日,后 0.05~0.1g/日。

醋硝香豆素(acenocoumarol,新抗凝) 片剂,第一天 16~28mg/次,第二天起 2~10mg/次,1 次/日。

阿司匹林(aspirin) 片剂,50~75mg/次,1 次/日。

盐酸噻氯匹定(ticlopidine hydrochloride) 片剂,250~500mg/次,1 次/日,进餐时服。

链激酶(streptokinase) 粉针剂,初导剂量,50 万单位溶于生理盐水或 5%葡萄糖液中,静脉滴注,30 分滴完。维持剂量,60 万单位/小时静脉滴注。疗程一般 24~72 小时。为防止过敏反应可给糖皮质激素。

尿激酶(urokinase) 粉针剂,以注射用水 3~5ml 溶解后,加于 10%葡萄糖液 20~40ml 静注,1.5 万~2 万单位/次,2 次/日,第 4 天起改为 1 万~2 万单位/次,1 次/日,一般 7~10 天。静脉滴注则先以负荷剂量 2 000~4 000 单位/30 分,继以 2 000~4 000 单位/小时,维持 12 小时。

组织纤溶酶原激活物(t-PA) 粉针剂,首剂 10mg,静脉注射。以后第 1 小时 50mg,第 2、3 小时各 20mg 静脉滴注。

维生素 K₁(vitamin K₁) 肌内或静脉注射,10mg/次,2~3 次/日。

维生素 K₃(vitamin K₃) 肌肉注射,4mg/次,2~3次/日。

维生素 K₄(vitamin K₄) 片剂,2~4mg/次,3次/日。

硫酸亚铁(ferrous sulfate) 片剂,0.3~0.6g/次,3次/日。

枸橼酸铁铵(ferric ammonium citrate) 糖浆,1~2ml/kg/日,分3次服。

右旋糖酐铁(iron dextran) 深部肌肉注射,25~50mg/次,1次/日。总剂量(g)=[血红蛋白正常值(g/100ml)-患者血红蛋白值(g/100ml)]×0.255

叶酸(folic acid) 口服,5~10mg/次,3次/日。肌肉注射,15~30mg/次,1次/日。

甲酰四氢叶酸钙(calcium leucovorin) 肌肉注射,3~6mg/次,1次/日。

维生素 B₁₂(vitamin B₁₂) 肌肉注射,50~500μg/次,1~2次/日。

重组人红细胞生成素(epoetin-α) 注射剂,开始50~100单位/kg,皮下或静脉注射,3次/周。2周后视红细胞比容增减剂量。

非格司亭(filgrastim) 注射用干冻粉,1~20μg/kg,或5μg/kg,以50%葡萄糖溶解,皮下或静脉快速注射。连用14~20天。

沙格司亭(sargramostim) 干粉注射剂(300μg/支,合3.33×10⁶单位),5~10μg/kg,每日一次,皮下注射,于化疗停止一天后使用,连用7~10天。

右旋糖酐(dextran) 6%,10%,12%溶液,视病情选用,静脉滴注。

(周序斌)

第二十九章 组胺受体阻断药

组胺(histamine)是广泛存在于人体组织的自身活性物质。组织中的组胺主要含于肥大细胞及嗜碱性粒细胞中。肥大细胞颗粒中的组胺常与蛋白质结合,物理或化学等刺激能使肥大细胞脱颗粒,导致组胺释放。组胺与靶细胞上特异受体结合,产生生物效应。组胺受体有 H₁、H₂、H₃ 亚型,各亚型受体的分布及效应见表 29-1。组胺的临床应用已逐渐减少,但其受体阻断药在临床上却有重大价值,其中 H₁、H₂ 受体阻断药的应用较多,而 H₃ 受体阻断药的应用尚在研究中。

表 29-1 组胺受体分布及效应

受体类型	所在组织	效 应	阻断药
H ₁	支气管,胃肠,子宫等平滑肌	收 缩	苯海拉明、异丙嗪、氯苯那敏等
	皮肤血管	扩 张	
	心房,房室结	收缩增强,传导减慢	
H ₂	胃壁细胞	分泌增多	西咪替丁、雷尼替丁等
	血管	扩 张	
	心室,窦房结	收缩加强,心率加快	
H ₃	中枢与外周神经末梢	负反馈性调节组胺合成与释放	thioperamide

第一节 H₁ 受体阻断药

人工合成的 H₁ 受体阻断药多具有乙基胺的共同结构($\begin{matrix} \text{Ar}_1 \\ \diagdown \\ \text{X}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \\ \diagup \\ \text{Ar}_2 \end{matrix} \begin{matrix} \text{R}_1 \\ \diagup \\ \text{R}_2 \end{matrix} \right)$)

Ar₁ 和 Ar₂ 可为苯环或杂环, X 可为氮、氧或碳,并与主核相联。乙基胺与组胺的侧链相似,对 H₁ 受体有较强亲和力,但无内在活性,故能竞争性阻断之。

【药理作用】

1. 抗外周组胺 H₁ 受体效应 H₁ 受体被激动后即能通过 G-蛋白而激活磷脂酶 C,产生三磷酸肌醇(IP₃)与二酰基甘油(DG),使细胞内 Ca²⁺ 增加,蛋白激酶 C 活化,从而使胃、肠、气管、支气管平滑肌收缩。又释放血管内皮松弛因子(EDRF)和 PGI₂,使小血管扩张,通透性增加。H₁ 受体阻断药可拮抗这些作用。如先给 H₁ 受体阻断药,可使豚鼠接受百倍致死量的组胺而不死亡。对组胺引起的血管扩张和血压下降, H₁ 受体阻断

药仅有部分拮抗作用,因 H₂ 受体也参与心血管功能的调节。

2. 中枢作用 治疗量 H₁ 受体阻断药有镇静与嗜睡作用。作用强度因个体敏感性和药物品种而异,以苯海拉明、异丙嗪作用最强,第二代 H₁ 受体阻断药特非那丁因不易通过血脑屏障几乎无中枢抑制作用。苯茚胺略有中枢兴奋作用,它们引起中枢抑制可能与阻断中枢 H₁ 受体有关,个别患者也出现烦躁失眠。它们还有抗晕、镇吐作用,可能与其中枢抗胆碱作用有关。

3. 其他作用 多数 H₁ 受体阻断药有抗乙酰胆碱、局部麻醉和奎尼丁样作用。各种 H₁ 受体阻断药的作用特点见表 29-2。

表 29-2 常用 H₁ 受体阻断药作用的比较

药 物	镇静作用	止吐作用	抗胆碱作用	作用持续时间(小时)
苯海拉明	+++	++	+++	4~6
异丙嗪	+++	++	+++	4~6
曲吡那敏	++	/	/	4~6
氯苯那敏	+	—	++	4~6
布可立嗪	+	+++	+	16~18
美克洛嗪	+	+++	+	12~24
特非那定	—	—	—	12~24
苯茚胺	略兴奋	—	++	6~8

注:+++ 作用强,++ 作用中等,+ 作用弱,— 无作用

【体内过程】 多数 H₁ 受体阻断药口服吸收良好,2~3 小时达血浓高峰,作用持续 4~6 小时。药物在肝内代谢后,经尿排出。肝病可使药物作用时间延长。特非那丁口服后 1~2 小时达血浓高峰,t_{1/2} 为 4~5 小时,然而因其代谢产物尚有活性,作用持续 12~24 小时以上。

【临床应用】

1. 变态反应性疾病 本类药物对组胺释放所引起的荨麻疹、花粉症和过敏性鼻炎等皮肤粘膜变态反应效果良好。对昆虫咬伤引起的皮肤瘙痒和水肿也有良效。对药疹和接触性皮炎有止痒效果。对慢性过敏性荨麻疹与 H₂ 受体阻断药合用效果比单用好。本类药物能对抗豚鼠由组胺引起的支气管痉挛,但对支气管哮喘患者几乎无效。因人类引起哮喘的活性物质很复杂,本类药物不能对抗其他活性物质的作用。对过敏性休克也无效。

2. 晕动病及呕吐 苯海拉明、异丙嗪、布可立嗪、美克洛嗪对晕动病、妊娠呕吐以及放射病呕吐有镇吐作用。防晕动病应在乘车、船前 15~30 分钟服用。

【不良反应】 常见镇静、嗜睡、乏力等,故服药期间应避免驾驶车、船和高空作业。少数患者则有烦躁、失眠。此外尚有消化道反应及头痛、口干等。美克洛嗪可致动物畸胎,妊娠早期禁用。局部外敷可致皮肤过敏。特非那定大剂量或长期应用,可能发生 QT 间期延长,产生尖端扭转型室性心动过速。

第二节 H₂ 受体阻断药

以含有甲硫乙胍的侧链代替 H₁ 受体阻断药的乙基胺链, 获得有选择性的 H₂ 受体阻断药, 它拮抗组胺引起的胃酸分泌, 对 H₁ 受体几乎无作用。H₂ 受体阻断药是治疗消化性溃疡很有价值的药物。临床应用的有西咪替丁(cimetidine)、雷尼替丁(ranitidine)、法莫替丁(famotidine)、尼扎替丁(nizatidine)。新型 H₂ 受体阻断药乙溴替丁(ebrotidine)也已上市。

【药理作用】 本类药物竞争性拮抗 H₂ 受体, 能抑制组胺引起的胃酸分泌, 对五肽胃泌素, M 胆碱受体激动剂所引起的胃酸分泌也有抑制作用。能明显抑制基础胃酸及食物和其他因素所引起的夜间胃酸分泌。用药后胃液量及氢离子浓度下降。抑制胃酸分泌作用: 雷尼替丁为西咪替丁的 10 倍, 法莫替丁为西咪替丁的 30 倍, 尼扎替丁与雷尼替丁相等。治疗活动性十二指肠溃疡和新的胃溃疡, 西咪替丁 800mg、雷尼替丁 300mg、尼扎替丁 300mg、法莫替丁 40mg, 睡前一次, 连用 4~8 周, 有良好促溃疡愈合作用, 愈合后给维持量(治疗量的 1/2)可明显降低复发率。对胃溃疡患者, 反应比十二指肠溃疡差, 为提高愈合率可将治疗延长至 16 周。

乙溴替丁为新一代 H₂ 受体阻断药, 抑制胃酸分泌作用为西咪替丁 10 倍。本品能使表皮生长因子(EGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)表达增加, 刺激上皮细胞增生, 促进溃疡愈合, 增加和改善胃粘液分泌及质量, 与抗幽门螺杆菌药有协同作用。对治疗有烟、酒嗜好的溃疡病患者疗效优于雷尼替丁。

【体内过程】 本类药物口服吸收良好, 尼扎替丁生物利用度 90%, 而西咪替丁、雷尼替丁和法莫替丁因首关消除使生物利用度降为 50%~60%。其 t_{1/2}: 尼扎替丁为 1.3 小时, 其他三药为 2~3 小时。

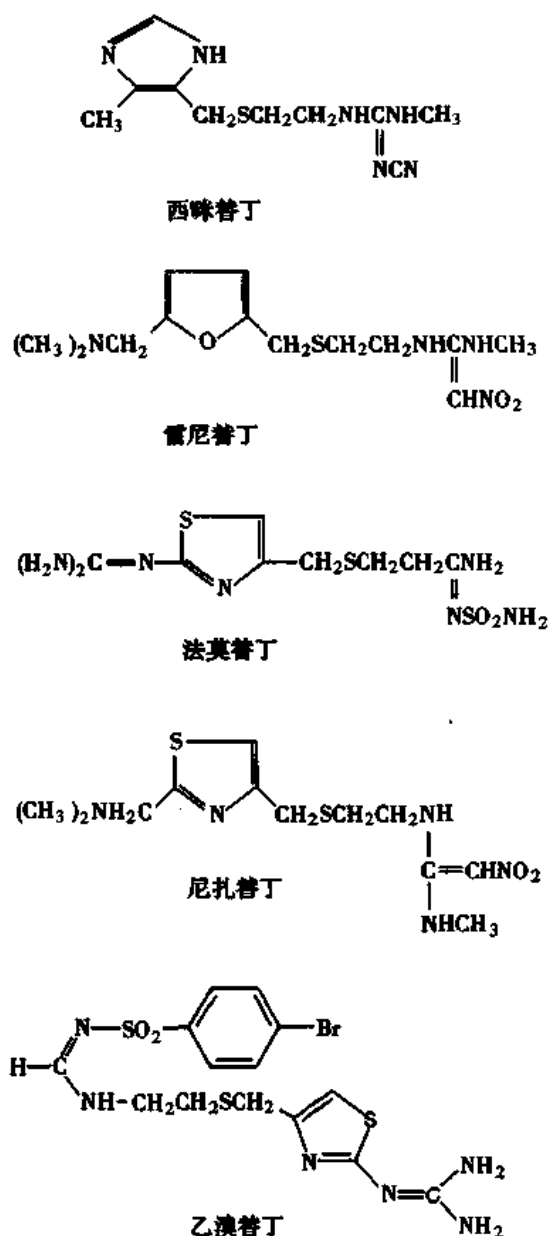


图 29-1 常用 H₂ 受体阻断药化学结构

大部分药物以原形经肾排出,但肝功能不良者雷尼替丁的半衰期明显延长。乙溴替丁口服 400 或 800mg,分别于 1.9 或 2.6 小时达最大血药浓度,约 10%~25% 被代谢为无活性物质,其 $t_{1/2}$ 分别为 13.5 或 20.3 小时,主要经肾排出。

【临床应用】 用于十二指肠溃疡,胃溃疡,应用 4~8 周,愈合率较高,延长用药可减少复发。卓-艾(Zollinger-Ellison)综合征需用较大剂量。其他胃酸分泌过多的疾病如胃肠吻合口溃疡,反流性食道炎等及消化性溃疡和急性胃炎引起的出血也可应用。

【不良反应】 发生较少。尤其是雷尼替丁、法莫替丁和尼扎替丁,长期服用耐受良好。偶有便秘、腹泻、腹胀、头痛、头晕、皮疹、瘙痒等。静脉滴注速度过快,可使心率减慢,心收缩力减弱。长期服用西咪替丁的男性青年,可引起勃起障碍、性欲消失及乳房发育。可能与其抑制二氢睾酮素与雄性激素受体相结合及抑制肝药酶对雌二醇水解,增加血液雌二醇浓度有关。

西咪替丁可抑制细胞色素 P-450 肝药酶活性,抑制华法林、苯妥因钠、茶碱、苯巴比妥、地西洋、普萘洛尔等代谢。合用时,应调整这些药物剂量。雷尼替丁这一作用很弱;法莫替丁、尼扎替丁则无影响。

制剂及用法

盐酸苯海拉明(diphenhydramine hydrochloride, benadryl) 片剂,25~50mg/次,3次/日。注射剂,20mg/次,肌内注射,1~2次/日。

茶苯海明(dimenhydrinate; 晕海宁, theohydramine) 片剂,为苯海拉明与氨茶碱复合物,预防晕动病,行前半小时服 50mg。

盐酸异丙嗪(promethazine hydrochloride; 非那根, phenergan) 片剂,12.5~25mg/次,2~3次/日。注射剂,25~50mg/次,肌内或静脉注射。

盐酸曲吡那敏(tripelenamine hydrochloride, 去敏灵, 扑敏宁) 片剂,25~50mg/次,3次/日。

马来酸氯苯那敏(chlorpheniramine maleate, 扑尔敏) 片剂,4mg/次,3次/日,小儿 0.35mg/kg·日,分 3~4 次/日。注射剂,5~20mg/次,皮下或肌内注射。

盐酸布可立嗪(bucizine hydrochloride, 安其敏) 片剂,25~50mg/次,2次/日。

盐酸美克洛嗪(meclozine hydrochloride, 敏可静) 片剂,25mg/次,2次/日。

酒石酸苯茛胺(phenindamine tartrate) 片剂,25mg/次,2~3次/日。

特非那定(terfenadine) 片剂,60mg/次,2次/日。

西咪替丁(cimetidine) 片剂,400mg/次,3次/日,或 800mg,晚饭后服,1次/日。注射剂,200mg/次,静脉滴注,1~2次/日。

盐酸雷尼替丁(ranitidine hydrochloride) 片剂,150mg/次,2次/日,或 300mg,晚饭后服,1次/日,4~8 周为一疗程。注射剂,50mg/次,每 6~8 小时肌内注射或静脉注射。

法莫替丁(famotidine) 片剂,20mg/次,2次/日,或 40mg,晚饭后服,1次/日。注射剂,20mg/次,2次/日,静脉滴注。

尼扎替丁(nizatidine) 胶囊,150mg/次,2次/日,或 300mg,晚饭后服,1次/日,4~8 周为一疗程。

乙溴替丁(ebrotidine) 片剂,400 或 800mg/次,1次/日,睡前服用。

(周序斌)

第三十章 作用于呼吸系统的药物

咳、痰、喘为呼吸系统疾病的常见症状。镇咳药(antitussives)、祛痰药(expectorants)和平喘药(antiasthmatic drugs)是呼吸系统疾病对症治疗的常用药物。

第一节 平 喘 药

支气管哮喘为一种慢性呼吸道疾病,目前全世界发病率呈增加趋势,我国也不例外。约50%的儿童患者及大部分成年患者无明确的过敏源。它是一种气道慢性炎症性疾病,其基本病理是炎症细胞浸润、粘膜下组织水肿、血管通透性增加、平滑肌增生、上皮脱落、气道反应性亢进,对冷空气、烟尘、强烈异味等刺激也可引发哮喘。细胞浸润包括肥大细胞、嗜酸性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞和中性粒细胞。炎症介质包括组胺、肝素、蛋白酶、白三烯 C_4 (LTC_4)、白三烯 B_4 (LTB_4)、前列腺素 D_2 (PGD_2)、血栓素 A_2 (TXA_2)、血小板活化因子(PAF)等膜磷脂衍化物,各种白介素(IL)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、GM-CSF 细胞因子等多种物质。抑制气道炎症及炎症介质是哮喘治疗的根本。

一、肾上腺素受体激动药

本类药物因激动 β 受体,激活腺苷酸环化酶而增加平滑肌细胞内 cAMP 浓度,从而使平滑肌松弛。对各种刺激引起支气管平滑肌痉挛有强大的舒张作用。也能抑制肥大细胞释放过敏介质,可预防过敏性哮喘的发作。对炎症过程并无影响。长期应用可使支气管平滑肌细胞 β_2 受体减少,对各种刺激反应性增高,发作加重。目前主要发展对 β_2 受体有高度选择性的药物,并以吸入给药,用于哮喘急性发作治疗和发作前预防用药。

肾 上 腺 素

肾上腺素(adrenaline)对 α 和 β 受体都有强大激动作用。其舒张支气管主要由于激动 β 受体。 α 受体激动可使支气管粘膜血管收缩,减轻水肿,有利气道畅通。但 α 受体激动也收缩气道平滑肌,并使肥大细胞释放活性物质,有不利影响。本药仅作皮下注射,以缓解支气管哮喘急性发作。

麻 黄 碱

麻黄碱(ephedrine)的作用与肾上腺素相似,但缓慢、温和、持久。口服有效。用于轻症哮喘和预防哮喘发作。

异丙肾上腺素

异丙肾上腺素(isoprenaline)选择作用于 β 受体,对 β_1 和 β_2 受体无选择性。平喘作用强大,可吸入给药。但心率增快、心悸、肌震颤等不良反应较多。对哮喘患者如有严重缺氧或剂量太大的易致心律失常,甚至心室颤动、突然死亡。

β_2 受体激动剂

本类药物对 β_2 受体有较强选择性,对 α 受体无作用。口服有效,作用维持4~6小时。采用吸入给药法几乎无心血管系统不良反应。但剂量过大,仍可引起心悸、头晕、手指震颤(激动骨骼肌 β_2 受体)等。临床常用的有:

沙丁胺醇(salbutamol,舒喘灵)对 β_2 受体作用强于 β_1 受体,兴奋心脏作用仅为异丙肾上腺素的1/10。口服30分起效,维持4~6小时。气雾吸入5分起效,维持3~4小时。近年来有缓释和控释剂型,可使作用时间延长,适用于夜间哮喘发作。

克伦特罗(clenbuterol)为强效选择性 β_2 受体激动剂,松弛支气管平滑肌作用为沙丁胺醇的100倍。口服30 μ g,10~20分起效,维持4~6小时。气雾吸入5~10分起效,维持2~4小时。心血管系统不良反应较少。

特布他林(terbutaline)作用与沙丁胺醇相似,既可口服,又可注射,是选择作用于 β_2 受体药中惟一能作皮下注射的药物。虽肾上腺素也可作皮下注射用,但本品作用持久。皮下注射5~15分生效,30~60分达高峰,持续1.5~5小时。重复用药易致蓄积作用。

福莫特罗(formoterol)和沙美特罗(salmeterol)均为长效选择性 β_2 受体激动药,作用强而持久。前者吸入后约2分起效,2小时达高峰,持续12小时;后者吸入后15分起效,3~4小时达高峰,持续12小时以上。除有强大松弛支气管平滑肌作用外,也有抗炎作用,能抑制炎症细胞浸润和抑制炎症介质释放。主要用于慢性哮喘及慢性阻塞性肺病,特别适用于哮喘夜间发作患者。不良反应与其他 β_2 受体激动剂相似。

二、茶碱

茶碱(theophylline),能松弛平滑肌,兴奋心肌,兴奋中枢,并有利尿作用。其松弛平滑肌的作用对处于痉挛状态的支气管更为突出。对急、慢性哮喘,不论口服、注射或直肠给药,均有疗效。对喘息型慢性支气管炎,由于它能兴奋骨骼肌,可增强呼吸肌收缩力和减轻患者呼吸肌疲劳的感觉。高浓度茶碱有抑制磷酸二酯酶作用,使cAMP水平升高,但临床用药难达此浓度。茶碱短期应用能促进儿茶酚胺类物质释放。腺苷可引起哮喘病人支气管平滑肌收缩,而茶碱有阻断腺苷受体的作用。

近年研究证明茶碱能抑制白介素-5(IL-5)介导的嗜酸性粒细胞积聚,能降低抗原和丝裂原刺激T细胞增殖,可减少炎症细胞向支气管浸润,具有抗炎作用。临床观察表明,茶碱(400~750mg/日)合并低剂量皮质激素类吸入,病人呼吸功能的改善优于单纯的高剂量皮质激素类吸入治疗。

茶碱难溶于水,为提高水溶性;与乙二胺或胆碱制成复盐为氨茶碱(aminophylline)或胆茶碱(choline theophylline)等供临床应用。茶碱的安全范围较小,尤其是静脉注射

太快易引起心律失常、血压骤降、兴奋不安甚至惊厥。

三、M 胆碱受体阻断药

各种刺激引起内源性乙酰胆碱的释放在诱发哮喘中有重要作用。M 胆碱受体阻断剂能阻断乙酰胆碱作用,可用于治疗哮喘。例如异丙基阿托品(ipratropium),吸入给药很少吸收。因此有明显扩张支气管作用,增加第一秒钟最大呼气量,而不影响痰液分泌,也无明显全身性不良反应。主要用于喘息型慢性支气管炎。

四、肾上腺皮质激素

糖皮质激素是目前治疗哮喘最有效的抗炎药物。这一作用与其抗炎和抗过敏作用有关(详见第三十四章)。它能抑制前列腺素和白三烯生成;减少炎症介质的产生和反应;能使小血管收缩,渗出减少。糖皮质激素是哮喘持续状态或危重发作的重要抢救药物。近年应用吸入治疗方法,充分发挥了糖皮质激素对气道的抗炎作用,也避免了全身性不良反应。

倍氯米松(beclomethasone)为地塞米松衍化物。局部抗炎作用比地塞米松强数百倍。气雾吸入,直接作用于气道发生抗炎平喘作用,能取得满意疗效,且无全身不良反应。长期应用也不抑制肾上腺皮质功能。可以长期低剂量或短期高剂量应用于中度或重度哮喘患者。对皮质激素依赖者,可代替皮质激素的全身给药,并使肾上腺皮质功能得到恢复。本品起效较慢,故不能用于急性发作的抢救。长期吸入,可发生口腔霉菌感染,宜多漱口。

氟尼缩松(flunisolide)作用与倍氯米松相似,但作用时间较长,一天用药 2 次。

布地奈德(budesonide,布的松)是一种不含卤素的局部用糖皮质激素,局部抗炎作用、应用及不良反应与倍氯米松相同。

五、肥大细胞膜稳定药

色甘酸钠

色甘酸钠(sodium cromoglicate)又名咽泰(Intal)。

【药理作用】 色甘酸钠无松弛支气管及其他平滑肌的作用,也没有对抗组胺或白三烯等过敏介质的作用。但在接触抗原前用药,可预防 I 型变态反应所致的哮喘,也能预防运动或其他刺激所致的哮喘。它能抑制肺肥大细胞对各种刺激,包括 IgE 与抗原结合所引起脱颗粒作用,抑制颗粒中组胺及其他内容物的释放。这一作用有种属及器官选择性,人支气管肺泡洗液中的肥大细胞最为敏感。作用的发生与受刺激肥大细胞内 Ca^{2+} 浓度的降低有关。它还能逆转哮喘患者白细胞功能改变。

【体内过程】 口服吸收仅 1%,治疗支气管哮喘主要用其微粒粉末(直径约 $6\mu m$)吸入给药。约 10%达肺深部组织并吸收入血,15 分达血药浓度峰值。血浆蛋白结合率约 60%~75%。 $t_{1/2}$ 45~100 分。以原形从胆汁和尿排出。

【临床应用】 主要用于支气管哮喘的预防性治疗。能防止变态反应或运动引起的

速发和迟发性哮喘反应。应用2~3天,能降低支气管的较高反应性。也可用于过敏性鼻炎、溃疡性结肠炎及其他胃肠道过敏性疾病。

【不良反应】 毒性很低。少数患者因粉末的刺激可引起呛咳、气急,甚至诱发哮喘,与少量异丙肾上腺素合用可以预防。

奈多罗米

奈多罗米(nedocromil)能抑制支气管粘膜炎症细胞释放多种炎症介质,作用比色甘酸钠强。吸入给药能降低哮喘患者的气道反应,改善症状和肺功能。可预防性治疗哮喘、喘息性支气管炎。偶有头痛。儿童、妊娠期妇女慎用。

六、其他平喘药

由于哮喘的病理涉及多种炎症介质,因而发掘炎症介质抑制剂可能为平喘药开辟新径。本类药物有抑制IgE生成剂,5-脂氧酶(5-LOX)抑制剂,PAF拮抗剂等已进入临床研究。白三烯受体拮抗剂扎鲁司特(zafirlukast)能竞争性阻断白三烯-D₄(LTD₄)和白三烯E₄(LTE₄)受体,动物实验能抑制白三烯C₄(LTC₄)、LTD₄和LTE₄引起豚鼠气道炎症反应。口服吸收良好,20mg/次,一天2次,用于哮喘的预防和长期治疗。病人耐受良好。可有轻微头痛或胃肠反应。高剂量(80mg/次,一天2次)可能会使肝功异常。

平喘药的临床应用

1. 哮喘急性发作需用 β_2 受体激动剂吸入作抢救治疗,无效则口服或注射。 β_2 受体激动剂与异丙基阿托品联合吸入,可起协同作用。对中、重度急性发作或 β_2 受体激动剂无效者,全身应用糖皮质激素,常可缓解病情。

2. 对慢性哮喘的处理,目的在于控制症状,减少复发,恢复日常生活能力。用药随病情而定,轻度者应选短效 β_2 受体激动剂间歇吸入。接触已知抗原前吸入色甘酸钠。对中度者的基本治疗是每天吸入小剂量糖皮质激素或色甘酸钠,有症状时加用 β_2 受体激动剂,但每天不应超过4次。无效时可增加吸入糖皮质激素量。也可加用长效支气管扩张药(包括茶碱类)。对严重慢性哮喘,在吸入高剂量糖皮质激素和口服长效支气管扩张剂同时,吸入长效 β_2 受体激动剂。

第二节 镇 咳 药

镇咳药可作用于中枢,抑制延脑咳嗽中枢;也可作用于外周,抑制咳嗽反射弧中的感受器和传入神经纤维的末梢。

可 待 因

可待因(codeine)为阿片生物碱之一。与吗啡相似,有镇咳、镇痛作用,对咳嗽中枢的作用为吗啡的1/4,镇痛作用为吗啡的1/7~1/10。镇咳剂量不抑制呼吸,成瘾性也较吗啡弱。临床主要用于剧烈的刺激性干咳,也用于中等强度的疼痛。作用持续4~6小时。久

用也能成瘾,应控制使用。少数患者能发生恶心、呕吐,大剂量可致中枢兴奋、烦躁不安。

右美沙芬

右美沙芬(dextromethorphan,右甲吗喃)为中枢性镇咳药,强度与可待因相等,但无成瘾性,无镇痛作用。用于干咳。偶有头晕、暖气。中毒量时才有中枢抑制作用。

喷托维林

喷托维林(pentoxyverine,咳必清)为人工合成的非成瘾性中枢性镇咳药。选择性抑制咳嗽中枢,强度为可待因的1/3。并有阿托品样作用和局部麻醉作用,能松弛支气管平滑肌和抑制呼吸道感受器。适用于上呼吸道感染引起的急性咳嗽。偶有轻度头痛、头昏、口干、便秘等。因有阿托品样作用,青光眼患者禁用。

苯丙哌林

苯丙哌林(benproperine)为非成瘾性镇咳药。能抑制咳嗽中枢,也能抑制肺及胸膜牵张感受器引起的肺-迷走神经反射,且有平滑肌解痉作用。是中枢性和末梢性双重作用的强效镇咳药,其镇咳作用比可待因强。口服后10~20分生效,镇咳作用维持4~7小时,可用于各种原因引起的刺激性干咳。有轻度口干、头晕、胃部烧灼感和皮疹等不良反应。

苯佐那酯

苯佐那酯(benzonatate)又名退嗽露(tessalon),为丁卡因的衍生物。有较强的局部麻醉作用,抑制肺牵张感受器及感觉神经末梢。止咳剂量不抑制呼吸,反能增加肺每分钟通气量。用药后20分钟左右出现作用,维持3~4小时。对干咳、阵咳效果良好,也可用于支气管镜等检查前预防咳嗽。有轻度嗜睡、头晕、鼻塞等不良反应,偶见过敏性皮炎。服用时勿将药丸咬碎,以免引起口腔麻木。

第三节 祛痰药

能使痰液变稀易于排出的药物称祛痰药。气道上的痰液刺激气管粘膜而引起咳嗽。粘痰积于小气道内可使气道狭窄而致喘息。因此,祛痰药还能起到镇咳、平喘作用。

氯化铵

氯化铵(ammonium chloride)口服对胃粘膜产生局部刺激作用,反射性地引起呼吸道腺体的分泌,使痰液变稀,易于咳出。本品很少单独应用,常与其他药物配伍制成复方。应用于急、慢性呼吸道炎症而痰多不易咳出的患者。氯化铵吸收后可使体液及尿呈酸性,可用于酸化尿液及某些碱血症。溃疡病与肝、肾功能不良者慎用。

乙酰半胱氨酸

乙酰半胱氨酸(acetylcysteine)性质不稳定,能使粘痰中连接粘蛋白肽链的二硫键

断裂,变成小分子的肽链,从而降低痰的粘滞性,易于咳出。雾化吸入用于治疗粘稠痰阻塞气道,咳嗽困难者。紧急时气管内滴入,可迅速使痰变稀,便于吸引排痰。有特殊臭味,可引起恶心、呕吐。对呼吸道有刺激性,可致支气管痉挛,加用异丙肾上腺素可以避免。支气管哮喘患者慎用。滴入气管可产生大量分泌液,故应及时吸引排痰。雾化吸入不宜与铁、铜、橡胶和氧化剂接触,应以玻璃或塑料制品作喷雾器。也不宜与青霉素、头孢菌素、四环素混合,以免降低抗生素活性。

溴己新

溴己新(bromhexine,溴己铵)可裂解粘痰中的粘多糖,并抑制其合成,使痰液变稀。也有镇咳作用。适用于慢性支气管炎,哮喘及支气管扩张症痰液粘稠不易咳出患者。少数患者可感胃部不适、偶见转氨酶升高。消化性溃疡、肝功不良者慎用。

制剂及用法

硫酸沙丁胺醇(salbutamol sulfate) 片剂,2~4mg/次,3次/日。长效喘乐宁片(缓释):8mg/次。早、晚各1次。喘特宁片(控释),8mg/次,早、晚各1次。气雾剂(0.2%),1~2揆/次,1次/4小时。

硫酸特布他林(terbutaline sulfate) 片剂,2.5mg/次,2~3次/日。注射剂,0.25mg/次,皮下注射,15~30分无效,可重复注射1次。

盐酸克仑特罗(clenbuterol hydrochloride) 片剂,20~40 μ g/次,3次/日。气雾剂,10~20 μ g/次吸入,3~4次/日。

福莫特罗(formoterol) 气雾剂,12~24 μ g/次,2次/日。

沙美特罗(salmeterol) 气雾剂,50 μ g/次,2次/日。

氨茶碱(aminophylline) 片剂,0.1~0.2g/次,3次/日。氨茶碱控释片,0.3g/12小时或0.4g/24小时。注射剂,0.25~0.5g,以25%~50%葡萄糖溶液稀释后缓慢静脉推注。

胆茶碱(choline theophylline) 片剂,0.2g/次,3次/日。

溴化异丙基阿托品(ipratropium bromide) 气雾剂,40~80 μ g/次,3~6次/日。

色甘酸钠(sodium cromoglicate) 粉雾剂,吸入20mg/次,4次/日。气雾剂,吸入2~4mg/次,4次/日。软膏(5%~10%),滴眼剂(2%)外用。

二丙酸倍氯米松(becolomethasone dipropionate) 气雾剂,100~200 μ g/次,2~3次/日。

磷酸可待因(codeine phosphate) 片剂,15~30mg/次,3次/日。注射剂,15~30mg/次,皮下注射。

氢溴酸右美沙芬(dextromethorphan hydrobromide) 片剂,15~30mg/次,3~4次/日。

枸橼酸喷托维林(pentoxyverine citrate) 片剂,25mg/次,3次/日。复方咳必清糖浆每100ml内含喷托维林0.2g,氯化铵3.0g。10ml/次,3~4次/日。

苯丙哌林(benproperine) 糖衣片,20mg/次,3次/日。

苯佐那酯(benzonatate) 糖衣片,25~50mg/次,3次/日。

喷雾用乙酰半胱氨酸(acetylcysteinum pro nebula) 每瓶0.5g,1g。喷雾,以10%溶液喷雾吸入,1~3ml/次,2~3次/日。

盐酸溴己新(bromhexine hydrochloride) 片剂,8mg/次,3次/日。喷雾剂,2mg/次,3次/日。

(周序斌)

第三十一章 作用于消化系统的药物

消化系统药包括抗消化性溃疡药、助消化药、止吐药、泻药、止泻药和利胆药等。

第一节 抗消化性溃疡药

消化性溃疡(胃、十二指肠溃疡)是全球性的慢性消化系统疾病,发病率约 10%。病理学认为是攻击性因子(胃酸、胃蛋白酶的分泌、幽门螺杆菌感染)与防御或细胞保护性因子(粘液分泌、重碳酸盐分泌、前列腺素的产生)失衡所致。药物治疗的战略是平衡二者关系,以达止痛、促进愈合和防止复发的目的。

一、中和胃酸及抑制胃酸分泌药

抗酸药

抗酸药(antacids)是一类弱碱性物质。口服后能中和胃酸而降低胃内容物酸度,从而解除胃酸对胃、十二指肠粘膜的侵蚀和对溃疡面的刺激,并降低胃蛋白酶活性,发挥缓解疼痛和促进愈合的作用。餐后服药可延长药物作用时间。合理用药应在餐后 1、3 小时及临睡前各服一次,一天 7 次。理想的抗酸药应该是作用迅速持久、不吸收、不产气、不引起腹泻或便秘,对粘膜及溃疡面有保护、收敛作用。单一药物很难达到这些要求,故常用复方制剂。常用的抗酸药有氢氧化镁(magnesium hydroxide)、三硅酸镁(magnesium trisilicate)、氢氧化铝(aluminum hydroxide)、碳酸钙(calcium carbonate)、碳酸氢钠(sodium bicarbonate)等。由于 H₂ 受体阻断药等新的抗消化性溃疡药物不断开发,抗酸药在临床应用频数已明显下降。但本类药物价格低廉,不良反应少,对反流性食道炎,与 H₂ 受体阻断药合用于消化性溃疡或溃疡愈合后维持服用仍有价值。

H₂ 受体阻断药

外源性或内源性组胺均能引起胃酸分泌,H₂ 受体阻断药的问世,使消化性溃疡的药物治疗进入崭新的时代(详见第二十九章)。

胃壁细胞 H⁺ 泵抑制药

壁细胞通过受体(M₁、H₂ 受体、胃泌素受体)、第二信使和 H⁺,K⁺-ATP 酶三个环节分泌胃酸。H⁺,K⁺-ATP 酶(H⁺ 泵、质子泵)位于壁细胞小管膜上,它能将 H⁺ 从壁细胞内转运到胃腔中,将 K⁺ 从胃腔中转运到壁细胞内进行 H⁺-K⁺ 交换。胃腔中的

H⁺与Cl⁻结合,形成胃酸。抑制H⁺,K⁺-ATP酶,就能抑制胃酸形成的最后环节,发挥治疗作用。临床应用的有奥美拉唑(omeprazole)、兰索拉唑(lansoprazole)、泮托拉唑(pantoprazole)和雷贝拉唑(rabeprazole)。

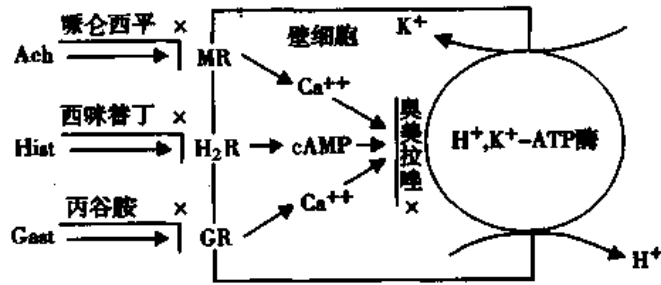


图 31-1 抑制胃酸分泌药作用部位
Ach:乙酰胆碱;Hist:组胺;Gast:胃泌素
MR:M胆碱受体;H₂R:H₂受体;
GR:胃泌素受体;×:阻断

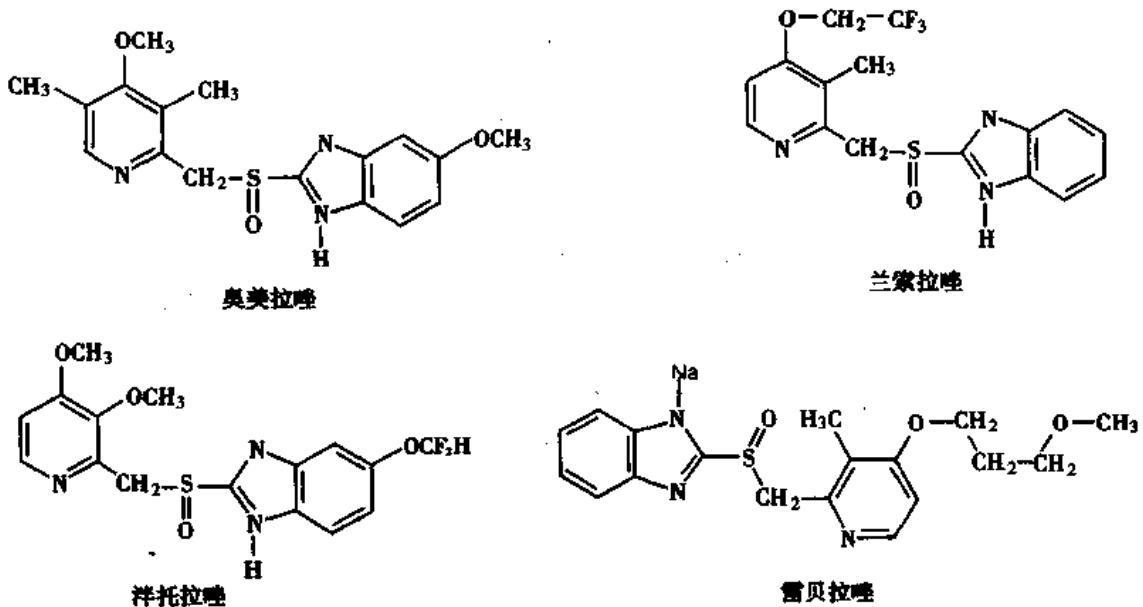


图 31-2 常用 H⁺泵抑制剂的化学结构

【药理作用】 奥美拉唑(omeprazole)又称洛赛克(losec),由一个亚硫酰基联接苯咪唑环和吡啶环所形成。口服后,可浓集于壁细胞分泌小管周围,并转变为有活性的次磺酸和亚磺酰胺,后者与酶的巯基以共价结合,形成酶-抑制剂复合物,从而不可逆地抑制H⁺泵功能,直至新的酶合成。足够剂量(20mg/日,7日)的奥美拉唑可使每日胃酸降低95%以上,停药后4~5日才恢复用药前水平。本品不影响胃蛋白酶和内因子分泌。

本品20mg/日,用药4周,可使十二指肠溃疡愈合及消除疼痛达90%。40mg/日,用药8周,可使胃溃疡愈合达90%。对H₂受体阻断剂无效的病人,应用本品常有效。

【体内过程】 口服吸收迅速,但生物利用度可因剂量、胃内pH的不同而差异很

大。重复给药因胃内 pH 升高,生物利用度可达 70%。血浆蛋白结合率大于 95%。主要被肝代谢, $t_{1/2}$ 为 30~90 分。大部分代谢产物由肾排出。

【临床应用】 用于胃、十二指肠溃疡, 20mg/日, 用药 2~4 周, 对溃疡愈合比 H_2 受体阻断剂更为有效。胃溃疡者所用剂量与十二指肠溃疡者相同, 但疗程应 4~8 周。幽门螺杆菌阳性患者, 合用抗菌药物, 可使细菌转阴达 90% 以上, 明显降低复发率。反流性食道炎, 用药 4~8 周, 愈合率明显高于 H_2 受体阻断剂。卓-艾 (Zollinger-Ellison) 综合征, 60~70mg/日, 能使症状迅速减轻, 120mg/日, 90% 病人症状可明显控制。其他 H^+ 泵抑制剂兰索拉唑 (lansoprazole) 30mg/日, 泮托拉唑 (panloprazole) 40mg/日、雷贝拉唑 (rabeprazole) 20mg/日对胃或十二指肠溃疡愈合的作用与奥美拉唑 20mg/日, 无明显差异。

【不良反应】 不良反应率为 1.1%~2.8%。主要有头痛、头昏、口干、恶心、腹胀、失眠。偶有皮疹、外周神经炎、血清氨基转移酶或胆红素增高等。长期持续抑制胃酸分泌, 可致胃内细菌滋长。早期研究曾发现长期应用奥美拉唑可使大鼠产生高胃泌素血症, 并引起胃肠嗜铬样细胞增生或类癌。现认为这是种属特异现象, 也可见于 H_2 受体阻断剂等继基础胃酸抑制后。在临床应用 6 年以上病人, 血清胃泌素升高 1.5 倍, 但未见壁细胞密度增加。

【药物相互作用】 本品对肝药酶有抑制作用, 可延长苯妥英钠、地西洋、华法林消除。

兰索拉唑对肝药酶也有抑制作用。雷贝拉唑可使地高辛血浓增高 20%, 与酮康唑同服可减少酮康唑吸收。泮托拉唑很少引起药物相互作用。

M 胆碱受体阻断药

M 胆碱受体阻断药如阿托品及其合成代用品可减少胃酸分泌、解除胃肠痉挛。但在一般治疗剂量下对胃酸分泌抑制作用较弱, 增大剂量则不良反应较多, 已很少单独应用。哌仑西平 (pirenzepine) 与引起胃酸分泌的 M_1 胆碱受体亲和力较高, 而与唾液腺、平滑肌、心房的 M 胆碱受体亲和力低。治疗效果与西咪替丁相仿, 而不良反应轻微。

胃泌素受体阻断药

丙谷胺 (proglumide) 由于化学结构与胃泌素终末端相似, 可竞争性阻断胃泌素受体, 减少胃酸分泌。并对胃粘膜有保护和促进愈合作用。但临床疗效比 H_2 受体阻断剂差, 已少用于治疗溃疡病。由于它也能阻断胆囊收缩素受体, 有试用于促进胃排空和治疗胰腺炎。

二、粘膜保护药

前列腺素衍生物

胃粘膜能合成前列腺素 E_2 (PGE_2) 及前列环素 (PGI_2), 有刺激胃粘液、碳酸氢盐分泌和抑制胃酸分泌作用, 能防止有害因子损伤胃粘膜。实验证明它们能预防化学刺激引起的胃粘膜出血、糜烂与坏死, 发挥细胞或粘膜保护作用。临床应用性质比较稳定的

作用较强的衍生物。米索前列醇(misoprostol)是前列腺素 E₁ 衍化物,性质稳定,口服吸收良好,t_{1/2}为 1.6~1.8 小时。口服后能抑制基础胃酸和组胺、胃泌素、食物刺激所致胃酸分泌,胃蛋白酶分泌也减少。给动物应用小于抑制胃酸分泌的剂量,也能预防乙酰水杨酸等引起胃出血、溃疡或坏死,表明有强的细胞保护作用。本品属抗消化性溃疡二线药,但对阿司匹林等非甾体消炎药引起消化性溃疡、胃出血有特效。不良反应为腹泻。也能引起子宫收缩,孕妇禁用。

硫 糖 铝

硫糖铝(sucralfate)是蔗糖硫酸酯的碱式铝盐,在 pH < 4 时,可聚合成胶冻,牢固地粘附于上皮细胞和溃疡基底部,抵御胃酸和消化酶的侵蚀;能与胃酶和胆汁酸结合,减少胃酶和胆汁酸对胃粘膜的损伤;能促进胃粘液和碳酸氢盐分泌。治疗消化性溃疡、慢性糜烂性胃炎、返流性食道炎有较好疗效。硫糖铝在酸性环境中才发挥作用,所以不能与抗酸药、抑制胃酸分泌药同用。不良反应较轻,约有 2% 患者可有便秘。偶有口干、恶心、胃部不适、腹泻、皮疹、瘙痒及头晕。

枸橼酸铋钾

枸橼酸铋钾(bismuth potassium citrate)又称三钾二枸橼酸铋(tripotassium dicitrato-bismuthate),溶于水形成胶体溶液。本品不抑制胃酸分泌,在胃液 pH 条件下能形成氧化铋胶体沉着于溃疡表面或基底肉芽组织,形成保护屏障而抵御胃液、胃蛋白酶、酸性食物对溃疡面刺激。也能与胃蛋白酶结合而降低其活性。还能促进粘液分泌。最近发现本品有抑制幽门螺杆菌作用,与抗菌药合用有协同作用。用于胃、十二指肠溃疡,疗效与 H₂ 受体阻断剂相似,而复发率较低。牛奶、抗酸药干扰其作用。服药期间可使舌、粪染黑。偶见恶心等消化道症状。肾功能不良者禁用,以免引起血铋过高。

三、抗幽门螺杆菌药

幽门螺杆菌(helicobacter pylori)为革兰氏阴性厌氧菌,在胃上皮表面生长,产生多种酶及细胞毒素,能损伤粘液层、上皮细胞、胃血流功能。它与胃炎关系密切,也是胃、十二指肠溃疡的危险因素,根治此菌可明显增加溃疡愈合率,减少复发率。此菌体外实验对多种抗菌药敏感,但体内根治尚无理想用药方案,可能与药物在胃内停留时间有限,难以透过粘膜层使感染部位达到有效浓度有关。临床常以阿莫西林、四环素、呋喃唑酮、甲红霉素、甲硝唑、枸橼酸铋钾等 2~3 种药联合应用。

第二节 助 消 化 药

助消化药多为消化液中成分或促进消化液分泌的药物。能促进食物的消化,用于消化道分泌功能减弱,消化不良。有些药物能阻止肠道的过度发酵,也用于消化不良的治疗。

稀盐酸(dilute hydrochloric acid)为 10% 的盐酸溶液,服后使胃内酸度增加,胃蛋白

酶活性增强。适用于慢性胃炎、胃癌、发酵性消化不良等。服后可消除胃部不适、腹胀、暖气等症状。

胃蛋白酶(pepsin)得自牛、猪、羊等胃粘膜。常与稀盐酸同服用于胃蛋白酶缺乏症。

胰酶(pancreatin)得自牛、猪、羊等动物的胰腺。含胰蛋白酶、胰淀粉酶及胰脂肪酶。在酸性溶液中易被破坏,一般制成肠衣片吞服。

乳糖生(lactasin,表飞鸣)为干燥活乳酸杆菌制剂,能分解糖类产生乳酸,使肠内酸性增高,从而抑制肠内腐败菌的繁殖,减少发酵和产气。常用于消化不良,腹胀及小儿消化不良性腹泻。不宜与抗菌药或吸附剂同时服用,以免抗菌而降低疗效。

第三节 止 吐 药

呕吐是一种极其复杂的反射性活动。皮层、小脑、催吐化学感受区(CTZ)、孤束核均有传入纤维与呕吐中枢相连。CTZ含有5-HT₃、D₂、M₁受体,孤束核富含5-HT₃、D₂、M、H₁受体,前庭有胆碱能、组胺能神经经小脑与呕吐中枢相联。M胆碱受体阻断药东莨菪碱、组胺H₁受体阻断药苯海拉明等抗晕动病呕吐已在有关章节中叙述。本节主要介绍某些5-HT₃受体阻断药和多巴胺受体阻断药的止吐作用。

5-HT₃受体阻断药

5-HT₃受体广泛分布于周围组织以及接受迷走神经传入纤维的孤束核、CTZ等脑组织。肿瘤化疗、放疗引起呕吐可能与其引起肠嗜铬细胞分泌5-HT,激活腹腔迷走传入纤维有关。因此,5-HT₃受体阻断剂的出现,对肿瘤化疗、放疗引起呕吐产生极佳的止吐作用。

昂丹司琼(ondansetron,枢复宁)能选择性阻断中枢及迷走神经传入纤维5-HT₃受体,产生强大止吐作用。对抗肿瘤药顺铂、环磷酰胺、阿霉素等引起呕吐的止吐作用迅速、强大,明显优于甲氧氯普胺。但对晕动病及多巴胺激动剂去水吗啡引起呕吐无效。昂丹司琼与5-HT₁、肾上腺素 α_1 、阿片 μ 受体也有弱亲和力,但对5-HT₃受体亲和力比其他受体强250~500倍,它不影响5-HT释放。既可口服,也可静脉注射。口服生物利用度为60%,给药后30~60分达到有效血液浓度。在肝脏被广泛代谢,代谢产物大多经肾排泄。血浆半衰期3~4小时。近年临床应用表明,虽然本品半衰期较其他5-HT₃受体阻断剂短,但一天一次即可。临床用于肿瘤化疗、放疗引起的恶心、呕吐。对迟后的恶心、呕吐疗效较差。不良反应轻,可有头痛、头晕、便秘或腹泻。

其他应用的5-HT₃受体阻断剂有格拉司琼(granisetron)、多拉司琼(dolasetron)、托烷司琼(tropisetron)等,它们的化学结构各异,对5-HT₃受体的选择性、亲和力不全相同,t_{1/2}分别为9.0~11.6小时、7~9小时、7.3小时,多拉司琼在肝内代谢为活性代谢物质氢多拉司琼才有作用。大量临床试验表明,格拉司琼3mg、多拉司琼100mg、托烷司琼5mg与昂丹司琼8mg临床疗效相仿。

多巴胺受体阻断剂

氯丙嗪、奋乃静等吩噻嗪类多巴胺受体阻断性抗精神病药的镇吐作用已在有关章

节中叙述。新的多巴胺受体阻断药除有阻断中枢 D₂ 受体发挥止吐作用外,也阻断胃肠抑制性多巴胺受体,能促进胃肠运动,加速胃肠排空,称胃肠促动药(prokinetics)。

甲氧氯普胺(metoclopramide,胃复安)对多巴胺 D₂ 受体有阻断作用。阻断 CTZ 的 D₂ 受体,发挥止吐作用;高剂量也阻断 5-HT₃ 受体。多巴胺使胃体平滑肌松弛,幽门括约肌收缩,阻断胃肠多巴胺受体,则可引起从食道至近段小肠平滑肌运动,加速胃的正向排空和加速肠内容物从十二指肠向回盲部推进,发挥胃肠促动药作用。口服生物利用度为 75%,易通过血脑屏障和胎盘屏障。 $t_{1/2}$ 为 4~6 小时。常用于包括肿瘤化疗、放疗所引起的各种呕吐。对胃肠的促动作用可治疗慢性功能性消化不良引起的胃肠运动障碍包括恶心、呕吐等症。大剂量静脉注射或长期应用,可引起锥体外系反应。也可引起高泌乳素血症,引起男子乳房发育、溢乳等。对胎儿影响尚待深入观察,孕妇慎用。

多潘立酮(domperidone)又名吗丁林(motilium),阻断多巴胺受体而止吐。外周作用能阻断多巴胺对胃肠肌层神经丛突触后胆碱能神经元的抑制作用,加强胃肠蠕动,促进胃的排空与协调胃肠运动,防止食物返流,发挥胃肠促动药的作用。生物利用度较低, $t_{1/2}$ 为 7 小时,主要经肝代谢。不易通过血脑屏障。对偏头痛、颅外伤,放射治疗引起恶心、呕吐有效,对胃肠运动障碍性疾病也有效。不良反应较轻,偶有轻度腹部痉挛,注射给药引起过敏。

胃肠促动药还有西沙必利(cisapride),它能促进食管、胃、小肠直至结肠的运动。无锥体外系、催乳素释放及胃酸分泌等不良反应,能促使肠壁肌层神经丛释放乙酰胆碱。 $t_{1/2}$ 为 10 小时。用于治疗胃肠运动障碍性疾病,包括胃食管返流、慢性功能性和非溃疡性消化不良,胃轻瘫及便秘等,每日 3 次,每次 10mg。剂量过大时可引起尖端扭转型室性心动过速。属于同类药的还有莫沙必利(mosapride)。

第四节 泻 药

泻药(laxatives, cathartics)是能增加肠内水分,促进蠕动,软化粪便或润滑肠道促进排便的药物。临床主要用于功能性便秘,分为容积性、刺激性和润滑性泻药三类。

一、容积性泻药

为非吸收的盐类和食物性纤维素等物质。

1. 硫酸镁(magnesium sulfate, $MgSO_4 \cdot 7H_2O$)和硫酸钠(sodium sulfate, $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$)也称盐类泻药,在肠道难以吸收,大量口服形成高渗透压而阻止肠内水分的吸收,扩张肠道,刺激肠壁,促进肠道蠕动。此外镁盐还能引起十二指肠分泌缩胆囊素(cholecystokinin),此激素能刺激肠液分泌和蠕动。一般空腹应用,并大量饮水,1~3 小时即发生下泻作用,排出液体性粪便。导泻作用剧烈,故临床主要用于排除肠内毒物及某些驱肠虫药服后连虫带药一起排出。

口服高浓度硫酸镁或用导管直接注入十二指肠,因反射性引起总胆管括约肌松弛,胆囊收缩,发生利胆作用。可用于阻塞性黄疸、慢性胆囊炎。

硫酸镁、硫酸钠下泻作用较剧烈,可引起反射性盆腔充血和失水。月经期、妊娠期

女及老人慎用。

2. 乳果糖(lactulose) 为半乳糖和果糖的双糖。它在小肠内不被消化吸收,故能导泻。未被吸收部分进入结肠后被细菌代谢成乳酸等,进一步提高肠内渗透压。发生轻泻作用。

乳果糖还能降低结肠内容物的 pH 值,降低肠内氨的形成;H⁺ 又可与已生成的氨形成铵离子(NH₄⁺)而不被吸收,从而降低血氨。可用于慢性门脉高压及肝性脑病。应注意因腹泻而造成水、电解质丢失,而使肝性脑病恶化。

3. 食物纤维素 包括蔬菜、水果中天然和半合成的多糖及纤维素衍生物,如甲基纤维素、羧甲基纤维素等不被肠道吸收,增加肠内容积并保持粪便湿软,有良好通便作用。可防治功能性便秘。

二、接触性泻药

1. 比沙可啶(bisacodyl)与酚酞同属二苯甲烷衍化物,但后者不良反应较多,已少应用。比沙可啶安全、有效。口服后在肠道被细菌的酶迅速转化为去乙酰基代谢产物而发挥作用,可能抑制 Na⁺-K⁺-ATP 酶而阻止水和电解质吸收使肠内容增加;亦可能增加肠粘膜 PGE₂ 而致泻。口服后约 5% 被吸收,以葡萄糖醛酸化物从尿及胆汁排出。从胆汁排出部分又可水解成有活性物而继续发挥作用。口服 10~15mg,6~10 小时后排便。主要用于便秘、腹部 X 线或内窥镜检查、术前排空肠内容。不良反应很少,反复应用可能有腹痛。

2. 蒽醌类(anthraquinones) 大黄、番泻叶和芦荟等植物,含有蒽醌苷类,口服后被大肠内细菌分解为蒽醌,能增加结肠推进性蠕动。用药后 6~8 小时排便,常用于急、慢性便秘。

三、滑润性泻药

滑润性泻药是通过局部滑润并软化粪便而发挥作用。适用于老人及痔疮、肛门手术患者。

1. 液状石蜡(liquid paraffin) 为矿物油,不被肠道消化吸收,产生滑润肠壁和软化粪便的作用,使粪便易于排出。

2. 甘油(glycerin) 以 50% 浓度的液体注入肛门,由于高渗透压刺激肠壁引起排便反应,并有局部滑润作用,数分钟内引起排便。适用于儿童及老人。

泻药应用注意事项

1. 治疗便秘,尤其是习惯性便秘,首先应从调节饮食、养成定时排便习惯着手。多吃蔬菜、水果等常能收到良好效果。

2. 应根据不同情况选择不同类型泻药。如排除毒物,应选硫酸镁、硫酸钠等盐类泻药。一般便秘,以接触性泻药较常用。老人、动脉瘤、肛门手术等,以滑润性泻药较好。

3. 腹痛患者在诊断不明情况下不能应用泻药。年老体弱、妊娠或月经期妇女不能用作用强烈的泻药。

第五节 止 泻 药

腹泻是多种疾病的症状,治疗时应采取针对病因治疗。例如肠道细菌感染引起的腹泻,应首先用抗菌药物。但剧烈而持久的腹泻,可引起脱水和电解质紊乱,可在对因治疗的同时,适当给予止泻药。常用的药物如下:

1. 阿片制剂 多用于较严重的非细菌感染性腹泻(参见第十八章)。

2. 地芬诺酯(diphenoxylate, 苯乙哌啶) 为人工合成品,是哌替啶同类物。对肠道运动的影响类似阿片类,可用于急性功能性腹泻。不良反应轻而少见。大剂量长期服用可产生成瘾性,一般剂量应用时则少见。

3. 洛哌丁胺(loperamide, 苯丁哌胺) 结构类似地芬诺酯。除直接抑制肠道蠕动外,还可减少肠壁神经末梢释放乙酰胆碱。作用强而迅速。用于急、慢性腹泻。不良反应轻微。

4. 收敛剂(astringents)和吸附药(adsorbents) 口服鞣酸蛋白(tannalbin)在肠中释放出鞣酸能与肠粘膜表面的蛋白质形成沉淀,附着在肠粘膜上,减轻刺激,降低炎性渗出物,起收敛止泻作用。次碳酸铋(bismuth subcarbonate)也有相同作用。药用炭(medicinal charcoal)是水溶性粉末,因其颗粒很小,总面积很大,能吸附大量气体、毒物,起保护、止泻和阻止毒物吸收的作用。

第六节 利 胆 药

利胆药为促进胆汁分泌或促进胆囊排空的药物

去 氢 胆 酸

去氢胆酸(dehydrocholic acid)可增加胆汁的分泌,使胆汁变稀,对脂肪的消化吸收也有促进作用。临床用于胆囊及胆道功能失调,胆汁淤滞,阻止胆道上行性感染,也可用于排除胆结石。对胆道完全梗阻及严重肝肾功能减退者禁用。

熊 去 氧 胆 酸

熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid)可减少胆酸和胆固醇吸收,抑制胆固醇合成与分泌,从而降低胆汁中胆固醇含量,不仅可阻止胆石形成,长期应用还可促胆石溶解。对胆色素结石、混合性结石无效。对胆囊炎、胆道炎也有治疗作用。

制剂及用法

镁乳(milk magnesia) 8%氢氧化镁混悬液,口服,5ml/次,7次/日。

三硅酸镁(magnesium trisilicate) 为氧化镁及二氧化硅的复合物,口服,0.3~0.9g/次,7次/日。

氢氧化铝凝胶(aluminum hydroxide gel) 为白色混悬液,含4%氢氧化铝,口服,4~8ml/次,7次/日。

碳酸钙(calcium carbonate) 口服,0.5~2.0g/次,7次/日。

碳酸氢钠(sodium bicarbonate) 口服,0.3~1.0g/次,7次/日。纠正酸中毒:轻者可口服,较重者可用4%~5%碳酸氢钠溶液静脉滴注,0.25g/kg。

哌仑西平(pirenzepine) 片剂,50mg/次,2次/日。早、晚饭前1.5小时服,疗程4~6周。严重者,可50mg/次,3次/日。

奥美拉唑(omeprazole) 片剂,20mg/次,1次/日,疗程2~4周。治疗反流性食道炎,20~60mg/次,1次/日。卓-艾综合征,60mg/次,1次/日。

丙谷胺(proglumide) 片剂,0.4g/次,3次/日,4~6周一疗程。注射剂,静脉注射,0.4g/次,6小时一次,用于急性胃粘膜病变及急性上消化道出血。

米索前列醇(misoprostol) 片剂,口服,200 μ g/次,1次/日。

硫糖铝(sucralfate) 片剂,1g/次,2次/日。

枸橼酸铋钾(bismuth potassium citrate) 片剂,120mg/次,4次/日,餐前,睡前各一次,4~8周一疗程。

稀盐酸(dilute hydrochloric acid) 0.5~2ml/次,用水稀释饭前服。

胃蛋白酶(pepsin) 粉剂,0.2~0.6g/次,3次/日,饭前或饭时服。合剂,每10ml含胃蛋白酶0.2~0.3g,稀盐酸0.1ml,10ml/次,3次/日,饭前服。

胰酶(pancreatin) 片剂,0.3~0.5g/次,3次/日,饭前服。

乳糖酶(Lactasin) 片剂,0.3~0.9g/次,3次/日。

甲氧氯普胺(metoclopramide) 片剂,5~10mg/次,3次/日,饭前0.5小时服;注射剂10~20mg/次,每日不超过0.5mg/kg,肌注。

多潘立酮(domperidone) 片剂,10mg/次,饭前15~30分钟服。注射剂,8~10mg/次,注射或静脉滴注,3次/日。

昂丹司琼(ondansetron) 片剂,8mg/次,每8小时一次或1次/日;注射剂,0.15mg/kg,于化疗前30分静脉注射,后每4小时一次,共2次,再改口服给药。

硫酸镁(magnesium sulfate) 粉剂,5~20g/次,同时应用大量温水。利胆时,2~5g/次,3次/日,饭前服,十二指肠引流,33%溶液30~50ml,导入十二指肠。

硫酸钠(sodium sulfate) 5~20g/次,多喝水。

乳果糖(lactulose) 糖浆剂(60%),30~40ml/次,2~3次/日。

比沙可啶(bisacodyl) 片剂,5~15mg/次,睡前服。

甘油(glycerin) 栓剂,纳入肛门,成人2.67g/次,儿童1.33g/次。

开塞露(10ml,20ml) 为50%甘油,或含适量的山梨醇制剂,10ml一支,供小儿用;20ml一支,供成人用。每次用一支,注入直肠内。

复方地芬诺酯(lomotil) 片剂,每片含盐酸苯乙哌啶2.5mg,硫酸阿托品0.025mg,口服,1~2片/次,3次/日。

洛哌丁胺(loperamide) 胶囊,2mg/次,3次/日,首剂加倍。

鞣酸蛋白(tannalbin) 片剂,1~2g/次,3次/日。

次碳酸铋(bismuth subcarbonate) 片剂,0.3~1.0g/次,3次/日。

药用炭(medicinal charcoal) 片剂,1g/次,3次/日。粉剂,1~3g/次,3次/日。

去氢胆酸(dehydrocholic acid) 片剂,0.25g/次,3次/日。

熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA) 片剂,150mg/次,3次/日,或300mg/次,2次/日,饭后服用,持续6个月。

(周序斌)

第三十二章 子宫平滑肌兴奋药和抑制药

第一节 子宫平滑肌兴奋药

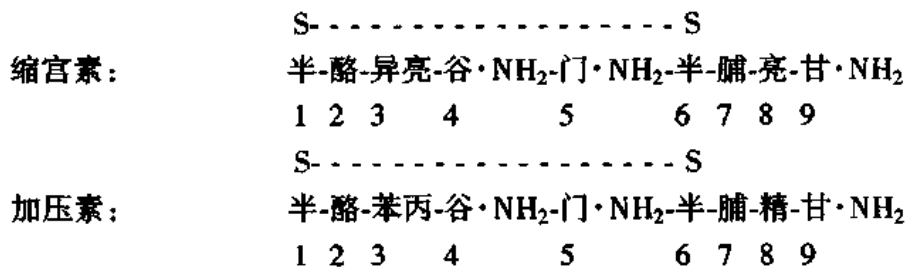
子宫平滑肌兴奋药(oxytocics)是一类能选择性地直接兴奋子宫平滑肌的药物,其作用可因子宫生理状态及剂量的不同而有差异,或使子宫产生节律性收缩,或产生强直性收缩。如用于催产或引产时,希望发挥近似生理分娩的节律性收缩;用于产后止血或子宫复原,则希望引起强直性收缩。本类药物若使用不当,可能造成子宫破裂与胎儿窒息的严重后果。因此,必须慎重使用并掌握剂量。

缩 宫 素

【来源与化学】 缩宫素(oxytocin;催产素 pitocin)和加压素(vasopressin;抗利尿素, antidiuretic hormone, ADU)是垂体后叶激素的两种主要成分。在生理条件下,首先由下丘脑视上核与室旁核神经元合成大分子垂体后叶素前激素,然后与其载体后叶激素运载蛋白(neurophysin)结合成为复合体,在分泌颗粒中沿神经轴突(下丘脑-垂体束)以每日约3mm速度转运至垂体;在此运输途中,垂体后叶素前激素被转化为9肽的缩宫素或加压素;当神经冲动时释放入血,到达远离器官而发挥作用。这一过程与神经递质不同之处是作为激素的缩宫素和加压素不是释放入突触间隙,而是通过毛细血管进入血液循环。

缩宫素和加压素都是含有二硫键的9肽,只是3位和8位的氨基酸不同。因此它们的作用既有各自的特点,又有一定的交叉,即缩宫素有较弱的抗利尿和加压活性,加压素也有轻微的兴奋子宫作用。

目前,垂体后叶素注射液是从牛或猪垂体后叶提取所得,主要含缩宫素也含加压素;常用的催产素可从牛、猪垂体后叶提取,也可人工合成。我国药典规定缩宫素的效价以单位计算,一个单位相当于2 μ g纯缩宫素。



缩宫素和加压素的氨基酸序列

【药理作用】

1. 兴奋子宫 缩宫素直接兴奋子宫平滑肌,加强其收缩。小剂量缩宫素加强子宫

(特别是妊娠末期子宫)的节律性收缩,使收缩振幅加大,张力稍增加(图 32-1),其收缩的性质与正常分娩相似,即使子宫底部肌肉发生节律性收缩,又使子宫颈平滑肌松弛,以促进胎儿娩出。随着剂量加大,将引起肌张力持续增高,最后可致强直性收缩,这对胎儿和母体都是不利的。子宫平滑肌对缩宫素的敏感性与体内雌激素和孕激素水平有密切关系。雌激素可提高敏感性,孕激素则降低此敏感性;在妊娠早期,孕激素水平高,敏感性低,妊娠后期雌激素水平高,敏感性高。在妊娠 20 周至 39 周之间,敏感性可增加 8 倍。临产时子宫最为敏感,分娩后子宫的敏感性又逐渐降低。临床资料证明,晚期妊娠应用缩宫素引产者,其中反应快者的血中孕酮值低于反应慢者。

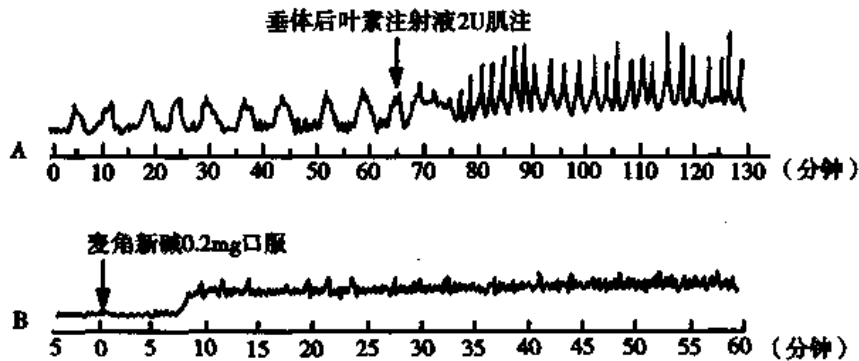


图 32-1 垂体后叶素与麦角新碱对子宫的作用

- A. 分娩开始数小时后子宫的活动及肌注垂体后叶素 2U 对子宫活动的促进作用
B. 分娩七天后子宫的活动及口服麦角新碱 0.2mg 对子宫活动的促进作用

妊娠子宫对缩宫素的敏感性有个体差异,63 例引产成功的初产妇监测资料提示,有效缩宫素滴注速度最低为 0.4mU/分,最大可达 180mU/分。

业已证明在子宫平滑肌存在缩宫素受体,该受体与 G-蛋白相偶联,活化时,通过后者介导激活磷脂酶 C(PLC),促进磷酸肌醇的生成,增加胞浆中钙离子浓度,从而增强子宫平滑肌的收缩活动。此外,有认为缩宫素能作用于蜕膜的受体,促进 $PGF_{2\alpha}$ 及其代谢物 13,14 二氢 15-酮 $PGF_{2\alpha}$ (PGFM)的合成。前列腺素,尤其是 PGFM 能兴奋子宫并使子宫颈变软、展平及扩张。在缩宫素引产成功的孕妇血浆中 PGF 和 PGFM 含量明显升高;PGF 受体缺乏则分娩不能。

2. 其他作用 缩宫素能使乳腺腺泡周围的肌上皮细胞(属平滑肌)收缩,促进排乳。大剂量还能短暂地松弛血管平滑肌,引起血压下降,并有抗利尿作用。

【体内过程】 口服后在消化道易被破坏,故无效。能经鼻腔及口腔粘膜吸收;肌肉注射吸收良好,3~5 分钟内生效。可透过胎盘;大部分经肝及肾破坏,效果维持 20~30 分钟。

【临床作用】

1. 催产和引产 对于无产道障碍而宫缩无力的难产,可用小剂量缩宫素加强子宫的收缩性能,促进分娩。对于死胎、过期妊娠、或因患严重心脏病等疾病的孕妇,需提前中断妊娠者,可用缩宫素引产。用法:一般每次 2.5 U,用 5% 葡萄糖液 500ml 稀释后,

先以 8~10 滴/分的速度静脉滴注,必须密切观察,以后根据子宫收缩和胎心情况调整滴注速度,最快不超过 40 滴/分。

2. 产后止血 产后出血时立即皮下或肌内注射较大剂量缩宫素(5~10U),迅速引起子宫强直性收缩,压迫子宫肌层内血管而止血。但缩宫素作用不持久,应加用麦角制剂使子宫维持收缩状态。

【不良反应】 缩宫素过量引起子宫高频率甚至持续性强直收缩,可致胎儿窒息或子宫破裂,因此用作催产或引产时,必须注意下列两点:①严格掌握剂量,避免发生子宫强直性收缩。②严格掌握禁忌证,凡产道异常、胎位不正、头盆不称、前置胎盘,以及三次妊娠以上的经产妇或有剖腹产史者禁用,以防引起子宫破裂或胎儿窒息。

垂体后叶素

垂体后叶素(pituitrin)是从牛、猪的垂体后叶中提取的粗制品,内含缩宫素和加压素,故对子宫平滑肌的选择性不高,作为子宫兴奋药的应用,已被缩宫素所代替。它所含的加压素能与肾脏集合管的加压素受体相结合,增加集合管对水分的再吸收,使尿量明显减少;可用于治疗尿崩症。加压素对未孕子宫有兴奋作用,但对妊娠子宫反而作用不强。加压素还能收缩血管(特别是毛细血管和小动脉),在肺出血时可用于收缩小动脉而止血。它也能引起冠状血管收缩,故冠心病者禁用。此外,加压素尚有升高血压和兴奋胃肠平滑肌等作用。

本品不良反应有面色苍白、心悸、胸闷、恶心、腹痛及过敏反应等。

表 32-1 垂体后叶素、缩宫素、加压素作用的比较

作用	垂体后叶素 (含加压素 10U/ml, 缩宫素 10U/ml)	缩宫素 (含缩宫素 10U/ml, 加压素 < 1U/ml)	加压素 (含加压素 10U/ml, 缩宫素 < 1U/ml)
子宫收缩作用(人)			
未孕	++	±	++
妊娠初期	±	±	±
妊娠末期	++++	++++	+
排乳作用	++++	++++	+
抗利尿作用	+++	±	++++
血压(人)	++	-	++
冠状血管收缩作用	+	-	++++
肠环状肌收缩作用	+++	±	+++

注:+:增加;±:基本无作用;-:减少

前列腺素

前列腺素(prostaglandins, PGs)是一类广泛存在于体内的不饱和脂肪酸,早期是从羊精囊提取,现可采用生物合成法或全合成法制备。对心血管、呼吸、消化以及生殖系

合物。口服吸收不良,且不规则,作用缓慢而持久。

2. 氨基麦角碱类 以麦角新碱(ergometrine, ergonovine)为代表,口服吸收容易而规则,作用迅速而短暂。

【药理作用】

1. 兴奋子宫 麦角碱类能选择性地兴奋子宫平滑肌,其作用也取决于子宫的功能状态,妊娠子宫对麦角碱类比未妊娠子宫敏感,临产时或新产后最敏感。与缩宫素不同,它们的作用比较强而持久,剂量稍大即引起子宫强直性收缩,对子宫体和子宫颈的兴奋作用无明显差别,因此,不宜用于催产和引产。其中麦角新碱的作用最快最强。

2. 收缩血管 氨基酸麦角碱类,特别是麦角胺,能直接作用于动、静脉血管使其收缩;大剂量还会伤害血管内皮细胞,长期服用可导致肢端干性坏疽。

3. 阻断 α 受体 氨基酸麦角碱类尚有阻断 α 肾上腺素受体的作用,使肾上腺素的升压作用翻转。在临床,此剂量已能引起很多副作用,故无应用价值。麦角新碱则无此作用。

【临床作用】

1. 治疗子宫出血 产后或其他原因引起的子宫出血都可用麦角新碱止血,它能使子宫平滑肌强直性收缩,机械地压迫血管而止血。

2. 产后子宫复原 产后的最初十天子宫复原过程进行很快,如进行缓慢就易发生出血或感染,因此,服用麦角制剂等子宫兴奋药可加速子宫复原。常用麦角流浸膏。

3. 治疗偏头痛 偏头痛可能与脑动脉舒张和搏动幅度加大有关,麦角胺与咖啡因都能收缩脑血管,减少动脉搏动的幅度。合用咖啡因可使麦角胺的吸收速率与血药峰浓度提高两倍。

4. 中枢抑制作用 麦角毒的氢化物称二氢麦角毒(dihydroergotoxine),具有抑制中枢、舒张血管(主要由于抑制血管运动中枢)和降低血压的作用。可与异丙嗪、哌替啶配成冬眠合剂。

【不良反应】 注射麦角新碱可致呕吐,血压升高等,因此对妊娠高血压产妇的产后应用须慎重。麦角流浸膏中含有麦角毒和麦角胺,长期应用可损害血管内皮细胞,特别是肝脏病或外周血管疾病患者更为敏感。此外,麦角新碱偶致过敏反应。

麦角制剂禁用于催产和引产,血管硬化及冠状动脉疾病患者。

中 草 药

益母草(*leonurus artemisia*)为唇形科植物,又名益母蒿,药用全草,全国各地均有分布。一般认为其有效成分为生物碱[如水苏碱(*stachydrine*),益母草碱(*leonurine*)等]。动物实验表明,益母草水提取物能兴奋子宫平滑肌,增加子宫收缩频率,也能提高其张力,但作用较垂体后叶制剂为弱;挥发油则能抑制子宫平滑肌收缩活动。临床用于产后止血和促使产后子宫复原。

当归(*angelica sinensis*)为伞形科植物,药用其根,为中医妇科常用药物,临床应用历史悠久。动物实验证明,当归对子宫的作用与其化学成分及子宫功能状态有关。当归所含挥发油及其成分藁本内酯等对子宫平滑肌具有抑制作用;相反,其水溶性非挥发

性碱性成分对子宫则具有兴奋作用。当子宫内加压时,当归水提取物能使其收缩力加强,不加压时,则有轻微抑制作用。用于治疗痛经和月经不调。

第二节 子宫平滑肌抑制药

子宫平滑肌抑制药又称抗分娩药(tocolytic drugs),主要应用于痛经和防治早产。目前,具有子宫平滑肌抑制作用,并具有治疗价值药物有 β_2 肾上腺受体激动药、硫酸镁、钙拮抗药、前列腺素合成酶抑制剂、催产素拮抗剂。

人的子宫平滑肌存在有 β 肾上腺素受体,以 β_2 受体占优势。许多常见 β_2 受体激动药如沙丁醇胺(salbutamol,舒喘灵)、克伦特罗(clenbuterol)、利托君(ritodrine)等都具有松弛子宫平滑肌作用。其中利托君(ritodrine)专门作为子宫松弛药而设计开发。其化学结构与异丙肾上腺素相似,对非妊娠和妊娠子宫都有抑制作用,可用于防治早产。

制剂及用法

缩宫素(oxytocin) 皮下或肌内注射,2~5U/次,用5%葡萄糖注射液500ml稀释后缓慢静脉滴注,具体用法见缩宫素“临床应用”项。极量:肌注20U/次。

垂体后叶素(pituitrin) 皮下或肌内注射,5~10U/次;静脉滴注5~10U/次,可用5%葡萄糖注射液500ml稀释后缓慢滴入。

马来酸麦角新碱(ergometrine maleate) 口服,0.2~0.5mg/次。肌内注射,0.2~0.5mg次,必要时半小时后可重复一次。静脉滴注0.2mg以5%葡萄糖注射液稀释后应用。极量:肌内或静脉注射,0.5mg/次,1mg/日。

酒石酸麦角胺(ergotamine tartrate) 口服,1mg/次。皮下或肌内注射,0.25mg/次。

麦角胺咖啡因片 每片含酒石酸麦角胺1mg,咖啡因100mg。偏头痛发作时即口服半片至1片半;如无效,可于间隔1小时后重复同剂量。

麦角流浸膏 2ml/次,3次/日,连续口服2~3天。极量:12ml/日。

乙磺酸二氢麦角碱(dihydroergotoxine aethanosulfonate) 将盐酸哌替啶100mg、盐酸异丙嗪25mg、乙磺酸二氢麦角碱0.6~0.9mg加入5%葡萄糖注射液250ml中,配成冬眠合剂进行静脉滴注。

益母草流浸膏 2~5ml/次,3次/日,连续口服2~3天。

当归浸膏片 0.5g/片。4~6片/次,2~3次/日。

(梅其炳)

第三十三章 性激素类药及避孕药

性激素(sex hormones)为性腺分泌的激素,包括雌激素、孕激素和雄激素。目前临床应用的性激素类药物是人工合成品及其衍生物。常用的避孕药(contraceptives)大多属于性激素制剂。

【化学】 性激素属甾体(steroids)激素,其基本结构是甾体核。

【性激素分泌的调节】 雌激素和孕激素的分泌受下丘脑-垂体前叶的调节。下丘脑分泌促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH),促进垂体前叶分泌促卵泡素(follicle stimulating hormone, FSH)和黄体生成素(luteinizing hormone, LH)。FSH促进卵巢的卵泡生长发育,在FSH和LH共同作用下,使成熟的卵泡分泌雌激素和孕激素。

性激素对垂体前叶的分泌功能具有正反馈和负反馈两方面的调节作用,这取决于药物剂量和机体性周期。例如在排卵前,雌激素水平较高可直接或通过下丘脑促进垂

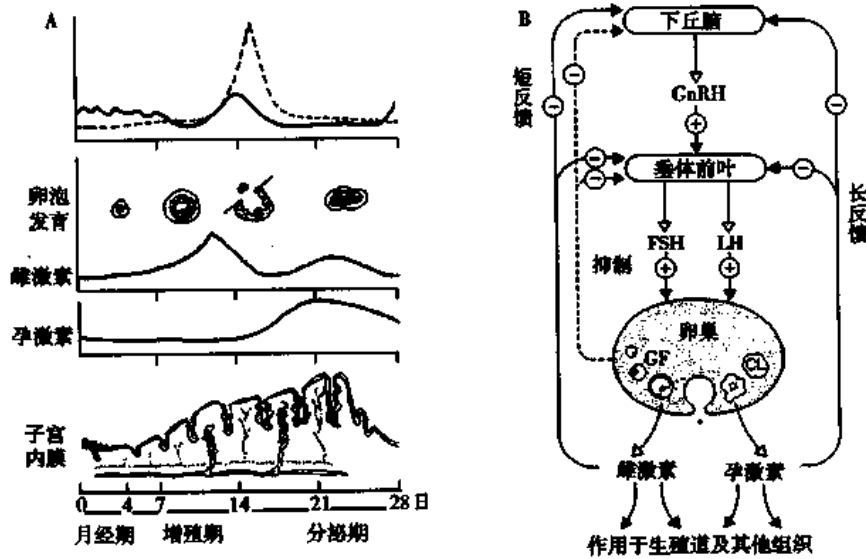


图 33-1 女性激素的分泌(A)与调节(B)示意图

- A. 促性腺激素分泌,女性激素分泌皆与卵泡发育过程和子宫内膜变化相应。以28日为一周期,月经开始作为第1日
- B. 各激素曲线仅为相对数值。从图中可见FSH与LH的分泌高峰在第14日左右,并在其后出现排卵。黄体酮的高峰与子宫内膜的分泌期相应,雌激素则先后有两个高峰。

GF:囊状卵泡;CL:黄体

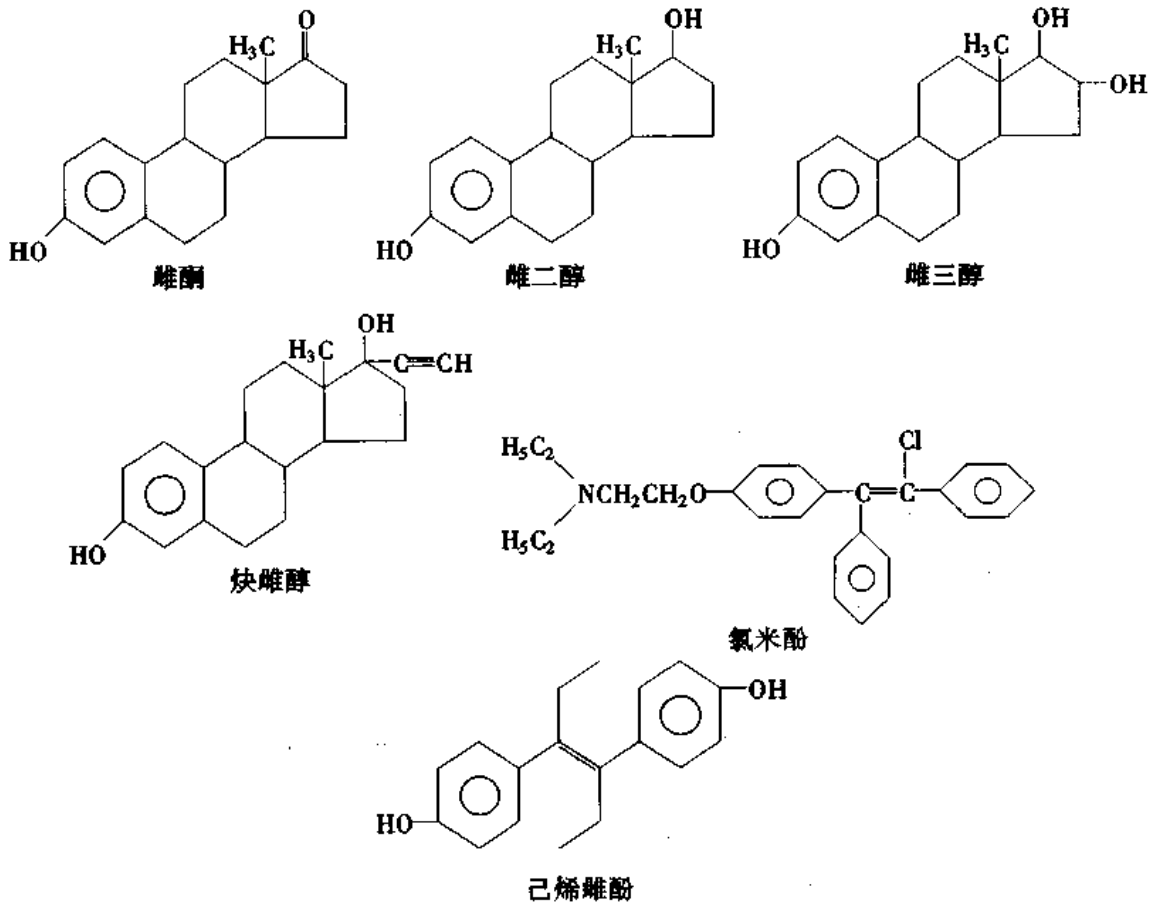
体分泌 LH, 导致排卵(正反馈)。在月经周期的黄体期, 由于血中雌激素、孕激素都高, 从而减少 GnRH 的分泌, 抑制排卵(负反馈)。常用的甾体避孕药就是根据这一负反馈而设计的; 上述反馈途径称为“长反馈”。垂体促性腺激素的水平也能影响下丘脑 GnRH 的释放, 这种反馈途径则称为“短反馈”(见图 33-1)。

在成年男性, 垂体前叶所释放的 LH 可促进睾丸间质细胞分泌雄激素。雄激素也有抑制促性腺激素释放作用。

【性激素的作用机制】 性激素受体位于细胞内, 属第 4 类受体。一般认为, 雌激素受体位于靶细胞的胞质中, 雌激素进入细胞后, 首先与受体结合成复合物, 然后进入细胞核, 诱导功能不同的蛋白质的合成, 产生不同效应; 例如雌激素诱导的蛋白质合成可使子宫肥大、代谢增加。采用免疫组织化学方法发现雌激素受体存在于细胞核内, 故目前将雌激素受体归类于细胞核受体超家族。新近, 发现了一个新的雌激素亚型受体, 被称为雌激素 β 受体。

第一节 雌激素类药及雌激素拮抗药

一、雌激素类药



雌激素类及抗雌激素类的化学结构

【来源】 卵巢分泌的雌激素(estrogens)主要是雌二醇(estradiol)。从孕妇尿提出的雌酮(estrone)和雌三醇(estriol)等,为雌二醇的代谢产物。雌二醇是传统的雌激素类药物,近年来以雌二醇为母体,人工合成许多高效的衍生物,如炔雌醇(ethinylestradiol)、炔雌醚(quinestrol)及戊酸雌二醇(estradiol valerate)等。此外,也曾合成一些结构较简单的具有雌激素样作用的制剂,如己烯雌酚(diethylstilbestrol;乙蔗酚, stilbestrol),它虽非甾体,但据其立体结构也可将它看做断裂的甾体结构。

【体内过程】 天然雌激素如雌二醇可经消化道吸收,但易在肝被破坏,故口服效果远较注射为差。在血液中大部分与性激素结合球蛋白特异性结合,也可与白蛋白非特异性地结合。部分以葡萄糖醛酸及硫酸结合的形式从肾脏排出,也有部分从胆道排泄并形成肝肠循环。人工合成的炔雌醇、炔雌醚或己烯雌酚等在肝内破坏较慢,口服效果好,作用较持久。油溶液制剂或与脂肪酸化合成酯,作肌肉注射,可以延缓吸收,延长其作用时间。炔雌醚在体内可贮存于脂肪组织中,口服一剂作用可维持7~10天。

【生理及药理作用】

1. 对未成年女性,雌激素能促使其第二性征和性器官发育成熟。如子宫发育、乳腺腺管增生及脂肪分布变化等。

2. 对成年妇女,除保持女性性征外,并参与形成月经周期。它使子宫内膜增殖变厚(增殖期变化),并在黄体酮的协同作用下,使子宫内膜继续增厚进入分泌期(见图33-1),提高子宫平滑肌对缩宫素的敏感性。同时使阴道上皮增生,浅表层细胞发生角化。

3. 较大剂量时,可作用于下丘脑垂体系统,抑制 GnRH 的分泌,发挥抗排卵作用。并能抑制乳汁分泌,这是在乳腺水平干扰催乳素的作用所致。此外还具有对抗雄激素的作用。

4. 在代谢方面,有轻度水、钠储留作用。能增加骨骼钙盐沉积,加速骨髓闭合;并能预防围绝经期妇女骨质丢失。此外,雌激素可降低低密度脂蛋白,升高高密度脂蛋白含量。

【临床应用】

1. 绝经期综合征 绝经期综合征是更年期妇女因雌激素分泌减少,垂体促性腺激素分泌增多,造成内分泌平衡失调的现象。采用雌激素替代治疗可抑制垂体促性腺激素的分泌,从而减轻各种症状,并能防止由雌激素水平的降低所引起的病理性改变。临床报道,围绝经期使用雌激素和孕激素能预防围绝经期妇女骨质丢失引起的骨质疏松,并可降低冠心病的发生率。绝经期和老年性骨质疏松可使用雌激素与雄激素联合治疗。

此外,老年性阴道炎及女阴干枯症等,局部用药也能奏效。

2. 卵巢功能不全和闭经 原发性或继发性卵巢功能低下患者以雌激素替代治疗,可促进外生殖器、子宫及第二性征的发育。与孕激素类合用,可产生人工月经周期。

3. 功能性子宫出血 可用雌激素促进子宫内膜增生,修复出血创面,也可适当配伍孕激素,以调整月经周期。

4. 乳房胀痛 部分妇女停止授乳后可发生乳房胀痛,可用大剂量雌激素抑制乳汁

分泌,克服胀痛,俗称回奶。由于此时垂体分泌的催乳素并不减少,故认为大剂量雌激素类抑制泌乳主要是在乳腺水平干扰催乳素的作用。

5. 晚期乳腺癌 绝经五年以上的乳腺癌可用雌激素治疗,缓解率可达40%左右。但绝经期以前的患者禁用,因为这时反可能促进肿瘤的生长。

6. 前列腺癌 大剂量雌激素类可使症状改善,肿瘤病灶退化。这是其抑制垂体促性腺激素分泌,使睾丸萎缩而抑制雄激素的产生所致,也有抗雄激素的作用参与。

7. 痤疮 青春期痤疮是由于雄激素分泌过多所致,故可用雌激素类治疗。

8. 避孕 (见本章第四节)

【不良反应及注意事项】

1. 常见恶心、食欲不振,早晨多见,口服时多见。从小剂量开始,逐渐增加剂量可减轻反应。

2. 长期大量应用可引起子宫内膜过度增生及子宫出血,故有子宫出血倾向及子宫内膜炎者慎用。

3. 本品在肝灭活,并可能引起胆汁郁积性黄疸,故肝功能不良者慎用。

二、雌激素拮抗药

本类药物能与雌激素受体结合,发挥竞争性拮抗雌激素作用,其中氯米芬已用于临床。新近又开发出许多该类物质,如他莫昔芬(tamoxifen)、雷洛昔芬(raloxifene)等,统称为雌激素拮抗剂(estrogen antagonists)或称为选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen-receptor modulators, SERM)。上述雌激素拮抗药物的一个显著的特点是对生殖系统表现为雌激素拮抗作用,而对骨骼系统及心血管系统则发挥拟雌激素样作用,这对雌激素的替代治疗具有重要意义。

氯米芬

氯米芬(clomiphene)为三苯乙烯衍生物,与己烯雌酚的化学结构相似。本品有较弱的内在活性(拟雌激素活性),它能促进人的垂体前叶分泌促性腺激素,从而诱使排卵。这可能是因阻断下丘脑的雌激素受体,从而消除雌二醇的负反馈性抑制。用于月经紊乱及闭经,对无排卵(女)型及精子缺(男)性不育症,以及乳房纤维囊性疾病和晚期乳腺癌亦有一定疗效。连续服用大剂量可引起卵巢肥大,故卵巢囊肿患者禁用。

第二节 孕激素类药

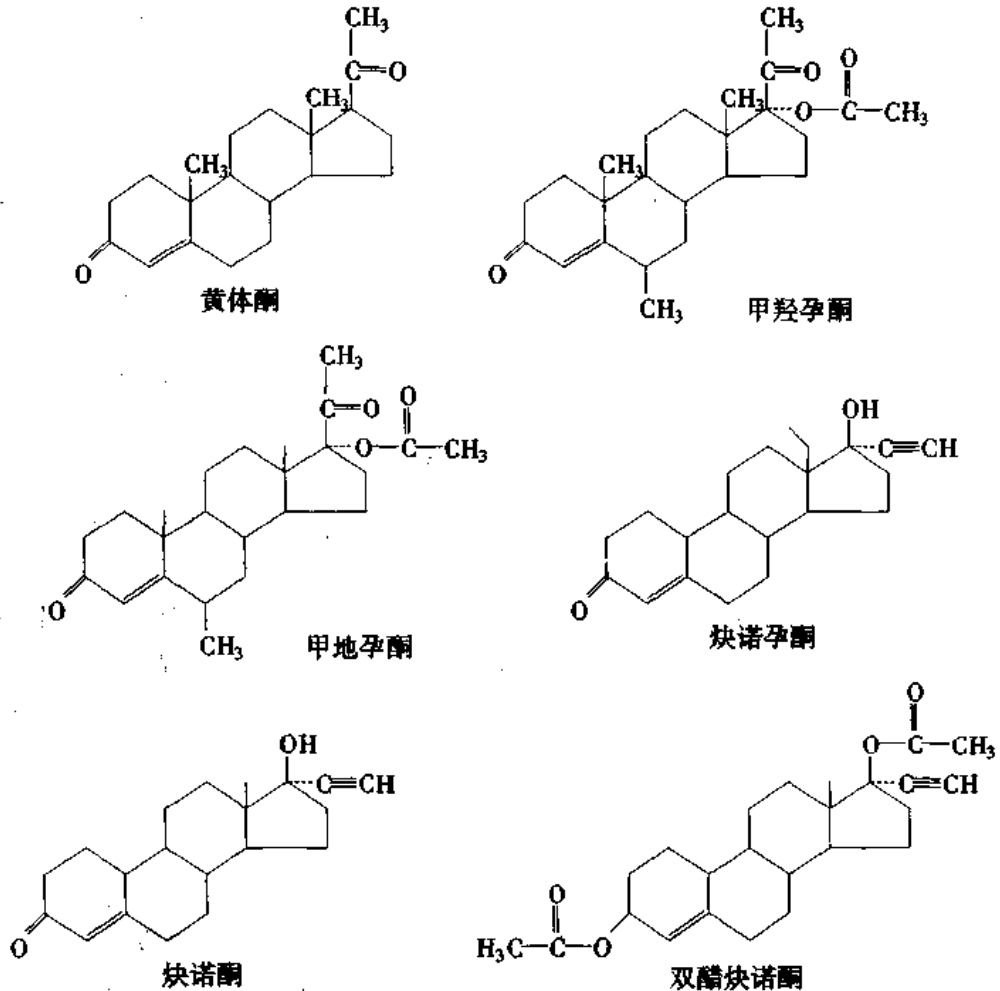
【来源】孕激素(progestogens)主要由卵巢黄体分泌,妊娠3~4个月后,黄体逐渐萎缩而由胎盘分泌代之,直至分娩。在近排卵期的卵巢及肾上腺皮质中也有一定量的孕激素产生。自黄体分离的天然孕激素为黄体酮(孕酮, progesterone),含量很低。临床应用的是人工合成品及其衍生物。

【分类】孕激素类按化学结构可分为两大类:

1. 17 α -羟孕酮类 从黄体酮衍生而得。如醋酸甲羟孕酮(醋酸甲孕酮, 安宫黄体

酮, medroxyprogesterone acetate)、甲地孕酮(megestrol)、氯地孕酮(chlormadinone)和羟孕酮己酸酯(17 α -hydroxyprogesterone caproate)。

2. 19-去甲甾丸酮类 从妊娠素衍生而得。如炔诺酮(norethisterone, norethindrone, norlutin)、双醋炔诺醇(etynodiol diacetate)、炔诺孕酮(18-甲基炔诺酮, 甲基炔诺酮, norgestrel)等。



孕激素类的化学结构

【体内过程】 黄体酮口服后在胃肠及肝迅速破坏,效果差,故采用注射给药。血浆中的黄体酮大部分与蛋白结合,游离的仅占3%。其代谢产物主要与葡萄糖醛酸结合,从肾排出,人工合成的炔诺酮、甲地孕酮等作用较强,在肝破坏较慢,可以口服,是避孕药的主要成分。油溶液肌肉注射可发挥长效作用。

【生理及药理作用】

1. 生殖系统

(1) 月经后期,在雌激素作用的基础上,使子宫内膜继续增厚、充血、腺体增生并分支,由增殖期转为分泌期,有利于孕卵的着床和胚胎发育。

(2) 抑制子宫收缩,其机制是黄体酮选择性地结合于缩宫素受体,抑制其介导的磷酸肌醇的生成与钙活动。

(3)一定剂量可抑制垂体前叶 LH 的分泌,从而抑制卵巢的排卵过程。

(4)促使乳腺腺泡发育,为哺乳作准备。

2. 代谢 竞争性地对抗醛固酮,从而促进 Na^+ 和 Cl^- 的排泄并利尿。

3. 升温作用 有轻度升高体温作用,使月经周期的黄体相基础体温较高。

【临床应用】

1. 功能性子宫出血 因黄体功能不足所致子宫内膜不规则的成熟与脱落而引起子宫出血时,应用孕激素类可使子宫内膜协调一致地转为分泌期,故可维持正常的月经。

2. 痛经和子宫内膜异位症 可抑制排卵并减轻子宫痉挛性收缩从而止痛,也可使异位的子宫内膜退化。与雌激素制剂合用,疗效更好。

3. 先兆流产与习惯性流产 由于黄体功能不足所致的先兆流产与习惯性流产,孕激素类有时可以安胎,但对习惯性流产,疗效不确实。19-去甲睾酮类具有雄激素作用,可使女性胎儿男性化,故不宜采用,黄体酮有时也可能引起生殖性畸形,须注意。

4. 子宫内膜腺癌、前列腺肥大或癌症(见第四十九章)。

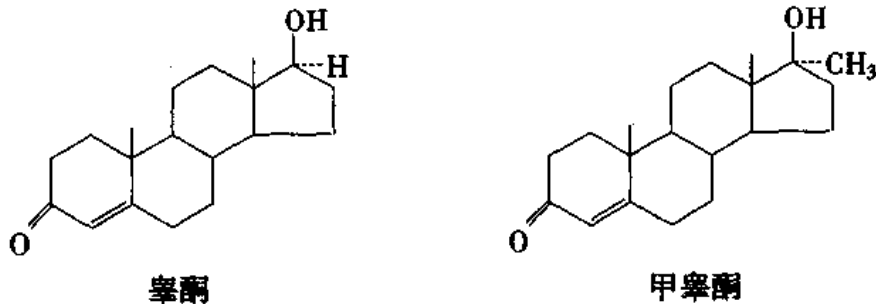
【不良反应】 不良反应较少,偶见头晕、恶心及乳房胀痛等。长期应用可引起子宫内膜萎缩,月经量减少,并易诱发阴道真菌感染。19-去甲睾酮类大剂量时可致肝功能障碍。

第三节 雄激素类药和同化激素类药

一、雄激素类药

【来源】 天然雄激素(androgens)主要是睾丸间质细胞分泌的睾酮(睾丸素, testosterone)。肾上腺皮质、卵巢和胎盘也可分泌少量。

已能合成睾酮及一些新衍生物,临床常用的为甲睾酮(methyltestosterone, 甲基睾丸素)、丙酸睾酮(testosterone propionate, 丙酸睾丸素)和苯乙酸睾酮(testosterone phenylacetate, 苯乙酸睾丸素)。



雄激素类的化学结构

【体内过程】 睾酮口服易吸收,但在肝被迅速破坏,因此口服无效。在血液中,大部分与蛋白结合。代谢物与葡萄糖醛酸或硫酸结合失去活性,经尿排泄。制成片剂植于皮下,吸收缓慢,作用可长达6周。睾酮的酯类化合物极性较低,溶于油液中肌肉注射

后,吸收缓慢,持续时间也较长,例如丙酸睾酮一次肌内注射可维持2~4天。甲睾酮不易被肝脏破坏,口服有效,也可舌下给药。

【生理及药理作用】

1. 生殖系统 促进男性性征和生殖器官发育,并保持其成熟状态。睾酮还可抑制垂体前叶分泌促性腺激素(负反馈),对女性可减少雌激素分泌。尚有抗雌激素作用。

2. 同化作用 雄激素能显著地促进蛋白质合成(同化作用),减少氨基酸分解(异化作用),使肌肉增长,体重增加,降低氮质血症,同时出现水、钠、钙、磷潴留现象。

3. 骨髓造血功能 在骨髓功能低下时,大剂量雄激素可促进细胞生长。是通过促进肾脏分泌促红细胞生成素所致,也可能是直接刺激骨髓造血功能。

【临床应用】

1. 睾丸功能不全 无睾症或类无睾症(睾丸功能不全)时,作替代疗法。

2. 功能性子宫出血 利用其抗雌激素作用使子宫平滑肌及其血管收缩,内膜萎缩而止血。对严重出血病例,可用己烯雌酚、黄体酮和丙酸睾酮等三种混合物作注射,以收止血之效,停药后则出现撤退性出血。

3. 晚期乳腺癌 对晚期乳腺癌或乳腺癌转移者,采用雄激素治疗可使部分病例的病情得到缓解。这可能与其抗雌激素作用有关,也可能通过抑制垂体促性腺激素的分泌,减少卵巢分泌雌激素。此外,雄激素尚有对抗催乳素的乳腺癌刺激作用。其治疗效果与癌细胞中雌激素受体含量有关,受体浓度高者,疗效较好。

4. 再生障碍性贫血及其他贫血 用丙酸睾酮或甲睾酮可使骨髓功能改善。

【不良反应】

1. 如长期应用于女性病人可能引起痤疮、多毛、声音变粗、闭经、乳腺退化、性欲改变等男性化现象。发现此现象应立即停药。

2. 多数雄激素均能干扰肝内毛细胆管的排泄功能,引起胆汁郁积性黄疸。应用时若发现黄疸或肝功能障碍时,则应停药。

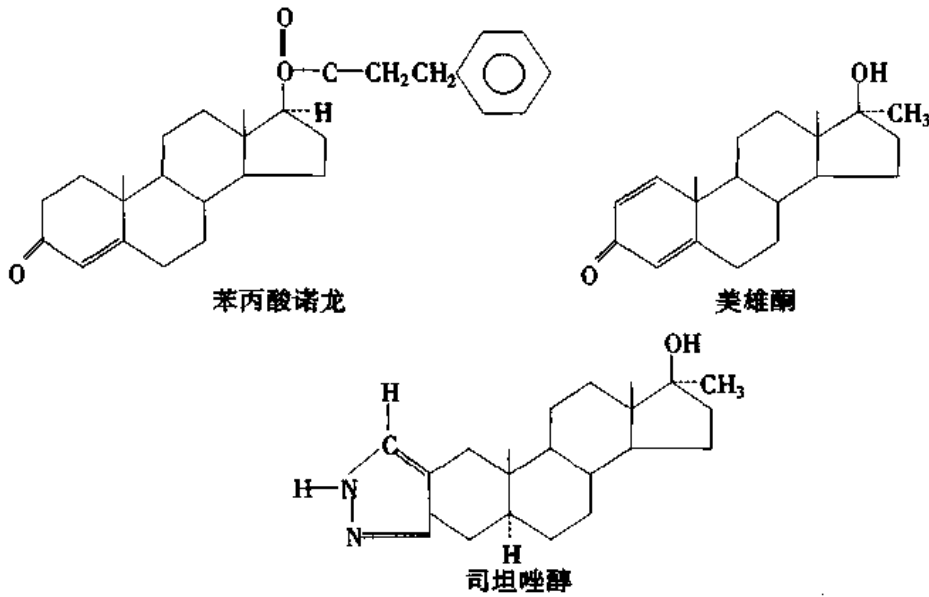
【禁忌证及应用注意】 孕妇及前列腺癌病人禁用。因有水、钠潴留作用,对肾炎、肾病综合征、肝功能不良、高血压及心力衰竭病人也应慎用。

二、同化激素类药

临床应用雄性激素虽有较强的同化作用,但用于女性或非性腺功能不全的男性,常可出现雄激素作用,从而限制了它的临床应用;因此,合成了同化作用较好,而雄激素样作用较弱的睾酮的衍生物,即同化激素(anabolic steroids),如苯丙酸诺龙,(nandrolon phenylpropionate)、司坦唑醇(stanozolol,康力龙)及美雄酮(metandienone,去氢甲基睾酮)等。

本类药物主要用于蛋白质同化或吸收不良,以及蛋白质分解亢进或损失过多等情况;如严重烧伤、手术后慢性消耗性疾病、老年骨质疏松和肿瘤恶液质等病人。服用时应同时增加食物中的蛋白质成分。是体育竞赛的一类违禁药。

长期应用可引起水钠潴留及女性轻微男性化现象,有时引起肝内毛细胆管胆汁郁积而发生黄疸。肾炎、心力衰竭和肝功能不良者慎用,孕妇及前列腺癌病人禁用。



同化激素类的化学结构

第四节 避孕药

生殖过程是一个复杂的生理过程,包括精子和卵子的形成与成熟、排卵、受精、着床,以及胚胎发育等多个环节。阻断其中任何一个环节都可以达到避孕和终止妊娠的目的。这些环节多发生在女性体内,这使女性避孕药较男性避孕药发展为快。与其他药物比较,避孕药有下列几个特点:①应用广,例如女用口服避孕药在目前全世界有数千万人使用;②服药时间长,可达10年以上;③对于安全度要求特别高;④一般药物的疗效达到70%~80%已算不错,避孕药则远非如此,目前应用的避孕药虽尚未能达到100%的疗效,但总要接近99%才算满意。

一、主要抑制排卵的避孕药

【药理作用】 目前应用的女性避孕药以此类为主。它们由不同类型的雌激素和孕激素类组成,主要通过抑制排卵而发挥避孕作用。一般认为雌激素通过负反馈机制抑制下丘脑 GnRH 的释放,从而减少 FSH 分泌,使卵泡的生长成熟过程受到抑制,同时孕激素又抑制 LH 释放,两者协同作用而抑制排卵。动物实验证明,甾体避孕药的抗排卵作用可被外源性促性腺激素所防止,此结果支持上述说法。如按规定用药,用药期间避孕效果可达99%以上。停药后,垂体前叶产生和释放 FSH 和 LH 以及卵巢排卵功能都可以很快恢复。

除以上作用外,此类药物还可干扰生殖过程的其他环节,例如:可能使子宫内膜的正常增殖受到抑制,腺体少而内膜萎缩,因此不适宜受精卵的着床;还可能影响子宫和输卵管的正常活动,改变受精卵在输卵管的运行速度,以致受精卵不能适时地到达子宫。此外,可使宫颈粘液变得更粘稠,使精子不易进入子宫腔等。

【分类及用途】

1. 短效口服避孕药 如复方炔诺酮片、复方甲地孕酮片及复方炔诺孕酮片等(其成分见表 33-1)。从月经周期第 5 天开始,每晚服药 1 片,连服 22 天,不能间断。一般于停药后 2~4 天就可以发生撤退性出血,形成人工月经周期。下次服药仍从月经来潮第 5 天开始。如停药 7 天仍未来月经,则应立即开始服下一周期的药物。偶尔漏服时,应于 24 小时内补服一片。

2. 长效口服避孕药 是以长效雌激素类药物炔雌醚与不同孕激素类如炔诺孕酮或氯地孕酮等配伍而成的复方片剂。每月服一次,成功率为 98.3%。服法是从月经来潮当天算起,第 5 天服一片,最初两次间隔 20 天,以后每月服一次,每次一片。

表 33-1 几种甾体避孕制剂的成分

制剂名称	孕激素(mg)	雌激素(mg)
短效口服避孕药		
复方炔诺酮片(口服避孕药片 I 号)	炔诺酮 0.6	炔雌醇 0.035
复方甲地孕酮片(口服避孕药片 II 号)	甲地孕酮 1.0	炔雌醇 0.035
复方炔诺孕酮甲片	炔诺孕酮 0.3	炔雌醇 0.03
长效口服避孕药		
复方炔诺孕酮乙片(长效避孕片)	炔诺孕酮 12.0	炔雌醚 3.0
复方氯地孕酮片	氯地孕酮 12.0	炔雌醚 3.0
复方次甲氯地孕酮片	16-次甲氯地孕酮 12.0	炔雌醚 3.0
长效注射避孕药		
复方己酸孕酮注射液(避孕针 1 号)	己酸孕酮 250.0	戊酸雌二醇 5.0
复方甲地孕酮注射液	甲地孕酮 25.0	雌二醇 3.5
探亲避孕药		
甲地孕酮片(探亲避孕 1 号片)	甲地孕酮 2.0	
炔诺酮片(探亲避孕片)	炔诺酮 5.0	
双炔失碳酯片(53 号避孕片)	双炔失碳酯 7.5	

3. 长效注射避孕药 如复方己酸孕酮注射液(即避孕针 1 号),第一次于月经周期的第 5 日深部肌内注射 2 支,以后每隔 28 日或于每次月经周期的第 11~12 天注射一次,每次 1 支。注射后一般于 14 天左右月经来潮。如发生闭经,仍应按期给药,不能间断。

4. 埋植剂 以己内酮小管(约 $\phi 2\text{mm} \times 30\text{mm}$)装入炔诺孕酮 70mg,形成棒状物,植入臂内侧或左肩胛部皮下。

5. 多相片剂 为了使服用者的激素水平近似月经周期水平,并减少月经期间出血的发生率,可将避孕药制成多相片剂,如炔诺酮双相片、三相片和炔诺孕酮三相片。双相片是开始 10 天每日服一片含炔诺酮 0.5mg 和炔雌醇 0.035mg 的片剂,后 11 天每日服一片含炔诺酮 1mg 和炔雌醇 0.035mg 的片剂,这种服用法,很少发生突破性出血,是其优点。三相片则分为开始 7 天每日服一片含炔诺酮 0.5mg 和炔雌醇 0.035mg 的片剂,中期 7 天,每日服用一片含炔诺酮 0.75mg 和炔雌醇 0.035mg 的片剂,最后 7 天每日服用一片含炔诺酮 1mg 和炔雌醇 0.035mg 的片剂,其效果较双相片更佳。炔诺孕酮

三相片则为开始 6 天每日服用一片含炔诺孕酮 0.05mg 和炔雌醇 0.03mg 的片剂,中期 5 天每日服用一片含炔诺孕酮 0.075mg 和炔雌醇 0.04mg 的片剂,后 10 天每日服用一片含炔诺孕酮 0.125mg 和炔雌醇 0.03mg 的片剂,这种服法更符合人体内源性激素的变化规律,临床效果更好。

【不良反应】

1. 类早孕反应 少数妇女在用药初期可出现轻微类早孕反应,如恶心、呕吐及择食等。一般坚持用药 2~3 个月后可减轻或消失。

2. 子宫不规则出血 较常见于用药后最初几个周期中,如出现不规则出血,可加服炔雌醇。

3. 闭经 约有 1%~2% 服药妇女发生闭经,有不正常月经史者较易发生。如连续两个月闭经,应停药。

4. 乳汁减少 少数哺乳妇女乳汁减少。长效口服避孕药可通过乳汁影响乳儿,使其乳房肿大。

5. 凝血功能亢进 国外报道本类药物可诱发血栓性静脉炎、肺栓塞或脑血管栓塞等。国内虽尚未见报道,但仍应注意。

6. 其他 可能出现痤疮、皮肤色素沉着,个别人可能血压升高。

【禁忌证及应用注意】 充血性心力衰竭或有其他水肿倾向者慎用。急慢性肝病及糖尿病需用胰岛素治疗者不宜使用。对长期用药是否会增加肿瘤发病率的问题,业已进行大量研究,资料表明应用避孕药可减少子宫内膜癌、卵巢癌、子宫肌瘤,以及乳腺纤维囊性和纤维腺性病变的发病率;然而,用药对宫颈癌和乳腺癌的发病率有增高趋势,前者可能与药物避孕者不再使用避孕器具,增加了人乳头瘤病毒感染有关,后者仅对 35 岁以上妇女构成危险。如长时用药过程中出现乳房肿块,应立即停药。宫颈癌患者禁用。

二、抗着床避孕药

此类药物也称探亲避孕药,主要使子宫内膜发生各种功能和形态变化,使之不利于孕卵着床。我国多用大剂量炔诺酮(5mg/次)或甲地孕酮(2mg/片);此外还研制成一种新型抗着床药双炔失碳酯(anorethidrane dipropionate, 53 号抗孕片)。本类药物主要优点是其应用不受月经周期的限制,无论在排卵前、排卵期或排卵后服用,都可影响孕卵着床。一般于同居当晚或事后服用,14 日以内必须连服 14 片,如超过 14 日,应接服 I 号或 II 号口服避孕药。

三、男性避孕药

棉酚(gossypol)是棉花根、茎和种子中所含的一种黄色酚类物质。其作用可能通过棉酚负离子自由基,以及抑制 NO 合成,作用于睾丸细精管的生精上皮,使精子数量减少,直至无精子。停药后可逐渐恢复。I 期临床试验结果表明,每天 20mg,连服两个月即可达节育标准,有效率达 100% 以上,且无不良反应,有力合效减退,恶心、呕吐、心悸

制了棉酚作为常规避孕药使用。

制剂及用法

苯甲酸雌二醇(estradiol benzoate) 肌内注射,1~2mg/次,2~3次/周。

己烯雌酚(diethylstilbestrol) 用于卵巢功能不全、垂体功能异常的闭经或绝经期综合征:一日量不超过0.25mg;用于人工周期,口服0.25mg/日,连服20日,待月经后再服,用法同前,共3周;或先用己烯雌酚1mg/次,每晚1次,连用22天,于服药后第16日开始肌内注射黄体酮10mg,共5日。阴道栓剂:0.1~0.5mg/粒。

炔雌醇(乙炔雌二醇,ethinylestradiol) 作用比己烯雌酚强,用量为后者的1/20。

黄体酮(progesterone) 肌内注射,先兆流产或习惯性流产:10~20mg/日。检查闭经的原因:10mg/日,共3~5日,停药后2~3日若见子宫出血,说明闭经并非由于妊娠。

醋酸甲羟孕酮(medroxyprogesterone acetate) 口服,2~10mg/日。

枸橼酸氯米芬(clomifene citrate) 促排卵,口服,50mg/次,1次/日,连服5日。

甲地孕酮醋酸酯(megestrol acetate) 口服,2~4mg/次,1次/日。

炔诺酮(norethisterone) 口服,1.25~5mg/次,1次/日。

丙酸睾酮(testosterone propionate) 肌内注射,10~50mg/日,1~3次/周。

甲睾酮(methyltestosterone) 舌下给药或口服,5~10mg/次,1~2次/日。

苯乙酸睾酮(testosterone phenylacetate) 肌内注射,效力较丙酸睾酮强而持久,故称长效睾酮。10~25mg/次,2~3次/周。

睾酮小片 75mg/片,每6周植入皮下1片。用于无睾症等作补充(代替)疗法。

苯丙酸诺龙(nandrolone phenylpropionate) 肌内注射,25mg/次,1~2次/周。

美雄酮(methandienone) 口服,5~10mg/次,2~3次/日。

司坦唑醇(stanozolol) 口服,2mg/次,2~3次/日。

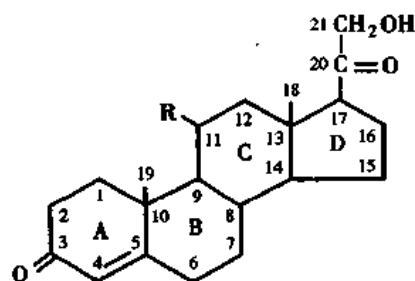
避孕药制剂见表33-1。

(梅其炳)

第三十四章 肾上腺皮质激素类药物

肾上腺皮质激素(adrenocortical hormones)是肾上腺皮质所分泌的激素的总称,属甾体类化合物。可分为三类:①盐皮质激素(mineralocorticoids),由球状带分泌,有醛固酮(aldosterone)和去氧皮质酮(desoxycortone, desoxycorticosterone)等。②糖皮质激素(glucocorticoids),由束状带合成和分泌,有氢化可的松(hydrocortisone)和可的松(cortisone)等,其分泌和生成受促皮质素(ACTH)调节。③性激素,由网状带所分泌,通常所指肾上腺皮质激素,不包括后者。临床常用的皮质激素是指糖皮质激素。

【化学结构及构效关系】肾上腺皮质激素的基本结构为甾核(图 34-1),构效关系非常密切:①C₃的酮基、C₂₀的羰基及 C₄₋₅的双键是保持生理功能所必需;②糖皮质激素的 C₁₇上有一OH; C₁₁上有 = O 或—OH;③盐皮质激素的 C₁₇上无—OH; C₁₁上无 = O 或有 O 与 C₁₈相联;④C₁₋₂为双键以及 C₆引入—CH₃ 则抗炎作用增强、水盐代谢作用减弱;⑤C₉ 引入—F, C₁₆引入—CH₃ 或—OH 则抗炎作用更强、水盐代谢作用更弱。



肾上腺皮质激素的基本结构

为了提高皮质激素的临床疗效,曾对它们的结构进行改造并获得多种新型药物。

第一节 糖皮质激素

糖皮质激素作用广泛而复杂,且随剂量不同而异。生理情况下所分泌的糖皮质激素主要影响物质代谢过程,超生理剂量的糖皮质激素则还有抗炎、抗免疫等药理作用。

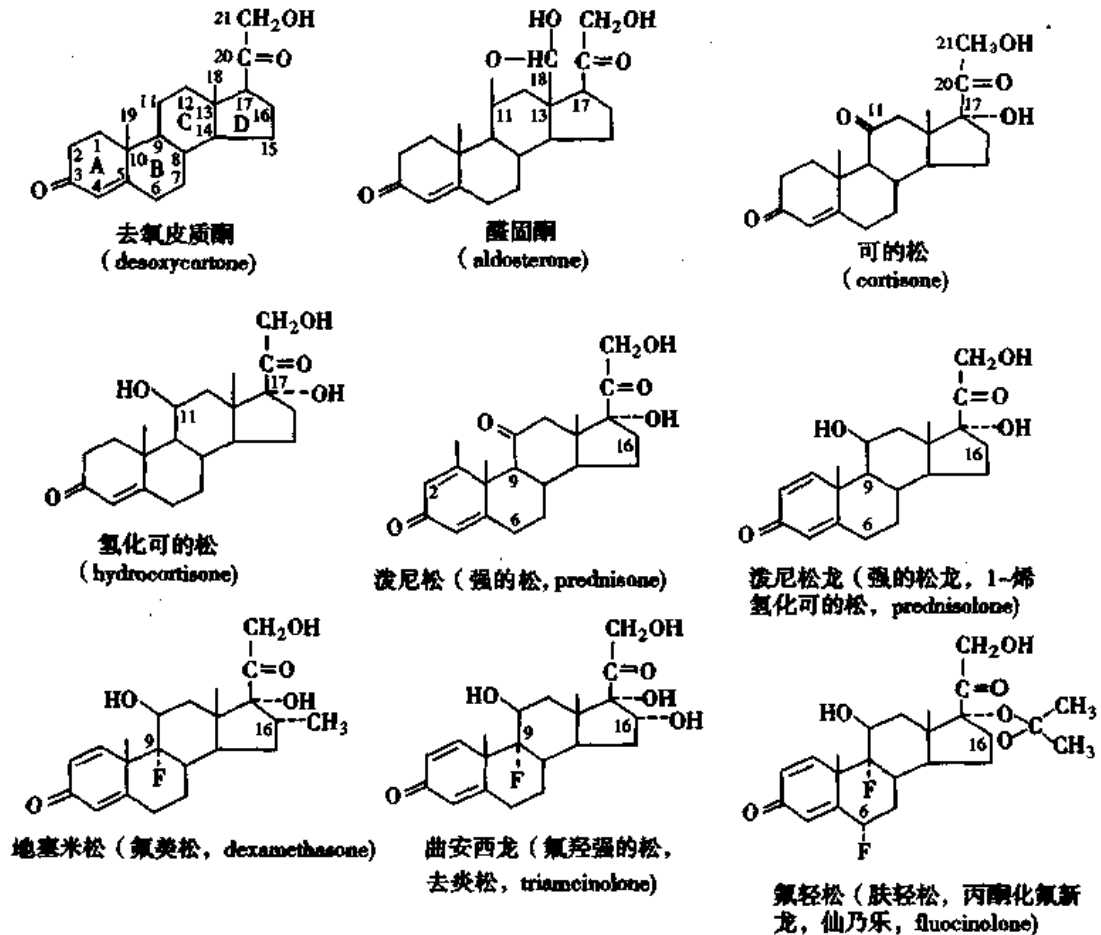
【生理效应】

1. 糖代谢 糖皮质激素能增加肝糖原、肌糖原含量并升高血糖。其机制为:促进糖原异生;减慢葡萄糖分解为 CO₂ 的氧化过程;减少机体组织对葡萄糖的利用。

2. 蛋白质代谢 促进淋巴和皮肤等的蛋白质分解,抑制蛋白质的合成,久用可致生长减慢、肌肉消瘦、皮肤变薄、骨质疏松、淋巴组织萎缩和伤口愈合延缓等。

3. 脂肪代谢 促进脂肪分解,抑制其合成。久用能增高血胆固醇含量,并激活四肢皮下的脂酶,使四肢脂肪减少,还使脂肪重新分布于面部、胸、背及臀部,形成满月脸和向心性肥胖。

4. 水和电解质代谢 也有较弱的盐皮质激素的作用,能潴钠排钾。增加肾小球滤过率和拮抗抗利尿素,故可利尿。过多时还可引起低血钙,长期应用可致骨质脱钙。



【药理作用】

1. 抗炎作用 糖皮质激素有强大的抗炎作用,能对抗各种原因如物理、化学、生物、免疫等所引起的炎症。在炎症早期可减轻渗出、水肿、毛细血管扩张、白细胞浸润及吞噬反应,从而改善红、肿、热、痛等症状;在后期可抑制毛细血管和纤维母细胞的增生,延缓肉芽组织生成,防止粘连及瘢痕形成,减轻后遗症。但必须注意,炎症反应是机体的一种防御功能,炎症后期的反应更是组织修复的重要过程。因此,糖皮质激素在抑制炎症、减轻症状的同时,也降低机体的防御功能,可致感染扩散、阻碍创口愈合。

皮质激素抗炎作用的基本机制在于糖皮质激素(GCS)与靶细胞胞浆内的糖皮质激素受体(GR)相结合后影响了参与炎症的一些基因转录而产生抗炎效应。糖皮质激素的靶细胞广泛分布于肝、肺、脑、骨、胃肠平滑肌、骨骼肌、淋巴组织、成纤维细胞、胸腺等处。各类细胞中受体的密度也各不相同。

GR由约800个氨基酸构成。其C端与GCS结合;其中央有两个锌指(zinc finger),各结合4个半胱氨酸;其N端的功能区 τ_1 涉及与DNA结合后的转录性基因转移活化以及与其他转录因子的结合,人的GR的结合功能区中还有 τ_2 ,它对受体进入核内有重要作用。(图34-1)。

未活化的GR与一大分子(约30kDa)蛋白质复合物相结合,该复合物含有两个分

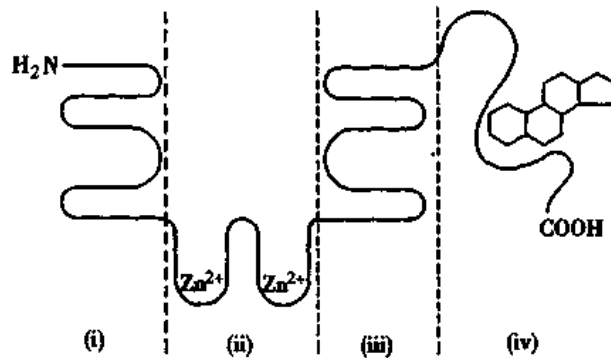


图 34-1 糖皮质激素受体示意图

- (i) 调节区(τ_1), 与活化基因转录有关
- (ii) DNA 结合区(锌指), 与控制活化基因转录、形成二聚体有关
- (iii) 铰链区, 与进入核内、活化转录基因及形成二聚体有关
- (iv) 激素结合区(τ_2), 与进入核及形成二聚体有关

子的热休克蛋白 90(heat shock protein 90, Hsp 90), 其 C 端与受体相结合; 该复合物可能还结合有其他蛋白, 如抑制性蛋白等。一旦 GCS 与 GR 结合, Hsp 90 被解离, 则被活化的 GCS-GR 复合物迅速进入核内, 进而与靶的基因的启动子(promoter)序列的糖皮质激素反应成分(glucocorticoid response element, GRE)或负性糖皮质激素反应成分(negative glucocorticoid response element, nGRE, -GRE)相结合, 相应地引起转录增加或减少, 继而通过 mRNA 影响介质蛋白合成(图 34-2)。

GCS 可通过增加或减少基因转录而抑制炎症过程的某些环节, 如对细胞因子、炎症介质及一氧化氮合酶等的影响等。

细胞因子(cytokine)在慢性炎症起到重要作用。它们能促进血管内皮细胞粘附白细胞, 进而使其从血液渗出到炎性部位, 并能使内皮细胞、嗜中性白细胞及巨噬细胞活化, 还能使血管通透性增加、刺激成纤维细胞增生以及刺激淋巴细胞增殖与分化。GCS 通过与 GR 结合—nGRE 的相互作用而抑制了一些与慢性炎症有关的细胞因子白介素 1(IL-1)、肿瘤坏死因子 α (TNF α)、巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、白介素 3(IL-3)、白介素 4(IL-4)、白介素 5(IL-5)、白介素 6(IL-6)及白介素 8(IL-8)等的转录, 而强烈地抑制细胞因子介导的炎症。也有证据表明 GCS 可增加 mRNA 的断裂而使 IL-1、IL-3 及 GM-CSF 减少。GCS 也可通过抑制 IL-2 受体的合成, 或通过将活化转录因子活化蛋白-1(activator protein-1, AP-1)等的活化调节逆转, 或通过直接与 AP-1 相互作用, 而对抗细胞因子的效应。

炎症介质, 如白三烯(LT)、前列腺素(PG)等, 前者有较强的白细胞趋化作用和增加血管通透性的作用, 后者可引起红、肿、热、痛等炎症反应。GCS 可通过增加脂皮素(lipocortin-1)的合成及释放而抑制脂质介质白三烯(LT)、前列腺素(PC)及血小板活化因子(PAF)的生成。因为脂皮素(37kDa)可抑制脂质介质生成所必需的磷脂酶 A_2 (PLA $_2$)。皮质激素还可以诱导血管紧张素转化酶(ACE)而降解缓激肽(可引起血管舒张和致痛), 产生抗炎作用。

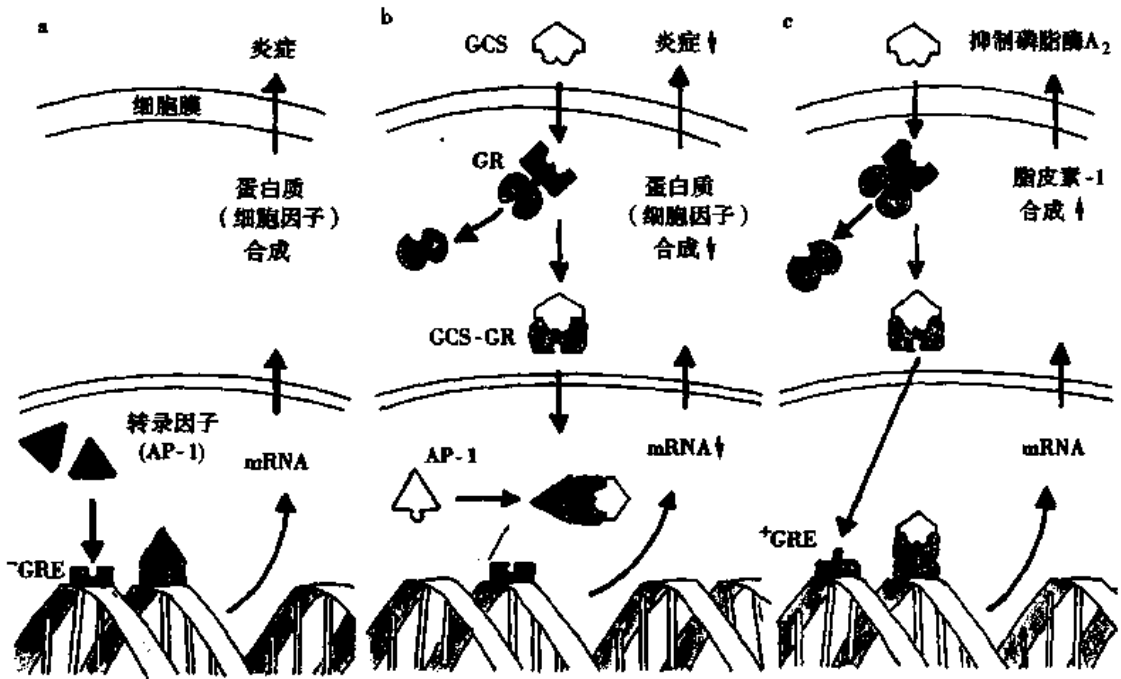


图 34-2 糖皮质激素对基因转录的影响

- a. 转录因子(如 AP-1)与 DNA 上的 -GRE 结合后,通过 mRNA 的作用使细胞因子合成而引起炎症反应;b. GCS 与胞浆中的 GR(正常时 GR 伴有 2 个分子的 hsp90)结合后进入细胞核,再与 -GRE 结合,使 AP-1 的作用受阻,细胞因子合成减少,因而缓解炎症;c. GCS-GR 复合物进入细胞核后与 +GRE 结合,可使脂皮质激素-1 合成增加,抑制了磷脂酶 A₂,许多炎症因子的生成减少,因而发挥抗炎作用

GCS 可抑制巨噬细胞中一氧化氮合酶(NO synthase, NOS)而发挥抗炎作用,因为各种细胞因子均可诱导 NOS,使 NO 生成增多而增加炎症部位的血浆渗出,水肿形成及组织损伤,加重炎症症状。

2. 免疫抑制作用(详见第五十章) 对免疫过程的许多环节均有抑制作用。首先抑制巨噬细胞对抗原的吞噬和处理。其次,对敏感动物由于淋巴细胞的破坏和解体,使血中淋巴细胞迅速减少;糖皮质激素对人也引起暂时性淋巴细胞减少,其原因可能与淋巴细胞移行至血液以外的组织有关,而不是淋巴细胞溶解所致。动物实验指出,小剂量主要抑制细胞免疫;大剂量则能抑制由 B 细胞转化成浆细胞的过程,使抗体生成减少,干扰体液免疫,原因可能与其选择性地作用于 T 细胞亚群,特别是与增强了 T_s 抑制 B 细胞的作用有关。但在人体迄未证实糖皮质激素在治疗剂量时能抑制抗体产生。

3. 抗休克 超大剂量的皮质激素类药物已广泛用于各种严重休克,特别是中毒性休克的治疗,对其评价虽尚有争论,但一般认为其作用与下列因素有关:①扩张痉挛收缩的血管和加强心脏收缩;②降低血管对某些缩血管活性物质的敏感性,使微循环血流动力学恢复正常,改善休克状态;③稳定溶酶体膜,减少心肌抑制因子(myocardio-depressant factor, MDF)的形成;④提高机体对细菌内毒素的耐受力。保护动物耐受脑膜炎双球菌、大肠杆菌等内毒素致死量数倍至数十倍。

4. 其他作用

(1)血液与造血系统:皮质激素能刺激骨髓造血功能,使红细胞和血红蛋白含量增加,大剂量可使血小板增多并提高纤维蛋白原浓度,缩短凝血时间;促使中性白细胞数增多,但却降低其游走、吞噬、消化及糖酵解等功能,因而减弱对炎症区的浸润与吞噬活动。对淋巴组织也有明显影响,在肾上腺皮质功能减退者,淋巴组织增生,淋巴细胞增多;而在肾上腺皮质功能亢进者,淋巴细胞减少,淋巴组织萎缩。

(2)中枢神经系统:能提高中枢神经系统的兴奋性,出现欣快、激动、失眠等,偶可诱发精神失常。大剂量对儿童能致惊厥。

(3)消化系统:糖皮质激素能使胃酸和胃蛋白酶分泌增多,提高食欲,促进消化,但大剂量应用可诱发或加重溃疡病。

【体内过程】口服、注射均可吸收。口服可的松或氢化可的松后1~2小时血药浓度可达高峰。一次给药作用持续8~12小时。

氢化可的松在血浆中(浓度小于 $25\mu\text{g}\%$ 时)约有90%以上与血浆蛋白结合,其中77%与皮质激素转运蛋白(transcortin, corticosteroid binding globulin, CBG)结合,CBG在血浆中含量少,虽亲和力大($3 \times 10^{-7}\text{mol/L}$),但结合容量仍小;另有15%与白蛋白结合,其血浆含量高,结合量大。CBG在肝中合成,雌激素可促进其合成,妊娠期间或雌激素治疗时,血中CBG浓度增高而游离的氢化可的松减少,但通过反馈调节,可使游离型者恢复正常水平。肝、肾病时CBG合成减少,可使游离型增多。

表 34-1 常用糖皮质激素类药物的比较

类别	药 物	对受体 的亲 和 力*	水盐 代 谢 (比 值)	糖代 谢 (比 值)	抗 炎 作 用 (比 值)	等 效 剂 量 (mg)	半 衰 期 (分)	半 效 期 (小 时)	一 次 口 服 常 用 量 (mg)
短效	氢化可的松	1	1.0	1.0	1.0	20	90	8~12	10~20
	可的松	0.01	0.8	0.8	0.8	25	90	8~12	12.5~25
中效	泼尼松	0.05	0.6	3.5	3.5	5	>200	12~36	2.5~10
	泼尼松龙	2.2	0.6	4.0	4.0	5	>200	12~36	2.5~10
	甲泼尼龙	11.9	0.5	5.0	5.0	4	>200	12~36	2.0~8
	曲安西龙(去炎松)	1.9	0	5.0	5.0	4	>200	12~36	2.0~8
长效	地塞米松	7.1	0	30	30	0.75	>300	36~54	0.75~1.5
	倍他米松	5.4	0	30~35	25~35	0.60	>300	36~54	0.6~1.2
外用	氟氢可的松	3.5	125		12				
	氟轻松	1			40				

* 胎儿肺细胞

吸收后,在肝分布较多。主要在肝中代谢,与葡萄糖醛酸或硫酸结合,与未结合部分一起由尿排出。

氢化可的松的血浆 $t_{1/2}$ 为80~144分钟,但在2~8小时后仍具有生物活性,剂量大

或肝、肾功能不全者可使 $t_{1/2}$ 延长；甲状腺功能亢进时，肝灭活皮质激素加速，使 $t_{1/2}$ 缩短。泼尼松龙因不易被灭活， $t_{1/2}$ 可达 200 分钟。

可的松和泼尼松在肝内分别转化为氢化可的松和泼尼松龙而生效，故严重肝功能不全的病人只宜应用氢化可的松或泼尼松龙。与肝微粒体酶诱导剂如苯巴比妥、苯妥英钠等合用时需加大皮质激素的用量。

【临床应用】

1. 替代疗法 用于急、慢性肾上腺皮质功能减退症(包括肾上腺危象)、脑垂体前叶功能减退及肾上腺次全切除术后作替代疗法。

2. 严重感染或炎症

(1) 严重急性感染：如中毒性菌痢、暴发型流行性脑膜炎、中毒性肺炎、重症伤寒、急性粟粒性肺结核、猩红热及败血症等，在应用有效的抗菌药物治疗感染的同时，可用皮质激素作辅助治疗，但对其疗效尚有不同看法。病毒性感染一般不用激素，因用后可减低机体的防御能力反使感染扩散而加剧。但对严重传染性肝炎、流行性腮腺炎、麻疹和乙型脑炎等，也有缓解症状的作用。

(2) 防止某些炎症后遗症：如结核性脑膜炎、脑炎、心包炎、风湿性心瓣膜炎、损伤性关节炎、睾丸炎以及烧伤后疤痕挛缩等，早期应用皮质激素可防止后遗症发生。对虹膜炎、角膜炎、视网膜炎和视神经炎等非特异性眼炎，应用后也可迅速消炎止痛、防止角膜混浊和疤痕粘连的发生。

3. 自身免疫性疾病及过敏性疾病

(1) 自身免疫性疾病：风湿热、风湿性心肌炎、风湿性及类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、结节性动脉周围炎、皮炎、自身免疫性贫血和肾病综合征等应用皮质激素后可缓解症状。一般采用综合疗法，不宜单用，以免引起不良反应。异体器官移植手术后所产生的排异反应也可应用皮质激素。

(2) 过敏性疾病：荨麻疹、枯草热、血清热、血管神经性水肿、过敏性鼻炎、支气管哮喘和过敏性休克等，应用肾上腺素受体激动药和抗组胺药治疗，病情严重或无效时，也可应用皮质激素辅助治疗，使能抑制抗原-抗体反应所致的组织损害和炎症过程。

4. 抗休克治疗 感染中毒性休克时，在有效的抗菌药物治疗下，可及早、短时间突击使用大剂量皮质激素，见效后即停药；对过敏性休克，皮质激素为次选药，可与首选药肾上腺素合用；对心源性休克，须结合病因治疗；对低血容量性休克，在补液补电解质或输血后效果不佳者，可合用超大剂量的皮质激素。

5. 血液病 可用于急性淋巴细胞性白血病、再生障碍性贫血、粒细胞减少症、血小板减少症和过敏性紫癜等的治疗。但停药后易复发。

6. 局部应用 对接触性皮炎、湿疹、肛门瘙痒、牛皮癣等都有疗效。宜用氢化可的松、泼尼松龙或氟轻松。对天疱疮及剥脱性皮炎等严重病例仍需全身用药。

【不良反应】

1. 长期大量应用引起的不良反应

(1) 类肾上腺皮质功能亢进综合征：因脂质代谢和水盐代谢紊乱所致，如满月脸、水牛背、向心性肥胖、皮肤变薄、痤疮、多毛、浮肿、低血钾、高血压、糖尿等(图 34-3)。停

药后可自行消退,必要时采取对症治疗,如应用降压药、降糖药、氯化钾、低盐、低糖、高蛋白饮食等。

(2)诱发或加重感染:因皮质激素抑制机体防御功能所致。长期应用常可诱发感染或使体内潜在病灶扩散,特别是在原有疾病已使抵抗力降低如肾病综合征者更易产生。还可使原来静止的结核病灶扩散、恶化。故结核病患者必要时应并用抗结核药。

(3)消化系统并发症:使胃酸、胃蛋白酶分泌增加,抑制胃粘液分泌,降低胃肠粘膜的抵抗力,故可诱发或加剧胃、十二指肠溃疡,甚至造成消化道出血或穿孔。对少数患者可诱发胰腺炎或脂肪肝。

(4)心血管系统并发症:长期应用可引起高血压和动脉粥样硬化。

(5)骨质疏松、肌肉萎缩、伤口愈合迟缓等:与激素促进蛋白质分解、抑制其合成及增加钙、磷排泄有关。骨质疏松多见于儿童、老人和绝经妇女,严重者可有自发性骨折。也可发生股骨头坏死。因抑制生长素分泌和造成负氮平衡,还可影响生长发育。对孕妇偶可引起畸胎。

(6)其他 精神失常。有精神病或癫痫病史者禁用或慎用。

2. 停药反应

(1)长期应用尤其是连续给药的患者,减量过快或突然停药时,由于皮质激素的反馈性抑制脑垂体前叶对 ACTH 的分泌,可引起肾上腺皮质萎缩和功能不全。多数病人可无表现。肾上腺皮质功能恢复的时间与剂量、用药期限和个体差异有关。停用激素后垂体分泌 ACTH 的功能需经 3~5 个月才恢复;肾上腺皮质对 ACTH 起反应功能的恢复约需 6~9 个月或更久。因此不可骤然停药。停药后也有少数患者遇到严重应激情况如感染、创伤、手术时可发生肾上腺危象,如恶心、呕吐、乏力、低血压、休克等,需及时抢救。这种皮质功能不全需半年甚至 1~2 年才能恢复。

(2)反跳现象,因病人对激素产生了依赖性,或病情尚未完全控制,突然停药或减量过快而致原病复发或恶化。常需加大剂量再行治疗,待症状缓解后再逐渐减量、停药。

【禁忌证】 曾患或现患严重精神病和癫痫,活动性消化性溃疡病,新近胃肠吻合术,骨折,创伤修复期,角膜溃疡,肾上腺皮质功能亢进症,严重高血压,糖尿病,孕妇,抗菌药不能控制的感染如水痘、霉菌感染等都是皮质激素的禁忌证。当适应证与禁忌证同时并存时,应全面分析,权衡利弊,慎重决定。一般说,病情危急的适应证,虽有禁忌证存在,仍不得不用,待危急情况过去后,尽早停药或减量。

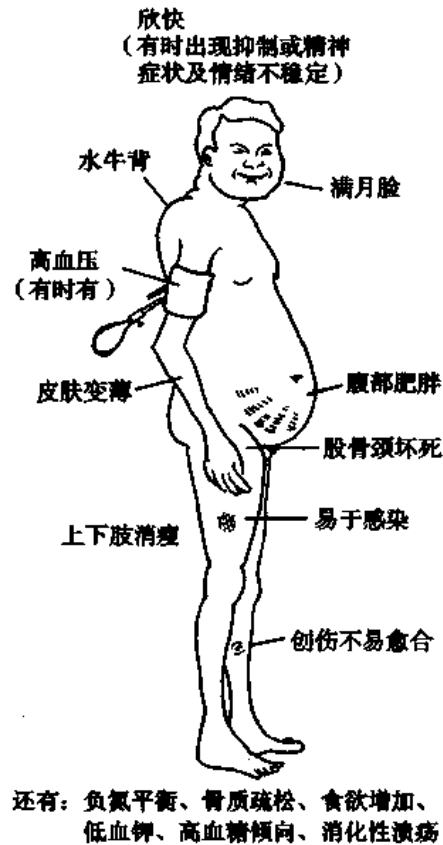


图 34-3 长期服用糖皮质激素后的不良反应示意图

【用法及疗程】 宜根据病人、病情、药物的作用和不良反应特点确定制剂、剂量、用药方法及疗程：

1. 大剂量突击疗法 用于严重中毒性感染及各种休克。氢化可的松首次剂量可静脉滴在 200~300mg,一日量可达 1g 以上,疗程不超过 3 天。对于休克有人主张用超大剂量,每次静脉注射 1g,一日 4~6 次。

2. 一般剂量长期疗法 用于结缔组织病、肾病综合征、顽固性支气管哮喘、中心性视网膜炎、各种恶性淋巴瘤、淋巴细胞性白血病等。一般开始时用泼尼松口服 10~20mg 或相应剂量的其他皮质激素制剂,每日 3 次,产生临床疗效后,逐渐减量至最小维持量,持续数月。

3. 小剂量替代疗法 用于垂体前叶功能减退、阿狄森病及肾上腺皮质次全切除术后。一般维持量,可的松每日 12.5~25mg,或氢化可的松每日 10~20mg。

4. 隔日疗法 皮质激素的分泌具有昼夜节律性,每日上午 8~10 时为分泌高潮(约 450nmol/L),随后逐渐下降(下午 4 时约 110nmol/L),午夜 12 时为低潮,这是由 ACTH 昼夜节律所引起。临床用药可随这种节律进行,即长期疗法中对某些慢性病采用隔日一次给药法,将一日或两日的总药量在隔日早晨一次给予,此时正值激素正常分泌高峰,对肾上腺皮质功能的抑制较小。实践证明,外源性皮质激素类药物对垂体-肾上腺皮质轴的抑制性影响,在早晨最小,午夜抑制最大,隔日服药以用泼尼松、泼尼松龙等中效制剂较好。

第二节 促皮质素及皮质激素抑制药

一、促皮质素

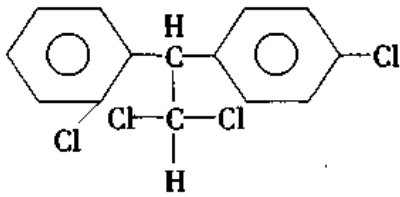
促皮质素(corticotrophin, adreno-cortico-tropic-hormone, ACTH)是维持肾上腺正常形态和功能的重要激素。它的合成和分泌是垂体前叶在下丘脑促皮质素释放激素(CRH)的作用下,在腺垂体嗜碱细胞内进行的。糖皮质激素对下丘脑及垂体前叶起着长负反馈作用,抑制 CRH 及 ACTH 的分泌。在生理情况下,下丘脑、垂体和肾上腺三者处于相对动态平衡中,ACTH 缺乏,将引起肾上腺皮质萎缩、分泌功能减退。ACTH 还有控制本身释放的短负反馈调节(图 33-4)。

ACTH 口服后在胃内被胃蛋白酶破坏而失效,只能注射应用。血浆 $t_{1/2}$ 为 15 分钟。它在正常人的血浆浓度,晨 8 时为 22pg/ml,晚 10 时为 9.6pg/ml。其主要作用是促进糖皮质激素分泌,但只有在皮质功能完好时方能发挥治疗作用。一般在给药后 2 小时,皮质才开始分泌氢化可的松。临床用于诊断脑垂体前叶-肾上腺皮质功能水平及长期使用皮质激素的停药前后,以防止发生皮质功能不全。由于 ACTH 易引起过敏反应(因临床应用制剂来自牛、羊、猪垂体),现已少用。

二、皮质激素抑制药

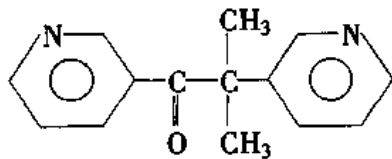
皮质激素抑制剂可代替外科的肾上腺皮质切除术,临床常用的有米托坦和美替拉酮。

米托坦



米托坦(mitotane; 双氯苯二氯乙烷 o, p'-DDD)为杀虫剂滴滴涕(DDT)一类化合物。它能选择性地使肾上腺皮质束状带及网状带细胞萎缩、坏死,但不影响球状带,故醛固酮分泌不受影响。用药后血、尿中氢化可的松及其代谢物迅速减少。主要用于不可切除的皮质癌、切除后复发癌以及皮质癌术后辅助治疗。可有厌食、恶心、腹泻、皮疹、嗜眠、头痛、眩晕、乏力、中枢抑制及运动失调等反应。

美替拉酮



美替拉酮(metyrapone, 甲吡酮)能抑制 11β -羟化反应,干扰 11 -去氧皮质酮转化为皮质酮及 11 -去氧氢化可的松转化为氢化可的松,而降低它们的血浆水平,但通过反馈性地促进ACTH分泌导致 11 -去氧皮质酮和 11 -去氧氢化可的松代偿性增加,故尿中 17 -羟类固醇排泄也相应增加。临床用于治疗肾上腺皮质肿瘤和产生ACTH的肿瘤所引起的氢化可的松过多症和皮质癌。还可用于垂体释放ACTH功能试验。不良反应较少,可有眩晕、消化道反应等。

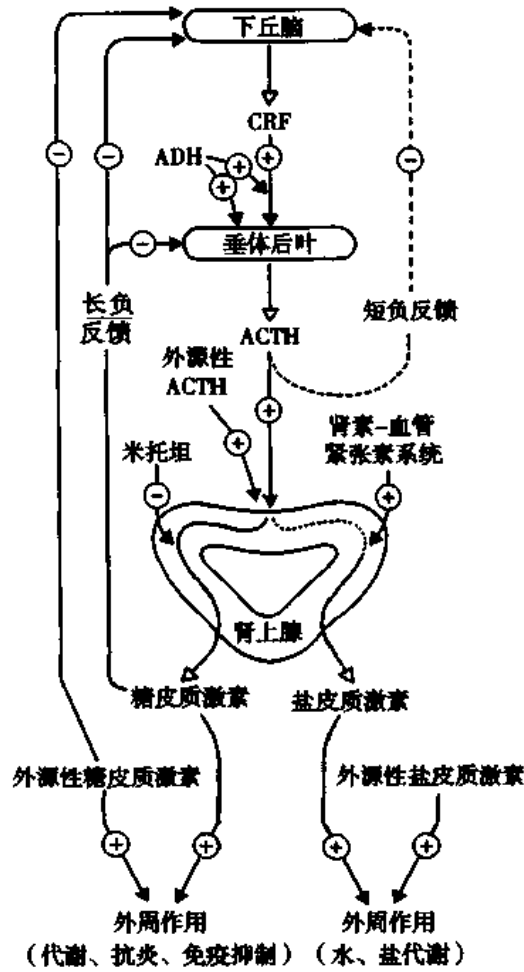


图 34-4 下丘脑-垂体前叶-肾上腺皮质的调节系统示意图

⊖抑制 ⊕兴奋

ADH: 抗利尿激素; CRH: 促皮质素释放激素

第三节 盐皮质激素

醛固酮(aldosterone)和去氧皮质酮(desoxycortone)属盐皮质激素。它们能促进肾远曲小管对 Na^+ 、 Cl^- 的重吸收和 K^+ 、 H^+ 的排出,具有明显的潴钠排钾作用。在增加细胞外液容积及其 Na^+ 浓度的同时,还降低细胞外液 K^+ 浓度。它们对维持机体正常水、电解质代谢起着重要作用。其糖皮质激素样作用较弱,仅为可的松的 $1/3$ 。主要用于慢性皮质功能减退症,纠正水、电解质紊乱,恢复水、电解质的平衡。

制剂及用法

醋酸可的松(cortisone acetate) 替代(补充)疗法:口服,12.5~37.5mg/日,分两次;药理治疗:口服,开始75~300mg/日,分3~4次,维持量25~50mg/日。肌肉注射25~125mg/次,2~3次/日,用前摇匀。

氢化可的松(hydrocortisone, cortisol) 替代(补充)疗法:口服,20~30mg/日,分两次;药理治疗:口服,开始60~120mg/日,分3~4次。维持量20~40mg/日。静脉滴注,100~200mg/次或更多,1~2次/日,临用时以等渗氯化钠溶液或5%葡萄糖溶液500ml稀释。0.5%~2.5%软膏外用。

氢化可的松琥珀酸钠酯(hydrocortisone sodium succinate) 肌肉或静脉注射。135mg相当于氢化可的松100mg。

泼尼松(prednisone) 开始一般剂量5~15mg/次,3~4次/日,维持量5~10mg。

泼尼松龙(prednisolone) 口服,开始20~40mg/日,分3~4次。维持量5mg/日。静脉滴注,10~20mg/次,加入5%葡萄糖液50~500ml中。

甲泼尼龙(methylprednisolone) 口服,开始16~40mg/日,分4次;维持量4~8mg/日。注射用其琥珀酸钠酯,53mg相当于甲泼尼龙40mg。

氟氢可的松(fludrocortisone) 口服,0.1~0.3mg/日,用于替代疗法。

地塞米松(dexamethasone) 口服,开始0.75~1.5mg/次,3~4次/日,维持量0.5~0.75mg/日。皮下、肌肉或静脉注射,5~10mg/次,2次/日。

曲安西龙(triamcinolone) 开始8~40mg/日,分1~3次,维持量4~8mg/日。肌肉注射,40~80mg/次,1次/周。关节腔内或皮损部位注射,10~25mg/次。

倍他米松(betametasone, celestone) 口服,开始1.5~2mg/日,分3~4次,维持量0.5~1mg/日。

丙酸倍氯美松(beclometasone propionate) 吸入,成人,100~200 μ g/次,2~3次/日,每日最大剂量1mg。

布地奈德(budesonide) 吸入,成人,开始时每日200~400 μ g分2~4次用。维持剂量一般为200~400 μ g/日,分2次用。

氟轻松(flucinolone acetonide) 0.01%~0.025%软膏剂、洗剂、霜剂,外用,3~4次/日。

促皮质素(corticotrophin) 静脉滴注,5~25U/次,溶于生理盐水中,于8小时内滴入,1次/日。肌肉注射,25~50U/次。

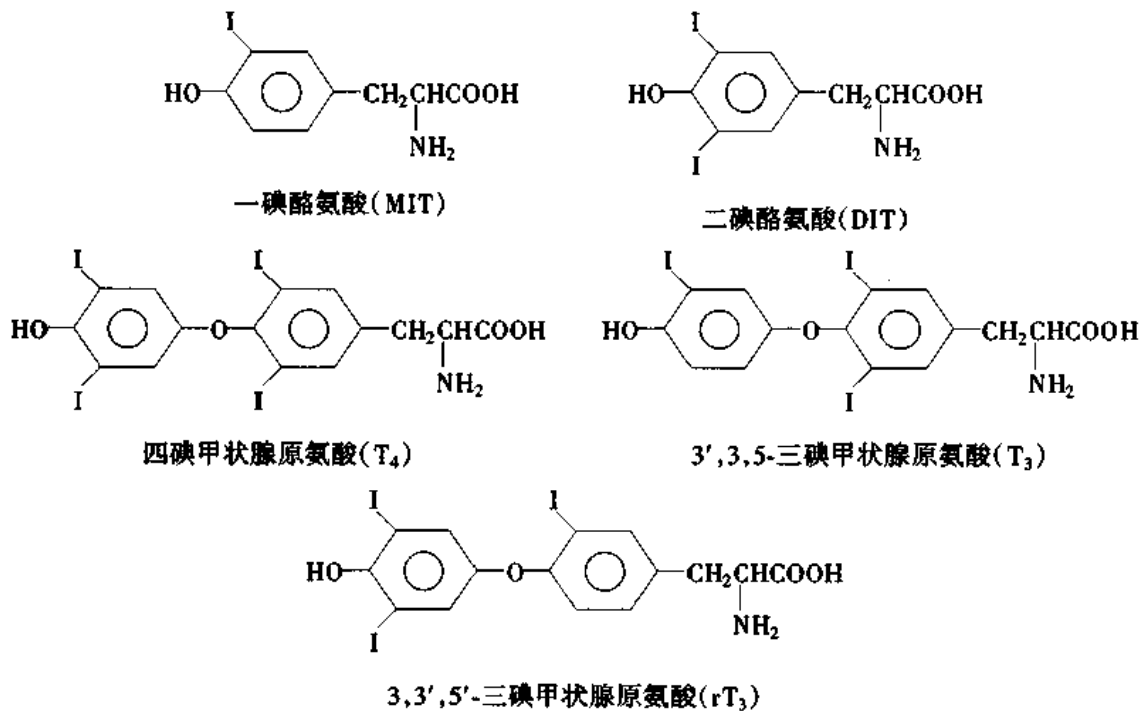
美替拉酮(metyrapone) 在两天对照观察期后,口服,每4小时750mg,共6次。

(金有豫)

第三十五章 甲状腺激素及抗甲状腺药

第一节 甲状腺激素

甲状腺激素为碘化酪氨酸的衍化物,包括甲状腺素(thyroxin, T_4)和三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T_3)。正常人每日释放 T_4 与 T_3 量分别为 75 及 $25\mu\text{g}$ 。它们的结构如下:



【甲状腺激素的合成、贮存、分泌与调节】 T_3 、 T_4 在体内的合成与贮存部分是在甲状腺球蛋白上(TG)进行的,过程如下:①血液循环中的碘化物被甲状腺细胞通过碘泵主动摄取;②碘化物在过氧化物酶的作用下被氧化成活性碘或氧化碘中间产物(I^+)。活性碘与 TG 上的酪氨酸残基结合,生成一碘酪氨酸(MIT)和二碘酪氨酸(DIT);③在过氧化物酶作用下,一分子 MIT 和一分子 DIT 偶联生成 T_3 ,二分子 DIT 偶联成 T_4 。合成的 T_3 、 T_4 贮存于滤泡腔内的胶质中;④在蛋白水解酶作用下,TG 分解并释出 T_3 、 T_4 进入血液(图 35-1)。

垂体、心、肝、肾、骨骼肌、肺、肠组织的细胞都含有甲状腺素受体。在胞膜、线粒体、核内也有该受体分布。 T_3 可与膜上受体结合,也可被动进入胞内,与胞浆结合蛋白(cytosol binding protein, CBP)结合并与游离的 T_3 形成平衡状态。甲状腺激素通过调控由核内 T_3 受体所中介的基因表达而发挥作用。近来证明甲状腺激素受体是具有结

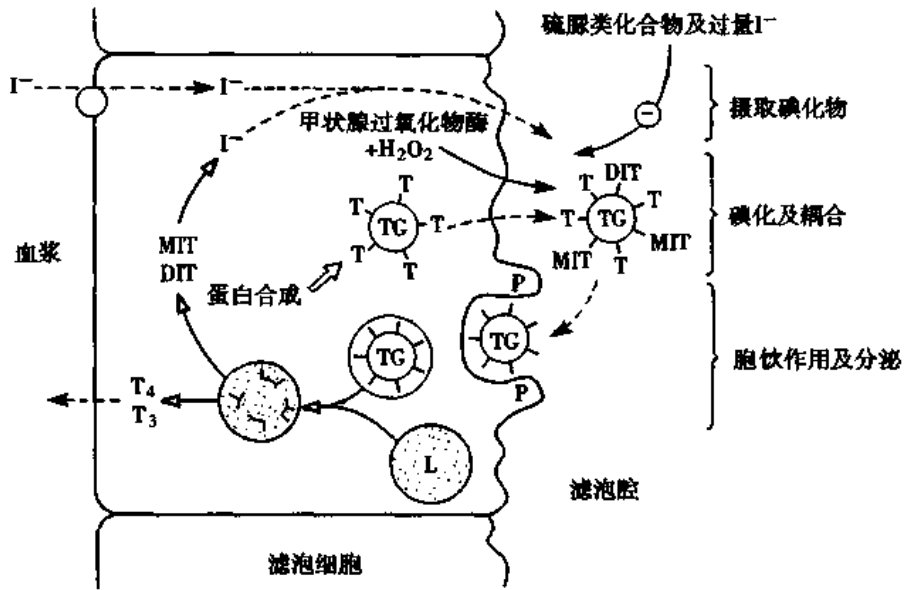


图 35-1 甲状腺激素的合成和分泌以及药物作用部位示意图

TC: 甲状腺球蛋白; L: 溶酶体; P: 伪足

合 DNA 能力的非组蛋白, 分子量为 52kD, 可能是原癌基因的产物。T₃ 也可与胞核染色质上的受体结合, 使 RNA 多聚酶活性增加, 启动、调控转录, 增加 mRNA 及蛋白质合成。结果多种酶和细胞活性加强。

【药理作用】

1. 维持生长发育 甲状腺激素为人体正常生长发育所必需, 其分泌不足或过量都可引起疾病。甲状腺功能不足时, 躯体与智力发育均受影响, 可致呆小病(克汀病), 成人甲状腺功能不全时, 则可引起粘液性水肿。

2. 促进代谢 甲状腺激素能促进物质氧化, 增加氧耗, 提高基础代谢率, 使产热增多, 而又不能很好利用。甲状腺功能亢进时有怕热、多汗等症状。

3. 神经系统及心血管效应 呆小病患者的中枢神经系统的发育发生障碍。甲状腺功能亢进时出现神经过敏、急躁、震颤、心率加快、心输出量增加等现象。因甲状腺激素可增强心脏对儿茶酚胺的敏感性。

【体内过程】 口服易吸收, T₃ 及 T₄ 的生物利用度分别为 50% ~ 75% 及 90% ~ 95%, 与血浆蛋白结合率均高达 99% 以上。但 T₃ 与蛋白质的亲和力低于 T₄, 其游离量可为 T₄ 的 10 倍, T₃ 作用快而强, 维持时间短, 而 T₄ 则作用慢而弱, 维持时间长。t_{1/2} 较长, T₄ 为 5 天, T₃ 为 2 天, 主要在肝、肾线粒体内脱碘, 并与葡萄糖醛酸或硫酸结合而经肾排泄。甲状腺激素可通过胎盘和进入乳汁, 因此妊娠和哺乳期应注意。

【临床应用】 甲状腺激素主要用于甲状腺功能低下的替代补充疗法。

1. 呆小病 功能减退始于胎儿或新生儿, 若尽早诊治, 则发育仍可正常。若治疗过晚, 则智力仍然低下, 应终身治疗。

2. 粘液性水肿 一般服用甲状腺片, 从小量开始, 逐渐增大至足量。剂量不宜过

大,以免增加心脏负担而加重心脏疾患。垂体功能低下的病人宜先用皮质激素再给予甲状腺激素,因易发生急性肾上腺皮质功能不全。粘液性水肿昏迷者必须立即静注大量 L-T₄(左旋甲状腺素),以后每日给 50 μ g,待患者苏醒后改为口服。

3. 单纯性甲状腺肿 其治疗取决于病因。由于缺碘所致者应补碘。临床上无明显原因发现者可给予适量甲状腺激素,以补充内源性激素的不足,并可抑制促甲状腺激素过多分泌,以缓解甲状腺组织代偿性增生肥大。

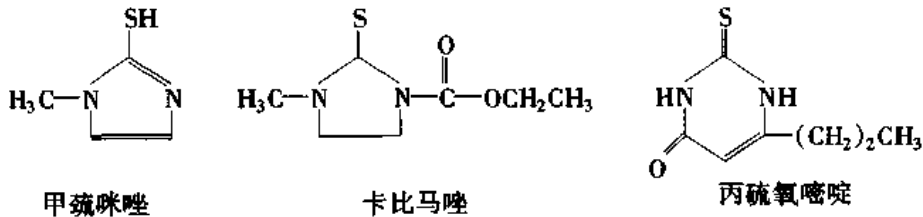
【不良反应】 过量可引起甲状腺功能亢进的临床表现,在老人和心脏病患者中,可发生心绞痛和心肌梗死,宜用 β 受体阻断药对抗,并应停用甲状腺激素。

第二节 抗甲状腺药

可用于治疗甲状腺功能亢进(甲亢)的药物有硫脲类、碘化物、放射性碘及 β 受体拮抗药。

一、硫脲类

硫脲类可分为二类:(1)硫氧嘧啶类,包括甲硫氧嘧啶(methylthiouracil),丙硫氧嘧啶(propylthiouracil);(2)咪唑类,包括甲硫咪唑(thiamazole,他巴唑),卡比马唑(carbimazole,甲亢平)。它们的化学结构如下:



【药理作用及作用机制】 硫脲类的基本作用是抑制甲状腺过氧化物酶所中介的酪氨酸的碘化及偶联,而药物本身则作为过氧化物酶的底物而被碘化,使氧化碘不能结合到甲状腺球蛋白上,从而抑制甲状腺激素的生物合成。硫脲类药物对已合成的甲状腺激素无效,须待已合成的激素被消耗后才能完全生效。一般用药 2~3 周甲亢症状开始减轻,1~3 个月基础代谢率才恢复正常。本类药物长期应用后,可使血清甲状腺激素水平显著下降,反馈性增加 TSH 分泌而引起腺体代偿性增生,腺体增大、充血,重者可产生压迫症状。

丙硫氧嘧啶还能抑制外周组织的 T₄ 转化为 T₃,能迅速控制血清中生物活性较强的 T₃ 水平,故在重症甲亢、甲亢危象时该药可列为首选。此外,硫脲类药物尚有免疫抑制作用,能轻度抑制免疫球蛋白的生成,使血循环中甲状腺刺激性免疫球蛋白(thyroid stimulating immunoglobulin, TSI)下降,因此对甲亢患者除能控制高代谢症状外,对病因也有一定的治疗作用,因认为甲亢的发病与自体免疫机制异常有关。

【临床应用】 主要用于甲状腺功能亢进。

1. 内科药物治疗 适用于轻症和不宜手术或¹³¹I 治疗者,如儿童、青少年及术后复

发而不适于¹³¹I治疗者可用。开始治疗给大剂量以对甲状腺激素合成产生最大抑制作用。经1~3个月后症状明显减轻,当基础代谢率接近正常时,药量即可递减,直至维持量,疗程1~2年。

2. 手术前准备 为减少甲状腺次全切除手术病人在麻醉和手术后的合并症,防止术后发生甲状腺危象。在手术前应先服用硫脲类药物,使甲状腺功能恢复或接近正常。然后于术前两周加服碘剂,以利手术进行及减少出血。

3. 甲状腺危象的治疗 甲状腺危象的患者可因高热、虚脱、心力衰竭、肺水肿、电解质紊乱而死亡。此时除主要应用大剂量碘剂和采取其他综合措施外,大剂量硫脲类可作为辅助治疗,以阻断甲状腺激素的合成。

【体内过程】 硫氧嘧啶类药物口服后吸收迅速,生物利用度约为80%。血浆蛋白结合率约为75%,在体内分布较广、易进入乳汁和通过胎盘。主要在肝内代谢。 $t_{1/2}$ 为2小时。

甲硫咪唑的血浆 $t_{1/2}$ 约为4.7小时,但在甲状腺组织中药物浓度可维持16~24小时,其疗效与甲状腺内药物浓度有关,而后者的高低又与每日给药量呈正相关。每日给药一次(30mg)与每日给药三次(每次10mg)一样,都可发挥较好的疗效。

卡比马唑为甲硫咪唑的衍化物,在体内转化成甲硫咪唑而发挥作用。

【不良反应】 常见的不良反应有瘙痒、药疹等过敏反应,多数情况下不需停药也可消失。严重不良反应有粒细胞缺乏症。一般发生在治疗后的2~3个月内,故应定期检查血象,若用药后出现咽痛或发热,立即停药则可恢复。特别要注意与甲亢本身所引起的白细胞总数偏低相区别。

二、碘及碘化物

【药理作用及临床应用】 碘(iodine)和碘化物(iodide)是治疗甲状腺病最古老的药物,不同剂量的碘化物对甲状腺功能可产生不同的作用。小剂量的碘用于治疗单纯性甲状腺肿,可在食盐中按 $1/10^4 \sim 1/10^5$ 的比例加入碘化钾或碘化钠可有效地防止发病。

大剂量碘产生抗甲状腺作用,主要是抑制甲状腺素的释放,可能是抑制了蛋白水解酶,使 T_3 、 T_4 不能和甲状腺球蛋白解离所致。此外大剂量碘还可抑制甲状腺激素的合成。大剂量碘的抗甲状腺作用快而强。用药1~2天起效,10~15天达最大效应。此时若继续用药,反使碘的摄取受抑制、胞内碘离子浓度下降,因此失去抑制激素合成的效应,甲亢的症状又可复发。这就是碘化物不能单独用于甲亢内科治疗的原因。大剂量碘的应用只限于以下情况:①甲状腺功能亢进的手术前准备,一般在术前二周给予复方碘溶液(卢戈液, Lugol's solution)以使甲状腺组织退化、血管减少,腺体缩小变韧、利于手术进行及减少出血;②甲状腺危象的治疗,可将碘化物加到10%葡萄糖溶液中静脉滴注,也可服用复方碘溶液,并在二周内逐渐停药,需同时配合服用硫脲类药物。

【不良反应】

1. 急性反应 可于用药后立即或几小时后发生,主要表现为血管神经性水肿,上呼吸道水肿及严重喉头水肿。

2. 慢性碘中毒 表现为口腔及咽喉烧灼感、唾液分泌增多,眼刺激症状等。

3. 诱发甲状腺功能紊乱 长期服用碘化物可诱发甲亢。碘还可进入乳汁并通过胎盘引起新生儿甲状腺肿,故孕妇及乳母应慎用。

三、放射性碘

临床应用的放射性碘是 ^{131}I ,其 $t_{1/2}$ 为8天。

【药理作用】 利用甲状腺高度摄碘能力, ^{131}I 可被甲状腺摄取,并可产生 β 射线(占99%),在组织内的射程仅约2mm,因此其辐射作用只限于甲状腺内,破坏甲状腺实质,而很少波及周围组织。 ^{131}I 还产生 γ 射线(占1%),可在体外测得,故可用作甲状腺摄碘功能的测定。

【临床应用】

1. 甲状腺功能亢进的治疗 ^{131}I 适用于不宜手术或手术后复发及硫脲类无效或过敏者, ^{131}I 能使腺泡上皮破坏、萎缩、减少分泌。同时可降低腺泡内淋巴细胞从而减少抗体产生。一般用药后一个月见效,3~4个月后甲状腺功能恢复正常。

2. 甲状腺功能检查 小量 ^{131}I 可用于检查甲状腺功能。甲状腺功能亢进时,摄碘率高,摄碘高峰时间前移。反之,摄碘率低,摄碘高峰时间后延。

【不良反应】 易致甲状腺功能低下,故应严格掌握剂量和密切观察有无不良反应,一旦发生甲状腺功能低下可补充甲状腺激素对抗之。

四、 β 受体拮抗药

普萘洛尔等也是甲亢及甲状腺危象时有价值的辅助治疗药,用于不宜用抗甲状腺药,不宜手术及 ^{131}I 治疗的甲亢患者。主要通过其阻断 β 受体的作用而改善甲亢的症状。此外还能抑制外周 T_4 脱碘成为 T_3 ,因 T_3 是主要的外周激素,故这一作用有助于控制甲亢。

β 受体阻断药不干扰硫脲类药物对甲状腺的作用,且作用迅速,对甲亢所致的心率加快,心收缩力增强等交感神经活动增强的表现很有效。但单用时其控制症状的作用有限。若与硫脲类药物合用则疗效迅速而显著。

制剂及用法

甲状腺(thyroid) 片剂含碘量为0.17%~0.23%,治疗粘液性水肿,开始不超过15~30mg/日,渐增至90~180mg/日,分三次服。基础代谢恢复到正常(成人在-5%左右,儿童应在+5%左右)后,改用维持量(成人一般为60~120mg/日)。单纯性甲状腺肿,开始每日60mg,渐增至120~180mg/日,疗程一般为3~6个月。

碘塞罗宁(liothyronine,三碘甲状腺原氨酸钠,sodium triiodothyronine) 成人开始10~20 μg /日,以后渐增至80~100 μg /日,分2~3次服。儿童体重在7公斤以下者开始2.5 μg /日,7公斤以上者5 μg /日,以后每隔一周增加5 μg /日,维持量15~20 μg /日,分2~3次服。

甲状腺素钠(sodium thyroxine) 本品0.1mg相当于甲状腺片60mg,口服0.1~0.2mg/日,静脉注射0.3~0.5mg/日。

丙硫氧嘧啶(propylthiouracil) 开始剂量300~600mg/日,分3~4次;维持量25~100mg/日,分

1~2次服。

甲硫氧嘧啶(methylthiouracil) 剂量基本同上。

甲硫咪唑(thiamazole,他巴唑 tapazole) 开始剂量20~60mg/日,分三次服,维持量5~10mg/日,服药最短不能少于1年。

卡比马唑(carbimazole) 15~30mg/日,分3次服。服用4~6周后如症状改善,改用维持量,2.5~5mg/日,分次服。

碘化钾(potassium iodide) 治疗单纯性甲状腺肿开始剂量宜小,10mg/日,20日为一疗程,连用2疗程,疗程间隔30~40日,约1~2月后,剂量可渐增大至20~25mg/日,总疗程约3~6个月。

复方碘溶液(卢戈液,Lugol's solution) 每1000ml含碘50g,碘化钾100g,治疗单纯性甲状腺肿:0.1~0.5ml/次,1次/日,2周为一疗程,疗程间隔30~40日。用于甲亢术前准备:3~10滴/次,3次/日,用水稀释后服用,约服2周。用于甲状腺危象:首次服2~4ml,以后每4小时1~2ml。或静脉滴注,3~5ml加于10%葡萄糖液500ml中。

(金有豫)

第三十六章 胰岛素及口服降血糖药

胰岛素及口服降血糖药主要用于治疗糖尿病。

胰岛可分泌胰岛素和胰高血糖素等,他们对葡萄糖的内环境稳定起着重要的作用。

糖尿病是由于胰岛素绝对或相对的不足或是拮抗胰岛素的高血糖素过多所致的代谢紊乱性疾病。可根据患者的具体情况选用相应的药物。

第一节 胰岛素

胰岛素(insulin)是一个分子量为 56kD 的酸性蛋白质,由两条多肽链组成(A、B 链),其间通过两个二硫键以共价相联。药用胰岛素一般多由猪、牛胰腺提取得。目前可通过重组 DNA 技术利用大肠杆菌合成胰岛素,还可将猪胰岛素 β 链第 30 位的丙氨酸用苏氨酸代替而获得人胰岛素。

【药理作用】 胰岛素对代谢过程具有广泛的影响。

1. 糖代谢 胰岛素可增加葡萄糖的转运,加速葡萄糖的氧化和酵解,促进糖原的合成和贮存,抑制糖原分解和异生而降低血糖。

2. 脂肪代谢 胰岛素能增加脂肪酸的转运,促进脂肪合成并抑制其分解,减少游离脂肪酸和酮体的生成。

3. 蛋白质代谢 胰岛素可增加氨基酸的转运和蛋白质的合成(包括 mRNA 的转录及翻译),同时又抑制蛋白质的分解。

【作用机制】 已知胰岛素受体为一糖蛋白,是由两个 13kD 的 α -亚单位及两个 90kD 的 β -亚单位组成的大分子蛋白复合物。 α -亚单位在胞外,含胰岛素结合部位; β -亚单位为跨膜蛋白,其胞内部分含酪氨酸蛋白激酶。胰岛素需与靶细胞膜受体结合后,才能产生一系列的生物效应,对产生效应的机制有以下假说:①认为胰岛素可诱导第二信使的形成,它们模拟或具有胰岛素样的活性。②认为胰岛素与 α -亚单位结合,移入胞内后可激活酪氨酸蛋白激酶,继而催化受体蛋白自身及胞内其他蛋白的酪氨酸残基磷酸化,因而启动了磷酸化的连锁反应(phosphorylation cascade)。③认为胰岛素可使葡萄糖载体蛋白(glucose transporter)和其他蛋白质从胞内重新分布到胞膜,从而加速葡萄糖的转运(图 36-1)。

【体内过程】 口服无效,因易被消化酶破坏,因此所有胰岛素制剂都必须注射,皮下注射吸收快。代谢快, $t_{1/2}$ 为 9~10 分钟,但作用可维持数小时。因其分布于组织后,与组织结合而在其中发挥作用。主要在肝、肾灭活,经谷胱甘肽转氨酶还原二硫键,再由蛋白水解酶水解成短肽或氨基酸,也可被肾胰岛素酶直接水解。严重肝肾功能不良

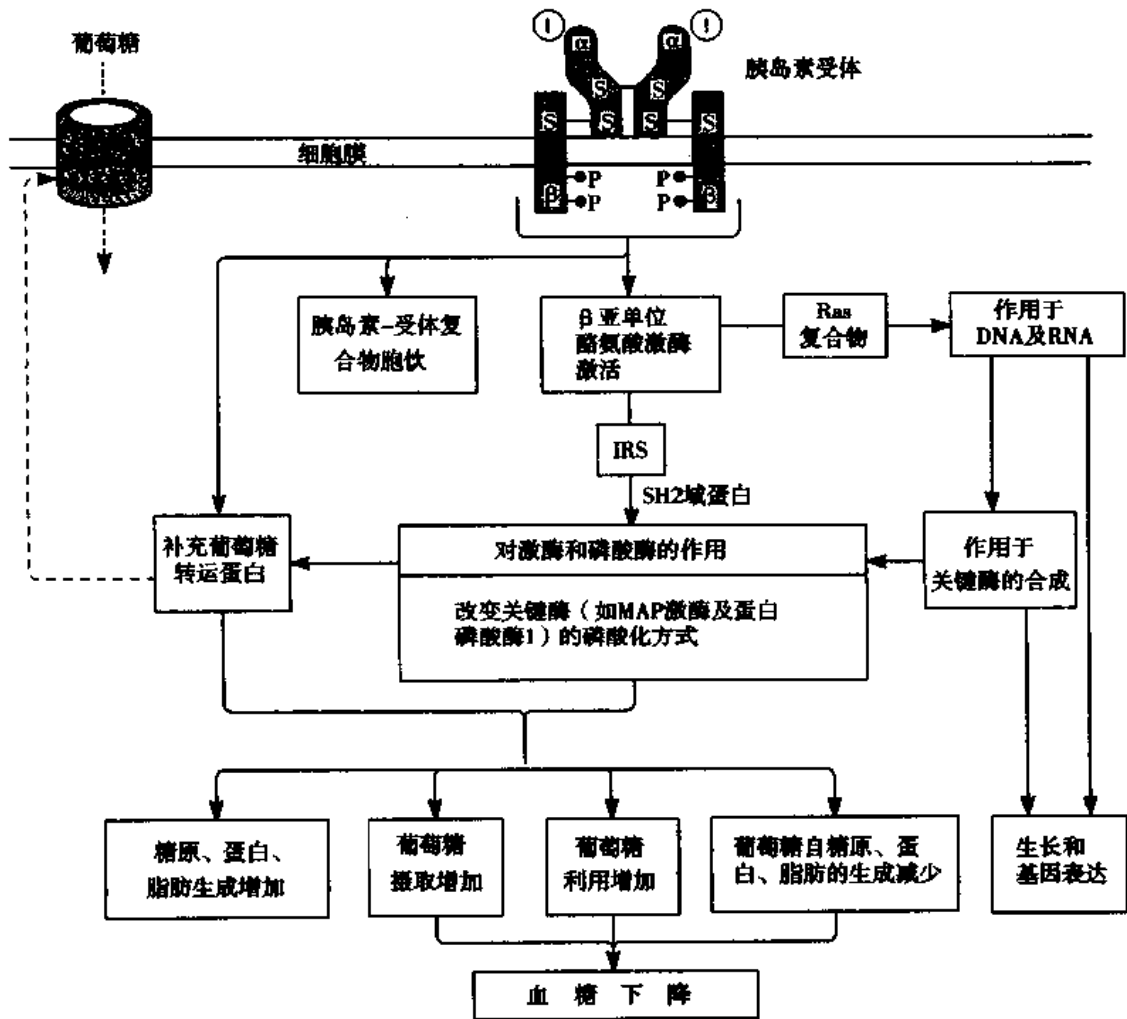


图 36-1 胰岛素信号转导示意图

I: 胰岛素 (insulin); IRS: 胰岛素受体底物 (insulin receptor substrate);

Glut-4: 肌肉和脂肪组织的胰岛素敏感性转运蛋白

者能影响其灭活。为延长胰岛素的作用时间,可制成中效及长效制剂。用碱性蛋白质与之结合,使等电点提高到 7.3,接近体液 pH 值,再加入微量锌使之稳定,这类制剂经皮下及肌内注射后,在注射部位发生沉淀,再缓慢释放、吸收。所有中、长效制剂均为混悬剂,不可静注见表 36-1。

【临床应用】 胰岛素仍是治疗胰岛素依赖型糖尿病 (insulin-dependent diabetes mellitus, IDDM) 的惟一药物,对胰岛素缺乏的各型糖尿病均有效。主要用于下列情况: ①重症糖尿病 (IDDM, I 型); ②非胰岛素依赖型糖尿病 (noninsulin dependent diabetes mellitus, NIDDM) 经饮食控制或用口服降血糖药未能控制者; ③糖尿病发生各种急性或严重并发症者,如酮症酸中毒及非酮症高血糖高渗性昏迷(要建立和维持电解质的平衡); ④合并重度感染、消耗性疾病、高热、妊娠、创伤以及手术的各型糖尿病。

【不良反应】

1. 过敏反应 多数为使用牛胰岛素所致,它作为异体蛋白进入人体后可产生相应

抗体,如 IgE,并引起过敏反应。一般反应轻微而短暂,偶可引起过敏性休克。可用猪胰岛素代替,因其与人胰岛素较为接近。

表 36-1 胰岛素制剂及其作用时间

分类	药 物	注射途径	作用时间(小时)			给药时间
			开始	高峰	维持	
短效	正规胰岛素 (regular insulin)	静脉	立即	0.5	2	急救
		皮下	0.5~1	2~3	6~8	餐前 0.5 小时, 3~4 次/日。
中效	低精蛋白锌胰岛素 isophane insulin	皮下	2~4	8~12	18~24	早餐或晚餐前 1 小时, 一日 1~2 次
	珠蛋白锌胰岛素 (globin zinc insulin)	皮下	2~4	6~10	12~18	
长效	精蛋白锌胰岛素 (protamine zinc insulin)	皮下	3~6	16~18	24~36	早餐或晚餐前 1 小时, 1 日 1 次

2. 低血糖症 为胰岛素过量所致,正规胰岛素能迅速降低血糖,出现饥饿感、出汗、心跳加快、焦虑、震颤等症状。严重者引起昏迷、惊厥及休克,甚至脑损伤及死亡。长效胰岛素降血糖作用较慢,不出现上述症状,而以头痛和精神情绪、运动障碍为主要表现。

为防止低血糖症的严重后果,应教会病人熟知反应,以便及早发现和摄食,或饮用糖水等。严重者应立即静脉注射 50% 葡萄糖。必须在糖尿病患者中鉴别低血糖昏迷和酮症酸中毒性昏迷及非酮症性糖尿病昏迷。

3. 胰岛素耐受性 产生急性耐受常由于并发感染、创伤、手术、情绪激动等应激状态所致。此时血中抗胰岛素物质增多,或因酮症酸中毒时,血中大量游离脂肪酸和酮体的存在妨碍了葡萄糖的摄取和利用。出现急性耐受时,需短时间内增加胰岛素剂量达数千单位。产生慢性耐受的原因较为复杂(系指每日需用 200U 以上的胰岛素并且无并发症者),可能是体内产生了抗胰岛素受体抗体(AIRA),对此可用免疫抑制剂控制症状,能使患者对胰岛素的敏感性恢复正常;也可能是胰岛素受体数量的变化,如高胰岛素血症时,靶细胞膜上胰岛素受体数目减少;还可能是靶细胞膜上葡萄糖转运系统失常。此时换用其他动物胰岛素或改用高纯度胰岛素,并适当调整剂量常可有效。

第二节 口服降血糖药

常用的口服降血糖药主要的为磺酰脲类及双胍类化合物。

一、磺酰脲类

常用的有甲苯磺丁脲(tolbutamide, D₈₆₀),氯磺丙脲(chlorpropamide),格列本脲(glibenclamide),格列吡嗪(glipizide, 吡磺环己脲),格列齐特(gliclazide),格列美脲(glimepride)及格列喹酮(gliquidone)

【药理作用及作用机制】 胰岛 β 细胞膜含有磺酰脲受体及与之相偶联的 ATP 敏感的钾通道 ($I_{k(ATP)}$), 以及电压依赖性的钙通道。当磺酰脲类药物与其受体相结合后, 可阻滞 $I_{k(ATP)}$ 而阻止钾外流, 致使细胞膜去极化, 增强电压依赖性钙通道开放, 胞外钙内流。胞内游离钙浓度增加后, 触发胞吐作用及胰岛素的释放。长期服用且胰岛素已恢复至给药前水平的情况下, 其降血糖作用仍然存在, 这可能与抑制胰高血糖素的分泌, 提高靶细胞对胰岛素的敏感性有关。也可能与增加靶细胞膜上胰岛素受体的数目和亲和力有关。

【体内过程】 磺酰脲类药物在胃肠道吸收迅速而完全, 与血浆蛋白结合率很高。其中多数药物在肝内氧化成羟基化合物, 并迅速从尿中排出。磺酰脲类药物的药代动力学见表 36-2。

甲苯磺丁脲作用最弱、维持时间最短, 而氯磺丙脲 $t_{1/2}$ 最长, 且排泄慢, 每日只需给药一次。新型磺酰脲类作用较强, 可维持 24 小时, 每日只需给药 1~2 次。

表 36-2 磺酰脲类药物的药代动力学特点

代别及药名	$t_{1/2}$ (小时)	代谢及 产物	代谢产 物活性	肾排泄 %/24 小时	蛋白结 合率%	作用持续时间* (小时)	等效剂 量(mg)	日剂量 (mg)	分次服
第一代									
甲苯磺丁脲 (tolbutamid)	5	肝, 羧化物	-	100	95	6~10	1000	500~3000	2~3
醋磺己脲 (acetohexamide)	1	肝, 羟化物	+	70	90	12~18	500	250~1500	2
妥拉磺脲 (tolazamide)	7	肝	+	85	85	16~24	250	100~1000	1~2
氯磺丙脲 (chlorpropamide)	35	肝, 羟化裂解	±	80	90	24~72	250	250~500	1
第二代									
格列本脲 (glibenclamide)	6	肝, 氧化	±	65	99	12~24	5	2.5~20	1~2
格列吡嗪 (glipizide)	4	肝	-	75	95	12	7.5	2.5~20	1(1~2)
格列齐特 (gliclazide)	12	肝	-			6~15		40~320	1~2
格列喹酮 (gliquidone)	1.5	肝	-	<5			30	30~90	2~3
格列美脲 (glimepiride)	5	肝	±	60	99.5		2	2~4	1~2

* 约计数

【临床应用】

1. 糖尿病 用于胰岛功能尚存的非胰岛素依赖型糖尿病且单用饮食控制无效者。

对胰岛素产生耐受的患者用后可刺激内源性胰岛素的分泌而减少胰岛素的用量。

2. 氯磺丙脲能促进抗利尿素的分泌,可治疗尿崩症。

【不良反应】 常见不良反应为胃肠不适、恶心、腹痛、腹泻。大剂量氯磺丙脲还可引起中枢神经系统症状,如精神错乱、嗜睡、眩晕、共济失调。也可引起粒细胞减少和胆汁郁积性黄疸及肝损害,一般在服药后1~2个月内发生。因此需定期检查肝功能和血象。较严重的不良反应为持久性的低血糖症,常因药物过量所致,尤其以氯磺丙脲为甚。老人及肝、肾功能不良者较易发生,故老年糖尿病人不宜用氯磺丙脲。新型磺酰脲类较少引起低血糖。

【药物相互作用】 由于磺酰脲类有较高的血浆蛋白结合率,因此在蛋白结合上能与其他药物(如保泰松、水杨酸钠、吲哚美辛、青霉素、双香豆素等)发生竞争,使游离药物浓度上升而引起低血糖反应。此外,氯丙嗪、糖皮质激素、噻嗪类利尿药、口服避孕药均可降低磺酰脲类药物的降血糖作用。

二、双 胍 类

国内应用的有甲福明(metformin,二甲双胍)、苯乙福明(phenformine,苯乙双胍)。

甲福明作用短,在体内不与蛋白结合,不被代谢,从尿中排出。其作用机制可能是降低食物吸收及糖原异生、促进组织摄取葡萄糖等。主要用于轻症糖尿病患者,尤其适用于肥胖者,单用饮食控制无效者。不良反应为食欲下降、恶心、腹部不适、腹泻等,危及生命的不良反应为乳酸血症,尤其以苯乙福明的发生率高。与苯乙福明相比,甲福明一般不引起乳酸血症,应用较广。

三、 α -葡萄糖苷酶抑制药

α -葡萄糖苷酶抑制药是一类新型口服降血糖药,其中阿卡波糖(acarbose)及伏格列波糖(voglibose)已用于临床,其降血糖的机制是:在小肠上皮刷状缘与碳水化合物竞争水解碳水化合物的酶,从而减慢水解产生葡萄糖的速度并延缓葡萄糖的吸收。血糖峰值降低。主要副作用为胃肠道反应。服药期间应增加碳水化合物的比例,并限制单糖的摄入量,以提高药物的疗效。

四、胰岛素增敏药

本类药物主要的作用是增加肌肉和脂肪组织对胰岛素的敏感性而发挥降低血糖功能。他们多为噻唑烷二酮(thiazolidinedione)的衍化物,如罗格列酮(rosiglitazone),环格列酮(ciglitazone),吡格列酮(pioglitazone),恩格列酮(englitazone)等。其作用机制可能与过氧化物酶体增殖活化受体(peroxisome proliferation activating receptor γ , PPAR γ)有关。PPAR γ 是转录基因的一部分,被结合后可刺激某些基因的转录,控制血糖的生成、转运和利用。可用于II型糖尿病患者。

五、其 他

瑞格列奈(repaglinide)为新型的非磺酰脲类口服降糖药,但它也是通过刺激胰岛分

泌胰岛素而发挥作用的。其降糖作用比苯格列脲强 3~5 倍。口服吸收迅速,在肝内代谢,90%经胆排泄,半衰期短。适用于降餐后血糖。

制剂及用法

胰岛素(insulin,正规胰岛素 regular insulin) 剂量和给药次数视病情而定,通常 24 小时内所排尿糖每 2~4g 者,给胰岛素 1U,中型糖尿病人每日需给 5~10U,重型者每日用量在 40U 以上。一般饭前半小时皮下注射,3~4 次/日,必要时可作静脉注射或肌肉注射。

低精蛋白锌胰岛素(isophane insulin) 剂量视病情而定,早饭前(或加晚饭前)30~60 分钟给药,仅作皮下注射。

珠蛋白锌胰岛素(globin zinc insulin) 剂量视病情而定,早饭前(或加晚饭前)30 分钟给药,1~2 次/日,皮下注射。

精蛋白锌胰岛素(protamine zinc insulin) 剂量视病情而定,早饭前 30~60 分钟给药,1 次/日,皮下注射。

甲苯磺丁脲(tolbutamide, D₈₆₀, 甲糖宁) 口服,第一天服 1g/次,3 次/日;第 2 天起 0.5g/次,3 次/日,饭前服,待血糖正常或尿糖少于每日 5g 时,改为维持量,0.5g/次,2 次/日。

氯磺丙脲(chlorpropamide, P-607) 口服,治糖尿病:0.1~0.3g/次,1 次/日,待血糖降到正常时,剂量酌减至 0.1~0.2g/日,早饭前一次服。治疗尿崩症:0.125~0.25g/日。

格列本脲(glibenclamide, 优降糖) 口服,开始每日早饭后服 2.5mg,以后逐渐增量,但每日不得超过 15mg,待增至每日 10mg 时,应分早、晚二次服,至出现疗效后,逐渐减量至 2.5~5mg/日。

格列齐特(gliclazide, 达美康) 口服,开始时 40~50mg/日,1 次/日;随后按情况递增至 160~320mg/日。日剂量超过 160mg 时,需分 2 次服。

格列喹酮(gliquidone, 糖适平) 口服,开始时 15mg/日,早餐前 30 分一次;随后可按情况递增至 45~60mg/日,分 2~3 次服。

甲福明(metformin, Diabex, DMBG, 二甲双胍, 降糖片) 0.25~0.5g/次,3 次/日,饭后服。以后根据尿糖(或血糖)情况增减。

罗格列酮(rosiglitazone, 文迪雅) 每次 2~4mg,2 次/日。

瑞格列奈(repaglinide) 开始 0.5mg/次,渐增至 4mg/次,3 次/日。餐前服。

(金有豫)

第三十七章 抗菌药物概论

第一节 抗菌药物与化学疗法

抗菌药物是一类对病原菌具有抑制和杀灭作用,用于防治细菌性感染疾病的药物。仅有抑制病原菌生长繁殖而无杀灭作用的药物,称抑菌药,如四环素类抗生素等;而不仅能抑制病原菌的生长繁殖,且具有杀灭作用的药物,称杀菌药,如青霉素类抗生素等。每种抗菌药物都有一定的抗菌范围,称为抗菌谱。某些抗菌药物仅对单一菌种或一属细菌有作用,其抗菌谱窄,如异烟肼只对抗酸分支杆菌有作用。另一些药物抗菌范围广泛,它们不仅对革兰阳性、阴性细菌有抗菌作用,并对衣原体、肺炎支原体、立克次体等病原体也有抑制作用,如四环素类抗生素和氟喹诺酮类,称广谱抗菌药。

抗菌药物抑制或杀灭病原菌的能力,通常称为抗菌活性,一般采用体外和体内两种方法来测定,在体外试验中,能够抑制培养基内细菌生长的最低浓度称最低抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC);能够杀灭培养基内细菌的最低浓度称最低杀菌浓度(minimal bactericidal concentration, MBC)。

对病原菌和其他病原性微生物、寄生虫及癌细胞所致疾病的药物治疗统称为化学治疗学(chemotherapy,简称化疗)或称化学疗法,化学治疗药物一般对病原体具有较高的选择性作用,即对病原体的抑制或杀灭作用强,而对机体无害或少害、毒副作用小;一个较为理想的化疗药物,最好还应具有增强机体防御机能的作用及在必要时能与其他药物联合应用。化疗药物的评价,常以动物半数死亡剂量或半数致死量(LD₅₀)与病原体感染动物半数有效治疗量或半数有效量(ED₅₀)之比即 LD₅₀/ED₅₀表示,这一比例关系称为化疗指数(chemotherapeutic index, CI),亦有以5%的致死量(LD₅)与95%的有效量(ED₉₅)之比来衡量,化疗指数愈大,表明该化疗药物的治疗效果愈大,而对机体的毒性愈小,则临床应用的价值也就愈高,但化疗指数大的药物并非绝对安全,如几乎无毒性的青霉素仍有可能发生过敏性休克的不良反应。

在应用化疗药物治疗病原体所致疾病的过程中,应注意机体、病原体与化疗药物三者之间的相互关系(图 37-1),病原体所致疾病的罹患与康复是机体与病原体相互斗争的过程,病原体在疾病的发生上无疑起着重要的作用,但病原体并不能决定疾病的全过程,机体的反应性、免疫状态和防御功能对疾病的发生、发展与转

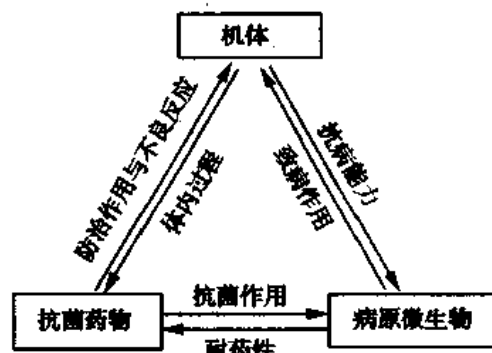


图 37-1 机体、抗菌药物及病原微生物的相互作用关系

归亦具有重要作用;当机体防御功能占主导地位时,就能战胜病原体,使它不能致病或发病后迅速康复,化疗药物的作用是阻止疾病的发展与促进康复的外来因素,为机体彻底消灭病原体和导致疾病痊愈创造有利条件,但也必须十分地注意,目前临床日益增多的耐药病原体的增多,使化疗药物失效,甚至由于化疗药物的不合理应用发生药物对机体的不良反应,造成对患者健康的损害和治疗的失败。

第二节 抗菌药作用机制

抗菌药物的抗菌作用主要是干扰病原菌的生化代谢过程,从而影响其结构与功能,致使其失去生长繁殖的能力而达到抑制或杀灭病原菌的作用(图 37-2)。

一、抑制细菌细胞壁的合成

细菌的细胞壁位于细菌的最外层,厚而坚韧,它不但能保持细菌一定的外形,还具有抵抗胞内外较大的渗透压差,使自身免受渗透压改变的损害,维持细菌的正常功能。细菌细胞壁的基础成分是胞壁粘肽,是由 N-乙酰葡萄糖胺和与十肽

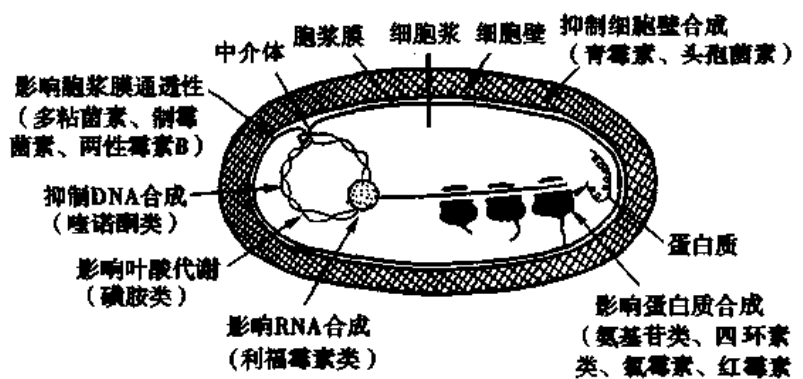


图 37-2 细菌结构与抗菌药作用部位示意图

相连的 N-乙酰胞壁酸重复交叉联结而成。其生物合成始于胞浆内经胞浆膜而终于胞浆膜外,多种抗菌药物影响细菌细胞壁生物合成的不同环节,而起到抑菌、杀菌的作用。胞浆内粘肽前体的形成可被磷霉素与环丝氨酸所阻碍,磷霉素阻止 N-乙酰胞壁酸的合成,环丝氨酸则通过抑制 D-丙氨酸的消旋酶和合成酶而阻碍了 N-乙酰胞壁酸五肽的合成。在胞浆膜上,万古霉素阻止 N-乙酰葡萄糖胺和 N-乙酰胞壁酸五肽的聚合物与五个甘氨酸结合形成十肽聚合物,或阻止此十肽聚合物转运到胞浆膜外与受体结合。杆菌肽则通过抑制焦磷酸酶,从而阻碍了十肽聚合物的焦磷酸化化合物的脱磷酸化反应,影响胞浆膜中的磷脂循环。青霉素类和头孢菌素类抗生素则作用于胞浆膜上的靶点青霉素结合蛋白(PBPs),表现为抑制转肽酶的转肽作用,阻止了 N-乙酰葡萄糖胺和 N-乙酰胞壁酸十肽聚合物的交叉联结,阻碍粘肽的最终合成,导致细菌细胞壁的缺损,而受菌体的高渗透压影响,水分由外界不断渗入,致使细胞膨胀、变形,在自溶酶的影响下,细胞破裂溶解而死亡。

二、影响胞浆膜的通透性

细菌胞浆膜是由类脂质和蛋白质分子构成的一种半透膜,具有渗透屏障和运输物

质的功能。影响胞浆膜功能的抗菌药物主要是作用于革兰阴性菌的多肽类(多粘菌素 B、E)和抗真菌的多烯类(制霉菌素、两性霉素 B)抗生素,多肽类抗生素具有表面活性作用,能选择性地与革兰阴性菌胞浆膜中的磷脂结合;而多烯类抗生素则与真菌胞浆膜上的固醇类物质结合。从而使胞浆膜的通透性增加,菌体内的重要成分如蛋白质、氨基酸、核苷酸、磷脂等外漏,导致细菌死亡。

三、影响胞浆内生命物质的合成

细菌胞浆内是遗传物质 DNA、RNA 及蛋白质合成的场所,因此,凡能阻碍胞浆内核酸代谢和蛋白质合成的药物,均可抑制细菌的生长繁殖或杀灭细菌。

(一)抑制细菌核酸的合成

1. 影响叶酸代谢 磺胺类与甲氧苄啶可分别抑制二氢叶酸合成酶与二氢叶酸还原酶,妨碍叶酸的代谢,因叶酸是合成核酸的前体物质,由于叶酸缺乏而导致核酸合成受阻,细菌生长繁殖受到抑制。

2. 抑制核酸的合成 喹诺酮类抑制 DNA 回旋酶,使 DNA 复制受阻,导致 DNA 降解及细菌死亡。而利福霉素类抗生素(如利福平)能特异性地与依赖 DNA 的 RNA 多聚酶即转录酶形成稳定的结合物,抑制其活性,使转录过程受阻,从而阻碍了 mRNA 的形成。

(二)抑制细菌蛋白质的合成 细菌的核蛋白体为 70s,与哺乳动物的 80s 核蛋白体的生理、生化功能不同,抗菌药物对细菌的核蛋白体具有高度的选择性作用,从而抑制细菌的蛋白质合成,但不影响哺乳动物的核蛋白体的功能和蛋白质的合成。

1. 影响蛋白质合成的全过程,如链霉素、庆大霉素等氨基苷类抗生素,它们能阻止核蛋白体 30s 亚基和 70s 亚基始动复合物的形成及阻止蛋白质合成的终止因子进入 30s 亚基 A 位,从而抑制蛋白质的合成,起到杀菌的作用。

2. 与核蛋白体 30s 亚基结合,阻止氨基酰 tRNA 进入 30s 亚基 A 位,从而抑制蛋白质的合成,如四环素类抗生素。

3. 与核蛋白体 50s 亚基结合,使肽链的形成和延伸受阻,蛋白质合成受抑制,如大环内酯类抗生素(红霉素等)、氯霉素和林可霉素。

第三节 细菌对抗菌药物的耐药性

细菌对抗菌药物的耐药性,少数是天然耐药,如某些绿脓杆菌对多种抗菌药物不敏感,而多数是指细菌与药物反复接触后,细菌对药物的敏感性下降甚至消失,造成抗菌药物对耐药菌感染的疗效降低或无效,耐药性的产生大致有下列几种方式。

一、细菌产生灭活抗菌药物的酶

灭活酶可分为水解酶和合成酶两类。水解酶如 β -内酰胺酶,能使青霉素类和头孢菌素类抗生素的 β -内酰胺环水解裂开而灭活;此酶是由染色体或质粒介导,其产生可为体质性(组构酶)或经诱导性(诱导酶);如葡萄球菌对 β -内酰胺类抗生素的耐药,肠道细菌对氨苄西林的耐药;但 β -内酰胺酶有青霉素型和头孢菌素型,青霉素型主要水解青霉

素类抗生素,对头孢菌素类抗生素作用很微弱,故产生此酶的葡萄球菌对青霉素类抗生素耐药而对头孢菌素类抗生素仍敏感;头孢菌素型主要水解头孢菌素类抗生素,但对青霉素类抗生素亦能水解,故能产生此酶的葡萄球菌对青霉素类抗生素与头孢菌素类抗生素有交叉耐药性。

合成酶又称钝化酶,多数对氨基苷类抗生素耐药的革兰阴性杆菌能产生经质粒介导的此种酶,如庆大霉素乙酰基转移酶将乙酰基转移到庆大霉素的-NH₂基上,而链霉素磷酸转移酶及链霉素腺苷转移酶分别将ATP的磷酸基和AMP转移到链霉素的-OH基上,此类酶位于胞浆膜外间隙,氨基苷类抗生素被这类酶钝化后不易与细菌体内的核蛋白体结合,丧失其蛋白质合成的抑制作用,从而引起耐药性。

二、细菌体内抗菌药原始靶位结构改变

链霉素耐药菌株的核蛋白体30s亚基上链霉素作用靶位P₁₀蛋白质发生了构象变化,使链霉素不能与之结合而产生耐药;利福霉素类抗生素的耐药性是其作用靶位的细菌RNA多聚酶的β亚基结构发生改变,而与其结合能力降低造成耐药;由质粒介导的对林可霉素和红霉素的耐药,系细菌核蛋白体23s亚基的腺嘌呤甲基化,使药物不能与细菌结合的缘故;某些肺炎球菌、淋球菌对青霉素G的耐药以及金葡菌对甲氧西林的耐药,是因经突变引起青霉素结合蛋白改变,使药物不易与之结合,这种耐药株往往亦对其他青霉素类(苯唑西林或邻氯西林)和头孢菌素类抗生素也都耐药。

三、细菌胞浆膜通透性发生改变

细菌可通过多种方式阻止抗菌药物透过胞浆膜进入菌体内,如革兰阴性杆菌的细胞外膜,青霉素G不能透过,而具天然屏障作用;绿脓杆菌和其他革兰阴性杆菌细胞壁水孔或外膜非特异性通道功能改变而造成对某些广谱青霉素类抗生素、头孢菌素类抗生素包括某些第三代头孢菌素的耐药;对四环素的耐药菌株主要是由所带耐药质粒诱导产生的三种新的蛋白质阻塞了细胞壁的水孔,使药物无法通过;对氨基苷类抗生素耐药的革兰阴性杆菌除产生钝化酶外,也可因细胞壁水孔改变,药物不易渗透至菌体内而耐药。

四、细菌代谢途径的改变

细菌对磺胺类药物的耐药,是由于对药物具有拮抗作用的底物——对氨基苯甲酸(PABA)的产生增多所致;亦可能通过改变对代谢物的需要等途径。

第四节 抗菌药物的合理应用

抗菌药物的发现和应用,无疑是增加了医护人员与感染性疾病作斗争的武器,给患者带来了希望,使过去许多致死性感染性疾病得到控制,但随着抗菌药物的广泛应用,尤其是发生滥用,亦给感染性疾病的治疗带来许多新的问题,如过敏反应、毒性反应、二重感染、耐药性等,因此,抗菌药物的合理应用,应予十分重视。

一、严格根据适应证选药

各种抗菌药物有不同的抗菌谱与适应证,临床诊断、细菌学诊断和体外药敏试验是选药的重要依据,并结合感染的部位,患者的全身状况及肝、肾功能状态,拟选药物的药代动力学特点,细菌对拟选药物产生耐药性的可能性,拟选药物可能发生的不良反应及患者对药价的承受能力等多方面的因素,作出较为全面的综合的选药决定。

二、防止抗菌药不合理应用

1. 抗菌药物一般对各种病毒、支原体或衣原体的感染通常是无效的,感冒、上呼吸道感染多数是病毒性的感染,除确诊为细菌性或继发性细菌感染外,很少有抗菌药物使用的指征。

2. 除病情严重或疑为细菌感染者外,发病原因不明患者不宜使用抗菌药物,否则易掩盖典型的临床症状和难于检出病原体而延误正确的诊断和治疗。

3. 除供局部应用的杆菌肽、磺胺米隆、磺胺嘧啶银等外,应尽量避免抗菌药的局部使用,因易发生过敏反应及产生耐药菌株。

4. 抗菌药物应用剂量应适当,疗程时间应足够,剂量过小,既达不到治疗作用,又易产生耐药性;剂量过大,不仅是无必要的浪费,有些反而会产生严重的不良反应;疗程过短易复发或转为慢性,如氟霉素不足疗程的伤寒治疗常会复发。

三、抗菌药物的预防性应用

预防应用抗菌药应严格掌握适应证,仅限于经临床实践证明确实有效的少数情况。

1. 青霉素或氨苄西林可用于风湿性心脏病、先天性心脏病、动脉硬化性心脏病患者需进行口腔、尿路、心脏手术(人工瓣膜置换术)之前。

2. 苄星青霉素或普鲁卡因青霉素常用于风湿性心脏病患儿及链球菌所致咽峡炎或风湿热的儿童及成人,以防风湿热发作。

3. 复杂的外伤、战伤、闭塞性脉管炎患者需进行截肢术等时,可用青霉素防止气性坏疽的发生。

4. 应用甲硝唑加庆大霉素或卡那霉素于结肠手术前,预防术后多种需氧与厌氧菌感染。

5. 接触过流行性脑膜炎、结核病、白喉患者而又无免疫力者,可采用相应药物预防接触性感染。

四、肝、肾功能障碍患者抗菌药物的合理应用

1. 肾功能不良患者,应用主要经肾排泄的抗菌药时宜减量或延长给药间隔时间,以后视肾功能减退的轻、中、重程度分别给予常量的 $2/3 \sim 1/2$ 、 $1/2 \sim 1/5$ 和 $1/5 \sim 1/10$ 或为血浆半衰期的反比和与给药间隔时间的正比,以防药物过量造成蓄积中毒,不过,主要经肾排泄而对肾脏有损害的两性霉素 B、万古霉素、氨基苷类抗生素等最好避免应用。

2. 有慢性肝病或肝功能减退的患者宜避免应用或慎用主要在肝内代谢、具有肝肠

循环及对肝脏有损害的一些抗菌药物,如氯霉素因具肝损害而血药浓度升高,半衰期延长,增加对造血系统的毒性;又因早产、新生儿的肝解毒功能较低,故应禁用氯霉素;慢性肝炎、肝硬化患者禁用林可霉素;红霉素、利福平、四环素类抗生素,因对肝功不良患者易引起不良反应,也应慎用。

五、抗菌药物的联合应用

联合用药的目的是发挥药物间的协同作用而提高疗效,降低毒性反应和延迟、减少耐药性的发生。但抗菌药物的联合应用,在体外或动物实验中可出现作用的无关、相加、增强和拮抗四种现象;无关作用系联合用药的作用未超过其中作用较强者的作用;相加作用是总的作用为各药作用之和;增强作用系联合用药的作用超过各药作用之和;拮抗作用为联合用药的作用因相互发生抵消而减弱。且抗菌药物目前依据其作用性质可分为:一类为细菌繁殖期杀菌药如青霉素类、头孢菌素类抗生素等;二类为细菌静止期杀菌药如氨基苷类抗生素、多粘菌素类抗生素,它们对繁殖期和静止期细菌均有杀灭作用;三类为快效抑菌药如四环素类抗生素、氯霉素类抗生素和大环内酯类抗生素等;四类为慢效抑菌药如磺胺类药物等。一类与二类合用常可获得增强作用,如青霉素与链霉素或庆大霉素合用治疗肠球菌心内膜炎,由于青霉素造成细菌细胞壁的缺损而利于链霉素、庆大霉素等氨基苷类抗生素进入细菌细胞内作用于靶位所致。三类因可快速抑制细菌细胞内的蛋白质合成,使细菌处于静止状态,致使作用于细菌繁殖期的一类杀菌药作用减弱,而出现拮抗作用,如青霉素类抗生素与氯霉素或四环素类抗生素的合用。但四类慢效抑菌药可与一类杀菌药合用,不会影响一类杀菌药的抗菌作用,可能有时还能产生相加作用,如青霉素与磺胺嘧啶合用治疗流行性脑膜炎时可提高疗效。三类与二类合用可获得相加或增强作用。三类与四类合用则产生相加作用。

应该说明的是上述联合用药的可能结果,多来自体外与动物试验在特定条件下的观察,与临床实际不尽相同,因为联合用药所产生的作用,还将因不同菌种和菌株而异,应用抗菌药的剂量甚至给药的先后顺序均会影响联合用药的作用,为此,必须明确,临床多数细菌性感染疾病仅用一种抗菌药物就可控制,联合用药仅适用于少数情况,即使需联合用药,一般二药联合即可,无必要三药、四药联合,并应十分注意联合用药较之单一用药须有更明确的指征,如:①未明病原菌的细菌性严重感染,为扩大抗菌范围,可先联合用药,细菌学诊断一经明确即调整用药。②单一抗菌药物不能控制的严重混合感染,如腹腔脏器穿孔所致的腹膜感染和创伤感染等。③单一抗菌药物不能有效控制的心内膜炎或败血症。④较长期用药细菌有可能产生耐药者,如结核病、慢性骨髓炎等的治疗。⑤两性霉素 B 和氟胞嘧啶联用治疗深部真菌感染时,可使前者用量减少,从而减少毒性反应。⑥为能更好地控制中枢神经系统或骨组织等的感染,可合用易渗入这些组织的抗菌药,如以大剂量氨苄西林、青霉素等治疗细菌性脑膜炎时,可合用易透入脑脊液的磺胺嘧啶、氯霉素等;应用青霉素类抗生素、头孢菌素类抗生素治疗金黄色葡萄球菌所致的慢性骨髓炎时,可加用较易透入骨组织的克林霉素、喹诺酮类抗菌药等。

(包定元)

第三十八章 β -内酰胺类抗生素

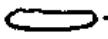
β -内酰胺类抗生素(β -lactams)是指其化学结构中具有一个 β -内酰胺环的一类抗生素,临床最为常用的有青霉素类抗生素与头孢菌素类抗生素,但近年来新开发的 β -内酰胺酶抑制剂及非典型的 β -内酰胺类抗生素如头霉素、硫霉素及单环 β -内酰胺类抗生素,由于它们除对革兰阳性、阴性菌有作用外,还对部分厌氧菌亦有抗菌作用,并具抗菌活性强、毒性低、适应证广及临床疗效好的优点,故已日益受到重视。

第一节 抗菌机制、作用类型及耐药性



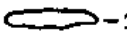



一、抗菌作用机制

各种 β -内酰胺类抗生素都能抑制细菌细胞壁粘肽合成酶的活性,从而阻碍细胞壁粘肽的合成,使细菌胞壁缺损,菌体膨胀裂解。此外,若具有触发细菌自溶酶活性的作用,则可杀灭细菌。由于哺乳动物无细胞壁,不受 β -内酰胺类抗生素的影响,故对机体的毒性小。近十多年来研究证实,细菌细胞壁粘肽合成酶即是位于细菌胞浆膜上的特殊蛋白,称青霉素结合蛋白(penicillin binding proteins, PBP_s),此是 β -内酰胺类抗生素的作用靶点。各种细菌细胞膜上的PBP_s数目、分子量不同,而对 β -内酰胺类抗生素的敏感性也不同,但分类学上相近的细菌,其PBP_s类型及生理功能则是相似的。如大肠杆菌有7种PBP_s(表38-1)。PBP_{1A}、PBP_{1B}与细菌细胞延伸有关,青霉素、氨苄西林、头孢噻吩等与其有高度亲和力,可使细菌生长繁殖和延伸受到抑制,并溶解死亡。PBP₂似乎是与维持细菌细胞外形有关,美西林、棒酸与亚胺硫霉素能选择性地与其结合,使繁殖中的细菌从杆状形成圆形,最后停止分裂,并肿胀而至溶菌。PBP₃功能与PBP_{1A}相同,但量少,与中隔形成、细菌分裂有关,多数青霉素类或头孢菌素类抗生素主要与PBP₁和(或)PBP₃结合,使细菌形成丝状体和球形体,使细菌发生变形萎缩,逐渐溶解死亡。PBP_{1,2,3}是细菌存活、生长繁殖所必需,而PBP_{4,5,6}与D·D·丙氨酸羧肽酶的活性

表 38-1 大肠杆菌 PBP_s 的酶功能及与其结合的抗生素的作用

PBP _s	分子量	酶的功能	结合抗生素与作用
 -1A	ca 90 000	两种功能的糖肽合成酶,即粘肽转聚糖酶及转肽酶(体外试验占交联40%)对 β -内酰胺类敏感,IA与细菌的延长阶段有关	青霉素G,氨苄西林和大多数头孢菌素,使细菌溶解,死亡

续表

PBP _s	分子量	酶的功能	结合抗生素与作用
 -1B $\begin{matrix} \alpha \\ \beta \\ \gamma \end{matrix}$	ca 90 000	三种蛋白质各具有二种合成酶的作用,即粘肽转聚糖酶及转肽酶(体外试验占交联 25%),I B 与细菌的延长阶段有关	同上
 -2	66 000	有美西林(氮草脲青霉素)敏感的转肽酶,形成杆状细胞	美西林,棒酸,硫霉素,使细菌呈圆形而不溶解
 -3	60 000	同 I A,但量少与中隔形成有关	头孢氨苄,第三代头孢菌素,及哌拉西林,使细菌呈丝状
 -4	49 000	D·D·丙氨酸羧肽酶(I B),可分解 DAMP(二氨基庚酸)的粘肽侧链,缺乏此酶的变异株生长正常	不甚重要,抗生素结合后对细菌无明显影响
 -5	42 000	D·D·丙氨酸羧肽酶(I A)主要活性,缺乏此蛋白仍能生长	同上
 -6	40 000	D·D·丙氨酸羧肽酶(I A)次要活性,缺乏此蛋白不会致死	同上

有关,对细菌生长繁殖无重要性,即使 β -内酰胺类抗生素与其结合,对细菌亦无明显的影响。

二、抗菌作用的类型

由于 β -内酰胺类抗生素必需进入菌体与细菌细胞膜上的 PBP_s 结合,才能阻止细菌粘肽的合成而发挥抗菌作用,但各种 β -内酰胺类抗生素的脂溶性不同,故它们透过革兰阳性菌的细胞壁或革兰阴性菌的脂蛋白外膜(第一道穿透屏障)的难易程度亦不相同;同时它们对 β -内酰胺酶(第二道酶水解屏障)的稳定性和与靶点 PBP_s 结合的亲和力大小也不同;因此,可将 β -内酰胺类抗生素抗革兰阳性、阴性菌的作用大致分为 6 种类型(图 38-1)。

I类:青霉素 G 及口服青霉素 V 容易透过革兰阳性菌粘肽层,但它们不能透过革兰阴性菌的脂蛋白外膜,而属仅对革兰阳性菌有效的窄谱抗生素。

II类:氨苄西林、羧苄西林、阿洛西林、美洛西林、亚胺培南及若干头孢菌素,能适度透过革兰阳性菌粘肽层,对革兰阴性菌的脂蛋白外膜穿透性则很好,因而是广谱抗生素。

III类:如青霉素类抗生素,容易被革兰阳性菌胞外的 β -内酰胺酶(青霉素酶)破坏灭活,而出现对产酶菌明显不敏感的耐药性。

IV类:异噁唑青霉素类抗生素、一代与二代头孢菌素、亚胺培南等,对青霉素酶稳定,故对革兰阳性产酶菌敏感,但对因细菌染色体突变致胞膜上 PBP_s 结构改变,与抗生素结合的亲和力下降或消失而失去作用。

V类:脲基青霉素(阿洛西林、美洛西林等)、羧苄西林及一代与二代头孢菌素,当革兰阴性菌膜外间隙的 β -内酰胺酶少量存在时具抗菌作用,大量存在时则被破坏失效。

VI类:如三代头孢菌素、氨基糖苷类、亚胺培南等,对 β -内酰胺酶十分稳定,即使大量酶存在时仍然有效,但因细菌染色体突变致胞膜上 PBP_s 结构改变则无效,合用氨基苷类抗生素亦无效。

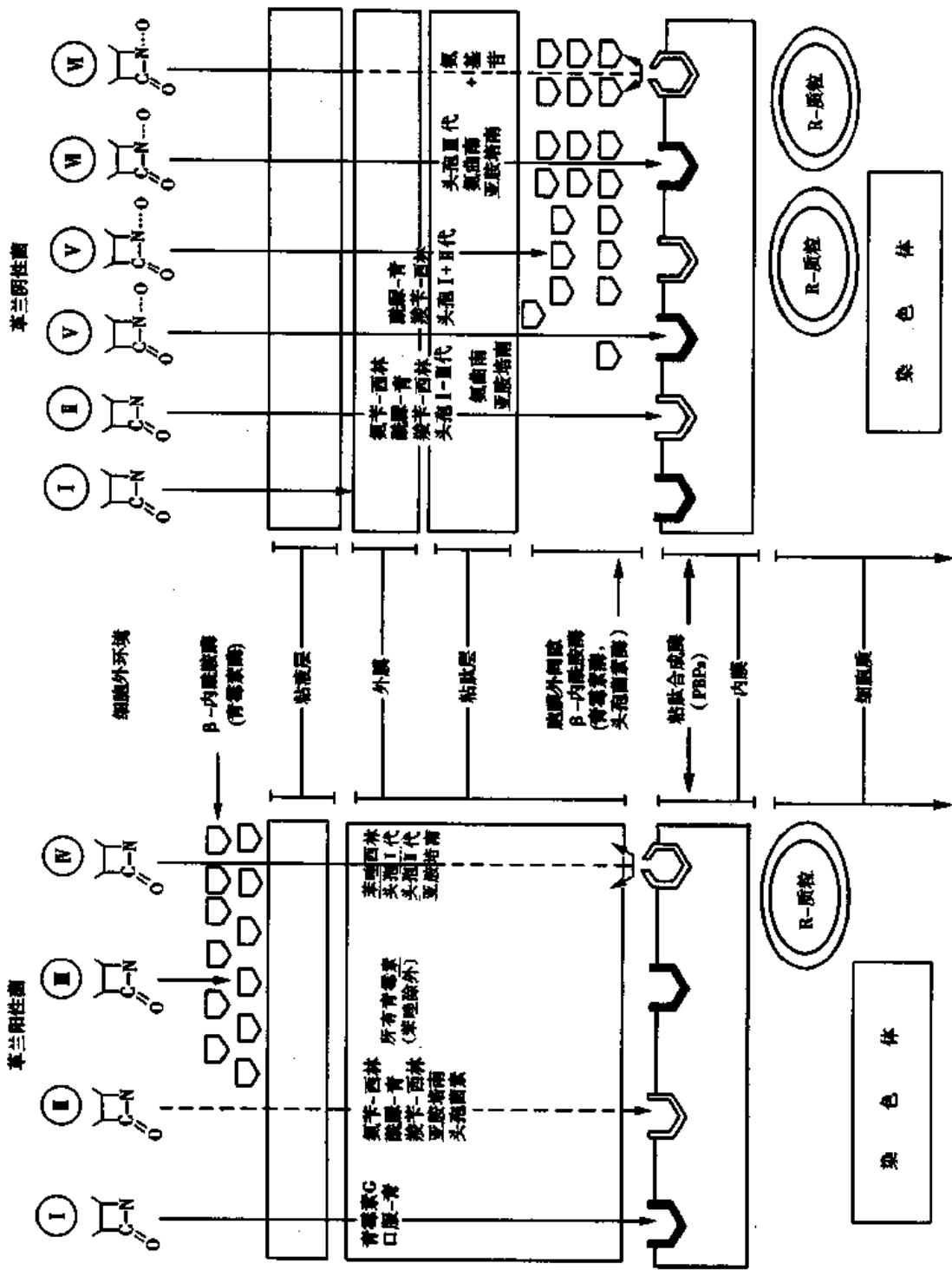


图 38-1 革兰阳性与阴性菌的结构及 β -内酰胺类的穿透情况及其对 β -内酰胺酶与胞壁合成酶(PBPs)的关系示意图

三、细菌的耐药性

细菌对 β -内酰胺类抗生素产生的耐药性的机制可概括为下列几种:

(一)产生水解酶 细菌能产生 β -内酰胺酶(青霉素酶、头孢菌素酶等)使 β -内酰胺类抗生素水解, β -内酰胺环裂开而失去活性出现耐药。

(二)酶与药物牢固结合 广谱青霉素和第二代、三代头孢菌素对革兰阴性菌产生的 β -内酰胺酶是稳定的,不被水解而裂环,而耐药性的产生恰是 β -内酰胺酶与此类抗生素迅速且又牢固的结合使其滞留于细胞膜外间隙中而不能到达靶点(PBPs)发生抗菌作用,此种 β -内酰胺酶的非水解机制的耐药性又称“牵制机制”(trapping mechanism)。

(三)PBPs的改变 耐甲氧西林金葡球菌(methicillin resistant staphylococcus aureus, MRSA)具多重耐药性就是由于 PBPs 改变的关系,原 PBP_2 与 PBP_3 之间产生一种新的 PBP_{2a} 而使其具高度耐药性,而且此菌还能使 PBPs 的合成量增多或与甲氧西林结合的亲和力降低而出现低、中度的耐药性。

(四)胞壁和外膜通透性改变 已知革兰阴性菌的脂蛋白外膜是限制 β -内酰胺类抗生素进入菌体的屏障,近年研究证实药物是通过外膜的非特异性与特异性两种通道进入菌体,通道是由外膜孔道蛋白(outermembrane, OMP)所组成。如大肠杆菌 K_{12} 外膜是有 OmpF 与 OmpC 两个孔道蛋白组成的亲水性非特异孔道蛋白,许多 β -内酰胺类抗生素大多经直径仅 1nm 的 OmpF 通道进入菌体,而仅含微量 OmpF 与 OmpC 的大肠杆菌突变株,头孢噻吩、头孢唑啉的透入显著减少而出现耐药;缺少 OmpF 与 OmpC 的鼠伤寒杆菌突变株,因头孢菌素的透入减少而耐药;绿脓杆菌外膜因缺少这种经典的非特异性孔道蛋白而固有地对 β -内酰胺类抗生素耐药;而绿脓杆菌外膜特异性孔道蛋白 OmpD 的缺失的突变株可对亚胺培南耐药。

(五)自溶酶缺少 青霉素类抗生素对某些金葡菌具有正常的抑菌作用,但杀菌作用差,称细菌对青霉素类抗生素有耐受性,这是由于细菌缺少自溶酶(autolysins)的关系,细菌对青霉素类抗生素耐受时,对头孢菌素类抗生素亦耐受。

第二节 青霉素类抗生素

本类抗生素的基本结构是由母核 6-氨基青霉烷酸(6-aminopenicillanic acid, 6-APA)

和侧链($R-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-$)组成(图 38-2),母核中的 β -内酰胺环对抗菌活性起重要作用,但不同的侧链将影响其抗菌谱及某些药理特性,如几百种侧链的人工半合成青霉素,就具有耐酸、耐酶及广谱等特点,为青霉素类抗生素开辟了更广阔的临床应用前景。

一、天然青霉素

青霉素(penicillin)是由青霉菌培养液中提取获得,但青霉菌培养液中至少含有 5 种青霉素,其中以青霉素 G 的性质较稳定,作用较强,产量亦高,毒性低,价格低廉,故目前仍是治疗敏感菌所致的各种感染的首选治疗药。

青霉素 G

青霉素 G (penicillin G) 的药典法定名为青霉素 (benzylpenicillin, 苄青霉素) 是侧链中的 R_1 为苄基 (c1ccc(cc1)CH2-) 取代, 常用其钠盐或钾盐, 其晶粉在室温中稳定, 易溶于水, 但水溶液不稳定, 在室温中放置可逐渐分解失效, 且可生成具抗原性的降解产物, 故临床应用时需临时新鲜配制成水溶液。

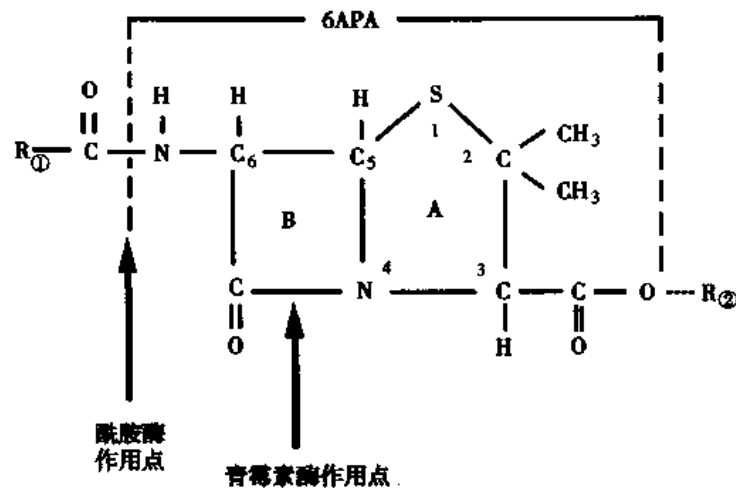


图 38-2 青霉素的基本结构

【抗菌作用】 青霉素

G 对大多数革兰阳性球菌如溶血性链球菌、肺炎球菌、草绿色链球菌等作用强, 但对肠球菌的作用较差, 不产生 β -内酰胺酶的金葡菌及多数表葡球菌对青霉素 G 亦敏感。革兰阳性杆菌如白喉杆菌、炭疽杆菌及革兰阳性厌氧杆菌如产气荚膜杆菌、破伤风杆菌、难辨梭菌、丙酸杆菌、真杆菌、乳酸杆菌等均对青霉素 G 敏感。革兰阴性菌中脑膜炎球菌和淋球菌对青霉素 G 亦敏感, 前者罕见耐药, 但对后者敏感的已日益减少。百日咳杆菌对青霉素 G 敏感。能致病的梅毒、钩端螺旋体对青霉素 G 高度敏感。

【体内过程】 青霉素 G 不耐酸, 口服后吸收量少且不规则。肌肉注射吸收快且完全, 注射后 0.5 ~ 1.0 小时达血药高峰浓度, 半衰期约为 0.5 ~ 1.0 小时, 有效血药浓度一般可维持 4.0 ~ 6.0 小时。青霉素 G 的血清蛋白结合率为 46% ~ 67%。吸收后主要分布于细胞外液, 并能广泛分布于各种关节腔、浆膜腔、间质液、淋巴液、胎盘、肝、肾、肺、横纹肌、中耳液等。因青霉素 G 的脂溶性低而进入细胞内少; 房水和脑脊液中的含量也较低, 但炎症时, 青霉素 G 透入脑脊液和房水的量可提高并达有效浓度。青霉素 G 几乎全部以原形迅速经尿排泄, 约 90% 经肾小管分泌, 10% 经肾小球滤过。

为延长青霉素 G 的作用时间, 可采用溶解度小的普鲁卡因青霉素 (procaine benzyl penicillin) 或苄星青霉素 (benzathine benzyl penicillin; 长效西林, bicillin), 前者油制剂一次肌肉注射 30 万 U, 有效血药浓度可维持 24 小时, 后者一次肌肉注射水混悬剂 120 万 U, 则可维持 15 天, 但这两种制剂的血药浓度很低, 仅用于轻症病人或用于预防感染。青霉素 G 也可与丙磺舒合用, 丙磺舒虽无抗菌作用, 但能与青霉素 G 竞争肾小管分泌排泄, 从而提高青霉素 G 的血药浓度, 延长其作用时间。

【临床应用】 主要用作敏感的革兰阳性球菌、阴性球菌、螺旋体感染的首选治疗药, 如溶血性链球菌引起的咽炎、扁桃体炎、猩红热、蜂窝组织炎、败血症等; 草绿色链球菌引起的心内膜炎; 肺炎球菌所致的大叶肺炎、中耳炎等; 脑膜炎球菌引起的流行性脑脊髓膜炎; 还可作为放线菌病、钩端螺旋体病、梅毒、回归热等及预防感染性心内膜炎发

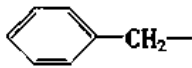
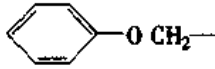
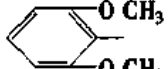
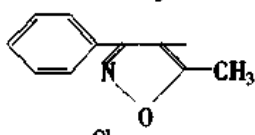
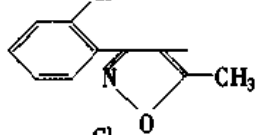
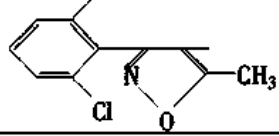
生的首选药。亦可与抗毒素合用治疗破伤风、白喉病人。

【不良反应】青霉素 G 的毒性很低,除钾、钠盐大量静注易引起高血钾、高血钠症和钾盐肌注疼痛外,最常见的不良反应为过敏反应,有过敏性休克、药疹、血清病型反应、溶血性贫血及粒细胞减少等,这是其降解产物青霉噻唑蛋白、青霉烯酸、青霉素 G 或 6-APA 高分子聚合物所致;为防止各种过敏反应,应详细询问病史、用药史、药物过敏史及家属过敏史,并进行青霉素 G 皮肤过敏试验;应用青霉素 G 及皮试时应做好急救准备,如肾上腺素注射液、氢化可的松等药物及注射器材,便于一旦发生过敏性休克,能及时抢救治疗。另外青霉素 G 在治疗梅毒或钩端螺旋体病时,可有症状加剧现象,称赫氏反应(Herxheimer reaction)或治疗矛盾,一般发生于开始治疗后的 6~8 小时,于 12~24 小时消失,表现为全身不适、寒战、发热、咽痛、胸痛、心跳加快等,同时可有病变加重现象,可危及生命,这可能是螺旋体抗原与相应抗体形成免疫复合物或螺旋体释放内毒素致热源的关系。其次青霉素 G 肌注局部可发生周围神经炎;鞘内注射和全身大剂量应用可引起青霉素脑部疼痛。

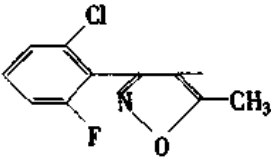
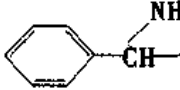
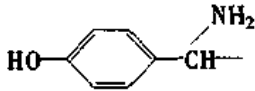
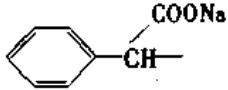
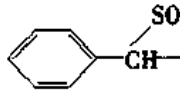
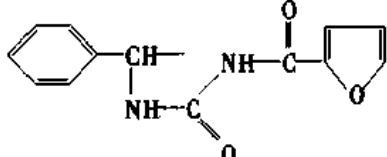
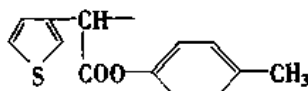
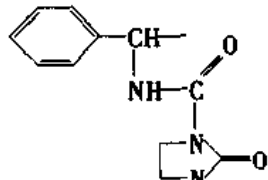
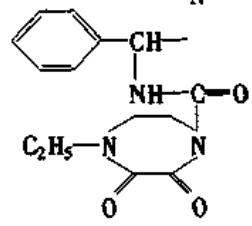
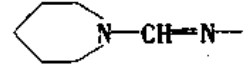
二、半合成青霉素

青霉素 G 虽具有杀菌力强、毒性低等优点,但其抗菌谱窄,不耐酸不能口服,金葡萄球菌易产生耐药性及引起过敏反应等缺点,1959 年开始用酰胺酶水解羧基侧链,再用化学合成方法接上各种基团,从而得到多种半合成青霉素,根据其不同特点,可分为耐酸、耐酶、广谱、抗绿脓杆菌、抗革兰阴性菌等不同品种(表 38-2)。

表 38-2 青霉素类化学结构与重要的药理特性

侧链(R _D)	药名	耐酸	耐酶	广谱	抗绿脓杆菌	蛋白结合率(%)	尿排出量(%)	t _{1/2} (小时)	
								正常	无尿
	青霉素 G	-	-	-	-	46~67	60~80	0.5	6~12
	青霉素 V	+	-	-	-	80	20~40	1~2	6~10
	甲氧西林	-	+	-	-	40	50~70	0.5	4~6
	苯唑西林	+	+	-	-	90	40~55	0.4~0.7	1~2
	氯唑西林	+	+	-	-	95	55~62	0.6	0.8~3
	双氯西林	+	+	-	-	96	60	0.8	1~2

续表

侧链(R _D)	药名	耐酸	耐酶	广谱	抗绿脓杆菌	蛋白结合率(%)	尿排出量(%)	t _{1/2} (小时)	
								正常	无尿
	氟氯西林	+	+	-	-	95	55	0.4~0.75	
	氨苄西林	+	-	+	-	20	60~80	1~1.3	8~12
	阿莫西林	+	-	+	-	20	45~68	1~1.3	5~7
	羧苄西林	-	-	+	+	50	76~90	1.0	12~16
	磺苄西林	-	-	+	+		60~80		
	替卡西林	-	-	+	+	90	25	1.2	
	替卡西林	-	-	+	+	45	92	1.3	
	阿洛西林	-	-	+	+	16~42	8~22	1.3	
	哌拉西林	-	-	+	+	16	50~70	1.3	3.3
	美西林		+	+	-	27	70		

(一)耐酸青霉素类 此类为苯氧青霉素类,包括青霉素 V(phenoxymethypenicillin, 苯氧甲青霉素, penicillin V)和非奈西林(phenethicillin, 苯氧乙青霉素)。它们耐酸,口服

吸收好,但不耐酶,抗菌谱与青霉素 G 相同,抗菌活性较青霉素 G 弱,故不宜用于严重感染。

(二)耐酶青霉素类 本类常用的有苯唑西林(oxacillin)、氯唑西林(cloxacillin)、双氯西林(dicloxacillin)与氟氯西林(flucloxacillin)等异噁唑青霉素。它们对革兰阳性细菌的作用不及青霉素 G,对革兰阴性肠道杆菌或肠道球菌亦无明显作用,而主要用于耐青霉素 G 的金葡萄球菌感染的治疗,以双氯西林作用最强,其次为氟氯西林、氯唑西林和苯唑西林。因它们耐酸、耐酶,可口服,胃肠道吸收较好,由于食物可影响其吸收,故宜空腹服,口服常用量后 1.0~1.5 小时可达血药高峰浓度,有效血药浓度可维持 2~3 小时。吸收以双氯西林最好,氯唑西林次之,苯唑西林最差。与血浆蛋白的结合率均在 95% 以上。主要以原形从尿排泄,速度较青霉素 G 慢。不良反应仅有胃肠道反应,如嗝气、恶心、腹胀、腹痛、口干等,个别可发生皮疹或荨麻疹。除用于耐药金葡萄球菌感染外,亦可用于需长期用药的慢性感染。

(三)广谱青霉素类 本类青霉素对革兰阳性和阴性细菌均有杀菌作用,且耐酸可口服,但因不耐酶而对耐药金葡萄球菌感染无效。

1. 氨苄西林(ampicillin) 可口服亦可肌内注射,肌注后的血药浓度和尿药浓度均较口服高一倍,与血清蛋白结合率较低(约 24%);除分布于肝、肾外,其他组织的浓度均低于血药浓度;经肾排泄快,半衰期约 1.3~1.5 小时,丙磺舒可延缓其排泄;对革兰阳性菌的作用略逊于青霉素 G,对革兰阴性菌,如伤寒杆菌、大肠杆菌、变形杆菌感染均有效,临床主要用于伤寒、副伤寒的治疗,也可用于尿路和呼吸道感染的治疗。有轻微的胃肠反应,与青霉素 G 有交叉过敏反应,另外皮疹发生率也高。

2. 阿莫西林(amoxycillin,羟氨苄西林) 因其耐酸力强故口服吸收较好,其抗菌谱和抗菌活性与氨苄西林相似,但对肺炎双球菌与变形杆菌的杀菌作用较氨苄西林强,由于它的血药浓度较高和易进入支气管的分泌液中,故对慢性支气管炎的疗效优于氨苄西林。

3. 匹氨西林(pivampicillin) 为氨苄西林的双酯,口服吸收较氨苄西林好,口服 250mg 其血、尿浓度较相当剂量的氨苄西林分别高 3 倍与 2 倍,且吸收后可迅速水解为氨苄西林发挥抗菌作用。

(四)抗绿脓杆菌广谱青霉素类

1. 羧苄西林(carbenicillin) 因不耐酸不能口服,肌注 1.0g,1.0 小时后达血药高峰;与血浆蛋白的结合率约为 50%;分布与青霉素 G 相近,80% 经肾排泄。其抗菌谱与氨苄西林相似;但对绿脓杆菌及变形杆菌作用较强,对肾脏的毒性也较小,故适用于烧伤病人绿脓杆菌感染的治疗,另外亦可用于大肠杆菌、变形杆菌引起的各种感染,但因单用易产生耐药性而常与庆大霉素合用,但不能混合静注,以防相互作用导致药效降低。

2. 磺苄西林(sulbenicillin) 其抗菌谱与羧苄西林相似,抗菌活性较强。对绿脓杆菌有一定的抑制作用,但需浓度高。口服无效,胆汁中药物浓度为血药浓度的 3 倍,尿中浓度尤其高,主要用于治疗泌尿道及呼吸道感染。副作用多为胃肠道反应,偶有皮疹、发热等。

3. 替卡西林(ticarcillin) 抗菌谱与羧苄西林相似,但抗绿脓杆菌活性较其强 2~4

倍。对革兰阳性球菌的作用不及青霉素 G。口服不吸收,肌内注射后 0.5~1.0 小时达血药浓度高峰,能广泛分布,胆汁中药物浓度高。大部分经肾排泄,主要用于绿脓杆菌所致的各种感染。

4. 呋苄西林(furbenicillin) 抗绿脓杆菌的作用较羧苄西林强 6~10 倍;另对金葡菌、链球菌、痢疾杆菌亦有强的抗菌作用。副作用与羧苄西林基本相似。

5. 阿洛西林(azlocillin) 抗菌谱与羧苄西林相似,抗菌活性强于羧苄西林。对绿脓杆菌、多数肠杆菌科细菌及肠球菌均有强的抗菌作用,对耐羧苄西林和庆大霉素的绿脓杆菌也有较好的作用。主要用于治疗绿脓杆菌、大肠杆菌及其他肠杆菌科细菌所致的感染。

6. 哌拉西林(piperacillin) 抗菌谱与羧苄西林相似而抗菌作用较强,并对各种厌氧菌也有一定的抗菌作用。对绿脓杆菌和某些脆弱拟杆菌科细菌与氨基苄类抗生素合用具协同作用。除产酶金葡菌外,对其他革兰阴性球菌和炭疽杆菌等均敏感,不良反应少,又可供肌注和静注,故受临床欢迎而已广泛应用。

7. 美洛西林(mezlocillin) 抗菌谱与阿洛西林基本相似,对包括绿脓杆菌的大多数革兰阴性菌、革兰阳性菌和厌氧菌均有抗菌作用,并对多数肠杆菌科细菌作用强于阿洛西林,但对绿脓杆菌的作用较阿洛西林弱 2~4 倍。另对脑膜炎球菌、淋球菌、流感杆菌、部分脆弱拟杆菌也有较好的作用。临床上用以治疗绿脓杆菌、多数肠杆菌科细菌、嗜血杆菌、奈瑟氏菌、厌氧杆菌和球菌感染。不良反应以变态反应为多见,少数病人有胃肠反应。

(五)主要作用于革兰阴性菌的青霉素类

1. 美西林(mecillinam)和匹美西林(pivmecillinam) 匹美西林是美西林的双酯化合物,在体内迅速水解为具有活性的美西林,因对革兰阴性菌产生的 β -内酰胺酶稳定,因此主要用于革兰阴性菌感染的治疗,另对某些肠杆菌科细菌亦有较强的作用,但对革兰阳性菌的作用甚微。临床用于尿路感染,对大肠杆菌的感染疗效甚佳,对肺炎杆菌、肠杆菌所致的感染也有一定的效果。副作用除胃肠反应外,个别病人可出现皮疹、嗜酸粒细胞增多等。

2. 替莫西林(temocillin) 它对肠杆菌科和其他一些革兰阴性菌有较好的抗菌作用,如大肠杆菌、肺炎杆菌、变形杆菌等。绿脓杆菌对其耐药,淋球菌、脑膜炎球菌等革兰阴性球菌亦敏感,但革兰阳性球菌对其不敏感。主要用于敏感革兰阴性菌所致的尿路和软组织感染。不良反应以变态反应为主。

第三节 头孢菌素类抗生素

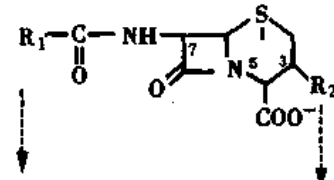
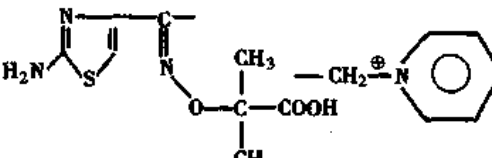
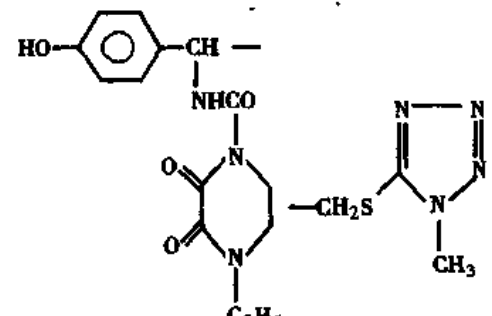
头孢菌素类抗生素是以头孢菌素母核 7-氨基头孢烷酸(7-ACA)用化学方法接上不同的侧链而成的半合成抗生素,与青霉素类抗生素化学结构相同之处是都有一个 β -内酰胺环,不同的是另一个环是六元双氢噻嗪环;母核 7 位取代基(R_1)的不同,将影响其抗菌谱和对 β -内酰胺环的稳定性;3 位上的取代基(R_2)主要影响其体内过程。它们与青霉素类抗生素在理化特性、生物活性、作用机制和临床应用方面较相类似。

【分类】 根据头孢菌素类抗生素的抗菌谱和对革兰阴性杆菌活性的不同,对β-内酰胺酶的稳定性及临床应用、对肾脏毒性的不同,可分为三代(表 38-3)。

表 38-3 常用头孢菌素类抗生素的化学结构、特点与分类

药名		作用特点					
		给药途径	血清 t _{1/2} (h)	蛋白结合率 (%)	尿排泄 (%)	酶稳定性 G+, G-	
第一代头孢菌素							
头孢噻吩 (cephalothin)		IM, IV	0.5~0.7	65	50~75	3+ -	
头孢唑啉 (cefazolin)		IM, IV	1.8~2.0	74~86	75~100	3+ -	
头孢氨苄 (cephalexin)		Oral	1.0	10~15	80~100	3+ -	
第二代头孢菌素							
头孢孟多 (cefamandole)		IM, IV	0.6~0.8	65~75	60~80	3+ +	
头孢呋辛 (cefuroxime)		IM, IV	1.0~2.0	40~50	70~95	3+ 3+	
头孢克洛 (cefaclor)		Oral	0.6~0.9	25	60~90	3+ 3+	
第三代头孢菌素							
头孢噻肟 (cefotaxime)		IM, IV	1.0	30~50	50~60	3+ 3+	
头孢曲松 (ceftriaxone)		IM, IV	7.0~8.0	83~96	60	3+ 3+	

续表

药名		作用特点				
		给药途径	血清 $t_{1/2}$ (h)	蛋白结合率 (%)	尿排泄 (%)	酶稳定性 G+, G-
头孢他定 (ceftazidime)		IM, IV	1.8	10~17	80	3+ 3+
头孢哌酮 (cefoperazone)		IM, IV	2.0	80~90	20~25	3+ 3+

第一代头孢菌素:它们主要作用于产青霉素酶金黄色葡萄菌和其他敏感的革兰阳性菌;对大肠杆菌、奇异变形杆菌、肺炎杆菌、沙门氏菌、痢疾杆菌有一定抗菌活性,其他革兰阴性菌耐药;虽对青霉素酶稳定,但仍可为许多革兰阴性菌产生的 β -内酰胺酶破坏;血清半衰期仅0.5~1.0小时,脑脊液中浓度低,并对肾有一定的毒性。

第二代头孢菌素:对革兰阳性菌作用与第一代相仿或稍逊,对多数革兰阴性菌作用明显增强,部分对厌氧菌高效,但对某些肠杆菌科细菌作用差,对绿脓杆菌无效;对革兰阴性菌产生的 β -内酰胺酶稳定,对肾的毒性较第一代有所降低。

第三代头孢菌素:对革兰阳性菌有相当的抗菌活性,但不及第一、二代,对革兰阴性菌包括肠杆菌属和绿脓杆菌及厌氧菌如脆弱拟杆菌均有较强的作用,对流感杆菌、淋球菌亦有良好的抗菌活性;血浆半衰期长,体内分布广,组织穿透力强,有一定量渗入脑脊液;对多种 β -内酰胺酶有较高的稳定性;对肾基本无毒性。

头孢菌素类抗生素为杀菌药,作用机制与青霉素类抗生素相同,其作用靶点亦是细菌细胞膜上不同的青霉素结合蛋白(PBP_s)(表38-1,图38-1)。细菌对头孢菌素类抗生素的耐药机制亦与青霉素类抗生素相同。

【体内过程】多数需注射给药,但头孢氨苄、头孢克洛耐酸可口服,胃肠道吸收好。吸收后分布良好,能透入各种组织,且易透过胎盘。在滑囊液、心包积液中均可达高浓度。头孢呋辛和第三代头孢菌素能分布于前列腺。第三代头孢菌素还可透入房水,胆汁中浓度也高,头孢哌酮最高,其次是头孢曲松。头孢呋辛和第三代头孢菌素可透过血

脑屏障,并在脑脊液中达有效浓度。多数头孢菌素血浆半衰期较短(0.5~2.0小时),只有头孢曲松的半衰期最长达8.0小时。

【临床应用】第一代头孢菌素主要用于耐青霉素G金葡菌感染,但非首选,常用头孢噻吩及头孢唑啉,用于呼吸道和尿路感染以及皮肤、软组织感染等。头孢唑啉肌注血药浓度为头孢菌素类抗生素中最高者,是第一代中最为广用的品种。口服的头孢菌素如头孢氨苄主要用于轻度的上述感染。

第二代头孢菌素用以治疗大肠杆菌、克雷伯菌、肠杆菌、吲哚阳性变形杆菌等敏感菌所致的肺炎、胆道感染、菌血症、尿路感染和其他组织器官感染。应用较多的是头孢呋辛及头孢孟多等,口服品种有头孢克洛。

第三代头孢菌素用于多种革兰阳、阴性菌所致的尿路感染及危及生命的败血症、脑膜炎、骨髓炎、肺炎等均可获满意疗效;头孢他定是目前临床用于抗绿脓杆菌最强的抗生素,头孢哌酮也可选用。对肠杆菌科细菌的作用,头孢曲松和头孢噻肟相仿,头孢哌酮稍差。新生儿脑膜炎和肠杆菌科细菌所致的成人脑膜炎须选用此代头孢菌素。

【不良反应】头孢菌素类抗生素毒性低,不良反应较少,常见者为过敏反应,偶可见过敏性休克,多为过敏性皮疹及荨麻疹、发热等;约5%~10%与青霉素类抗生素有交叉过敏现象。静脉给药可发生静脉炎;口服制剂常可引起胃肠反应。第一代头孢噻吩、头孢唑啉大剂量有潜在肾毒性,可出现肾近曲小管坏死;大量静注还应注意高钠血症的发生。第二代头孢孟多、头孢哌酮大剂量可出现低凝血酶原血症和双硫仑样反应,头孢哌酮还常可引起腹泻。第三代头孢菌素偶见二重感染或肠球菌、绿脓杆菌和念珠菌的增殖现象。头孢菌素类抗生素大剂量应用偶可发生抽搐等中枢神经系统反应。

第四节 非典型 β -内酰胺类抗生素

头霉素类

头霉素(cephamycin)自链霉菌获得的 β -内酰胺类抗生素,有A、B、C三型,C型作用最强,抗菌谱广,对革兰阴性菌作用较强,且对多种 β -内酰胺酶稳定。其基本化学结构与头孢菌素相仿,仅7位上多一个氧甲基。目前临床广泛使用的是其衍生物头孢西丁(cefotixin),其抗菌谱广,对革兰阴性菌产生的 β -内酰胺酶有较高的耐受性,故对革兰阴性菌作用较强,对革兰阳性菌的作用较头孢噻吩弱,对厌氧菌包括脆弱拟杆菌有良好的作用,适用于盆腔感染、妇科感染及腹腔等需氧与厌氧菌混合感染。不良反应与头孢菌素类抗生素相仿。

硫霉素类

硫霉素(thienamycin)具有抗菌谱广、抗菌活性强和毒性低的优点,但稳定性极差,不适用于临床,经结构改造获高效的亚胺培南(imipenem,亚胺硫霉素),其抗菌谱广,耐酶且稳定,但不耐酸不能口服,并易被体内的去氢肽酶I水解失活,临床所用者是与肽酶抑制剂西司他丁(cilastatin)1:1组成的复方制剂亚胺培南/西司他丁钠,供静脉滴注,

可用于革兰阳性、阴性的需氧和厌氧菌所致的尿路、皮肤软组织、呼吸道感染,以及妇科感染、少数败血症、骨髓炎、腹腔感染等。常见有轻微的胃肠反应、药疹、静脉炎、一过性氨基转移酶升高;剂量过大可造成肾功损害;还应注意个别患者可引起癫痫发作。

拉氧头孢

拉氧头孢(latamoxef)又名羧羧氧酰胺菌素(moxalactam),其抗菌谱广,对革兰阳性、阴性菌及厌氧菌,尤其是脆弱拟杆菌的作用强,对多种 β -内酰胺酶稳定,因半衰期长而有效血药浓度维持较久,可用于尿路、呼吸道、妇科、胆道感染及脑膜炎、败血症等的治疗;不良反应发生率约2%~3%,以皮疹多见,尚有药物热、嗜酸粒细胞增多,肝药酶活性升高。

β -内酰胺酶抑制剂

(一)克拉维酸(clavulanic acid,棒酸) 是由链霉菌培养液中获得广谱酶抑制剂,抗菌谱广、毒性低,但抗菌活性低,常与多种 β -内酰胺类抗生素合用以增强抗菌作用,如分别与阿莫西林和替卡西林配伍组成复方制剂阿莫西林克拉维酸钾。主要用于产 β -内酰胺酶金葡菌、表皮葡萄球菌及肠球菌所致的感染,对产 β -内酰胺酶的流感杆菌、卡他莫拉菌和脆弱类杆菌也有较强的抗菌活性,但不适用于耐甲氧西林金葡菌和假单胞菌属感染。用于尿路、呼吸道及盆腔感染及子宫内膜炎、乳腺炎、皮下软组织感染及五官科器官感染性疾病,均有良好的疗效。不良反应与阿莫西林相同,胃肠道反应略高于阿莫西林。替卡西林克拉维酸钾对肠杆菌科细菌和绿脓杆菌作用较强,其适应证与阿莫西林克拉维酸钾相似,但不适用于耐替卡西林的假单胞菌属和肠杆菌属的感染。不良反应同替卡西林。

(二)舒巴坦(sulbactam,青霉烷砜) 为半合成的 β -内酰胺酶抑制剂,对金葡菌与革兰阴性杆菌产生的 β -内酰胺酶有很强的不可逆抑制作用,抗菌作用略强于克拉维酸,与 β -内酰胺类抗生素合用,有明显的抗菌协同作用,如分别与氨苄西林和头孢哌酮组成复方制剂,前者主要应用于产 β -内酰胺酶的流感杆菌、淋球菌、肠杆菌科细菌、金葡菌、脆弱拟杆菌等所致的感染,但不用于阴沟杆菌和绿脓杆菌感染;而后者则可增强头孢哌酮对葡萄球菌属、假单胞菌属、脆弱拟杆菌的抗菌活性。

(三)三唑巴坦(tazobactam) 是舒巴坦的衍生物,为不可逆竞争性 β -内酰胺酶抑制剂,对金葡菌产生的青霉素酶和革兰阴性杆菌产生的 β -内酰胺酶均具较强抑制作用,抑酶作用优于克拉维酸和舒巴坦。它与哌拉西林组成复方制剂,此制剂对耐哌拉西林的大肠杆菌、肺炎杆菌、不动杆菌与奇异变形杆菌等具有良好的抗菌作用,但对绿脓杆菌及沙雷氏菌作用甚微。静注给药后在胃肠道、胆囊、胆汁、前列腺液及皮肤组织中均有较高浓度,且较单用哌拉西林脑脊液中的浓度为高,两组分均有50%~60%以原形经肾小管分泌和肾小球滤过排出体外,肝功损害对其代谢影响较小,故不必调整剂量;常用于腹腔感染、下呼吸道感染、软组织感染和菌血症的治疗,并可获得良好疗效,不良反应较少发生,少数患者可发生腹泻、皮肤瘙痒或皮疹等。

与 β -内酰胺酶抑制剂组成的复方见表38-4。

表 38-4 与 β -内酰胺酶抑制剂组成的几种复方制剂

复方制剂	口服	静注	适应证
氨苄西林-舒巴坦	每片		产酶金葡菌、流感杆菌、莫拉
氨苄西林	250mg	0.5g(钠)	卡他菌、产酶肠杆菌、厌氧菌
舒巴坦	125mg	0.25g(钠)	所致各种感染。
阿莫西林克拉维酸钾			同上
阿莫西林	250mg;500mg		
克拉维酸	125mg;125mg		
替卡西林纳克拉维酸钾			产酶肠杆菌科细菌、绿脓杆菌
替卡西林		1.5g;3.0g	及厌氧菌等感染。
克拉维酸		0.1g;0.2g	
哌拉西林钠三唑巴坦钠			同上
哌拉西林钠		4.0g	
三唑巴坦钠		0.5g	
头孢哌酮钠舒巴坦钠			同上
头孢哌酮钠		0.5g	
舒巴坦钠		0.5g	

注:表中复方制剂含青霉素类者用前均须做皮肤过敏试验

单环 β -内酰胺类抗生素

氨曲南(aztreonam)是人工合成的第一个应用于临床的单环 β -内酰胺类抗生素,对革兰阴性菌有强大的抗菌作用,对革兰阳性菌作用弱,它还具有耐酶、低毒、与青霉素等无交叉过敏性等优点,故可用于青霉素类抗生素过敏患者,常用于大肠杆菌、沙雷氏菌、克氏杆菌和绿脓杆菌等所致的下呼吸道、尿路、软组织感染及脑膜炎、败血症的治疗,有较好疗效,副作用少而轻。

制剂及用法

青霉素 G 钾盐或钠盐(penicillin G potassium, penicillin G sodium, 苄青霉素钾或钠)临用前配成溶液,一般 40~80 万单位/次,肌肉注射,普通感染 2 次/日,严重感染 4 次/日,必要时每日总量可再增大。严重感染时可用作静脉滴注,但钾盐忌静脉推注,滴注时亦要计算含钾量(每 60 万单位青霉素钾盐含钾离子 39mg),并注意滴注速度,以防血钾过高。用量较大或病人肾功能不全时,则应改用钠盐滴注。

普鲁卡因青霉素(procaine benzylpenicillin) 40 万单位/次,1 次/日,肌肉注射,可产生速效及长效作用。

苄星青霉素(benzathine, benzylpenicillin) 成人每月 1~2 次,儿童每月 1 次,60~120 万单位/次,肌肉注射。

青霉素 V(penicillin V) 口服,成人 125~500mg(20 万~80 万单位)/次,每 6~8 小时 1 次。每 6 小时 1 次,每次 3.75~14mg(6250~22500 单位)/kg;每 8 小时 1 次,每次 5~18.7mg(8333~30000 单位)/kg。儿童每 4 小时 1 次,每次 2.5~9.3mg(4167~15000 单位)。

苯唑西林钠(oxacillin sodium) 成人 0.5~1.0g/次,4~6次/日,儿童每日 50~100mg/kg,分 4~6 次用。宜在饭前 1 小时或饭后 2 小时服用,以免食物干扰吸收。肌内注射剂量同口服,静脉滴注,成人 4~6g/日,儿童每日 50~100mg/kg。

氯唑西林钠(cloxacillin sodium) 成人 250~500mg/次,2~4次/日;儿童每日 30~60mg/kg,分 2~4 次口服。肌内注射剂量同口服。

双氯西林(dicloxacillin) 成人 1~3g/日,儿童每日 30~50mg/kg,分 4 次服用。

氟氯西林(flucloxacillin) 成人 0.125~0.25g/次,每日 4 次或 0.5~1.0g,每日 3 次口服。

氨苄西林(ampicillin) 成人 0.25~1g/次,4 次/日;儿童每日 20~80mg/kg,分 4 次服。肌内注射剂量同口服。静脉注射或静脉滴注,成人 2~6g/日,儿童每日 50~150mg/kg。

阿莫西林(amoxicillin) 成人 0.3~0.6g/次,每日 3~4 次口服,儿童 10 岁以下,病情轻者 0.15g/次,3 次/日,口服。

匹氨西林(pivampicillin) 轻、中度感染,成人 1.5~2.0g/日,严重感染 3~4g/日,儿童每日 40~80mg/kg,3~4 次分服。

羧苄西林(carbenicillin) 肌内注射,成人 4g/日,儿童每日 100mg/kg,分 4 次。静脉注射或静脉滴注用于绿脓杆菌感染,成人 10~20g/日,儿童每日 100~400mg/kg。

呋苄西林(furbenicillin) 成人 4~8g/日;儿童每日 50~150mg/kg,分 4 次静脉注射或静脉滴注。

磺苄西林(sulbenicillin) 成人 2~4g/日,严重者可用 8~13g/日,分次肌内注射、静脉注射或静脉滴注,儿童每日 40~160mg/kg。

替卡西林(ticarcillin) 肌内注射或静脉注射,剂量同羧苄西林或磺苄西林。

哌拉西林(piperacillin) 成人 4~8g/日,儿童每日 100~150mg/kg;静脉注射,成人 8~16g/日,儿童 100~300mg/kg/日,皆分 4 次注射。

美洛西林钠(mezlocillin sodium) 静注或静滴,也可肌注。成人一般感染 150~200mg/kg/日或 2~3g/次,每 6 小时 1 次;重症感染每日 200~300mg/kg 或 3g/次,每 4 小时 1 次;极重感染可用到 24g/日,分 6 次用;以氯化钠液、葡萄糖液、乳酸钠林格液、果糖注射液作为溶剂。新生儿 ≤ 7 日龄者每日 75~150mg/kg,每 12 小时 1 次。 > 7 日龄者,根据体重不同可按每日 225~300mg/kg 或 75mg/kg/次,每日 3~4 次。

美西林(mecillinam) 成人 1.6~2.4g/日,儿童每日 30~50mg/kg,分 4 次静脉或肌内注射。

匹美西林(pivmecillinam) 口服,轻症 0.25g/次,每日 2 次,必要时可用 4 次,重症用量加倍。

替莫西林钠(temocillin sodium) 静注或肌注。0.5~2g/次,每日 2 次,肌注可用 0.25%~0.5% 利多卡因注射液作为溶剂,以减轻疼痛。

头孢噻吩钠(cephalothin sodium) 成人 0.5g/次,4 次/日,肌内注射;严重感染每日 2~4g,静脉推注或静脉滴注。

头孢氨苄(cephalexin) 成人 1~4g/日,分 3~4 次服。

头孢唑啉(cefazolin) 成人 500mg/次,2~4 次/日,肌内注射或静脉注射,病情严重或耐药菌株感染,剂量可增大为 3~5g/日。儿童剂量为 20~100mg/日。

头孢孟多(cefamandole) 成人 2~4g/日,儿童每日 50~100mg/kg,分 3~4 次肌内注射。静脉注射成人 8~12g/日,儿童每日 100~200mg/kg,分 2~4 次。

头孢呋辛(cefuroxime) 肌内注射,成人 2~2.5g/日,儿童每日 30~60mg/kg,分 3~4 次。静脉注射,成人 4.5~6g/日,儿童每日 50~100mg/kg,分 2~4 次。

头孢克洛(cefaclor) 成人 2~4g/日,分 4 次口服。

头孢噻肟(cefotaxime) 肌内注射,成人 2~6g/日,儿童每日 50~100mg/kg,分 3~4 次;静脉注射,成人 2~8g/日,儿童每日 50~150mg/kg,分 2~4 次。

头孢曲松(ceftriaxone) 肌内注射,1g/日,溶于利多卡因注射液3.5ml,深部注入。静脉滴注,成人0.5~2g/日,一次溶于生理盐水或5%葡萄糖液中,30分钟滴完。

头孢他定(ceftazidime) 成人1.5~6g/日,儿童每日50~100mg/kg,分3次静脉注射,快速静脉滴注或肌肉注射,肌内注射时,一般溶于1%利多卡因0.5ml,深部注入。

头孢哌酮(cefoperazone) 成人2~4g/日,儿童每日50~150mg/kg,分2~3次静脉滴注,推注或肌内注射。

头孢西丁(cefoxitin) 成人3~8g/日,分3~4次,儿童每日45~120mg/kg,分4~6次静脉滴注,也可肌内注射。

拉氧头孢(latamoxef) 成人1~2g/日,分2次静脉注射,静脉滴注或肌内注射,重症者4g/日或更高剂量。儿童每日40~80mg/kg,严重者可增至每日150mg/kg,分2~4次注射。

亚胺培南(imipenem) 成人1~2g/日,分4次静脉注射,应与去氢肽酶抑制剂合用。

注射用亚胺培南/西司他丁钠 商品名泰能,是按1:1(重量)组成的复方制剂,可静滴或肌注。用量以亚胺培南计,根据病情,0.25~1.0g/次,每日2~4次。对中度感染一般可用1.0g/次,每日2次。静滴可选用等渗氯化钠注射液、5%~10%葡萄糖液作溶剂,每0.5g药物用100ml溶剂,制成5mg/ml液体,缓缓滴注,肌注用1%利多卡因注射液为溶剂,以减轻疼痛。

阿莫西林克拉维酸钾片 是按2:1(重量)组成的复方片剂,一般感染用2:1(含阿莫西林0.25g)片剂,1片/次,每8小时1次。注射剂是按5:1组成,每瓶含阿莫西林1g,静注或静滴。

替卡西林钠克拉维酸钾 是按3:0.1组成的复方注射剂,每瓶含替卡西林1.5g或3.0g,1瓶/次,每4~6小时1次,溶于13ml等渗氯化钠注射液或注射用水中,缓慢静脉推注,或溶于适量溶剂中静滴,30分钟内滴注完毕。

氨苄西林钠舒巴坦钠 是按2:1(重量)组成的复方注射剂,每瓶含氨苄西林0.5g或1g。轻度、中度感染可肌注、静注或静滴,1瓶/次,一日1次。重度感染静注或静滴1瓶/次(总重量),一日3~4次。

头孢哌酮钠舒巴坦钠 是按1:1组成的复方注射剂。每瓶含头孢哌酮1g或2g。静注或滴注,1~2瓶/日,分2次给予。

氨曲南(aztreonam) 成人1.5~6g/日,分3次,肌内注射,静脉注射或静脉滴注,药物加入100ml生理盐水中,于30分钟内滴完。

(包定元)

第三十九章 大环内酯类、林可霉素类 及多肽类抗生素

第一节 大环内酯类抗生素

大环内酯类抗生素(macrolides)是一类具有 14~16 元大环内酯环相同的基本化学结构而得名的抗生素。20 世纪 50 年代初发现的红霉素等大环内酯类抗生素,虽对革兰阳性菌、阴性球菌、厌氧菌和支原体属、衣原体属、军团菌属等病原体有较好的作用,临床用于治疗呼吸道、皮肤软组织等感染,疗效确切,亦无严重的不良反应等;但抗菌谱仍相对较窄,生物利用度低,故应用剂量较大而不良反应亦多见,因此其临床应用受到了一定程度的限制。近年来新开发的如克拉霉素、阿奇霉素和罗红霉素等对流感杆菌、卡他莫拉菌和淋球菌的抗菌活性增高,对支原体属、衣原体属等病原体的作用也明显增强,尚具有不易被胃酸破坏,生物利用度高,血药浓度高,半衰期延长等特点,又因给药次数与给药剂量的减少而不良反应也相应地减少,故受到临床的欢迎,称这些药为新大环内酯类抗生素。

大环内酯类抗生素抗菌作用机制是它们能与细菌核蛋白体的 50s 亚基结合,抑制转肽作用和抑制信息核糖核酸(mRNA)的移位,从而阻碍了细菌的蛋白质合成而起到抑菌的作用。

由于大环内酯类抗生素的化学结构的相似性,而细菌对本类各种药相互间亦存在着密切的不完全的交叉耐药性。

红 霉 素

红霉素(erythromycin)是从红链霉菌的培养液中提得的 14 元环白色碱性晶体抗生素,易溶于有机溶媒,盐类易溶于水,在酸性条件下易被破坏,碱性条件下抗菌作用增强,为避免口服时受胃酸的破坏,而制成肠溶片或包肠溶膜或制成酯类及酯化合物的盐类,如红霉素肠溶片、硬脂酸红霉素(erythromycin stearate)、琥珀乙红霉素(erythromycin ethylsuccinate)、依托红霉素(无味红霉素,erythromycin estolate)和可供静脉滴注的乳糖酸红霉素(erythromycin lactobionate)等。

【抗菌作用】 其抗菌作用与青霉素 G 大致相似,对革兰阳性菌有强大的抗菌作用,如金葡菌、肺炎球菌、白喉杆菌、梭状芽胞杆菌等;对革兰阴性菌如脑膜炎球菌、淋球菌、流感杆菌、百日咳杆菌、布氏杆菌等及军团菌亦有强的作用;对除脆弱拟杆菌和梭杆菌属以外的各种厌氧菌亦具相当的抗菌作用;对螺旋体、肺炎支原体及螺杆菌、立克次体属、衣原体属也有抑制作用。但大部分金葡菌对红霉素可产生耐药性,对肠道阴性杆菌和流感杆菌不敏感。临床分离菌常因 23s 核蛋白体 RNA 上的腺嘌呤残基转录后的

甲基化,而造成对红霉素的耐药。另外也可能细菌阻止红霉素透过细胞膜或某些菌株能灭活红霉素而发生耐药。

【体内过程】 红霉素不耐酸,口服其肠溶片和依托红霉素后在小肠上部吸收,前者4小时,后者2小时达血药峰浓度,可维持6~12小时,半衰期约2小时。其硬脂酸盐在十二指肠水解出具有活性的红霉素,口服后3~4小时达血药峰浓度;而乙琥红霉素吸收后在体内释出红霉素,服后0.5~2.5小时达血药峰浓度;乳糖酸红霉素静滴1.0小时达血药峰浓度。

红霉素可广泛分布至各种组织和体液中,如扁桃体、唾液、乳汁、胸水、腹水、前列腺和精液等,可达有效浓度,还可透过胎盘进入胎儿,但难进入脑脊液;主要在肝脏代谢和从胆汁排泄,故可形成肝肠循环,仅少量(2.5%~15%)由尿排泄。半衰期约为1.6~1.7小时。

【临床应用】 主要用于耐青霉素的轻、中度金葡菌感染及对青霉素过敏的患者,作用不及青霉素,而且亦易产生耐药性,但停药数月后,细菌又可恢复对其的敏感性;也可用于其他革兰阳性球菌如肺炎球菌所致的大叶肺炎,溶血性链球菌引起的扁桃体炎、猩红热、丹毒、急性中耳炎或鼻窦炎,还可作为治疗军团菌病、弯曲杆菌所致败血症或肠炎、支原体肺炎、沙眼衣原体所致的婴儿肺炎及结肠炎、白喉带菌者的首选药;还可替代青霉素治疗炭疽、气性坏疽、放线菌病、梅毒等。

【不良反应】 不良反应少见。口服大剂量可出现胃肠道反应,如恶心、呕吐、腹痛和腹泻。静注乳糖酸盐可发生血栓性静脉炎。服依托红霉素或乙琥红霉素可引起肝损害,如氨基转移酶升高、肝肿大及胆汁郁积性黄疸等,一般于停药数日后即可恢复。口服红霉素也可引起伪膜性肠炎。

乙酰螺旋霉素

乙酰螺旋霉素(acetylspiramycin)是16元环大环内酯类螺旋霉素的乙酰化衍生物,耐酸,口服吸收在体内脱乙酰基变成具有抗菌活性的螺旋霉素,对金葡、表葡球菌和链球菌属的抗菌活性与红霉素相近,但对李斯特菌属、淋球菌、弯曲菌、流感和百日咳杆菌、消化球菌和消化链球菌、支原体、衣原体、弓形体等亦有较强的抑制作用。

口服生物利用度较红霉素低,约2小时达血药峰浓度,但胆汁、尿液、支气管分泌物、肺组织及前列腺中的浓度较血药浓度高,并能透过胎盘进入胎儿;半衰期约3.8小时。临床主要用于防治革兰阳性菌所致的呼吸道和软组织感染,亦可用于军团菌病、弓形体病的治疗。不良反应较红霉素轻,大剂量可产生胃肠道反应。

吉他霉素

吉他霉素(kitasamycin)又称柱晶白霉素(leucomycin)是16元环大环内酯类抗生素。其抗菌谱与红霉素相似,但抗菌活性不如红霉素,金葡菌对其亦可产生耐药,但较红霉素慢。吉他霉素可口服亦可静滴,体内过程与红霉素相似,肝脏和胆汁中浓度最高。临床主要用于耐青霉素或红霉素的革兰阳性菌所致皮肤软组织、呼吸道的感染,还可用于百日咳、白喉、猩红热、胆道感染及支原体肺炎等的治疗。不良反应较少,口服时

可发生胃肠道反应,偶见皮疹和瘙痒。

麦迪霉素与麦白霉素

麦迪霉素(medecamycin)由链丝菌产生,含有麦迪霉素 A₁、A₂ 和少量的 A₃、A₄ 等组分,我国生产菌所得产品含较多量的柱晶白霉素,称为麦白霉素(meleumycin)。它们的抗菌谱与红霉素相仿,但抗菌作用略差,主要对革兰阳性、阴性球菌具有作用,支原体对其亦敏感,对革兰阴性杆菌无作用。口服吸收后血药浓度较低,可分布于各组织,以肝、肺、脾、肾较高,胆汁浓度也高;大部分在体内代谢灭活并经胆汁随粪排出。仅少量(2%~3%)原形药由尿排泄;主要作为红霉素的替代品,用于敏感菌引起的咽部、呼吸道、皮肤和软组织、胆道、五官等部位的感染。不良反应较红霉素轻微,口服有胃肠反应。

米欧卡霉素(miocamycin)为二乙酰麦迪霉素,口服吸收好,生物利用度高于麦迪霉素,在体内水解生成麦迪霉素,且血药浓度高,作用时间长,味不苦,适于儿童应用。

交沙霉素

交沙霉素(josamycin)为 16 元环大环内酯类抗生素,其抗菌谱、抗菌活性与红霉素相似,对革兰阳性菌和厌氧菌具较好抗菌作用;对部分耐红霉素的金葡菌仍有效。但革兰阳性厌氧芽胞杆菌(如破伤风杆菌、产气荚膜杆菌等)对其多耐药。体内分布广,肺、皮肤组织、痰、胆汁中药物浓度高,不能透过血脑屏障;临床用于支原体肺炎及敏感菌所引起的呼吸道感染、皮肤软组织感染等的治疗。不良反应较红霉素轻,偶有药疹。

阿奇霉素

阿奇霉素(azithromycin)是 15 元环半合成大环内酯类抗生素,其抗菌谱与红霉素相仿;对肺炎支原体的作用是大环内酯类中最强的,对流感杆菌和淋球菌、弯曲菌的作用也较强,虽对厌氧菌的作用与红霉素相仿,但对金葡菌、肺炎球菌、链球菌的抗菌活性弱于红霉素。口服吸收分布广泛,扁桃体、肺及前列腺、泌尿生殖系统组织的药物浓度远高于血药浓度而达有效浓度,并在组织中缓慢消除,半衰期可长达 2~3 天。大部分以原形自胆汁排泄,小部分(12%)由尿排出。用于呼吸道感染的治疗,也适用于沙眼衣原体和脲原体引起的泌尿道感染的治疗。不良反应发生率较红霉素低,有胃肠道反应及偶可见肝功异常与外周白细胞下降等。

罗红霉素

罗红霉素(roxithromycin)为 14 元环半合成大环内酯类抗生素。对革兰阳性菌和厌氧菌的作用大致与红霉素相近,对肺炎支原体、衣原体有较强的作用,但对流感杆菌的作用较红霉素弱。口服生物利用度较高(72%~85%),分布较广,扁桃体、中耳、肺、前列腺及泌尿生殖道组织中可达有效治疗浓度;原形及代谢产物自胆道、肺及尿排出。半衰期 8.4~15.5 小时。临床适用于上、下呼吸道感染及皮肤软组织感染治疗,也可用作非淋球菌性尿道炎的治疗。不良反应发生率较低,偶见皮疹、皮肤瘙痒、头痛、头昏

等。

克拉霉素

克拉霉素(clarithromycin)也称甲红霉素,是14元环半合成大环内酯类抗生素。它对革兰阳性菌、嗜肺军团菌、肺炎衣原体的作用是大环内酯类中最强者,对沙眼衣原体、肺炎支原体和流感杆菌、厌氧菌的作用亦强于红霉素。口服吸收较红霉素完全,在扁桃体、肺及皮肤等组织中可有高的浓度,体内代谢产物14-羟克拉霉素在呼吸道组织中浓度可达原药的1/2,由尿排泄,半衰期为3.5~4.9小时。主要用于呼吸道感染、泌尿生殖系统感染及皮肤软组织感染的治疗。不良反应主要是胃肠反应,偶可发生皮疹、皮肤瘙痒及头痛等。

第二节 林可霉素类抗生素

林可霉素(lincomycin,洁霉素)自链霉菌变种的发酵液中提取得;克林霉素(clindamycin,氯林可霉素,氯洁霉素)是林可霉素的半合成衍生物。两者具有相同的抗菌谱,但由于克林霉素抗菌作用更强,口服吸收好,且毒性较低,故临床常用。

【抗菌作用】 林可霉素与克林霉素对革兰阳性菌具有较强的抗菌作用,包括耐青霉素G金葡菌、各型链球菌、肺炎球菌和白喉杆菌等革兰阳性杆菌均对两药敏感,对各种厌氧菌包括脆弱拟杆菌亦有良好抗菌作用,人型支原体、沙眼衣原体对两药敏感,它们对恶性疟原虫和弓形体亦有一定作用。但革兰阴性菌对两药耐药。两药的抗菌作用机制相同,能与核蛋白体50s亚基结合,抑制肽酰基转移酶的活性,使肽链延伸受阻而细菌蛋白质合成受抑制。因红霉素与此类药相互竞争同一结合部位,且红霉素结合的亲和力强,而呈拮抗作用,故不宜合用。

【体内过程】 克林霉素口服吸收迅速完全,约为给药量的90%,但林可霉素的吸收量仅为给药量的20%~35%,克林霉素的吸收不同于林可霉素是不受进食的影响,血药峰浓度克林霉素于口服后1~2小时即可到达,而林可霉素则需2~4小时,但半衰期克林霉素为2~2.5小时,而林可霉素则为4~6小时。吸收后,两药均可广泛分布。在大多数组织中可达有效浓度,骨组织中的药物浓度尤其高,在胆汁中的药物浓度也高,乳汁中的浓度大致与血液中浓度相等,能透过胎盘,但不能透过正常血脑屏障,脑膜炎时克林霉素渗入脑脊液约为血药浓度的40%。均在肝脏代谢,经胆汁和粪便排泄;口服24小时内,小部分(30%)经肾排泄。

【临床应用】 两药虽对金葡菌等革兰阳性菌感染有效,但非首选,而主要用于对β-内酰胺类抗生素无效或对青霉素过敏的金葡菌感染患者的治疗,特别是由金葡菌所致的急、慢性骨髓炎及关节感染,也可用于各种厌氧菌或与需氧菌的混合感染,如腹膜炎、盆腔感染,吸人性肺炎或肺脓肿等的治疗。

【不良反应】 两药口服或肌注均可产生胃肠反应,以口服较为常见,但较轻微,仅是胃纳差、恶心、呕吐、胃部不适和腹泻。也可发生严重的伪膜性肠炎,这与难辨梭状芽胞杆菌大量繁殖和产生外毒素有关,可用万古霉素与甲硝唑治疗。两药还可能发生中

性粒细胞减少,血清氨基转移酶升高等肝功能异常、静脉炎及神经肌肉阻滞作用等。

第三节 多肽类抗生素

万古霉素与去甲万古霉素

万古霉素(vancomycin)由东方链霉菌产生的一种糖肽类抗生素。我国由菌株万古-23 经菌种选育诱变和工艺改变而菌株代谢产物发生改变,较万古霉素少一个甲基,于是定名为去甲万古霉素(demethylvancomycin),作用略强于万古霉素。

【抗菌作用】 两药对青霉素 G 和多种抗生素耐药的金葡萄菌、表皮葡萄菌以及溶血性链球菌、草绿色链球菌、肺炎球菌及肠球菌等均有强大的抗菌作用,对厌氧的难辨梭状芽胞杆菌亦有较好抗菌作用,对炭疽杆菌、白喉杆菌等亦敏感,属快效杀菌药。但多数革兰阴性菌对其耐药,不过与其他抗生素之间无交叉耐药性,抗菌作用机制是与细菌细胞壁粘肽侧链形成复合物,阻碍细菌细胞壁的合成。亦对胞浆中的 RNA 合成具有抑制作用。

【体内过程】 口服不吸收,肌肉注射可引起剧烈疼痛及组织坏死,故只宜静脉注射;约 55% 与血浆蛋白结合;可在体内广泛分布,可进入各组织、体液,能透过胎盘进入胎儿,但不易透过血脑屏障,也不易渗入房水。有效血药浓度可维持 12 小时,血浆半衰期为 6 小时,因主要由肾脏排泄,故肾功能不全者半衰期可延长至 2~9 天。

【临床应用】 主要用于治疗耐青霉素金葡萄菌引起的严重感染和对 β -内酰胺类抗生素过敏者的严重感染,如败血症、肺炎、心内膜炎、骨髓炎、结肠炎及其他抗生素尤其是克林霉素引起的伪膜性肠炎。

【不良反应】 毒性较大,大剂量使用血药浓度高时,严重者可发生耳鸣、耳聋及听力损害的先兆,肾功能不良者及老年人易发生。静滴时偶可发生恶心、寒战、药热及皮疹。

替考拉宁

替考拉宁(teicoplanin, 壁霉素)其分子结构与万古霉素相似,亦属糖肽类抗生素。

【抗菌作用】 其抗菌谱、抗菌活性均与万古霉素相似,对需氧和厌氧的革兰阳性菌有强大的抗菌作用,对大多数金葡萄菌的作用还优于万古霉素,对耐药金葡萄菌亦有强的抗菌作用,对葡萄球菌属和链球菌属呈现快速的杀菌作用,对梭状杆菌属如难辨梭菌、痤疮丙酸杆菌等也有一定作用。但大多数的溶血葡萄球菌对其耐药。

替考拉宁的抗菌作用机制与万古霉素相似,药物与细菌细胞壁粘肽末端的氨基酰-D-丙氨酰-丙氨酸结合,阻碍细菌细胞壁合成而呈杀菌作用。

【体内过程】 口服吸收差,静脉注射后的蛋白结合率约 90%,但在腹腔、胆汁、肝、胰及骨组织中的分布仍可达有效浓度,不易透过正常的血脑屏障进入脑脊液;在体内很少代谢,几乎全部经肾排泄,半衰期长达 47 小时。

【临床应用】 临床应用大致与万古霉素相仿,适用于耐 β -内酰胺类抗生素的革兰阳性菌感染及对青霉素过敏的感染患者,如感染性心内膜炎及骨髓炎、下呼吸道和皮肤

软组织感染等;还可以口服给药替代万古霉素与甲硝唑用于难辨梭菌性伪膜性肠炎的治疗。

【不良反应】 不良反应率明显低于万古霉素,最常见的为注射部位疼痛、皮疹和暂时性的肝功能下降,偶见恶心、呕吐和气管痉挛、药物热等过敏反应。

多粘菌素 B 和粘菌素

多粘菌素 B (polymyxin B) 和粘菌素 [又称多粘菌素 E (polymyxin E) Colistin, 抗敌素], 从多粘杆菌培养液中获得的多肽抗生素, 用其硫酸盐, 性质稳定, 两者具有相似的药理作用与临床应用, 但由于静脉给药可致严重的毒性而现已少用, 主要供局部用药。

【抗菌作用】 对大肠杆菌、肺炎克雷伯杆菌、嗜血杆菌、肠杆菌属、沙门菌、志贺菌、百日咳杆菌等, 尤其是对绿脓杆菌有强大的抗菌作用, 但变形杆菌、奈瑟菌、沙雷菌、专性厌氧菌对其不敏感, 对革兰阴性球菌、革兰阳性菌和真菌等也无抗菌作用, 多粘菌素 B 的抗菌活性较 E 略高; 两者均具有表面活性作用, 带阳电荷的游离氨基, 能与革兰阴性菌细胞膜的磷脂中带阴电荷的磷酸根结合, 使细菌细胞膜面积扩大, 通透性增加, 细胞内的磷酸盐、核苷酸等成分外漏, 导致细菌死亡, 对生长繁殖期和静止期的细菌都有作用。属慢效杀菌药。

【体内过程】 口服不易吸收, 肌内注射后 2 小时达血药峰浓度, 有效血药浓度可维持 8~12 小时, 半衰期约 6 小时; 可分布全身组织, 以肝、肾为最高, 也可维持较长时间; 但不易透入胸腔、腹腔、关节腔, 即使脑膜炎时也不易透入脑脊液; 胆汁药物浓度也较低; 主要经肾缓慢排泄, 肾功能不全者排泄更慢, 半衰期可延长至 2~3 天。

【临床应用】 曾用于对其他抗生素产生耐药的绿脓杆菌和革兰阴性杆菌引起的感染, 如败血症、心内膜炎、烧伤后感染等, 而现在已有疗效更好、毒性低的其他抗生素所替代, 故目前临床已很少应用, 但其抗菌作用强及不易产生耐药性, 故当各种革兰阴性杆菌感染时, 对其他抗菌药耐药或疗效不佳时, 仍可作为选用治疗药。局部常用于敏感菌的眼、耳、皮肤、粘膜感染及烧伤后绿脓杆菌感染; 口服用于肠道手术前消毒及治疗大肠杆菌性肠炎及对其他抗菌药物耐药的细菌性痢疾, 可取得好的疗效。

【不良反应】 毒性较大, 对肾脏的损害较多见, 如蛋白尿、血尿等, 故肾功能不全患者应减量使用; 亦可发生神经系统方面的损害, 如发生眩晕、乏力、共济失调等, 停药后可消失, 但大剂量、快速静脉滴注由于神经肌肉的阻滞可导致呼吸抑制; 其次还可发生包括瘙痒、皮疹、药物热等变态反应和偶见的白细胞减少与肝毒性等。

杆菌肽

杆菌肽 (bacitracin) 是由枯草杆菌产生的多肽抗生素。对金葡球菌、链球菌属等革兰阳性菌有强大的抗菌作用, 对产青霉素酶的金葡菌亦具抗菌活性, 对脑膜炎球菌、淋球菌等革兰阴性球菌、螺旋体、放线菌等亦具一定作用, 革兰阴性杆菌对其耐药, 它特异性地抑制细菌细胞壁合成中的脱磷酸化过程, 而阻碍细胞壁的合成; 并对细菌细胞膜也具有损伤作用, 使胞浆内容物外漏, 导致细菌死亡, 属慢效杀菌药, 细菌对其耐药产生缓慢, 故耐药菌株少见。临床可用于耐青霉素金葡菌所致的各种感染, 如败血症、肺炎、心

内膜炎等,但因全身用药肾毒性严重,而局部用药不但不易产生严重肾损害;且刺激性小,变态反应发生也少和不易产生耐药性,故目前临床仅限于局部使用,常用于革兰阳性菌引起的皮肤感染如疖、痈、溃疡等和五官器官感染的局部治疗。

制剂及用法

红霉素(erythromycin) 口服 0.2~0.5g/次,4次/日。注射用其乳糖酸盐 0.3~0.6g/次,3~4次/日,一般用5%葡萄糖液稀释后静脉滴注。

乙酰螺旋霉素(acetylspiramycin) 成人2g/日,分2~4次口服,儿童每日50~100mg/kg,分4次口服。

吉他霉素(kitasaamycin, leucomycin) 口服 0.8~1.2g/日,分4~6次用。静脉注射 0.4~0.8g/日,分2次,注射速度宜慢,加入静脉滴注液中应用更好。

麦迪霉素(medecamycin),麦白霉素(meleumycin) 口服 0.8~1.2g/日,分3~4次口服。

交沙霉素(josamycin) 片剂,每片0.1g,成人0.8~1.2g,分3~4次口服。

阿奇霉素(azithromycin) 口服:成人500mg/日,每日一次连续3日,或第1日500mg,2~5日,每日250mg,儿童10mg/kg,每日一次,连用3日。

罗红霉素(roxithromycin) 成人服300~600mg/日,分2次服。

克拉霉素(clarithromycin) 成人口服250~500mg,每日2次;小儿每日为7.5mg/kg,分2次给药。

林可霉素(lincomycin,洁霉素) 口服:成人1.5~2.0g/日,分3~4次服。儿童每日30~60mg/kg,分3~4次服。肌内注射或静脉注射0.6~1.8g/日,2~4次/日。

克林霉素(clindamycin,氯洁霉素) 口服:成人0.6~1.2g/日,分3~4次服;儿童每日8~16mg/kg,分3~4次服。肌内注射和静脉注射0.6~1.8g/日,2~4次/日。

万古霉素(vancomycin) 口服:2.0g/日,分4次服。静脉滴注:成人1~2g/日,儿童每日20~40mg/kg,分2~4次用,一般应稀释后缓慢滴注。

去甲万古霉素(demethylvancomycin) 为国产品,其效价比万古霉素高10%,成人每日剂量0.8~1.6g,分2次滴注。

替考拉宁(teicoplanin) 首剂6mg/kg,以后维持量每日5~6mg/kg,静注。严重感染,首日12~24mg/kg,分2次静注,以后每日6~12mg/kg。

硫酸多粘菌素B(polymyxin B sulfate) 成人50~100万单位/日,儿童1.0~2.0万单位/日,分2~3次肌内注射或静脉滴注,疗程一般不超过7~14天,鞘内注射,成人1万单位/次,儿童5000单位/次。

硫酸粘菌素(colistin sulfate) 肌内注射成人100~150万单位/日,儿童每日1.5~2.5万单位/kg。分2~3次。静脉滴注,成人50~100万单位/日,分2次;儿童每日1.5~2.5万单位/kg,分1~2次。疗程一般不超过7天。口服,100~200万单位/日,分3~4次服。

杆菌肽(bacitracin) 注射剂5万单位/瓶,软膏及眼膏5000~10000单位/g,含片500单位/片;局部涂擦和冲洗,用杆菌肽生理盐水溶液(500~1000单位/ml),每日用量不超过2万单位。局部也可用其软膏或霜剂涂擦。

(包定元)

第四十章 氨基苷类抗生素

第一节 氨基苷类抗生素的共性

氨基苷类抗生素(aminoglycosides)是由二个或三个氨基糖分子和非糖部分的苷元通过氧桥连接而成,包括由链霉菌培养液中提取的链霉素、新霉素、卡那霉素、妥布霉素、大观霉素,由小单孢菌培养液中提取的庆大霉素、西索米星、小诺米星等和人工合成的阿米卡星、奈替米星等。本类抗生素均呈碱性,其盐易溶于水,性质稳定。

【抗菌作用】 其抗菌谱相同,且抗菌作用相互间无显著差别,若以相同重量进行比较时,则庆大霉素和西索米星较卡那霉素、妥布霉素、奈替米星、阿米卡星的抗菌活性稍强。此类抗生素除链霉素外,主要对革兰阴性杆菌,如大肠杆菌、克雷伯菌属、肠杆菌属、变形杆菌属等具有强大的抗菌作用;流感杆菌和肺炎支原体感染,此类抗生素虽临床疗效不显著,但仍呈中度敏感;此外,对沙雷氏菌属、产碱杆菌属、布氏杆菌、沙门氏杆菌、痢疾杆菌、嗜血杆菌及分枝杆菌亦具有抗菌作用。绿脓杆菌、产青霉素酶的耐青霉素金葡菌对其中某些品种亦敏感;对革兰阴性球菌如淋球菌、脑膜炎球菌的作用较差。各型链球菌、肠球菌、各种厌氧菌对它们耐药。

氨基苷类抗生素的抗菌作用机制是阻碍细菌蛋白质的合成,细菌蛋白质的合成过程与哺乳动物相类似,可分为三个阶段。

1. 始动阶段 由DNA转录成的“模板”mRNA与核蛋白体(rRNA)的30s亚基和被作为“运输工具”的tRNA上的反密码“阅读”或“翻译”mRNA的密码,然后tRNA运入相应的活化氨基酸 aa_1 -tRNA₁,形成核蛋白体30s亚基始动复合物,再与核蛋白体50s亚基组成核蛋白体70s亚基的始动复合物。

2. 肽链延伸阶段 此阶段首先由处于相当于“装配机”的核蛋白体70s亚基中的30s亚基A位上的mRNA在移位酶的作用下移至P位,由此将处于A位上的活化氨基酸 aa_1 -tRNA₁亦移至P位,空出的A位可再接受被“翻译”的新的活化氨基酸 aa_2 -tRNA₂,然后在肽酰基转移酶的作用下,将P位的 aa_1 转移到A位的 aa_2 -tRNA₂上,形成肽链,并释放出tRNA₁,这A位上的肽链再在移位酶的作用下再移位至P位,如此反复,使肽链不断延长直至终止。

3. 终止阶段 当mRNA上出现终止密码(T)时,则肽链释放因子(R)进行A位,使肽链释放,核蛋白体70s亚基解离,进入新的肽链合成的核蛋白体循环(图40-1)。

氨基苷类抗生素能影响细菌蛋白质合成的多个环节,包括:①抑制核蛋白体70s亚基始动复合物的形成;②选择性地与核蛋白体30s亚基上的靶蛋白(P₁₀蛋白)结合,造成A位歪曲,从而使mRNA的密码错译,导致异常的无功能的蛋白质合成;③阻止肽链释放因子(R)进入A位,使已合成的肽链不能释放,并阻止核蛋白体70s亚基的解离,

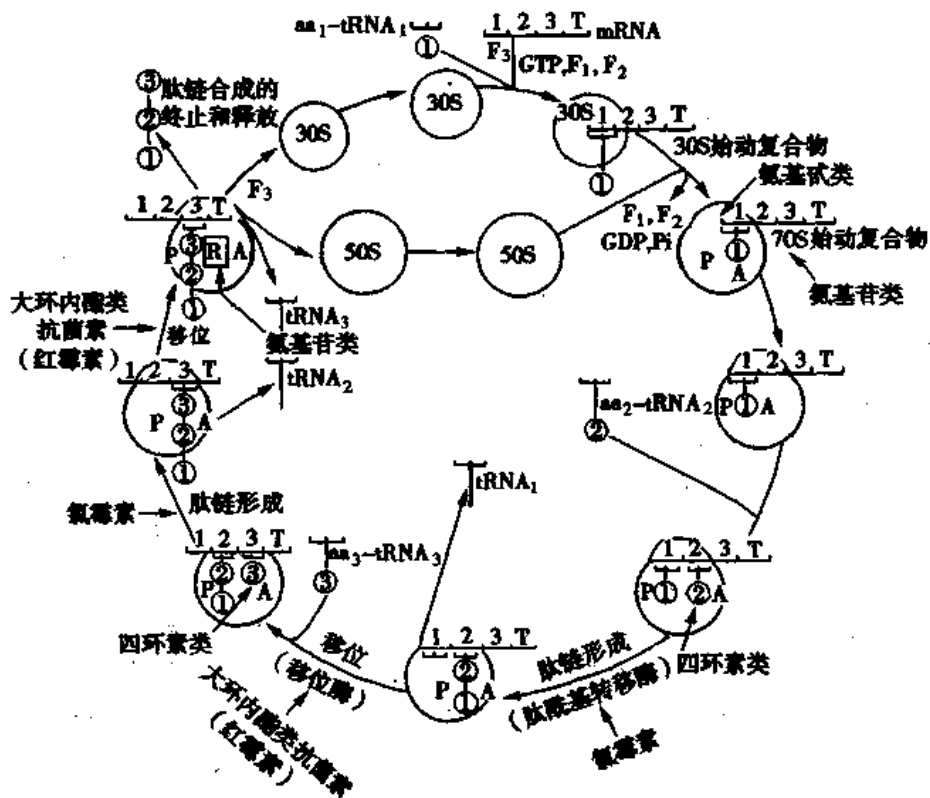


图 40-1 核蛋白体循环及有关抗生素作用部位图解

30s、50s 表示组成核蛋白体的两个亚基；A、P 分别表示 A 位、P 位，F₁、F₂、F₃ 为始动因子，R 表示释放因子；aa₁、aa₂、aa₃-tRNA 表示 tRNA₁、2、3 携带三种不同的活化氨基酸；— 表示 tRNA，上面三个小点表示反密码，它能翻译 mRNA 上相应的密码；mRNA 上的 1、2、3、T 表示四个密码，T 为终止密码，即停止合成的密码，T 前可能有许多密码，为图示简便，仅顺序标出在 T 前的三个密码。每个密码包括三个核苷酸，称为三联密码

最终造成细菌体内核蛋白体的耗竭，核蛋白体循环受阻，细菌蛋白质合成受抑制。此外，氨基苷类抗生素通过离子吸附作用附着于细菌菌体表面造成胞膜缺损使细胞膜通透性增加，胞内钾离子、腺嘌呤核苷酸、酶等重要物质外漏。由于以上综合作用而导致细菌死亡，它们与 β-内酰胺类抗生素都是杀菌药，但不同的是氨基苷类抗生素对静止期细菌亦有较强的作用。

细菌对氨基苷类抗生素可呈自然的或获得性耐药性，产生耐药性的最重要原因是细菌产生钝化酶，如磷酸转移酶、核苷酸转移酶、乙酰转移酶，它们使氨基苷类抗生素结构中的游离羟基磷酸化或核苷化和结构中的游离氨基乙酰化，从而使它们失去抗菌活性，不同氨基苷类抗生素可为同一酶所钝化，而同一种氨基苷类抗生素又可为多种酶所钝化。

细菌细胞壁通透性的改变和细菌细胞内转运功能的异常，亦是细菌对氨基苷类抗生素产生耐药的原因之一，如绿脓杆菌对链霉素的耐药，就是因链霉素不能与细菌的细胞外膜结合而不能透入细菌细胞内发挥作用所致。而细菌对阿米卡星的耐药，是因细菌细胞壁屏障的作用，使阿米卡星不能通过细胞壁进入胞内的缘故。氨基苷类抗生素对厌氧菌无抗菌作用，是因细菌对氨基苷类抗生素的摄取是一个需氧耗能的主动转运

摄取过程,厌氧环境下此过程不能进行而造成耐药。

另外,肠球菌属细菌和结核杆菌的突变株对链霉素的耐药,这是由于链霉素作用靶位的改变,即使链霉素进入细菌细胞内后亦不能与之结合发挥作用而发生耐药,但较少见。

【体内过程】氨基苷类抗生素是强极性化合物,水溶性大而脂溶性很小,因此,在胃肠不吸收或很少吸收($<1\%$),因此口服后血药浓度很低,仅作胃肠消毒用;但在肾功能损害时,多次口服或直肠给药,血药浓度可蓄积至中毒水平。肌肉注射吸收迅速而完全,给药后的30~90分钟达峰浓度,静脉内给药后的血药浓度随剂量而不同,一般在静滴20~30分钟后,血浆中药物浓度与肌肉注射相近。除链霉素外,与血清蛋白结合很少,结合率大多小于10%。多数主要分布于细胞外液,如胸、腹腔液及心包液等,由于它们极性强而在组织细胞内药物浓度较低,如肺中浓度不到血药浓度的50%,脑脊液则不到1%,脑膜炎时虽透入增加,但仍达不到有效浓度;除链霉素外,其余在胆汁、痰液、房水中浓度较低;胎儿血药浓度相当母体血药浓度的25%,不过肾皮质部内药物浓度可超过血药浓度的10~50倍。该类药物在体内不被代谢,约90%以原形经肾小球滤过排泄,故尿药浓度高,约为血药峰浓度的25~100倍,即使停药,尿药浓度仍可维持有效水平数天,肾皮质内蓄积的药物半衰期长达112~693小时,蓄积浓度越高,对肾毒性越大。此类抗生素可进入内耳外淋巴液,浓度与用药量呈正比,其半衰期较血浆半衰期长5~6倍,肾功能减退时其半衰期还将延长(表40-1、图40-2)。

表 40-1 常用氨基苷类抗生素的药代动力学参数

抗生素	肌注血药浓度达峰时间(小时)	$t_{1/2}$ (小时)		24小时尿排出(%)	蛋白结合率(%)
		正常	少尿		
链霉素	0.5~1.5	2.0~3.0	50~110	80	35
庆大霉素	0.75~1.0	1.7~2.3	48~72	70~80	很少
妥布霉素	0.33~0.75	2.0~2.8	56~60	80~90	很少
卡那霉素	0.75~1.0	2.1~2.4	60~96	84~90	0
阿米卡星	0.75~2.0	2.2~2.5	56~150	81~98	0~0.35
西索米星	0.75~1.0	2.0~2.3	35~37	85~87	
奈替米星	0.5~1.0	2.2	33	80~90	很少

【不良反应】氨基苷类抗生素都可能引起前庭、耳蜗和肾的毒性,由此其应用受到一定的限制,也造成合理用药上的困难,但各药引起的毒性亦存在着相异之处,故需精确控制血药浓度,才能降低毒性。

1. 过敏反应 本类抗生素可引起嗜酸粒细胞增多,各种皮疹、发热等过敏症状,也可引起严重过敏性休克,尤其是链霉素,其发生率仅次于青霉素G,应引起严重注意,故注射前也应先作皮试,阴性者方可使用。一旦发生可皮下或肌肉注射肾上腺素或静注葡萄糖酸钙进行抢救。

2. 耳毒性 氨基苷类抗生素能在内耳淋巴液中蓄积,半衰期长,故可引起前

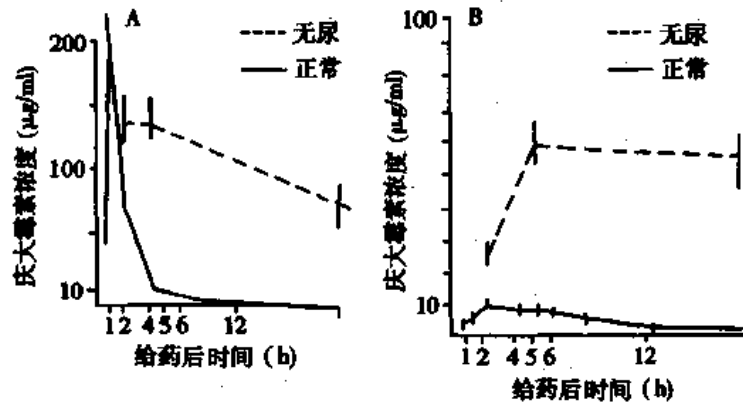


图 40-2 正常和无尿豚鼠庆大霉素皮下注射 50mg/kg 后血清(A)和外淋巴液(B)的药动学
庆大霉素浓度用生物测定法,每点为 6 只动物的均值,无尿动物于给药前 3 小时切除肾脏

奈替米星。对耳蜗神经的损害主要发生听力减退或耳聋,其发生率依次为新霉素 > 卡那霉素 > 阿米卡星 > 西索米星 > 庆大霉素 > 妥布霉素 > 链霉素。耳毒性许多自觉症状并不明显,只能经仪器监测显示的“亚临床耳毒性”反应的发生率可达 10% ~ 20%,先影响高频听力,然后波及低频部分;这是由于药物损害了内耳柯蒂器内、外毛细胞的糖代谢和能量利用,导致内耳毛细胞膜上钾、钠离子泵发生障碍,而使毛细胞功能受损害。为防止和减少耳毒性的发生,应用本类抗生素时应经常询问患者有否耳鸣、眩晕等早期症状,并进行听力监测和根据肾功能情况调整用药剂量,除非必要应避免与增加其耳毒性的万古霉素、镇吐药、呋塞米、依他尼酸及甘露醇等合用,也应避免与能掩盖其耳毒性的苯海拉明、美克洛嗪、布可立嗪等抗组胺药合用。

3. 肾毒性 肾毒性的发生是由于本类药物主要经肾排泄和在肾皮质内蓄积的关系,中毒初期表现为尿浓缩困难,随后出现蛋白尿、管型尿,严重者可发生氮质血症及无尿等,其发生率依次为新霉素 > 卡那霉素 > 妥布霉素 > 链霉素,奈替米星肾毒性很低。年老、剂量过高以及合用两性霉素 B、杆菌肽、头孢噻吩、环丝氨酸、粘菌素、多粘菌素 B 或万古霉素可增加肾毒性的发生。

4. 神经肌肉接头的阻滞 这种作用可致神经肌肉麻痹,与剂量及给药途径有关,如静滴速度过快或同时使用肌肉松弛剂、全身麻醉药时易发生,重症肌无力患者尤易发生,可致呼吸停止,这是由于药物能与突触前膜钙结合部位结合,阻止钙离子参与乙酰胆碱的释放所致。这种毒性虽少见,但具危险性、需提高警惕,如发生可采用新斯的明静注治疗。

第二节 各种氨基苷类抗生素的药理特点及应用

链 霉 素

链霉素(streptomycin)是由灰链丝菌培养液中提取而得,临床使用其硫酸盐,易溶

于水,性质稳定,水溶液在室温可保持一周。

【体内过程】链霉素口服不易吸收,而肌肉注射吸收快,一次注射 0.5~1.0g 后,30~60 分钟达血药峰浓度,有效血浓度可维持 6~8 小时,半衰期为 5.0 小时左右,年龄超过 40 岁者,半衰期可延长至 9 小时;主要分布于细胞外液,不易透过血脑屏障,不过它易透入腹腔和胸腔,并可透过胎盘进入胎儿循环;大部分通过肾小球过滤随尿排泄,肾功能不全排泄减慢,肾功能衰竭患者其半衰期可长达 50~100 小时。

【临床应用】链霉素具有强大的抗革兰阴性菌的作用,但因毒性和日益增多的耐药性等问题限制了它的临床使用,而被庆大霉素等替代。目前临床用作:①鼠疫与兔热病治疗的首选药;②与青霉素合用治疗草绿色链球菌、肠球菌引起的感染性心内膜炎;亦可与氨基西林合用作为预防常发的细菌性心内膜炎及呼吸、胃肠及泌尿系统手术后感染;③结核病的治疗,但必须与其他抗结核药联合应用,以延缓耐药性的产生;④与四环素合用治疗布氏杆菌病,疗效较好。

【不良反应】链霉素的不良反应比青霉素多见且严重,最为严重的是对第八对脑神经的损害,以前庭功能损害为常见,但系可逆性的,少数患者可出现迟发性的耳蜗神经损害,表现为听力下降,甚至可致永久性耳聋。对肾脏的毒性较其他氨基苷类抗生素少见且轻,因它与肾组织结合少且不易蓄积。但它可发生神经肌肉阻断,不宜与箭毒等合用;它还可以引起皮疹、发热、荨麻疹、血管性水肿等常见的过敏反应,过敏性休克发生率虽较青霉素 G 少,但死亡率却很高。

庆大霉素

庆大霉素(gentamicin)是由放线菌科小单孢菌的发酵液中提取而得,常用其盐酸盐,粉末状,易溶于水,对温度和酸、碱都稳定。

【抗菌作用】抗菌范围广,革兰阳性菌的金葡萄菌、表皮葡萄菌对其高度敏感,炭疽杆菌、白喉杆菌、放线菌属对它亦大多敏感,但对溶血性链球菌、草绿色链球菌和肺炎球菌作用较差。对革兰阴性菌的肠道杆菌及绿脓杆菌有良好的抗菌作用,对奈瑟氏菌和流感杆菌、布氏杆菌等也有抗菌作用;对肺炎支原体亦有作用,但普鲁威登菌、沙雷氏菌属和大多数假单孢菌属对其耐药。

【体内过程】肠道吸收极少,主要用作肌肉注射及静脉滴注,肌注吸收迅速且完全,30~60 分钟达血药峰浓度,有效血浓度可维持 8 小时,半衰期约 2~3 小时,可广泛分布于各组织,可透过胎盘进入胎儿体内。在体内很少代谢,约 80% 经肾排泄,尿药浓度约是血药浓度的 10~100 倍。部分经胆汁进入肠道,胆汁浓度可达血药浓度的 60%~80%。

【临床应用】①严重的革兰阴性杆菌的感染如败血症、骨髓炎、肺炎、脑膜炎等的治疗,属首选;②与氨基西林合用治疗绿脓杆菌感染,如绿脓杆菌心内膜炎,但不宜混合滴注,免使抗菌活力下降;③与氨基西林、头孢菌素联合用于未明原因的革兰阴性杆菌混合感染;④口服作肠道术前准备与治疗肠道感染。

【不良反应】由于它在内耳外淋巴液中浓度高,维持时间长而易造成前庭功能损害,偶有听力损害,有时也可出现不可逆耳聋;亦可发生多见的可逆性肾脏损害和偶见

的过敏反应。

卡那霉素

卡那霉素(kanamycin)由链丝菌培养液中提得,用其硫酸盐,易溶于水,性质稳定。其抗菌谱与链霉素相似,但对绿脓杆菌无效;其体内过程与链霉素、庆大霉素基本相同;由于其毒性及耐药性较多见,已不作为细菌性感染治疗的首选药,目前也很少用于结核病的治疗,其应用已为庆大霉素、妥布霉素、阿米卡星所替代,不过可口服作腹部术前的肠道消毒。不良反应以耳蜗神经损害为多见,且较链霉素、庆大霉素和妥布霉素为大,但低于新霉素;肾毒性也仅次于新霉素。

阿米卡星

阿米卡星(amikacin)又称丁胺卡那霉素,是卡那霉素的半合成衍生物,是氨基苷类抗生素中抗菌谱最广,由于它对许多肠道革兰阴性菌和绿脓杆菌所产生的钝化酶稳定,故主要用于对其他氨基苷类抗生素耐药菌株所引起的感染,如对庆大霉素、卡那霉素耐药菌所致的尿路、肺部感染,以及绿脓、变形杆菌造成的败血症。与羧苄西林或头孢噻吩合用,治疗中性粒细胞减少或其他免疫缺陷者感染,疗效满意。它可为革兰阴性菌产生的乙酰转移酶钝化而造成耐药,亦可因细胞壁屏障作用,影响其透入菌体内而发生耐药。

妥布霉素

妥布霉素(tobramycin,托布拉霉素)是由链丝菌培养液中提取而得,也可由卡那霉素B脱氧制成,用其硫酸盐,易溶于水,性质稳定。其抗菌作用与庆大霉素相似,对绝大多数肠杆菌科细菌、绿脓杆菌及葡萄球菌具有良好的抗菌作用,最突出的是对绿脓杆菌的作用较庆大霉素强2~4倍,即使是耐药株也有效,对肠球菌及除绿脓杆菌外的假单胞菌属及厌氧菌无效,对肺炎杆菌、肠杆菌属与变形杆菌的作用较庆大霉素强,但对沙雷氏菌、沙门氏菌的作用差。临床应用与庆大霉素相同,主要用于治疗绿脓杆菌感染,如菌血症、心内膜炎、骨髓炎与肺炎等,也用于各种严重的革兰阴性菌感染,但一般不作为首选用药。虽其耳毒性低于庆大霉素,但在肾功减退时还是应根据肌酐清除率调整剂量与给药间隔。

西索米星

西索米星(sisomicin)由小单孢菌发酵液中提得,用其硫酸盐,易溶于水。其抗菌谱与庆大霉素相近似,抗绿脓杆菌的作用较庆大霉素强两倍,与妥布霉素近似或稍弱,对沙雷氏菌的作用稍次于庆大霉素,较妥布霉素强,对金葡菌作用近似庆大霉素,也较妥布霉素强,对克雷伯氏菌属、肠球菌属、大肠杆菌、变形杆菌和化脓性链球菌也有较好作用,临床用于上述细菌的感染;但毒性是庆大霉素的两倍,与庆大霉素相比,无显著优点,故临床应用不广。

奈替米星

奈替米星(netilmicin)是西索米星的半合成氨基苷类抗生素,具广谱抗菌作用,对一

些革兰阴性杆菌,如大肠杆菌、克雷伯杆菌、沙雷杆菌、各型变形杆菌和绿脓杆菌都具有较强的抗菌活性,对嗜血流感杆菌、沙门氏菌、志贺菌和奈瑟菌也有作用,对某些耐氨基苷类抗生素的阴性杆菌和耐青霉素类抗生素的金葡菌也有效。临床适用于尿路、肠道、呼吸道、皮肤软组织、骨和关节、腹腔及创口部位的感染。其耳、肾毒性虽是氨基苷类抗生素中最低者,但仍需注意。

小诺米星

小诺米星(micronomicin)是棘孢小单孢菌变异株产生的氨基苷类抗生素,抗菌谱与庆大霉素相似。对中耳炎、胆道感染等有较高的疗效,对泌尿系统和呼吸系统感染的疗效不亚于庆大霉素。耳、肾毒性也低于庆大霉素,其他不良反应少,偶见转氨酶升高。

新霉素

新霉素(neomycin)抗菌谱似卡那霉素,肌内注射吸收快,但能产生较强的耳、肾毒性,易引起永久性耳聋和肾损害,因而现已少用,尤其是禁止注射用药;因口服吸收少,故毒性也小,而用于肠道感染或腹部手术前消毒或肝昏迷患者。

大观霉素

大观霉素(spectinomycin)由链霉菌所产生的一种氨基环醇类(aminocyclitols)抗生素,它对淋球菌有高度的抗菌活性,且产青霉素酶的淋球菌对其亦敏感,另外,大肠杆菌、肺炎杆菌、变形杆菌等许多革兰阴性杆菌对其具中度敏感,对肺炎球菌、表葡球菌等也有抗菌作用。肌注 2.0 克,1.0 小时血药浓度达峰(100mg/L),半衰期约 2.5 小时;主要经肾排泄。临床惟一的适应证,是无并发症的淋病,但限于对青霉素、四环素等的耐药菌株引起的淋病或对青霉素过敏的淋病患者,如淋菌性尿道炎和淋菌性肛门直肠炎。不良反应极少,个别患者可出现暂时眩晕、发热、头痛等和偶见皮疹。

制剂及用法

硫酸链霉素(streptomycin sulfate) 成人 0.75~1.0g/日,儿童每日 15~30mg/kg,分 1~2 次肌内注射。成人 1~3g/日,儿童每日 1mg/kg,分 4 次服。

硫酸庆大霉素(gentamicin sulfate) 成人 16~24 万单位/日,儿童每日 3 000~5 000 单位/kg,分 3~4 次肌内注射。静脉滴注剂量同上,忌与青霉素等混合滴注。鞘内注射,成人每次 5 000~10 000 单位。口服,成人 24 万~64 万单位/日,儿童每日 1 万~1.5 万单位/kg,分 4 次服。

硫酸卡那霉素(kanamycin sulfate) 成人 1.0~1.5g/日,儿童每日 20~30mg/kg,分 2~3 次肌内注射。静脉滴注用,剂量同肌内注射。疗程一般不超过 10~14 天。

硫酸妥布霉素(tobramycin sulfate) 成人或儿童每次 1.5mg/kg,每 8 小时一次,肌内或静脉注射,总量不超过每日 5mg/kg,疗程一般不超过 10~14 天。

硫酸阿米卡星(amikacin sulfate) 成人 1.0~1.5g/日,分 2~3 次肌内注射。

硫酸西索米星(sisomicin sulfate) 全身性感染用每日 3mg/kg,分 3 次肌内注射,尿道感染可按每日 2mg/kg,分 2 次肌内注射。

硫酸奈替米星(netilmicin sulfate) 成人用每日 4~6mg/kg,严重感染每日 7.5mg/kg,分 2~3 次

肌内注射；儿童按每日 6~7.5mg/kg,分 3 次给予。

硫酸小诺米星(miconomicin sulfate) 注射剂每支 60mg/2ml,泌尿道感染 120mg/次,每日 2 次,肌注；其他感染 60mg/次,每日 2~3 次；疗程一般不超过 2 周。本品不可静脉推注,老年人应减量。

硫酸新霉素(neomycin sulfate) 成人 1~4g/日,儿童每日 25~50mg/kg,分 4 次口服。

大观霉素(spectinomycin) 2g 溶于 3.2ml 特殊稀释液(0.9%苯甲醇溶液)深部肌注,每日 1~2 次。

(包定元)

第四十一章 四环素类及氯霉素类抗生素

四环素类和氯霉素类抗生素的抗菌谱很广,包括革兰阳性菌、阴性菌、立克次体、支原体、衣原体、螺旋体和阿米巴原虫,故常称为广谱抗生素(“broad-spectrum” antibiotics)。

第一节 四环素类抗生素

四环素类抗生素具有共同的氢化骈四苯的基本母核,仅在5、6、7位上的取代基不同(表41-1)。可分为天然品和人工半成品,天然品有四环素、土霉素、地美环素(去甲金霉素)和金霉素等,以四环素为常用,土霉素已少用,金霉素,已不作全身应用,仅限于外用,地美环素我国不生产。半成品有多西环素、米诺环素及美他环素,其中以多西环素在我国最为常用。本类抗生素均是化学两性物质,可与酸、碱形成盐,但在碱性水溶液中易降解,在酸性水溶液中则较稳定,故临床一般常用其盐酸盐。

一、天然四环素类抗生素

四环素与土霉素

四环素(tetracycline)和土霉素(tetramycin,氧四环素,oxytetracycline)是由链霉菌培养液中提得,性质稳定,在室温放置数月至二年亦不会失效。

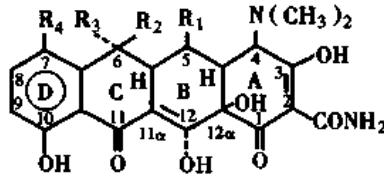
【抗菌作用】这一类抗生素抗菌谱广,对其敏感的有革兰阳性菌中的肺炎球菌、溶血性链球菌、草绿色链球菌及部分葡萄球菌、破伤风杆菌和炭疽杆菌等。革兰阴性菌中对其敏感的有脑膜炎球菌、痢疾杆菌、大肠杆菌、流感杆菌、巴氏杆菌属、布氏杆菌等。对某些厌氧菌如拟杆菌、梭形杆菌亦有作用,此外,对肺炎支原体、衣原体、立克次体、螺旋体、放线菌亦具有抑制作用,且能间接地抑制阿米巴原虫。但对病毒、真菌、绿脓杆菌无作用。

本类抗生素能快速抑制细菌生长,高浓度时也有杀菌作用,它们能与细菌核蛋白体30s亚基结合,阻止蛋白质合成始动复合物的形成,并且能抑制aa-tRNA进入A位,从而阻止肽链延伸和细菌蛋白质的合成。其次四环素还可引起细菌细胞膜通透性的改变,使胞内的核苷酸及其他重要成分外漏,从而抑制DNA的复制。

本类抗生素细菌对其产生耐药性的程度虽不高,但能逐步增加,近年来耐药的金葡菌、大肠杆菌、痢疾杆菌、溶血性链球菌、肺炎球菌等日见增多,而且它们互相间有交叉耐药性。大肠杆菌和其他肠杆菌科细菌的耐药性主要通过耐药质粒介导,且可传递、诱

导其他敏感菌成为耐药菌,带耐药质粒细菌的细胞膜对四环素类抗生素摄入量减少或泵出量增加。

表 41-1 四环素类的化学结构



抗生素	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	t _{1/2} (小时)	抗菌强度
天然品						
四环素	H	OH	CH ₃	H	8.5	5
土霉素	OH	OH	CH ₃	H	9.6	6
地美环素	H	OH	H	Cl	12.0	3
半合成品						
美他环素	OH		-CH ₂	H	15.0	4
多西环素	OH	H	CH ₃	H	20.0	2
米诺环素	H	H	H	N(CH ₃) ₂	13.7	1

【体内过程】 本类抗生素口服易吸收但不完全,四环素的吸收较土霉素好,口服后 2~4 小时可达血药峰浓度,半衰期约为 8.5 小时,土霉素血药浓度较低,但半衰期长,约为 9.6 小时(表 41-1)。每日口服 4 次,每次 0.5g,则有效血药浓度可维持 24 小时。由于四环素类抗生素能与多价阳离子如 Mg²⁺、Ca²⁺、Al³⁺、Fe²⁺ 等形成难溶难吸收的络合物,因而含这些离子的药物、食物如抗酸药、抗贫血药及牛奶、奶制品等均可妨碍其吸收,饭后服较空腹时服血药浓度可降低 50%,铁剂可降低四环素吸收 40%~90%,若必须两药合用,则服药间隔也应在 3.0 小时以上。胃中酸度高,药物易溶解,虽易吸收,但一次口服超过 0.5g,血药浓度并不随剂量增加而提高,只能增加由粪便的排泄量。直肠给药不吸收。吸收后于各组织广泛分布,也能沉积于骨及牙组织内。与血浆蛋白结合率较低,土霉素约 20%~40%,故易透入胸腔、腹腔、胎儿循环及乳汁中,但不易透过血脑屏障,脑脊液的浓度仅为血药浓度的 1/10。它们以原形经肾小球滤过排泄,口服四环素尿排泄率为 20%~55%。土霉素给药后 30 分钟尿中已能测出,10%~35% 的药物以活性形式由尿排泄,给药后约 5 小时尿中达高峰浓度,这有利于尿路感染的治疗。它们可经肝脏浓缩排入胆汁、形成肝肠循环,胆汁药物浓度约为血药浓度的 10~20 倍。

【临床应用】 四环素类抗生素的临床应用较为广泛。①立克次体感染和斑疹伤寒、恙虫病、支原体肺炎、衣原体所致鹦鹉热、性病性淋巴肉芽肿、回归热、霍乱等疗效较好,列为首选;②革兰阴性杆菌如百日咳杆菌、痢疾杆菌、布鲁氏杆菌、流感杆菌的感染也可采用;③对革兰阳性球菌、杆菌的感染,疗效不及青霉素,但可口服故亦广为使用;也可用于耐青霉素的金葡菌感染,或对青霉素过敏病人的葡萄球菌感染,但仅作次选;④肠内阿米巴病的治疗,土霉素疗效最佳,对肠外阿米巴病无效

【不良反应】

1. 胃肠道反应 服药最初几天可出现恶心、呕吐、上腹不适、腹胀、腹泻等反应,这是药物对胃肠道直接刺激所造成,土霉素多见,四环素较轻,若于饭后或与食物同服可减轻,继续用药恶心、呕吐可消失,如遇严重时宜减量,甚至停药。

2. 二重感染 正常人的口腔、鼻咽、肠道等处有微生物寄生,菌群间维持平衡的共生状态,广谱抗生素的长期使用,使敏感菌受到抑制,而不敏感菌乘机在体内生长繁殖,造成二重感染,又称菌群交替症,多见于老年人、幼儿和体质衰弱、抵抗力低的患者。此外,合并使用肾上腺皮质激素、抗代谢或抗肿瘤药物时也易诱发二重感染。常见的二重感染为:①真菌病,致病菌以白色念珠菌居多,表现为鹅口疮、肠炎,可用抗真菌药治疗。②难辨梭菌引起的伪膜性肠炎,这是由于厌氧的耐四环素的难辨梭菌产生毒性较强的外毒素,引起肠壁坏死,体液渗出,剧烈腹泻,导致失水或休克症状,有死亡危险,此种情况必须停药,并口服万古霉素或甲硝唑给予治疗。

3. 对骨、牙生长的影响 四环素类抗生素能与新形成的骨、牙中所沉积的钙相结合。妊娠五个月以上的妇女服用这类抗生素时,出生的幼儿乳牙可出现荧光、变色、牙釉质发育不全、畸形或生长抑制。出生2个月至5岁的幼儿牙齿正在钙化,服用四环素可能造成恒齿黄染。然而8岁前的儿童其牙齿仍易受四环素类药物的影响。四环素能沉积在胚胎和幼儿的骨骼中。早产儿使用四环素类抗生素能抑制腓骨生长速度40%,但停药后可迅速恢复。

4. 肝、肾毒性 长期大量口服或静脉给予大剂量,可造成严重肝脏损害。也能加剧原有的肾功不全,影响氨基酸代谢,从而增加氮血症,大多数严重病例发生于孕妇,故孕妇尤其伴有肾功不全者应禁用四环素。

5. 过敏反应 这类抗生素均可引起药热和皮疹等过敏反应,但不多见,过敏反应中较多见的是荨麻疹、多形性红斑、湿疹样红斑等;血管神经性水肿、丘疱疹、固定性红斑及轻度剥脱性皮炎也有所见。

二、半合成四环素类抗生素

多西环素

多西环素(doxycycline,强力霉素)是半合成的长效四环素类抗生素,是土霉素的6位碳上去氧而得,易溶于水,遇光不稳定。

【抗菌作用】 与四环素的抗菌谱相似,但作用比四环素强2~10倍,比米诺环素的作用略低。且对四环素、土霉素耐药的金葡菌及脆弱拟杆菌亦有作用。抗菌作用机制与四环素相同。

【体内过程】 其口服吸收快而完全,吸收率可达95%,牛奶、奶制品和多价阳离子药物因与它络合或因胃内pH提高而影响吸收,口服后约2小时达血药峰浓度,半衰期约16~18小时,血浆蛋白结合率为80%~95%,药物可经胆汁排入肠道而又被吸收形成肝肠循环。其分布同四环素。药物在血液及组织中的浓度维持较久,小部分从肾排泄、肾小管可再吸收,大部分以结合或络合的无活性代谢产物随粪排出,故对肠道菌群

无影响,肾功能不全时也可使用。

【临床应用】大致与四环素相同,可用于呼吸道感染如老年慢性气管炎、肺炎、麻疹肺炎,也用于泌尿道感染及胆道感染等;对肾功能不良的肾外感染亦可应用;也因在前列腺分布较多而用于前列腺炎,还可作为旅游腹泻的防治。

【不良反应】有恶心、呕吐、腹泻、舌炎、口腔炎及肛门炎等胃肠反应;少见皮疹与二重感染。静注可出现舌麻木及口内特殊气味。

米诺环素

米诺环素(minocycline,二甲胺四环素)是在氢化四环素的7位碳上增加一个二甲胺基,用其盐酸盐,溶于水,但稳定性差,遇金属离子失去抗菌活性。

【抗菌作用】米诺环素是一个长效、高效的半合成四环素类抗生素,抗菌谱与四环素相似,但它是四环素类抗生素中抗菌作用最强的;它对耐四环素和耐青霉素类、半合成青霉素类抗生素的金葡萄菌、化脓性链球菌、粪链球菌和大肠杆菌仍有作用,抗菌作用机制同四环素,但对耐药的肺炎球菌、变形杆菌、绿脓杆菌、克雷伯氏菌属、沙门氏菌属和志贺氏菌无作用。

【体内过程】由于其脂溶性高,故口服吸收完全,且不受牛奶、食物的影响,血浓度高而仅次于多西环素,一次口服0.2g,2~3小时达血药峰浓度、半衰期约14.0小时。体内分布广,可透入甲状腺、胸、肝、肾、肺、泪及唾液中,脑和脑脊液的浓度较其他四环素类抗生素高,胆汁及尿中浓度比血液中浓度高10~20倍。排泄慢,一次口服,24小时内尿中排出仅4.7%~6.3%,随粪排出约34%,是四环素类抗生素中最低者,与血清蛋白结合率较高约76%~83%。

【临床应用】与多西环素基本相同,主要用于尿路感染、胃肠道感染、呼吸道感染、脓皮病、骨髓炎及眼、耳、鼻、喉部感染、脑膜炎及其带菌者、胆囊炎和乳腺炎等。此外,对疟疾也有一定的疗效。

【不良反应】与其他四环素类抗生素基本相同,但可引起可逆性的前庭反应,如恶心、呕吐、头昏、眼花、眩晕及运动失调等,常在初服药几次时出现,此反应女性较男性多见,发生率可达76%,与剂量大小有关,停药后24~48小时可消失。

美他环素

美他环素(metacycline,甲烯土霉素)是将土霉素的6位碳上接上甲烯基而得。抗菌谱、临床应用与四环素、土霉素基本相同。但其特点是对耐四环素、土霉素的菌株仍有作用。

第二节 氯霉素类抗生素

氯霉素

氯霉素(chloramphenicol, chloromycetin)是由委内瑞拉链丝菌产生的抗生素,为微

细白色至黄色针状或片状结晶,味极苦,水中溶解度小,易溶于有机溶媒,在酸性和中性溶液中较稳定,遇碱易分解失效。由于其结构简单,故可以用化学合成方法大量生产;但因它可发生致死性的再生障碍性贫血的毒性作用,故临床应用受到极大的限制。

【抗菌作用】 氯霉素是广谱抗生素,在低浓度时抑制细菌生长,高浓度具杀菌作用,对革兰阴性菌的作用较革兰阳性菌的作用强,革兰阴性菌中淋球菌、脑膜炎球菌、流感杆菌、百日咳杆菌、大肠杆菌、肺炎杆菌、产气杆菌、痢疾杆菌,包括伤寒杆菌的沙门氏菌属、布氏杆菌和霍乱弧菌等均对其敏感;革兰阳性菌中的葡萄球菌、表皮葡萄球菌、溶血链球菌、肺炎球菌、草绿色链球菌及肠球菌大多数对其敏感;白喉杆菌、炭疽杆菌、破伤风杆菌、产气荚膜杆菌、放线杆菌属、乳酸杆菌等亦大多对其敏感;厌氧菌如拟杆菌属特别是脆弱拟杆菌、梭形杆菌及梅毒螺旋体、钩端螺旋体、衣原体、肺炎支原体、立克次体等也敏感。但对结核杆菌、各种病毒、真菌、原虫等均无作用,对革兰阳性菌的作用不及青霉素和四环素。氯霉素是通过与细菌核蛋白体 50s 亚基结合,抑制肽酰基转移酶,而阻止肽链延伸,使蛋白质合成受阻。

各种细菌都能对氯霉素发生耐药性,其中以大肠杆菌、痢疾杆菌、变形杆菌等较为多见,伤寒杆菌及葡萄球菌较少,耐药性产生较慢,可能是通过基因突变逐步形成的关系,可自动消失。也可通过耐药因子的转移而获得耐药性,获得耐药因子的细菌能产生乙酰转移酶使氯霉素钝化而失活。有些如绿脓杆菌等,因细菌细胞壁通透性改变使氯霉素不能进入胞内而产生耐药。

【体内过程】 自肠道上部吸收,一次口服 1.0g 后 2 小时左右血中药物浓度达峰值,半衰期约 2.5 小时,有效血浓度维持 6~8 小时。吸收后各组织、体液中广泛分布,脑脊液中浓度亦较其他抗生素高。肌内注射琥珀酸钠盐吸收较慢,血药浓度较低,仅为口服同剂量的 50%~70%,但维持时间长,在体内大部分与葡萄糖醛酸结合,与原形物迅速经尿排泄。约有 5%~15% 的原形药经肾小球滤过排入尿中,能达到有效抗菌浓度,用于治疗泌尿系统感染。

【临床应用】

1. 是治疗伤寒、副伤寒的首选药物,一般在服药后 6 日内退热,病情减轻,病程缩短,病死率下降,肠穿孔等严重合并症减少,但复发率高(10%),不过复发病例再用氯霉素仍有效。

2. 对立克次体的感染如 Q 热的治疗也有相当疗效。

3. 对多种细菌性脑膜炎、脑脓肿有效,但对肺炎球菌、脑膜炎双球菌、链球菌、葡萄球菌所致的脑膜炎疗效不如青霉素与磺胺嘧啶。

4. 用于治疗敏感菌引起的眼内炎及全眼球炎。

【不良反应】 主要不良反应是抑制骨髓造血功能,一是可逆性血细胞减少,白细胞或粒细胞首先下降,这与剂量和疗程有关,如发生,应立即停药,可以恢复;另一是不可逆的再生障碍性贫血,虽少见,但死亡率很高,这与剂量和疗程无直接关系,可能与其抑制骨髓造血细胞内线粒体中 70s 核蛋白体有关,为防止此反应,应避免滥用并勤查血象。另外,氯霉素也可产生胃肠反应和二重感染,少数患者可出现皮疹及血管神经性水肿等过敏反应,但都比较轻微。新生儿及早产儿应用氯霉素剂量过大可发生循环衰竭、

腹胀、呕吐、进行性皮肤苍白等,称灰婴综合征,症状出现后 2~3 天内死亡。这是由于新生儿肝脏功能尚未成熟,肾排泄功能差的关系,有时较大儿童甚至成人用大量药物也可发生,及早停药,积极治疗,可于停药后 24~36 小时逐渐恢复。

甲磺霉素

甲磺霉素(thiamphenicol)是氯霉素结构中的苯对硝基被甲磺基取代的衍生物,比氯霉素具有更高的水溶性和稳定性。

甲磺霉素的抗菌谱与氯霉素基本相同,肺炎球菌、链球菌、布氏杆菌、痢疾杆菌、流感杆菌等对其敏感,低浓度抑菌、高浓度杀菌,作用机制与氯霉素相同,抑制细菌蛋白质的合成,细菌对其耐药性发展较慢,但与氯霉素有完全的交叉耐药性。其口服、肌肉注射吸收均较好,且血药浓度较氯霉素高而持久,与血清蛋白结合较少,吸收后广泛分布于各组织及体液中,如心、肺、脾、肾、肝、肌肉、脑、胆汁等;半衰期约 1.5 小时,主要以原形由胆汁及肾脏排泄而达较高的抗菌浓度。临床主要用于呼吸道感染,尿路感染和肝胆系统感染,疗效高,但并不优于氯霉素。也可用于伤寒、痢疾、肠道感染、布氏菌病、脑膜炎及外科感染。主要不良反应与氯霉素相同,即对造血功能的毒性较大,早期可发生血清铁增加,白细胞、血红蛋白及网织细胞减少,停药数日可逐渐恢复;严重的可发生不可逆的骨髓抑制;尚有腹泻、胃烧灼感、恶心、呕吐、腹痛等胃肠道反应,未见致死的再障和灰婴综合征报道。

制剂及用法

盐酸四环素(tetracycline hydrochloride) 口服:0.25~0.5g/次,3~4次/日。

盐酸土霉素(oxytetracycline hydrochloride) 口服一次 0.5g,3~4次/日。8岁以下小儿每日 30~40mg/kg,分 3~4次服用。

多西环素(doxycycline) 成人首剂 0.2g,以后 0.1~0.2g/次,每日 1次。儿童首剂 4mg/kg,以后每日 2~4mg/kg,每日 1次。

米诺环素(minocycline) 首剂 0.2g,以后 0.1g,每 12 小时 1次。

美他环素(metacycline,甲烯土霉素) 片剂:口服 0.6~0.9g/日,分 3~4次。

氯霉素(chloramphenicol, chloromycetin) 口服 1.5g/次,每日 4次,氯霉素肌注、静注或静滴 0.5或 1g,每 12 小时 1次。

琥珀氯霉素钠(chloramphenicol sodium succinate) 注射剂:0.69(相当氯霉素 0.5g),成人 1~2g/日,分 2~4次肌注或静滴,儿童每日 25~50mg/kg,分二次静滴。

甲磺霉素(thiamphenicol) 肠溶片:口服 0.25~0.5g/次,每日 3~4次;胶囊剂:口服 1.0g/日,分 4次。

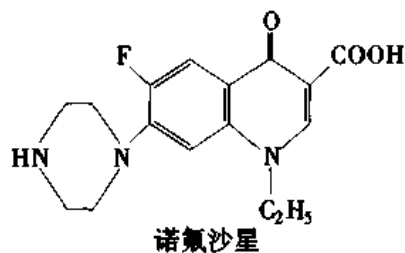
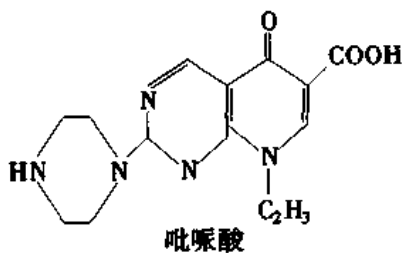
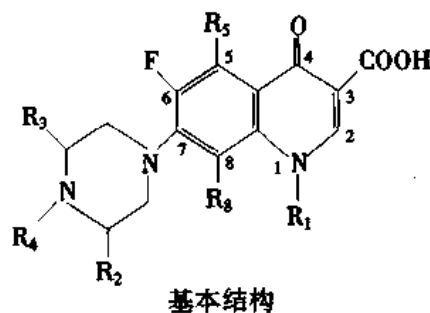
(包定元)

第四十二章 人工合成抗菌药

第一节 喹诺酮类药物

一、概 述

【简史】 喹诺酮类(quinolones)是含有 4-喹诺酮母核基本结构的合成抗菌药。其发展很快,60 年代初出现其第一代萘啶酸,因抗菌谱窄,口服吸收差,血药浓度低及不良反应多等,现已淘汰;其第二代为吡哌酸,抗菌强于萘啶酸,口服后尿中浓度高,主要用于尿道或肠道感染,不良反应较萘啶酸少;其第三代是 70 年代以来通过对喹诺酮母核化学结构的修饰出现一系列新型氟取代的 4-喹诺酮类(fluorinated 4-quinolones)结构类似物。在化学结构上,基本母环的 3 位有一个羧基,6 位通常有氟取代,多数 7 位有一个哌嗪环,有的在 8 位引入第二个氟,可进一步提高肠道吸收,延长半衰期,研制出许多新型合成药,即氟喹诺酮类(fluoroquinolones)。不仅口服易吸收,分布广,且扩大和增强其抗菌活性,成为临床重要的一类抗感染药(见图 42-1)。目前临床应用有诺氟沙星(norfloxacin, 氟哌酸),依诺沙星(enoxacin, 氟啶酸),培氟沙星(pefloxacin, 甲氟哌酸),环丙沙星(ciprofloxacin, 环丙氟哌酸),氧氟沙星(ofloxacin, 氟嗪酸),左氧氟沙星(levofloxacin),洛美沙星(lomefloxacin),托氟沙星(tosufloxacin, 多氟啶酸),氟罗沙星(fleroxacin, 多氟哌酸),芦氟沙星(rufloxacin),司氟沙星(sparfloxacin),格帕沙星(grepafloxacin),曲伐沙星(trovafloxacin),那氟沙星(nadifloxacin)等。



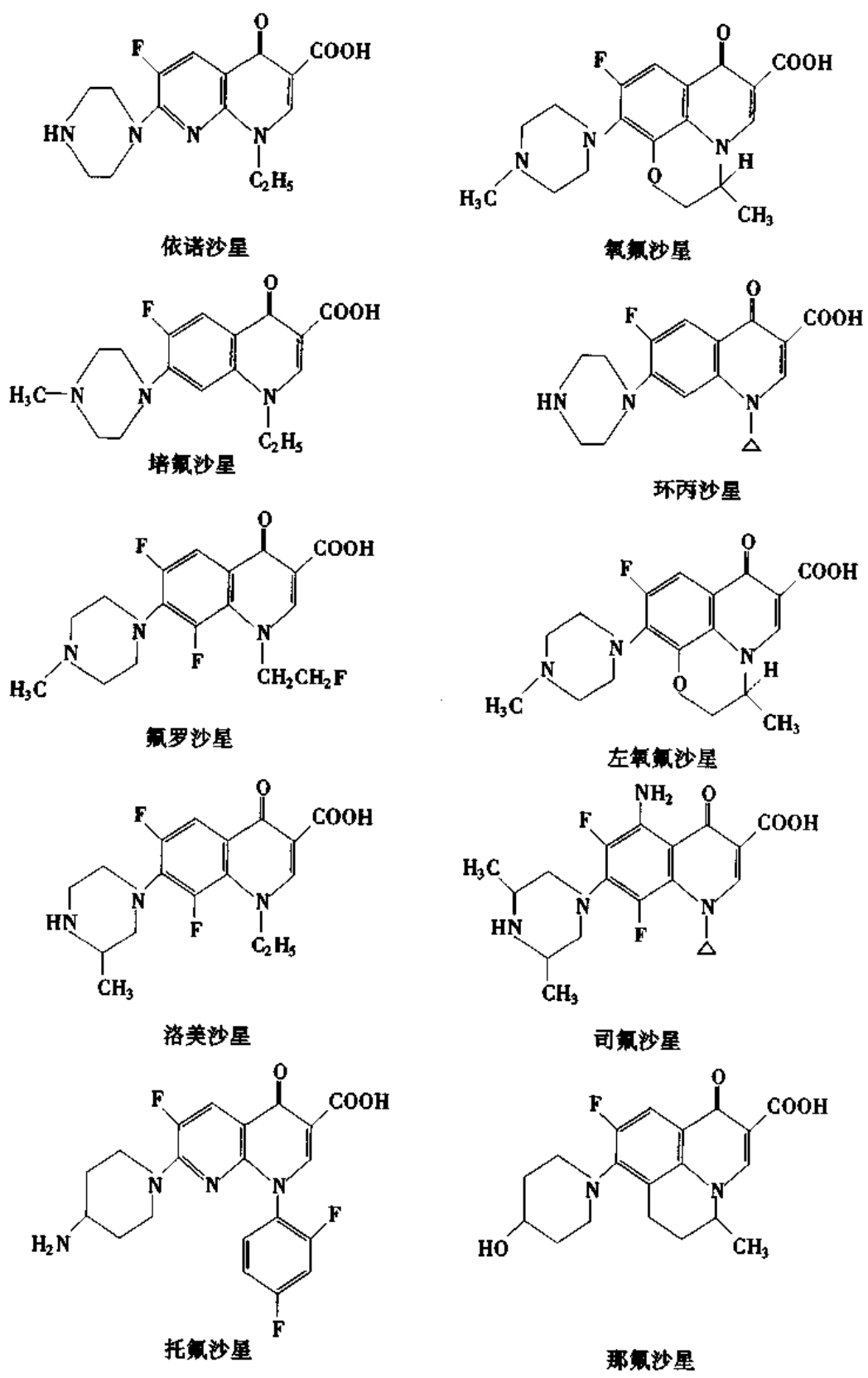


图 42-1 喹诺酮类抗菌药的化学结构

【抗菌作用及机制】 第三代喹诺酮类与第一、二代相比,其抗菌谱广而强,一般对革兰阴性菌,如大肠杆菌、痢疾杆菌、伤寒杆菌、产气杆菌、变形杆菌、流感杆菌、淋球菌等作用较强;对革兰阳性球菌,如金黄色葡萄球菌,链球菌等也有效,其中一些品种如环丙沙星、托氟沙星、氧氟沙星对绿脓杆菌也有效,其他品种多数较弱。托氟沙星、司氟沙星、环丙沙星抗革兰阳性菌强,托氟沙星、司氟沙星对厌氧菌作用强,司氟沙星还对支原体、衣原体、分枝杆菌等作用最强。那氟沙星、曲伐沙星对革兰阴性、阳性及厌氧菌都有效,后者对军团菌、支原体、衣原体等有较强作用。洛美沙星体内抗菌活性优于诺氟沙星。格帕沙星抗肺炎球菌作用强,对流感杆菌、卡他球菌优于环丙沙星。左氧氟沙星是氧氟沙星光学左旋异构体,作用强一倍,剂量为氧氟沙星一半。

喹诺酮类通过抑制细菌 DNA 回旋酶作用,阻碍 DNA 复制导致细菌死亡。大肠杆菌的 DNA 回旋酶是由 2 个 A 亚单位与 2 个 B 亚单位组成的四聚体酶,酶的 A 亚单位使 DNA 的双链断裂,形成切口。此反应是具有 ATP 酶活性的 B 亚单位催化 ATP 水解,提供释放的能量。继之在 A 亚单位参与下切口再重新连接形成负超螺旋,此酶的活性离不开这两种功能。DNA 回旋酶和超螺旋状态与 DNA 复制等重要功能有关。喹诺酮类是 A 亚单位抑制剂,通过形成药物-DNA-酶复合物而抑制酶反应,从而抑制回旋酶对 DNA 的断裂和再连接的功能,阻碍 DNA 复制,使细菌死亡(图 42-2)。但对哺乳动物细胞内也含有生物活性与细菌 DNA 回旋酶相似的酶,称拓扑异构酶 II (topoisomerase II),一般治疗浓度的喹诺酮对人体细胞此酶影响很小,不影响人体细胞的生长代谢。

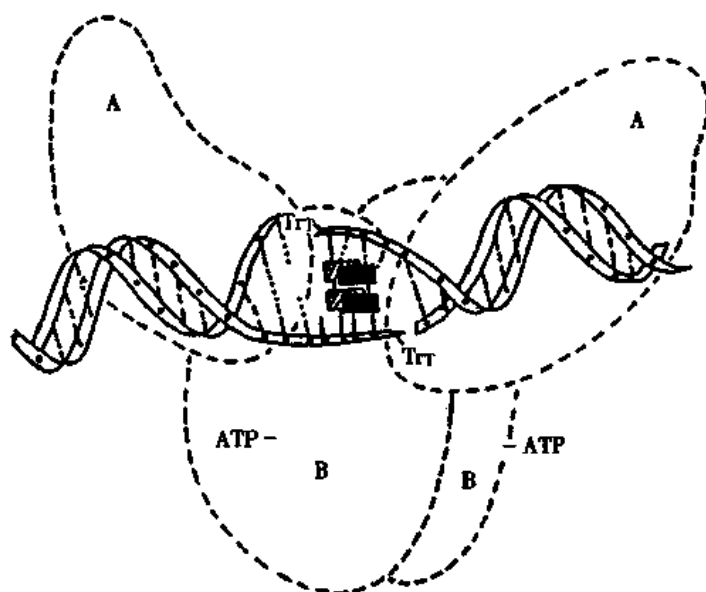


图 42-2 喹诺酮类药物-DNA 结合抑制 DNA 回旋酶活性的示意图

图中实心和斜线长方形示喹诺酮类药物分子, A、B 为 DNA 回旋酶的 A、B 亚单位。在 DNA 回旋酶作用下, DNA 双链打开, 而药物分子嵌入双链, 与非配对碱基结合, 阻碍 DNA 双链封口

【细菌耐药性】 近年报道耐药菌株呈增长趋势,显示出滥用使整个喹诺酮类处于危险之中,掌握本类药的适应证极为重要。以金葡菌(尤其耐甲氧西林金葡菌)、表皮葡萄球菌、肺炎球菌、大肠杆菌、绿脓杆菌等耐药株相对多见。其产生耐药原因是细菌DNA回旋酶突变,与回旋酶基因的单核苷酸改变有关。变异回旋酶的表达阻止了喹诺酮和回旋酶的结合。另外细菌外膜脂多糖及外膜蛋白变异,并改变其通透性,可使细菌对药物摄取减少,导致耐药。近来报道某些大肠杆菌和金葡菌对喹诺酮类药物主动的泵出现象,即细菌能避开喹诺酮类药物,值得关注。至今尚未见对回旋酶抑制作用的质粒介导的耐药。

【体内过程】 第三代喹诺酮类特点是(见表42-1):①多数口服吸收较好,血药浓度相对较高。②半衰期相对较长,多数为3.5~7.0小时以上;③与血浆蛋白结合率低,多数为10%~37%,表观分布容积值较大;④体内分布广,可进入骨、关节、前列腺等,组织的药物浓度常等于或大于血药浓度。本类药通过肝代谢,由肾排泄差异较大。氧氟沙星和左氧氟沙星、洛美沙星、氟罗沙星主要由肾排泄;诺氟沙星、环丙沙星和依诺沙星等部分由肾和肝双向途径消除。一般兼有两种消除途径的药物如诺氟沙星、环丙沙星、依诺沙星 $t_{1/2}$ 相对短些,约3~5小时。而主要由肾或肝消除的药物如司氟沙星、培氟沙星,半衰期较长。

表 42-1 10种新喹诺酮类药物代动力学参数

药 物	单次口服剂量 mg	生物利用度 %	半衰期 小时	最高峰浓度 mg·L ⁻¹	分布容积 L	肾排泄率* %	蛋白结合率 %
诺氟沙星	400	35~45	3~4	1.6	>100	33~38	10
环丙沙星	500	60~80	3.5~5.4	1.2~2.8	307	40~60	14~25
依诺沙星	400	80	3.8~5.8	2.8~3.6	175	52	35
氧氟沙星	400	85~95	5.0~7.0	3.5~5.3	90	70~90	25
左氧氟沙星	200	90~100	4.0~6.0	2.0	119	85~90	30~40
氟罗沙星	400	90~100	11.0	4.4~6.8	110	50~65	32
洛美沙星	400	90~100	6.3	3.7	127	70	14~25
培氟沙星	400	90~100	7.5~10.0	3.8~5.6	139	11	20~30
托氟沙星	300	-	4.7	1.9	69	45	37
司氟沙星	200	77	16~20.0	0.62	160	12	37~42

*尿中排出原形占给药量的百分数(%)

【临床应用】 近年来广泛用于泌尿生殖系统感染,环丙沙星、氧氟沙星、洛美沙星等对非复杂性和复杂性泌尿道感染、急性慢性细菌性前列腺炎、淋球菌性尿道炎或宫颈炎等显效。妇女盆腔炎性疾病常是多种细菌感染,可与其他药并用。环丙沙星、依诺沙星对软下疳也有效。胃肠感染,与消化性溃疡相关的螺杆菌,肠道常见大肠杆菌、弯曲菌、变形杆菌、志贺菌,伤寒沙门菌等较敏感,用于常见细菌性肠炎、菌痢、伤寒、副伤寒

等。呼吸道感染中,对下呼吸道效果较好,但对绿脓杆菌、肺炎球菌、厌氧革兰阳性球菌等呼吸系统病原菌作用弱。对慢性支气管炎、肺炎有一定疗效,其他如骨和关节感染,皮肤和软组织感染、外科感染及耳鼻喉科感染等有效。也可作为青霉素和头孢菌素等治疗全身感染的替换药。

【不良反应】 本类药发生率约3%-5%,多数属轻、中度,常见胃肠反应,如恶心、呕吐、食欲下降、腹痛、腹泻等,常与剂量相关。少数出现中枢兴奋症状,如焦虑、烦躁、神经过敏、失眠、步态不稳,甚至惊厥等,由于本类药具有脂溶性,透过血脑屏障进入脑组织,阻断 γ -氨基丁酸(GABA)与受体结合所致。过敏反应以药疹、瘙痒、红斑、光敏反应,特别是接触日光部位,用药期间应避免阳光直射,以免发生光感性皮炎。其他对幼年动物软组织损害及关节痛,不宜用于儿童及孕妇。

【药物相互作用】 含镁、钙、铝等金属离子的抗酸药可减少本类药的生物利用度。本类部分药依诺沙星、环丙沙星能抑制茶碱代谢,使茶碱血浓度升高, $t_{1/2}$ 延长。与非甾体类抗炎镇痛药并用,可增加中枢的毒性反应等。

二、常用的喹诺酮类药物

诺氟沙星(norfloxacin) 是第一个氟喹诺酮类药,口服后部分吸收,血药浓度低,但尿、肠道药浓度高,对革兰氏阴性菌和阳性球菌引起无并发症的泌尿道感染疗效较好。此外,亦用于肠道感染,对无并发症的急性淋病等均有效。

依诺沙星(enoxacin) 口服吸收好,血药及组织中浓度比诺氟沙星高,体内抗菌作用略强于诺氟沙星,但可明显减少氨茶碱清除,仅用于治疗淋病、泌尿道感染、肺部感染等。

环丙沙星(ciprofloxacin) 抗菌谱广,为临床常用喹诺酮类中体外抗菌最强者。对革兰阴性菌作用强,对大肠杆菌、痢疾杆菌、变形杆菌、流感杆菌、军团菌、弯曲菌、绿脓杆菌、产酶淋球菌及耐药金葡菌等有较好作用。但对厌氧菌多数无效。一些对氨基糖苷类、第三代头孢菌素耐药的革兰氏阴性和阳性菌对本药仍敏感。

氧氟沙星(ofloxacin) 在痰、尿液及胆汁中浓度高,抗菌谱较诺氟沙星、依诺沙星广而强,敏感细菌有葡萄球菌、化脓性链球菌、溶血性链球菌、肺炎球菌、肠球菌、淋球菌、大肠杆菌、肺炎杆菌、变形杆菌、绿脓杆菌等,对结核杆菌也有抗菌作用。多数厌氧菌不敏感,用于泌尿生殖系、下呼吸道、软组织及肠道等感染,有报道,先静滴后继以口服治疗重症感染,如败血症和泌尿道感染,以及联合应用抗结核药治疗结核等有效。左氧氟沙星(levofloxacin)抗菌作用较氧氟沙星强,不良反应小。

洛美沙星(lomefloxacin) 抗菌谱广,虽体外抗菌作用与诺氟沙星、氧氟沙星相似,但体内抗菌活性强,口服生物利用度高,血及尿中药物浓度高。

氟罗沙星(fleroxacin) 抗菌谱广,虽体外抗菌稍弱于环丙沙星,但体内抗菌活性强,口服生物利用度高,口服同剂量(400mg)血浓度比环丙沙星高2~3倍,体内分布广,维持时间长。

司氟沙星(sparfloxacin) 抗菌谱广,对革兰阴性菌抗菌活性与环丙沙星相似,对阳性菌强于环丙沙星和氧氟沙星,对厌氧菌、支原体、衣原体作用强,并对多种耐药菌也有

效。口服吸收后在组织内浓度高,半衰期长。用于敏感菌、厌氧菌、支原体及衣原体的感染。近年有报道可发生严重光敏反应,宜慎用。

第二节 磺胺类药物和甲氧苄啶

磺胺类是最早用于防治全身性感染的合成药。至今由于各种高效、低毒的抗生素及氟喹诺酮类药物的陆续出现,磺胺类药的应用已渐趋减少,但由于磺胺类在某些感染,如流行性脑脊髓膜炎、鼠疫等,具有较好疗效,使用方便,性质稳定,价格低廉等优点,故仍有应用,尤其与甲氧苄啶合用。

【磺胺药的分类】 磺胺药的基本结构是对氨基苯磺酰胺(见图 42-3),结构中对位氨基或磺酰胺基上氢原子被不同基团所取代,即构成各种磺胺药,依据磺胺药口服吸收难易及应用不同,可分为三大类:

1. 用于全身性感染的磺胺药 口服易吸收,根据血浆 $t_{1/2}$ 长短又分为三类:①短效类(< 10 小时),如磺胺异噁唑(sulfafurazole, sulfisoxazole, SIZ);②中效类(10 ~ 24 小时),如磺胺嘧啶(sulfadiazine, SD)、磺胺甲噁唑(sulfamethoxazole, SMZ);③长效类(> 24 小时),如磺胺间甲氧嘧啶(SMM)、磺胺对甲氧嘧啶(SMD)、磺胺多辛(SDM,周效磺胺),因血浓度低,抗菌弱,易出现过敏反应,长效类已极少应用。

2. 用于肠道感染的磺胺药 口服吸收少,如柳氮磺吡啶(sulfasalazine, SASP)。

3. 外用的磺胺药 如磺胺米隆(mafenide, sulfamylon, SML)、磺胺嘧啶银(sulfadiazine silver, SD-Ag)和磺胺醋酸钠(sulfacetamide sodium, SA-Na)。

【抗菌作用】 抗菌谱较广,对革兰阳性菌敏感的有溶血性链球菌、肺炎球菌;对革兰阴性菌敏感的有脑膜炎球菌、淋球菌、鼠疫杆菌和流感杆菌等,其次是大肠杆菌、痢疾杆菌、变形杆菌、肺炎杆菌及其他沙眼衣原体、放线菌、疟原虫等亦有效。对病毒及立克次体无效。此外,SMZ 对伤寒杆菌,SML 和 SD-Ag 对绿脓杆菌有抑制作用。

甲氧苄啶(trimethoprim, TMP)与磺胺类结构不同,属于二氢嘧啶衍生物,其抗菌谱与磺胺类相似,但抗菌作用较强,对脑膜炎球菌作用弱,对绿脓杆菌无效。单用易产生耐药性。

对磺胺类敏感的细菌,其生长繁殖需要叶酸,不能直接利用周围环境中的叶酸,只能利用周围环境中的对氨基甲酸(PABA)和二氢蝶啶,在菌体内经二氢叶酸合成酶的催化合成二氢叶酸,再经二氢叶酸还原酶还原为四氢叶酸,进一步形成活化型四氢叶酸,后者作为一碳单位传递体,参与核酸合成。磺胺药与 PABA 化学结构相似,与 PABA 竞争二氢叶酸合成酶,使二氢叶酸合成受阻;TMP 可选择性抑制二氢叶酸还原酶的活性,使二氢叶酸还原为四氢叶酸受阻,因此两者均可影响核酸生成,抑制敏感细菌的生长繁殖(见图 42-3)。

磺胺药或 TMP 单用均有抑菌作用,两者合用(通常 SMZ 与 TMP 按 5:1 或 SD-与 TMP 按 8:1 组成复方片剂),则双重阻断敏感菌的叶酸代谢,抗菌作用可增强数倍至数十倍,甚至出现杀菌作用。

PABA 与酶亲和力较磺胺类强 5000 ~ 15000 倍,脓液及坏死组织含有大量 PABA、

局麻药普鲁卡因的体内代谢物 PABA, 均能减弱磺胺的抑菌作用而降低疗效。人体可直接利用外源性叶酸, 一般磺胺类及 TMP 对人体不受影响。

磺胺药用药不规则、剂量不足时易产生耐药, 可能与细菌改变代谢途径等有关, 尤其是葡萄球菌, 其次链球菌、肺炎球菌、痢疾杆菌等, 而脑膜炎球菌则较少。磺胺类药间有交叉耐药性, 但与 TMP 或其他抗菌药间无交叉耐药性, 与 TMP 合用可延缓耐药性的产生。

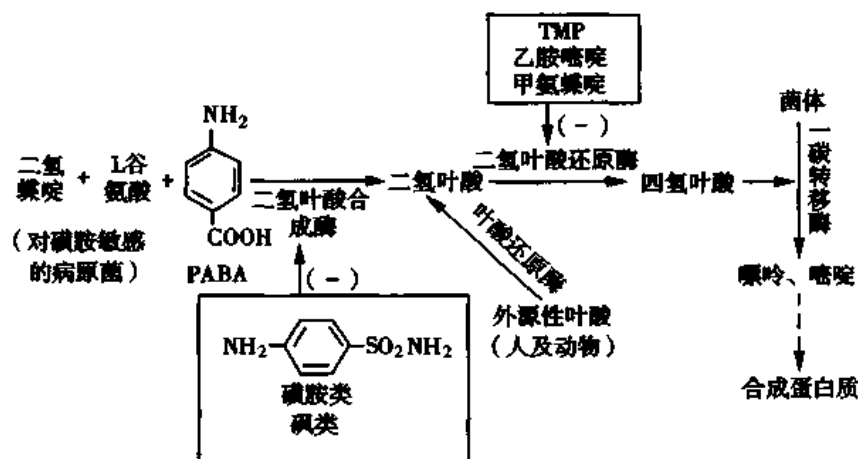


图 42-3 磺胺类和某些化疗药物作用机制示意图

【体内过程】 胃肠易吸收的磺胺药, 吸收后分布全身组织和体液中, 以肝、肾浓度较高, 部分与血浆蛋白结合, 结合率低者如 SD 易透过血脑屏障, 在脑脊液中浓度高。磺胺药主要经肝乙酰化代谢而失效。一般乙酰化物在尿中溶解度较小, 尤其在酸性尿中易析出结晶而损害肾脏。

肠道难吸收的磺胺药主要随粪便排出, SASP 在肠内释放出磺胺吡啶和 5'-氨基水杨酸, 前者有抗菌作用, 后者有抗炎作用。

TMP 口服易吸收、分布广, 大部分以原形经肾排泄, 半衰期与 SMZ 和 SD 相似, 故常与 SMZ 或 SD 组成复方制剂。

【临床应用】 磺胺类因抗菌作用较弱, 易产生耐药, 目前主要用于敏感细菌感染。

1. 全身感染 如泌尿系统感染、流行性脑脊髓膜炎、呼吸系统感染等。泌尿系统感染选用尿浓度较高的 SIZ、SMZ 或含 TMP 的复方制剂; 流行性脑脊髓膜炎应首选 SD; 其他可选用 SMZ 的复方制剂或配合其他药物治疗。

2. 肠道感染 SMZ 复方用于细菌性痢疾, SASP 用于治疗溃疡性结肠炎。

3. 局部感染 SML、SD-Ag 外用于皮肤粘膜绿脓杆菌、大肠杆菌等感染, SML 不受脓液及坏死组织影响, 可用于烧伤及化脓创面, 但缺点是抗菌作用弱、刺激性较强, 可引起局部烧灼痛。SD-Ag 对绿脓杆菌作用强, 刺激性小, 又具有收敛作用, 用于烧伤面感染。磺胺醋酸钠(SA-Na)呈中性, 用于眼部感染如沙眼、结膜炎和角膜炎等。

【不良反应】

1. 泌尿系统 引起结晶尿、血尿、管型尿, 以 SD 较常见, SMZ 大量久用也有发生,

大量久服上述药时,宜加服等量碳酸氢钠,以增加磺胺药物及其乙酰化物的溶解度,同时多饮水降低尿中药物浓度。

2. 过敏反应 如皮疹、药热,偶见剥脱性皮炎和多形性红斑等。局部用药易发生过敏反应,磺胺类药之间有交叉过敏反应,用药前需询问过敏史。

3. 造血系统反应 偶见粒细胞减少、再生障碍性贫血及血小板减少症,对葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏者可致溶血性贫血。

4. 其他 恶心、呕吐、头痛、头晕、全身乏力,驾驶员、高空作业者忌用。TMP可致畸胎,孕妇禁用。TMP与SMZ合用中,亦能引起与磺胺类同样不良反应。TMP可增加SMZ对造血系统的毒性,长期应用TMP可引起叶酸缺乏。

第三节 硝基呋喃类和硝基咪唑类

硝基呋喃类抗菌谱广,不易引起耐药性,常用有呋喃妥因和呋喃唑酮。

呋喃妥因(nitrofurantoin)又名呋喃坦啶(furadantin)对多数革兰阳性和阴性菌有较强作用,但对绿脓杆菌无效。口服迅速吸收,50%在组织内破坏,其余部分原形经肾排出。因血药浓度很低,不适用于全身感染治疗,但在尿中浓度高,特别是在酸性尿中抗菌作用增强,适用于泌尿系统感染。常见不良反应为消化道反应。饭后服用可减轻。剂量过大或肾功能不全者,可引起周围神经炎。偶见皮疹、药热等过敏反应。

呋喃唑酮(furazolidone,痢特灵)口服吸收少,肠内可保持高浓度,主要用于肠炎、菌痢等肠道感染。治疗幽门螺菌所致胃溃疡亦取得较好效果。不良反应与呋喃妥因相似,但轻而少见。

甲硝唑(metronidazole,灭滴灵)属硝基咪唑类药物,在体内外对革兰阴性和阳性厌氧菌有效,包括脆弱类杆菌、难辨梭菌等,广泛用于敏感厌氧菌引起的各种感染,尚可用于治疗肠内、外阿米巴病和滴虫病(详见第四十六章)。

制剂及用法

吡哌酸(pipemidic acid, PPA) 成人1.5~2g/日,分2~4次服;儿童每日30~40mg/kg,分3次服。

诺氟沙星(norfloxacin,氟哌酸) 成人0.4g/次,2次/日。静滴每次200mg,2~3次/日。

氧氟沙星(ofloxacin,氟嗟酸) 成人0.3g/次,2次/日。静滴每次200mg,2~3次/日。

左氧氟沙星(levofloxacin) 成人0.1g/次,3次/日。

培氟沙星(pefloxacin,甲氟哌酸) 成人0.4g/次,2次/日。

环丙沙星(ciprofloxacin,环丙氟哌酸) 成人0.5g/次,1~2次/日。静滴每次100~200mg,2次/日。

依诺沙星(enoxacin,氟啶酸) 成人0.1~0.2g/次,3次/日。

洛美沙星(lomefloxacin) 成人0.2g/次,2~3次/日。

磺胺嘧啶(sulfadiazine,SD) 成人1g/次,首剂加倍,2次/日,同服等量碳酸氢钠。治疗流脑小儿每日0.2~0.3g/kg,成人2g/次,4次/日。钠盐可深部肌肉注射或用生理盐水稀释,使浓度低于5%,缓慢静脉滴注或静脉注射。

磺胺甲噁唑(sulfamethoxazole, sinomin, SMZ, 新诺明) 成人1g/次,首剂加倍,2次/日,儿童25mg/kg,2次/日。复方磺胺甲噁唑片,每片含SMZ 0.4g, TMP 0.08g。成人2片/次,2次/日。

磺胺多辛(sulfadoxine, sulfadimoxine, SDM, 周效磺胺) 0.5~1.0g/次,首剂1g,每3~7日服药1次。

柳氮磺吡啶(sulfasalazine, salicylazosulfapyridine, SASP) 1~1.5g/次,3~4次/日,症状好转后减为0.5g/次。

磺胺醋酰钠(sulfacetamide sodium, SA) 用10%~30%水溶液滴眼用。

磺胺米隆(mafenide, sulfamylone, SML, 甲磺灭脓) 5%~10%溶液湿敷或5%~10%软膏涂敷,或用其散剂撒布。

磺胺嘧啶银(sulfadiazine silver, SD-Ag) 用1%~2%软膏或乳膏涂敷创面,也可用乳膏油纱布包扎创面。

甲氧苄啶(trimethoprim, TMP, 磺胺增效剂) 0.1~0.2g/次,2次/日,小儿每日5~10mg/kg,分2次服用。

呋喃妥因(nitrofurantoin) 成人0.05~0.1g/次,4次/日;儿童每日5~10mg/kg,分4次服,连续服用不宜超过2周。

呋喃唑酮(furazolidone, 痢特灵) 成人0.1g/次,3~4次/日;儿童每日5~10mg/kg,分4次服,5~7天为一个疗程。

甲硝唑(metronidazole) 厌氧菌感染治疗:0.2~0.4g/次,3~4次/日。

(孙硕三)

第四十三章 抗真菌药及抗病毒药

第一节 抗真菌药

真菌感染可分为浅部感染和深部感染两类,浅部感染常见致病菌是各种癣菌,多侵犯皮肤、毛发、指(趾)甲等部位,发病率高、危险性小,治疗药物有灰黄霉素、制霉菌素或局部应用咪康唑和克霉唑等。深部感染常见致病菌为白色念珠菌、新型隐球菌、荚膜组织胞浆菌和皮炎芽生菌等,主要侵犯深部组织和内脏器官,发生率虽低,但危害性大甚至危及生命。由于广谱抗生素、免疫抑制剂、肾上腺皮质激素等广泛应用,特别是艾滋病的传播,机体免疫力低下,使深部真菌发病率上升。治疗药物有两性霉素 B 和咪唑类抗真菌药等。目前仍缺乏高效且使用安全的抗真菌药,深部真菌病的治疗仍较困难。

一、抗生素类

灰黄霉素

灰黄霉素(*griseofulvin*)系从灰黄青霉菌培养液中提取出抗浅表真菌抗生素。

【抗菌作用】对各种浅表皮肤癣菌(表皮癣菌属、小孢子菌属和毛癣菌属)有较强抑制作用,通过干扰敏感真菌的有丝分裂,抑制其生长。

【体内过程】口服易吸收,油脂食物和超微粒型制剂可增加吸收量,大部分在肝脏代谢失活, $t_{1/2}$ 约 14 小时。吸收后分布全身,以皮肤、脂肪和毛发等组织含量较高,对病变组织亲和力大,并能渗入皮肤角质层,与角蛋白结合,可阻碍癣菌继续侵入。因本药不直接杀菌,必须连续用药,直至被感染的毛发、皮肤或指甲脱落,病变即被清除,故治疗时间需数周乃至数月。本药不易透过表皮角质层,外用无效。主要用于治疗各种癣病,对头癣、体股癣和手足癣等效果好,对指(趾)甲癣效差。

【不良反应】常见消化道有恶心、呕吐,神经系统有嗜睡、眩晕、失眠。偶见白细胞减少、黄疸等。本品系灰黄青霉菌培养液提取,与青霉素可能有交叉过敏。本药是肝药酶诱导剂,与香豆素类共用可使后者抗凝作用减弱。对本药过敏者、妊娠和哺乳妇女禁用。

制霉菌素

制霉菌素(*nystatin*)属多烯类抗生素,对白色念珠菌及隐球菌等各种真菌均有抑制作用,对阴道滴虫也有效。因毒性大,主要以局部用药治疗皮肤、口腔及阴道念珠菌感染和阴道滴虫病。口服也用于胃肠道真菌感染。

两性霉素 B

两性霉素 B(amphotericin B, 庐山霉素)属多烯类抗深部真菌抗生素。

【抗菌作用】 对多种深部真菌如白色念珠菌、新型隐球菌、组织胞浆菌等有强大的抑制作用,高浓度有杀菌作用。本药能与真菌细胞膜的一类固醇(麦角固醇)相结合,而增加细胞膜通透性,导致胞浆内的电解质、氨基酸等重要物质外漏,使真菌死亡。同时对哺乳动物的细胞膜类固醇也起作用,与对人体毒性较大相关。细菌细胞膜不含类固醇,对本药不敏感。

【体内过程】 口服、肌内注射难吸收,且刺激性大,故必须静脉滴注。不易透过血脑屏障,从肾排泄慢,血浆 $t_{1/2}$ 约 24 小时,可每日或隔日注射一次,口服仅用于胃肠内真菌感染。

【临床应用】 目前仍是治疗深部真菌感染的首选药,主要用于各种真菌性肺炎、心内膜炎、脑膜炎及尿路感染等,治疗真菌性脑膜炎时,须加用小剂量鞘内注射。也可局部用于皮肤及粘膜真菌感染。

【不良反应】 不良反应较多,毒性较大,常可出现不同程度的肾损害及血液系统毒性反应,必须住院应用。静滴初期及静滴过程可出现高热、寒战、头痛、恶心、呕吐等。为减轻反应,静滴液应新鲜配置,浓度不宜超过 0.1mg/ml,滴注前预防性服用解热镇痛药和抗组胺药,静滴液应稀释,防止静滴过快引起惊厥和心律失常等。80%患者可致肾损害,25%患者出现低钾血症和贫血等。应定期作血钾,血、尿常规,肝肾功能和心电图检查。

二、唑 类

唑类(azole)包括咪唑类(imidazole)和三唑类(triazole)。咪唑类有克霉唑、咪康唑和酮康唑等,主要为局部用药;三唑类有氟康唑和伊曲康唑,其中氟康唑用作治疗深部真菌药。本类药选择性抑制真菌细胞色素 P-450 依赖酶,抑制真菌细胞膜麦角固醇合成,使通透性增加。胞内重要物质外漏而使真菌死亡。

克 霉 唑

克霉唑(clotrimazole)对大多数真菌具有抗菌作用,口服吸收少,治疗深部真菌感染疗效差;不良反应多,仅作为局部用药治疗浅部真菌病或皮肤粘膜的念珠菌感染。

咪 康 唑

咪康唑(miconazole)为广谱抗真菌药,抗菌谱和抗菌强度与克霉唑相似。口服吸收差,且不易透过血脑屏障, $t_{1/2}$ 约 24 小时。静脉滴注用于治疗多种深部真菌病,作为两性霉素 B 无效或不能耐受时的替代药。局部应用治疗皮肤粘膜真菌感染。静注可致血栓性静脉炎,也可出现恶心、呕吐、发热、寒战、心律失常及过敏反应等。

酮 康 唑

酮康唑(ketoconazole)为广谱抗真菌药,口服易吸收,分布广,不易透过血脑屏障。

$t_{1/2}$ 约 8 小时。口服治疗多种浅表皮肤粘膜念珠菌病,疗效类似或优于灰黄霉素。本药在酸性环境易溶解吸收,不能与抗酸药、抗胆碱药和 H_2 受体阻断药同用。由于其肝毒性,故全身应用受限。外用有较好疗效。不良反应有胃肠反应,肝功能异常及肝坏死。其他有内分泌紊乱,可引起男性乳房女性化、勃起障碍及女性月经不调等。

氟康唑

氟康唑(fluconazole)为广谱抗真菌药,抗菌谱与酮康唑相似,体内抗菌活性比酮康唑强 5~20 倍。本品可供口服及注射用。口服易吸收且分布广,脑脊液中浓度为血浓度 60%。 $t_{1/2}$ 约 30 小时,体内代谢少,主要由肾排出。主要用于各种念珠菌、隐球菌病及各种真菌引起的脑膜炎及艾滋病患者口腔、消化道念珠菌病等。不良反应属本类药物中较低,患者易耐受,常见轻度消化道反应、头痛、头晕及肝功能异常等。孕妇忌用。

伊曲康唑

伊曲康唑(itraconazole)为三唑类口服抗真菌药,在就餐时或餐后服用吸收较好。亲脂性高,迅速扩散至各组织,能聚集于皮肤与指甲等部位, $t_{1/2}$ 为 20~30 小时。抗菌谱广且比酮康唑强。用于治疗浅部真菌病,包括念珠菌阴道炎,口腔、皮肤真菌感染,对深部真菌病如芽生菌病、球孢子菌病、荚膜组织胞浆菌病、副球孢子菌病和黄色酵母菌病等疗效好。不良反应较轻,患者能耐受,主要有胃肠反应,少见有头痛、头晕、红斑、瘙痒、血管神经性水肿等。

三、其他类

特比萘芬

特比萘芬(terbinafine)属丙烯胺类口服抗真菌药,抗菌谱广,对皮肤癣菌有杀菌作用,而对念珠菌有抑菌作用。选择性抑制真菌膜的角鲨烯环化酶,抑制麦角固醇的合成,使真菌死亡。因不作用于细胞色素 P-450,故不产生严重不良反应。口服后主要分布于皮肤角质并可长期留存,用于体癣、股癣、手足癣及甲癣病。不良反应较轻,出现消化道反应、头痛、乏力及暂时性肝酶升高。

氟胞嘧啶

氟胞嘧啶(flucytosine)口服吸收快而完全,分布广,脑脊液中浓度高, $t_{1/2}$ 为 8~12 小时。能渗入真菌细胞内,转变为氟尿嘧啶抑制胸苷酸合成酶干扰 DNA 合成。主要用于念珠菌和隐球菌病,疗效不如两性霉素 B,且易耐药,若两药合用,可增加疗效。不良反应有胃肠反应、皮疹、发热、肝损害、贫血,白细胞和血小板减少等。

第二节 抗病毒药

病毒是最简单的微生物,不具备细胞结构,主要由核酸(DNA 或 RNA)组成核心,

外包以蛋白质外壳。病毒必须进入活细胞,利用宿主的各种生物化学机制来进行复制,所以是细胞内寄生微生物。作为抗病毒药物,总是以病毒的某些结构、酶及复制机制为攻击靶。另外,由于许多病毒易发生变异,故研制选择性作用于病毒而不影响宿主细胞的药物是很困难的。当前病毒感染对人类威胁较大,尤其是艾滋病的蔓延,促使抗病毒药研究成为热点。目前,对病毒感染治疗很大程度依赖于免疫学方法,如疫苗、抗体及干扰素等。现有抗病毒药,多数有较大的毒性,且临床疗效也不满意。较常用的抗病毒药有阿昔洛韦、伐昔洛韦、利巴韦林、金刚烷胺、阿糖腺苷等。

阿昔洛韦和伐昔洛韦

阿昔洛韦(aciclovir,无环鸟苷)是人工合成核苷类抗DNA病毒药;伐昔洛韦(valaciclovir)为阿昔洛韦前体药,在体内水解成阿昔洛韦发挥作用,其特点为体内持续时间延长,故作用及适应证均相同。其作用为选择性抑制DNA多聚酶,阻止DNA合成。抗病毒谱较窄,对I型和II型单纯疱疹病毒作用最强,对带状疱疹病毒及乙型肝炎病毒也有抑制作用。主要用于单纯疱疹病毒感染,如角膜炎、皮肤粘膜感染、生殖器疱疹、疱疹病毒脑炎和带状疱疹等有效,尚可用于治疗乙型肝炎。

阿昔洛韦口服吸收少,生物利用度低,静滴可分布全身各组织,大部分以原形由尿排出, $t_{1/2}$ 约2.5小时。伐昔洛韦口服吸收完全。血中的阿昔洛韦有效成分维持时间延长。不良反应较少,偶见胃肠反应及局部刺激症状。阿昔洛韦易引起疱疹病毒耐药性,发现耐药性则要更换其他药物。动物实验显示有致畸作用,孕妇忌用。

碘 苷

碘苷(idoxuridine)又称疱疹净,是一种脱氧碘化尿嘧啶核苷。它抑制DNA复制而抑制DNA病毒生长,但对RNA病毒无效。应用于单纯疱疹病毒引起的急性疱疹性角膜炎。碘苷对不同类型的病毒感染疗效不同,对浅层上皮角膜炎效果较好,对更深层的基质感染无效。全身应用毒性大,限于短期局部应用,长期用药影响角膜正常代谢。局部反应有疼痛、痒、结膜炎和水肿等。

利巴韦林

利巴韦林(ribavirin,病毒唑)为嘌呤三氮唑化合物的广谱抗病毒药,对多种RNA和DNA病毒有抑制作用。对流感病毒、鼻病毒、带状疱疹病毒和肝炎病毒等都有抑制作用。临床用于流行性出血热,甲、乙型流感、疱疹、麻疹、腺病毒肺炎及甲型肝炎等有一定防治作用。不良反应有腹泻、白细胞减少及可逆性贫血等。孕妇禁用。

阿糖腺苷

阿糖腺苷(vidarabine)为人工合成的嘌呤核苷类衍生物,在体内转变为具有活性的阿糖腺苷三磷酸,抑制病毒的DNA多聚酶和DNA合成。临床静滴用于治疗单纯疱疹病毒性脑炎,局部外用治疗疱疹病毒性角膜炎。不良反应有眩晕、恶心、呕吐、腹泻、腹痛,偶见骨髓抑制,白细胞和血小板减少等。有致畸作用,孕妇忌用。

齐多夫定

齐多夫定(zidovudine, ZDV)又称叠氮胸苷(azidothymidine, AZT),为胸苷类似物,作为 DNA 链终止剂(DNA chain terminator),可抑制人免疫缺陷病毒(HIV)逆转录过程,从而抑制 HIV 病毒复制,产生抗病毒作用。是用于治疗获得性免疫缺陷综合征(艾滋病)的第一个药物,可减轻或缓解艾滋病和艾滋病相关综合征。口服吸收良好, $t_{1/2}$ 约 1 小时,体内代谢后经尿排出。不良反应主要是骨髓抑制,白细胞或红细胞减少,贫血,恶心,头痛及发热等,应定期查血象。

金刚烷胺

金刚烷胺(amantadine)是人工合成的饱和三环癸烷的氨基衍生物,可阻止病毒进入宿主细胞并抑制其复制,主要用于亚洲甲-Ⅱ型流感病毒的预防,预防用药可使 50% 以上免于此病毒感染。对已发病者可改善症状,但对乙型流感病毒、麻疹病毒、腮腺病毒和单纯疱疹病毒等无效。本药亦用于帕金森病(见第十六章)。

制剂及用法

灰黄霉素(griseofulvin) 成人 500 ~ 600mg/日,儿童每日 10 ~ 15mg/kg,分 2 ~ 4 次口服。滴丸(固体分散物),剂量减半。疗程 10 ~ 14 日。

两性霉素 B(amphotericin B) 静脉滴注时溶于 5% 葡萄糖液中,稀释为 0.1mg/ml,必要时可在滴注液中加入地塞米松。成人与儿童剂量均按体重计算。从每日 0.1mg/kg 开始,逐渐增至每日 1mg/kg 为止,可每日或隔日给药 1 次,药液宜避光缓慢滴入。鞘内注射:首次 0.1 ~ 0.2mg,渐增至 0.5 ~ 1.0mg/次,浓度不超过 0.3mg/ml,应与地塞米松合用。

制霉菌素(nystatin) 成人 50 万 ~ 100 万单位/次,4 次/日,儿童酌减。此外,尚有软膏、阴道栓剂、混悬剂供局部用。

克霉唑(clotrimazole) 成人 0.5 ~ 1.0g/次,3 次/日;儿童每日 20 ~ 60mg/kg,分 3 次服。软膏、栓剂、霜剂可供外用。

咪康唑(miconazole) 成人静脉点滴 200 ~ 400mg,每 8 小时 1 次,最大剂量不宜超过每日 30mg/kg 或 2g。药物稀释于生理盐水或 5% 葡萄糖液 200ml 中,于 30 ~ 60 分钟内静脉滴注。鞘内注射成人最大量每次为 20mg。

酮康唑(ketoconazole) 成人 200mg/次,1 次/日,必要时剂量可加大至每日 600mg/次。疗程根据真菌感染的性质而定,可达 5 ~ 6 月以上。儿童 15kg 以下 20mg/次,3 次/日;15 ~ 30kg 为 100mg/次,1 次/日。

氟康唑(flucanazole) 胶囊剂(或片剂),50、100、150mg/粒,每日 1 次,每次 50 或 100mg,必要时 150 或 300mg/日。注射剂 100mg/50ml 静滴,100 ~ 200mg/日。

氟胞嘧啶(flucytosine) 片剂,每片 260mg、500mg,每日 100 ~ 150mg/kg,分 3 ~ 4 次服,疗程自数周至数月。

特比萘芬(terbinafine) 口服 250mg/次,1 次/日;或 125mg/次,1 日 2 次,具体疗程由医师决定。外用乳霜 1 次/日,或 2 次/日。

盐酸金刚烷胺(amantadine hydrochloride) 成人早、晚各服 1 次,0.1g/次。儿童酌减,可连用 3 ~ 5 日,最多不超过 10 日。

碘苷(idoxuridine, 疱疹净) 治疗疱疹性角膜炎: 白天每小时滴眼 1 次, 夜间 2 小时 1 次, 症状显著改善后, 改为白天每 2 小时 1 次, 夜间 4 小时 1 次。

阿昔洛韦(aciclovir, 无环鸟苷) 成人口服每次 200mg, 每 4 小时 1 次, 静滴每次 5mg/kg, 加入输液中, 1 小时内滴完, 每 8 小时 1 次, 疗程 7 天。另由眼膏、霜剂供外用。

利巴韦林(ribavirin, 病毒唑) 口服 0.8~1.0g/日, 分 3~4 次服用, 肌注或静脉滴注每日 10~15mg/kg, 分 2 次给予, 静滴宜缓慢。滴眼液为 0.1%, 滴鼻液为 0.5%。

伐昔洛韦(valaciclovir) 成人口服每次 300mg, 2 次/日。

阿糖腺苷(vidarabine) 静滴每日 10mg/kg, 用葡萄糖液配成 0.04% 浓度缓慢静滴。

齐多夫定(zidovudine) 成人口服 200mg/次, 每 4 小时 1 次。静滴 50~200mg/次, 3 次/日。

(孙颂三)

第四十四章 抗结核病药及抗麻风病药

第一节 抗结核病药

抗结核病药(antituberculous drugs)种类很多,临床将疗效较高、不良反应较少的异烟肼、利福平、乙胺丁醇、吡嗪酰胺和链霉素等作为第一线的抗结核病药。将毒性较大、疗效较低的对氨基水杨酸、氨硫脲、乙硫异烟胺、环丝氨酸、卷曲霉素、卡那霉素等仅在细菌对一线药耐药时才考虑应用的称为第二线抗结核病药。

一、各类抗结核病药

异烟肼

异烟肼(isoniazid, INH)又名雷米封(rimifon)

【抗菌作用】对结核杆菌有很强的抑制和杀灭作用,对静止期结核杆菌有抑制作用,对繁殖期结核杆菌有杀灭作用。对细胞内外结核杆菌都有强的作用。体外最低抑菌浓度为 $0.025 \sim 0.05\text{mg/L}$,较高浓度时有杀菌作用。其机制尚未阐明,认为低浓度时可抑制分枝杆菌细胞壁特有重要成分分枝菌酸(mycolic acid)的生物合成,因此对结核杆菌具有高度选择性,而对其他细菌无作用。单用易产生耐药性,与其他抗结核药间无交叉耐药性,故常联合用药以增加疗效和延缓耐药性发生。

【体内过程】口服吸收快而完全。可广泛分布全身体液和组织中,包括脑脊液、胸、腹水,纤维化或干酪样病灶及淋巴结等。当脑膜炎时,脑脊液浓度与血浆浓度相似,也易透入细胞内,作用于已被吞噬的结核杆菌。异烟肼大部分在肝内代谢为无效的乙酰异烟肼和异烟酸等,其乙酰化率受遗传基因控制,乙酰化率存在明显的人种和个体差异。分为快代谢型和慢代谢型,在前者其 $t_{1/2}$ 平均为70分钟,在后者则约3小时。中国人中快代谢型者占50%,慢代谢型者占26%。慢代谢型者服药后异烟肼血药浓度高,尿中游离异烟肼较多。据报道,每日服药的患者,异烟肼对这两型患者疗效和毒性无明显差异,若采用间歇给药方法,特别是每周一次给药时,则快代谢型者疗效较差,而慢代谢型者的不良反应较多。

【临床应用】适用于治疗各种类型结核病的首选药。除早期轻症肺结核或预防时可单用外,常需与其他第一线药合用,对粟粒性结核和结核性脑膜炎应加大剂量,必要时注射用药。

【不良反应】发生率与剂量相关,治疗量时不良反应少而轻。

1. 神经系统 常见周围神经炎,表现为手或脚麻木、震颤、步态不稳等,可能因异烟肼与维生素 B_6 结构相似,增加维生素 B_6 排泄,造成维生素 B_6 缺乏所致。头痛、头

晕、神经兴奋,甚至惊厥、神经错乱等,可能是由于维生素 B₆ 缺乏,导致中枢 γ -氨基丁酸减少,引起兴奋、神经异常甚至惊厥等。用维生素 B₆ 可治疗及预防周围神经炎,还可防止其他神经功能异常。对嗜酒、精神病及癫痫者慎用。

2. 肝脏毒性 可发生药物性肝损害,多数在用药 4~8 周后出现氨基转移酶值升高,极少数可发生黄疸,严重者可引起死亡。应定期查肝功能。对 50 岁以上患者,快代谢型和嗜酒者易发生肝损害,应注意。肝病患者慎用。

3. 其他 可发生胃肠反应,偶见过敏反应等。

【药物相互作用】 异烟肼为肝药酶抑制剂,可影响抗凝血药、苯妥英钠等药的代谢,合用时应调整用量。与降压药胍屈嗪合用时可使本品代谢受阻,毒性增加。

利 福 平

利福平(rifampicin,甲哌利福霉素,rifampin)是人工半合成的利福霉素的衍生物,桔红色结晶粉末。

【抗菌作用】 具有广谱抗菌作用,对结核杆菌和麻风杆菌作用强。低浓度抑菌,高浓度杀菌。对静止期和繁殖期细菌均有效,抗结核作用与异烟肼相当。此外,对多种革兰阴性和阳性球菌如金葡菌等有强大抗菌作用。对阴性菌如大肠杆菌、变形杆菌、流感杆菌等有抑制。此外对沙眼衣原体和某些病毒也有抑制作用。单独使用易产生抗药性,与其他抗结核药合用产生协同作用,延缓耐药产生。抗菌机制是特异性与细菌依赖于 DNA 的 RNA 多聚酶的 β 亚单位结合,阻碍 mRNA 合成。对人和动物细胞的 RNA 多聚酶无影响。

【体内过程】 口服吸收快而完全,食物及对氨基水杨酸可减少吸收。空腹服药吸收完全,1~2 小时达高峰,个体差异大。可分布于体内各组织体液,胸腔渗出液、腹水,包括脑脊液可达有效浓度。 $t_{1/2}$ 约 4 小时,维持 8~12 小时,穿透力强,能进入细胞、结核空洞、痰液及胎儿内。主要在肝脏代谢为抗菌较弱的去乙酰基利福平,从胆汁排泄,形成肝肠循环。因药物及其代谢物是桔红色,患者尿、粪、泪液、痰等均染成桔红色。应事先告诉患者。本品连续用药可诱导肝药酶,加快自身及其他药物代谢。

【临床应用】 主要与其他抗结核药合用,治疗各种结核病及重症患者,包括初治及复治。也用于耐药金葡菌及其他敏感细菌所致感染,如胆道感染。还可用于治疗麻风病。

【不良反应】 常见恶心、呕吐、腹痛、腹泻等胃肠反应。少数出现药热、皮疹,较严重者出现肝损害,可见黄疸、肝肿大。对慢性肝病患者,嗜酒者及老年患者,或与异烟肼合用,易引起肝损害。用药期间应定期查肝功能。大剂量间隙疗法偶见“流感综合征”,表现为发热、寒战、头痛、嗜睡、肌肉酸痛,发生频率与剂量大小及间隙时间有明显关系,故间隙疗法已很少应用。本品诱导肝药酶,可加速皮质激素和雌激素等药代谢,能降低肾上腺皮质激素、雌激素、口服避孕药、双香豆素、甲苯磺丁脲、洋地黄毒苷、奎尼丁、普萘洛尔等作用。本药对动物有致畸胎作用,妊娠早期妇女禁用。

利福喷汀和利福定

利福喷汀(rifapentine)和利福定(rifandin)均为合成的利福霉素衍生物,抗菌谱和利

福平相同。对结核杆菌作用比利福平强,与其他抗结核药,如异烟肼、乙胺丁醇等有协同作用。此外,对革兰阳性和阴性菌也有较强作用。利福喷汀和利福定的 $t_{1/2}$ 分别是 26 和 6 小时。利福定的治疗剂量为利福平的 1/3。利福喷汀每周给药两次和利福平每日给药的治疗效果相同,且不良反应少。本品与利福平有交叉耐药,不适于后者治疗无效病例。目前临床对利福定疗效评价差异较大,尚需进一步研究总结。利福喷汀也需更多病例观察与评价。

乙胺丁醇

乙胺丁醇(ethambutol)是人工合成的一线抗结核药,选择性对结核杆菌有较强抑制作用,对异烟肼或链霉素耐药的结核杆菌也有效,对其他细菌无效。其抗菌机制尚未阐明。单用时可产生抗药性,但较慢,与其他抗结核药间无交叉抗药性。

本药口服吸收良好,食物不影响吸收, $t_{1/2}$ 为 3~4 小时,广泛分布全身组织和体液(脑脊液除外)。乙胺丁醇疗效优于对氨基水杨酸,病人易耐受,临床已取代对氨基水杨酸。本药不单独应用,常与异烟肼或利福平等合用于治疗各种结核。

不良反应较少见,严重毒性反应是球后神经炎,引起弱视,视野缩小,红绿色盲或分辨能力减退等,其发生率与剂量、疗程相关。目前应用治疗剂量已较少见;及早发现;停药后可恢复。应定期检查视力和视野。此外,偶见胃肠道反应、过敏反应及高尿酸血症等。

链霉素

链霉素(streptomycin)是第一个有效的抗结核药(详见第四十章)。仅有抑菌作用,抗结核作用仅次于异烟肼和利福平。其穿透力弱,不易渗入细胞、纤维化、干酪化及厚壁空洞病灶。与其他抗结核药合用于浸润性肺结核、粟粒性结核等。

结核杆菌对链霉素易产生抗药性,严重的耳毒性。随着其他抗结核药的出现,用于结核病已大为减少。

吡嗪酰胺

吡嗪酰胺(pyrazinamide, PZA)口服易吸收,分布广,渗入细胞内和脑脊液的浓度,与血浓度相近, $t_{1/2}$ 为 6 小时。对结核杆菌有抑制或杀灭作用,在酸性环境下抗菌增强,与利福平和异烟肼合用,有明显协同作用。单用易产生抗药性,但与其他抗结核药无交叉抗药性。常用于其他抗结核药治疗失败的复治患者。

高剂量、长疗程常见严重的毒性反应是肝损害,出现氨基转移酶值升高,黄疸,肝肿大,甚至肝坏死,减少用量可降低毒性反应,应定期查肝功能。此外尚能抑制尿酸盐排泄,可诱发痛风。本药现作为一线低剂量、短疗程的三联或四联强化治疗方案中的组合用药。

对氨基水杨酸

对氨基水杨酸常用其钠盐(sodium aminosalicylate, PAS-Na)或钙盐,水溶液不稳

定,遇光分解变色。口服易吸收,分布广,但不易透入细胞内和脑脊液。对结核杆菌作用弱于异烟肼、利福平、乙胺丁醇和链霉素等,但耐药性产生较慢。不良反应较多,常见胃肠反应及过敏反应。现作为二线药与其他抗结核药合用治疗结核。

氨硫脲

氨硫脲(thioacetazone, TB₁)为二线抗结核药,对结核杆菌作用弱,以代替 PAS,可与异烟肼和链霉素合用治疗肺结核和淋巴结核等,不良反应为皮疹、白细胞减少及肝肾损害,用药期间应定期查血象、尿及肝功能。

二、抗结核病药的应用原则

1. 早期用药 早期病灶内结核杆菌生长旺盛,对药物敏感,早期病变以炎性细胞浸润、渗出为主。病灶局部血液循环无明显障碍,有利药物渗入病灶内,机体防御功能较好可获良效。

2. 联合用药 合用两种、三种或四种则取决于疾病的严重程度,以前用药情况及结核杆菌对药物的敏感性。联合用药可提高疗效,降低毒性,延缓耐药性产生。至少应两药合用。

3. 坚持全疗程规律用药 患者时用时停或随意变换用量常是结核病化疗失败的主要原因,难以保证抗结核药效果,而且易产生耐药或复发。在强化治疗阶段联合应用作用强的药物。有报道主张以异烟肼、利福平和吡嗪酰胺组合为基础的6个月短程方案,最初2个月采用异烟肼、利福平和吡嗪酰胺联合治疗,如病变广泛,病情严重,则采用四联(乙胺丁醇或链霉素)合用,尽快控制,病情明显好转后,再继续用两种抗结核药巩固治疗,减少复发。

4. 适宜的剂量 用药剂量过大,不良反应多而严重;剂量过小,不仅难见疗效,易使细菌产生耐药性导致失败。

结核病的化疗虽已取得明显成绩,但仍存在问题有待解决,其中 HIV 感染的流行导致结核病发生率上升;结核菌的多药耐受性(multidrug resistant, MDR)使许多化疗药物与治疗方案的疗效难以奏效;结核病重新流行形势严峻;对此需有新的药物,针对新出现状况要采取有力措施去解决。HIV 感染对我国是潜在危险因素,应引起高度重视。

第二节 抗麻风病药

麻风杆菌与结核杆菌同属分枝杆菌属;抗结核药利福平对麻风病也有效。目前麻风病治疗应用最重要是磺类化合物,如氨苯砜和苯丙砜(soliasulfone),但后者不易吸收,用量大,须在体内转化才能发挥作用,现已少用。

氨苯砜

【作用与应用】 氨苯砜(dapsone, diaminodiphenylsulfone, DDS)抗菌谱和机制与磺胺类相似。它对麻风杆菌有较强抑制作用。为治疗麻风病首选药,可单用或与其他抑

制麻风杆菌药联合治疗各类麻风病。由于麻风病皮肤及神经损害的恢复及瘤型患者细菌消失需较长时间,本药又易致耐药,需长期及联合用药(常与利福平或氯法齐明合用),可减少或延缓耐药性。为减少和防止毒性反应,宜从小量开始,逐渐增至最适剂量。

【体内过程】 口服吸收缓慢完全,约4~8小时达峰值,可分布全身组织和体液中,病变皮肤部位药物浓度远高于正常皮肤。经肝乙酰化,可分为慢乙酰化型和快乙酰化型,前者较易出现不良反应。部分游离药经肝肠循环而吸收,在血中存留时间长, $t_{1/2}$ 约10~50小时,约70%~80%以代谢物从尿排出,故易蓄积,宜采用周期性间隙给药治疗,以免蓄积中毒。

【不良反应】 较常见的是溶血与发绀,葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)缺乏者尤易出现,有时出现胃肠刺激症状,偶见溶血性贫血,剂量过大可致发热、肝损害和剥脱性皮炎。治疗早期或增量过快,可发生麻风症状加重反应,称为“砜综合征”。表现为发热、全身不适、剥脱性皮炎、肝坏死伴黄疸、淋巴结肿大、贫血等,一般认为是机体对菌体破裂后的磷脂类颗粒的免疫反应。应及时减量或停药,或改用其他抗麻风病药。必要时采取沙利度胺(thalidomide,反应停)或糖皮质激素类对症治疗。用药期间应定期查血象及肝肾功能。严重贫血、G-6-PD缺乏及肝肾功能减退者禁用。

其他药物

氯法齐明(clofazimine, 氯苯吩嗪) 对麻风杆菌有抑制作用,作用较氨苯砜慢,并可阻止麻风结节红斑形成。口服吸收程度与药物微粒粗细和剂型有关。吸收后在组织中浓度高于血浓度,自组织中缓慢释放,排泄极缓慢, $t_{1/2}$ 约70天。本药常与氨苯砜或利福平合用治疗各型麻风病或作为抗麻风反应治疗药。主要不良反应是使皮肤及角膜显红棕色,也使尿、痰、汗液显红色,亦可透入胎盘及乳腺,使新生儿、乳汁及皮肤染色。

利福平 对麻风杆菌包括对氨苯砜耐药菌株具有杀菌作用,作用快、毒性小。单独应用易产生耐药性,常作为麻风联合应用的药物。

巯苯咪唑(mercaptophenylimidazole, 麻风宁) 是一种较新的抗麻风病药,其特点是疗效较砜类好,疗程短,毒性低,无蓄积性,病人易耐受,但也可产生抗药性。不良反应为局限性皮肤瘙痒和诱发“砜综合征”。适用于各型麻风病及对砜类药物过敏者。

制剂及用法

异烟肼(isoniazid, INH) 300~400mg/日,分1~3次服。粟粒性结核、结核型脑膜炎、干酪性肺炎等重症应增加剂量至200mg/次,3次/日。儿童一般每日10~20mg/kg。注射剂量视病情而定,一般与口服量相同。可作肌内注射或用5%葡萄糖或生理盐水稀释至0.1%静脉滴注(如用于结核性脑膜炎等)。

利福平(rifampicin; 甲哌力复霉素, rifampin) 450~600mg/日,清晨空腹顿服。儿童每日20mg/kg。用于其他急性细菌性感染,600mg/日,分2次早晚空腹服用。

利福喷汀(rifapentine) 胶囊剂,每粒300mg,成人每次600mg,每周1~2次空腹服用。

利福定(rifandine, 异丁基哌嗪利福霉素) 成人每日150~200mg,晨一次空腹口服,儿童3~4mg/kg。

乙胺丁醇(ethambutol) 初治病例每日 15mg/kg,1 次或分 2~3 次服。复治病例每日 25mg/kg,2 月后减为每日 15mg/kg。

对氨基水杨酸钠(sodium aminosalicylate, PAS-Na) 2~3g/次,4 次/日。重症或口服不能耐受者,用静脉滴注。注射液应新鲜配制,避光条件下 2 小时内滴完。

链霉素(streptomycin) 结核重症:0.75~1.0g/日,分 2 次肌肉注射;轻症:1.0g/次,每周 2~3 次。小儿每日 20~40mg/kg,不应超过 1.0g/日。现已少用。

吡嗪酰胺(pyrazinamide) 0.25~0.5g/次,3 次/日。

氨苯砜(dapsone, DDS) 12.5~100mg/日,1 次服用,从小剂量开始,因有轻度蓄积性,每周服药 6 天,连服 3 月,停药 2 周。

苯丙砜(soliasulfone) 开始 0.5g/日,以后渐增至 2~3g/日,分次服用,也可每周服药 6 天,服药 2.5~3 月,停药半月。肌肉注射,每周 2 次,第 1 周每次 1ml,第 2 周每次 2ml,第 3 周起每周 3ml,10 周为一疗程。

巯苯咪唑(mercaptophenylimidazole, 麻风宁) 开始 25mg/日,4~6 周内增至 100mg/日,每周服 6 日,连服 3 月,停药 1 周。

氯法齐明(clofazimine) 剂量与服法随联合疗法而异。对麻风反应开始每日 3 次,每次 100mg,随后根据反应控制后逐渐减量至每日 100mg。

(孙頌三)

第四十五章 抗 疟 药

第一节 概 述

抗疟药(antimalarial drugs)是防治疟疾的重要手段。现有抗疟药中尚无一种能对疟原虫生活史的各个环节都有杀灭作用。因此,必须了解各种抗疟药对疟原虫生活史的不同环节的作用,以便根据不同目的正确选择药物。

一、疟原虫的生活史和抗疟药的作用环节

使人致病的疟原虫主要有三种:恶性疟、间日疟和三日疟。后二者又称良性疟。

疟原虫的生活史可分为雌按蚊体内的有性生殖阶段和人体内的无性生殖阶段(见图 45-1)。

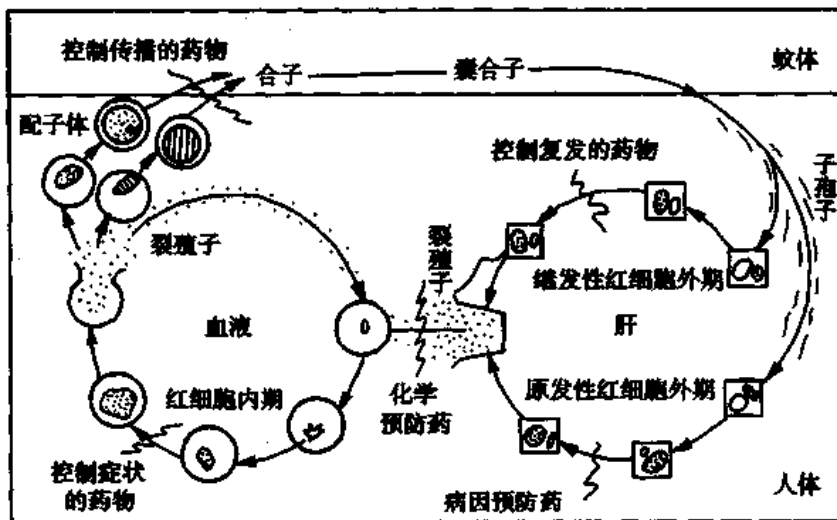


图 45-1 疟原虫生活史和各类抗疟药的作用部位

1. 人体内的无性生殖阶段 可分为以下各期:

(1)原发性红细胞外期:受感染按蚊叮咬人时,将其唾液中的子孢子输入人体。在30分钟内子孢子即侵入肝细胞中开始其红细胞前期发育和裂体增殖。经过10~14天,生成大量裂殖子。此期不发生症状,为疟疾的潜伏期。对此期有杀灭作用的药物,如乙胺嘧啶,可起病因预防作用。

(2)红细胞内期:原发性红细胞外期在肝细胞内生成的大量裂殖子破坏肝细胞而进入血液,侵入红细胞,经滋养体发育成裂殖体,并破坏红细胞,释放出大量裂殖子及其代

谢产物,再加上红细胞破坏产生的大量变性蛋白,至一定程度,刺激机体,引起寒战、高热等症状。从红细胞内逸出的裂殖子又再进入红细胞进行发育。如此周而复始,每完成一个无性生殖周期,引起一次症状发作。不同种的疟原虫完成无性生殖周期所需时间不同:恶性疟 36~48 小时,间日疟 48 小时,三日疟 72 小时。对此期疟原虫有杀灭作用的药物,如氯喹、奎宁、青蒿素等,有控制症状发作和症状抑制性预防作用。

(3)继发性红细胞外期:间日疟原虫在进行红细胞内期无性生殖时,在肝细胞内仍有疟原虫生长、发育。此时肝细胞内疟原虫的来源尚无定论。有认为来源于原发性红细胞外期生成的裂殖子。但现在又证明,间日疟原虫的子孢子在遗传学上有不同的两个型,即速发型子孢子和迟发型子孢子。它们同时进入肝细胞,速发型子孢子完成原发性红细胞外期后,即全部由肝细胞释放,进入红细胞内期。而迟发型子孢子则在相当长的时间内处于休眠状态(称休眠子),然后才开始并完成其红细胞外期裂体增殖,并向血液释放裂殖子,引起间日疟复发。能杀灭继发性红细胞外期的药物,如伯氨喹,对间日疟有根治(阻止复发)作用。恶性疟和三日疟原虫无继发性红细胞外期,故无须用药进行根治。

2. 雌按蚊体内的有性生殖阶段 红细胞内期疟原虫一方面不断进行裂体增殖,同时也产生雌、雄配子体。按蚊在吸人血时,雌、雄配子体随血液进入蚊体。二者结合成合子,进一步发育产生子孢子,移行至唾液腺内,成为感染人的直接传染源。能抑制雌、雄配子体在蚊体内发育的药物,如乙胺嘧啶,则有控制疟疾传播和流行的作用。

二、疟原虫的耐药性

当前防治疟疾所遇到的最大困难是恶性疟原虫对抗疟药,特别是对氯喹,其次是对奎宁、乙胺嘧啶等产生耐药性。而且耐氯喹的虫株常对乙胺嘧啶和周效磺胺等有交叉耐药性。恶性疟是流行最广、对人类危害性最大的一种疾病。因此急需寻找新型抗疟药。近期国外报道钙拮抗药(包括粉防己碱)与氯喹合用,能部分恢复疟原虫对氯喹的敏感性。

第二节 常用抗疟药

一、主要用于控制症状的抗疟药

此类药物是主要杀灭红细胞内期疟原虫的药物。

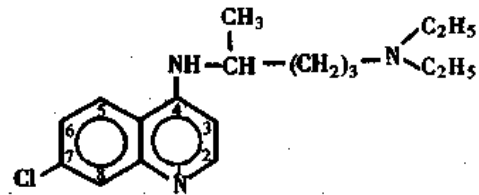
氯 喹

氯喹(chloroquine)是人工合成的 4-氨基喹啉类衍生物。

【药理作用及临床应用】

1. 抗疟作用 氯喹对间日疟和三日疟原虫,以及敏感的恶性疟原虫的红细胞内期的裂殖体有杀灭作用。能迅速治愈恶性疟;有效地控制间日疟的症状发作,也可用于症状抑制性预防。其特点是疗效高、生效快。多数病例在用药后 24~48 小时内发作停

止,48~72小时内血中疟原虫消失。由于此药在体内代谢和排泄都很缓慢,加之在内脏组织中的分布量大,停药后可逐渐释放入血,故作用持久。用于间日疟,症状复发较迟。用于症状抑制性预防,每周服药一次即可。其本身毒性小,与伯氨喹合用时不增加后者的毒性。对红细胞外期无效,既不能作病因性预防,也不能根治间日疟。



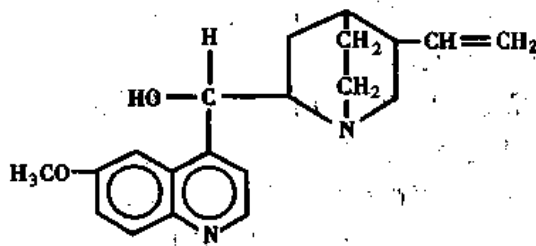
氯喹抗疟作用机制复杂。应用氯喹后,疟原虫溶酶体内药物的含量高出于宿主溶酶体千倍以上,由此认为疟原虫有浓集氯喹的特异机制。氯喹可插入DNA双螺旋链之间,形成DNA-氯喹复合物,影响DNA复制和RNA转录,并使RNA断裂,从而抑制疟原虫的分裂繁殖。再者,氯喹为弱碱性药物,大量进入疟原虫体内,必然使其细胞液的pH增大,形成对蛋白质分解酶不利的环境,使疟原虫分解和利用血红蛋白的能力降低,导致必需氨基酸缺乏,也可干扰疟原虫的繁殖。疟原虫对氯喹耐药性的发生,系由恶性疟原虫基因中单个碱基对发生变异所致。由此使虫体排出药物加速。钙通道阻滞剂能抑制疟原虫排出药物,可部分恢复氯喹的敏感性。

2. 抗肠道外阿米巴病作用 氯喹对阿米巴痢疾无效。但由于它在肝组织内分布的浓度比血药浓度高数百倍,对阿米巴肝脓肿有效。详见第四十六章。

3. 其他作用 氯喹偶尔用于类风湿性关节炎,也常用于蝶形红斑狼疮。但对后者的疗效尚无定论,而且用量大,易引起毒性反应。

【不良反应】 氯喹用于治疗疟疾时,一般能良好耐受,仅有轻度头晕、头痛、胃肠不适和皮疹等,停药后迅速消失。大剂量、长疗程用药可引起视力障碍,以及对肝脏和肾脏的损害。

奎 宁



奎宁(quinine)是从金鸡纳树皮中提得的一种生物碱。金鸡纳树原产南美洲,自古当地居民即用其树皮治疗疟疾。1820年分离出奎宁后,迅即用于临床,曾是治疗疟疾的主要药物。自合成氯喹等药后,奎宁已不作首选抗疟药用。但当今氯喹的耐药性问题日趋严重,因而奎宁又被重视。

【抗疟作用及临床应用】 奎宁对各种疟原虫的红细胞内期滋养体有杀灭作用,能控制临床症状。但疗效不及氯喹而毒性较大。主要用于耐氯喹或耐多药的恶性疟,尤其是严重的脑型疟。奎宁在肝内迅速氧化失活并由肾排出,加之毒性较大,因此不用于症状抑制性预防。对红细胞外期无效,对配子体亦无明显作用。

【不良反应】

1. 金鸡纳反应 表现为恶心、呕吐、耳鸣、头痛、听力和视力减弱,甚至发生暂时性耳聋。因为奎宁得自金鸡纳树皮,金鸡纳树的其他生物碱也有此反应,故称金鸡纳反

应。

2. 心肌抑制作用 奎宁降低心肌收缩力、减慢传导和延长心肌不应期。但不及其D-异构体奎尼丁的作用明显。静脉注射时可致血压下降和致死性心律失常。用于危急病例时,仅可静脉滴注。

3. 特异质反应 少数恶性疟患者即使应用很小剂量也能引起急性溶血,发生寒战、高热、背痛、血红蛋白尿(黑尿)和急性肾功能衰竭,甚至死亡。

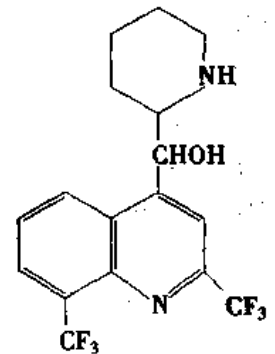
4. 子宫兴奋作用 奎宁对妊娠子宫有兴奋作用,故孕妇忌用。

5. 中枢神经抑制 有微弱的解热镇痛作用。也可引起头晕、精神不振等症状。

甲 氟 喹

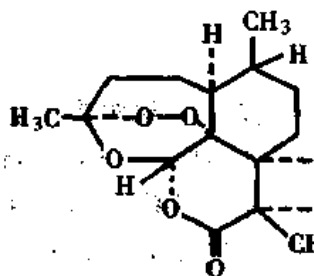
甲氟喹(mefloquine)和奎宁都属喹啉-甲醇衍生物。鉴于奎宁对耐多药虫株至少还保留部分抗疟作用,通过改变奎宁的结构而获得甲氟喹。

甲氟喹也是一种杀疟原虫红细胞内期滋养体的药物。用于控制症状,生效较慢。在某些地区已发现恶性疟对此药产生耐药性,但与奎宁和氯喹之间并无必然的交叉耐药关系。单独或与长效磺胺和乙胺嘧啶合用,对耐多药恶性疟虫株感染有一定疗效。因此只用于耐药感染株的防治。



甲氟喹的另一特点是血浆半衰期较长(约30天),可能是其在体内有肝肠循环的缘故。用于症状抑制性预防,每2周给药一次。

青蒿素和蒿甲醚



青蒿素(artemisinin)是从黄花蒿(*Artemisia annua* L.)及其变种大头黄花蒿中提取的一种倍半萜内酯过氧化物。是根据中医“青蒿截疟”的记载而发掘出的新型抗疟药。应将黄花蒿与同属另一植物青蒿(*A. apiacea*)相区别,后者不含青蒿素,无抗疟作用。由于对耐氯喹虫株感染有效,青蒿素已成为治疗恶性疟的首选药。

【抗疟作用和临床应用】 青蒿素在血浆中受游离铁和血红素-铁的作用,过氧基团环分裂产生自由基,后者与疟原虫蛋白结合,使之死亡。青蒿素对红细胞内期滋养体,尤其是环状体有杀灭作用,对红细胞外期无效。用于治疗间日疟和恶性疟,即期症状控制率可达100%。与氯喹只有低度交叉耐药性,用于耐氯喹虫株感染仍有良好疗效。青蒿素可透过血脑屏障,对凶险的脑型疟疾有良好抢救效果。

青蒿素也可诱发耐药性,但比氯喹为慢。与周效磺胺与乙胺嘧啶合用,可延缓耐药性的发生。

青蒿素治疗疟疾最大的缺点是用量和疗程不足时复发率高,口服给药时近期复发率可达30%以上。这可能与其在体内消除快,代谢产物无抗疟活性有关。现改用480mg分为6剂,于5日内用完(第一日用2剂)。重症恶性疟用600mg/7日疗程,复

发率降至 5% 左右。

蒿甲醚(artemether)为青蒿素的 12- β -甲基二氢衍生物。其溶解度较大,稳定,可制成澄明的油注射剂肌注或油丸口服。抗疟活性比青蒿素强,近期复发率比青蒿素低(8%),与伯氨喹合用,可进一步降低复发率。

【不良反应】 不良反应少见,偶见四肢麻木感和心动过速。未见对重要内脏有损害作用。动物试验中应用大剂量时,曾见骨髓抑制和肝损害,并有胚胎毒性作用。与青蒿素相比,蒿甲醚的不良反较轻。

本 芬 醇

【抗疟作用和临床应用】 本芬醇(benflumetol)是我国创制的甲氟喹类新药。对间日疟有性体和无性体有明显的杀灭作用,对间日疟有良好的防治作用。对恶性疟无性体也有杀灭作用,但起效较慢。能降低血中配子体率,抑制配子体在蚊体内的发育。在抗氯喹恶性疟流行区试用证明,对抗氯喹或多药抗性的恶性疟的治愈率在 95% 以上。与蒿甲醚配伍,二者抗疟作用可以互补;本芬醇杀虫彻底,作用持久,但控制症状较慢。而蒿甲醚速效,但复燃率高。

【不良反应】 动物试验证明,本品毒性甚小。临床未见不良反应。

二、主要用于控制复发和传播的药物

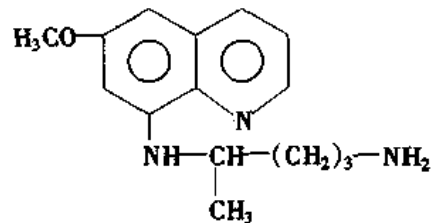
伯 氨 喹

伯氨喹(primaquine)是人工合成的 8-氨基喹啉类衍生物。

【药理作用和临床应用】 伯氨喹主要对间日疟红细胞外期(或休眠子)和各种疟原虫的配子体有较强的杀灭作用,是根治间日疟和控制疟疾传播最有效的药物。对红细胞内期无效,不能控制疟疾症状的发作。通常均需与氯喹等合用。疟原虫对此药很少产生耐药性。

【不良反应】 毒性较大是此药的一大缺点,但目前尚无适当药物可以取代之。治疗量即可引起头晕、恶心、呕吐、紫绀、腹痛等。停药后可消失。

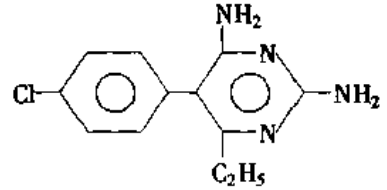
严重的反应是少数特异质者发生的急性溶血性贫血和高铁血红蛋白血症。现已查明,此特异质的本质是红细胞内缺乏葡萄糖 6-磷酸脱氢酶(G6PD),这是一种性联染色体遗传缺陷。因为伯氨喹的氧化代谢产物能引起氧化应激反应(oxidative stress),产生高铁血红蛋白、自由基和过氧化物,以及氧化型谷胱甘肽(GSSG)。正常时,在 G6PD 催化下,可迅速补充 NADPH,后者使 GSSG 还原为谷胱甘肽(GSH)。GSH 对红细胞膜、血红蛋白和红细胞内的某些含巯基的酶有保护作用,使之免受伯氨喹氧化代谢物引起的氧化应激反应的损害。但红细胞内缺乏 G6PD 的个体不能迅速补充 NADPH,因此不能保护红细胞膜而发生溶血。另一方面,也不能将高铁血红蛋白还原为血红蛋白,引起高铁血红蛋白血症。



三、主要用于病因性预防的抗疟药

乙胺嘧啶

乙胺嘧啶(pyrimethamine)是目前用于病因性预防的首选药。



【药理作用和临床应用】 乙胺嘧啶对恶性疟和间日疟某些虫株的原发性红细胞外期有抑制作用,用作病因预防药,作用持久,服药一次,预防作用可维持一周以上。对红细胞内期的未成熟裂殖体也有抑制作用,对已成熟的裂殖体则无效。用于控制耐氯喹恶性疟的症状发作,生效较慢,常需在用药后第二个无性增殖期才能显效。此药并不能直接杀灭配子体,但含药血液随配子体被按蚊吸入后,能阻止疟原虫在蚊体内的孢子增殖,起控制传播的作用。

【作用机制和联合用药】 疟原虫不能利用环境中的叶酸和四氢叶酸,必须自身合成叶酸并转变为四氢叶酸后,才能在合成核酸的过程中被利用。乙胺嘧啶对疟原虫的二氢叶酸还原酶有较大的亲和力,并能抑制其活性,从而阻止四氢叶酸的生成,阻碍核酸的合成。与二氢叶酸合成酶抑制剂磺胺类或磺类合用,在叶酸代谢的两个环节上起双重抑制作用,可收协同作用之效,且可延缓耐药性的发生。因此,此药常与半衰期相近的周效磺胺或氨苯磺合用。但近年已发现耐氯喹恶性疟原虫对乙胺嘧啶-周效磺胺合剂有交叉耐药性。

【不良反应】 治疗量时基本上不发生不良反应。此药略带甜味,易被儿童误服而中毒,表现恶心、呕吐、发热、发绀、惊厥,甚至死亡。成人长期大量服用时,可因二氢叶酸还原酶受抑制而引起巨细胞性贫血。偶可引起皮疹。

磺胺类和磺类

磺胺类和磺类与 PABA 竞争二氢叶酸合成酶,从而抑制疟原虫二氢叶酸的合成。单用时效果较差,仅抑制红细胞内期,主要用于耐氯喹的恶性疟。对红细胞外期无效。与乙胺嘧啶或 TMP 等二氢叶酸还原酶抑制剂合用,可增强疗效。常用制剂为周效磺胺和氨苯磺。

制剂及用法

磷酸氯喹(chloroquine phosphate) 口服,治疗疟疾(3日疗法):第1日先服1.0g,8小时后再服0.5g;第2、3日各0.5g。预防:0.5g/次,1次/周。

硫酸奎宁(quinine sulfate) 口服,0.3~0.6g/次,3次/日,连续服5~7日。

二盐酸奎宁(quinine dihydrochloride)静脉滴注:0.25~0.5g/次,用葡萄糖液稀释成每ml含0.5~1mg后,静脉缓慢滴注。切忌静脉推注。

甲氟喹(mefloquine) 口服,用于耐多药恶性疟治疗,成人1000~1500mg(盐基)一次;儿童25mg/kg,一次。用于耐多药恶性疟预防,250mg/周,连用4周,以后每周125mg。

青蒿素油混悬剂 肌内注射,间日疟及恶性疟总量为500~800mg,疗程2~3天。

磷酸伯氨喹(primaquine phosphate) 口服,4日疗法:52.8mg(4片)/日,连服4日。8日疗法:39.6mg(3片)/日,连服8日。14日疗法:26.4mg(2片)/日,连服14日。以上剂量均按其盐基计算。

乙胺嘧啶(pyrimethamine) 病因性预防:口服,25mg/次,1次/周或50mg/次,1次/2周。

防疟片1号 每片含氯苯胍100mg及乙胺嘧啶20mg。每7日服1次,1片/次(首次连服2天,1片/日),可连续服用3个月。

防疟片2号 每片含周效磺胺250mg及乙胺嘧啶17.5mg。每10~15天服1次,2片/次(首次连服2天,2片/日)。连续服用不宜超过3个月。

本苄醇(benflumetol) 制成亚油酸胶丸剂(soft capsules),首剂800mg,以后每日一次400mg,连续3天。

复方蒿甲醚片 每片含蒿甲醚20mg及本苄醇120mg 成人首剂4片,8、24、48小时后各服4片(共16片)。儿童药量酌减。

(薛春生)

第四十六章 抗阿米巴病药及抗滴虫病药

第一节 抗阿米巴病药

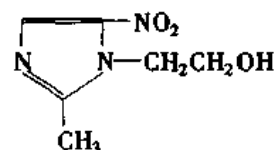
阿米巴病为溶组织内阿米巴原虫的感染。人经口感染阿米巴包囊,在肠腔内脱囊而出,成为小滋养体,在结肠内与肠道菌丛共生。小滋养体在随宿主肠内容下移过程中,逐渐转变成包囊。此时并无症状,称为排包囊者,是重要的传染源。小滋养体在一定条件下侵入肠壁,成为大滋养体,因破坏肠组织而引起阿米巴痢疾。大滋养体不能形成包囊,但可经血流至肝和其他器官,引起阿米巴炎症和脓肿,统称为肠外阿米巴病。

抗阿米巴病药的选用主要根据感染部位和类型。急性阿米巴痢疾和肠外阿米巴病首选甲硝唑;而依米丁和氯喹只在甲硝唑无效或禁忌时偶可使用。对于排包囊者肠腔内的小滋养体和阿米巴痢疾急性症状控制后肠腔内残存的小滋养体,则宜选用主要分布于肠腔内的二氯尼特,偶可考虑应用卤化喹啉类、巴龙霉素和四环素等。

甲 硝 唑

甲硝唑(metronidazole)又称灭滴灵,为咪唑衍生物。

【体内过程】 甲硝唑口服吸收迅速而完全。500mg一剂,约1小时后血浆浓度达 $10\mu\text{g/ml}$,远超过平均有效浓度。 $t_{1/2}$ 约8小时,通常8小时给药一次。在体内各组织和体液中分布均匀。主要在肝中代谢,由肾排出,粪中只含少量。



【药理作用及临床应用】

1. 抗阿米巴作用 甲硝唑对阿米巴大滋养体有直接杀灭作用。治疗急性阿米巴痢疾和肠外阿米巴病效果最好。但对肠腔内阿米巴小滋养体和包囊则无明显作用。因此,单用甲硝唑治疗阿米巴痢疾时,复发率颇高,须再用肠腔抗阿米巴药继续治疗。同理,甲硝唑不适用于排包囊者。

2. 抗滴虫作用 甲硝唑对阴道滴虫亦有直接杀灭作用。口服后可出现于阴道分泌物、精液和尿中,故对女性和男性泌尿生殖道滴虫感染都有良好疗效。通常采用2g一剂疗法,对男性和女性同样有效。不能耐受2g剂量者,可用250mg,每日3次,7日疗程。偶有耐药虫株出现。

3. 抗贾第鞭毛虫作用 甲硝唑是目前治疗贾第鞭毛虫病最有效的药物。成人每次250mg,儿童每次 $10\sim 15\text{mg/kg}$,每日3次,5天一疗程,治愈率均在90%以上。

4. 抗厌氧菌作用 对厌氧性革兰阳性和阴性杆菌和球菌都有较强的抗菌作用。其中尤以对脆弱杆菌的杀菌作用受到重视。至今未发现耐药菌株。长期应用不诱发二重感染。对口腔及盆腔和腹腔内厌氧菌感染及由此引起的败血症,以及气性坏疽等,本

品均有良好的防治作用。通常静脉注射给药。

【不良反应】 甲硝唑不良反应一般较少而轻。最常见者为恶心和口腔金属味,偶见呕吐、腹泻、腹痛、头痛、眩晕、肢体麻木。少数患者可出现白细胞暂时性减少。重复疗程前应作白细胞计数。极少数人可出现脑病、共济失调和惊厥。如发生四肢麻木和感觉异常应立即停药,因为严重的感觉障碍恢复甚慢且不完全。甲硝唑干扰乙醛代谢,如服药期间饮酒,可出现急性乙醛中毒,引起腹部不适、恶心、呕吐、头痛和味觉改变等。

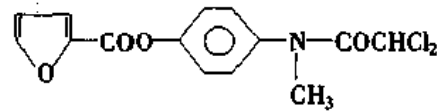
啮齿动物试验证明,长期、大量口服有致癌作用。对细菌有致突变作用。因此,妊娠早期禁用,以防引起胎儿畸形。

替硝唑

替硝唑(tinidazole)也为咪唑衍生物。与甲硝唑相比,其半衰期较长(12~24小时)。口服一次,有效血药浓度可维持72小时。每日50~60mg/kg,3~5天一疗程,对阿米巴痢疾和肠外阿米巴病的疗效与甲硝唑相当而毒性略低。也可用于阴道滴虫症。

二氯尼特

二氯尼特(diloxanide)通常用其糠酸酯(diloxanide furoate)是目前最有效的杀包囊药。口服后主要靠其未吸收部分杀灭阿米巴原虫的



囊前期,对于无症状或仅有轻微症状的排包囊者有良好疗效。对于急性阿米巴痢疾,单用二氯尼特疗效不佳;但在甲硝唑控制症状后再用二氯尼特肃清肠腔内的小滋养体,可有效地预防复发。对肠外阿米巴病无效。本品对阿米巴原虫有直接杀灭作用,对脊椎动物无明显作用,不良反应轻微,偶尔出现呕吐和皮疹等。很大剂量时可致流产,但未见致畸作用。

卤化喹啉类

本类药包括喹碘方(chiniofon)、双碘喹啉(diiodohydroxyquinoline)和氯碘羟喹(clioquinol)。

此类药物有直接杀阿米巴作用,口服吸收较少,曾广泛用作肠腔内抗阿米巴药,用于排包囊者,或与甲硝唑合用于急性阿米巴痢疾。此类药物一般毒性低,但可致腹泻。每日量超过2g,疗程较长时,或用于儿童时,则危险性较大。在日本曾见引起亚急性脊髓-视神经病,可致视神经萎缩和失明。许多国家已禁止或限制其应用。

依米丁和去氢依米丁

依米丁(emetine)是吐根中提得的一种生物碱,又称吐根碱。其衍生物去氢依米丁(dehydroemetine)抗阿米巴作用更强而毒性较小。

依米丁和去氢依米丁主要对组织中的阿米巴滋养体有直接杀灭作用。由于其刺激性很强,口服可致吐,只能深部肌内注射。除引起胃肠道反应外,对心肌有严重毒性。

仅在急性阿米巴痢疾和肠外阿米巴病病情严重,甲硝唑疗效不满意时才考虑使用。必须住院,在严密监护下给药。

氯 喹

氯喹为抗疟药(见第四十五章),也有杀灭阿米巴滋养体的作用。口服后肝中浓度比血浆浓度高数百倍,而肠壁的分布量很少。对肠阿米巴病无效,仅用于甲硝唑无效或禁忌的阿米巴肝炎或肝脓肿病人,并同时应用治肠阿米巴病的药物,以防复发。

第二节 抗滴虫病药

滴虫病主要指阴道滴虫病,但阴道毛滴虫也可寄生于男性尿道内。甲硝唑是治疗滴虫病最有效的药物。详见本章第一节。偶遇抗甲硝唑株滴虫感染时,可考虑改用乙酰胂胺局部给药。

乙酰胂胺

乙酰胂胺(acetarsol)为五价胂剂,其复方制剂称滴维净。以其片剂置于阴道穹窿部,有直接杀滴虫作用。此药有轻度局部刺激作用,使阴道分泌物增多。

制剂及用法

甲硝唑(metronidazole,灭滴灵) 250和500mg片剂,口服给药。阿米巴痢疾:0.4~0.8g/次,3次/日,共5日。肠外阿米巴病:0.75g/次,3次/日,共10日。阴道滴虫病和男性尿道滴虫感染:250mg/次,3次/日,共7日,或2g顿服。贾第鞭毛虫病:0.25g,3次/日,共5~7日;或2g/日,连用3日。厌氧菌感染:7.5mg/kg,每6小时1次,首剂加倍,共7~10日,静脉注射。

二氯尼特糠酸酯(diloxanide furoate, furamide) 成人:500mg,3次/日,共10日;儿童:每日20mg/kg,分3次给药,共10日;口服给药。

喹碘方(chiniofon) 0.25~0.5g/次,3次/日,共10日;口服给药。

氯碘羟喹(chioquinol) 0.25g/次,3次/日,共10日;口服给药。

双碘喹啉(diiodohydroquinoline) 0.6g/次,3次/日,共14~21日。

去氢依米丁(dehydroemetine,去氢吐根碱) 成人:每日1~1.5mg/kg,极量90mg,深部肌肉注射,连用5日;儿童也按上述方法按体重计算剂量,每12小时各给半量。重复疗程时,宜间隔30日。

磷酸氯喹(chloroquine phosphate) 肠外阿米巴病:0.25g/次,3~4次/日,儿童酌减,3~4周一疗程。必要时可适当延长疗程。

滴维净(devegan) 每次1~2片塞入阴道穹窿部,1~3次/日,10~14日一疗程。

(薛春生)

第四十七章 抗血吸虫病药和抗丝虫病药

第一节 抗血吸虫病药

日本血吸虫病在我国长江流域和长江以南十三个省、直辖市、自治区严重流行,解放初期估计有患者千余万人,是我国危害最严重的寄生虫病。解放后政府开展了大规模的防治工作,流行情况得到基本控制。但文革期间,由于预防工作中断,使血吸虫病再次流行和蔓延。积极开展防治工作仍很有必要。

长期以来,酒石酸锑钾是主要的特效药。但它有毒性大、疗程长、必须静脉注射等缺点。70年代发现吡喹酮高效、低毒、疗程短、口服有效,是血吸虫病防治史上的一个突破,现已完全取代酒石酸锑钾。

吡 喹 酮

吡喹酮(praziquantel)为吡嗪异喹啉衍生物,为广谱抗吸虫药和驱绦虫药,尤以对血吸虫有杀灭作用而受重视。对线虫和原虫感染无效。

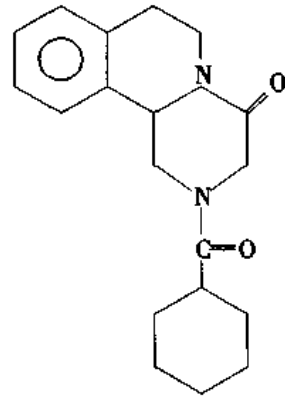
【抗虫作用】 吡喹酮对血吸虫成虫有良好杀灭作用,但对未成熟的童虫则无效。此外对其他吸虫,如华支睾吸虫、姜片吸虫、肺吸虫、以及各种绦虫感染和其幼虫引起的囊虫病、包虫病都有不同程度的疗效。本章着重讨论其抗血吸虫作用;其他抗肠蠕虫的作用和用途,见第四十八章。

在体外实验中,吡喹酮能为血吸虫迅速摄取。在最低有效浓度(0.2~1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$)时,可使虫体兴奋、收缩和痉挛。整体实验结果表明,用药后数分钟内,肠系膜静脉内95%的血吸虫向肝转移。略高浓度时,则可使血吸虫体被形成空泡和破溃,在宿主粒细胞和吞噬细胞浸润、吞噬、消化作用下,终至虫体死亡。

吡喹酮的上述作用可能与其增加体被对 Ca^{2+} 的通透性,干扰虫体内 Ca^{2+} 平衡有密切关系。除去培养液中的 Ca^{2+} 或加入 Mg^{2+} ,则可取消上述作用。由于虫体发生痉挛性麻痹,使其不能附着于血管壁,被血流冲入肝,即出现肝移。在肝内由于失去完整体被的保护,更易被吞噬细胞所消灭。吡喹酮对哺乳动物细胞膜则无上述作用,由此表现出其作用的高度选择性。

吡喹酮治疗血吸虫病已有20年历史。近年发现有个别经反复治疗无效的病例。并认为这种耐药性的发生可能是童虫与药物多次接触的结果。

【体内过程】 吡喹酮口服吸收迅速而完全,于服药后1~2小时达血药峰浓度。由于首关消除多,限制了其生物利用度。主要在肝内羟化而失活,经肾排出。24小时内



排出用药量的90%。以原形药经肾排泄者不超过用药量的0.02%。健康人的消除 $t_{1/2}$ 为1~1.5小时,晚期血吸虫病患者则明显延长。

【临床应用】对慢性日本血吸虫病,一日疗法,20mg/kg,一日3次;或10mg/kg,每日3次,连用2日,远期治愈率可达90%以上。对急性血吸虫病,有迅速退热和改善全身症状的作用,远期疗效也可达87%。有心、肝等并发症的晚期患者多能顺利完成疗程。

【不良反应】副作用轻微、短暂。可在服药后短期内发生腹部不适、腹痛、恶心、头昏、头痛以及肌束颤动等。少数出现心电图改变。

第二节 抗丝虫病药

乙胺嗪

【抗虫作用及临床应用】服用乙胺嗪(diethylcarbamazine)后,班氏丝虫和马来丝虫的微丝蚴迅速从患者血液中减少或消失。对淋巴系统中的成虫也有毒杀作用,但需较大剂量或较长疗程。其抗虫作用机制可能有两方面:一是其分子中的哌嗪部分使微丝蚴之肌组织发生超极化,失去活动能力,以致不能停留于宿主周围血液中;再一是破坏微丝蚴体被之完整性,使其易于遭受宿主防卫机制的破坏。

【不良反应】乙胺嗪本身毒性较低而短暂,可引起厌食、恶心、呕吐、头痛、无力等。但因丝虫成虫和幼虫死亡释出大量异物蛋白引起的过敏反应则较明显,表现为皮疹、淋巴结肿大、血管神经性水肿、畏寒、发热、哮喘,以及心率加快、胃肠功能紊乱等;一般于给药之日开始,持续3~7天。

伊维菌素

伊维菌素(ivermectin)是来自放线菌(streptomyces avermifilis)的半合成大环内酯化合物,具有广谱抗寄生虫和抗虱、螨、昆虫等节肢动物作用,其中尤以抗丝虫作用受重视。

【抗虫作用及临床应用】

1. 抗丝虫作用 给班氏丝虫症患者,单剂口服100~150mg,于用药后12小时,部分患者血中微丝蚴消失,5~12天全部消失。与海群生相比,本品的疗效高而快。但不能消灭体内的成虫。治后3个月开始,血中又逐渐出现微丝蚴,6个月后微丝蚴密度可恢复到治前密度的14%~32%。每隔6个月给药一次,可将血中微丝蚴密度控制在低水平,可见本品对成虫仍具一定活性。连续用药4~5年(成虫寿命)可彻底治愈。对马来丝虫的疗效与班氏丝虫相近。

2. 抗其他肠道线虫作用 本品150~200mg单剂口服,对类圆线虫病、蛔虫病、鞭虫病和蛲虫病均有较好的疗效。但对钩虫病的疗效较差。

抗虫作用机制:敏感寄生虫和昆虫有与本品具高亲和力的谷氨酸-门控 Cl^- 通道,本品与之结合,活化此通道,使 Cl^- 进入肌细胞,引起虫体松弛性麻痹。脊椎动物则缺

乏这种高亲和力受体,因此,对人体毒性很低。

【体内过程】 口服吸收充分,组织中分布广。消除半衰期为2~8日。在肝内代谢,主要由胆汁通过肠道排出,仅0.5%~2%随尿排出。

【不良反应】 伊维菌素本身对人体毒性轻微。用于治疗丝虫病时,由于微丝蚴死亡、解体,引发宿主免疫反应,表现为用药后18~36小时,出现发热、头痛、腹痛、肌痛和咳嗽等症状。严重程度与治前血中微丝蚴密度相关。多见于班氏丝虫病,马来丝虫病时少见。24小时内多可自行消失。

对肝、肾、心功能未见不良影响。未见致畸和胚胎毒性作用。但可泌入乳汁,新生儿可能比较敏感。

制剂及用法

吡喹酮(praziquantel) 片剂,每片0.2mg;口服,治血吸虫病:每次10mg/kg,3次/日,连服2日,或每次20mg/kg,3次/日,服1日。治其他蠕虫病的用法和用量见驱肠蠕虫药章。

枸橼酸乙胺嗪(diethylcarbamazine citrate;海群生,hetrazan) 口服,一天疗法:1.5g,一次或分二次服。七天疗法:0.2g/次,3次/日,连服7天。

依维菌素(ivermectin) 片剂,每片6mg。口服每次0.1~0.2mg/kg。

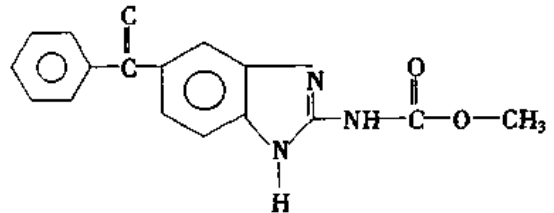
(薛春生)

第四十八章 抗肠蠕虫药

肠道蠕虫包括绦虫、钩虫、蛔虫、蛲虫、鞭虫和姜片虫等。不同蠕虫对不同药物的敏感性不同,因此,必须针对不同的蠕虫感染正确选药(见表 48-1)。近年来不断有广谱、高效的驱肠蠕虫药问世,使选药更为方便易行,而且有些药物对由肠蠕虫病引起的组织型感染也有效。

甲苯咪唑

【驱虫作用】 甲苯咪唑(mebendazole)为一高效、广谱驱肠蠕虫药。它选择性地对蠕虫细胞内的 β -微管蛋白有高亲和力,与之结合,从而抑制微管的组装,引起物质转运阻塞,高尔基器内分泌颗粒积聚,使胞



浆内细胞器溶解而死亡。但哺乳动物细胞内微管对甲苯咪唑则不具有这种高亲和力。另外还抑制虫体对葡萄糖的摄取和利用,逐渐耗竭内生糖原,减少 ATP 生成,由此引起的虫体能源断绝亦为其死亡原因。对多种线虫的成虫和幼虫有杀灭作用。对蛔虫、蛲虫、鞭虫、钩虫、绦虫感染的疗效常在 90% 以上,尤其适用于上述蠕虫的混合感染。

甲苯咪唑显效缓慢,给药后数日才能将虫排尽。

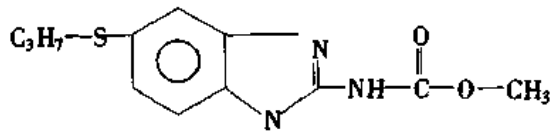
本品对钩虫卵、蛔虫卵和鞭虫卵有杀灭作用,有控制传播的重要意义。

【不良反应】 本品口服吸收少,首过效应明显,无明显不良反应。少数病例可见短暂腹痛、腹泻。大剂量时偶见过敏反应、脱发、粒细胞减少等。大鼠试验发现本品有明显的致畸胎作用和胚胎毒作用,故孕妇忌用。对 2 岁以下儿童和对本品过敏者不宜使用。

阿苯达唑

阿苯达唑(albendazole)是甲苯达唑同类药,具有广谱、高效、低毒的特点。

【驱虫作用】 阿苯达唑对肠道寄生虫,如线虫类的蛔虫、蛲虫、钩虫、鞭虫和粪类圆线虫,绦虫类的猪肉绦虫、牛肉绦虫、



短膜壳绦虫等的驱杀作用及其机制基本同甲苯咪唑,但对鞭虫的作用较好,对儿童钩虫的作用稍差。本品在肝内代谢成阿苯达唑亚砷而起作用。由于本品口服后吸收迅速,血药浓度比口服甲苯达唑后高出 100 倍,肝、肺等组织中均能达到相当高的浓度,并能进入棘球蚴囊内。因此,对肠道外寄生虫病,如棘球蚴病(包虫病)、囊虫病、旋毛虫病,以及华支睾吸虫病、肺吸虫病等也有较好疗效。对于脑囊虫病,也有较缓和的治疗作

用,比吡喹酮较少引起颅内压升高和癫痫发作等强烈反应,但仍应住院治疗,随时警惕脑疝等反应的发生。对华支睾吸虫病的疗效则稍逊于吡喹酮,疗程也稍长。

【不良反应】本品副作用轻,一般耐受良好。每日400mg时,20%~30%的病例可出现消化道反应和头晕、思睡、头痛等。多在数小时内自行缓解。每日800mg时,初期有30%出现白细胞减少,5~6个月后可恢复。少数可见肝功能障碍,1~2周内恢复。本品也有致畸和胚胎毒作用。对2岁以下儿童的安全性亦未确定。因此,亦禁用于孕妇和2岁以下儿童。

治疗囊虫病和包虫病时,所用剂量较大,疗程很长,但也多能耐受。主要反应系由猪囊尾蚴解体后释出异物蛋白所致。可见头痛、发热、皮疹、肌肉酸痛。脑型囊虫病时则可引起癫痫发作、视力障碍、颅内压升高,甚至脑水肿和脑疝。若虫体在重要中枢附近时尤须谨慎从事。治旋毛虫病时也可发生发热、肌痛和水肿加重等反应。

【临床应用】

1. 蛔虫、钩虫、鞭虫感染 400mg 顿服。亦有用100mg 早、晚各一次,连用3天。蛲虫感染:100mg 顿服。成人和2岁以上儿童剂量相同。

2. 牛肉绦虫感染 每日800mg,连用3天;猪肉绦虫或短膜壳绦虫感染,可参考上述疗法进行。

3. 囊虫病 推荐剂量为每天15mg/kg,分次给药,28天为一疗程,一般给予2~3个疗程,疗程间隔15~21天。脑型病例应住院治疗。给药前应给数日激素,防止死虫所致炎症的发生。如治疗过程中出现癫痫大发作,应停药2~3周。如有颅内压增高(常在给药后1~3周逐渐明显),应先行降低颅内压。尤须警惕发生脑疝。

4. 包虫病(棘球蚴病) 5~7mg/kg,每日二次,30日一疗程,重复数疗程,疗程间隔2周。单用时治愈率低于50%。一般于术前、术后给药,以防棘球蚴扩散和复发。

5. 华支睾吸虫病 每日8mg/kg,顿服,共7日。

6. 旋毛虫病 对肠内期和肠外期旋毛虫均有驱杀作用。每日24或32mg/kg,5天一疗程,给予1~2个疗程。

7. 对肺吸虫病和贾第鞭毛虫病也有效。

吡 喹 酮

吡喹酮(praziquantel)为一广谱抗蠕虫药。其抗血吸虫作用和一般药理作用详见第四十七章。此处仅介绍其抗其他蠕虫的作用。对线虫和原虫感染无效。

吡喹酮对牛肉绦虫、猪肉绦虫、阔节裂头绦虫和短膜壳绦虫都有良好的疗效。10或25mg/kg 顿服的治愈率高于氯硝柳胺。对于囊虫病,皮下-肌肉型用总量120mg/kg,4天疗法;脑型用总量180mg/kg,9天疗法;间隔3~4个月再进行第2疗程,共3个疗程。疗效不低于阿苯达唑,而杀虫作用迅速,但引起的颅内压升高的反应较重。如囊泡在重要中枢附近,则更须谨慎从事。

对华支睾吸虫病和其他肝吸虫病,总量100mg/kg,一天疗法,或总量120mg/kg,2天疗法均有良好疗效。对肺吸虫病也有效。

姜片虫对吡喹酮甚为敏感,5~15mg/kg 一剂疗法即效。

用本品治包虫病不能获得寄生虫学治愈,但可杀灭已生成的原头蚴或使其感染能力明显降低。用于术前准备以防术中棘球蚴扩散。一般每日 25~30mg/kg,给药 6~10 天。这点与阿苯达唑直接杀死棘球蚴不同。不宜于手术者可采用阿苯达唑。

哌嗪

哌嗪(piperazine)对蛔虫和蛲虫有较强的驱除作用。主要改变虫肌细胞膜对离子的通透性。使虫体肌肉超极化,抑制神经-肌肉传递,致虫体发生弛缓性麻痹而随肠蠕动排出。治蛔虫,1~2 天疗法的治愈率可达 70%~80%。对蛲虫,需用药 7~10 天,远不如使用阿苯达唑等方便。本品不易吸收,副作用少见。

噻嘧啶

噻嘧啶(pyrantel)为一广谱驱线虫药,对蛔虫、钩虫、蛲虫和毛圆线虫感染均有较好疗效,但对鞭虫无效。它使虫体神经-肌肉去极化,引起痉挛和麻痹。

口服不易吸收。不良反应轻而短暂,主要为胃肠不适,其次为头昏、发热。

氯硝柳胺

氯硝柳胺(niclosamide)为驱绦虫药,对牛肉绦虫、猪肉绦虫、阔节裂头绦虫和短膜壳绦虫感染都有良好疗效,尤以对牛肉绦虫的疗效为佳。

本品主要抑制绦虫线粒体内 ADP 的无氧磷酸化,阻碍产能过程,也抑制葡萄糖摄取,从而杀死其头节和近端节片,但不能杀死节片中的虫卵。已死头节可被部分消化而在粪中难以辨认。如欲急于考核疗效,应在服药 1~3 小时内,即在头节未被消化前服泻药一剂。猪肉绦虫死亡节片被消化后,释出的虫卵逆流入胃,有引起囊虫症的危险。因为这个原因,更因为其疗效不及吡喹酮,有人主张首选吡喹酮治各种绦虫症。

本品口服不易吸收,也无直接刺激作用,仅偶见消化道反应。

其他驱肠蠕虫药

左旋咪唑(levamisole)和恩波吡维铵(pyrvinium embonate,扑烧灵)也有驱肠蠕虫作用。其适应证见表 48-1。

表 48-1 抗肠蠕虫药的适应证和选用

适应证	可选用药物
蛔虫感染	甲苯咪唑*,阿苯达唑*,噻嘧啶,哌嗪,左旋咪唑
蛲虫感染	甲苯咪唑*,阿苯达唑*,噻嘧啶,恩波吡维铵,哌嗪
钩虫感染	甲苯咪唑*,阿苯达唑*,噻嘧啶
鞭虫感染	甲苯咪唑*
绦虫感染	吡喹酮*,氯硝柳胺
姜片虫症	吡喹酮*
华支睾吸虫症	吡喹酮*,阿苯达唑
囊虫症	吡喹酮*,阿苯达唑*
包虫病	阿苯达唑*,吡喹酮,甲苯咪唑

* 表示首选

制剂及用法

甲苯咪唑片(mebendazole) 成人和2岁以上儿童服用同样剂量。蠕虫症:100mg,顿服,2周后再服一剂;蛔虫、钩虫、鞭虫感染:100mg,早晚各一剂,连服3天;绦虫症:300mg,每日3次,连用3天。

阿苯达唑片(albendazole,肠虫清片) 剂量和用法详见正文。

枸橼酸哌嗪(piperazine citrate,驱蛔灵) 钩虫症:75mg/kg/日,极量4g/日,顿服;儿童每日75~150mg/kg,极量3g/日,空腹顿服,连用2日。蛲虫症:成人1.0~1.2g/次,2次/日;儿童每日60mg/kg,分两次,连用7日。

双羟萘酸噻嘧啶(pyrantel pamoate,驱虫灵) 钩虫症:5~10mg/kg,顿服,连服2~3日。蛔虫症:剂量同上,用药一次;蛲虫症:剂量同上,连服一周。

氯硝柳胺(niclosamide) 猪肉、牛肉绦虫症:晨空腹1g,顿服,1小时后再服一剂,1~2小时后服硫酸镁导泻;短膜壳绦虫症:清晨空腹嚼服2g,1小时后再服一剂,连服7~8天。

(薛春生)

第四十九章 抗恶性肿瘤药

恶性肿瘤是严重威胁人类健康的常见病、多发病。其病因、发病机制、临床表现尚未阐明,故防治效果也不理想。当今治疗肿瘤已进入综合治疗,以手术切除、放射治疗、化学治疗和免疫治疗等方法手段相结合,其疗效及生活质量均已提高,延缓或减少病人死亡。抗肿瘤药在肿瘤治疗中占重要地位,对绒毛膜上皮癌、急性淋巴细胞白血病、睾丸肿瘤和恶性淋巴瘤等已取得较高疗效,但仍存在着对肿瘤选择性差,免疫抑制及不良反应多而严重,可产生耐药性等缺点。

近二十年来分子生物学研究与恶性肿瘤治疗取得很大的进展,癌细胞的生物学的进步为癌的防治提供新的靶点,开辟许多新的领域,如癌细胞的分化诱导及免疫调节、免疫治疗、癌基因及癌基因的基因治疗和抗癌药紫杉醇、依托泊苷等相继出现了可喜的前

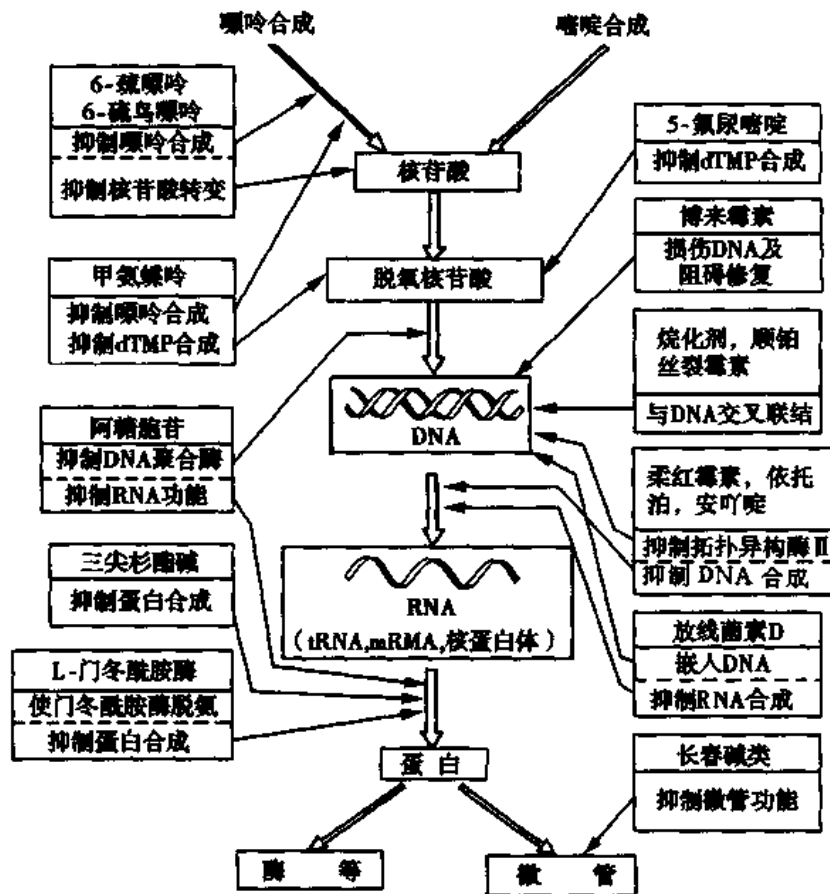


图 49-1 抗恶性肿瘤药的作用部位示意图

景,肿瘤化疗成为活跃的研究领域,为肿瘤治疗开拓新途径。

第一节 抗肿瘤药物的作用机制及其分类

根据其作用机制,常用的抗肿瘤药分为以下五类:

(一)干扰核酸(RNA和DNA)合成的药物 核酸的基本结构单位是核苷酸,其合成需要嘧啶、嘌呤类前体及其合成物。本类药分别在不同环节阻止核酸合成,抑制蛋白质的合成,影响细胞分裂增殖。根据其影响生化步骤不同,又可分为:①二氢叶酸还原酶抑制剂(抗叶酸制剂)。如甲氨蝶呤等;②阻止嘧啶类核苷酸生成药(抗嘧啶药),如氟尿嘧啶等;③阻止嘌呤类核苷酸生成药(抗嘌呤药),如巯嘌呤等;④抑制核苷酸还原酶药,如羟基脲;⑤抑制DNA多聚酶药,如阿糖胞苷等。

(二)破坏DNA结构和功能的药物 如烷化剂(氮芥、环磷酰胺、塞替派等)、丝裂霉素、博来霉素、顺铂及喜树碱等。

(三)嵌入DNA干扰转录RNA的药物 如放线菌素D、柔红霉素、多柔比星等。

(四)干扰蛋白质合成的药物 又可分为:①影响纺锤丝形成和功能的药物,如长春碱类、鬼臼毒素类、紫杉醇等;②干扰核蛋白体功能的药物,如三尖杉酯碱;③影响氨基酸供应的药物,如L-门冬酰胺酶。

(五)影响激素平衡,抑制肿瘤的药物 这类药有肾上腺皮质激素、雄激素、雌激素、他莫昔芬等。

第二节 细胞增殖周期动力学

细胞增殖动力学是研究细胞群体的生长、繁殖和死亡的动态规律,深入研究有助于了解肿瘤细胞和正常细胞群的生物学特性,为如何控制或阻断细胞周期的动态过程,制定化疗方案,合理用药等提供理论基础,对控制癌细胞增殖及治疗癌症具有重要意义。根据肿瘤细胞生长繁殖特点将细胞群分为增殖细胞群和非增殖细胞群(图49-2)。前者不断按指数分裂增殖,是肿瘤增长的指标。这部分细胞在肿瘤全细胞群中的比率称生长比率(growth fraction,GF)。增长迅速肿瘤GF值较大(接近1),对药物敏感,如急性白血病,霍奇金病等;增长缓慢的肿瘤,GF值较小(约0.5~0.01),对药物不敏感,如慢性白血病和多数实体瘤。一般早期GF值大,对化疗药敏感性高,疗效也较好。

按细胞内DNA含量变化,可将增殖细胞群中细胞生长繁殖周期分为4个时期:即M(分裂)期, G_1 (DNA合成前)期,S(DNA合成)期及 G_2 (DNA合成后)期。非增殖细胞群主要是静止(G_0)期细胞, G_0 期细胞有增殖能力,但暂不进行分裂,当周期中细胞被药物大量杀灭时, G_0 期细胞即可进入增殖期,是肿瘤复发的根源。 G_0 期细胞对药物不敏感,应设法消灭。此外,尚有一部分无增殖能力细胞群,在化疗中无意义。

根据各期肿瘤细胞对药物的敏感性不同,将抗肿瘤药分为两大类:

1. 周期非特异性药(cell cycle non-specific agents, CCNSA) 主要杀灭增殖各期细胞,如烷化剂和抗癌抗生素等。它们对小鼠骨髓干细胞和淋巴肿瘤细胞的量效曲线都

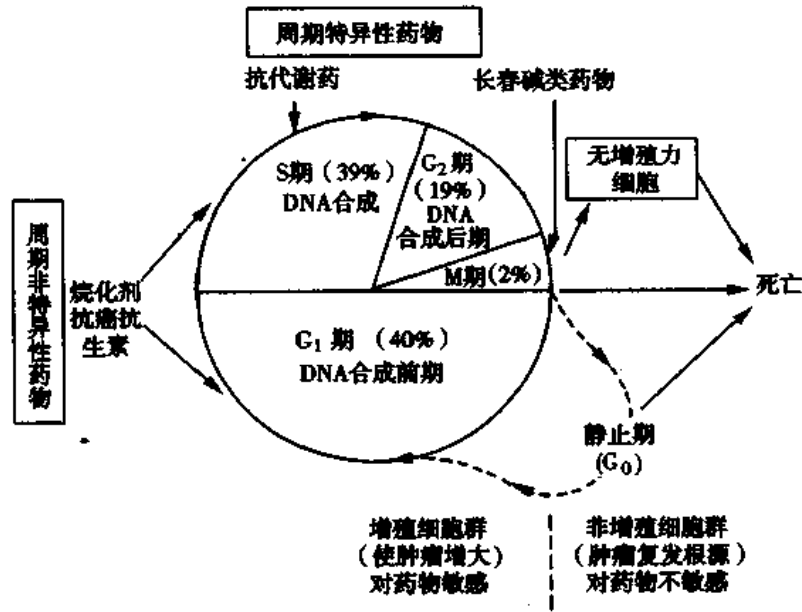


图 49-2 细胞增殖周期及药物作用示意图

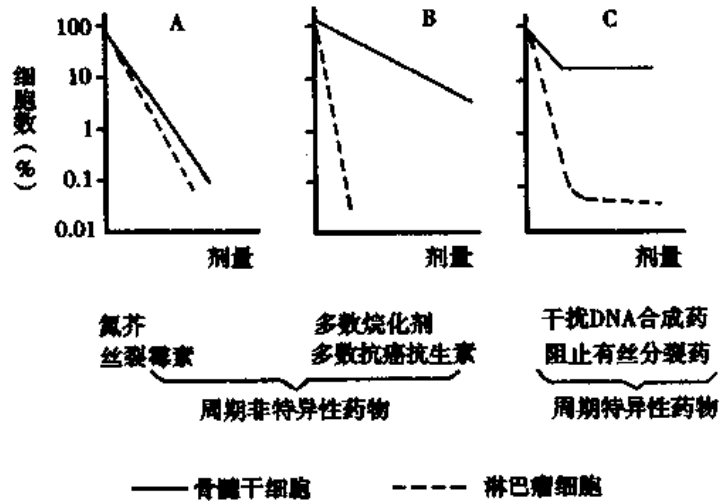


图 49-3 各类抗肿瘤药杀灭小鼠骨髓干细胞及淋巴瘤细胞的量效曲线

呈指数性,其中氮芥和丝裂霉素选择性低(杀伤两类细胞的曲线斜率相近),而多数其他烷化剂及抗癌抗生素的选择性较高,对两类细胞的量效曲线斜率差异较大(见图 49-3A、B)。

2. 周期特异性药物(cell cycle specific drugs, CCSA) 仅杀灭某一期增殖细胞,如甲氨蝶呤、巯嘌呤、阿糖胞苷等。主要作用于 S 期;长春碱类主要作用于 M 期,紫杉醇作用于 G₂ 期和 M 期等。这类药物对骨髓及瘤细胞的量效曲线随剂量增大而下降,但达一定剂量时即向水平方向转折,成为一个坪,再增大剂量不再有更多细胞被杀死(图 49-3C)。

酸(thioinosinate, T-IMP),可竞争性抑制肌苷酸(inosinate, IMP)转变为腺苷酸和鸟苷酸,干扰嘌呤代谢,阻碍核酸合成,对S期细胞作用最显著。本药与其他常用抗肿瘤药无交叉耐药性。口服吸收较好,静注 $t_{1/2}$ 为90分钟。本品部分经黄嘌呤氧化酶催化代谢,故与黄嘌呤氧化酶抑制剂别嘌呤醇(抗痛风药)合用可增强作用,合用时应减少6-MP剂量。用于儿童急性淋巴白血病疗效好,但起效慢,多作维持治疗。大剂量对绒毛膜上皮癌亦有效。不良反应为消化道粘膜损害和骨髓抑制。

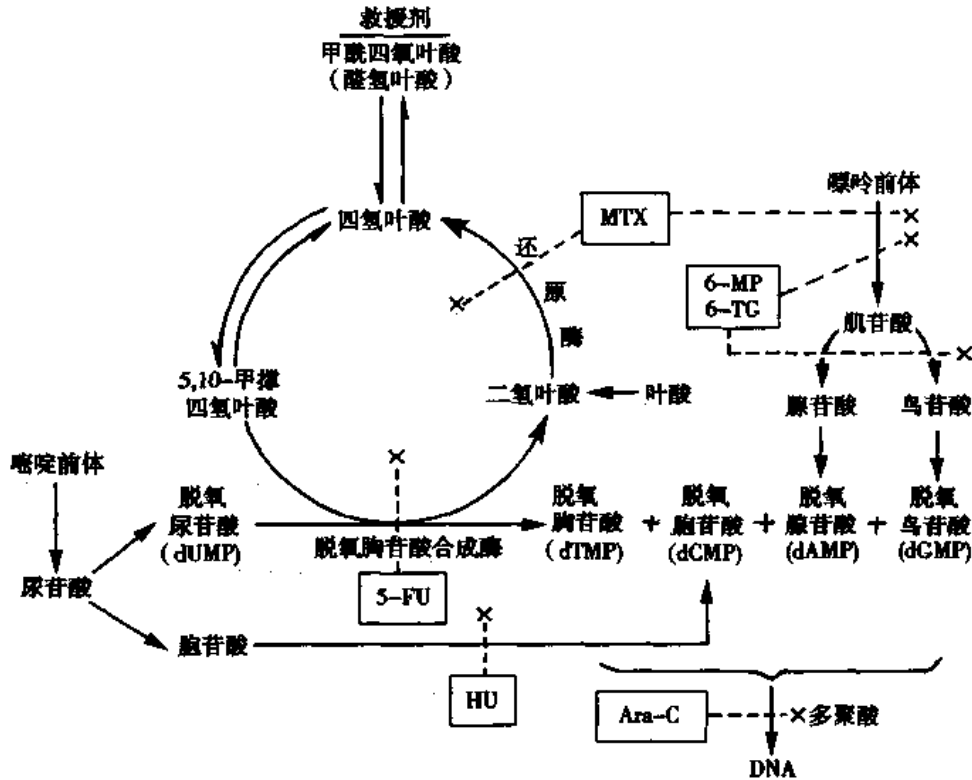
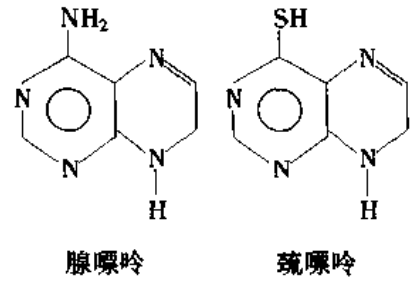
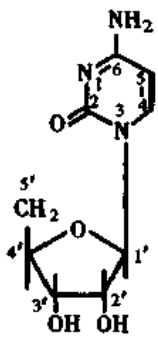


图 49-4 几种药物阻断 DNA 合成作用环节
 MTX:甲氧蝶呤;6-MP:6-巯嘌呤;5-FU:5-氟尿嘧啶;
 HU:羟基脲;6-TG:6-硫鸟嘌呤;Ara-C:阿糖胞苷

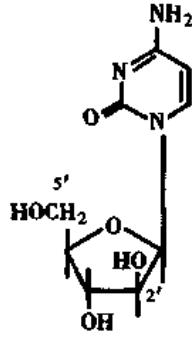
羟基脲

羟基脲(hydroxycarbamide, hydroxyurea, HU)化学结构为 $H_2N-CO-NHOH$,为核苷酸还原酶抑制剂,阻止胞苷酸还原为脱氧胞苷酸,从而抑制DNA合成,选择性作用于S期细胞。用于慢性粒细胞白血病和黑色素瘤,还可用于细胞同步化,使细胞集中 G_1 期,然后用对 G_1 期敏感的放疗或化疗,可提高疗效。主要不良反应为骨髓抑制,大剂量可引起恶心、呕吐、腹泻及肝损害等。

阿糖胞苷



胞嘧啶核苷



阿糖胞嘧啶 (阿糖胞苷)

阿糖胞苷(cytarabine, Ara-C)为 DNA 多聚酶抑制剂,在体内被催化为二磷酸或三磷酸胞苷(Ara-CDP 或 Ara-CTP),抑制 DNA 多聚酶,阻止 DNA 合成,也可掺入 DNA,干扰复制。此外还阻断胞嘧啶核苷酸还原成脱氧胞嘧啶核苷酸,属于 S 周期特异性药物。用于治疗急性粒细胞白血病或单核细胞白血病疗效较好,对其他白血病也有效。不良反应是严重的骨髓抑制、白细胞和血小板减少、消化道反应,静注可致静脉炎。

表 49-1 其他常用抗代谢药

药名	作用特点	不良反应
替加氟 (tegafur, 呋氟尿嘧啶, ftorafur, FT-207)	为 5-FU 的衍生物,在肝内活化为氟尿嘧啶而起作用,主要用于胃、直肠、肝、胰腺、肺癌等。	与 5-FU 相似,较轻。
安西他滨 (ancitabine, 环胞苷, cyclocytidine)	为 Ara-C 脱水衍生物,体内转变为 Ara-C 而显效,抗癌谱广, $t_{1/2}$ 较长,用于急性白血病,恶性淋巴瘤等。	骨髓抑制较轻,可见体位性低血压,腮腺痛及流涎。
硫鸟嘌呤 (tioguanine, 6-thioguanine, 6-TG)	与 6-MP 相似,主要用于白血病,与 Ara-C 联用于急性非淋巴细胞白血病或单核白血病疗效较好。	骨髓抑制和消化道反应较 6-MP 轻。
磺硫嘌呤钠 (sulfamerazine, 溶癌呤, tisupurine, AT-1438)	为 6-MP 的磺酸钠盐,易溶于水,可供注射,体内转为 6-MP 而显效,作用快,不易透过血脑屏障。用于急性白血病、绒癌和恶性葡萄胎等。	骨髓抑制和消化道反应

二、破坏 DNA 结构和功能的药物

(一)烷化剂 烷化剂(alkylating agents)具有一类化学性质活泼的化合物,其烷化基团易与细胞中功能基团如 DNA 或蛋白质分子中氨基、巯基、羧基、羟基和磷酸基起烷化反应,以烷基取代上述基团的氢原子,常可形成交叉联结或引起脱嘌呤,使 DNA 链断裂,或使复制时碱基配对错码,造成 DNA 结构和功能的损害,重者可使细胞死亡(图 49-5)。

早期曾应用氮芥,因选择性低,局部刺激性强,对骨髓持久抑制,现已少用。

环磷酰胺

环磷酰胺(cyclophosphamide)为常用的烷化剂。体外无抗肿瘤作用,进入体内经肝

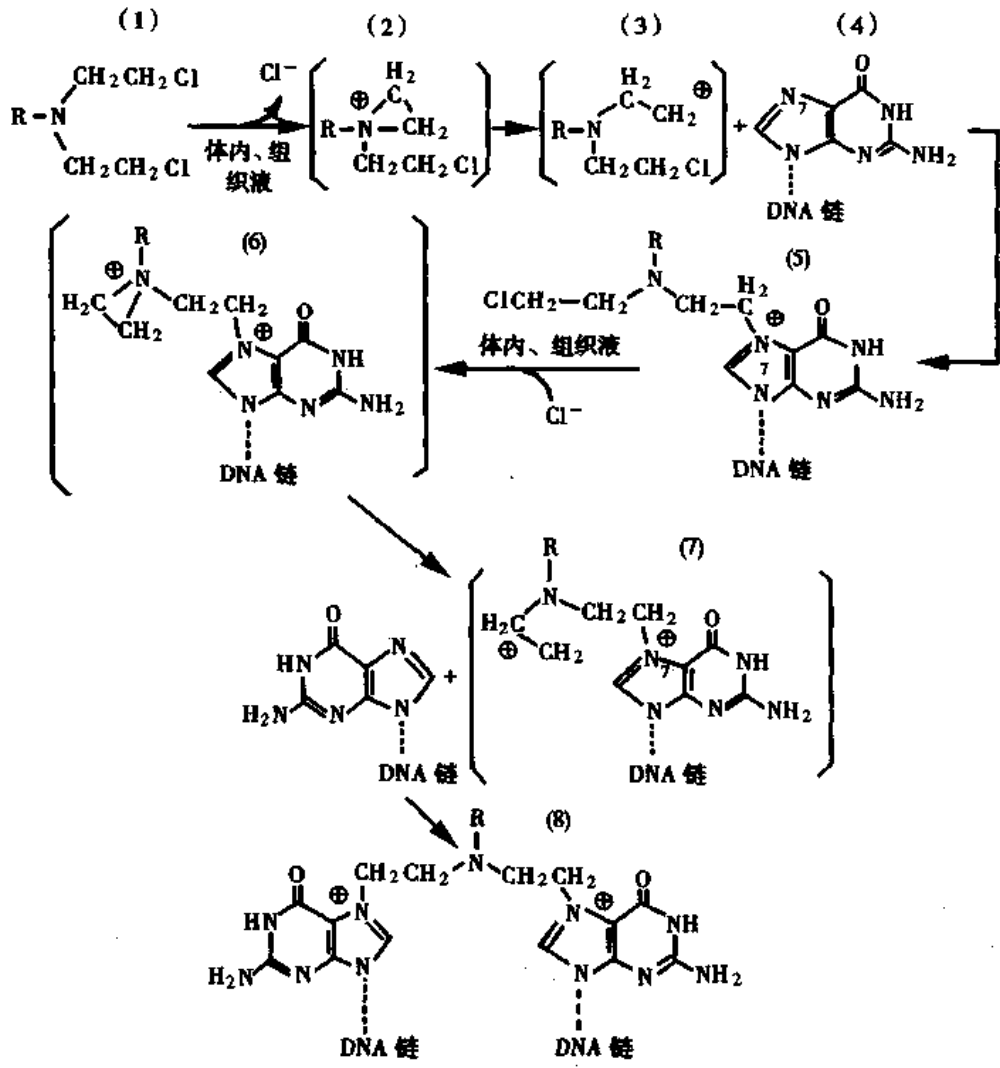


图 49-5 氮芥为例的烷化作用和 DNA 交叉联结示意图
 氮芥为一双(氯乙)胺化合物($R-CH_2$)(1),经释放 Cl^- 分子间环化,形成不稳定的乙撑亚胺离子(叔胺)(2)后,即刻打开环链而形成具有活性的碳镡(carbonium)离子(3),随即与 DNA-鸟嘌呤(4)的 N-7 反应生成 7-烷鸟嘌呤(5),N-7 则可再转变为季胺 N。具有双功能基团的烷化剂尚可进行第二个环化(6)再产生一个碳镡离子(7),与另一条互补 DNA 链上的鸟嘌呤形成链间交叉联结(8)

微粒体酶系氧化生成中间产物醛磷酰胺,在肿瘤细胞内,分解出磷酰胺氮芥(图 49-6),与 DNA 发生烷化,而在体外无活性。对各期细胞均有杀伤作用,属周期非特异性药物。本药还有免疫抑制作用。对恶性淋巴瘤、急性淋巴细胞白血病、儿童神经母细胞瘤疗效好,对其他多种肿瘤如肺癌、乳腺癌、卵巢癌、多发性骨髓瘤、神经母细胞瘤等均有一定疗效,还可作为免疫抑制剂用于某些自身免疫性疾病及器官移植排斥反应等。不良反应常见骨髓抑制如白细胞、血小板减少;消化道反应如恶心、呕吐、胃肠粘膜出血、脱发及特有的化学性膀胱炎,表现尿频、尿急、血尿及蛋白尿等。由环磷酰胺代谢物丙

烯醛对膀胱刺激引起,用药期间多喝水或同时给美司纳(mesna, 硫乙磺酸钠)可预防。同时应定期查血象。

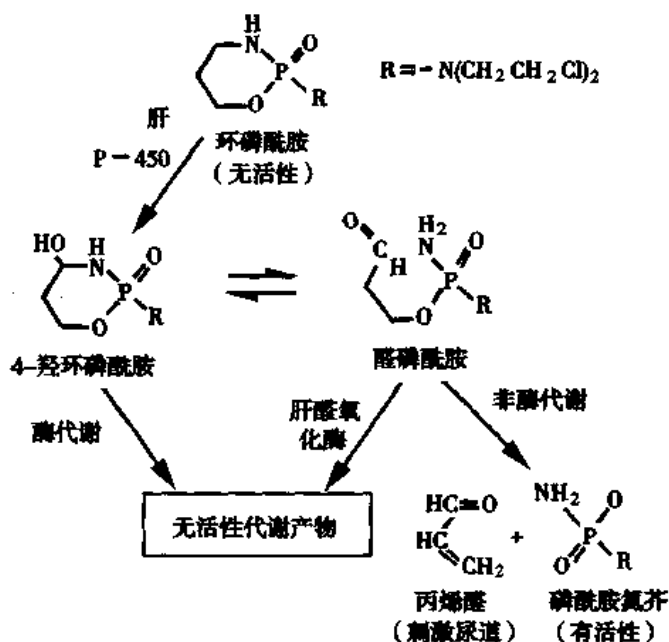


图 49-6 环磷酰胺的体内代谢

塞替派

塞替派(thiotepa, thiophosphoramidate, TSPA)能与细胞内的 DNA 组成的碱基结合,抑制瘤细胞分裂。特点为选择性高,抗瘤谱广,用于乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌(膀胱内灌注)、肝癌等。主要不良反应为骨髓抑制如白细胞和血小板减少。

白消安

白消安(busulfan, 马利兰, myleran)属磺酸酯类,但作用机制同烷化剂。体内解离后起烷化作用,对粒细胞的生成有明显抑制,用于慢性粒细胞白血病疗效显著,对急性白血病无效。也用于治疗原发性血小板增多症和真性红细胞增多症。主要不良反应为骨髓抑制,长期应用可致肺纤维化、闭经、睾丸萎缩等。

亚硝脲类

亚硝脲类(nitrosoureas)有卡莫司汀(carmustine, 卡氮芥, BCNU)、洛莫司汀(lomustine, 环己亚硝脲, CCNU)和司莫司汀(semustine)、甲环亚硝脲(methyl-CCNU)。本类药脂溶性高,易透过血脑屏障,其活性代谢物对增殖细胞各期均有作用。用于治疗脑瘤、黑色素瘤及胃肠道瘤等有效。主要不良反应为骨髓抑制及消化道反应,偶见肝肾毒性。

(二) 抗生素类

博来霉素

博来霉素(bleomycin, BLM)又称争光霉素,国产平阳霉素与博来霉素近似,作用于

G₂ 和 M 期,主要在腺嘌呤-胸腺嘧啶(A-T)配对处与 DNA 结合,引起 DNA 单链或双链断裂,阻止 DNA 复制,干扰细胞分裂繁殖,为周期非特异性药物。t_{1/2}为 3 小时,由肾排泄,注射给药后皮肤、肺脏分布较多。用于鳞状上皮癌(头颈、口腔、食管、阴茎、宫颈),也用于淋巴瘤和睾丸癌。不良反应为过敏性休克样反应,如发热、恶心、呕吐、手足指(趾)肿胀等,严重者肺间质纤维化。老年患者,肺功能不全者慎用。

丝裂霉素

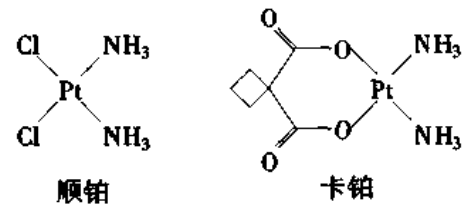
丝裂霉素(mitomycin, mitomycin C, MMC)的化学结构中有乙撑亚胺及氮甲酰胺基团,具有烷化作用,能与 DNA 双链交叉联结,抑制 DNA 复制,也能使部分 DNA 断裂,属于周期非特异性药物。抗癌谱广,t_{1/2}为 1 小时,与博来霉素、长春新碱合用治疗子宫颈癌;与多柔比星、5-FU 合用治疗胃、胰腺癌和肺癌;还可用于慢性粒细胞性白血病、恶性淋巴瘤等。

主要不良反应是明显而持久的骨髓抑制及胃肠道反应,应避免长期应用。偶见心、肝、肾毒性和间质性肺炎等。

(三)金属化合物

顺铂和卡铂

顺铂(cisplatin, 顺氯氨铂)为二价铂与两个氯原子和两个氨基结合的重金属化合物。进入体内将氯解离后,二价铂与 DNA 上的碱基鸟嘌呤、腺嘌呤和胞嘧啶形成交叉联结,破坏 DNA 的结构和功能,属周期非特异性药。静注后,蛋白结合率约 90%,主要分布于肝、肾、膀胱等,由肾原形较慢排出。抗癌谱较广,对多种实体肿瘤有效,如睾丸肿瘤、卵巢癌、膀胱癌、乳腺癌、肺癌、头颈部癌,为联合化疗较常用的药物。常与长春碱、博来霉素等合用。



主要不良反应为消化道反应、肾脏毒性、骨髓抑制及听力减退等,与应用剂量及总量有关。

卡铂(carboplatin, 碳铂)为第二代铂类抗肿瘤药,抗癌作用与顺铂相似,但消化道、肾及耳毒性比顺铂低,主要是骨髓抑制。用于小细胞肺癌、卵巢癌、睾丸癌及头颈部肿瘤等。与顺铂有交叉抗药性。

(四)喜树碱类

喜树碱和羟喜树碱

喜树碱(camptothecine)和羟喜树碱(hydroxycamptothecine)从我国特有的珙桐科乔木喜树的根皮、果实提取出的生物碱。两药能干扰 DNA 拓扑异构酶 I(topoisomerase I),破坏 DNA 结构,并抑制 DNA 的合成,为周期特异性药物,主要作用于 S 期,延缓 G₂ 期向 M 期转变。与常用抗肿瘤药均无交叉耐药性。喜树碱主要以原形由尿排出,羟喜树碱从粪便排泄。喜树碱用于胃癌、肠癌、绒毛膜上皮癌和急、慢性粒细胞白血病等。

羟喜树碱用于原发性肝癌、头颈部癌和白血病。

不良反应主要有胃肠道反应、骨髓抑制和血尿,少数有脱发等。羟喜树碱不良反应较轻。

三、嵌入 DNA 干扰转录 RNA 的药物

放线菌素 D

放线菌素 D(dactinomycin, actinomycin D,更生霉素)能嵌入到 DNA 双螺旋链中相邻的鸟嘌呤和胞嘧啶(G-C)碱基对之间,与 DNA 结合成复合体,阻碍 RNA 多聚酶(转录酶)的功能,抑制 RNA 的合成,特别是 mRNA 的合成,从而妨碍蛋白质合成,抑制肿瘤细胞生长。属周期非特异性药物。静脉注射后 50%~90% 药物由胆汁排出。本药抗癌谱窄,用于肾母细胞瘤、横纹肌肉瘤、神经母细胞瘤、霍奇金病等。

主要不良反应以恶心、呕吐、口腔炎较为常见,骨髓抑制较明显,少数脱发、皮炎等。

柔红霉素

柔红霉素(daunorubicin, DNR)为蒽环类抗生素,与 DNA 碱基对结合,破坏 DNA 的模板功能,阻止转录过程,抑制 DNA 复制和 RNA 合成。用于急性淋巴细胞白血病和急性粒细胞白血病。不良反应为骨髓抑制和心脏毒性较大。

多柔比星

多柔比星(doxorubicin, adriamycin,阿霉素,ADM)和柔红霉素同属蒽环类抗生素,能插入 DNA 双螺旋中,阻止双链分离,影响 DNA 复制和 RNA 合成。属周期非特异性药物,对 S 期及 M 期作用最强,对 G₁ 期及 G₂ 期也有作用。用于急性白血病、恶性淋巴瘤及实体瘤,如乳癌、肺癌、骨肉瘤、肝癌等,主要不良反应类似柔红霉素,对心脏毒性稍轻。

普卡霉素

普卡霉素(plisamycin,光辉霉素,mithramycin)作用机制与柔红霉素同,还能阻断甲状旁腺激素对骨钙的代谢,使血钙降低。主要用于睾丸胚胎瘤,也用于纠正癌症所致血钙过高。主要不良反应为恶心、呕吐、血小板减少,白细胞减少,对肝肾也有一定毒性。

四、干扰蛋白质合成的药物

长春碱类

长春碱(vinblastine, VLB)和长春新碱(vincristine, VCR)为夹竹桃科(vinca roseal)植物所含的生物碱。本类药物可使细胞有丝分裂停止于 M 期,干扰纺锤丝微管蛋白的合成,使其变性,从而影响微管装配和纺锤丝的形成。VLB 较 VCR 强,是作用于 M 期的周期特异性药物,

VLB 主要用于急性白血病、恶性淋巴瘤及绒毛膜上皮癌。VCR 对儿童急性淋巴

细胞白血病疗效较好,起效快,常与泼尼松合用作诱导缓解药。VLB对淋巴瘤类也有效,常与其他类抗癌药合用于多种癌瘤的治疗。

VLB主要引起骨髓抑制,少数有脱发、恶心等,偶有外周神经炎。静注部位可发生静脉炎,漏出血管外可使局部组织坏死。VCR对骨髓抑制不明显,但神经毒性突出,表现为指、趾麻木,肌无力,腱反射抑制,外周神经炎等。

鬼臼毒素类

依托泊苷(etoposide)和替尼泊苷(teniposide)从小檗科西藏鬼臼的有效成分鬼臼毒素(podophyllotoxin)的半合成衍生物。鬼臼毒素能与微管蛋白结合,使有丝分裂停止于中期,抑制肿瘤生长。经结构改造后,两药化学结构、作用和抗肿瘤谱相似,其作用与鬼臼毒素不同的是抑制DNA拓扑酶Ⅱ,使DNA双链断裂和细胞死亡。

依托泊苷与其他抗癌药如顺铂合用治疗睾丸癌,肺小细胞癌有效。替尼泊苷用于儿童白血病,特别是婴儿单核细胞性白血病。

不良反应为骨髓抑制及胃肠道反应等,大剂量引起肝毒性。

紫杉醇

紫杉醇(paclitaxel)最初是从红豆杉属植物中分离出新的紫杉烷二萜成分,也可半合成而得。本药是化学结构新颖作用机制独特的新型抗癌药。它不影响肿瘤细胞DNA和RNA合成,而是选择性促进微管蛋白聚合并抑制其解聚,从而影响纺锤体的功能、抑制癌细胞的有丝分裂。在体内95%与血浆蛋白结合,主要消除途径为胆道分泌和组织结合,肾排泄仅占5%。适用于转移性卵巢癌和乳腺癌,并效果较好,特别是对顺铂耐药或未控制的卵巢癌亦有效,对食道癌和肺癌也有一定疗效。

主要不良反应是骨髓抑制,白细胞和血小板减少,周围神经性病变,肌肉痛等。国外报道可出现肠穿孔(可能抑制胃肠上皮细胞有丝分裂有关)。

三尖杉酯碱

三尖杉酯碱(harringtonine)和高三尖杉酯碱(homoharringtonine)从三尖杉属植物的枝、叶和树皮中提取的有效成分。可抑制蛋白质合成起始阶段,使核蛋白体分解,释出新生肽链,抑制有丝分裂。属周期非特异性药。主要用于急性粒细胞白血病,疗效明显。对急性单核细胞白血病也有效。

不良反应为骨髓抑制及胃肠道反应。少数有心率加快,心肌损害等。

门冬酰胺酶

门冬酰胺酶(asparaginase)某些肿瘤细胞不能自身合成生长必要的门冬酰胺,依赖于细胞外摄取,门冬酰胺酶可将血清中的门冬酰胺水解,使肿瘤细胞缺乏门冬酰胺供应,抑制其生长。正常细胞能自身合成门冬酰胺,故影响较小。主要用于急性淋巴细胞白血病,缓解率在50%以上,但不持久。常见不良反应为胃肠道反应及精神症状,也可出现低蛋白血症及出血等。

五、激素类

人们早已注意到乳腺癌、前列腺癌、甲状腺癌、宫颈癌、卵巢和睾丸肿瘤等均与相应的激素失调有关,可应用某些激素或对抗药改变其失调状态,可抑制某些肿瘤的生长,且无骨髓抑制等不良反应,但因激素作用广泛,使用不当也会有害。

肾上腺皮质激素

能抑制淋巴组织,使淋巴细胞溶解,作用快但不持久,易产生耐药性。对急性淋巴细胞白血病和恶性淋巴瘤有较好疗效;对慢性淋巴细胞白血病,除减少淋巴细胞数外,尚可降低或缓解血液系统并发症(自身免疫性溶血和血小板减少症)。对其他癌无效。还可用于癌瘤引起发热不退,毒血症状明显时,短期少量应用以改善症状,应合用有效抗癌药与抗生素。常用有泼尼松、泼尼松龙、氟美松等。

雌激素

雌激素可抑制下丘脑及垂体,减少促间质细胞激素的分泌,从而减少睾丸间质细胞和肾上腺皮质的雄激素分泌,尚可直接对抗雄激素对前列腺癌组织生长促进作用。己烯雌酚对前列腺癌有效,还用于绝经7年以上的转移性乳癌有内脏或软组织转移者。对雌激素受体阳性者,有效率高。

雄激素

雄激素可抑制垂体促卵泡激素的分泌,可减少雌激素产生,在肿瘤细胞对抗乳腺促进激素(或催乳素)的促进作用,不利于乳癌生长。睾丸酮可用于女性晚期乳癌或乳癌有骨转移者并疗效较好。雄激素能促进蛋白质合成,可使晚期患者改善一般症状。

他莫昔芬

他莫昔芬(tamoxifen,三苯氧胺)为合成雌激素竞争性拮抗剂。能阻断雌激素对乳癌的促进作用,抑制乳癌生长,用于治疗乳癌,与雄激素的疗效同,但无雄激素的男性化副作用。

第四节 抗肿瘤药的应用原则

根据抗肿瘤药物的作用机制和细胞增殖动力学,设计出联合用药方案,可以提高疗效、延缓耐药性的产生,而毒性增加不多。联合用药有先后使用的序贯疗法,也有同时应用的联合疗法。一般原则如下:

1. 根据细胞增殖动力学规律 增长缓慢的实体瘤,其 G_0 期细胞较多,一般先用周期非特异性药物,杀灭增殖期及部分 G_0 期细胞,使瘤体缩小而驱动 G_0 期细胞进入增殖周期。继用周期特异性药物杀死之。相反,对生长比率高的肿瘤如急性白血病,则先用杀灭S期或M期的周期特异性药物,以后再用周期非特异性药物杀灭其他各期细

胞。待 G_0 期细胞进入增殖周期时,可重复上述疗程。此外,瘤细胞群中的细胞往往处于不同时期,若将作用于不同时期的药物联合应用,还可收到各药分别打击各期细胞的效果。

2. 从抗肿瘤药物的作用机制考虑 不同作用机制的抗肿瘤药物合用可能增加疗效,如甲氨蝶呤和硫嘌呤的合用。

3. 从药物的毒性考虑 多数抗肿瘤药均可抑制骨髓,而泼尼松、长春新碱、博来霉素的骨髓抑制作用较少,可合用以降低毒性并提高疗效。

4. 从抗瘤谱考虑 胃肠道腺癌宜用氟尿嘧啶、塞替派、环磷酰胺、丝裂霉素等。鳞癌可用博来霉素、甲氨蝶呤等。肉瘤可用环磷酰胺、顺铂、多柔比星等。

5. 给药方法 一般均采用机体能耐受的最大剂量,特别是对病期较早、健康状况较好的肿瘤病人应用环磷酰胺、多柔比星、卡莫司汀、甲氨蝶呤等时,大剂量间歇用药法往往比小剂量连续法的效果好。因为前者杀灭瘤细胞数更多,而且间歇用药也有利于造血系统等正常组织的修复与补充,有利于提高机体的抗瘤能力及减少耐药性。

目前通过化疗取得部分患者根治性疗效肿瘤有:滋养叶细胞肿瘤、睾丸肿瘤、Burkitt 淋巴瘤、霍奇金病、儿童急性白血病、横纹肌肉瘤、神经母细胞瘤、成人急性淋巴细胞白血病、小细胞肺癌、胃癌、骨肉瘤;姑息疗效有:乳腺癌、膀胱癌、前列腺癌、子宫内膜癌、肾癌、黑色素瘤、头颈部癌、多发性骨髓瘤、慢性粒细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病。综合治疗可提高疗效:①术后放化疗的有乳腺癌、睾丸肿瘤、大肠癌、软组织癌;②先化疗后手术的有骨肉瘤、乳腺癌(Ⅲ期)、肺癌(Ⅲ期);③不能手术或病人先化疗后手术的有小细胞肺癌、卵巢癌、睾丸肿瘤;④放化疗同时进行有尤文氏瘤、肺癌。随着研究不断进展,新药和新疗法不断涌现,肿瘤化疗和手术、放疗及综合治疗地位越来越重要。肿瘤研究的各领域取得进展,如分子生物学研究,单克隆抗体,化学预防,抗肿瘤药的调节,基因治疗以及肿瘤新药研究都促进肿瘤化疗的进展。

制剂及用法

氟尿嘧啶(flourouracil) 静脉注射,每日 10~12mg/kg,连用 3~5 日后改为隔日 5~6mg/kg,总量 5~10g 为一疗程。必要时间隔 1~2 个月开始第 2 个疗程。

替加氟(tegafur) 口服,每次 15~20mg/kg,一般 0.8~1.0g,总量 20~40g 为一疗程。

硫嘌呤(mercaptopurine) 白血病:每日 1.5~2.5mg/kg,分 2~3 次口服,疾病缓解后用原量 1/3~1/2 维持。绒癌:每日 6.0~6.5mg/kg,10 日为一疗程。

磺硫嘌呤钠(sulfomercaprime sodium) 治疗白血病:静脉滴注或静脉注射,每日 4~5mg/kg,将药物溶于 5% 葡萄糖溶液或生理盐水中,10~14 日为一疗程。治疗绒癌,每日 8mg/kg,将药物溶于 5% 葡萄糖溶液中静脉滴注,10 日为一疗程。

硫鸟嘌呤(tioguanine) 口服每日 2~2.5mg/kg,一次或分次服用,5~10 日为一疗程。

甲氨蝶呤(methotrexate) 治疗白血病:口服,成人 5~10mg/次,4 岁以上 5mg/次,4 岁以下 2.5mg/次,每周两次,总量为 50~150mg。绒毛膜上皮癌:静脉滴注,每日 10~20mg,5~10 次为一疗程。头颈部癌:动脉连续滴注,5~10mg/日,连用 5~10 日。鞘内注射:5~15mg/次,每周 1~2 次。

盐酸阿糖胞苷(cytarabine hydrochloride) 静脉注射或静脉滴注,每日 1~3mg/kg,10~14 日为一疗程。鞘内注射,25mg/次,2~3 次/周,连用 3 次,6 周后重复应用。

安西他滨(ancitabin) 静脉注射或肌肉注射,每日5~10mg/kg。用5~10日为一疗程。口服,剂量同注射。

羟基脲(hydroxycarbamide) 每日20~40mg/kg,分次口服,或每3日60~80mg/kg,4~6周为一疗程。

环磷酰胺(cyclophosphamide, endoxan) 静脉滴注,每日4mg/kg,每日或隔日一次;总量8~10g为一疗程。大剂量冲击疗法为每次10~20mg/kg,每周一次,8g为一疗程。以口服维持,每日2~4mg/kg,分次服用。

噻替派(thiotepa) 静脉注射、动脉注射或肌肉注射,每日0.2mg/kg/次,连用5~7日,以后改为每周2~3次,总量约200~400mg。体腔注射,20~40mg/次,1~2次/周。

白消安(busulfan) 口服,2~8mg/日,分3次空腹服用,有效后用维持量,0.5~2mg/日,1次/日。

卡莫司汀(carmustine) 静脉滴注,每日2.5mg/kg/次,溶于5%葡萄糖溶液或生理盐水内,连用3日为一疗程,每疗程间隔6~8周。

罗莫司汀(lomustine) 口服,每次100mg/m²,每6~8周用一次。

司莫司汀(semustine) 口服,每次130~200mg/m²,每6~8周用一次。

博来霉素(bleomycin) 静脉或肌肉注射,15~30mg/次,每日或隔日一次,总量450mg。

丝裂霉素(mitomycin) 静脉注射,每日2mg/次,或10mg/次,每周一次。总量60mg为一疗程。

顺铂(cisplatin) 静脉注射或静脉滴注,30mg/日,连用5日为一疗程,疗程间隔2~4周,可用药4~5个疗程。或以50~100mg/m²静脉注射或滴注一次,间隔3~4周再用。

卡铂(carboplatin) 静脉滴注。一般剂量为100~400mg/m²,用5%葡萄糖稀释。每4周重复一次。以给药2~4次为一疗程。

放线菌素D(dactinomycin) 静脉注射,200μg/日,10~14日为一疗程。

柔红霉素(daunorubicin) 静脉注射或静脉滴注,开始每日0.2mg/kg,增至每日0.4mg/kg,每日或隔日一次,3~5次为一疗程,间隔5~7日再给下一个疗程。最大总量600mg/m²。

多柔米星(doxorubicin) 静脉注射,30mg/m²,连用2日,间隔3周后可重复应用。60~75mg/m²,每3周应用一次。或30mg/m²,连用3日,间隔4周后可再用。积累总量不得超过550mg/m²。

普卡霉素(plicamycin) 静脉注射或静脉滴注,2~6mg/次,每日或隔日一次,10~30次为一疗程。

长春碱(vinblastine) 静脉注射,每次0.2mg/kg,每周一次,总量60~80mg为一疗程。

长春新碱(vincristine) 静脉注射,每次0.02mg/kg,每周一次,总量20~30mg为一疗程。

三尖杉酯碱(harringtonine) 静脉滴注每日0.1~0.2mg/kg,7日为一疗程,停2周后再用。

紫杉醇(paclitaxel) 静脉滴注,常用剂量为150~170mg/m²,先溶于生理盐水或5%葡萄糖液500~1000ml,静滴时间为3小时,每3~4周1次。给药前先服用地塞米松、苯海拉明及西米替丁以防止对溶媒发生过敏反应。

依托泊苷(etoposide) 一般60~100mg/m²,静脉注射,1次/日,连续5日。或口服相同剂量,连服10日,或加倍剂量连服5日。

替尼泊苷(teniposide) 用5%葡萄糖或生理盐水稀释到0.5~1.0mg/ml,静脉滴注1小时,每次50~100mg,1次/日。连用3~5日。

L-门冬酰胺酶(L-asparaginase) 肌肉或静脉注射,每次20~200μg/kg,每日或隔日一次,10~20次为一疗程。用药前皮内注射10~50μ作过敏试验,观察3小时。

(孙颂三)

第五十章 影响免疫功能的药物

免疫系统包括参与免疫反应的各种细胞、组织和器官,如胸腺、骨髓、淋巴结、脾、扁桃体及分布在全身组织中的淋巴细胞和浆细胞等。这些组分及其正常功能是机体免疫功能的基础,任何因素的异常都可导致免疫功能障碍。正常的免疫功能对机体的防御反应、自我稳定及免疫监视等诸方面是必不可少的。当免疫功能异常时,可出现免疫病理反应,包括变态反应(过敏反应),自身免疫性疾病,免疫缺陷病和免疫增殖病等,严重的甚至死亡。

机体免疫系统在抗原刺激下所发生的一系列变化称为免疫应答反应,可分三期:
 ①感应期:是巨噬细胞和免疫活性细胞处理和识别抗原的阶段;
 ②增殖分化期:免疫活性细胞被抗原激活后分化增殖并产生免疫活性物质的阶段;
 ③效应期:致敏淋巴细胞或抗体与相应靶细胞或抗原接触,可产生细胞免疫或体液免疫效应(见图 50-1)。

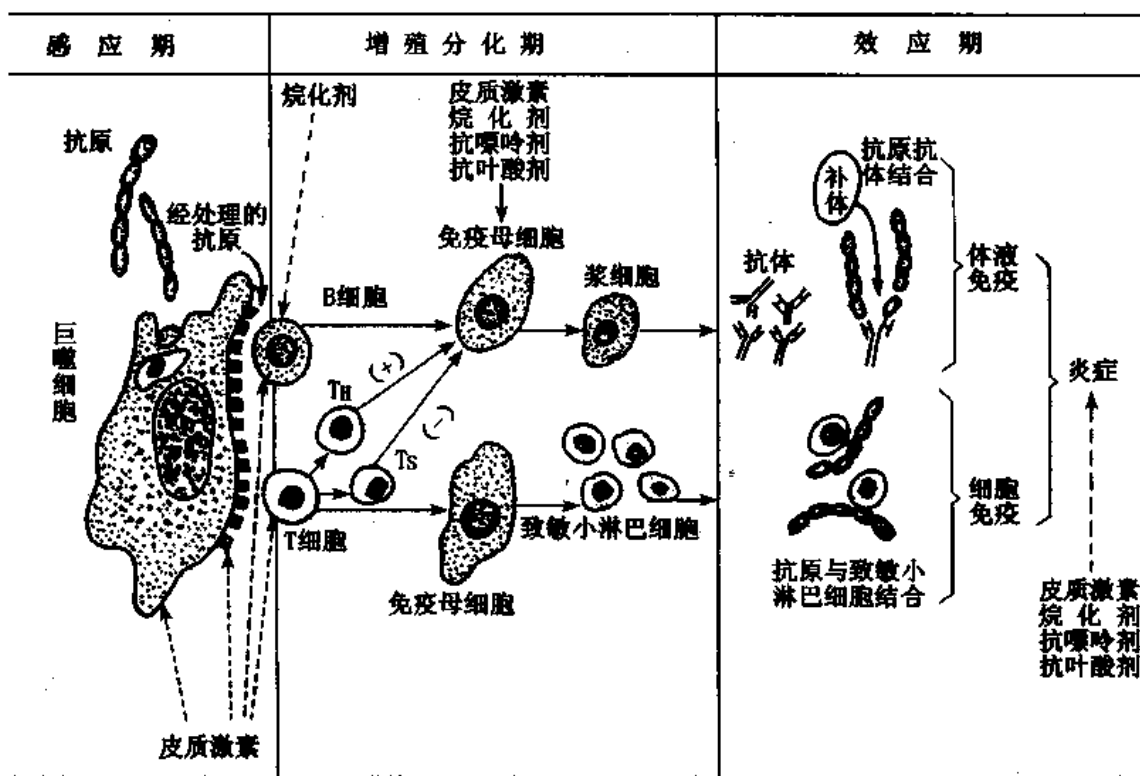


图 50-1 免疫反应的基本过程和药物作用环节

T: 细胞主要有两个亚群; T_H: 辅助性 T 细胞 (Helper T cell) 能促进 B 细胞增殖分化;

T_S: 抑制性 T 细胞 (Suppressor T cell) 能抑制 B 细胞分化

免疫应答的调节可来自机体神经内分泌影响、复杂的内源性调节或利用外源性物质有目的地调节。免疫应答调节包括免疫抑制和免疫增强两大类。免疫抑制药指用药物抑制有关免疫细胞的增殖和功能,降低机体免疫反应,以达到治疗目的。免疫增强药指用药物促进低下免疫功能恢复,增强免疫反应达到治疗目的。

在免疫反应中,免疫细胞的相互作用,除细胞间相互作用外,免疫细胞释放的可溶性因子也参与免疫反应的调节,这些因子包括干扰素(interferon, INF)、白细胞介素(interleukin, IL)、集落刺激因子(colony stimulating factor, CSF)等,这些细胞因子在介导机体多种免疫反应(肿瘤免疫、感染免疫、移植免疫、自身免疫)时发挥重要作用,彼此间还在诱生、受体调节及生物效应等相互作用,形成复杂的细胞因子网络(cytokine network)。

尽管已出现很多影响免疫功能的药物,但临床应用效果远未达预期理想水平,主要的困难是免疫调节网络的复杂性,调节一点,牵动全线,又发现不少的试管内,实验动物显示较好效果,但整体研究及临床结果未达预期效果,甚至出现较严重不良反应,不少临床研究缺乏严格比较研究,临床应用免疫调节剂多数是凭经验,对于每个药不同来源,药动学特点及免疫功能以外的长期药效、毒理都需加以研究等诸多方面原因,以致目前难以下可靠的结论。本章讨论主要影响免疫功能的药物,目前国内有些学者把这类药称为生物调节剂(BRM)。

第一节 免疫抑制药

临床常用的免疫抑制药有环孢素、肾上腺皮质激素、烷化剂、抗代谢药、抗淋巴细胞球蛋白及单克隆抗体等。其作用特点:①大多数药物缺乏选择性和特异性,对正常和异常的免疫反应均有抑制作用,长期应用,除各药的有毒性外,容易降低机体抵抗力而诱发感染,肿瘤发生率增加及影响生殖系统功能等不良反应。②对初次免疫应答反应的抑制作用较强,对再次免疫应答反应抑制作用较弱。③药物作用与给药时间和抗原刺激时间间隔和先后顺序密切相关,如糖皮质激素在抗原刺激前 24 ~ 48 小时给药,免疫抑制作用最强,可能与干扰免疫反应的感应期有关等。④多数免疫抑制药尚有非特异性抗炎作用。

环孢素

环孢素(ciclosporin, cyclosporin A, CsA)是由真菌代谢产物中提取得到的 11 个氨基酸组成环状多肽,现在能人工合成。主要是选择性抑制 T 细胞活化,而不影响骨髓的正常造血功能,对 B 细胞、粒细胞及巨噬细胞影响小。它选择性抑制辅助性 T 细胞产生细胞因子,如抑制 IL-2 的生成和 IL-2 受体的表达,以致不能对 IL-2 起反应。环孢素对初次和再次细胞免疫反应均有抑制作用,对初次体液免疫反应有抑制作用。另外,对免疫介导的炎性反应也有抑制作用。

口服部分吸收,生物利用度约 20% ~ 50%,口服后 3 ~ 4 小时达峰值。在血液中本药约 50% 被红细胞摄取,30% 与血浆蛋白结合,4% ~ 9% 与淋巴细胞结合,血浆内未结合型仅 5%, $t_{1/2}$ 为 10 ~ 27 小时。大部分经肝代谢,由胆汁排泄。

临床广泛用于防治各种器官组织移植的抗排斥反应,亦试用于治疗类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等自身免疫疾病。

器官移植抗排斥的用量大,易出现不良反应。主要的不良反应为肝肾毒性(与肾移植排斥反应相区别),高血压,胃肠反应(厌食、恶心、呕吐),神经系统功能紊乱及多毛等。

他克莫司

他克莫司(tacrolimus, FK-506)为新一代真菌肽类,与红霉素的结构类似,其对免疫系统作用与环孢素相似,但免疫抑制作用强,属高效,肝肾毒性低的新型免疫抑制剂。

主要抑制淋巴细胞产生 IL-2, IL-3 和 INF- γ ,抑制 IL-2 受体的表达;对 B 细胞和巨噬细胞影响较小。

口服吸收慢,生物利用度为 25%,可分布全身,肝内代谢经尿排出, $t_{1/2}$ 约 9 小时。用于肝、肾移植后的抗排斥反应及顽固性自身免疫性疾病。

肾上腺皮质激素类

常用药物有泼尼松、泼尼松龙和地塞米松等(详见第三十四章)。对免疫反应多个环节都有抑制作用。能抑制巨噬细胞对抗原的吞噬和处理,抑制淋巴细胞 DNA 合成和有丝分裂,破坏淋巴细胞,使外周淋巴细胞数量减少;抑制辅助性 T 细胞和 B 细胞,使抗体生成减少。抑制细胞因子如 IL-2 等生成,减轻效应期的免疫性炎症反应等。用于器官移植的抗排斥反应和自身免疫疾病。

环磷酰胺

环磷酰胺(cyclophosphamide)是常用烷化剂类免疫抑制剂。破坏 DNA 的结构和功能,抑制细胞分裂和增殖,主要通过杀伤多种免疫细胞而抑制机体的免疫功能,本药对 T 细胞和 B 细胞均有细胞毒作用,由于 B 细胞生长周期长,故对 B 细胞影响大。作用强大而持久,可以口服。常用于糖皮质激素不能缓解的自身免疫性疾病,如肾病综合征、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎及器官移植的排斥反应等。不良反应主要有骨髓抑制引起白细胞及血小板减少、胃肠道反应、生殖系统抑制、出血性膀胱炎及脱发等(详见第四十九章)。

硫唑嘌呤

硫唑嘌呤(azathioprine)在体内转变为巯嘌呤发挥作用,干扰嘌呤代谢,抑制嘌呤核苷的生物合成,抑制 DNA、RNA 和蛋白质合成,从而抑制淋巴细胞的增殖,阻止抗原敏感的淋巴细胞转化为免疫母细胞。对 T 细胞抑制强,对 B 细胞抑制弱。常与糖皮质激素合用于器官移植抑制排斥反应及治疗多种自身免疫性疾病。不良反应有骨髓抑制,胃肠道反应,口腔食管溃疡,肝损害等。

抗淋巴细胞球蛋白

抗淋巴细胞球蛋白(antilymphocyte globulin, ALG)采用人的胸腺细胞、胸导管淋巴

细胞、外周血淋巴细胞或培养的淋巴母细胞免疫动物(马、羊、兔等)获得抗淋巴细胞血清,经提纯得到抗淋巴细胞球蛋白,其中用人的胸腺细胞免疫动物得到制品,又称抗胸腺细胞球蛋白(antithymocyte globulin, ATG)。

ALG能使外周淋巴细胞减少,也能使淋巴结及脾内胸腺依赖区的淋巴细胞减少。其淋巴细胞减少与免疫抑制呈正相关。它主要作用于T细胞,而对细胞免疫有较强的抑制。动物试验可有效抑制抗原引起的初次免疫应答反应,但对再次免疫应答作用弱。可与硫唑嘌呤或糖皮质激素等合用预防肾移植排斥反应,因制备所用淋巴细胞来源不同,制剂未标准化,临床疗效不稳定,与其他细胞发生交叉反应及病人对异种蛋白引起体液免疫反应导致血清病等因素,仅在其他免疫抑制药无效时应用。

第二节 免疫增强药

免疫增强药能激活一种或多种免疫活性细胞,增强机体免疫功能,使低下的免疫功能提高。用于治疗与免疫功能低下有关的疾病,如免疫缺陷疾病、肿瘤、某些慢性病毒或真菌感染。目前本类药物疗效尚不满意,影响因素主要是剂量、给药方法及机体免疫功能等都可影响其疗效。现仅介绍应用较广的免疫增强剂。

卡介苗

卡介苗(bacillus Calmette-Guerin, BCG)是牛结核杆菌的减毒活菌苗,除用于预防结核外,为非特异性免疫增强剂,可刺激多种免疫活性细胞的功能,增强机体的细胞与体液免疫,提高巨噬细胞杀伤肿瘤细胞和细菌的能力。活化的巨噬细胞可加速清除血中的抗原-抗体复合物,主要用于肿瘤的辅助治疗,如白血病、黑色素瘤、肺癌等。不良反应较多见,严重程度和发生率与剂量、给药方法及免疫治疗的次数等有关。注射局部可见红斑、硬结和溃疡;瘤内注射、胸腔内注射及皮肤划痕均可引起全身反应,有寒战、高热、全身不适等。瘤内注射偶见过敏性休克,甚至死亡。

左旋咪唑

左旋咪唑(levamisole, LMS)系一种口服有效的免疫调节药物。对正常人和动物几乎不影响抗体的产生,但对免疫功能低下者,促进抗体生成。可使低下的细胞免疫功能恢复正常,如增强或恢复免疫功能低下或缺陷者的迟发型皮肤过敏反应,促进植物血凝素(PHA)诱导的淋巴细胞增殖反应等。本药还能增强巨噬细胞的趋化和吞噬功能。临床主要用于免疫功能低下者恢复免疫功能,可增强机体抗病能力。与抗癌药合用治疗肿瘤可巩固疗效,减少复发或转移,延长缓解期。对多种自身免疫性疾病如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等症状可改善。不良反应主要有恶心、呕吐、腹痛等,少见有发热、头痛、乏力等现象,偶见有肝功能异常、白细胞及血小板减少等。

白细胞介素-2

白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)曾称为T细胞生长因子(T cell growth factor,

TCGF),由 T 细胞和 NK 细胞产生,主要功能是促进 T 细胞增殖,细胞毒性 T 细胞分化诱导及 B 细胞增殖和分化;诱导 LAK(激活杀伤细胞)、TNF- β (淋巴毒素)、INF- γ (干扰素)等产生。

其作用是:①可刺激自然杀伤细胞(NK)的活化与增殖,并增强其活性;②诱导细胞毒性淋巴细胞,增强其溶细胞活性;③诱导激活杀伤细胞(LAK),LAK 细胞具有广谱抗肿瘤活性,可溶解多种肿瘤细胞;④刺激肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)的增生及增强其活性(TIL 细胞对自身肿瘤细胞具有特异性溶解活性)。

临床应用有多种方案,鉴于白介素-2 半衰期短($t_{1/2}$ 为 30~120 分钟),对肾细胞瘤、黑色素瘤、结肠和直肠癌效果较好,可控制肿瘤发展,减小肿瘤体积及延长生存时间。目前更多研究的是肿瘤的基因治疗与肿瘤的 IL-2 基因转导治疗,及转导植入该基因至 TIL 细胞。不良反应多数出现“流感”样症状,胃肠道反应,如发热、寒战、厌食、肌痛及关节痛等,神经系统症状,肾功能减退,水肿,血压升高等,剂量减少可减轻。

白细胞介素是介导细胞间相互作用的一组免疫细胞因子,具有广泛的生物学效应。每种 IL 能与多种免疫细胞相互作用,同时每种免疫细胞又可受多种 IL 调控,不同 IL 之间有相互协调和制约的作用,由此构成极其复杂的细胞因子免疫调节网络。目前已知的 IL 有 20 多种,成为研究热点之一。

干 扰 素

干扰素(interferon, IFN)是一族糖蛋白,是第一个被深入研究的细胞因子。可分为 α 、 β 、 γ 三类,现采用 DNA 重组技术生产纯 INF。干扰素具有抗病毒、抑制细胞增殖、抗肿瘤及调节免疫作用。对 RNA 和 DNA 病毒都有抑制作用。临床可用于疱疹性角膜炎,病毒性眼病,带状疱疹等皮肤疾患,慢性乙型肝炎等。

INF 可选择性直接抑制肿瘤细胞增殖或通过抑制宿主机体的免疫防御机制,抑制肿瘤生长。对成骨肉瘤、肾细胞癌、卡波济(Kaposi)肉瘤、多毛细胞白血病等有效。

对免疫调节作用,视剂量及注射时间不同而异,致敏前或大剂量给药可抑制体液免疫,相反致敏后或小剂量给药可增强体液免疫功能,同样结果亦可见于细胞免疫。

肌肉或皮下注射后入血慢, $t_{1/2}$ 为 2~4 小时,脑脊液浓度低。

不良反应有胃肠道反应,流感样症状及神经系统症状(嗜睡、精神紊乱),皮疹,肝功能损害等。5%患者用后产生抗 INF 抗体,原因不明。

转 移 因 子

转移因子(transfer factor, TF)是从健康人白细胞提取一种多核苷酸和低分子量多肽,无抗原性,可以将供体的细胞免疫信息转移给未致敏受体,使之获得供体样的特异和非特异的细胞免疫功能,其作用可持续六个月,本品可起佐剂作用。但不转移体液免疫,不起抗体作用。临床用于先天性和获得性免疫缺陷病的治疗,也试用于难以控制的病毒性和霉菌感染及肿瘤辅助治疗。

胸腺素

胸腺素(thymosin)是从胸腺分离的一组活性多肽,少数已提纯,现已成功采用基因工程生物合成。可诱导 T 细胞分化成熟。还可调节成熟 T 细胞的各种功能,从而调节胸腺依赖性免疫应答反应。用于治疗胸腺依赖性免疫缺陷疾病(包括艾滋病),肿瘤及某些自身免疫性疾病和病毒感染等。少数出现过敏反应。

制剂及用法

环孢素(ciclosporin, cyclosporin A) 口服,一日 10~15mg/kg,于器官移植前 3 小时开始应用并持续 1~2 周,然后逐渐减至维持量 5~10mg/kg。静脉滴注可将 50mg 以生理盐水或 5%葡萄糖注射液 200ml 稀释后于 2~6 小时缓慢点滴,剂量为口服剂量的 1/3。

他克莫司(tacrolimus) 口服成人每日 150~250 μ g/kg,儿童每日 200~300 μ g/kg,分 3 次服。静脉注射成人每日 25~50 μ g/kg,儿童每日 50~100 μ g/kg。

卡介苗(bacillus Calmette-Guerin) 皮内注射或皮肤划痕接种。

盐酸左旋咪唑(levamisole hydrochloride) 治疗肿瘤,每两周用药 3 天或每周用药 2 天,3 次/日,50mg/次。自身免疫性疾病:2~3 次/日,50mg/次,连续用药。

胸腺素(thymosin)(猪胸腺素) 肌内注射,2~10mg/次,一日或隔日 1 次。

转移因子(transfer factor) 肌内注射,每次 2ml,相当于 10^8 个淋巴细胞(或 1g 扁桃体),1~2 次/周。

(孙颂三)

附录 某些药物代谢动力学数据

药 物	生物利用度 (%)	尿排泄 (%)	血浆蛋白结合 (%)	清除率 ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$)	分布容积 (L/kg)	半衰期 (h)
醋丁洛尔 acebutolol	37	40	26	6.8	1.2	2.7
阿昔洛韦 aciclovir	15 ~ 30	75	15	3.37	0.69	2.4
别嘌醇 allopurinol	80 ~ 90	<10	<1	12.7	0.6 ~ 1.6	1 ~ 3
阿普洛尔 alprenolol	8.6	0.2	85	15	3.3	2.5
金刚烷胺 amantadine	50 ~ 90	50 ~ 90	67	4.8	6.6	16
两性霉素 B amfotericin B	-	2 ~ 5	>90	0.46	0.76	18
阿米卡星 amikacin	-	98	4	1.3	0.27	2.3
胺碘酮 amiodarone	46	0	100	1.9	66	25d
阿米替林 amitriptyline	48	<2	94.8	11.5	15	21.5
氨苄西林 ampicillin	62	82	18	1.7	0.28	1.3
阿司匹林 aspirin	68	1.4	49	9.3	0.15	0.25
阿替洛尔 atenolol	56	94	<5	2.4	0.95	6.1
阿曲库铵 atracurium	-	<1	-	5.5	0.16	0.33
阿托品 atropine	50	57	14 ~ 22	5.9	1.7	4.3
硫唑嘌呤 azathioprine	60	<2	-	57	0.81	0.16
倍他米松 betamethasone	72	4.8	64	2.9	1.4	5.6
博来霉素 bleomycin	-	68	-	1.1	0.27	3.1
布美他尼 bumetanide	81	62	99	2.6	0.13	0.8
布比卡因 bupivacaine	-	2	95	7.1	0.9	2.4
咖啡因 caffeine	100	1.1	36	1.4	0.61	4.9
卡托普利 captopril	65	38	30	12	0.81	2.2
卡马西平 carbamazepine	>70	<1	74	1.3	1.4	15
羧苄西林 carbenicillin	-	82	50	0.68	0.18	1.0
头孢克洛 cefaclor	-	52	25	6.1	0.36	0.67
头孢氨苄 cefalexin	90	91	14	4.3	0.26	0.9

续表

药 物	生物利用度(%)	尿排泄(%)	血浆蛋白结合(%)	清除率 ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$)	分布容积 (L/kg)	半衰期 (h)
头孢孟多 cefamandole	-	96	74	2.8	0.16	0.78
头孢唑啉 cefazolin	-	80	89	0.95	0.12	1.8
头孢哌酮 cefoperazone	-	29	89~93	1.2	0.09	2.1
头孢噻肟 cefotaxime	-	50	36	3.7	0.23	1.1
头孢拉定 cefradine	>90	86	14	5.1	0.25	0.77
头孢曲松 ceftriaxone	-	46	90~95	0.24	0.16	7.3
头孢呋辛 cefuroxime	-	96	33	0.94	0.19	1.7
苯丁酸氮芥 chlorambucil	87	<1	99	2.6	0.29	1.3
氯霉素 chloramphenicol	75~90	25	53	2.4	0.94	4.0
氯喹 chloroquine	89	61	61	1.8	115	41
氯噻嗪 chlorothiazide	9~56	92	94.6	4.5	0.20	1.5
氯丙嗪 chlorpromazine	32	<1	95~98	8.6	21	30
氯酞酮 chlortalidone	64	65	75	1.6	3.9	44
西咪替丁 cimetidine	62	62	19	8.3	1.0	2.0
环丙沙星 ciprofloxacin	60	65	40	6.0	1.8	4.1
顺铂 cisplatin	-	23	-	6.3	0.28	0.53
氯贝特 clofibrate	95	5.7	96.5	0.12	0.11	13
氯硝西洋 clonazepam	98	<1	86	1.55	3.2	23
可乐定 clonidine	95	62	20	3.1	2.1	12
可卡因 cocaine	57	<2	91	32	2.0	0.8
可待因 codeine	50	0	7	11	2.6	2.9
环磷酰胺 cyclophosphamide	74	6.5	13	1.3	0.78	7.5
环孢素 ciclosporine	23	<1	93	5.9	1.2	5.6
氨苯砞 dapsone	93	15	73	0.6	1.0	22
地塞米松 dexamethasone	78	2.6	68	3.7	0.82	3.0
地西洋 diazepam	100	<1	98.7	0.38	1.1	43
洋地黄毒苷 digitoxin	>90	32	97	0.055	0.54	6.7d
地高辛 digoxin	70	60	25	0.88	-	39
地尔硫草 diltiazem	44	<4	78	12	3.1	3.7

续表

药 物	生物利用度(%)	尿排泄(%)	血浆蛋白结合(%)	清除率 ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$)	分布容积 (L/kg)	半衰期 (h)
苯海拉明 diphenhydramine	72	1.9	78	6.2	4.5	8.5
丙吡胺 disopyramide	83	55	-	1.2	0.59	6.0
多巴酚丁胺 dobutamine	-	-	-	59	0.2	2.4
多柔比星 doxorubicin	5	<15	79~85	17	25	30
多西环素 doxycycline	93	41	88	0.53	0.75	16
依那普利 enalapril	41	88	<50	4.9	1.7	11
依诺沙星 enoxacin	79	60	0	-	-	5
红霉素 erythromycin	35	12	84	9.1	0.78	1.6
艾司洛尔 esmolol	-	<1	55	170	1.9	0.13
乙胺丁醇 ethambutol	77	79	<5	8.6	1.6	3.1
乙醇 ethanol	80	<3	-	-	0.54	0.24
炔雌醇 ethinylestradiol	40	-	98	6.3	1.5~4.3	6~20
法莫替丁 famotidine	45	67	17	7.1	1.3	2.6
芬太尼 fentanyl	-	8	84	13	4.0	3.7
氟卡尼 flecainide	70	43	61	5.6	4.9	11
氟氯西林 flucloxacillin	49	41	96	-	0.11	0.8
氟尿嘧啶 fluorouracil	28	<10	8~12	16	0.25	11
氟奋乃静 fluphenazine	-	-	-	-	20	14.7~15.3
呋塞米 furosemide	61	66	98.8	2.0	0.11	92
庆大霉素 gentamicin	-	>90	<10	0.82	0.31	2~3
格列本脲 glibenclamide	90	1	99	1.5	0.12	1.6
胍乙啶 guanethidine	35	43	0	-	60	120
氯哌啶醇 haloperidol	61	1	92	11.8	18	18
肝素 heparin	-	0	-	-	0.058	12
肼屈嗪 hydralazine	16~35	1~15	87	56	1.5	0.96
氢氯噻嗪 hydrochlorothiazide	71	>95	58	4.9	0.83	2.5
氢化可的松 hydrocortisone	-	<1	90~95	-	-	1~2
布洛芬 ibuprofen	>80	<1	>99	0.75	0.15	2
米帕明 imipramine	40	<2	90.1	15	23	18

续表

药 物	生物利用度(%)	尿排泄(%)	血浆蛋白结合(%)	清除率 ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$)	分布容积 (L/kg)	半衰期 (h)
吲哚美辛 indometacin	98	15	90	2.0	0.26	2.4
胰岛素 insulin	-	<2	5	-	0.08	0.1~0.3
异烟肼 isoniazid	-	7~29	0	3.7~7.4	0.67	1.1~3.1
硝酸异山梨酯 isosorbide dinitrate	22~30	<1	28	45	1.5	0.8
5-单硝酸异山梨酯 isosorbide-5-mononitrate	93	<5	0	1.81	0.79	4.4
卡那霉素 kanamycin	-	90	0	1.4	0.26	2.1
酮康唑 ketoconazole	-	<1	99	8.4	2.4	3.3
拉贝洛尔 labetalol	18	<5	50	25	9.4	4.9
左旋多巴 levodopa	-	-	-	7.7~13	0.8~1.1	2.2
利多卡因 lidocaine	35	2	70	9.2	1.1	1.8
林可霉素 lincomycin	100	20	72	-	0.44	5
锂盐 lithium	100	95	0	0.35	0.79	22
洛伐他汀 lovastatin	5	<10	95	5~21	-	1.1~1.7
巯嘌呤 mercaptopurine	12	22	19	11	0.56	0.9
美沙酮 methadone	92	24	89	1.4	3.8	35
甲氨蝶呤 methotrexate	70	48	34	2.1	0.55	7.2
甲氧氯普胺 metoclopramide	76	20	40	6.2	3.4	5.0
美托洛尔 metoprolol	38	10	11	15	4.2	3.2
甲硝唑 metronidazole	99	10	10	1.3	0.74	8.5
美西律 mexiletine	87	4~15	63	6.3	4.9	9.2
米诺环素 minocycline	95~100	11	76	1.0	1.3	16
米诺地尔 minoxidil	-	20	0	24	2.7	3.1
吗啡 morphine	24	6~10	35	24	3.3	1.9
纳多洛尔 nadolol	34	73	20	2.9	1.9	16
纳洛酮 naloxone	2	0	-	22	2.1	1.1
萘普生 naproxen	99	<1	99.7	0.13	0.16	14
新斯的明 neostigmine	-	67	-	8.4	0.7	1.3

续表

药 物	生物利用度(%)	尿排泄(%)	血浆蛋白结合(%)	清除率 ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$)	分布容积 (L/kg)	半衰期 (h)
尼卡地平 nifedipine	19~38	<1	89~99.5	13.4	1.1	1.3
硝苯地平 nifedipine	50	0	96	7.0	0.78	1.8
硝西泮 nitrazepam	78	<1	87	0.86	1.9	26
硝酸甘油 nitroglycerin	<1	<1	-	230	3.3	2.3min
炔诺酮 norethisterone	65	-	80	-	1.5~4.3	5~14
诺氟沙星 norfloxacin	30~40	26~32	15~20	7.2	3.2	5
奥美拉唑 omeprazole	-	<1	95	-	0.19~0.48	1~2.3
昂丹司琼 ondansetron	60	<10	70~76	10~12	2.3	3~3.5
对乙酰氨基酚 paracetamol	88	3	0	5.0	0.95	2.0
培氟沙星 pefloxacin	1	<10	20~30	2.3	1.5~1.9	7~14
青霉素 G penicillin G	22	70	60	-	0.2	0.6
青霉素 V penicillin V	60~73	26~65	75~89	-	0.5	0.5
戊巴比妥 pentobarbital	>90	<1	35~45	0.8	1	35~45
哌替啶 pethidine	52	1~25	58	17	4.4	3.2
苯巴比妥 phenobarbital	100	24	51	0.062	0.54	99
保泰松 phenylbutazone	80~100	1	96.1	0.023	0.097	56
苯妥英 phenytoin	90	2	89	-	0.64	6~24
吲哚洛尔 pindoioi	75	54	51	8.3	2.3	3.6
哌拉西林 piperacillin	-	71	16~48	2.6	0.18	0.93
吡罗昔康 piroxicam	-	<5	99.3	0.036	0.15	48
哌唑嗪 prazosin	68	<1	95	3.0	0.6	2.9
泼尼松龙 prednisolone	82	26	90~95	8.7	1.5	2.2
泼尼松 prednisone	80	3	75	3.6	0.97	3.6
普鲁卡因胺 procainamide	83	67	16	2.7	1.9	3.0
异丙嗪 promethazine	-	-	70~80	18	13	12
普罗帕酮 propafenone	3~40	<1	97	-	-	9~25(PM) 3~8(EM)
普萘洛尔 propranolol	26	<0.5	87	16	4.3	3.9
乙胺嘧啶 pyrimethamine	-	65	87	0.41	2.9	83

续表

药 物	生物利用度(%)	尿排泄(%)	血浆蛋白结合(%)	清除率 ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$)	分布容积 (L/kg)	半衰期 (h)
奎尼丁 quinidine	80	18	87	4.7	2.7	6.2
雷尼替丁 ranitidine	52	69	15	10.4	1.3	2.1
利福平 rifampin	-	7	89	3.5	0.97	3.5
东莨菪碱 scopolamine	27	6	-	16	1.4	2.9
索他洛尔 sotalol	60	60	54	-	0.7	9
链激酶 streptokinase	-	0	-	0.15	0.016	1.4
链霉素 streptomycin	-	50~60	48	1.2	0.25	2.6
磺胺嘧啶 sulfadiazine	100	57	54	0.55	0.29	9.9
磺胺异恶唑 sulfafurazole	96	49	91.4	0.33	0.15	6.6
磺胺甲恶唑 sulfamethoxazol	100	14	62	0.32	0.21	10.1
舒林酸 sulindac	-	0	99.4	1.5	2	15
特布他林 terbutaline	14	56	20	3.4	1.8	14
硫喷妥 thiopental	-	<1	85	3.9	2.3	9.0
替卡西林 ticarcillin	-	92	65	2.0	0.21	1.3
噻马洛尔 timolol	50	15	60	7.3	2.1	4.1
妥布霉素 tobramycin	-	90	<10	0.98	0.33	2.2
甲苯磺丁脲 tolbutamide	93	0	96	0.24	0.10	5.9
氨苯蝶啶 triamterene	54	52	61	63	13.4	4.2
筒箭毒碱 tubocurarine	-	63	50	1.9	0.39	2.0
万古霉素 vancomycin	-	79	30	1.4	0.39	5.6
维库溴铵 vecuronium bromide	-	18	30	3.0	2.1	1.5
维拉帕米 verapamil	22	<3	90	15	5	4.0
华法林 warfarin	93	<2	99	0.045	0.14	37

本表简化自①A. G. Gilman et al (ed); Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. McGraw-Hill 1996:1655~1715.

②Melmon K. L. and Morrelli; Clinical pharmacology. 3rd ed. McGraw-Hill, 1992:1029~1072.

③Herfindal E. T. et al; Clinical pharmacy and Therapeutics. 3rd ed. 1992:364~368.

(孙家钧)

中文药名(汉语拼音)索引

A

阿苯达唑 384
 阿法罗定 136
 阿卡波糖 305
 阿拉明 75
 阿罗洛尔 90
 阿洛西林 321
 阿霉素 397
 阿米卡星 341
 阿米洛利 229
 阿米替林 125
 阿莫西林 320
 阿尼普酶 240
 阿片 129
 阿奇霉素 331
 阿曲库铵 69
 阿司匹林 144,238
 阿糖胞苷 393
 阿糖腺苷 362
 阿替洛尔 90,213
 阿托品 60
 阿昔单抗 239
 阿昔洛韦 362
 艾司洛尔 90,177
 安贝氯铵 56
 安定 103
 安宫黄体酮 277
 安那度 136
 安坦 118
 安体舒通 228
 安妥明 204
 安西他滨 393
 氨苯蝶啶 229

氨苯矾 368
 氨苄西林 320
 氨茶碱 254
 氨磺洛尔 90
 氨甲苯酸 241
 氨甲环酸 241
 氨硫脲 368
 氨基吡咪 229
 氨基地平 163,193,213
 氨基曲南 326
 氨酰心安 90
 胺碘酮 177
 昂丹司琼 263
 奥芬溴胺 64
 奥美拉唑 260
 奥沙西洋 103
 奥昔布宁 65

B

巴比妥 106
 白细胞介素-2 405
 白消安 395
 樟酸 325
 保泰松 151
 贝胆碱 50
 贝美格 143
 贝那普利 189,210
 贝那替秦 64
 倍氯米松 255
 倍他米松 289
 本芬醇 375
 苯巴比妥 106
 苯苄胺 84
 苯丙矾 368

苯丙哌林 257
 苯丙酸诺龙 280
 苯丁胺 266
 苯海拉明 250
 苯海索 118
 苯肾上腺素 76
 苯妥英钠 109,174
 苯溴马隆 154
 苯氧甲青霉素 319
 苯氧乙青霉素 319
 苯乙福明 305
 苯乙咪唑 266
 苯乙双胍 305
 苯乙酸睾酮 279
 苯乙酸睾丸素 279
 苯苄胺 250
 苯扎贝特 204
 苯佐那酯 257
 苯唑西林 320
 比沙可啶 265
 吡布特罗 193
 吡格列酮 305
 吡磺环己脲 303
 吡嗪酮 381,385
 吡拉西坦 141
 吡罗昔康 153
 吡那地尔 218
 吡嗪酰胺 367
 吡斯的明 55
 吡乙酰胺 141
 壁霉素 333
 苜蓿酮香豆素 236
 苜蓿噻嗪 227
 苜蓿霉素 317

芊丝胍 117
芊星青霉素 317
芊唑林 84
表飞鸣 263
别嘌醇 154
别嘌呤醇 154
丙泊酚 99
丙丁酚 206
丙谷胺 261
丙环定 118
丙磺舒 154
丙硫氧嘧啶 297
丙米噻 125
丙酸睾酮 279
丙酸睾丸素 279
丙酮化氟新龙 286
丙戊酸钠 111
病毒唑 362
伯氨喹 375
博来霉素 395
布比卡因 94
布地奈德 25
布桂嗪 138
布可立嗪 250
布洛芬 153
布美他尼 225
布他酮 151
布新洛尔 90

C

茶碱 254
长春碱 397
长春新碱 397
长效西林 317
重组人红细胞生成素 245
垂体后叶素 270
次碳酸铋 266
促皮质素 292
醋甲胆碱 49
醋硝香豆素 236
醋唑磺胺 230
催产素 268

D

大观霉素 342
大黄 265
单硝酸异山梨醇 198
胆茶碱 254
当归 272
低分子量肝素 236
低精蛋白锌胰岛素 303
地泊溴铵 64
地尔硫草 164,179,199
地芬诺酯 266
地高辛 184
地卡因 94
地美溴铵 56
地塞米松 286
地西洋 103,111
地昔帕明 125
碘 298
碘苷 362
碘化物 298
碘解磷定 58
叠氮胸苷 363
丁胺卡那霉素 341
丁卡因 94
丁螺环酮 128
东莨菪碱 63
冬眠灵 120
毒扁豆碱 56
毒毛花苷 K 188
毒覃碱 52
度冷丁 135
对氨基水杨酸 367
对乙酰氨基酚 150
多巴胺 78
多巴酚丁胺 80,193
多氟烷酸 350
多氟哌酸 350
多库氯铵 70
多拉司琼 263
多潘立酮 264
多柔比星 397

多塞平 125
多西环素 346
多烯脂肪酸 206
多粘菌素 B 334
多粘菌素 E 334

E

厄贝沙坦 191,212
恩波吡维铵 386
恩氟烷 99
恩格列酮 305
恩卡尼 175
二氮嗪 219
二甲胺西环素 347
二甲弗林 143
二甲双胍 305
二氟尼特 379
二氢埃托啡 137
二氢麦角毒 272

F

伐昔洛韦 362
法莫替丁 251
番泻叶 265
放射性碘 299
放线菌素 D 397
非格司亭 246
非洛地平 164
非那根 252
非那西丁 150
非奈西林 319
非诺贝特 204
芬太尼 136
酚苄明 84
酚妥拉明 83
粉防己碱 214
奋乃静 123
呋苄西林 321
呋氟尿嘧啶 393
呋喃苯胺酸 225
呋喃坦啶 357
呋喃妥因 357

呋喃唑酮 357
吠塞米 225
肤轻松 286
伏格列波糖 305
氟安定 103
氟胞嘧啶 361
氟啶酸 350
氟伐他汀 202
氟奋乃静 123
氟桂利嗪 164
氟卡尼 175
氟康唑 361
氟氯西林 320
氟罗沙星 354
氟美松 286
氟尼缩松 255
氟尿嘧啶 391
氟哌啶醇 124
氟哌噻吨 124
氟哌酸 350
氟嗪酸 350
氟氢可的松 289
氟轻松 286
氟烷 99
氟西洋 103
氟西汀 127
福莫特罗 254
福辛普利 189,210
复方碘溶液 298
复方樟脑酊 139

G

干扰素 406
甘露醇 232
甘油 265
杆菌肽 334
肝素 235
高三尖杉酯碱 398
格拉司琼 263
格列本脲 303
格列吡嗪 303
格列喹酮 303

格列美脲 303
格列齐特 303
格隆溴铵 64
格鲁米特 107
格柏沙星 350
更生霉素 397
枸橼酸铋钾 262
枸橼酸铁铵 241
胍乙啶 216
光辉霉素 397
桂利嗪 164

H

海洛英 130
蒿甲醚 374
红霉素 329
红细胞生成素 244
后马托品 64
琥珀胆碱 68
华法林 236
环胞苷 393
环胞素 403
环丙贝特 204
环丙氟派酸 350
环丙沙星 354
环格列酮 305
环己亚硝脲 395
环磷酰胺 393,404
环喷托酯 64
环戊噻嗪 227
黄体酮 277
黄酮哌酯 64
磺胺醋酰钠 355
磺胺对甲氧嘧啶 355
磺胺多辛 355
磺胺甲噁唑 355
磺胺间甲氧嘧啶 355
磺胺米隆 355
磺胺嘧啶 355
磺胺嘧啶银 355
磺胺异噁唑 355
磺苄西林 320

磺硫嘌呤钠 393
灰黄霉素 359
回苏灵 143

J

吉非贝齐 204
吉他霉素 330
己烯雌酚 276
加巴喷丁 112
加兰他敏 56
加压素 268
甲氨蝶呤 391
甲苯磺丁脲 303
甲苯咪唑 384
甲吡酮 293
甲丙氨酯 107
甲地孕酮 278
甲芬那酸 153
甲磺霉素 349
甲氟唑 374
甲氟哌酸 350
甲福明 305
甲睾酮 279
甲红霉素 332
甲环亚硝脲 395
甲基多巴 215
甲基睾丸素 279
甲基炔诺酮 278
甲亢平 297
甲喹酮 107
甲硫达嗪 123
甲硫氧嘧啶 297
甲氧芬酯 141
甲哌利福霉素 366
甲羟孕酮 277
18-甲炔诺孕酮 278
甲硫咪唑 297
甲烯土霉素 347
甲酰四氢叶酸钙 243
甲硝唑 357,378
甲氧苄啶 355
甲氧氯普胺 264

甲氧明 76
甲孕酮 277
甲状腺素 295
间羟胺 75
交沙霉素 331
洁霉素 332
缙沙坦 191,212
金刚烷胺 117,363
精蛋白锌胰岛素 303
胍苯哒嗪 217
胍屈嗪 217

K

咖啡因 141
卡巴胆碱 49
卡比多巴 117
卡比马唑 297
卡铂 396
卡氮芥 395
卡介苗 405
卡马西平 110
卡莫司汀 395
卡那霉素 341
卡托普利 189,210
卡维洛尔 192,213
开马君 118
凯他色林 219
康力龙 280
抗敌素 334
抗利尿素 268
抗淋巴细胞球蛋白 404
抗胸腺细胞球蛋白 405
考来替泊 203
考来烯胺 203
咳必清 257
可待因 130,134,256
可的松 286
可拉明 142
可乐定 214
克拉霉素 332
克拉维酸 325
克林霉素 332

克伦特罗 254
克霉唑 360
奎尼丁 171
奎宁 373
喹碘方 379

L

拉贝洛尔 90,216
拉莫三嗪 113
拉氧头孢 325
赖诺普利 210
兰索拉唑 261
劳卡尼 175
雷贝拉唑 261
雷洛昔芬 277
雷米封 365
雷米普利 189,210
雷尼替丁 251
冷噻啉 393
利巴韦林 362
利多卡因 93,173
利福定 366
利福喷汀 366
利福平 366,369
利尿酸 225
利培酮 125
利舍平 216
利他林 141
粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子 246
粒细胞集落刺激因子 246
痢特灵 357
链激酶 239
链霉素 339,367
两性霉素 B 360
林可霉素 332
硫利达嗪 123
硫霉素 324
硫鸟嘌呤 393
硫喷妥 106
硫喷妥钠 99
硫酸多糖 206

硫酸类肝素 207
硫酸镁 113,264
硫酸钠 264
硫酸葡聚糖 207
硫酸软骨素 A 207
硫酸亚铁 241
蔗糖铝 262
硫唑嘌呤 404
柳胺苄心定 90
柳氮磺吡啶 355
卢戈液 298
庐山霉素 360
芦氟沙星 350
芦荟 265
鲁米那 107
氯胺酮 99
氯巴占 111
氯贝丁酯 204
氯贝特 204
氯苯吩嗪 369
氯苯那敏 250
氯丙嗪 120
氯氮平 125
氯氮草 103
氯地孕酮 278
氯碘羟嗪 379
氯法齐明 369
氯芬那酸 153
氯化铵 257
氯磺丙脲 303
氯甲苯噻嗪 219
氯洁霉素 332
氯解磷定 59
氯喹 372,380
氯林可霉素 332
氯霉素 347
氯米芬 277
氯哌噻吨 124
氯噻嗪 227
氯唑酮 228
氯沙坦 191,212
氯硝柳胺 386

氯硝西洋 111
氯酯醒 141
氯唑西林 320
罗格列酮 305
罗红霉素 331
罗库铵 70
罗哌卡因 94
罗通定 138
螺内酯 228
洛贝林 143
洛伐他汀 202
洛美沙星 354
洛莫司汀 395
洛哌丁胺 266

M

麻风宁 369
麻黄碱 78, 253
麻卡因 94
麻醉乙醚 99
马利兰 395
马普替林 127
吗丁林 264
吗啡 129
麦白霉素 331
麦迪霉素 331
麦啉 135
麦角 271
麦角胺 271
麦角毒 271
麦角柯宁碱 271
麦角汀 271
麦角新碱 272
麦角隐亭 271
毛果芸香碱 50
酶抑宁 56
美多巴 117
美多心安 90
美伐他汀 202
美加明 67
美解眠 143
美卡拉明 216

美卡拉明 67
美克洛嗪 250
美洛西林 321
美洛昔康 153
美沙酮 137
美他环素 347
美替拉酮 293
美托洛尔 90, 176, 192, 213
美西林 321
美西律 174
美雄酮 280
门冬酰胺酶 398
咪康唑 360
米安色林 127
米库铵 70
米力农 193
米诺地尔 219
米诺环素 347
米欧卡霉素 331
米帕明 125
米索前列醇 262
米托坦 293
眠尔通 107
棉酚 283
灭滴灵 357, 378
敏可静 252
莫索尼定 216

N

那氟沙星 350
纳多洛尔 89
纳洛酮 139
纳曲酮 139
奈多罗米 256
奈替米星 341
萘普生 153
萘羟心安 89
脑复康 141
尼古丁 52
尼卡地平 162
尼可地尔 218

尼可刹米 142
尼美舒利 153
尼莫地平 163
尼群地平 164
尼索地平 162
尼扎替丁 251
尿激酶 239
尿素 232
奴佛卡因 93
诺氟沙星 354
诺米芬新 127

P

哌泊嗪 124
哌醋甲酯 141
哌克昔林 165, 199
哌库铵 70
哌拉西林 65, 261, 321
哌嗪 386
哌替啶 135
哌唑嗪 216
派姆 58
潘生丁 238
泮库铵 70
泮托拉唑 261
培哌普利 189, 210
培氟沙星 353
培高利特 118
喷噻溴铵 64
喷他佐辛 137
喷托维林 257
匹氨西林 320
匹美西林 321
匹莫林 141
匹莫齐特 124
泼尼松 286
泼尼松龙 286
扑尔敏 252
扑米酮 110
扑热息痛 150
扑痛酮 110
葡萄糖 232

普伐他汀 202
普卡霉素 397
普鲁苯辛 64
普鲁卡因 93
普鲁卡因胺 172
普鲁卡因青霉素 317
普罗布考 206
普罗帕酮 175
普萘洛尔 89, 176, 213, 299
普尼拉明 164, 199
普瑞特罗 193

Q

七氟烷 99
齐多夫定 363
前列环素 238
强的松 286
强的松龙 286
强力霉素 346
强痛定 138
羟苄西林 320
羟苄利明 64
羟基脲 392
羟羧酰胺菌素 325
羟酮 278
羟喜树碱 396
羟孕酮己酸酯 278
青蒿素 374
青霉素 317
青霉素 G 317
青霉素 V 319
青霉烷砜 325
氢氟噻嗪 227
氢化可的松 286
氢氟噻嗪 227
氢氧化铝 259
氢氧化镁 259
庆大霉素 340
秋水仙碱 154
疏苯咪唑 369
疏嘌呤 391

曲安西龙 286
曲吡那敏 250
曲伐沙星 350
曲马朵 138
去甲肾上腺素 72
去甲万古霉素 333
去氢胆酸 266
去氢甲基睾丸素 280
去氢依米丁 379
去铁胺 242
去炎松 286
去氧皮质酮 293
去氧肾上腺素 76
去乙酰毛花苷 188

醛固酮 293
炔雌醇 276
炔诺酮 278
炔诺孕酮 278

R

柔红霉素 397
鞣酸蛋白 266
乳果糖 265
乳酶生 263
乳糖酸红霉素 329
瑞格列奈 305
瑞支亭 84

S

塞罗卡因 93
塞替派 395
噻氟匹啶 238
噻吗洛尔 89
噻吗心安 89
噻啉啶 386
三氮唑啶 229
三苯氧胺 399
三碘甲状腺原氨酸 295
三氟拉嗪 123
三硅酸镁 259
三甲二枸橼酸铋 262
三尖杉酯碱 398

三唑巴坦 325
三唑仑 103
色甘酸钠 255
色满卡林 218
沙丁胺醇 254
沙格司亭 460
沙美特罗 454
山梗菜碱 143
山莨菪碱 63
山梨醇 232
肾上腺素 76, 253
枢复宁 263
舒巴坦 325
舒必利 125
舒林酸 152
双醋炔诺醇 278
双碘喹啉 379
双环维林 64
双氟苯二氯乙烷 293

双氟芬酸 153
双氟西林 320
双嗜达莫 238
双炔失碳酯 283
双香豆素 236
水合氯醛 107
水蛭素 236
顺铂 396
顺氟氨铂 396
丝裂霉素 396
司氟沙星 354
司可巴比妥 106
司可林 68
司来吉兰 117
司莫司汀 395
司坦唑醇 280
四环素 344
速尿 225
羧苄西林 320
缩宫素 268
索他洛尔 178

T

他巴唑 297

他克林 56
他克莫司 404
他莫昔芬 277,399
泰尔登 124
碳铂 396
碳酸钙 259
碳酸锂 127
碳酸氢钠 259
特比蔡芬 361
特布他林 254
特非那定 250
特拉唑嗪 216
替加氟 393
替卡西林 320
替考拉宁 333
替仑西平 65
替莫西林 321
替尼泊苷 398
替硝唑 379
酮康唑 360
酮洛芬 153
酮色林 219
筒箭毒碱 69
头孢氨苄 322
头孢呋辛 322
头孢克洛 322
头孢孟多 322
头孢哌酮 323
头孢曲松 322
头孢噻吩 322
头孢噻肟 322
头孢他定 323
头孢唑啉 322
头霉素 324
土霉素 344
退嗽露 257
托吡卡胺 64
托吡酯 113
托布拉霉素 341
托氟沙星 353
妥布霉素 341
妥卡尼 174

妥拉唑林 83

W

烷司琼 263
万古霉素 333
维库溴铵 73
维拉帕米 164,178,199
维生素 B₁₂ 244
维生素 K₂ 240
维生素 K 240
维生素 K₃ 240
维生素 K₄ 240
维生素 K₁ 241
维司力农 193
胃蛋白酶 263
胃复安 264
胃复康 64
文拉法辛 127
乌拉地尔 216
无环乌苷 362
无味红霉素 329
五氟利多 124
戊巴比妥 106
戊沙溴铵 64
戊酸雌二醇 276

X

西地兰 188
西拉普利 189,210
西咪替丁 251
西沙必利 264
西索米星 341
烯丙吗啡 130
1-烯氢化可的松 286
稀盐酸 262
喜树碱 396
仙乃乐 286
酰胺咪唑 110
腺苷 179
消胆胺 203
消旋四氢巴马汀 138
消炎痛 152

硝苯地平 162,199,213
硝普钠 217
硝酸甘油 196,198
硝酸异山梨醇 196,198
硝西洋 111
小诺米星 342
心得安 89
心得静 90
辛伐他汀 202
新福林 76
新抗凝 236
新霉素 342
新斯的明 55
胸腺素 406
熊去氧胆酸 266
溴丙胺太林 64
溴己铵 258
溴己新 258
溴隐亭 118

Y

亚胺硫霉素 324
亚胺培南 324
亚硫酸氢钠甲萘醌 240
咽泰 255
烟碱 52
烟酸 204
延胡索 138
洋地黄毒苷 188
氧氟沙星 354
氧化亚氮 99
氧四环素 344
药用炭 266
叶酸 242
液状石蜡 265
伊拉地平 162
伊曲康唑 361
伊维菌素 382
依酚氟胺 56
依米丁 379
依那普利 189,210
依诺沙星 354

依色林 56
依他尼酸 225
依托泊苷 398
依托红霉素 329
胰岛素 301
胰酶 263
乙胺丁醇 367
乙胺嘧啶 376
乙胺嗪 382
乙萘酚 276
乙琥胺 111
乙琥红霉素 329
乙酰半胱氨酸 257
乙酰胆碱 48
乙酰甲萘醌 240
乙酰螺旋霉素 330
乙酰肿胺 380
乙酰水杨酸 149
乙酰唑胺 230
乙溴替丁 251

异丙基阿托品 255
异丙嗪 250
异丙肾上腺素 79,253
异布帕明 193
异氟烷 99
异戊巴比妥 106
异烟肼 365
益母草 272
吲达帕胺 219
吲哚洛尔 90
吲哚美辛 152
硬脂酸红霉素 329
尤卡托品 64
右美沙芬 257
右旋糖酐 246
右旋糖酐铁 241
孕酮 277
晕海宁 252

Z

扎鲁司特 256

扎莫特罗 193
粘菌素 334
樟磺咪芬 67,216
镇痛新 137
争光霉素 395
正规胰岛素 303
制霉菌素 359
周效磺胺 355
柱晶白霉素 330
珠蛋白锌胰岛素 303
转移因子 406
紫杉醇 398
组织型纤溶酶原激活物
240
左旋氨氯地平 163
左旋多巴 116
左旋咪唑 386,405
左氧氟沙星 354

英文药名索引

A

abciximab 239
acarbose 305
acenocoumarol 236
acetaminophen 150
acetarsol 380
acetazolamide 230
acetylcholine 48
acetylcysteine 257
acetylsalicylic acid 149,238
acetylspiramycin 330
Ach 48
aciclovir 362
ACTH 292
actinomycin D 397
adenosine 179
ADM 397
adrenaline 76,253
adreno-cortico-tropic-hormone
292
adriamycin 397
ADU 268
albendazole 384
aldosterone 293
ALG 404
allopurinol 154
alphaprodine 136
aluminum hydroxide 259
amantadine 117,363
ambenonium chloride 56
AMCHA 241
amikacin 341
amiloride 229

aminomethylbenzoic acid 241
aminophylline 254
amiodarone 177
amitriptyline 125
amlodipine 162,193,214
ammonium chloride 257
amobarbital 106
amosulalol 90
amoxicillin 320
amphotericin B 360
ampicillin 320
anadol 136
ancitabine 393
anesthetic ether 99
angelica sinensis 272
anisodamine 63
anistreplase 240
anorethidrane dipropionate 283
antidiuretic hormone 268
antilymphocyte globulin 404
antisterone 228
antithymocyte globulin 405
AP-237 138
Ara-C 393
aramine 75
artanolol 90
artane 118
artemether 375
artemisinin 374
asparaginase 398
aspirin 149,238
AT-1438 393
atenolol 213
atenolol 90

ATG 405
atracurium 69
atromid-S 204
atropine 60
azathioprine 404
azidothymidine 363
azithromycin 331
azlocillin 321
AZP 404
AZT 363
aztreonam 326

B

bacillus Calmette-Guerin 405
bacitracin 334
BCG 405
BCNU 395
beclomethasone 255
bemegride 143
benactyzine 64
benadryl 252
benazapril 209
bendroflumethiazide 227
benflumetol 375
benproperine 256
benserazide 117
benzafibrate 204
benzathine benzyl penicillin 317
benzbromarone 154
benzonatate 257
benzylpenicillin 317
bethanechol 50
bicillin 317
bisacodyl 265

bismuth potassium citrate 262
bismuth subcarbonate 266
bleomycin 395
BLM 395
bromhexine 257
bromocriptine 118
bucindolol 90
bucinnazine 138
bucizine hydrochloride 252
budesonide 255
bumetanide 225
bupivacaine 94
buspirone 128
busulfan 395
butazolidin 151

C

C7E3Fab 239
caffeine 141
calcium carbonate 259
calcium leucovorin 243
camptothecine 396
captopril 189,209
carbachol 49
carbamazepine 110
carbenicillin 320
carbidopa 117
carbimazole 297
carboplatin 396
carmustine 395
carvedilol 192
CCNU 395
cefaclor 322
cefamandole 322
cefazolin 322
cefoperazone 323
ceftazidime 323
ceftriaxone 222
cefuroxime 322
cephalexin 322
cephalothin 322
cephamycin 324

cetotaxime 322
chiniofon 379
chlopromazine 120
chloprothixene 124
chloral hydrate 107
chloramphenicol 347
chlordiazepoxide 103
chlormadinone 278
chloromycetin 347
chloroquine 372
chlorothiazide 327
chlorpheniramine maleate 252
chlorpropamide 303
chlortalidone 228
cholestyramine 203
choline theophylline 254
chondroitin sulfate A 207
ciglitazone 305
cilagapril 189
cilazapril 209
cimetidine 251
cinnarizine 164
ciprofibrate 204
ciprofloxacin 350
cisapride 264
cisplatin 396
clarithromycin 332
clavulanic acid 325
clenbuterol 254
clindamycin 332
clioquinol 379
clobazam 111
clofazimine 369
clofenamic acid 153
clofibrate 204
clomiphene 277
clonazepam 111
clonidine 214
clopenthixol 124
clotrimazole 360
cloxacillin 320
clozapine 125

codeine 134,256
colchicine 154
colestipol 203
colistin 334
coramin 142
corticotrophin 292
cortisone 286
cromakalim 218
CsA 403
cyclocytidine 393
cyclopenthiiazide 227
cyclopentolate 64
cyclophosphamide 393
cyclophosphamide 404
cyclosporin 403
cyclosporin A 403
cytarabine 393

D

D₈₆₀ 303
DA 78
dactinomycin 397
dapsone 368
daunorubicin 397
DDS 368
deferoxamine 242
dehydrocholic acid 266
dehydroemetine 379
demecarium bromide 56
demethylvancomycin 333
desipramine 125
deslanoside 188
desoxycortone 286,293
dexamethasone 286
dextran 246
dextran sulfate 207
dextromethorphan 256
diaminodiphenylsulfone 368
diamox 230
diazepam 103
diazoxide 219
dibenzylamine 84

dicaine 94
diclofenac 153
dicloxacillin 320
dicoumarol 236
dicyclomine 64
diethylcarbamazine 382
diethylstilbestrol 276
digitoxin 188
digoxin 184
dihydroergotoxine 272
dihydroetorphine 137
diiodohydroxyquinoline 379
diloxamide 379
diltiazem 164
diltiazem 179
dilute hydrochloric acid 262
dimeflin 143
dimenhydrinate 252
diphenhydramine hydrochloride 252
diphenoxylate 266
diponium bromide 64
dipyridamole 238
DNR 397
dobutamine 193
dobutamine 80
dolantin 135
dolasetron 263
domperidone 264
L-dopa 116
dopamine 78
doxacurium 70
doxepin 125
doxorubicin 397
doxycycline 346

E

ebrotine 251
edrophonium chloride 56
emetine 379
enalapril 189
enalapril 209

encainide 175
enflurane 100
englitazone 305
enoxacin 305
ephedrine 78,253
epinephrine 76,253
EPO 244
epoetin- α 245
ergocornine 271
ergocristine 271
ergocryptine 271
ergometrine 272
ergonovine 272
ergot 271
ergotamine 271
ergotamine 271
ergotamine 271
erythromycin 329
erythromycin estolate 329
erythromycin ethylsuccinate 329
erythromycin lactobionate 329
erythromycin stearate 329
erythropoietin 244
eserine 56
esmolol 90,177
estradiol valerate 276
etacrynic acid 225
ethambutol 367
ethinyl-estradiol 276
ethosuximide 111
etoposide 398
etynodiol diacetate 278
eucatropine 64

F

famotidine 251
felodipine 164
fenofibrate 204
fentanyl 136
ferric ammonium citrate 241
ferrous sulfate 241
filgrastim 246

FK-506 404
flavoxate 65
flecainide 175
fleroxacin 350
flucloxacillin 320
fluconazole 361
flucytosine 361
flunarizine 164
flunisolide 255
fluocinolone 286
fluorouracil 391
flouxetine 127
flupenthixol 124
fluphenazine 123
flurazepam 103
fluvastatin 202
folic acid 242
formoterol 254
fortanodyn 138
fosinopril 189,209
fradafiban 239
FT-207 393
ftorafur 393
5-FU 391
furadantin 357
furazolidone 357
furbencilin 321
furosemide 225
gabapentine 112
galanthamine 56

G
G-CSF 246
gemfibrozil 204
gentamicin 340
gimepride 303
glibenclamide 303
gliclazide 303
glipizide 303
gliquidone 303
globin zinc insulin 303
glucose 232

- glutethimide 107
 glycerin 265
 glycopyrronium bromide 64
 GM-CSF 246
 gossypol 283
 granisetron 263
 granulocyte colonystimulating factor 246
 granulocyte-macrophage colony-stimulating factor 246
 grepafloxacin 350
 griseofulvin 359
 guanethidine 216
- H**
- haloperidol 124
 halothane 99
 harringtonine 398
 heparan sulfate 207
 heparin 207,235
 heroin 130
 hirudin 250
 homatropine 64
 homoharringtonine 398
 HU 392
 hydralazine 217
 hydrochlorothiazide 227
 hydrocortisone 286
 hydroflumethiazide 227
 hydroxycamptothecine 396
 hydroxycarbamide 392
 17 α -hydroxyprogesterone caproate 278
 hydroxyurea 392
- I**
- ¹³¹I 299
 ibopamine 193
 ibuprofen 153
 idoxuridine 362
 IFN 406
 IL-2 405
- imipenem 324
 imipramine 125
 indapamide 219
 INH 365
 insulin 301
 intal 255
 interferon 406
 interleukin-2 405
 iodine 298
 indomethacin 152
 ipratropine 255
 irbesartan 191,212
 iron dextran 241
 isoflurane 100
 isoniazid 365
 isophane insulin 303
 isoprenaline 79,253
 isosorbide dinitrate 198
 isosorbide mononitrate 198
 isradipine 162
 itraconazole 361
 ivermectin 382
- J**
- josamycin 331
- K**
- kanamycin 341
 ketamine 100
 ketanserin 219
 ketoconazole 360
 ketoprofen 153
 kitasamycin 330
- L**
- labetalol 90,217
 lactasin 263
 lactulose 265
 lamifiban 239
 lamotrigine 113
 lansoprazole 259
 latamoxef 325
- lenagapril 189
 Leonurus artemisia 272
 leucomycin 330
 levamisole 386,405
 levoamlodipine 163
 levodopa 116
 levofloxacin 350
 lidocaine 93,173
 lincomycin 332
 liquid paraffin 265
 lithium carbonate 127
 LMS 405
 LMWH_s 236
 lobeline 143
 lomustine 395
 loperamide 266
 lorcaïnide 175
 losartan 191,212
 lovastatin 202
 low-molecular-weight heparins 236
 Lugol's solution 298
 luminal 105
 lysinopril 209
- M**
- madopar 117
 mafenide 355
 magnesium hydroxide 259
 magnesium sulfate 113,264
 magnesium trisilicate 259
 mannitol 232
 maprotiline 127
 marcaine 94
 mebendazole 384
 mecamlamine 216
 mecamlamine 67
 mecillinam 321
 meclizine hydrochloride 252
 meclofenoxate 142
 medecamycin 331
 medicinal charcoal 266

- medroxyprogesterone acetate 278
 mefenamic acid 153
 mefloquine 374
 megestrol 278
 megimide 143
 meleumycin 331
 meloxicam 153
 menadione diacetate 240
 menadione sodium bisulfate 240
 meperidine 135
 meprobamate 107
 mercaptophenylimidazole 369
 mercaptopurine 391
 metacycline 347
 metandienone 280
 metaraminol 75
 metformin 305
 methacholine 49
 methadone 137
 methaqualone 107
 methotrexate 391
 methoxamine 76
 methyl testosterone 279
 methyl-CCNU 395
 methyl dopa 215
 methylphenidate 142
 α -methyl dopahydrazine 117
 methylthiouracil 297
 metoclopramide 264
 metoprolol 90,176,192,213
 metronidazole 357,378
 metyrapone 293
 mevastatin 202
 mexiletine 174
 mezlocillin 321
 mianserin 127
 miconazole 360
 micronomicin 342
 milrinone 193
 minocycline 347
 minoxidil 219
 miocamycin 331
 misoprostol 262
 mithramycin 397
 mitomycin 396
 mitomycin C 396
 mitotan 293
 mivacurium 70
 MMC 396
 morphine 129
 mosapride 264
 motilium 264
 moxalactam 325
 moxonidine 216
 6-MP 391
 MTX 391
 muscarine 52
 myleran 395

N

 NA 72
 nadifloxacin 350
 nadolol 89
 nalorphine 130
 naloxone 139
 naltrexone 139
 nandrolon phenylpropionate 280
 naproxen 153
 NE 72
 nedocromil 256
 neomycin 342
 neostigmine 55
 neosynephrine 76
 nerontin 112
 netilmicin 341
 nicardipine 162
 nicosamide 386
 nicorandil 218
 nicotine 52
 nicotinic acid 204
 nifedipine 162,214
 nikethamide 142
 nimesulide 153
 nimodipine 163
 nisoldipine 162
 nitrazepam 111
 nitrendipine 164
 nitrofurantoin 357
 nitroglycerin 196
 nitrous oxide 100
 nizatidine 251
 nomifensine 127
 noradrenaline 72
 norepinephrine 72
 norethindrone 278
 norethisterone 278
 norfloxacin 350
 norgestrel 278
 norutin 278
 novocaine 93
 nystatin 359

O

 ofloxacin 350
 omeprazole 259
 ondansetron 263
 opium 129
 oxacillin 320
 oxazepam 103
 oxybutynin 65
 oxyphencyclimine 64
 oxyphenonium bromide 64
 oxytetracycline 344
 oxytocin 268

P

 paclitaxel 398
 PAM 58
 PAMBA 241
 PAM-Cl 59
 pancreatin 263
 pancuronium 70
 pantoprazole 260
 paracetamol 150
 PAS-Na 367

pefloxacin 350
 penfluridol 124
 penicillin G 317
 penicillin V 319
 pentazocine 137
 penthienate bromide 64
 pentothal sodium 100
 pentoxyverine 256
 pepsin 263
 pergolide 118
 perhexiline 165
 perindopril 189
 perindopril 209
 perphenazine 123
 persantin 238
 pethidine 135
 PGI₂ 238
 phenacetin 150
 phenergan 252
 phenethicillin 319
 phenformine 305
 phenindamine tartrate 252
 phenobarbital 106
 phenobarbital sodium 106
 phenoxybenzamine 84
 phenoxymethypenicillin 319
 phentolamine 83
 phenylbutazone 151
 phenylephrine 76
 phenytoin sodium 109,174
 physostigmine 56
 pilocarpine 50
 pimozide 124
 pinacidil 90,218
 pindolol 90
 pioglitazone 305
 pipecuronium 70
 piperacillin 321
 piperazine 386
 pipotiazine 124
 piracetam 142
 pirbuterol 193
 pirenzepine 65,261
 piroxicam 153
 pitocin 268
 pituitrin 270
 pivampicillin 320
 pivmecillinam 321
 plicamycin 397
 polymyxin B 334
 polysaccharide sulfate 206
 polyunsaturated fatty acids 206
 pralidoxime chloride 59
 pralidoxime iodide 58
 pravastatin 202
 praziquantel 381,385
 prazosin 216
 prednisolone 286
 prednisone 286
 premoline 142
 prenaterol 193
 prenylamine 165
 primaquine 375
 primidone 110
 probenecid 154
 probucol 206
 procaine 93
 procainamide 172
 procaine benzyl penicillin 317
 procyclidine 118
 progesterone 277
 proglumide 261
 promethazine hydrochloride 252
 propafenone 175
 propantheline bromide 64
 propofol 100
 propranolol 89,176
 propylthiouracil 297
 prostacyclin 238
 protamine zinc insulin 303
 PUFA_s 206
 pyrantel 386
 pyrazinamide 367
 pyribenzamine hydrochloride 252
 pyridostigmine 55
 pyrimethamine 376
 pyrvinium embonate 386
 PZA 367

Q

quineestrol 276
 quinidine 171
 quinine 373

R

rabeprazole 260
 raloxifene 277
 ramipril 189,209
 ranitidine 251
 regitine 84
 regular insulin 303
 Reopro 239
 repaglinide 306
 reserpine 216
 ribavirin 362
 rifampicin 366
 rifampin 366
 rifandin 366
 rifapentine 366
 rimifon 365
 risperidone 125
 ritaline 142
 rocuronium 70
 ropivcaine 94
 rosiglitazone 305
 rotundine 138
 roxithromycin 331
 rufloxacin 350

S

salbutamol 254
 salmeterol 254
 SA-Na 355
 sargramostim 246
 SASP 355

- scoline 68
 scopolamine 63
 SD 355
 SD-Ag 355
 SDM 355
 secobarbital 106
 seconal 106
 selegiline 117
 semustine 395
 sevoflurane 100
 sibrafiban 239
 simvastatin 202
 sisomicin 341
 SIZ 355
 SK 239
 SMD 355
 SML 355
 SMM 355
 SMZ 355
 sodium aminosalicylate 367
 sodium bicarbonate 259
 sodium cromoglycate 255
 sodium nitroprusside 217
 sodium sulfate 264
 sodium valproate 111
 solasulfone 368
 sorbitol 232
 sotalol 178
 sparfloxacin 350
 spectinomycin 342
 spironolactone 228
 stanazolol 280
 stilbestrol 276
 streptokinase 239
 streptomycin 339,367
 strophanthin K 188
 succinylcholine 68
 sucralfate 262
 sulbactam 325
 sulbenicillin 320
 sulfacetamide sodium 355
 sulfadiazine 355
 sulfadiazine silver 355
 sulfafurazole 355
 sulfamethoxazole 355
 sulfamylon 355
 sulfasalazine 355
 sulfisoxazole 355
 sulfomercaprime sodium 393
 sulindac 152
 sulpiride 125
 suxamethonium 68
- T**
- T₃ 295
 T₄ 295
 tacrine 56
 tacrolimus 404
 tamoxifen 277,399
 tannalbin 266
 tardan 124
 tazobactam 325
 TB₁ 368
 tegafur 399
 teicoplanin 333
 telenezepine 65
 temocillin 321
 teniposide 398
 terazosin 216
 terbinafine 361
 terbutaline 254
 terfenadine 252
 tessalon 257
 testosterone phenylacetate 279
 testosterone propionate 279
 tetracaine 94
 tetracycline 344
 di-tetrahydropalmatine 138
 tetramycin 344
 tetrandrine 214
 TF 406
 6-TG 393
 theohydramine 252
 theophylline 256
 thiamazole 297
 thiamphenicol 349
 thienamycin 324
 thioacetazone 368
 6-thioguanine 393
 thioguanine 393
 thiopental sodium 106
 thiophosphoramidate 395
 thioridazine 123
 thiotepa 395
 thymosin 406
 thyroxin 295
 ticarcillin 320
 ticlopidine 238
 timolol 89
 tincture camphor co. 139
 tinidazole 379
 tirofiban 239
 tissue-type plasminogen activator
 240
 tisupurine 393
 TMP 355
 tobramycin 341
 tocainide 174
 tolazoline 83
 tolbutamide 303
 topiramate 113
 tosufloxacin 350
 t-PA 240
 tramadol 138
 tranexamic acid 241
 transfer factor 406
 triamcinolone 286
 triamterene 229
 triazolam 103
 trifluoperazine 123
 trihexyphenidyl 118
 triiodothyronine 295
 trimetaphan camsilate 67,216
 trimethoprim 355
 tripotassium dicitratobismuthate

262
tropicamide 64
tropisetron 263
trovafloxacin 350
d-tubocurarine 69
TSPA 395

U

UK 239
urapidil 217
urea 232
urokinase 239
ursodeoxycholic acid 266

V

valaciclovir 362

valethamate bromide 64
valsartan 191
valsartan 212
vancomycin 333
vasopressin 268
VCR 397
vecuronium 70
venlafaxine 127
verapamil 164
verapamil 178
vesnarinone 193
vidarabine 362
vinblastine 397
vincristine 397
vitamin B₂ 244
vitamin K 240

VLB 397
voglibose 305

W

warfarin 236
wintermine 120

X

xamoterol 193
xemilofiban 239
xylocaine 93

Z

zafirlukast 256
ZDV 263
zidovudine 363