

7年制规划教材

全国高等医药教材建设研究会规划教材

QUANGUOGAODENGYIYAOJIAOCAIJIANSHHEYANJIUHUIGUIHUAJIAOCAI

全国高等医药院校教材·供七年制临床医学等专业用

# 药理学

主 编 杨世杰

副主编 王怀良

 人民卫生出版社

全国高等医药院校教材

供七年制临床医学等专业用

# 药 理 学

主编 杨世杰

副主编 王怀良

编者(以姓氏笔画为序)

王怀良(中国医科大学)  
王永利(河北医科大学)  
方理本(浙江大学医学院)  
关永源(中山医科大学)  
李元建(中南大学湘雅医学院)  
李晓辉(中国人民解放军第三军医大学)  
陈红专(上海第二医科大学)  
陈霞(吉林大学白求恩医学部)  
张岫美(山东大学医学院)  
杨世杰(吉林大学白求恩医学部)  
杨宝峰(哈尔滨医科大学)  
金满文(华中科技大学同济医学院)  
周岐新(重庆医科大学)  
姚明辉(复旦大学医学院)  
胡刚(南京医科大学)  
娄建石(天津医科大学)  
袁秉祥(西安交通大学医学院)

人 民 卫 生 出 版 社

### 图书在版编目(CIP)数据

药理学/杨世杰主编. - 北京:  
人民卫生出版社, 2001  
ISBN 7-117-04075-0

I. 药… II. 杨… III. 药理学-医学院校-教材  
IV. R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 037585 号

## 药 理 学

主 编: 杨世杰  
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](mailto:pmph@pmph.com)  
印 刷: 北京市安泰印刷厂  
经 销: 新华书店  
开 本: 850×1168 1/16 印张: 34  
字 数: 757 千字  
版 次: 2001年 8月第 1版 2001年 8月第 1版第 1次印刷  
印 数: 00 001—10 050  
标准书号: ISBN 7-117-04075-0/R·4076  
定 价: 40.00 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)

# 全国高等医药院校七年制临床医学专业教材

## 出版说明

为了培养我国社会主义现代化建设需要的德、智、体全面发展的高级人才，国家教育部、卫生部经过调查研究和反复论证，决定从1988年起在全国部分高等医药院校试办七年制临床医学专业（以下简称七年制）。经过十几年的探索与实践，通过毕业生质量的评估检查，广大用人单位和专家对这一学制教育作出了充分的肯定。根据教育部的有关精神，为满足医疗卫生机构对高层次医学专门人才的需求，七年制教育的办学规模将进一步扩大，招生人数将逐步增多。

在教学实践中广大师生感到编写一套较规范的七年制教材时机已经成熟，迫切需要组织编写一套能反映我国七年制教育特色的教材。为此，在教育部高教司和卫生部科教司的具体参与和指导下，全国高等医药教材建设研究会决定组织全国办七年制教育学校的有关专家教授共同进行编写，这套教材编写的主要原则和基本要求为：符合七年制的培养目标，适应21世纪教学内容改革的要求，能满足大部分七年制院校的实际需要。教材编写仍然要体现三基（基础理论、基本知识、基本技能）、五性（思想性、科学性、先进性、启发性、适用性）；要在五年制教材的基础上突出“新”、“深”、“精”；要有助于培养学生的临床实践和创新思维；教材编写注重启发式，并注意全套教材的整体优化。

本套教材共有47种，新编29种，全套教材中有26种为五、七年制共用教材。

## 七年制教材目录

### 必修课教材

- |                |                |
|----------------|----------------|
| △1.《医用高等数学》第三版 | 主编 张选群         |
| △2.《医学物理学》第五版  | 主编 胡新珉         |
| △3.《基础化学》第五版   | 主编 魏祖期 副主编 祁嘉义 |
| △4.《有机化学》第五版   | 主编 吕以仙 副主编 陆阳  |
| △5.《医学生物学》第五版  | 主编 左伋          |
| △6.《系统解剖学》     | 主编 柏树令 副主编 应大君 |

- |                   |                    |
|-------------------|--------------------|
| 7. 《局部解剖学》        | 主编 王怀经             |
| 8. 《组织学与胚胎学》      | 主编 高英茂 副主编 徐昌芬     |
| △9. 《生物化学》第五版     | 主编 周爱儒 副主编 查锡良     |
| 10. 《生理学》         | 主编 姚泰              |
| 11. 《医学微生物学》      | 主编 贾文祥             |
| △12. 《人体寄生虫学》     | 主编 詹希美             |
| △13. 《医学免疫学》第三版   | 主编 陈慰峰             |
| 14. 《病理学》         | 主编 李甘地 副主编 来茂德     |
| 15. 《病理生理学》       | 主编 陈主初 副主编 王树人     |
| 16. 《药理学》         | 主编 杨世杰 副主编 王怀良     |
| △17. 《医学心理学》      | 主编 姜乾金             |
| △18. 《法医学》第三版     | 主编 王保捷             |
| 19. 《临床诊断学》       | 主编 欧阳钦 副主编 吕卓人     |
| 20. 《实验诊断学》       | 主编 王鸿利             |
| 21. 《医学影像学》       | 主编 张雪林 副主编 郭启勇     |
| 22. 《内科学》         | 主编 王吉耀 副主编 胡品津 廖二元 |
| 23. 《外科学》         | 主编 陈孝平 副主编 石应康 段德生 |
| 24. 《妇产科学》        | 主编 丰有吉 副主编 李荷莲     |
| 25. 《儿科学》         | 主编 薛辛东 副主编 李永柏     |
| 26. 《神经病学》        | 主编 杨期东             |
| 27. 《精神病学》        | 主编 王祖承             |
| 28. 《传染病学》        | 主编 杨绍基             |
| 29. 《眼科学》         | 主编 葛坚 副主编 崔浩       |
| 30. 《耳鼻咽喉科学》      | 主编 孔维佳 副主编 王斌全     |
| △31. 《口腔科学》第五版    | 主编 张志愿             |
| △32. 《皮肤性病学》第五版   | 主编 张学军             |
| △33. 《核医学》        | 主编 李少林 副主编 张永学     |
| 34. 《预防医学》        | 主编 孙贵范             |
| △35. 《中医学》第五版     | 主编 郑守曾             |
| △36. 《计算机应用基础》第二版 | 主编 邹赛德 副主编 杨长兴     |
| △37. 《体育》第二版      | 主编 裴海泓             |

## 选修课教材

- |                |        |
|----------------|--------|
| △38. 《细胞生物学》   | 主编 凌诒萍 |
| △39. 《医学分子生物学》 | 主编 冯作化 |
| △40. 《医学遗传学》   | 主编 陈竺  |

- △41. 《医学伦理学》
- △42. 《康复医学》第二版
- △43. 《医学文献检索》
- △44. 《卫生法》
- △45. 《医学导论》
- △46. 《全科医学概论》
- 47. 《医学统计学》

主编 丘祥兴  
主编 南登崑  
主编 方 平  
主编 赵同刚  
主编 文历阳  
主编 杨秉辉  
主编 余松林

注：画△者为与五、七年制共用教材

# 前 言

根据全国临床医学七年制教学的需要，受全国高等医药教材建设研究会的委托，我们组织国内多所高等医学院校的药理学工作者，在较短的时间内完成了此教材的编写工作。

为达到国家教委提出的教材必须具备思想性、科学性、启发性、先进性和实用性的要求，在内容上遵循卫生部提出的新、精、深的精神，本教材结合临床医学七年制的教学特点，围绕基础理论、基本知识和基本技能，对教材的整体结构做了必要的调整。本书由八篇组成，总计四十六章。“中枢兴奋药”未列一章，仅附在“镇静催眠药”后。“有机磷酸酯类中毒与解救”亦未单列一章，以“难逆性抗胆碱酯酶药”作为一节，列入抗胆碱酯酶药物中。在作用于循环系统及血液系统的药物一篇中，设置了“作用于心血管系统离子通道的药物”一章。抗寄生虫病药物仅设一章，对不同寄生虫病的治疗药物分节描述。

为使学生的学习由浅入深、由易到难，将“化学治疗药物”确定在第二篇，同时将“抗菌药物的合理应用”单设一章。

随着科技进步，现代技术在药理学中的应用以及分子生物学等手段的渗入，药理学的进展相当迅速，为此本书的第四十四章、第四十五章分别设置了“影响自体活性物质的药物”、“基因工程药物和基因治疗的药物”。

本书在一些章节较全面地介绍了药物的来源、发展史及研究进展等内容，特别对发展比较快的药物，提供了一些新进展和研究方向，有利于拓宽学生的知识领域。

在本教材的编写工作中，各参编单位给予了很大的支持，各位编委各尽其责，确保教材按期完成。吉林大学基础医学院药理教研室在读的博士生、硕士生为本书的图表整理、文字修改、检索编辑等做了大量的工作，在此一并感谢。

在本书付梓之际，回首不足半年的编写工作，深感时间和水平有限，会有许多不尽人意之处，敬希不吝赐教和指正。

杨世杰 王怀良

2001年3月

---

注：本教材所提供的药物剂量、用法等仅供参考，并无法律意义，应用时应查阅药品说明书或遵医嘱。

# 目 录

## 第一篇 总 论

<b>第一章 绪论</b> .....	1
一、药理学的研究内容与学科任务 .....	1
二、药理学发展简史 .....	1
三、药理学研究方法 .....	3
四、药理学在新药研究与开发中的地位 .....	4
五、药理学学习方法 .....	5
<b>第二章 药物效应动力学</b> .....	6
<b>第一节 药理作用与效应</b> .....	6
<b>第二节 治疗作用与不良反应</b> .....	7
<b>第三节 量效关系</b> .....	8
<b>第四节 构效关系</b> .....	10
<b>第五节 药物作用机制</b> .....	11
一、酶 .....	11
二、离子通道 .....	11
三、核酸 .....	11
四、载体 .....	12
五、免疫系统 .....	12
六、基因治疗与基因工程药 .....	12
七、其他 .....	12
<b>第六节 受体</b> .....	13
一、受体的概念 .....	13
二、药物与受体相互作用的学说 .....	13
三、受体与药物反应动力学 .....	14
四、激动药与拮抗药 .....	17
<b>第七节 跨膜信息传递与细胞内信使</b> .....	18
一、根据跨膜信息传递机制对受体的分类 .....	19
二、细胞内信号转导 .....	20
三、受体与细胞内信息转导系统 .....	21
<b>第三章 药物代谢动力学</b> .....	22
<b>第一节 体内过程</b> .....	22



一、体内过程的分类	22
二、药物的转运和转化	23
三、药物的体内过程	25
<b>第二节 速率过程</b>	29
一、药物浓度-时间曲线	29
二、速率类型	30
三、药动学模型	31
四、药动学参数计算及意义	33
五、多次用药	34
<b>第四章 影响药物作用的因素</b>	37
<b>第一节 机体方面因素</b>	37
一、生理因素	37
二、精神因素	38
三、病理因素	39
四、遗传因素	40
五、时间因素	40
六、生活习惯与环境	41
<b>第二节 药物方面因素</b>	41
一、药物理化性质	41
二、药物剂型	42
三、给药方法	42
四、联合用药	43
五、长期用药	44

## 第二篇 化学治疗药物

<b>第五章 抗微生物药物概论</b>	45
一、抗微生物药物的发展简史	45
二、名词和术语	46
三、抗微生物药物的作用机制	46
四、微生物的耐药性	48
<b>第六章 <math>\beta</math>内酰胺类抗生素</b>	52
<b>第一节 青霉素类</b>	52
一、天然青霉素	52
二、半合成青霉素	56
<b>第二节 头孢菌素类</b>	58
一、第一代头孢菌素类	59
二、第二代头孢菌素	60
三、第三代头孢菌素	61

四、第四代头孢菌素 .....	61
五、其他 $\beta$ 内酰胺类 .....	62
<b>第七章 大环内酯类、林可霉素类及万古霉素类 .....</b>	<b>64</b>
<b>第一节 大环内酯类 .....</b>	<b>64</b>
一、大环内酯类的共性 .....	64
二、大环内酯类常用药物的应用特点 .....	66
<b>第二节 林可霉素类及万古霉素类 .....</b>	<b>67</b>
<b>第八章 氨基糖苷类及多粘菌素类 .....</b>	<b>71</b>
<b>第一节 氨基糖苷类 .....</b>	<b>71</b>
一、氨基糖苷类的共性 .....	71
二、氨基糖苷类常用药物的特点及应用 .....	74
<b>第二节 多粘菌素类 .....</b>	<b>77</b>
<b>第九章 四环素类及氯霉素 .....</b>	<b>80</b>
<b>第一节 四环素类 .....</b>	<b>80</b>
一、四环素类的共性 .....	80
二、四环素类常用药物的特点及应用 .....	83
<b>第二节 氯霉素 .....</b>	<b>84</b>
<b>第十章 人工合成抗菌药 .....</b>	<b>88</b>
<b>第一节 喹诺酮类 .....</b>	<b>88</b>
一、喹诺酮类的共性 .....	88
二、喹诺酮类常用药物的特点及应用 .....	91
<b>第二节 磺胺类抗菌药 .....</b>	<b>93</b>
一、磺胺类的共同特点 .....	93
二、磺胺类常用药物的特点及应用 .....	95
<b>第三节 其他合成抗菌药物 .....</b>	<b>97</b>
<b>第十一章 抗真菌药和抗病毒药 .....</b>	<b>99</b>
<b>第一节 抗真菌药 .....</b>	<b>99</b>
一、两性霉素 B .....	99
二、制霉菌素 .....	101
三、氟胞嘧啶 .....	101
四、唑类抗真菌药 .....	102
五、灰黄霉素 .....	105
六、特比萘芬 .....	105
<b>第二节 抗病毒药 .....</b>	<b>106</b>
一、金刚烷胺 .....	106

二、碘苷 .....	107
三、阿糖腺苷 .....	107
四、阿昔洛韦 .....	107
五、更昔洛韦 .....	108
六、利巴韦林 .....	108
七、磷甲酸盐 .....	109
八、齐多夫定 .....	109
九、HIV 蛋白酶抑制剂 .....	110
<b>第十二章 抗结核病药及抗麻风病药 .....</b>	<b>111</b>
<b>第一节 抗结核病药 .....</b>	<b>111</b>
<b>第二节 抗麻风病药 .....</b>	<b>115</b>
一、飒类 .....	115
二、其他药物 .....	116
<b>第十三章 抗菌药物的合理应用 .....</b>	<b>117</b>
<b>第一节 临床应用抗菌药物的基本原则 .....</b>	<b>117</b>
一、尽早确立病原学诊断 .....	117
二、根据抗菌药的作用特点合理用药 .....	118
三、根据患者的生理、病理、免疫等状态合理用药 .....	118
四、需严加控制抗菌药应用的情况 .....	119
<b>第二节 抗菌药的预防性应用 .....</b>	<b>120</b>
一、抗菌药在内科领域中的预防性应用 .....	120
二、抗菌药在外科领域中的预防性应用 .....	120
<b>第三节 抗菌药物的治疗性应用 .....</b>	<b>121</b>
<b>第四节 抗菌药物的联合治疗 .....</b>	<b>124</b>
一、联合治疗的协同机制 .....	124
二、联合疗法的适应证 .....	125
三、可能有效的抗菌药联合应用 .....	125
<b>第五节 抗菌药在肝、肾功能减退患者中的应用 .....</b>	<b>126</b>
一、抗菌药在肝功能减退患者中的应用 .....	126
二、抗菌药在肾功能减退患者中的应用 .....	127
<b>第十四章 抗寄生虫药 .....</b>	<b>128</b>
<b>第一节 抗疟药 .....</b>	<b>128</b>
一、疟原虫的生活史 .....	128
二、主要用于控制症状的抗疟药 .....	129
三、主要用于控制复发和传播的药物 .....	132
四、主要用于病因性预防的抗疟药 .....	133
五、抗疟药的合理应用 .....	133
<b>第二节 抗阿米巴病药及抗滴虫病药 .....</b>	<b>134</b>

一、抗阿米巴病药 .....	134
二、抗滴虫药 .....	136
<b>第三节 抗血吸虫病药和抗丝虫病药</b> .....	136
一、抗血吸虫病药 .....	136
二、抗丝虫病药 .....	137
<b>第四节 抗肠蠕虫药</b> .....	138
<b>第十五章 抗恶性肿瘤药物</b> .....	141
<b>第一节 抗恶性肿瘤药的药理学基础</b> .....	141
一、抗恶性肿瘤药的分类 .....	141
二、抗恶性肿瘤药的药理作用机制 .....	142
三、耐药性机制 .....	144
<b>第二节 常用抗恶性肿瘤药物</b> .....	145
一、影响核酸生物合成的药物 .....	145
二、影响 DNA 结构与功能的药物 .....	146
三、干扰转录过程和阻止 RNA 合成的药物 .....	149
四、抑制蛋白质合成与功能的药物 .....	149
五、调节体内激素平衡的药物 .....	150
<b>第三节 抗恶性肿瘤药的联合应用和毒性反应</b> .....	152
一、联合应用抗恶性肿瘤药的原则 .....	152
二、抗恶性肿瘤药的毒性反应 .....	152

### 第三篇 作用于外周神经系统的药物

<b>第十六章 传出神经系统药理概论</b> .....	155
<b>第一节 传出神经系统的递质和受体</b> .....	155
一、传出神经系统的递质 .....	156
二、传出神经系统的受体 .....	159
<b>第二节 传出神经系统的生理功能</b> .....	162
<b>第三节 传出神经系统药物基本作用及其分类</b> .....	164
一、传出神经系统药物基本作用 .....	164
二、传出神经系统药物分类 .....	165
<b>第十七章 拟副交感神经药</b> .....	166
<b>第一节 M 胆碱受体激动药</b> .....	166
一、胆碱酯类 .....	166
二、生物碱类 .....	168
<b>第二节 N 胆碱受体激动药</b> .....	171
<b>第三节 抗胆碱酯酶药</b> .....	171
一、易逆性抗 AChE 药 .....	171

二、难逆性抗 AChE 药-有机磷酸酯类 .....	175
第四节 促乙酰胆碱释放药 .....	178
<b>第十八章 胆碱受体阻断药 .....</b>	<b>179</b>
第一节 M 胆碱受体阻断药 .....	179
一、阿托品类生物碱 .....	179
二、阿托品的合成代用品 .....	183
第二节 N 胆碱受体阻断药 .....	184
一、神经节阻滞药 .....	184
二、神经肌肉阻滞药 .....	184
<b>第十九章 肾上腺素受体激动药 .....</b>	<b>188</b>
第一节 化学和构效关系 .....	188
一、化学 .....	188
二、构效关系 .....	188
三、分类 .....	189
第二节 $\alpha$ 、 $\beta$ 受体激动药 .....	191
第三节 $\alpha$ 受体激动药 .....	197
一、 $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 受体激动药 .....	197
二、 $\alpha_1$ 受体激动药 .....	198
三、 $\alpha_2$ 受体激动药 .....	199
第四节 $\beta$ 受体激动药 .....	199
一、 $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 受体激动药 .....	199
二、 $\beta_1$ 受体激动药 .....	200
三、 $\beta_2$ 受体激动药 .....	201
<b>第二十章 肾上腺素受体阻断药 .....</b>	<b>202</b>
第一节 $\alpha$ 受体阻断药 .....	202
一、 $\alpha$ 受体阻断药的分类 .....	202
二、 $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 受体阻断药 .....	203
三、 $\alpha_1$ 受体阻断药 .....	204
四、 $\alpha_2$ 受体阻断药 .....	205
第二节 $\beta$ 受体阻断药 .....	205
<b>第二十一章 局部麻醉药 .....</b>	<b>211</b>

## 第四篇 作用于中枢神经系统的药物

<b>第二十二章 镇静催眠药 .....</b>	<b>217</b>
第一节 苯二氮草类 .....	217

第二节 巴比妥类 .....	224
第三节 其他镇静催眠药 .....	226
[附]中枢兴奋药 .....	228
一、主要兴奋大脑皮层的药物 .....	228
二、主要兴奋延脑呼吸中枢药物 .....	230
<b>第二十三章 抗癫痫药和抗惊厥药 .....</b>	<b>232</b>
第一节 抗癫痫药 .....	232
第二节 抗惊厥药 .....	239
<b>第二十四章 抗帕金森病和治疗老年性痴呆症药 .....</b>	<b>240</b>
第一节 抗帕金森病药 .....	240
一、拟多巴胺药 .....	241
二、中枢抗胆碱药 .....	243
三、其他 .....	243
第二节 治疗老年性痴呆症药 .....	244
一、胆碱酯酶抑制剂 .....	244
二、胆碱受体激动剂 .....	245
三、神经细胞生长因子增强剂 .....	246
<b>第二十五章 抗精神失常药 .....</b>	<b>247</b>
第一节 抗精神病药 .....	247
一、吩噻嗪类 .....	247
二、硫杂蒯类 .....	253
三、丁酰苯类 .....	253
四、其他抗精神病药物 .....	254
第二节 抗躁狂症药 .....	255
第三节 抗抑郁药 .....	256
一、三环类抗抑郁药 .....	256
二、NA 摄取抑制药 .....	258
三、5-HT 再摄取抑制药 .....	260
四、其他抗抑郁药 .....	261
<b>第二十六章 镇痛药 .....</b>	<b>264</b>
第一节 阿片生物碱类镇痛药 .....	264
第二节 人工合成的阿片类镇痛药 .....	268
第三节 其他镇痛药 .....	270
第四节 阿片受体拮抗剂 .....	270
[附]恶性肿瘤所致疼痛的阶梯治疗 .....	271

<b>第二十七章 解热镇痛药</b> .....	272
第一节 水杨酸类 .....	273
第二节 苯胺类 .....	275
第三节 吲哚衍生物及类似物 .....	276
第四节 丙酸类 .....	276
第五节 选择性环氧酶-2 抑制剂 .....	277
第六节 其他解热镇痛抗炎药 .....	279

<b>第二十八章 全身麻醉药</b> .....	280
第一节 吸入麻醉药 .....	280
第二节 静脉麻醉药 .....	283

## 第五篇 作用于循环系统及血液系统的药物

<b>第二十九章 作用于心血管系统离子通道的药物</b> .....	287
第一节 心血管系统离子通道 .....	287
一、电压门控钠、钙、钾通道 .....	288
二、配体门控离子通道 .....	290
第二节 作用于心血管系统离子通道的药物 .....	292
一、作用于钙通道的药物 .....	292
二、作用于钾通道的药物 .....	295
三、作用于钠通道的药物 .....	297

<b>第三十章 抗心律失常药</b> .....	298
第一节 心律失常的电生理学基础 .....	298
一、正常心肌细胞电生理特性 .....	298
二、心律失常的发生机制 .....	299
第二节 抗心律失常药物分类 .....	301
第三节 临床常用抗心律失常药 .....	301
一、I类 钠通道阻滞药 .....	301
二、II类 $\beta$ 肾上腺素受体阻断药 .....	306
三、III类 延长动作电位时程药 .....	307
四、IV类 钙通道阻滞药 .....	309
五、其他类 .....	309
第四节 快速型心律失常的用药原则及合理用药 .....	310
一、用药原则 .....	310
二、合理用药 .....	310

<b>第三十一章 抗慢性心功能不全药</b> .....	311
第一节 强心苷类 .....	312

第二节 利尿药和血管扩张药 .....	319
一、利尿药 .....	319
二、血管扩张药 .....	320
第三节 血管紧张素 I 转化酶抑制药及相关受体拮抗药 .....	320
一、血管紧张素 I 转化酶抑制药 .....	321
二、血管紧张素 II 受体(AT <sub>1</sub> )拮抗药 .....	322
第四节 β受体阻断药 .....	323
第五节 其他抗 CHF 药物 .....	324
一、磷酸二酯酶 III 抑制剂 .....	324
二、钙增敏剂 .....	324
三、钙通道阻滞药 .....	325
四、β受体激动药 .....	325
第三十二章 抗心绞痛药 .....	327
一、心绞痛的临床分型及常用药物分类 .....	329
二、常见抗心绞痛药物 .....	330
三、心绞痛的联合用药 .....	337
第三十三章 抗动脉粥样硬化药 .....	339
第一节 调血脂药 .....	339
一、HMG CoA 还原酶抑制剂 .....	341
二、胆汁酸螯合剂 .....	344
三、烟酸类 .....	345
四、苯氧酸类 .....	346
第二节 其他抗动脉粥样硬化药 .....	347
一、抗氧化药 .....	347
二、多烯脂肪酸类 .....	348
三、保护动脉内皮药 .....	349
第三十四章 抗高血压药 .....	350
第一节 抗高血压药物的分类 .....	351
第二节 常用的抗高血压药 .....	352
一、利尿药 .....	352
二、肾上腺素受体阻断药 .....	353
三、钙通道阻滞药 .....	354
四、肾素-血管紧张素系统抑制药 .....	355
第三节 其他抗高血压药 .....	359
一、中枢性降压药 .....	359
二、神经节阻断药 .....	360
三、去甲肾上腺素能神经末梢阻滞药 .....	361



四、直接扩血管药 .....	361
第四节 抗高血压药的合理应用 .....	362
<b>第三十五章 利尿药与脱水药</b> .....	<b>364</b>
第一节 利尿药 .....	364
一、肾脏的泌尿生理与利尿药作用的生理学基础 .....	364
二、常用的利尿药 .....	366
第二节 脱水药 .....	371
<b>第三十六章 影响血液和造血器官的药物</b> .....	<b>373</b>
第一节 抗凝血药 .....	373
第二节 抗血小板药 .....	378
一、抑制血小板代谢的药物 .....	379
二、干扰 ADP 介导血小板活化的药物 .....	380
三、血小板 Gp II b/III a 受体阻断药 .....	381
第三节 纤维蛋白溶解药 .....	381
第四节 促凝血药 .....	383
第五节 抗贫血药 .....	385
一、铁剂 .....	385
二、叶酸类和维生素 B <sub>12</sub> .....	386
第六节 促白细胞生成药 .....	388
第七节 血容量扩充剂 .....	388

## 第六篇 作用于内脏系统的药物

<b>第三十七章 镇咳、祛痰及平喘药</b> .....	<b>391</b>
第一节 镇咳药 .....	39
一、中枢性镇咳药 .....	39
二、外周性镇咳药 .....	394
第二节 祛痰药 .....	395
第三节 平喘药 .....	396
一、 $\beta_2$ 肾上腺素受体激动药 .....	396
二、茶碱类 .....	397
三、M 胆碱受体阻断药 .....	398
四、肾上腺皮质激素 .....	399
五、过敏介质释放抑制药 .....	400
<b>第三十八章 抗消化性溃疡及消化功能调节药</b> .....	<b>40</b>
第一节 抗消化性溃疡药 .....	40
一、抗酸药 .....	402

二、抑制胃酸分泌药 .....	402
三、增强胃粘膜屏障作用药物 .....	405
四、抗幽门螺杆菌药 .....	406
第二节 消化功能调节药 .....	407
一、助消化药 .....	407
二、止吐药与胃肠推动药 .....	407
三、止泻药与吸附药 .....	409
四、泻药 .....	409
五、利胆药 .....	410
<b>第三十九章 作用于子宫平滑肌的药物 .....</b>	<b>413</b>
第一节 子宫兴奋药 .....	413
第二节 子宫抑制药 .....	416
一、 $\beta_2$ 肾上腺素受体激动药 .....	416
二、其他子宫抑制剂 .....	417
<b>第七篇 作用于内分泌系统的药物</b>	
<b>第四十章 肾上腺皮质激素类药物 .....</b>	<b>419</b>
第一节 糖皮质激素 .....	421
第二节 盐皮质激素类 .....	428
第三节 促肾上腺皮质激素及皮质激素抑制剂 .....	428
一、促肾上腺皮质激素 .....	428
二、皮质激素抑制药 .....	428
<b>第四十一章 甲状腺激素及抗甲状腺药 .....</b>	<b>430</b>
第一节 甲状腺激素 .....	430
第二节 抗甲状腺药 .....	432
一、硫脲类 .....	432
二、碘和碘化物 .....	434
三、放射性碘 .....	435
四、 $\beta$ 肾上腺素受体阻断药 .....	436
<b>第四十二章 胰岛素及口服降糖药 .....</b>	<b>437</b>
第一节 胰岛素及胰岛素增敏剂 .....	437
一、胰岛素 .....	437
二、胰岛素增敏剂 .....	439
第二节 口服降糖药 .....	441
一、磺酰脲类 .....	441
二、双胍类 .....	442

三、其他类 .....	443
<b>第四十三章 性激素类与避孕药物 .....</b>	<b>445</b>
第一节 生殖过程及其调控 .....	445
第二节 雌激素类药及抗雌激素类药 .....	446
一、雌激素类药 .....	446
二、抗雌激素类药 .....	448
第三节 孕激素及抗孕激素类药物 .....	449
一、孕激素类 .....	449
二、抗孕激素类 .....	450
第四节 雄激素类及抗雄激素类药物 .....	450
一、雄激素类药 .....	450
二、抗雄激素类药 .....	452
第五节 避孕药 .....	452
一、甾体避孕药 .....	452
二、男用避孕药 .....	455
三、外用避孕药 .....	455
<b>第四十四章 影响自体活性物质的药物 .....</b>	<b>457</b>
第一节 组胺和抗组胺药 .....	457
一、组胺及组胺受体激动药 .....	457
二、抗组胺药 .....	458
第二节 5-羟色胺和抗 5-羟色胺药 .....	461
一、5-羟色胺和 5-羟色胺受体激动药 .....	462
二、5-羟色胺拮抗剂 .....	463
第三节 廿碳烯酸类药物 .....	464
一、花生四烯酸的生物合成和转化 .....	464
二、前列腺素和血栓素 .....	465
三、白三烯及其拮抗药 .....	468
第四节 血小板活化因子 .....	469
第五节 多肽类 .....	469
一、血管紧张素 .....	469
二、激肽类 .....	469
三、利尿钠肽 .....	470
四、P 物质 .....	470
五、内皮素 .....	471
六、其他神经肽类 .....	471
第六节 一氧化氮 .....	472
一、NO 的合成 .....	472
二、一氧化氮的作用和应用 .....	472

第七节 腺苷与缺血预适应.....	473
-------------------	-----

## 第八篇 基因工程药物、基因治疗及作用于免疫系统的药物

<b>第四十五章 基因工程药物和基因治疗</b> .....	475
第一节 基因工程药物 .....	475
第二节 基因治疗 .....	478
一、基因治疗概论 .....	478
二、基因转移方法 .....	479
三、基因治疗应用 .....	481
四、基因治疗的问题和前景 .....	484
<b>第四十六章 作用于免疫系统的药物</b> .....	486
第一节 免疫抑制剂 .....	486
第二节 免疫调节剂 .....	492
附录一 某些药物代谢动力学数据 .....	496
附录二 注射用头孢菌素的药代动力学参数 .....	500
附录三 口服头孢菌素药代动力学参数 .....	501
<b>中文索引</b> .....	502
<b>英文索引</b> .....	513

## 第一章 绪 论

### 一、药理学的内容与学科任务

药理学(pharmacology)是研究药物与机体相互作用及作用规律的科学,是基础医学与临床医学、医学与药学的桥梁。药理学为防治疾病合理用药提供基本理论、基本知识和科学的思维方法。

药物(drug)是指能影响机体器官功能及(或)细胞代谢活动的化学物质,其应用范围包括预防、治疗、诊断疾病及计划生育等方面。药物和毒物之间无严格界限,毒物是指在较小剂量对机体产生毒害作用,损害人体健康的化学物质,任何药物剂量过大都可产生毒性反应。

药理学研究的内容包括:①药物效应动力学(pharmacodynamics,简称药效学):研究药物对机体的作用,包括药物的药理作用、作用机制等;②药物代谢动力学(pharmacokinetics,简称药动学):研究机体对药物的作用,包括药物在体内的吸收、分布、代谢及排泄过程,特别是血药浓度随时间变化的规律;③影响药效学和药动学的因素。

药理学的学科任务包括:①阐明药物与机体相互作用的基本规律和原理,作为药物治疗学的基础,指导临床合理用药;②药效学和药动学是新药研究、开发工作中的重要组成部分;③药理学的理论和研究进展为阐明生物机体的生物化学及生物物理学现象提供重要的科学资料,是推动生命科学发展的重要学科之一。

### 二、药理学发展简史

从远古时代起,人类从生产、生活的经验中认识到某些天然物质可以治疗疾病与伤痛,在与疾病斗争中,积累了丰富医药实践经验。药物的历史可追溯到五、六千年以前,药物的发现是从尝试各种食物时遇到毒性反应后,寻找解毒物而开始的,这是药物发展的最初阶段。人类在数千年文明史发展过程中逐渐认识和应用天然药物,并且取得了辉煌的成就。我国早在公元一世纪前后就出现《神农本草经》,全书收载药物 365 种,其中不少药物仍沿用至今。唐代的《新修本草》是我国第一部政府颁发的药典,收载药物 884 种。明朝医药学家李时珍竭尽毕生精力,汇集 16 世纪以前八百余种先贤典籍,广搜博采,亲身实践,历时 27 载,三易其稿,终于公元 1596 年写成《本草纲目》这一科学巨著。《本草纲目》

是我国传统医药的经典著作,全书约 190 万字,共 52 卷,收录药物 1892 种,方剂 11000 余条,插图 1160 幅。这部巨著已译成英、日、朝、德、法、俄及拉丁七种文本。该书在药物发展史上做出了巨大贡献,至今仍然是医药领域的重要参考书。

现代药理学产生于 19 世纪初,在化学和实验生理学发展的基础上,建立实验药理学整体动物水平的研究方法,在 19 世纪 20 年代开始了器官药理学研究。J. N. Langley (英)于 1878 年根据阿托品与毛果芸香碱对猫唾液分泌的拮抗作用研究,提出了受体概念,为受体学说的建立奠定了基础。随着有机化学和实验医学的发展,药物的研究和开发进入了一个崭新的阶段。在这一时期,突出的成就是从原来具有治疗作用的植物来源的药物中分离得到有效成分,如 1803 年德国药师 Serturmer 从鸦片中提取得到吗啡,1823 年从金鸡纳树皮中分离得到奎宁,1833 年从颠茄及洋金花中提取得到阿托品。

一百多年前,有关药物的知识都包括在药理学(materia medica)学科之内。随着科学的进步,研究药物的学科有了很大的发展,现已分成几门独立的学科。药理学的范畴涉及关于药物的多方面知识,包括药物的历史、来源、理化性状、能引起的生理生化效应、作用机制、吸收、分布、代谢、排泄、药物治疗以及其他应用等。药理学的发展与研究药物的其他学科的发展密切相关,这些学科包括:生药学、植物化学、药物化学、药物分析、药剂学、药物治疗学及毒理学等。

实验医学的发展,为应用动物模型研究药物作用提供研究方法和技术。进入 20 世纪后,利用人工合成的化合物及改造天然有效成分的分子结构作为新的药物来源,以发展新的、更有效的药物成为这个时期药物研究突出的特点。人工合成化合物是获取新化学实体的重要来源。大量合成新的化合物,在实验模型上进行筛选,从而提供了发现新药的机会。20 世纪 30 年代到 50 年代是新药发展的黄金时代。现在临床上常用的几大类药物,如磺胺类药物、抗生素、合成的抗疟药、抗组胺药、镇痛药、抗高血压药、抗精神失常药、抗癌药、激素类药物以及维生素类中许多药物均是在这一时期研制开发的。

20 世纪中叶起自然科学技术蓬勃发展,电子学、波谱技术、立体化学以及量子论等新概念先后问世,人们对物质结构及核酸、蛋白质、酶等大分子化合物的结构与功能有了深入了解。生理学、生物化学、细胞生物学、分子生物学的进展,使实验医学有了重大突破。这些成就推动了药理学的发展,并为新药研究与开发提供了理论、技术和方法,药理学研究已从原来的系统、器官水平深入到细胞、亚细胞及分子水平。随着科学研究的深入,药理学发展十分迅速,现已分成许多各具特色的分支学科,如药物代谢与药物代谢动力学、临床药理学、遗传药理学、老年药理学、围生期药理学、时间药理学、行为药理学、心血管药理学、神经药理学、生化药理学、分子药理学、内分泌药理学、生殖药理学、免疫药理学、肿瘤药理学和中药药理学等。

分子生物学的迅猛发展使药理学产生了巨大进步。Waston 和 Crick 于 1953 年发现 DNA 双螺旋结构。几十年来,分子生物学特别是 DNA 重组技术的迅猛发展,使整个生物学和医学领域产生了巨大进步。药理学汲取了分子生物学的理论和研究手段,在深入研究和认识生命现象的本质以及药物分子与生物大分子之间的相互作用等许多方面得到发展。Numa 应用分子克隆技术首先对乙酰胆碱受体亚基(subunit)克隆成功,阐明了其  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$  亚基的氨基酸序列,推动了整个受体蛋白分子结构研究的进展。基因工程药物是

指应用基因工程技术生产的药品。应用 DNA 重组技术生产基因工程药物已有近二十年历史。目前国际上已取得的生物技术研究成果有 60% 以上集中在医药工业,已经上市的产品有重组链激酶、人胰岛素、人生长素、干扰素类及白介素类等。预计随着分子生物学和细胞生物学的发展以及结构生物学的兴起,药理学的研究将会取得更深层次的成就,其研究热点领域包括受体的三级结构、受体及其亚型的克隆和结构研究、受体与配体结合位点的三维构象及结合机制研究、高选择性受体及其亚型的配体研究和基因敲除 (gene knockout) 技术研究等。

### 三、药理学研究方法

药理学是一门实验性科学,药理学采用多学科的研究方法,经常应用生理学、生物化学、微生物学、免疫学、病理学等基础医学的理论和研究方法,药理学的知识和研究方法进行药物研究。随着学科的相互渗透,生物物理学、遗传学、分子生物学、数学和计算机应用等学科的研究方法也越来越多地应用于药理学研究。药理学的研究可在整体、器官、组织、细胞、亚细胞和分子水平进行。此处仅介绍常用的方法。

**整体 (*in vivo*) 与离体器官 (*in vitro*) 功能检测法** 研究药物或生物活性物质在不同剂量下对整体动物或离体器官的某一特定作用,并做出剂量反应曲线。剂量反应曲线是药理学的重要研究方法,将在第二章详细讨论。

**生物检定 (bioassay)** 是药理学研究的基本方法,该方法应用生物学活性反应检测活性物质的含量。实际上许多先进设备和技术可靠与否,主要根据其结果是否与生物检测的结果相一致。生物检定的特点是灵敏度高,不需要昂贵的仪器设备。英国著名科学家 Vane 创立了不同器官级联式表面灌流方法 (cascade superfusion),在前列环素的发现中发挥重要作用,他把生物检定称为“前列环素发现的基石”。

**形态学方法** 形态学方法包括各种光镜、电镜技术、组织化学和放射自显影 (autoradiography) 等。

**电生理学方法** 神经或肌肉细胞膜电位的改变可以用电子仪器精确地记录,常用的电生理学方法包括心电图、脑电、诱发电位 (evoked potential)、微电极记录、电压钳 (voltage clamp) 及膜片钳 (patch clamp) 技术等。

**行为方法** 对于作用于神经系统的药物,常根据其对动物行为及反射的影响 (例如镇静、催眠、麻醉、镇痛、肌肉松弛、抗惊厥、条件反射等) 来研究药物的作用,这些方法称之为行为方法。

**生物化学方法** 生物检定的方法只能检测生物学活性,不能检测活性物质本身、前体及其代谢产物的含量,生物化学则不受此限制。该类方法涉及许多专门技术,例如:荧光分光光度法、气相层析与质谱联用、高效液相、放射免疫分析法及放射配体结合法等。

**分子生物学方法** 药物对生物体从细胞到行为的作用,离不开药物与生物体各种分子的相互作用。分子生物学的理论和研究手段推动了药理学的进展。常用的分子生物学研究方法有:DNA 克隆技术、DNA 聚合酶链式反应、蛋白质表达及转基因技术等。

此外,还有细胞及亚细胞结构及功能检测法、蛋白质与细胞因子功能检测法、免疫学方法及化学分析方法等。

根据研究对象的不同,又可将研究方法分为基础药理学方法与临床药理学方法。基础药理学方法以动物为实验对象,研究药物与动物相互作用的规律,这些方法包括:①实验药理学,以健康动物(包括清醒动物和麻醉动物)和正常器官、组织、细胞、亚细胞和受体分子为实验对象。②实验治疗学,以病理模型动物或组织器官为实验对象,观察药物对病理模型的影响。③药代动力学研究,研究药物在动物体内的转运(吸收、分布、排泄)、转化(代谢)和血药浓度随时间变化的规律。临床药理学方法以人为实验对象,实验对象为健康志愿者或病人,研究药物与人体相互作用的规律,阐明药物的临床疗效、不良反应、体内过程及新药的临床评价等。

#### 四、药理学在新药研究与开发中的地位

药品是指加工成为剂型,并规定有适应证、用法、用量及剂型的药物。由于药品的应用对象是人,用药的后果关系到用药者的健康甚至生命安全,因而,药品是特殊的商品。各国均制订相应的法律法规对药品的研制、审批、生产、销售等环节进行规范化管理。

新药(new drug)系指我国未生产过的药品。已生产的药品改变剂型、改变给药途径、增加新的适应证或制成新的复方制剂,亦按新药管理。新药的研究与开发是科技含量高、投资多、周期长、风险大、效益高的系统工程,是不断地发现和提供安全、高效和适应疾病谱的新药源泉,对发展国民经济和保护人民健康具有十分重要的意义。现代科学技术的进步推动医药工业的发展,提高了新药研制水平和新药开发速度。

新药研究的内容,包括工艺路线、质量标准、临床前药理及临床研究。一种药物从发现到获准生产并供临床应用,一般要经过创新和开发两个阶段。在创新阶段,要确定大量合成的有机化合物或分离提纯天然产物有效成分,在有效的病理模型上进行随机筛选,从而发现具有进一步开发价值的化合物。该化合物称之为先导化合物(lead compound)。发现具有生物学活性的先导化合物是新药研究的基础。在开发阶段,以先导化合物为基础研究构效关系,并按国家关于新药审批办法的有关规定进行工艺学研究、制剂研究、质量控制、药效学评价、安全性评价、临床药理研究等。这些研究内容按其在新药研究中的基本功能大致可分为:①提供物质供药理研究,涉及的学科包括天然药物化学、微生物药物化学、合成药物化学等;②评价药物对疾病的治疗价值,主要涉及药理学和临床药理学两方面的工作;③解决药物在临床上应用及生产中的问题,有药剂学、制药工程、药物分析等。

药理学与临床药理学是研究药物的不同阶段。药理学的研究首先要进行动物实验,然后根据其适应证而进行临床药理学研究。药理学研究亦称临床前药理学研究,其研究内容包括主要药效学研究和一般药理学研究。此外,临床前药理学研究还包括毒理学、药代动力学等内容。各国药品行政管理部门都有明文规定,新药在进行临床研究(即临床药理研究)之前必须向药品行政管理部门提出申请,经批准后在指定的医院进行。这是因为:①药物的作用存在着明显的种属差异,以动物为实验对象的研究结果与药物对人体的作用往往有很大差别;②影响情感、行为等方面的药物对实验动物的效应与对人的效应存在明显区别;③药物对人体的作用相当复杂,许多因素诸如疾病、生理状态、性别、年龄、药物相互作用、心理、行为、社会和环境等均会影响药物的作用;④药物的人体实验存在着实



验技术、法律法规以及伦理道德等方面的限制。临床药理学(clinical pharmacology)以药理学和临床医学为基础,主要以人体为研究对象,其内容涉及临床用药科学研究的各个领域,包括临床药效学、临床药动学、新药临床试验、临床疗效评价、不良反应监测以及药物相互作用等。

## 五、药理学的学习方法

通过学习药理学,掌握药理作用的基本规律和基本原理,指导临床合理用药,充分发挥药物的治疗作用,避免药物的不良反应。药理学是一门综合性功能学科,其基本理论与生理学、生物化学、微生物学、病理学等医学基础学科有极其密切的联系,因此,学习药理学要注意与其他基础医学学科的联系。药物产生药理作用是通过兴奋或抑制机体原有的生理功能和生物代谢过程实现的,药物产生的任何作用均与机体的原有功能有关。学习每一类药物都应当密切联系相关的基础医学知识,从而加深对药理作用与作用机制等内容的理解。学习过程中,既要注重掌握药理学的基本理论、基本知识,又应当掌握具体药物的药理学内容,包括药物的作用与机制、临床应用、不良反应、与其他药物的相互作用以及药动学特点等。教材中涉及的药物很多,通常在一个章节要介绍数种甚至数十种药物。学习中应当注意掌握具代表性的“重点药”,在全面掌握“重点药”的基础上,了解或熟悉“非重点药”与“重点药”的异同及其主要特点。

疾病谱在不断地变化,新药不断涌现,临床上可供选择的药物的范围以及机体或病原体与药物之间相互作用的规律始终处于动态变化之中。人类对疾病的认识是一个逐渐深入的过程。同样,人类对药物的认识也是如此。从这个意义上讲,通过学习药理学这门课程,掌握药理学的基本理论、基本技能和基本思维方法,为临床合理用药奠定基础。

(王怀良)

## 第二章 药物效应动力学

药物效应动力学是研究药物对机体的作用及其规律与作用机制的学科,是药理学的重要分支,其内容涉及药物如何与机体细胞靶点结合或如何改变细胞内外环境,引起机体的生理功能、生化反应或病理学改变,以及药物影响机体生命活动的分子机制。药物效应动力学是指导临床合理用药,发挥药物的最佳疗效,避免或减少不良反应发生的重要理论基础。有些药物也可作为研究工具或探针,在生命科学的研究中发挥重要作用。

### 第一节 药理作用与效应

药物引起机体生理、生化功能或形态发生的变化称为药物的效应(effect),而引起效应的初始反应称为作用(action),例如药物与机体细胞上的某些靶位结合时引起的反应,对绝大多数药物而言,药理效应是药物与机体大分子相互作用的结果。药物的作用是动因,效应是结果。但由于二者意义接近,通常效应与作用两词互相通用。

药理效应是通过改变机体固有的生理、生化功能而产生的。其基本类型是原有功能的增强或减弱,增强者称为兴奋(excitation),减弱者称为抑制(inhibition)。例如,肾上腺素升高血压、呋塞米增加尿量均属兴奋,阿司匹林退热以及苯巴比妥催眠则属抑制。药理效应也可以表现为相反或双向作用。例如,阿托品阻断了迷走神经对心脏的抑制,表现为心率加快、血压轻度升高的兴奋作用;过量琥珀胆碱使骨骼肌持久除极化,引起过度兴奋而转入抑制。同一药理效应在机体不同器官或系统可有不同表现,甚至对同一种类组织亦可产生不同效应,例如肾上腺素的受体在机体广泛分布,其在瞳孔可产生散大效应,在骨骼肌血管平滑肌产生舒张效应,而在内脏血管平滑肌则产生收缩效应。

药理效应可以是药物直接对它所接触的器官、细胞产生的作用,也可以是通过机体反射机制或生理性调节间接产生的。例如,去甲肾上腺素可以直接作用于血管上的 $\alpha$ 肾上腺素受体,使血管收缩、血压升高,同时通过机体的血压反射机制使心率减慢。又如长期大量应用糖皮质激素,抑制了下丘脑-垂体-肾上腺生理性调节机制,引起肾上腺功能低下,甚至出现萎缩。

药理效应的专一性称为选择性(selectivity)。这种选择性决定药物引起机体产生效应的范围。选择性强的药物作用范围窄,只影响机体的一种或少数几种功能;选择性差的药物作用广泛,可影响机体多种功能。多数情况下,药理效应的选择性与药物作用的特异性(specificity)之间有密切关系,例如,青霉素抑制革兰阳性菌细胞壁合成作用的特异性很强,其杀灭敏感菌的效应也有很强的选择性。但也有些药物作用的特异性与其效应的选择性并不平行,例如阿托品阻断M胆碱受体的作用具有很强的特异性,但由于M胆碱

受体的广泛分布,该药对腺体、内脏、血管、心脏、神经系统等可产生多种药理效应。药理效应选择性强的药物临床应用时针对性强,无关的效应相对较少。但增加剂量时,往往会因生理性反射、生化反应失去平衡等机制使药理效应变得广泛。

药理效应的基本类型和选择性是药理学中药物分类的主要依据,又是临床用药时指导选药和拟订治疗剂量的依据。

药理效应的选择性与药物在体内的分布、机体组织细胞的结构及生化机能等方面的差异有关。首先,药物在作用部位必须达到一定浓度才能产生效应,如碘与甲状腺组织有很强的亲和力,在该组织中可达很高的浓度,故可应用放射性碘治疗甲状腺功能亢进;又如链霉素 90%以原形通过肾脏排泄,因而对泌尿系统感染有良好的治疗效果;另一方面,药物的选择性作用并非完全取决于药物在体内的分布,例如吗啡及其代谢产物大部分经肾脏排泄,但其主要作用部位在中枢,在肾脏却不产生效应;其次,机体组织细胞的结构影响药理效应。细菌有细胞壁而哺乳动物则没有细胞壁,青霉素可抑制细胞壁合成,故对细菌有选择性作用而对哺乳动物细胞则无明显影响。不同种属之间或同一种属的不同组织之间,在生化机能方面存在明显差异,药理效应的选择性可与这些差异有关。例如,喹诺酮类抗菌药在治疗剂量可抑制细菌体内的 DNA 回旋酶,而对哺乳动物细胞内的拓扑异构酶无明显影响,可用于治疗多种敏感菌株引起的感染。

## 第二节 治疗作用与不良反应

治疗作用(therapeutic effect)指药物所引起的符合用药目的的作用,是有利于防病、治病的作用。根据治疗作用的效果,可将其分为对因治疗(etiological treatment)和对症治疗(symptomatic treatment)。前者是指消除原发致病因子的治疗,例如抗生素杀灭体内致病微生物,解毒药促进体内毒物消除等;后者系指改善症状的治疗,例如高热时,应用解热镇痛药阿司匹林,解除发热给病人带来的痛苦。有时对症治疗对维持重要的生命指标,赢得对因治疗的时机非常重要,例如对休克、心力衰竭、脑水肿、惊厥等临床急症进行分秒必争地抢救多属对症治疗。临床用药时,应根据病人的具体情况按着“急则治其标(对症),缓则治其本(对因),标本兼治的原则”,妥善处理对症治疗和对因治疗的关系。此外,补充体内营养或代谢物质不足,称为补充疗法(supplement therapy),又称替代疗法。替代疗法不能去除。原发病灶,与对因治疗还有一定区别。

药物的不良反应(adverse drug reaction,ADR)是指那些不符合药物治疗目的,并给病人带来病痛或危害的反应。治疗作用与不良反应是药物本身所固有的两重性作用。临床治疗疾病,必须充分考虑用药安全性和有效性,根据治疗需要权衡利弊,决定取舍。

药物的不良反应主要有以下几类:

副作用(side reaction) 是指药物在治疗剂量时引起的,与治疗目的无关的作用,给病人带来轻微的不舒适或痛苦,多半是可以恢复的功能性变化。副作用是药物本身所固有的作用。产生副作用的原因是药物选择性作用差,作用所涉及的范围广泛。当其某一效应被用作治疗目的时,其他效应就成了副作用。副作用一般是可预料并可以避免或减轻的,例如麻黄碱在解除支气管哮喘时,也兴奋中枢神经系统,引起失眠,同时给予镇静药

可对抗其中枢兴奋作用。

**毒性反应(toxic reaction)** 一般是用量过大或用药时间过长,药物在体内蓄积过多引起的严重不良反应。有时用药剂量不大,但机体对药物过于敏感也能出现毒性反应。绝大多数药物都有一定的毒性,例如治疗慢性心功能不全的药物地高辛过量可引起心律失常,水杨酸盐可引起恶心、呕吐、耳鸣等。短期内过量用药引起的毒性称急性毒性(acute toxicity),多损害循环、呼吸及神经系统功能。长期用药时由于药物在体内蓄积而逐渐发生的毒性称为慢性毒性(chronic toxicity),常损害肝、肾、造血器官及内分泌等器官的功能。药物的致癌(carcinogenesis)、致畸胎(teratogenesis)、致突变(mutagenesis)作用属于慢性毒性中的特殊毒性。

**后遗效应(after effect)** 是指停药后血浆药物浓度下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,次晨仍有困倦现象;长期应用肾上腺皮质激素后肾上腺皮质功能低下,数月内难以恢复等。

**变态反应(allergic reaction)** 是药物引起的免疫反应,包括免疫学中的各种免疫反应,反应性质与药物原有效应无关。药物本身、药物的代谢产物、制剂中的杂质或辅剂均可成为致敏原。大分子多肽或蛋白质类药物可直接具有抗原性,小分子药物可作为半抗原通过与体内蛋白结合形成抗原。抗体的产生一般需7~10天的敏化过程。再次与抗原接触即导致发病。

机体的生理病理状况、性别、年龄、遗传因素、用药剂量、用药时间、药物相互作用、环境因素以及机体的自身内环境的稳定情况均可影响不良反应的发生。例如,头孢菌素类能增强氨基糖苷类的肾毒性;服用或局部外用某些药物后再经日光照射可产生光过敏效应;广谱抗生素抑制肠道正常菌群间的平衡容易诱发菌群失调;激素类、雌激素或同化激素往往破坏机体内分泌系统的平衡,引发不良反应或药源性疾病。

### 第三节 量效关系

药理效应的强弱与其剂量大小或浓度高低呈一定关系即量效关系(dose effect relationship)。以药理效应的强度为纵坐标,药物剂量或浓度为横坐标作图表示量效关系的曲线即为量效曲线(dose effect curve)。

药理效应按性质可分为量反应和质反应两种情况。效应的强弱呈连续性量的变化者,叫做量反应,如血压的升降,平滑肌张力的增减等。量反应可通过逐渐增加或减少药量测得。实际工作中常用多次实验测得的数据,取其平均值绘图。量反应的量效曲线常见的绘制方法包括:①以剂量(在整体动物)或浓度(在离体器官)为横坐标,以效应强度为纵坐标作图可获得直方双曲线;②横坐标的剂量或浓度改为以对数剂量或对数浓度表示,以效应强度为纵坐标作图则曲线呈对称的S型(图2-1);③量效关系经直线化处理,进行直线相关分析,进而对受体动力学参数进行准确定量研究(见第六节)。

如果药理效应不是随药物剂量或浓度的增减呈连续性量的变化,而表现为反应性质的变化,则称为质反应。质反应以阳性或阴性、全或无的方式表现,如存活或死亡,清醒或睡眠等。在实际工作中,常将动物按用药剂量分组实验,以阳性百分率为纵坐标,以剂量

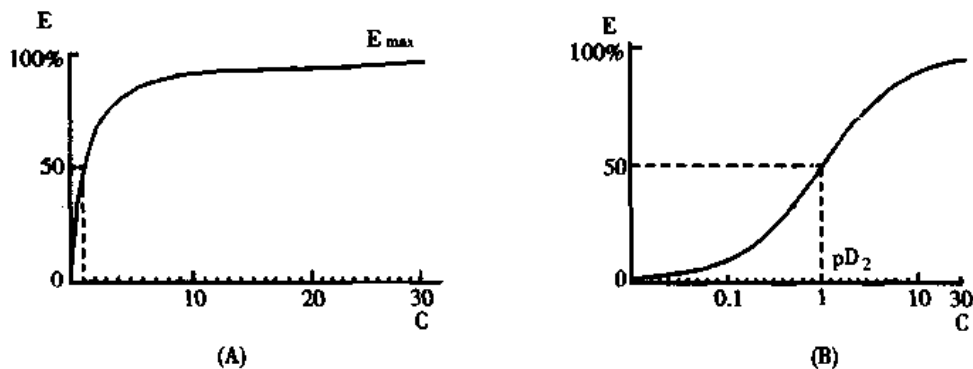


图 2-1 药物效应量效关系图  
A. 药量用真数剂量表示; B. 药量用对数剂量表示; E. 效应强度; C. 药物浓度

或浓度为横坐标作图,也可得到与量反应中的直方双曲线相似的曲线。如果按照药物浓度或剂量的区段出现阳性反应频率作图可得到呈常态分布的倒钟形曲线。如果按照随剂量增加的累计阳性反应百分率作图,则可得到典型 S 形量效曲线(图 2-2)。在量反应实验中,如确定某一反应强度为标准,大于此点为阳性,小于此点为阴性,也可将实验数据绘出类似质反应的量效曲线。

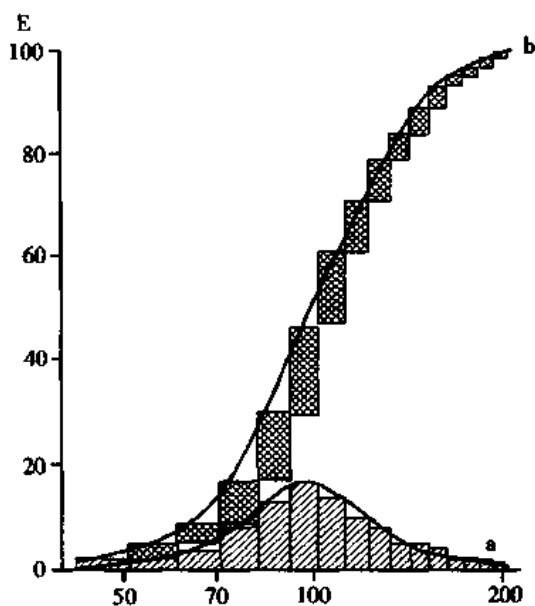


图 2-2 质反应量效关系图  
曲线 a 为区段反应率; 曲线 b 为累积反应率  
E: 阳性反应率; C: 浓度或剂量

根据量效曲线给得如下概念:

**斜率 (slope)** 量效曲线在效应量的 16%~84% 区段大致呈直线,该段直线与横坐标夹角的正切值称量效曲线的斜率。斜率大的药物说明药量的微小变化即可引起效应的明显改变。在质反应量效曲线,斜率还反映阳性反应的离散性,即个体差异,斜率陡的药物反应个体差异较小。

**最小有效量 (minimal effective dose) 或最小有效浓度 (minimal effective concentration)** 系指能引起效应的最小药量或最小药物浓度,亦称阈剂量或阈浓度 (threshold dose or concentration)。

**半数有效量 (ED<sub>50</sub>)** 在量反应中指能引起 50% 最大反应强度的药量,在质反应中指引起 50% 实验对象出现阳性反应时的药量。以此类推,如效应为惊厥或死亡,则称为半数

惊厥量 (50% convulsion) 或半数致死量 (50% lethal dose)。药物的安全性与其 LD<sub>50</sub> 的大小成正比,与 ED<sub>50</sub> 成反比,一般常以药物的 LD<sub>50</sub> 与 ED<sub>50</sub> 的比值称为治疗指数 (therapeutic index, TI),用以表示药物的安全性。但如果某药的量效曲线与其剂量毒性曲线不平行,则 TI 值不能完全表示药物安全性的差异,故有人用 LD<sub>5</sub> 与 ED<sub>95</sub> 值或 LD<sub>1</sub> 与 ED<sub>99</sub> 之间的距离表示药物的安全性。

最大效应(maximal effect,  $E_{\max}$ ) 随着剂量或浓度的增加,效应也随之增加,当效应增加到最大程度后虽再增加剂量或浓度,效应不再继续增强,这一药理效应的极限称为最大效应或效能(efficacy)。

个体差异(individual variability) 药理效应的个体差异普遍存在,当药量相同时,不同动物的反应强度有差异;反之,反应强度相同时,不同个体也不一定都接受了相等的药量。量效曲线上的某个点是在该条件时一组实验动物产生效应的平均值。

效价强度(potency) 用于作用性质相同的药物之间等效剂量的比较,达到等效时所用药量较小者效价强度大,所用药量大者效价强度小。

效能和效价强度反映药物的不同性质,二者具有不同的临床意义,在临床用药时可作选择药物和确定剂量的依据。例如氢氯噻嗪排钠利尿作用的相对效价强度明显大于呋塞米,但后者的最大效能却远远大于前者;重症水肿患者宜选用高效能的呋塞米以获得较好的利尿效果。

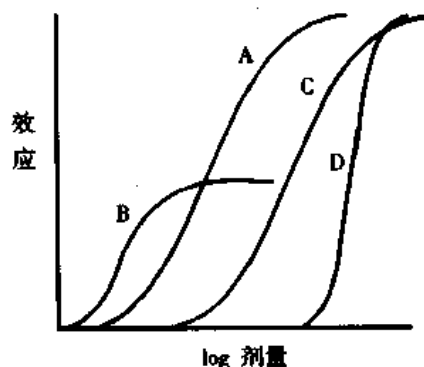


图 2-3 A、B、C、D 四种药物的效能与效价比较  
效价强度比较:  $B > A > C > D$  效能比较:  $A = C = D > B$

## 第四节 构效关系

化学结构相似的药物可通过同一机制发挥作用,引起相似或相反的效应。药物结构的改变,包括其基本骨架、侧链长短、立体异构(手性药物)、几何异构(顺式或反式)的改变均可影响药物的理化性质,进而影响药物的体内过程,影响药效乃至毒性。药物的结构与药理活性或毒性之间的关系称为构效关系(structure activity relationship)。了解药物的构效关系不仅有利于深入认识药物的作用,指导临床合理用药,而且在定向设计药物结构,研制开发新药方面都有重要意义。

20 世纪 30 年代磺胺药物发现以后,进入了药物迅猛发展的时期,科学家们合成并试验了大量结构类似的化合物,认识到分子结构与药理活性之间的关系有一定的规律性,开始定性地认识药物的构效关系。

自 20 世纪 60 年代起出现了定量的构效关系(QSAR)研究,即运用数学方法计算一系列类似化合物的生物学活性与化学结构之间的关系,并通过一系列化合物的生物效应与理化参数间的回归分析推算未知化合物的生物效应,找出最佳化合物应具备的化学结构,从而设计新药的分子结构。

近年来,人们注意到分子空间构象的三维定量构效关系(3D-QSAR)。运用分子形状分析、距离几何、比较分子力场分析等方法,分析药物分子三维结构与受体作用的相互关系,深入地揭示了药物与受体相互作用的机制。构效关系研究已在计算机辅助药物设计中发挥作用。应用受体的结构信息,指导药物设计趋于合理。药物的计算机辅助设计已成为新药研究中的热点之一。随着计算机技术和相关学科的迅速发展,3D-QSAR 的研究

方法将不断完善并发挥更大作用。

## 第五节 药物作用机制

大多数药物的作用来自于药物与机体生物大分子之间的相互作用,这种相互作用引起了机体生理、生化功能的改变。药物作用机制是研究药物如何与机体细胞结合而发挥作用的,其结合部位就是药物作用的靶点。机体的每一个细胞都有其复杂的生命活动过程,而药物的作用靶点又几乎涉及生命代谢活动过程所有环节,因此药物的作用机制十分复杂。已知的药物作用靶点涉及受体、酶、离子通道、核酸、载体、免疫系统、基因等。此外,有些药物通过理化作用或补充机体所缺乏的物质而发挥作用。现分别予以简要介绍(有关受体的内容详见第六节)。

### 一、酶

酶是由机体细胞产生的具有催化作用的蛋白质。具有立体结构特异性、高度敏感性和高度活性,能促进各种细胞成分的代谢。酶的生成由遗传因素所决定,其代谢转换受各种生理、病理、药物及环境因素调节。有些药物以酶为作用靶点,对酶产生激活、诱导、抑制或复活作用。例如奥美拉唑通过抑制胃粘膜的  $H^+ - K^+ \cdot ATP$  酶,发挥抑制胃酸分泌的作用;苯巴比妥诱导肝药酶;卡托普利抑制血管紧张素 I 转换酶;氟霉素抑制肝药酶;解磷定能使被有机磷酸酯类所抑制的胆碱酯酶复活等。有些药物本身就是酶,例如胃蛋白酶、胰蛋白酶。还有些药物本身是酶的底物经转化后发挥作用,例如左旋多巴通过血脑屏障后,被纹状体中多巴脱羧酶代谢为多巴胺,发挥补充中枢递质的作用。

### 二、离子通道

离子通道系由肽链经多次往返跨膜形成的亚基所组成,这些通道均已被克隆。主要的通道有  $Ca^{2+}$ 、 $K^+$ 、 $Na^+$  及  $Cl^-$  通道,它们调节细胞膜内外无机离子的分布。通道的开放或关闭影响细胞内外无机离子的转运,能迅速改变细胞功能。有些受体和 G 蛋白可调控离子通道,例如激活 N 胆碱受体可引起  $Na^+$  通道开放,激活 GABA 受体可引起  $Cl^-$  通道开放,激活  $\alpha$  肾上腺素受体可引起  $Ca^{2+}$  通道开放等。近年来,应用膜片钳(patch clamp)技术对 G 蛋白与离子通道之间的作用机制进行深入研究,发现 G 蛋白能够激活钾通道和钙通道。有些离子通道就是药物直接作用的靶点,药物改变离子通道的构象使通道开放或关闭。例如阿米洛利阻断肾小管钠通道,硝苯地平阻断钙通道,吡那地尔激活血管平滑肌钾通道等。

### 三、核 酸

许多药物直接影响核酸代谢而发挥药理效应,例如抗癌药氟尿嘧啶通过阻断 DNA 的合成而抑制肿瘤细胞生长;磺胺类抗菌药通过抑制细菌体内叶酸的代谢而干扰核酸的合成;喹诺酮类抑制 DNA 回旋酶发挥杀菌作用;甾体激素与甲状腺激素均通过受体影响核酸的代谢等。

近年来,反义药物发展很快,已成为研究热点之一。所谓反义药物(antisense drug)是人工合成的与体内某种 RNA 或 DNA 有互补序列的寡核苷酸。通过二者杂交影响正常 DNA 或 RNA 的转录或翻译而发挥作用,反义药物具有特异性强的优势。目前这方面成果还不多,并存在许多问题,预计不久的将来会有突破性进展。

#### 四、载 体

内源性递质或代谢产物在体内的转运过程因受其分子量、电荷及跨膜浓度梯度的影响,需要载体转运。有些药物可通过对某种载体的抑制作用而产生效应,例如丙磺舒竞争性抑制肾小管对弱酸性代谢物的主动转运载体,抑制原尿中尿酸再吸收,用于痛风的防治。再如,利尿药呋塞米及氯噻嗪抑制肾小管对钠、钾及氯离子再吸收而发挥利尿作用,可卡因及三环抗抑郁药抑制交感神经末梢对去甲肾上腺素再摄取引起的拟交感作用都是通过作用于载体产生效应的。

#### 五、免疫系统

正常免疫反应是机体消除入侵微生物和自身变异细胞的重要机制。某些药物本身就是免疫系统中的抗体(如丙种球蛋白)或抗原(疫苗)。免疫抑制药如环孢素,可用于抑制器官移植后的排异反应、自身免疫性疾病及 Rh 阳性新生儿溶血病等。免疫增强药多作为辅助治疗药物用于免疫缺陷性疾病如艾滋病、慢性感染及癌症等。

#### 六、基因治疗与基因工程药

基因治疗与基因工程药物治疗不同,前者是把经过遗传修饰的基因导入体内,通过基因的表达发挥效应;后者则是将修饰基因的细胞产物作为药物应用于病人发挥治疗作用。

20 世纪中叶以来,分子生物学特别是 DNA 重组技术的迅猛发展,使整个生物学和医学领域产生了巨大进步,并出现了基因治疗(gene therapy)这一全新的医学治疗方法。迄今世界上已有百余种基因治疗项目获准临床试验。基因治疗是指通过基因转移方式将正常基因或其他有功能的基因导入体内,并使之表达以获得疗效。例如囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)是常染色体隐性遗传病,其基因定位在 7q22.3~q23.1。患者受损细胞的氯离子运转异常,以肺部受累为多见。临床试验方案一般采用腺病毒和阳离子脂质体为载体,将编码 CF 跨膜导电调节因子(CFTR)基因导入患者呼吸道上皮细胞,治疗后基因转移部位的氯离子转运缺陷可获得纠正。

基因工程药物是指应用基因工程技术生产的药品,这类药物是将目的基因与载体分子组成重组 DNA 分子后转移到新的宿主细胞系统,并使目的基因在新的宿主细胞系统内进行表达,然后对基因表达产物进行分离、纯化和鉴定,大规模生产目的基因表达的产物。已应用的产品有人胰岛素、人生长素、干扰素类、组织纤溶酶原激活剂、重组链激酶、白介素类、促红细胞生成素、乙肝疫苗、嗜血性流感嵌合疫苗等。

#### 七、其 他

激素、神经递质以及某些活性物质均通过受体靶点发挥效应。这些受体又可能成为



药物作用的靶点。有些药物通过简单的物理化学作用,如酸碱反应、渗透压改变、氧化还原(自由基清除)等改变机体内环境。还有些药物补充机体所缺乏的物质,如维生素、多种元素等。

## 第六节 受体

受体的概念是 Ehrlich 和 Langley 于 19 世纪末和 20 世纪初在实验研究的基础上提出的。当时, Ehrlich 发现一系列合成有机化合物的抗寄生虫作用和引起的毒性反应有高度特异性。Langley 发现南美箭毒抑制烟碱引起的骨骼肌收缩,但不能抑制电刺激引起的骨骼肌收缩反应。Langley 设想机体内存在与化合物结合的特殊物质,即受体(receptor)。药物通过受体发挥作用的设想立即受到学术界重视,直到 20 世纪 70 年代初,受体的存在才得到证实并被分离纯化。到了 90 年代已有数以百计的受体蛋白被克隆,并明确了分子结构与功能。

### 一、受体的概念

受体是对生物活性物质具有识别能力并可与之选择性结合的生物大分子。生物活性物质包括内源性和外源性两种。内源性活性物质包括神经递质、激素、活性肽、抗原、抗体、代谢物等,外源性活性物质包括药物及毒物。受体是细胞在长期进化过程中形成的蛋白质。多数受体存在于细胞膜上,并镶嵌在双层脂质膜结构中,少数受体存在于细胞内。受体接受生物活性物质的刺激后,通过一系列信息传递机制激活细胞的特异性效应,使机体的生命活动正常进行。与受体特异性结合的生物活性物质称为配体(ligand),受体均有相应的内源性配体。配体与受体大分子中的一小部分结合,该部位叫做结合位点或受点(binding site)。受体具有如下特性:①灵敏性(sensitivity),受体只需与很低浓度的配体结合就能产生显著的效应;②特异性(specificity),引起某一类型受体兴奋反应的配体的化学结构非常相似,不同光学异构体的反应可以完全不同。同一类型的激动药与同一类型的受体结合时产生的效应类似;③饱和性(saturability),受体数目是一定的,因此配体与受体结合的剂量反应曲线具有可饱和性,作用于同一受体的配体之间存在竞争现象;④可逆性(reversibility),配体与受体的结合是可逆的,配体与受体复合物可以解离,解离后可得到原来的配体而非代谢产物;⑤多样性(multiple-variation),同一受体可广泛分布到不同的细胞而产生不同效应,受体多样性是受体亚型分类的基础,受体受生理、病理及药理因素调节,经常处于动态变化之中。

### 二、药物与受体相互作用的学说

(一)占领学说(occupation theory) Clark 于 1926 年, Gaddum 于 1937 年分别提出占领学说,该学说认为:受体只有与药物结合才能被激活并产生效应,而效应的强度与被占领的受体数量成正比,全部受体被占领时出现最大效应。

1954年 Ariens 修正了占领学说,他把决定药物与受体结合时产生效应的能力称为内在活性(intrinsic activity,亦可用  $\alpha$  表示)。药物与受体结合不仅需要亲和力,而且还需要有内在活性才能激动受体而产生效应。只有亲和力而没有内在活性的药物,虽可与受体结合,但不能激动受体故不产生效应。

1956年 Stephenson 认为,药物只占领小部分受体即可产生最大效应,未经占领的受体称为储备受体(spare receptor)。因此,当不可逆性结合或其他原因而丧失一部分受体时,并不会立即影响最大效应。进一步研究发现,内在活性不同的同类药物产生同等强度效应时,所占领受体的数目并不相等。激动药占领的受体必须达到一定阈值后才开始出现效应。当达到阈值后被占领的受体数目增多时,激动效应随之增强。阈值以下被占领的受体称为沉默受体(silent receptor)。

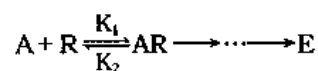
(二)速率学说(rate theory) Paton 于1961年提出速率学说,该学说认为药物作用最重要的因素是药物分子与受体结合与分离的速率,即药物分子与受体碰撞的频率。药物作用的效应与其占有受体的速率成正比,效应的产生是一个药物分子和受体相碰撞时产生一定量的刺激,并传递到效应器的结果,而与其占有受体的数量无关。

(三)二态模型学说(two model theory) 此学说认为受体的构象分活化状态( $R^*$ )和失活状态( $R$ )。 $R^*$ 与 $R$ 处于动态平衡,可相互转变。在无药物作用时,受体系统无自发激活。加入药物时则药物均可与 $R^*$ 和 $R$ 两态受体结合,其选择性决定于亲和力。激动药与 $R^*$ 状态的受体亲和力大,结合后可产生效应;而拮抗药与 $R$ 状态的受体亲和力大,结合后不产生效应。当激动药与拮抗药同时存在时,两者竞争受体,其效应取决于 $R^*$ -激动药复合物与 $R$ -拮抗药复合物的比例。如后者较多时,则激动药的作用被减弱或阻断。部分激动药对 $R^*$ 与 $R$ 均有不同程度的亲和力,因此它既可引起较弱的效应,也可阻断激动药的部分效应。

### 三、受体与药物反应动力学

(一)受体药物反应动力学基本公式 药物与受体的相互作用首先是药物与受体结合,结合后产生的复合物仍可解离。配体(包括药物)与受体结合的化学力主要有共价键、离子键、偶极键、氢键以及范德华引力等,其中离子键较常见。药物与受体之间可有多个结合部位,各结合部位可能存在不同的化学键。

药物作用的第一步是与受体结合,按质量作用定律:



(A:药物,R:受体,AR:药物受体复合物,E:效应),

$$K_D = \frac{k_2}{k_1} = \frac{[A][R]}{[AR]} \quad (K_D \text{ 是解离常数})$$

因为  $R_T = [R] + [AR]$ , ( $R_T$ :受体总量)

代入上式:

$$\frac{[AR]}{[R_T]} = \frac{[A]}{K_D + [A]}$$

根据占领学说的观点,受体只有与药物结合才能被激活并产生效应,而效应的强度与被占领的受体数量成正比,全部受体被占领时出现最大效应。由上式可得:

$$\frac{E}{E_{\max}} = \frac{[AR]}{[R_T]} = \frac{[A]}{K_D + [A]}$$

该公式是受体与药物反应动力学的基本公式,称为 Langmuir 公式。

若设  $\frac{[AR]}{[R]} = r$  ( $r$  为药物受体结合百分率), 则可得:

$$[A] = \frac{r}{1-r} K_D$$

由上式,当  $r = 50\%$  时,  $K_D = A$ 。其意义是引起最大效应的一半时(即 50% 受体被占领)所需的药物剂量(图 2-4)。  $K_D$  与 A 和 R 之间的亲和力成反比,  $K_D$  越小药物与受体的亲和力越大。药物-受体复合物解离常数  $K_D$  的负对数 ( $-\log K_D$ ) 为  $pD_2$ , 其值与 A 和 R 之间的亲和力成正比。

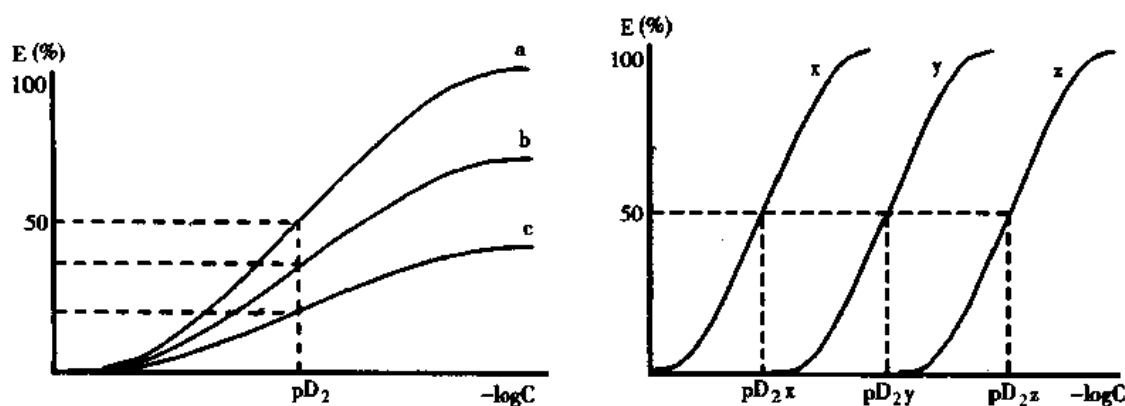


图 2-4 A、B、C 三种激动药与受体的亲和力及内在活性比较

A 图 亲和力比较:  $A = B = C$ ; 内在活性:  $A > B > C$

B 图 亲和力比较:  $X < Y < Z$ ; 内在活性:  $X = Y = Z$

(二)量-效公式的直线化 Langmuir 方程是双曲线类型,不便进行回归分析,可用以下方法直线化(图 2-5)。

### 1. Scott 比值法

$$\text{由 } \frac{E}{E_{\max}} = \frac{[AR]}{[R_T]} = \frac{[A]}{K_D + [A]}$$

$$\text{得 } E = \frac{[A]}{K_D + [A]} E_{\max}, \text{可化为}$$

$$\frac{A}{E} = \frac{K_D + [A]}{E_{\max}} = \frac{1}{E_{\max}} [A] + \frac{K_D}{E_{\max}}$$

此即常用的 Scott 直线公式,式中斜率( $b$ ) =  $1/E_{\max}$ , 截距( $a$ ) =  $K_D/E_{\max}$ , 因此,  $E_{\max} = 1/b$ ,  $K_D = a/b$ , 可根据该公式求得药物的内在活性( $E_{\max}$ )和亲和力( $K_D$ )。

### 2. Lineweaver-Burk 双倒数法

$$E = \frac{[A]}{K_D + [A]} E_{\max}, \text{可化为:}$$

$$\frac{1}{E} = \frac{K_D + [A]}{[A] E_{\max}} = \frac{K_D}{E_{\max}} \cdot \frac{1}{[A]} + \frac{1}{E_{\max}}$$

此即为 L-B 直线公式, 式中  $b = K_D/E_{\max}$ ,  $a = 1/E_{\max}$ , 因此,  $E_{\max} = 1/a$ ,  $K_D = a/b$ , 即可得到药物的  $E_{\max}$  和  $K_D$ , 测得其内在活性和亲和力。

在进行量-效关系分析时, 由于实验存在误差, 用 L-B 法常将低浓度或低效应的误差过度放大而失真。

### 3. Scatchard 比值法

$$E = \frac{[A]}{K_D + [A]} E_{\max}, \text{可化为:}$$

$$E \cdot K_D + E \cdot [A] = [A] \cdot E_{\max}$$

$$\text{即 } \frac{E}{[A]} K_D + E = E_{\max}$$

$$\frac{E}{[A]} = (E_{\max} - E) \cdot \frac{1}{K_D}$$

$$\frac{E}{[A]} = \left(-\frac{1}{K_D}\right) \cdot E + \frac{E_{\max}}{K_D}$$

此即 Scatchard 直线公式, 式中  $b = -(1/K_D)$ ,  $a = E_{\max}/K_D$ , 因此,  $K_D = -(1/b)$ ,  $E_{\max} = -(a/b)$ , 即可得到药物的  $E_{\max}$  和  $K_D$ , 测得其内在活性和亲和力。本法也适用于受体动力学分析。

### 4. Hill 对数法

如将 Langmuir 公式两侧取对数, 可得:

$$\log\left(\frac{E}{E_{\max} - E}\right) = \log[A] - \log K_D$$

此即 Hill 公式, 式中  $X = \log[A]$ ,  $Y = \log[E/(E_{\max} - E)]$ ,  $b = 1$ ,  $a = -\log K_D$  或  $K_D = \log^{-1}(-a)$ 。

此法要求事先测得较准确的  $E_{\max}$  值, 但不能用低于  $E_{\max}$  的实测值推算, 因此若实验未能测得较准确的  $E_{\max}$ , 须先用其他方法估算  $E_{\max}$ 。

### 5. Schil 法

在实验系统中激动药 [A] 可引起某效应强度。如预先加入竞争性阻断药 [I], 此时增加激动药 [A] 的浓度到 [A'] 浓度可克服阻断药的抑制效应, 使效应恢复到无 [I] 的水平。

设  $[R_T] = [R] + [AR] + [IR]$  则 Langmuir 公式可变换为

$$\begin{aligned} \frac{E}{E_{\max}} &= \frac{[AR]}{R_T} = \frac{[A]}{K_D + [A]} \\ &= \frac{[A]}{[A'] + K_D \times (1 + [I]/K_I)} \end{aligned}$$

变换后两边取对数可得 Schil 公式:  $\log\left(\frac{[A']}{[A]} - 1\right) = \log\left(\frac{[I]}{K_I}\right)$

应当指出不同方法估算出的  $K_D$  和  $E_{\max}$  有一定的差异, 上述不同方法估算的  $E_{\max}$  代入 Hill 式中, 计算  $K_D$  值也有差异。

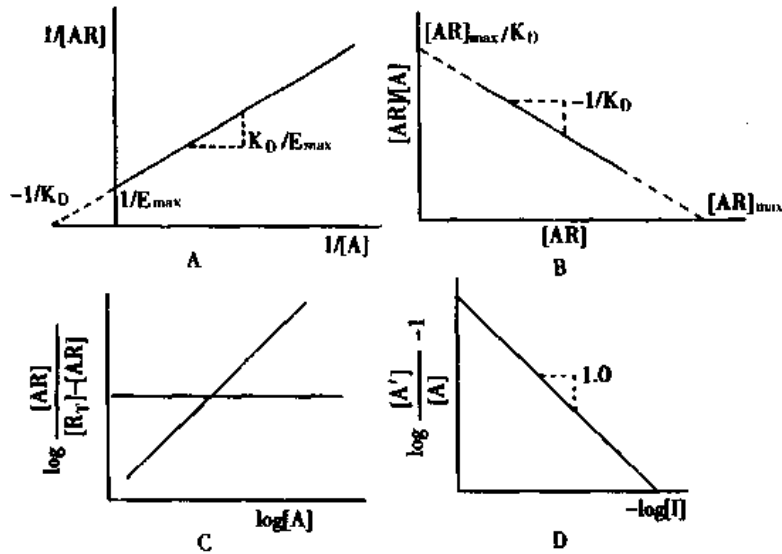


图 2-5 量效关系直线化  
A. Lineweaver-Burk 双倒数图; B. Scatchard 图; C. Hill 图; D. Schild 图

#### 四、激动药与拮抗药

根据与受体相互作用的情况,可将药物分为激动药、拮抗药等类型。

(一)激动药(agonist) 激动药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。根据亲和力和内在活性的不同,激动药又分为完全激动药(full agonist)和部分激动药(partial agonist)。前者有较强的亲和力和较强的内在活性( $\alpha=1$ ),后者有较强的亲和力,但内在活性不强( $\alpha<1$ )。完全激动药(如吗啡)可产生较强的效应,而部分激动药(如喷他佐辛)只引起较弱的效应,有时还可以对抗激动药的部分效应,即表现部分阻断作用。近年来又报道了一类称为反转激动药(inverse agonist)或负性拮抗药(negative antagonist)的配体。这类配体与受体结合后可引起受体的构型向非激活状态方向转变,因而引起与原来的激动药相反的生理效应。典型的例子为苯二氮草类的 ethyl  $\beta$ -carboline 3 carboxylate ( $\beta$ -CCE)可产生与地西洋(diazepam)完全相反的作用,即产生焦虑和惊厥作用。

(二)拮抗药(antagonist) 拮抗药为有较强的亲和力,而无内在活性( $\alpha=0$ )的药物。拮抗药与受体结合但不激活受体,如纳洛酮、普萘洛尔分别是阿片受体和  $\beta$  肾上腺素受体的拮抗药。有些药物以拮抗作用为主,同时还兼具微弱的内在活性并表现一定的激动受体的效应,则为部分拮抗药,如氧烯洛尔是  $\beta$  肾上腺素受体的部分拮抗药。

根据拮抗药与受体结合是否有可逆性而将其分为竞争性拮抗药(competitive antagonists)和非竞争性拮抗药(noncompetitive antagonists)。竞争性拮抗药能与激动药竞争相同受体,其结合是可逆的。通过增加激动药的剂量与拮抗药竞争结合部位,最终能使量效曲线的最大效应达到原来的高度。当存在不同浓度的竞争性拮抗药时,激动药量效曲线逐渐平行右移,但最大效应不变。阿托品是乙酰胆碱的竞争性拮抗药,可使乙酰胆碱的量效曲线平行右移,但不影响后者的效能(图 2-6)。

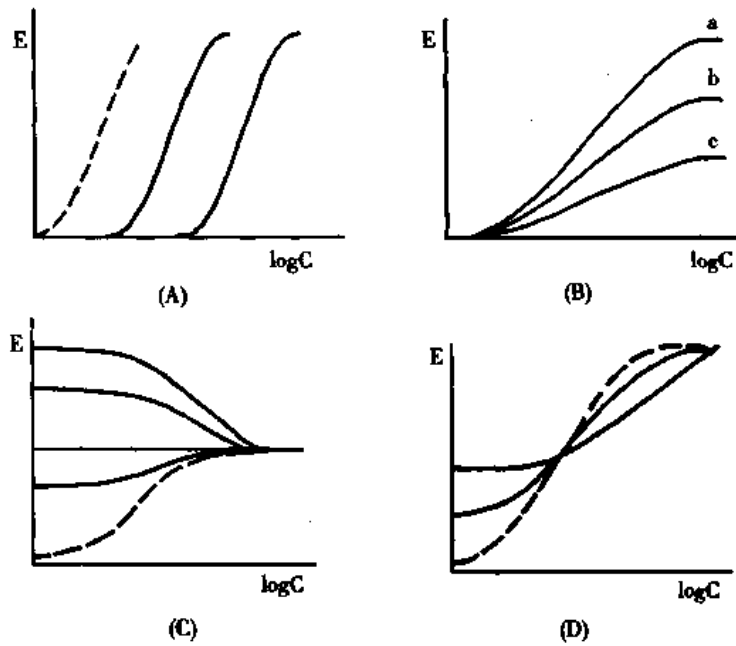


图 2-6 不同药量的竞争性拮抗药、非竞争性拮抗药、激动药及部分激动药相互作用量效关系图

- A. 竞争性拮抗药对激动药量效曲线的影响(虚线为激动药量效曲线)
- B. 非竞争性拮抗药对激动药量效曲线的影响(虚线为激动药量效曲线)
- C. 激动药对部分激动药量效曲线的影响(虚线为部分激动药量效曲线)
- D. 部分激动药对激动药量效曲线的影响(虚线为激动药量效曲线)

竞争性拮抗药与受体的亲和力通常用  $pA_2$  表示,  $pA_2$  值的大小反映竞争性拮抗药对相应激动药的拮抗程度。在实验系统中加入拮抗药后,若 2 倍浓度的激动药所产生的效应恰好等于未加入拮抗药时激动药引起的效应,则所加入拮抗药的摩尔浓度的负对数称为  $pA_2$  值。

非竞争性拮抗药多指拮抗药与受体结合是相对不可逆的,它能引起受体构型的改变,从而干扰激动药与受体的正常结合,而激动药不能竞争性对抗这种干扰,因此,增大激动药的剂量也不能使量效曲线的最大作用强度达到原来的水平。随着此类拮抗药剂量的增加,激动药量效曲线逐渐下移。 $pA_2'$  是非竞争拮抗剂的亲和力参数,又称减活指数,是指使激动剂的最大效应降低一半时,非竞争拮抗剂克分子浓度的负对数。

## 第七节 跨膜信息传递与细胞内信使

细胞外界的信息分子特异地与细胞膜表面的受体结合,刺激细胞产生胞内调节信号,并传递到细胞特定的反应系统而产生应答,这一过程称为细胞跨膜信息传递(transmembrane signaling)。机体的内源性活性物质包括神经递质、调质、激素及其他信使物质,都有其特异性受体。随着分子生物学技术的发展及其在药理学中日益深入广泛的应用,人们对受体多样性的认识不断深入。目前对受体进行分类主要依据以下原则:①与高选择性配体结合的特点;②与神经递质结合后细胞内信息传导机制;③应用分子克隆技术获得

的多种克隆的受体。许多受体可分为不同的家族或亚型,例如胆碱受体分为 M-受体与 N-受体;肾上腺素受体分为  $\alpha$  受体与  $\beta$  受体;5-羟色胺(5-HT)受体分为 5-HT<sub>1</sub>~5-HT<sub>7</sub> 受体等。而这些家族或亚型又进一步有不同的分型,例如 M 受体又分为 M<sub>1</sub>~M<sub>5</sub> 亚型,5-HT<sub>1</sub> 受体又分为 5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>1C</sub>和 5-HT<sub>1D</sub>受体。了解受体的多样性,对深入认识疾病的病理机制,对疾病的临床诊断和治疗,以及对新药的研制开发都有重要意义。复杂纷纭的生理调节机制来自于受体的多样性以及受体与效应体系之间的相互作用。经受体传导的跨膜信息传递机制包括识别、传导和效应三个主要环节,即信使物质首先被特异的受体识别,并与之结合,再经过一系列复杂的介导过程,导致细胞内效应器活性的变化,调节细胞的各种活动。

## 一、根据跨膜信息传递机制对受体的分类

生物活性物质与受体结合是信息传递至细胞的第一步;随后由受体构象的变化引起一系列信息传导过程。不同的受体传导信息的机制或方式不同。根据受体本身的结构及其效应体系的不同,可以把受体的跨膜信息传递机制分成六类。

**(一)G 蛋白耦联受体** 现已发现 40 余种神经递质或激素受体通过 G 蛋白耦联机制产生作用。这些配体通过 G 蛋白耦联受体(G-Protein coupled receptor)将配体带来的信号通过第二信使环磷酸腺苷(cAMP)、三磷酸肌醇(inositol-1,4,5,-triphosphate, IP<sub>3</sub>)、二酰基甘油(diacelglycerol, DG)以及 Ca<sup>2+</sup> 传导至效应器,产生生物效应。

G 蛋白耦联受体有共同的基本结构:均由 350~500 个氨基酸残基组成;分子量在 40~55Kda 范围内;都具有七次跨膜区段,这些跨膜肽段均为  $\alpha$  螺旋结构并由疏水氨基酸组成;在各跨膜区由细胞膜内侧及外侧的亲水肽环连接,其 N 末端位于膜外,具有糖基化位点。

G 蛋白可分为四种主要类型,即兴奋型 G 蛋白(G<sub>s</sub>),抑制型 G 蛋白(G<sub>i</sub>),转导素(transducin, G<sub>t</sub>)及 G<sub>o</sub>。据报道 G<sub>o</sub> 在脑内含量最多,参与 Ca<sup>2+</sup> 及 K<sup>+</sup> 通道的调节。应用分子克隆技术又发现 G<sub>q</sub>、G<sub>p</sub> 等类型。

G 蛋白由  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  三种亚基组成的三聚体,激活时分解为  $\alpha$  亚基与  $\beta\gamma$  二聚体。 $\alpha$  亚基与鸟苷二磷酸(GDP)结合并与配体受体复合物偶合,继之可使 GDP 被鸟苷三磷酸(GTP)置换成  $\alpha$ -GTP 复合物,进而与受体结合中释放出来、并与反应体分子相互作用。 $\alpha$  亚基本身有 GTP 酶活性,使与  $\alpha$  结合的 GTP 水解,又成为 GDP,恢复  $\beta\gamma$ -GDP 状态而进入循环。

**(二)配体门控离子通道受体** 离子通道按生理功能分类,可分为配体门控离子通道及电压门控离子通道。配体门控离子通道受体(ligand gated ion channel receptor)由配体结合部位与离子通道两部分构成,当其与配体结合后,受体变构使通道开放或关闭,改变细胞膜离子流动状态,从而传递信息。N-胆碱受体由 5 个亚基在细胞膜内呈五边形排列围成离子通道,当与乙酰胆碱结合时,膜通道开放,膜外的阳离子(以 Na<sup>+</sup> 为主)内流,引起突触后膜的电位变化。 $\gamma$  氨基丁酸(GABA)受体有 A、B 两种亚型,其中 A 型为 GABA<sub>A</sub> 受体,由  $\alpha$  及  $\beta$  两种亚基组成五聚体。所形成的通道控制 Cl<sup>-</sup> 的内流,可使突触后膜超极化,对神经元有普遍的抑制作用。 $\beta$  型亚基的结构不完全清楚,已知与 K<sup>+</sup> 及 Ca<sup>2+</sup> 通道耦

联,参与突触抑制。甘氨酸受体也调控  $\text{Cl}^-$  通道而具有抑制作用。谷氨酸受体属兴奋性受体,是一价阳离子通道。与谷氨酸结合时,通道开放,突触后膜的  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  通透性增强,膜电位下降而产生兴奋性突触后电位。机体内还存在着多种与受体耦联的离子通道,这些离子通道虽然不是受体本身的一部分,但通道的活性在受体的调控之下。此外,受体耦联的离子通道也与 G 蛋白有关。

**(三)酪氨酸激酶受体** 胰岛素及一些生长因子的受体本身具有酪氨酸蛋白激酶的活性,称为酪氨酸激酶受体(tyrosine kinase receptor)。这些受体都是跨膜糖蛋白,胞外部分构成结合域以结合配体,中间有 20 多个疏水氨基酸构成的跨膜段,胞内有可被磷酸化的酪氨酸残基。当胰岛素受体或生长因子受体与配体结合后,受体变构,酪氨酸磷酸化,激活酪氨酸蛋白激酶,引起一系列细胞内信息传递。

**(四)细胞核激素受体** 亲脂性的激素,如甾体激素、甲状腺素、维甲酸(retinoic acid)、维生素 A、维生素 D 等在细胞核内有相应的受体,称为细胞核激素受体(cell nuclear hormone receptor)。所形成的激素受体复合物,在细胞核中产生作用。细胞核激素受体本质上属于转录因子(transcript factor),激素则是这种转录因子的调控物。

**(五)细胞因子受体** 细胞因子包括白细胞介素(interleukins)、红细胞生成素(erythropoietin)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage colony stimulating factor)、粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor)、催乳素(prolactin)、以及生长激素(growth hormone)在体内的受体称为细胞因子受体(cytokine receptor)。这类受体由  $\alpha$  和  $\beta$  两个亚基组成。在生理状态下可与细胞因子形成高亲和力结合。

**(六)其他酶类受体** 鸟苷酸环化酶(guanylate cyclase)也被认为是一受体系统,存在两类鸟苷酸环化酶,一类为膜结合酶,另一类存在于胞浆中。心钠肽(atrial natriuretic peptide)可兴奋膜鸟苷酸环化酶使 GMP 转化为 cGMP。cGMP 可调节血管平滑肌及肾功能,有报道其在神经系统有调节离子通道的作用。

## 二、细胞内信号转导

第一信使系指多肽类激素、神经递质及细胞因子(包括白细胞介素和生长因子两大类)等细胞外信使物质。大多数第一信使不进入细胞,而是与靶细胞膜表面的特异受体结合,进而改变受体的构象。激活的受体能引起细胞某些生物学特性的改变,如膜对某些离子通透性及膜上某些酶活性的变化等,从而调节细胞功能。

第二信使为第一信使作用于靶细胞后刺激胞浆内产生的信息分子,是胞外信息与细胞内效应之间必不可少的中介物。目前已发现的第二信使有环核苷酸类(cAMP、cGMP)、细胞膜肌醇磷脂代谢产物( $\text{IP}_3$ 、DG)以及  $\text{Ca}^{2+}$ 。cAMP 是最早认识的第二信使,许多配体与受体结合并激活受体,再通过活化腺苷酸环化酶使 AMP 环化为 cAMP。Gs 与 Gi 蛋白对腺苷酸环化酶的活化过程分别为激活与抑制作用。cAMP 可激活 cAMP 依赖性蛋白激酶(cAMP dependent protein kinase),后者通过催化磷酸化作用而调节多种细胞内蛋白。 $\text{Ca}^{2+}$  的释放被三磷酸肌醇所介导。 $\text{Ca}^{2+}$  对细胞活性的调节与许多蛋白介质有关,例如蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)、钙调蛋白(calmodulin)等。二酰甘油可加强  $\text{Ca}^{2+}$  激活 PKC 的作用。



第三信使是指负责细胞核内外信息传递的物质,包括生长因子、转化因子等。它们传导蛋白以及某些癌基因产物,参与基因调控,细胞增殖和分化,以及肿瘤的形成等过程。

从分子生物学角度看,细胞信息传递是以一系列蛋白质的构型和功能改变,引发瀑布式级联反应的过程。一个胞外信号逐级经过胞浆中雪崩式的酶促放大反应,迅速在细胞中扩布到特定的靶系统。

### 三、受体与细胞内信息转导系统

细胞外的信号物质种类繁多,受体本身也具有多型性。在哺乳动物中发现与 G 蛋白耦联的受体(包括各种受体的亚型)有百余种,其中已确定的 M 胆碱受体有 5 种亚型,肾上腺素受体有 8 种亚型,5-HT 受体有 7 个家族 14 种亚型。但目前已知的细胞内转导系统以及效应器系统的种类却有限,因此有学者认为很可能存在多种细胞外信号物质共用有限的细胞内信使物质和效应体系而发挥作用的现象;可能存在多种介质、激素及调节物质与同一细胞或几种细胞内的信使物质之间的相互作用;存在一种受体亚型可能与若干不同的效应器耦联,而若干不同种受体又可能影响同一效应器。

近年来的研究发现效应器也具有多型性。目前已确定了多种腺苷酸环化酶,磷脂酶 C 和多种磷脂酶 A<sub>2</sub>。另外,有研究表明与 G 蛋白耦联的离子通道存在不同亚型。

由此可见,众多种类的受体与细胞内信使,受体与效应器之间存在着复杂的调节机制。随着分子生物学和细胞生物学的不断发展,关于受体的结构本质、受体的克隆、受体与配体结合的机制以及受体基因的表达与机体功能的关系正在受到关注。

(王怀良)

## 第三章 药物代谢动力学

药物代谢动力学(pharmacokinetics)简称药动学,是研究药物在体内变化规律的一门学科。主要研究内容为两部分:一是药物的体内过程,包括吸收、分布、代谢和排泄四个基本过程;二是药物在体内随时间变化的速率过程。前者主要以文字语言定性描述药物在体内的变化过程;后者主要以数学公式定量地描述药物随时间改变的变化过程。

通过学习药动学,掌握基本原理和方法,可以科学地计算药物剂量以达到所需的体内治疗浓度,产生最佳疗效,控制不良反应的发生,提高临床治疗效果。

### 第一节 体内过程

药物由给药部位进入机体产生药效,然后再由机体排出,其间经历吸收、分布、代谢和排泄四个基本过程,这个过程称为药物的体内过程。它对药物起效时间、效应强度和持续时间均有很大影响。通过研究药物体内过程可以更好地了解药物在体内的变化规律。

#### 一、体内过程的分类

药物体内过程包括药物的吸收(absorption)、分布(distribution)、代谢(metabolism)和排泄(excretion)。代谢和排泄都是药物在体内逐渐消失的过程,统称为消除(elimination)。分布与消除又统称为处置(disposition)。吸收、分布、排泄仅是药物发生空间位置上的迁移,统称为转运(transportation);若发生化学结构和性质上的变化称之为转化(transformation),其产物称为代谢物(metabolite)。药物体内过程各个环节的联系和变化规律见图 3-1。

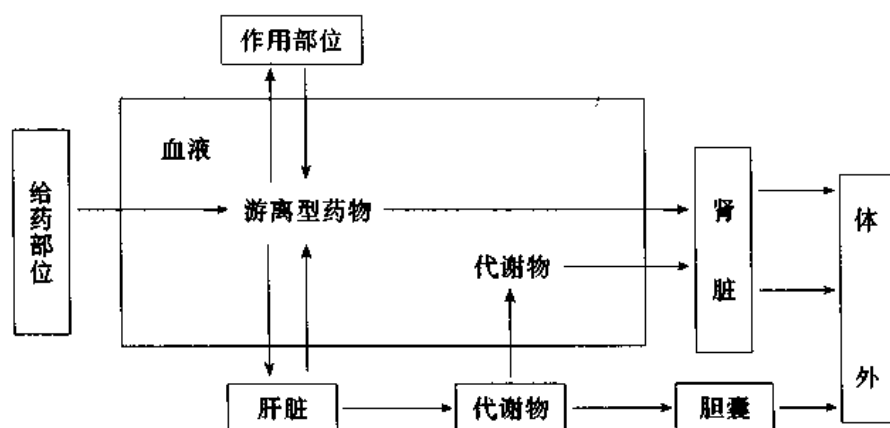


图 3-1 药物体内过程相互联系示意图

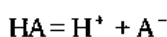
## 二、药物的转运和转化

(一)转运方式 药物吸收、分布和排泄的共同规律是在体内均需跨膜转运,转运方式有多种,最主要的是被动转运(passive transport),其次是主动转运(active transport)。

1. 被动转运 指药物由浓度高的一侧向浓度低的一侧进行的跨膜转运。包括简单扩散(simple diffusion)和滤过(filtration)。转运的动力来自于膜两侧的浓度差,差值越大转运动力越大。因此又称之为顺浓度梯度转运或下山转运,大多数药物属于此种转运方式。其特点为:①不需要载体;②不消耗能量;③转运时无饱和现象;④不同药物同时转运时无竞争性抑制现象;⑤当膜两侧浓度达到平衡时转运即保持在动态稳定水平。影响药物跨膜转运最主要的理化特性就是药物的溶解性和解离性。溶解性是指药物具有的脂溶性和水溶性。由于膜是脂质双层结构,所以脂溶性强的药物容易跨膜转运,而水溶性强的药物不易跨膜转运。如强心苷类药物的脂溶性由强至弱的顺序依次为洋地黄毒苷>地高辛>毛花苷丙。前两者脂溶性强和次强,口服给药可以吸收。毛花苷丙水溶性强,口服给药不容易吸收。

在水溶性药物中又分为两类:一类是极性分子,另一类是解离型分子。极性分子是指药物分子内部电荷分布不平衡,但总的电荷数目相等,没有带正、负电荷的现象,如毛花苷丙。因此水溶性药物中属于极性分子的药物一般口服均不容易吸收。解离型是指水溶性药物在溶液中溶解后生成离子型分子,该分子与极性分子的区别在于分子内部电荷数目不相等,带有正电荷或负电荷。这种离子型分子不易跨膜转运,并被限制在膜的一侧,形成离子障(ion trapping)现象。具有此种特性的药物多属于弱酸性或弱碱性药物,它们在溶液中仅部分地解离,其程度取决于所在溶液的 pH 值,常以 pKa 表示其解离度。当药物解离 50% 时所在溶液的 pH 值即定为该药的 pKa。各药都有其固定的 pKa 值,可由 Henderson-Hasselbalch 公式计算而得:

弱酸性药物



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

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

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

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

当  $pH = pK_a$  时,  $[HA] = [A^-]$

弱碱性药物



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

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

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

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

当  $pH = pK_a$  时,  $[B] = [BH^+]$

药物的 pKa 值与药物本身属于弱酸性或弱碱性无关,弱酸性药物的 pKa 可以 >7,弱碱性药物的 pKa 可以 <7。表 3-1 列出了一些药物的 pKa 值。

改变溶液 pH 值可以明显地影响弱酸性或弱碱性药物的解离度,进而影响其跨膜转运。如弱酸性药物在 pH 值低的溶液中解离度小,容易跨膜转运,在胃液中可被吸收,在酸化的尿液中也容易被肾小管重吸收;相反,在 pH 值高的溶液中解离度大,不容易被吸收。弱碱性药物的情况与之相反,在 pH 值高的溶液中解离度小,容易被吸收;在 pH 值低

表 3-1 常用药物的 pKa 值

弱酸性药物	pKa	弱碱性药物	pKa	弱碱性药物	pKa
对乙酰氨基酚	9.5	沙丁醇胺	9.3	卡那霉素	7.2
乙酰唑胺	7.2	别嘌呤醇	9.4	利多卡因	7.9
氨苄青霉素	2.5	阿普洛尔	9.6	间羟胺	8.6
阿司匹林	3.5	阿米洛利	8.7	美沙酮	8.4
氯噻嗪	6.8	苯丙胺	9.8	甲基多巴	10.6
氯磺丙脲	5.0	阿托品	9.7	美托洛尔	9.8
色甘酸	2.0	布比卡因	8.1	吗啡	7.9
依他尼酸	3.5	氯氮草	4.6	烟碱	7.9
吠塞米	3.9	氯唑	10.8	去甲肾上腺素	8.6
布洛芬	4.4	氯苯那敏	9.2	喷他佐新	9.7
左旋多巴	2.3	氟丙噻	9.3	去氧肾上腺素	9.8
氨甲蝶呤	4.8	可乐定	8.3	新斯的明	7.9
甲基多巴	2.2	可卡因	8.5	匹罗卡品	6.9
青霉素	1.8	可待因	8.2	吲哚洛尔	8.8
戊巴比妥	8.1	地西洋	3.3	普鲁卡因胺	9.2
苯巴比妥	7.4	苯海拉明	9.0	普鲁卡因	9.0
苯妥英	8.3	肾上腺素	9.6	异丙噻	9.1
丙基硫氧嘧啶	8.3	麻黄碱	8.7	普萘洛尔	9.4
水杨酸	3.0	麦角胺	6.3	乙胺嘧啶	7.0
磺胺嘧啶	6.5	氟奋乃静	8.0	奎尼丁	8.5
磺胺吡啶	8.4	胍乙啶	11.4	东莨菪碱	8.1
茶碱	8.8	胍苯吡啶	7.1	土的宁	8.0
甲苯磺丁脲	5.3	丙米噻	9.5	疏利吡啶	9.5
华法林	5.0	异丙肾上腺素	8.6	妥拉苏林	10.6

的溶液中解离度大,不容易被吸收。

2. 主动转运 指药物不依赖于膜两侧浓度差的跨膜转运,可以从浓度低的一侧向浓度高的一侧转运,因此又称为逆浓度梯度转运或上山转运。此种转运必须依赖机体提供的转运系统方能进行,包括载体和能量。其特点为:①需要载体,载体对药物有特异选择性;②此种转运需要消耗能量;③受载体转运能力的限制,当载体转运能力达到最大时有饱和现象;④不同药物同时被同一载体转运时,有竞争性抑制现象发生;⑤当膜一侧的药物转运完毕后转运即停止。有些药物属于此种转运,如依他尼酸与尿酸在肾小管分泌上的竞争性抑制造成应用依他尼酸可引发痛风(尿酸在体内堆积)的不良反应。

其他转运方式还有膜孔滤过(filtration through pores)、易化扩散(facilitated diffusion)、内吞(endocytosis)或胞饮(pinocytosis)、离子对转运(ion-pair transport)等。

(二)存在形式 药物进入体内后不论是在血中还是在器官组织中都以游离型(free)和结合型(binding)两种形式存在。只有游离型药物可以被转运并发挥药理活性,结合型药物不能被转运并失去药理活性,它是药物储存的形式。除原形药物外,一些药物的代谢物也有游离型和结合型两种形式。

在体内与药物或代谢物结合的物质大多数是蛋白质,也有非蛋白质。在血浆中药物主要与血浆白蛋白结合,其次是 $\beta$ 球蛋白和酸性糖蛋白。在器官组织中药物可以与各种器官组织中的蛋白质结合,也有的药物与脂肪结合(如硫喷妥),还有的药物与无机物结合(如四环素在新生牙齿和骨骼组织中与钙的结合)。

绝大多数药物的结合是疏松而可逆的,使药物的游离型和结合型保持动态平衡,但也有个别药物的结合是牢固而不可逆的,如四环素在新生儿的牙齿和骨骼组织中与钙的结合则终生存在,可影响牙齿和骨骼的生长和发育。

药物的结合程度因药而异,程度不一,结合程度常以结合率(%)表示,其次还有解离常数( $K_D$ )、表观最大结合容量( $\beta_p$ )等。在血浆中药物的结合率通常指在治疗量下的结合率,有的药物结合率很低,如毛花苷丙为5%,也有的很高,如洋地黄毒苷为97%。一般规律是脂溶性低的药物结合率低,脂溶性高的药物则结合率高。

在药物及其代谢物的结合方式中,与血浆蛋白结合较为重要,其中,更应重视血浆蛋白结合率高的药物。首先,因血浆中的蛋白含量是相对稳定的,与药物的结合部位和结合容量都是有限度的,随着药量增加,结合部位达到饱和后,略增加药量就可使血中游离型药物浓度剧增,导致药效增强或产生毒性反应;其次,联合用药时,尽管两药剂量都在正常治疗量范围内,由于蛋白结合竞争现象,可使其中一种血中游离型药物浓度增加,出现药效增强或毒性反应。如服用结合率为99%的双香豆素后,再服用结合率为98%的保泰松,使双香豆素被游离,血中双香豆素浓度成倍增加,其抗凝血作用增强而导致出血;再次是血浆蛋白含量降低(如老年人、肝硬化和慢性肾炎者)或变质(如尿毒症者),都会改变血中游离型药物浓度,使药效增强或出现不良反应。

### 三、药物的体内过程

(一)吸收 药物由给药部位进入血液循环的过程称为吸收。除静脉注射和静脉滴注给药外,其他给药途径都存在吸收过程。不同给药途径吸收快慢顺序依次为:腹腔注射>吸入>舌下>直肠>肌内注射>皮下注射>口服>皮肤。临床上常用的给药途径可分为四类,即消化道给药、注射给药、呼吸道给药和皮肤粘膜给药。口服给药(per os, po)主要通过胃肠道吸收,影响因素较多,如药物溶解释放速率、胃肠道pH值、吸收面积、胃肠分泌与蠕动功能、局部血流量和饮食等,可使药物吸收速率和程度有所不同。药物吸收后由肝门静脉进入肝脏,然后再进入体循环。有些药物在进入体循环之前首先在胃肠道、肠粘膜细胞和肝脏被灭活代谢一部分(主要是在肝脏),导致进入体循环的实际药量减少,这种现象称为首过消除(first-pass elimination)。肌内注射(intramuscular, im)和皮下注射(subcutaneous, sc)给药均可通过毛细血管壁被吸收,其细胞间隙较大,药物分子能顺利通过,吸收速率快且完全。舌下含服(sublingual)和直肠给药(per rectum)吸收量次于口服,但无首过消除。吸入给药(inhalation)可以直接由肺吸收而进入体循环。经皮给药(transdermal)是通过皮肤吸收药物到达局部或全身产生药效。祖国医学中的膏药和近年出现的贴剂即是利用该方法缓慢和持续吸收而产生药效的。

衡量药物吸收快慢、高低、多少的参数有达峰时间( $t_{max}$ )、达峰浓度( $C_{max}$ )、生物利用度(F)等。这些参数可以间接反映药效的快慢、强弱。

(二)分布 药物吸收后随血液循环到各组织器官中的过程称为分布。药物的分布有明显的规律性。一是药物先向血流量相对多的组织器官分布,然后向血流量相对少的组织器官转移,这种现象称为再分布(redistribution)。如静脉麻醉药硫喷妥先向血流量相对大的脑组织分布,迅速产生麻醉效应,然后向脂肪组织转移,效应又迅速消失;二是药物在体内的分布有明显的选择性,多数呈不均匀分布。如碘制剂集中分布在甲状腺组织中,链霉素主要分布在细胞外液,也有的分布在脂肪、毛发、指甲、骨骼中;三是给药后经过一段时间,血液和组织器官中的浓度达到相对平衡,此时血浆中的药物浓度水平可以间接反映靶器官的药物浓度水平,后者决定药效强弱。因此,测定血药浓度就可预测药效强弱。

机体中有些组织对药物的通透性具有特殊的屏障作用,如血脑屏障(blood-brain-barrier)、胎盘屏障(placental-barrier)及血眼屏障(blood-eye-barrier)等。血脑屏障是血液与脑组织、血液与脑脊液、脑脊液与脑组织三种隔膜的总称。其中前两者对药物的通过具有重要的屏障作用,这是因为脑内的毛细血管内皮细胞间紧密连接,间隙较小,同时基底膜外还有一层星状细胞包围,大多数药物较难通过,只有脂溶性高、分子量较小及少数水溶性药物可以通过血脑屏障。新生儿以及在炎症时其通透性可以增加。临床上由于治疗的需要,有时将一定容量的药液注入脑脊液,但在注射前应先将等量脑脊液放出,避免颅内压增高引起头痛。胎盘屏障是胎盘绒毛与子宫血窦间的屏障,对胎儿是一种保护性屏障。所有药物均能通过胎盘进入胎儿体内,只是程度、快慢有别。在妊娠早期禁止使用对胎儿发育成长有影响的药物。血眼屏障是血与视网膜、血与房水、血与玻璃体屏障的总称。它的存在可使药物在眼内的浓度受到影响,脂溶性药物及分子量小于100的水溶性药物易于通过。全身给药时药物在眼内难以达到有效浓度,对此可采取局部滴眼或眼周边给药,包括结膜下注射、球后注射及结膜囊给药等。

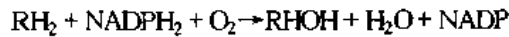
(三)生物转化 药物作为外源性物质(xenobiotics)在体内发生化学结构的改变称为转化或称生物转化(biotransformation)。体内能够使药物发生转化的器官主要是肝脏,其次是肠、肾、肺等组织。

转化过程分为两个时相,Ⅰ相包括氧化(oxidation)、还原(reduction)、水解(hydrolysis),使药物分子结构中引入或暴露出极性基团,如产生羟基、羧基、巯基、氨基等;Ⅱ相为结合(conjugation),是药物分子结构中的极性基团与体内的化学成分如葡萄糖醛酸、硫酸、甘氨酸、谷胱甘肽等经共价键结合,生成易溶于水且极性高的代谢物排出体外。氧化的类型有硫氧化、氮氧化、环氧化、胺氧化、烯氧化、醇氧化、醛氧化、嘌呤氧化、羟基化、去烷基、去硫、去卤、去胺等。还原的类型有硝基还原、羰基还原、偶氮还原、醛类还原等。水解的类型有酯键水解、酰胺键水解、糖苷水解等。结合的类型有与葡萄糖醛酸、甘氨酸、牛磺酸、谷氨酰胺、谷胱甘肽、硫酸、甲基、乙酰基等结合。

药物经过转化后其药理活性发生改变。大多数药物失去活性(减弱或消失),称为灭活(inactivation),少数药物可以被活化(activation)而出现药理活性,如可待因在肝脏去甲基后变成吗啡而生效。这种需经活化才能产生药理效应的药物称为前药(pro-drug)。另外,原形药物经过转化后生成的代谢产物,有的有药理活性,有的有毒性。如普萘洛尔的代谢物4-OH普萘洛尔仍然具有 $\beta$ 受体阻断效应,但较原形药弱;非那西丁的代谢物醋氨酚有较原形药强的解热镇痛活性,而异烟肼的代谢物乙酰肼对肝脏有较强的毒性。因此,

将药物的转化称之为“解毒”是不确切的。

药物的转化必须在酶的催化下才能进行。这些催化酶分为两类,即专一性酶和非专一性酶。前者有胆碱酯酶、单胺氧化酶,分别转化乙酰胆碱和单胺类药物。非专一性酶主要指存在于肝细胞微粒体的混合功能氧化酶系统(hepatic microsomal mixed function oxidase system)简称肝药酶。该酶系统由三部分组成:①血红蛋白类,包括细胞色素 P450 (cytochrome P450)、细胞色素 b<sub>5</sub>(cytochrome b<sub>5</sub>);②黄素蛋白类,包括还原型辅酶 II-细胞色素 P450 还原酶(NADPH-cytochrome P450 reductase)、还原型辅酶 I-细胞色素 b<sub>5</sub> 还原酶(NADH-cytochrome b<sub>5</sub> reductase);③磷脂类,主要是磷脂酰胆碱。其中最关键的酶为细胞色素 P450,简称 P450(因与一氧化碳结合后其吸收光谱主峰在 450nm 处)。P450 属于含铁原卟啉区的 B 族细胞色素。肝药酶催化的总反应可表示为:



式中 RH<sub>2</sub> 代表催化底物。反应中需要 NADPH<sub>2</sub> 为供氢体和一分子氧参与。反应后一氧原子加入底物分子使其羟化,另一氧原子接受电子被还原为水。由于没有相应的还原产物生成,故又称肝药酶为细胞色素 P450 单加氧酶系(cytochrome P450 monooxygenase system)。该系统催化反应中的电子传递如图 3-2。

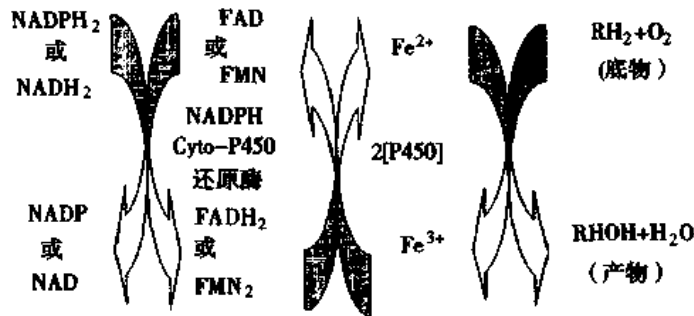


图 3-2 肝药酶催化药物反应的电子传递示意图

肝药酶的特性在于:①选择性低,它能催化多种药物;②变异性较大,常因遗传、年龄、营养状态、机体状态、疾病的影响而产生明显的个体差异;③酶活性易受外界因素影响而出现增强或减弱现象。能够增强酶活性的药物称为酶诱导剂(enzyme inducer),而能够减弱酶活性的药物称为酶抑制剂(enzyme inhibitor)。当合用药物时酶诱导剂可使药物的效应比单用时减弱,酶抑制剂可使药物效应比单用时增强。酶诱导剂和酶抑制剂还可增强或减弱自身的转化导致效应强弱变化。如长期应用苯巴比妥后出现耐受性可能与此有关。保泰松对肝药酶活性的改变依药物种类不同而异,对安替比林、可的松、地高辛等药它是酶诱导剂,而对甲苯磺丁脲、苯妥因则是酶抑制剂。常见的酶诱导剂和酶抑制剂见表 3-2。

药物在肝脏转化时首先是药物随血流经过肝脏时被提取进入肝细胞,在酶的催化下发生转化。当一个药物有非常高的转化速率(即提取率>0.7)时,它主要依赖于肝血流量的改变而改变;这类药物称为肝血流依赖性药物(hepatic blood flow dependent drug),它们都具有明显的首过消除现象,如硝酸甘油、普萘洛尔、丙咪嗪、维拉帕米、吗啡、利多卡因等。反之,当一个药物有较低的转化速率(即提取率<0.3)时,它主要依赖于酶活性改变而改变,这类药物称为肝药酶依赖性药物(hepatic enzyme dependent drug),如地西洋、苯

表 3-2 常见的酶诱导剂和酶抑制剂及相互作用

药物种类	受影响的药物
巴比妥类	巴比妥类、氯霉素、氟丙嗪、可的松、香豆素类、洋地黄毒苷、地高辛、阿霉素、雌二醇、格鲁米特、保泰松、苯妥英、奎宁、鞣醌
诱导剂	
格鲁米特	安替比林、华法林
灰黄霉素	华法林
保泰松	氨基比林、可的松、地高辛
苯妥英	可的松、地塞米松、地高辛、茶碱
利福平	香豆素类、地高辛、糖皮质激素类、美沙酮、美托洛尔、口服避孕药、普萘洛尔、奎尼丁
抑制剂	
氯霉素、异烟肼	安替比林、双香豆素、丙磺舒、甲苯磺丁脲
西米替丁	氟氯草、地西洋、华法林
双香豆素	苯妥英
去甲替林、口服避孕药	安替比林
保泰松	苯妥英、甲苯磺丁脲

巴比妥、保泰松、苯妥英、普鲁卡因胺、茶碱、甲苯磺丁脲等。其中有的药物(如苯妥英)还会出现酶代谢饱和现象。总之,任何改变肝血流量和肝药酶活性的因素(如生理因素、病理因素和药物因素)均可不同程度地改变转化速率。

(四)排泄 排泄是指药物及其代谢物经机体的排泄器官或分泌器官排出体外的过程。机体的排泄或分泌器官主要是肾脏,其次是胆道、肠道、唾液腺、乳腺、汗腺、肺等。药物或代谢物经这些器官排泄时具有如下共同规律:①大多数药物和代谢物的排泄属于被动转运,少数药物属于主动转运(如青霉素);②在排泄或分泌器官中药物或代谢物浓度较高时既具有治疗价值,同时又会造成某种程度的不良反应(如氨基糖苷类抗生素、红霉素);③各药的排泄速率不同,尤其是这些器官功能不良时均可改变排泄速率,绝大多数药物的排泄速率减慢,应根据减慢程度调整用药剂量或给药间隔。

1.肾脏 药物及代谢物经肾脏排泄时有三种方式:肾小球滤过(glomerular filtration)、肾小管主动分泌(active tubule secretion)和肾小管被动重吸收(passive tubule reabsorption)。肾小球毛细血管网的基底膜通透性较大,对分子量小于20 000的物质可以滤过,因此,除了血细胞成分、较大分子的物质以及与血浆蛋白结合的药物外,绝大多数游离型药物和代谢物均可滤过,然后排入肾小管腔内。按被动转运规律,脂溶性高、极性小、非解离型的药物和代谢产物经肾小管上皮细胞重吸收入血。此时改变尿液pH值可以明显改变弱酸性或弱碱性药物的解离度,从而改变药物重吸收程度。如苯巴比妥、水杨酸中毒时,碱化尿液使药物解离度增大,重吸收减少,增加排泄。经肾小管分泌而排泄的药物属于主动转运过程,它遵循主动转运的规律。肾小管上皮细胞有两类转运系统,有机酸和有机碱转运系统。前者转运弱酸性药物,后者转运弱碱性药物(见表3-3)。分泌机制相同的两类药物合用时,经同一载体转运可发生竞争性抑制。如丙磺舒可抑制青霉素、吲哚美辛等的主动分泌,依他尼酸可抑制尿酸的主动分泌等均对临床治疗产生有益或有害的影响。

肾脏排泄药物时主要受血浆蛋白结合率和肾血流量的影响。肾脏在排泄肾提取率低



表 3-3 一些由肾小管主动分泌排泄的弱酸性和弱碱性药物

弱酸性药物	弱碱性药物	弱酸性药物	弱碱性药物	弱酸性药物	弱碱性药物
乙酰唑胺	阿米洛利	吲哚美辛	吗啡	水杨酸	5-羟色胺
阿司匹林	多巴胺	甲氧蝶呤	哌替啶	磺吡酮	妥拉苏林
头孢噻啶	组胺	青霉素	季胺类药	噻嗪类利尿药	氨苯蝶啶
呋塞米	阿的平	丙磺舒	奎宁		

( $<0.3$ )的药物时受血浆蛋白结合率影响较大;在排泄肾提取率高( $>0.7$ )的药物时受肾血流量的影响较大。

2. 胆汁 药物经肝脏转化形成极性较强的水溶性代谢物,然后从胆汁排泄。不是所有的药物都能经胆汁排泄的,只是具有一定特殊化学基团、分子量在 300~5000 的药物才能从胆汁排泄。药物由肝细胞转运至胆汁有三种载体,有机阳离子、有机阴离子和甾体类载体,均属于主动转运过程。前两者为非选择性载体,可以出现竞争性抑制现象。有的药物在肝细胞内与葡萄糖醛酸结合后分泌到胆汁中,随后排泄到小肠中被水解,游离型药物可经肠粘膜上皮细胞吸收,由肝门静脉重新进入全身循环,这种在小肠、肝、胆汁间的循环称为肝肠循环(hepato-enteral circulation)。它可使血药浓度维持时间延长,如洋地黄毒苷、地高辛、地西洋等。还有些代谢物在小肠被重吸收入血,由肾排出体外。

3. 肠道 经肠道排泄的药物主要来源于三部分,口服后肠道中未吸收部分、随胆汁排泄到肠道的部分、由肠粘膜分泌排入肠道的部分。

4. 其他途径 许多药物可通过唾液、乳汁、汗液、泪液排泄,其排泄程度依赖于两方面,非解离的药物依赖于从腺上皮细胞扩散到分泌液中的量,解离的药物依赖于 pH 值。唾液中的药物浓度与血浆中的浓度有良好的相关性,由于唾液容易采集、无创伤性等优点,现在临床上常以此代替血标本进行血药浓度监测。乳汁的 pH 值略低于血浆,弱碱性药物较弱酸性药物更容易通过乳汁排泄,在哺乳儿体内产生药效或不良反应。挥发性药物、全身麻醉药可通过肺呼气排出体外。

## 第二节 速率过程

药物在体内的转运及转化形成了药物的体内过程,从而产生了药物在不同器官、组织、体液间的浓度变化,并且是一个随时间变化而变化的动态过程,称之为动力学过程或速率过程。为了准确地描述这种动态变化,首先要绘制曲线图,然后选配物理模型,建立数学方程,最后计算药动学参数。这些参数能够定量地反映药物在体内动态变化的过程,同时也是临床制定和调整给药方案的重要依据。

### 一、药物浓度-时间曲线

给药后药物随时间迁移发生变化,这种变化以药物浓度(或对数浓度)为纵坐标,以时间为横坐标绘出曲线图,称为药物浓度-时间曲线图(concentration-time curve, C-T),简称浓度-时间曲线或时量曲线。由于血液是药物和代谢物在体内吸收、分布、代谢和排泄的

联系中介,各种体液和组织中的药物浓度又都与血液中的药物浓度保持一定的比例关系,加之有些体液采集比较困难,因此,血药的浓度变化最具有代表性,是最常用的标本,其次是尿液和唾液。现以血中药物浓度-时间曲线为例说明其变化规律。由图 3-3 可见血管外单次用药后的曲线能反映出药物在体内吸收、分布、代谢和排泄之间的关系。上升支主要是吸收,当大部分药量已吸收后分布即占主要部分,与此同时也有很少量的药物开始代谢和排泄。当各组织间的分布达到相对平衡后,代谢和排泄逐渐占据主要部分,这就是曲线下降部分。因此,吸收、分布、代谢和排泄没有严格的分界线,只是在某段时间内以某一过程为主而已。由坐标轴和曲线围成的面积称为曲线下面积(AUC),表示一段时间内吸收到血中相对累积量。

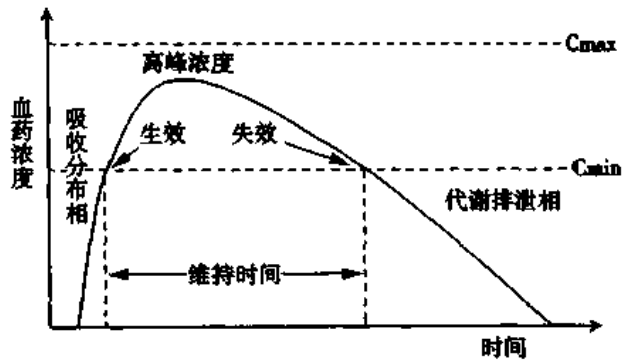


图 3-3 单次血管外给药后药物浓度时间曲线

上升支主要是吸收,当大部分药量已吸收后分布即占主要部分,与此同时也有很少量的药物开始代谢和排泄。当各组织间的分布达到相对平衡后,代谢和排泄逐渐占据主要部分,这就是曲线下降部分。因此,吸收、分布、代谢和排泄没有严格的分界线,只是在某段时间内以某一过程为主而已。由坐标轴和曲线围成的面积称为曲线下面积(AUC),表示一段时间内吸收到血中相对累积量。

## 二、速率类型

药物在体内转运和转化的速率归纳为两种类型,一级速率和零级速率。由于吸收、分布速率的影响因素较多,现以消除为例说明。

1. 一级速率 单位时间内体内药物浓度按恒定比例消除。公式为:

$$\frac{dC}{dt} = -K_e C$$

式中  $dC/dt$  为消除速率,  $K_e$  为消除速率常数(即恒定比例),负号表示药物浓度下降,  $C$  为消除初始时的药物浓度。由于  $C$  的指数等于 1(非零),所以称此类型为一级速率或一级动力学(first-order kinetics)。其曲线的下降部分在半对数坐标系上呈直线,故又称为线性动力学(linear kinetics),见图 3-4。大多数药物在体内按一级速率被动转运。

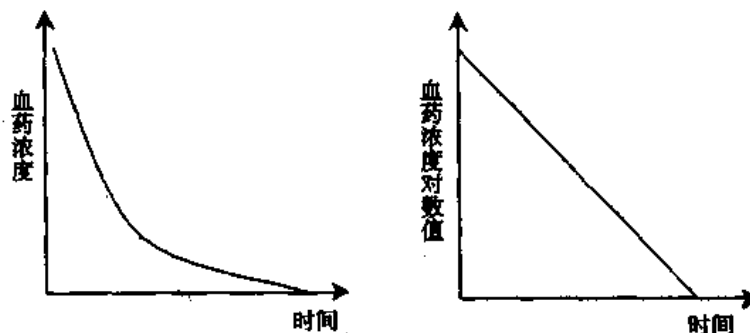


图 3-4 一级速率在普通坐标系和半对数坐标系上的时量曲线

2. 零级速率 单位时间内体内药物浓度按恒定的量消除。公式为:

$$\frac{dC}{dt} = -K_0 C^0$$

$$\frac{dC}{dt} = -K_0$$

因其 C 的指数为零,所以称为零级速率或零级动力学(zero-order kinetics)。其药时曲线下降部分在半对数坐标系上呈曲线,故又称为非线性动力学(non-linear kinetics),见图 3-5。少数药物在体内按零级速率主动转运。

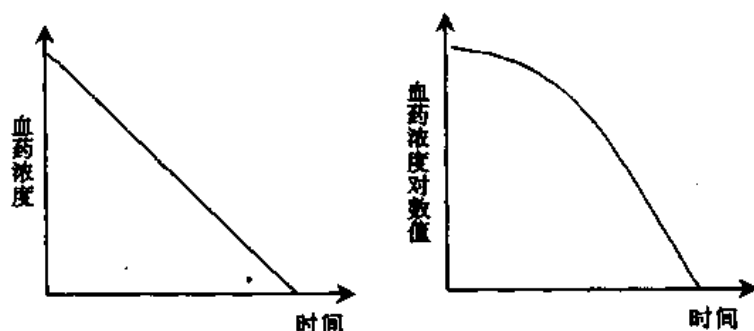


图 3-5 零级速率在普通坐标系和半对数坐标系上的时量曲线

3. 米-曼氏速率 少部分药物(如苯妥英、水杨酸、乙醇等)小剂量时以一级速率消除,而在大剂量时以零级速率消除。因此描述这类药物的消除速率需要将两种速率类型结合起来,通常以米-曼氏方程式描述,即 Michaelis-Menten 方程式。

$$\frac{dC}{dt} = -\frac{V_{max} \cdot C}{K_m + C}$$

式中  $V_{max}$  为消除最大速率,  $K_m$  为米-曼氏常数,是最大速率一半时的药物浓度,  $C$  为药物浓度。当体内消除能力远远高于药物浓度时(即  $K_m \gg C$ ),  $C$  可以忽略不计,则有:

$$\frac{dC}{dt} = -\frac{V_{max}}{K_m} \cdot C$$

$$\frac{V_{max}}{K_m} = K_e$$

此式为一级速率。反之,当体内药量远远高于消除能力时(即  $C \gg K_m$ ),  $K_m$  可以忽略不计,则有:

$$\frac{dC}{dt} = -\frac{V_{max} \cdot C}{C}$$

$$\frac{dC}{dt} = -V_{max}$$

此式为零级速率。

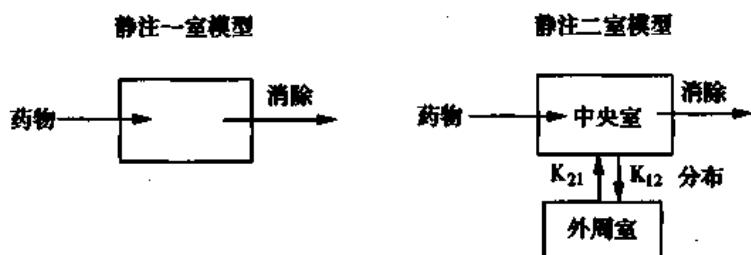
### 三、药动学模型

房室模型(compartment model)是药代动力学研究中广泛采用的模型之一。它把机体看成一个系统,由一至数个房室组成,一个是中央室(C),余下是周边室(P)。房室模型是一种抽象表达方式,并非指机体中的某一个器官或组织。房室数目的确定是以药物在体内转运速率是否一致进行划分,常见的有一室模型、二室模型和三室模型,并配以相应的数学方程式。理论上应该还有三室以上的模型,但实际上很少见。为了计算上的简便

常将不同给药途径归纳为血管外给药、血管内注射和血管内滴注三种类型,每种类型各有三种常用房室模型,这就基本上满足了药代动力学研究的需要。

现以静脉注射给药为例说明药物在体内变化速率的模型选择、时量曲线、数学方程的基本原理,见图 3-6。药物进入体内(一室模型)迅速均匀分布后基本以同一速率消除,在模型中表示为只有一个出口,以一级速率微分方程描述,时量曲线在半对数坐标上呈线性下降,对微分方程积分后得出时间与浓度关系的函数方程,此方程即是计算静注一室模型药动学参数的基本方程。若药物进入机体后先在血流量丰富的器官组织均匀分布(中央室),然后一方面快速向外周组织分布(外周室),一方面缓慢排出体外,由于同时发生所以时量曲线在半对数坐标上呈快速下降(分布相)。当外周室浓度与中央室浓度达到平衡时,可以看成一室模型,此时只有缓慢消除,时量曲线呈缓慢下降(消除相)。这种变化使得时量曲线呈双相曲线。分别对中央室和外周室取微分方程,积分后得出时间与浓度关系的多指数函数方程。式中 A、B、 $\alpha$ 、 $\beta$  为混合参数,A、B 代表分布相和消除相在纵轴的外推截距, $\alpha$ 、 $\beta$  代表分布相和消除相的斜率。以这四个混合参数和函数方程可计算出静注二室模型药动学参数。

物理模型:

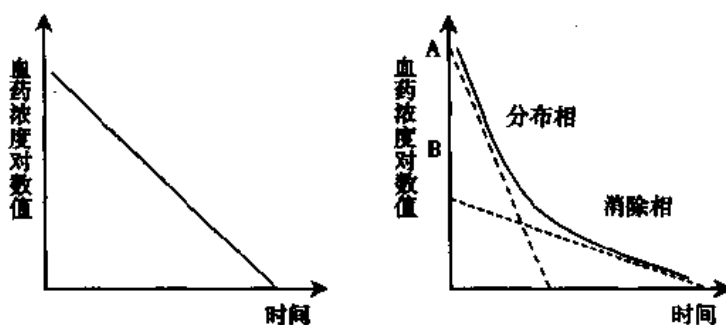


微分方程:  $\frac{dC}{dt} = -K_e C$

$$\frac{dC_c}{dt} = -K_e C_c - K_{12} C_c + K_{21} C_p$$

$$\frac{dC_p}{dt} = -K_{21} C_p + K_{12} C_c$$

时量曲线



数学方程:

$$C = C_0 e^{-K_e t}$$

$$C = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t}$$

图 3-6 静脉注射给药一室和二室模型示意图

此外,还有其他一些模型用于药代动力学分析,如生理药代动力学模型(physiological pharmacokinetic model)、药动学-药效学组合模型(combined pharmacokinetic-pharmacodynamic model)、统计矩(statistical moment)等。

#### 四、药动学参数计算及意义

由房室模型的函数方程可以计算出药物在体内吸收、分布、消除各环节的参数。它们可以分别定量地描述药物的体内过程,现择其几个重要的参数介绍如下:

(一)生物利用度(bioavailability, F) 指血管外给药后能被吸收进入体循环的分数或百分数。公式为:

$$\text{绝对生物利用度 } F = \frac{AUC_{(\text{血管外给药})}}{AUC_{(\text{血管内给药})}} \times 100\%$$

$$\text{相对生物利用度 } F' = \frac{AUC_{(\text{供试药})}}{AUC_{(\text{对照药})}} \times 100\%$$

通常以血管内(如静脉注射)给药所得时量曲线下面积(AUC)为百分之百,再与血管外给药(如口服、肌注、舌下、吸入等)所得 AUC 相除,可得到经过吸收过程而实际到达体循环的绝对生物利用度,以此评价同一种药的不同给药途径的吸收程度;相对生物利用度评价不同厂家同一种制剂或同一厂家的不同批号药品间的吸收情况是否相近或等同,如果有较大差异将导致药效方面的较大改变。

(二)表观分布容积(apparent volume of distribution,  $V_d$ ) 指理论上药物均匀分布应占有的体液容积,单位是 L 或 L/kg。

$$V_d = \frac{FD}{C}$$

式中 F 为生物利用度, D 为给药量, C 为血药浓度。它并非指药物在体内占有的真实体液容积,所以称为表观分布容积。通过此数值可以了解药物在体内分布情况。如一个 70kg 体重的正常人,  $V_d$  在 5L 左右时表示药物大部分分布于血浆;  $V_d = 10 \sim 20L$  时则分布于全身体液中;  $V_d > 40L$  时则表示药物分布到组织器官中;  $V_d > 100$  时则集中分布至某个器官内或大范围组织内,前者如碘集中于甲状腺,后者指骨骼或脂肪组织等。一般来说,分布容积越小药物排泄越快,在体内存留时间越短;分布容积越大药物排泄越慢,在体内存留时间越长。

(三)半衰期(half-life,  $t_{1/2}$ ) 指血浆中药物浓度下降一半所需的时间。绝大多数药物在体内属于一级速率变化。

根据一级速率公式:

$$\frac{dC}{dt} = -K_e C$$

积分得:

$$C_t = C_0 e^{-K_e t}$$

其中:  $t$  为给药时间,  $C_t$  为  $t$  时刻血药浓度,  $C_0$  为初始血药浓度,  $K_e$  为消除速率常数。

上式取常用对数得:

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

变换得:

$$t = \log\left(\frac{C_0}{C_t}\right) \times \frac{2.303}{K_e}$$

当  $C_t = \frac{C_0}{2}$  时,  $t$  为药物半衰期  $t_{1/2}$ , 代入上式得:

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

由此, 按一级速率消除的药物  $t_{1/2}$  为一恒定值, 且不因血浆药物浓度高低而变化。

在一室模型  $t_{1/2} = \frac{0.693}{K_e}$ ; 在二室模型  $t_{1/2} = \frac{0.693}{\beta}$

根据零级速率公式:

$$\frac{dC}{dt} = -K$$

积分得:

$$C_t = C_0 - Kt$$

当  $C_t = \frac{C_0}{2}$  时  $t_{1/2} = \frac{0.5 \cdot C_0}{K}$

因此按零级速率消除的药物,  $t_{1/2}$  不是固定值, 可随药物浓度的变化而改变。

$t_{1/2}$  的意义在于: ①它反映药物消除快慢的程度, 也反映体内消除药物的能力; ② $t_{1/2}$  与药物转运和转化关系为, 一次用药后经过 4~6 个  $t_{1/2}$  后体内药量消除 93.5%~98.4%。同理, 若每隔 1 个  $t_{1/2}$  用药一次, 则经过 4~6 个  $t_{1/2}$  后体内药量可达稳态水平的 93.5%~98.4% (见表 3-4); ③按  $t_{1/2}$  的长短不同常将药物分为 5 类, 超短效为  $t_{1/2} \leq 1$  小时, 短效为 1~4 小时, 中效为 4~8 小时, 长效为 8~24 小时, 超长效为  $>24$  小时; ④肝肾功能不良者, 其  $t_{1/2}$  将改变, 绝大多数药物的  $t_{1/2}$  延长。可通过测定病人肝肾功能调整用药剂量或给药间隔。

表 3-4 按一级速率消除药物消除量及累积量与  $t_{1/2}$  间关系

$t_{1/2}$ 数	单次给药后药物消除量	以 $t_{1/2}$ 为给药间隔重复给药时, 体内药物累积量
1	$100\% \times \left(\frac{1}{2}\right)^1 = 50\%$	50%
2	$100\% \times \left(\frac{1}{2}\right)^2 = 25\%$	75%
3	$100\% \times \left(\frac{1}{2}\right)^3 = 12.5\%$	87.5%
4	$100\% \times \left(\frac{1}{2}\right)^4 = 6.25\%$	93.8%
5	$100\% \times \left(\frac{1}{2}\right)^5 = 3.12\%$	96.9%
6	$100\% \times \left(\frac{1}{2}\right)^6 = 1.56\%$	98.4%
7	$100\% \times \left(\frac{1}{2}\right)^7 = 0.78\%$	99.2%

## 五、多次用药

在临床治疗中多数药物都是重复给药以期达到有效治疗浓度, 并维持在一定水平。

此时给药速率与消除速率达到平衡,其血药浓度称为稳态浓度(steady state concentration,  $C_{ss}$ ),又称坪值(plateau),见表 3-4 及图 3-7。在  $C_{ss}$  时血药浓度可以波动,其最高值称峰浓度( $C_{(ss)max}$ ),最低浓度值称谷浓度( $C_{(ss)min}$ ),二者之相对距离为波动幅度。

$$\text{波动幅度}(\%) = \frac{2 \times (\text{峰浓度} - \text{谷浓度})}{(\text{峰浓度} + \text{谷浓度})} \times 100$$

由图中可见给药间隔与给药剂量有一定的关系。当间隔 1 个半衰期给药一次,经 4~6 个半衰期后可达  $C_{ss}$ 。

当改变给药间隔,不改变每次剂量时,达到稳态浓度时间不变,波动幅度及  $C_{ss}$  改变,单位时间内给药总量不同(图 3-7);

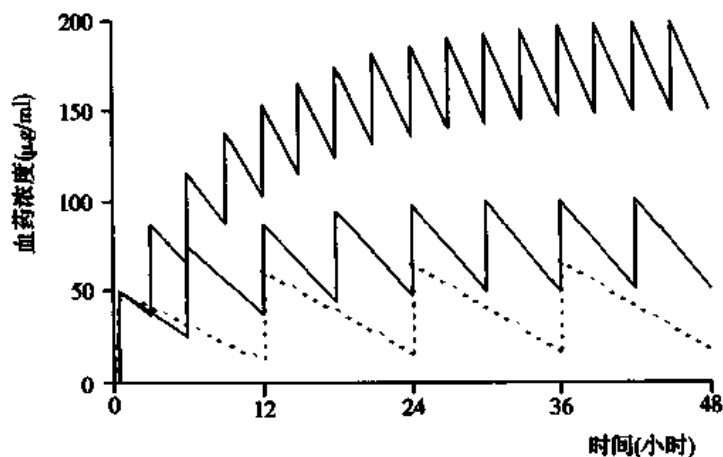


图 3-7 改变给药间隔不改变剂量时的稳态浓度

当改变每次剂量,不改变给药间隔时,  $C_{ss}$  改变,达到稳态浓度时间和波动幅度不变,波动范围改变,单位时间内给药总量不同(图 3-8);

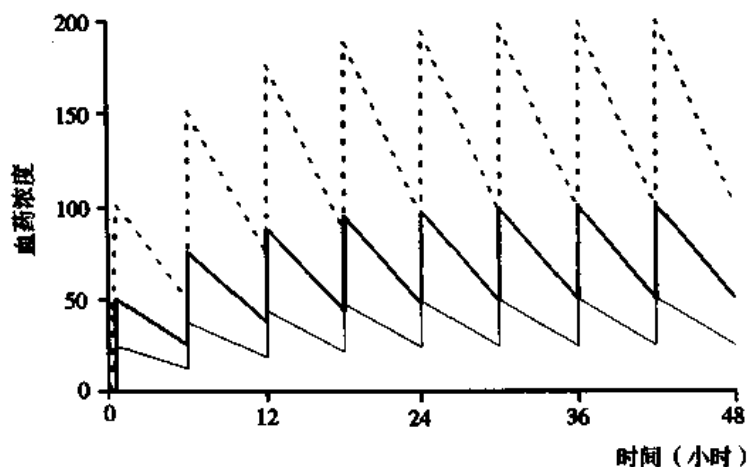


图 3-8 改变剂量不改变给药间隔时的稳态浓度

如单位时间内给药总量无改变,当每次剂量和给药间隔都改变时,  $C_{ss}$  基本不变达到稳态浓度时间不变,波动幅度及范围改变(见图 3-9)。

如每隔一个半衰期给药一次,为了迅速达到  $C_{ss}$ ,则可采用首次剂量加倍的方法。图

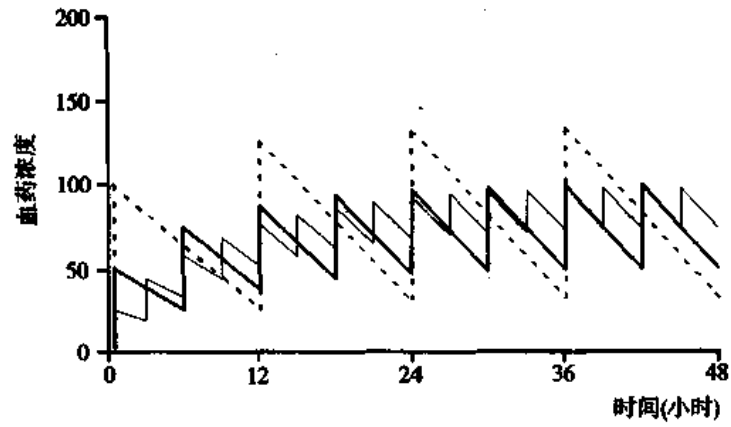


图 3-9 单位时间内用药量不变、给药剂量和给药间隔都改变时的稳态浓度

3-10 表示重复给药时的时量曲线变化和首剂加倍可迅速达到  $C_{ss}$ 。

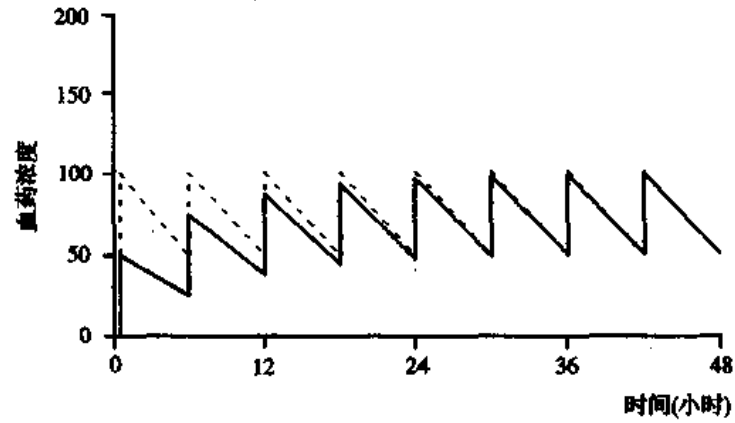


图 3-10 重复给药及时量曲线变化和首剂加倍情况

在临床治疗中,确定给药剂量和给药间隔是制定和调整给药方案的重要内容。

(娄建石)



## 第四章 影响药物作用的因素

药物进入机体产生药效时往往要受到机体内外各方面诸多因素的影响,从而使药效增强或减弱,甚至发生质的改变,产生不良反应。了解和掌握这些影响因素的规律可以更好地发挥药物的效应,取得最佳治疗效果。

### 第一节 机体方面因素

机体对药物反应的差异主要表现为个体差异(individual variation)、种族差异(variation of ethnocentrism)和种属差异(variation of species)。造成这些差异的原因既有先天因素,又有后天因素。

#### 一、生理因素

(一)年龄 国家药典规定年龄在14岁以下的用药剂量为儿童剂量,14~60岁为成人剂量,60岁以上为老人剂量。儿童剂量和老人剂量应以成人剂量为参考剂量的酌情减量。这主要是因为儿童和老人的生理功能与成人有较大差异所致。

1. 儿童 儿童的各个器官和组织正处于生长、发育阶段,年龄越小器官和组织的发育越不完全。药物使用不当会造成器官和组织发育障碍,甚至发生严重不良反应,造成后遗症。

(1)由于儿童血脑屏障和脑组织发育不完善,从而影响药物的中枢作用。主要表现为对中枢抑制药和中枢兴奋药非常敏感。使用吗啡、哌替啶极易出现呼吸抑制,而对尼可刹米、氨茶碱、麻黄碱等又容易出现中枢兴奋而致惊厥。氨基糖苷类抗生素对第八对脑神经的毒性极易造成听觉损害,据有关资料报道,国内对1039例聋哑患者的调查结果表明,因应用此类药物引起的占59.5%。

(2)儿童的肝、肾功能发育不全对药物代谢和排泄的能力较低。氯霉素主要在肝脏代谢,新生儿肝脏代谢能力较低、使用不当可造成灰婴综合征的毒性反应。主要经肾排泄的药物如氨基糖苷类抗生素,由于儿童肾排泄速率较慢使血中药物存留时间延长,如按等效剂量分别给成人和儿童用药,儿童的血药浓度明显高于成人,易产生耳毒性。

(3)儿童体液占体重比例较大而对水盐的调节能力差。如高热时使用解热药不当引起出汗过多极易造成脱水。此外儿童还对利尿药特别敏感,易致电解质平衡紊乱。

(4)儿童的骨骼、牙齿生长也易受到药物的影响。四环素类药物容易沉积于骨骼和牙齿,使其发育障碍和黄染,在儿童现已停用。喹诺酮类是一类含氟的抗菌药,其中的氟离子也容易对骨骼和牙齿生长造成影响,因此对婴幼儿应慎重使用。

(5)儿童的内分泌系统容易出现紊乱。现在有些儿童过于肥胖,其原因或与营养饮食方面过多过剩,滥服一些营养口服液、助长剂有关。已有研究证明,肥胖儿童血中胰岛素

含量明显高于正常儿童。

2. 老人 老年人的组织器官及其功能随年龄增长存在生理性衰退过程,在药效学和药动学方面产生一些变化。老年人体液相对减少,脂肪增多,蛋白质合成减少。如丙戊酸钠在老年人血中游离药物浓度明显高于青年人,其原因一是白蛋白含量减少,二是白蛋白对药物的亲和力明显降低,三是器官清除能力下降。肝肾功能随年龄增长而逐渐衰退,药物代谢和排泄速率相应减慢。老年人除生理功能逐渐衰退外,多数伴有不同程度的老年性疾病,如心脑血管病、糖尿病、痴呆症、骨代谢疾病、前列腺肥大、胃肠疾病等,对作用于中枢神经系统药物、心血管系统药物等比较敏感。如有心脑血管病的老年人在拔牙时禁用含肾上腺素的局麻药。最近,发生在美国、中国、英国、日本等国的苯丙醇胺(phenylpropanolamide, PPA)事件也说明老年人或有心脑血管病、肾病者不宜使用含有这类药物的复方制剂,否则容易诱发中风、心肌梗死、肾衰等。

(二)体重 除在年龄方面有明显体重差别外,在同年龄段内也有一定的差别,这主要是高矮胖瘦方面对药物作用的影响。如果服药者的体形差别不大而体重相差较大时,若给予同等剂量药物则轻体重者血药浓度明显高于重体重者。反之,当体重相近而体形差别明显时,则药物的水溶性和脂溶性在两者的体内分布情况就有差别。因此比较科学的给药剂量应以体表面积为计算依据,它既考虑了体重因素又考虑了体形因素。

(三)性别 虽然男女性别不同对药物的反应无明显差别,但女性在用药时应考虑“三期”即月经期、妊娠期和哺乳期对药物作用的反应。在月经期子宫对泻药、刺激性较强的药物及能引起子宫收缩的药物较敏感,容易引起月经过多、痛经等。在妊娠期使用上述药物还容易引起流产、早产等。此外,有些药物还能通过胎盘进入胎儿体内,对胎儿生长发育和活动造成影响,严重的可导致畸胎,故妊娠期用药应十分慎重。在分娩前用药应注意药物在母体内的维持时间,一旦胎儿离开母体,则药物无法被母体消除,引起药物在新生儿体内滞留而产生不良反应。在哺乳期的妇女,有些药物可通过乳汁排泌被哺乳儿摄入体内引起药物反应。

(四)个体差异 有些个体对药物反应非常敏感,所需药量低于常用量,此称为高敏性(hypersensitivity)。反之,有些个体需使用高于常用量的药量方能出现药物效应,此称为低敏性(hyposensitivity)。

某些过敏体质的人用药后可发生过敏反应(anaphylaxis),又称变态反应(allergy)。是机体将药物视为一种外来物所发生的免疫反应。这种反应与药理效应无关,且无法预先知道,仅发生于少数个体。轻度的可引起发热、药疹、局部水肿,严重的可发生剥脱性皮炎(如磺胺药)、过敏性休克(如青霉素)。对于易产生严重过敏反应的药物用药前应做皮肤试验,阳性者禁用,即使阴性者也应小心应用。

还有一类特异体质的人对某些药物发生特异性反应,称为特异质反应(idiosyncrasy),是由于这类人的遗传异常所致。如骨骼肌松弛药琥珀胆碱引起的特异质反应是由于先天性缺乏血浆胆碱酯酶所致。

## 二、精神因素

病人的精神因素主要指心理活动变化可对药物治疗效果产生影响。它的显著特点

是：①病人受外界环境、医生和护士的语言、表情、态度、信任程度、技术操作熟练程度、工作经验、暗示性等的影响产生心理活动变化，而影响药物治疗效果。精神因素对药物治疗效果的影响大约占 35%~40%。②精神因素的影响主要发生在慢性病、功能性疾病及较轻的疾病中。在重症和急症治疗中影响程度很小。例如对轻微疼痛采用一般的安慰性措施效果明显，而对剧烈疼痛无效。③精神因素的影响往往与心理承受能力有关。承受能力强的其影响相对较小，承受能力弱的影响则较大。④精神因素还有先入为主的特点。如果一个医生告诉他的病人某药物对他的病情治疗效果不理想时，无论其他医生反复说明也不容易被接受，从而影响该药的效果。⑤精神因素的影响不仅发生在人，在动物身上也存在近似的现象。

鉴于上述精神因素的影响特点，临床上常采用一种安慰剂(placebo)对照试验疗法以排除其对药物效应的影响。所谓安慰剂指不含药理活性成分仅含赋形剂，在外观上与有药理活性成分制剂完全一样的制剂。安慰剂产生的作用称为安慰作用(placebo actions)，它分为阳性安慰作用和阴性安慰作用。前者指的是安慰作用与药物产生的作用一致；后者指的是产生完全相反的作用。安慰作用也存在起效、高峰、消失的变化规律，且与药物作用有着相似的变化规律。

除了心理活动变化以外，病人对药物效应的反应能力、敏感程度、耐受程度也对药物治疗效果产生一定的影响。如对疼痛敏感者和不敏感者在应用镇痛药后所产生的效果就有很大的差异。另外，病人与医护人员的医疗合作是否良好对药物治疗也有着重要的影响。

### 三、病理因素

(一)心脏疾病 心衰时药物在胃肠道的吸收下降、分布容积减少、消除速率减慢。如普鲁卡因胺的达峰时间由正常时的 1 小时延长至 5 小时，生物利用度减少 50%，分布容积减少 25%，血药浓度相对升高。清除率由正常时的 400~600ml/min 降至 50~100ml/min， $t_{1/2}$  由 3 小时延长至 5~7 小时。

(二)肝脏疾病 在严重肝功能不全时对需要使用肾上腺皮质激素者，常使用氢化可的松或氢化泼尼松而不宜使用可的松或泼尼松。原因在于后两药需在肝脏转化成前两药方能生效。肝功能不全时这种转化作用减弱，致使前者血药浓度降低，疗效下降。某些不经肝脏转化的药物在肝功能不全时使用不受影响。

(三)肾脏疾病 卡那霉素主要经肾排泄。在正常人  $t_{1/2}$  为 1.5 小时，在肾衰病人延长至 25 小时。若不改变给药剂量或给药间隔，势必会造成药物在体内的蓄积，还会造成对第八对脑神经的损害，引起听力减退，甚至导致药源性耳聋。

(四)胃肠疾病 胃肠 pH 值改变可对弱酸性和弱碱性药物的吸收带来影响。胃排空时间延长或缩短也可使在小肠吸收的药物延长或缩短。腹泻时常使药物吸收减少，而便秘可使药物吸收增加。

(五)营养不良 如血浆蛋白含量下降可使血中游离药物浓度增加，而引起药物效应增加。

(六)酸碱平衡失调 主要影响药物在体内的分布。当呼吸性酸中毒时血液 pH 下降，可使血中苯巴比妥(弱酸性药)解离度减少，易于进入细胞内液。

(七)电解质紊乱  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Cl}^-$  是细胞内、外液中的主要电解质,当发生电解质紊乱时它们在细胞内、外液的浓度将发生改变,影响药物的效应。如当细胞内缺  $\text{K}^+$  时,心肌细胞最易对强心苷类药物产生心律失常的不良反应。 $\text{Ca}^{2+}$  在心肌细胞内减少时,使用强心苷类药物加强心肌收缩力的作用降低;若  $\text{Ca}^{2+}$  浓度过高时该类药物易致心脏毒性。胰岛素降低血糖时也需要  $\text{K}^+$  协助使血中葡萄糖易于进入细胞内。

#### 四、遗传因素

药物作用的差异有些是由遗传因素引起的,研究遗传因素对药物反应影响的学科称之为遗传药理学(pharmacogenetics),它是药理学与遗传学相结合发展起来的边缘学科。遗传因素对药物反应的影响比较复杂,遗传物质的多态性是主要因素,因为酶和蛋白质是在特定基因指导下合成的,基因的多态性,使合成的酶和蛋白质呈多态性,其性质和活性不同,影响了相关药物反应。所以,遗传基因的差异是构成个体对药物反应差异的决定因素。如前述的高敏性、低敏性和特异质反应皆与遗传因素有关。

在药物代谢方面的典型例子之一就是一卵双生和二卵双生对药物反应的差异。许多药物如安替比林、双香豆素、保泰松、苯妥英、去甲替林、异烟肼、乙醇等药物的半衰期在一卵双生个体间相差无几,而在双卵双生个体间却相差数倍之多。另外,在各人种间均发现体内经 N-乙酰基转移酶催化的乙酰化反应存在着快乙酰化和慢乙酰化两种类型。许多药物如异烟肼、对氨基水杨酸、磺胺、普鲁卡因酰胺、硝基地西洋、胍苯吡啶、甲基硫氧嘧啶均需经乙酰化代谢,其代谢速率在两种类型人群中相差数倍。检查两者的酶活性发现快者酶含量多,慢者较少,而此酶的产生是由一对常染色体等位基因所控制。

在药物效应方面的表现主要是受体部位异常、组织细胞代谢障碍、解剖异常。如正常人肝中维生素 K 环氧化酶能使氧化型维生素 K 还原成维生素 K 参与凝血酶原的合成。华法林则通过抑制此酶而起抗凝作用。华法林耐受者由于此酶受体部位变异,与华法林的亲和力下降使之药效降低。在红细胞的磷酸戊糖代谢通路中,葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)使葡萄糖-6-磷酸脱下的氢传递给谷胱甘肽使之成为还原型谷胱甘肽(GSH),它有抗氧化作用。当 G6PD 缺陷患者服用伯氨喹、阿司匹林、对乙酰氨基酚、磺胺、咪唑类、蚕豆等有氧化作用的药物或食物时可使 GSH 缺乏,造成血红蛋白被氧化,导致溶血。

#### 五、时间因素

时间因素指机体内生物节律变化对药物作用的影响。研究生物节律与药物作用之间关系的学科称之为时间药理学(chronopharmacology)。生物体内的节律有多种,如日节律、周节律、月节律、季节律、年节律等,其中以日节律对药物影响最重要,研究得最多。时间药理学主要表现在时间药物效应、时间毒理、时间药物代谢方面。

在时间药物效应方面,众多的药物如中枢神经系统药物、心血管系统药物、内分泌药物、抗肿瘤药、抗菌药、平喘药等均有昼夜时间节律变化。例如相同剂量的镇痛药分别于白天和夜间给人用药,其镇痛效果为白天高,夜间低。胃酸的分泌高峰在夜间,某些患胃溃疡的病人易在夜间发病,将  $\text{H}_2$  受体阻断药西咪替丁在晚间用药能有效抑制胃酸分泌,减少发病。

药物对机体产生不良反应也存在时间节律变化。如肾上腺皮质激素分泌高峰出现在清晨,血浆浓度在 08:00 时左右最高,而后逐渐下降,直至 00:00 时左右达最低。临床上根据这种节律变化将皮质激素类药物由原来的每日分次用药改为每日 08:00 时一次给药,提高了疗效,大大减轻了不良反应,使药物效应规律与体内生物节律同步,取得了公认的成效。药物引起机体过敏反应的程有昼夜节律,如青霉素皮试反应最强在午夜,反应最弱在中午。

在时间药物代谢方面涉及了药物在体内过程的许多环节。其变化规律主要由各器官、组织、体液的生理性节律变化所致。如胃酸 pH 值在 08:00 时左右最高,在夜间最低,某些弱酸性或弱碱性药物的吸收量即受影响。病人分别于 09:00 时和 21:00 时服用茶碱,结果表明早晨服药后的血药浓度明显高于晚间服药。鉴于哮喘病人在晚间发作较白天重而血药浓度晚间又较白天低,因此按时间节律调整给药方案有着重要的临床意义。

## 六、生活习惯与环境

饮食对药物的影响主要表现在饮食成分、饮食时间和饮食数量。一般来说,药物应在空腹时服用,有些药物因对消化道有刺激,在不太影响药物吸收和药效的情况下可以饭后服用,否则应在饭前服用或改变给药途径。食物成分对药物也有影响,如高蛋白饮食可使氨茶碱和安替比林代谢加快;低蛋白饮食可使肝药酶含量降低,导致多数药物代谢速率减慢,还可使血浆蛋白含量降低,血中游离药物浓度升高;菜花和圆白菜中吲哚类化合物和烤肉中的多环芳香烃类化合物均可使氨茶碱和安替比林代谢加快。吸烟对药物的影响主要是烟叶在燃烧时产生的多种化合物可使肝药酶活性增强,使药物代谢速率加快。经常吸烟者对药物的耐受性明显增强。饮酒时乙醇对药物的影响主要为,在药效学方面对多数中枢神经系统药物、血管扩张药、降血糖药等有增强作用,在药动学方面长期少量饮酒可使肝药酶活性增强,药物代谢速率加快;急性大量饮酒使肝药酶活性饱和或降低,导致其他药物的代谢速率减慢。饮茶主要影响药物的吸收,茶叶中的鞣酸可与药物结合减少其吸收。另外,茶碱还具有中枢兴奋、利尿、兴奋心脏等作用,可加强相应药物的作用。

人类生活与工作环境中的各种物质对机体的影响越来越明显。如食品、饮料中的各种添加剂,农作物中的杀虫剂,水中的重金属离子、有机物,空气中的粉尘、尾气排放物、燃烧物等长期与人接触,最终都会影响到肝药酶的活性,使药物活性受到一定影响。

## 第二节 药物方面因素

### 一、药物理化性质

药物的溶解性各不相同,根据临床需要制备成不同的剂型,每种药物都有保存期限,超过期限药物性质可发生改变而失效,如青霉素 G 在干粉状态下有效期为 3 年,而在水溶液中极不稳定,需临用前现配。药物需在常温下干燥、密闭、避光保存,个别药物还需要在低温下保存,保留不当易挥发、潮解、氧化或光解。如乙醚易挥发、易燃;维生素 C、硝酸甘油易氧化;肾上腺素、去甲肾上腺素、硝普钠、硝苯地平易见光分解等。

## 二、药物剂型

每种药物都有其相适宜的剂型用于不同途径给药以产生理想的药效。同种药物的不同剂型对药效的发挥有影响,如片剂、胶囊、口服液等均可口服给药,但药物崩解、溶解速率不同,吸收快慢、多少就不同。注射剂中水剂、乳剂、油剂在注射部位释放速率不同,药物生效快慢、维持时间也不同。不同厂家生产的同种药物制剂由于制剂工艺配方不同,药物的吸收情况和药效情况也有差别。因此,为保证药物吸收和药效发挥的一致性,需要评价其生物等效性(bioequivalence)。随着生物制剂学的发展,近年来为临床提供了一些新的制剂,如缓释剂(slow release formulation, SLF)、控释剂(controlled release formulation, CLF)。缓释剂是指药物按一级速率缓慢释放,以达到较长时间维持有效血药浓度,产生持久药效。有的缓释剂以缓慢释放为主,称为延迟释放剂(extended release formulation)。有的缓释剂将不同释放速率的药物组合在一起,达到迅速生效和较长时间维持药效的效果,称为持续释放剂(sustained release formulation)。控释剂是指药物按零级速率释放,使血药浓度稳定在有效浓度水平,产生持久药效。透皮贴剂(transdermal patch)就是其中的一种。如硝酸甘油透皮贴剂每日一贴,芬太尼透皮贴剂每三日一贴。另外,毛果芸香碱眼片放置于结膜囊内每周一次,子宫内避孕药每年一次等。

## 三、给药方法

**(一)给药剂量** 剂量指用药量。随剂量的加大,效应逐渐增强。有关量效关系等见第二章。

**(二)给药途径** 选择不同给药途径可以影响药物的吸收和分布,从而影响药物效应的强弱,甚至出现药物性质方面的改变(如硫酸镁)。

### 1. 消化道给药

(1)口服:这是最常用的给药方法,药物经胃肠粘膜吸收。其优点为方便、经济,较注射给药相对安全,无感染发生。其缺点为许多药物易受胃肠内容物影响而延缓或减少吸收,有的可发生首过消除,使生物利用度降低,有的药物甚至根本不能吸收。另外口服不适合昏迷、不合作者、呕吐、抽搐者及急重症者。

(2)舌下给药:药物通过舌下口腔粘膜丰富的毛细血管吸收,可避免胃肠道刺激、吸收不全和首过消除,但要求药物溶解快,无异味,用量少。如硝酸甘油片舌下给药缓解心绞痛急性发作。

(3)直肠给药:将药栓或药液导入直肠内由直肠粘膜血管吸收,可避免胃肠道刺激及首过消除。此法较适宜小儿给药,可以避免小儿服药时的困难及胃肠刺激。目前国内适于小儿直肠给药药物栓剂很少,限制了其使用。

### 2. 注射给药

(1)肌肉注射:药物在注射部位通过肌肉丰富的血管吸收入血,吸收较完全,生效迅速,其中吸收速度水溶液>混悬液>油溶液。

(2)皮下注射:药物经注射部位的毛细血管吸收,吸收较快且完全,但注射容量有限。另外仅适用于水溶液药物,如肾上腺素皮下注射抢救青霉素过敏性休克。

(3)静脉注射或静脉滴注:全部药物直接进入血液而迅速生效,适用于急重症的治疗。但静脉给药对剂量、配伍禁忌和给药速度有较严格的规定。

(4)椎管内给药:将药物注入蛛网膜下腔的脑脊液中产生局部作用,如有些外科手术需要做蛛网膜下腔麻醉(腰麻)。也可将某些药物注入脑脊液中产生疗效,如抗生素等。

3.呼吸道给药 即吸入给药:某些挥发性或气雾性药物常采用此种给药方法,主要是通过肺泡扩散进入血液而迅速生效。如全身麻醉药用于外科手术、异丙肾上腺素气雾剂治疗支气管哮喘急性发作等。缺点是对呼吸道有刺激性。

4.皮肤粘膜用药 将药物施放于皮肤、粘膜局部发挥局部疗效,如外用擦剂、滴眼剂、滴鼻剂等。另外有的药物通过透皮吸收发挥全身疗效,如硝酸甘油贴膜剂贴敷于心前区,药物通过透皮缓慢吸收,从而起到预防心绞痛发作的作用。

(三)用药时间 指投药或服药时间。有的药物对胃刺激性强,应于饭后服。催眠药应在临睡前服。胰岛素应在饭前注射。有明显生物节律变化的药物应按其节律用药。

(四)给药间隔 一般以药物的半衰期为参考依据,但有些药物例外,如青霉素的  $t_{1/2}$  为 30 分钟,由于该药对人毒性极低,大剂量给药后经过数个  $t_{1/2}$  后血药浓度仍在有效范围以内,加之抗菌药物都有一个抗菌后效应(post antibiotic effect, PAE),在此时间内细菌尚未恢复活力,因此其给药间隔可适当延长。另外肝、肾功能不全者可适当调整给药间隔时间。给药间隔时间短易致累积中毒,反之,给药间隔时间延长血药浓度波动加大。

(五)疗程 指给药持续时间。对于一般疾病和急重症病人,症状消失后即可停止用药,对于某些慢性病及感染性疾病应按规定的持续时间用药,以避免疾病复发或加重。

## 四、联合用药

联合用药(drug in combination)是指为了达到治疗目的而采取的两种或两种以上药物同时或先后应用。联合用药往往会发生体内或体外药物之间的相互影响。

药物在体外发生相互影响称为配伍禁忌(incompatibility),指将药物混合在一起发生的物理或化学反应,尤其容易发生在几种药物合在一起静脉滴注时。如氨基糖苷类抗生素与  $\beta$  内酰胺类抗生素合用时二者不能放在同一针管或同一溶液中混合,因为  $\beta$  内酰胺环可使氨基糖苷类失去抗菌活性。红霉素只能放在葡萄糖溶液中做静脉滴注,若放在盐水溶液中易析出结晶和沉淀。

药物在体内发生相互影响称为相互作用(interaction),主要发生在药动学和药效学方面的一些环节上。无论发生在哪个方面最终的变化只有两种,或使原有的效应增强称为协同作用(synergism),或使原有的效应减弱,称为拮抗作用(antagonism)。在协同作用中又分为相加作用(addition)和增强作用(potentiation)。相加作用指两药合用时的作用等于单用时的作用之和。增强作用指两药合用时的作用大于单用时的作用之和。拮抗作用中又分为相减作用(subtraction)和抵消作用(counteraction)。相减作用指两药合用时的作用小于单用时的作用。抵消作用指两药合用时的作用完全消失。

在药动学方面的影响主要发生在吸收、分布、代谢和排泄上。如服用抗酸药改变胃液 pH 值可减少弱酸性药物吸收。吗啡、阿托品减弱肠蠕动可延长药物在肠道中停留时间而增加吸收。若食物中重金属离子( $Mg^{2+}$ 、 $Ca^{2+}$ 、 $Al^{3+}$ 、 $Fe^{2+}$ )较多时容易和某些药物形成

络合物而减少吸收。华法林和保泰松可发生血浆蛋白竞争性结合,从而使华法林血浆游离浓度增加,导致抗凝血效应加强。肝药酶诱导药和抑制药所引起的药物效应变化前已述及。能改变尿液 pH 值的药物可以减少或增加某些弱酸性或弱碱性药物的重吸收。共同通过肾小管主动分泌排泄的药物联合用药也会发生竞争性抑制,使药效时间延长。

药效学方面的影响主要发生在药物作用部位。如受体激动药和受体拮抗药可在同一受体部位产生竞争性拮抗效应。氢氯噻嗪和螺内酯均为利尿药,合用后氢氯噻嗪排钾的不良反应可以被螺内酯拮抗,但利尿效应增强。磺胺药与甲氧苄啶(TMP)合用后作用机制虽不同但抗菌效应增强。总之,掌握药物相互作用的规律可以更好地提高临床治疗效果,避免和减轻不良反应。

## 五、长期用药

某些疾病需要长期用药,机体会相应产生一些反应。

(一)耐受性(tolerance) 指连续用药后出现的药物反应性下降。若在很短时间内产生称为快速耐受性或急性耐受性(tachyphylaxis),停药后可以恢复,如麻黄碱、硝酸甘油、垂体后叶素等。反之若在长期用药后产生则称为慢速耐受性或慢性耐受性(brady-phy-laxis),如苯巴比妥。胰岛素既可产生急性耐受性又可产生慢性耐受性。若按引起耐受性的机制可分为药效耐受性(pharmacodynamic tolerance)和代谢耐受性(metabolic tolerance)。前者主要指由于受体数目减少,酶活性饱和,作用底物耗竭等使药物反应性降低;后者主要是肝药酶活性被诱导增强所致。苯巴比妥产生的耐受性与这两种机制均有关。病原体和肿瘤细胞在长期用药后产生的耐受性称为耐药性(resistance)。

(二)依赖性(dependence) 指长期用药后病人对药物产生主观和客观上需要连续用药的现象。若仅产生精神上的依赖性,停药后病人只表现为主观上的不适,没有客观上的体征表现,称为习惯性(habituation)。若病人对药物不但产生精神依赖性,还有躯体依赖性,一旦停药后病人产生精神和躯体生理功能紊乱的戒断症状(abstinent syndrome),称为成瘾性(addiction)。

(三)撤药症状(withdrawal syndrome) 指长期用药后突然停药出现的症状,又称停药症状。如长期应用肾上腺皮质激素突然停药不但产生停药症状(肌痛、关节痛、疲乏无力、情绪消沉等),还可使疾病复发或加重,称为反跳现象(rebound phenomenon)。可采取逐渐减量停药的方法避免发生撤药症状和反跳现象。

(娄建石)



### 第五章 抗微生物药物概论

抗微生物药(antimicrobial drugs)是用于治疗病原微生物感染性疾病的药物,能抑制或杀灭病原微生物,包括抗菌药(antibacterial drugs)、抗真菌药(antifungal drugs)和抗病毒药(antiviral drugs)。对病原体(微生物、寄生虫、恶性肿瘤细胞)所致疾病的药物治疗统称为化学治疗(chemotherapy,简称化疗)。用于化学治疗的药物即化疗药物,包括抗微生物药、抗寄生虫药和抗肿瘤药。

化疗药物药理学的任务是研究药物与病原体、药物与宿主之间的相互作用、作用规律及原理,包括:①药物对病原体的作用、作用强度、作用机制;②病原体对药物产生耐药的过程、耐药机制,预防和克服耐药的措施;③药物对宿主可能产生的毒副作用;④宿主对药物的处理过程(体内过程)。药物、病原体、宿主三者之间的相互关系见图 5-1。

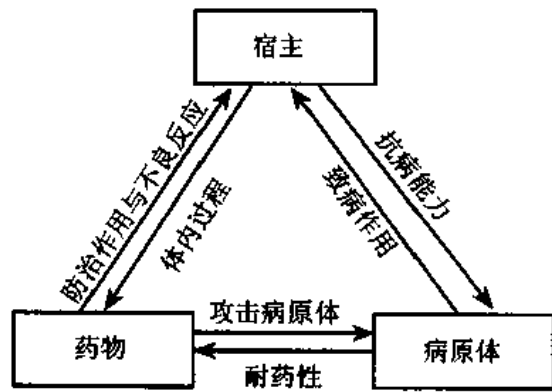


图 5-1 宿主、药物和病原体三者之间的相互作用

#### 一、抗微生物药物的发展简史

古希腊人用雄蕨(male fern)、阿芝台克人用 chenopodium 作为肠道驱虫药(anthelminthics),古印度人用大风子(chaulmoogra)治疗麻风病,我国用豆腐霉治疗疖、痈也早有记载,16 世纪水银被用于治疗梅毒,17 世纪金鸡纳树皮用于治疗疟疾。

Pasteur 和 Joubert 最先认识到微生物的产物可能是有价值的治疗药物。1877 年,他们注意到炭疽杆菌(anthrax bacilli)在无菌尿液中生长迅速,但如同时存在某种常见菌,炭疽杆菌就不能繁殖并立即死亡。在动物实验中也见相似的结果,并认为此现象有重要的应用价值。19 世纪后叶和 20 世纪初,在细菌培养中证明了几种抗生素,某些曾被用于临床,但因毒性太大而被淘汰。

1928 年, Fleming 在研究葡萄球菌变异时偶尔发现青霉菌(penicillium fungi)污染能使培养的细菌溶解,有青霉菌生长的肉汤能抑制许多微生物生长,他将青霉菌产生的这种物质称为青霉素。但此发现被搁置多年。直到 1939 年 Florey 和 Chain 在研究抗生素的

工作中,制备了青霉素,确定其无毒,并于1941年在伦敦成功地治疗了第一例葡萄球菌和链球菌混合感染患者,由此开创了抗生素化疗的新纪元。他们3人共同获得1945年的诺贝尔医学奖。

1935年,由于Domagk的系统工作,第一个磺胺药百浪多息(prontosil)进入临床试验,Domagk获得1939年诺贝尔医学奖。之后开始了现代抗微生物的药物治疗时代。

## 二、名词和术语

**化疗指数** 是衡量化疗药物价值的指标,一般可用动物试验的 $LD_{50}/ED_{50}$ 或 $LD_5/ED_{95}$ 表示( $ED_{50}$ 、 $ED_{95}$ 为感染动物的50%和95%有效量),此比值越大,表明毒性越小,临床应用价值可能越高。

**抗菌药(antibacterial drugs)** 对细菌具有抑制和杀灭作用的药物,包括抗生素和人工合成药物(磺胺类、喹诺酮类等)。

**抗生素(antibiotics)** 由各种微生物(包括细菌、真菌、放线菌属)产生的、能抑制其他微生物生长并最终消灭他们的物质。抗生素又分为天然的和人工半合成的,前者由微生物合成,后者是对天然抗生素进行结构改造后获得的半合成产品。

**抗菌谱(antibacterial spectrum)** 抗菌药物的抗菌范围。广谱抗菌药对多种病原微生物有效,如四环素、氯霉素、氟喹诺酮类、广谱青霉素和广谱头孢菌素等。窄谱抗菌药的抗菌范围较小,如异烟肼只对结核分枝杆菌有效。

**抑菌药(bacteriostatic drugs)** 抑制细菌生长繁殖、但对其无杀灭作用的药物。

**杀菌药(bactericidal drugs)** 此类药不仅能抑制细菌生长繁殖、而且能杀灭之。

**最小抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)** 在特定环境下孵育24小时,可抑制某种微生物出现明显增长的最低药物浓度即最小抑菌浓度,用于定量测定体外抗菌活性。

**最小杀菌浓度(minimum bactericidal concentration, MBC)** 杀死99.9%(降低3个数量级)的供试微生物所需的最低药物浓度。有些药物的MBC与其MIC非常接近,如氨基糖苷类。有些药物的MBC比MIC大,如 $\beta$ 内酰胺类。如果受试药物对供试微生物的 $MBC \geq 32$ 倍的MIC,可判定该微生物对受试药物产生了耐药性。

**抗菌药物后效应(postantibiotic effect, PAE)** 撤药后仍然持续存在的抗微生物效应,通常以时间(小时)表示。

## 三、抗微生物药物的作用机制

微生物维持其生长繁殖,有赖于结构完整和代谢功能正常。与哺乳动物细胞不同,细菌借细胞壁(阴性菌为细胞外膜)和胞浆膜维持其细胞内环境,即起着重要的屏障作用,其完整与否影响通透性。选择性地抑制细胞壁的合成或增加外膜的通透性,均能破坏原有的屏障作用,产生抑菌和杀菌效果。微生物的蛋白质和核酸合成的过程和速度等均有别于宿主细胞,许多药物就是分别选择性地抑制微生物的蛋白质和核酸合成中的某个或某些环节,产生抗微生物作用。

(一) 抑制细菌细胞壁合成 细胞壁对于细菌的正常生长是必须的。肽聚糖(pepti-

doglycan)是细胞壁的异质多聚成分,经高度交叉连接成格子状结构,使胞壁具有一定的质地。革兰阳性菌的胞壁厚约 50~100 个分子,而革兰阴性菌的胞壁仅 1~2 个分子厚。细菌合成肽聚糖涉及约 30 种细菌酶,此过程可分为三个阶段。

第一阶段:形成前体,此发生在胞浆内。产物是尿苷二磷酸(UDP)-乙酰胞壁酸-5 肽,被称之为 park 核苷,该产物合成的最后反应是加上一个二肽 D-丙氨酰-D 丙氨酸。二肽的合成涉及 L-丙氨酸的消旋化和被 D-丙氨酰-D 丙氨酸合成酶催化。D-环丝氨酸与 D-丙氨酸结构相似,能竞争性地抑制消旋酶和合成酶,抑制前体的合成。

第二阶段:UDP-乙酰胞壁酸五肽和 UDP-乙酰葡萄糖胺连接,释放出尿嘧啶核苷酸,形成双糖五肽。另外由 5 个甘氨酸组成的五肽连接至双糖五肽的第三个氨基酸(L-赖氨酸)上,形成一个长的双糖十肽聚合物,此阶段发生在胞浆膜上。杆菌肽抑制双糖十肽的形成和向胞浆膜外的转运。

第三阶段:通过转肽反应,完成交叉连接,此反应发生在胞浆膜外。转肽酶本身是膜结合部分。双糖十肽中五个甘氨酸末端的甘氨酸与另一双糖十肽的第四个(D-丙氨酸)连接,释放第五个 D-丙氨酸。这是肽聚糖合成的最后一步,可被  $\beta$ -内酰胺类抗生素和糖肽类抗生素(如万古霉素)所抑制。立体模型提示,青霉素的构型与 D-丙氨酰-D-丙氨酸非常相似,可能转肽酶被青霉素乙酰化,形成青霉噻唑酰酶 (penicilloyl enzyme)。

青霉素、头孢菌素、环丝氨酸、万古霉素及杆菌肽(bacitracin)等分别作用于细胞壁合成的不同阶段,见图 5-2、5-3。

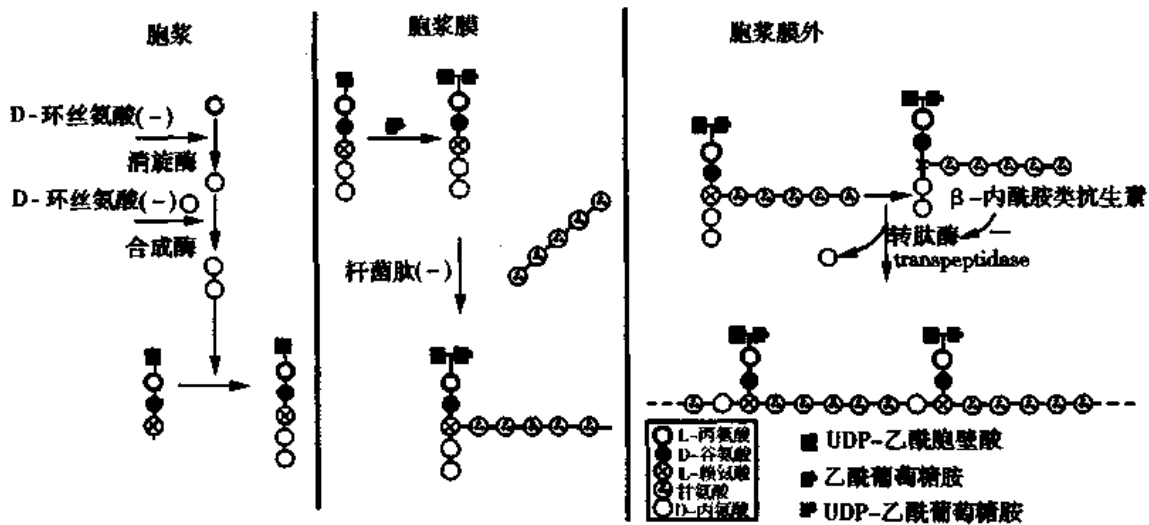


图 5-2 肽聚糖合成中的交叉连接与  $\beta$  内酰胺类的作用机制

(二) 增加胞浆膜的通透性 抗菌药物通过以下方式使菌体胞浆膜受损:①氨基糖苷类通过离子吸附作用;②多烯类抗真菌药(二性霉素 B, 制菌霉素)能选择性地与真菌胞浆膜中的麦角固醇结合,形成孔道;③咪唑类抗真菌药(咪康唑, 酮康唑等)抑制真菌的细胞色素 P450 依赖性的 14- $\alpha$ -去甲基酶,使 14- $\alpha$ -甲基固醇堆积,细胞膜麦角固醇不能合成;④多粘菌素类能选择性地与细菌胞浆膜中的磷脂结合。胞浆膜受损后通透性增加,菌体内的物质外漏,导致细胞死亡。

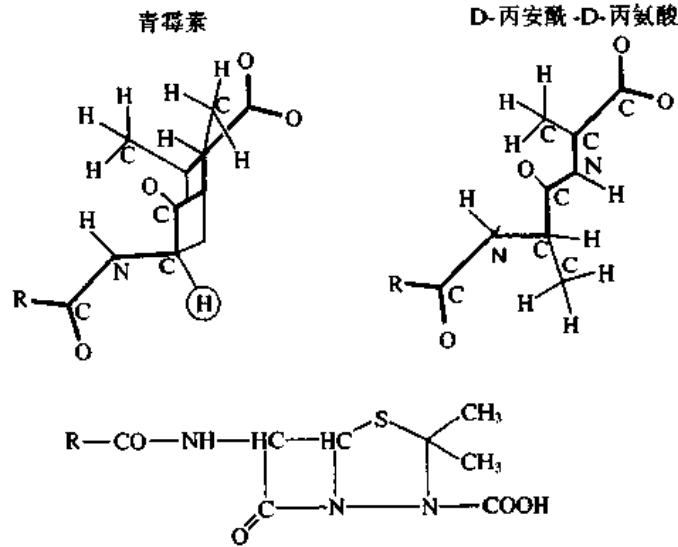


图 5-3 青霉素和 D-丙氨酰-D-丙氨酸的结构

(三) 抑制细菌蛋白质合成 细菌的核糖体为 70S, 由 30S 和 50S 亚单位组成。四环素类和氨基糖苷类的作用靶点在 30S 亚单位, 氯霉素、林可霉素和大环内酯类作用于 50S 亚单位。抑制蛋白质合成的药物分别作用于细菌蛋白质合成过程中的三个阶段: ①起始阶段, 氨基糖苷类药物抑制始动复合物的形成。②肽链延长阶段, 四环素类阻止活化氨基酸和 tRNA 的复合物(aa-tRNA)与 30S 上的 A 位结合; 氯霉素和林可霉素抑制肽酰基转移酶; 大环内酯类抑制移位酶。③终止阶段, 氨基糖苷类阻止终止因子与 A 位结合, 使已合成的肽链不能从核糖体上释放出来, 核糖体循环也受阻。哺乳动物的核糖体为 80S, 由 40S 和 60S 亚单位组成, 故上述药物对敏感菌产生抑菌或杀菌作用时, 对宿主无明显毒性。

(四) 影响核酸代谢 利福平类特异性地抑制细菌 DNA-依赖的 RNA 多聚酶, 阻碍 mRNA 的合成。喹诺酮类抑制回旋酶(gyrase), 抑制敏感菌的 DNA 复制和 mRNA 的转录。核酸类似物, 如齐多夫定(zidovudine)、更昔洛韦(ganciclovir)、阿糖腺苷(vidarabine)、阿昔洛韦(acyclovir), 抑制病毒 DNA 合成的必需酶, 终止病毒的复制。

(五) 影响叶酸代谢 活化的四氢叶酸是一碳单位的传递体, 在嘌呤和嘧啶核苷酸的合成过程中负责一碳单位的传递。对磺胺类药物敏感的微生物不能利用环境中的叶酸, 而必须利用对氨基苯甲酸和二氢喋啶在二氢叶酸合成酶的作用下合成二氢叶酸, 再经二氢叶酸还原酶的作用形成四氢叶酸。磺胺类药物和甲氧苄啶(trimethoprim, TMP)分别抑制二氢叶酸合成酶和二氢叶酸还原酶, 导致四氢叶酸缺乏, 需四氢叶酸作一碳单位传递体的生化反应受到影响。

## 四、微生物的耐药性

耐药性也被称之为抗药性, 是自然界微生物间普遍存在的抗生现象的特殊表现形式。各种微生物在求生存的过程中, 一方面产生相应的抗生物质, 用以杀灭其他微生物; 另一方面要积极抵御其他微生物所产生的抗生物质的侵入。当种类不断增加的抗菌药物被用

于防治感染性疾病时,各种微生物势必加强其防御能力,即形成了抗菌药物参与的微生物抗生现象。再加上耐药基因的传代、转移、传播、扩散,耐药微生物越来越多,耐药程度不断增加,形成高度和多重耐药性。

(一) 耐药性种类 耐药性可分为固有耐药(intrinsic resistance)性和获得耐药(acquired resistance)性。固有耐药性是染色体介导的、代代相传的天然耐药性,如肠道阴性杆菌对青霉素;铜绿假单胞菌(绿脓杆菌)对氨基苄西林;以及链球菌属对庆大霉素都属天然耐药。获得耐药性多由质粒介导,也可由染色体介导,当微生物接触抗菌药物后,通过改变自身的代谢途径、使其能避免被药物抑制或杀灭。

(二) 微生物耐药性机制 药物必须到达靶部位并与其结合才能产生作用。微生物可通过以下机制产生耐药性:

1. 产生灭活酶 通过产生灭活酶(表 5-1)将药物灭活,是微生物产生耐药的重要机制。尤其是 $\beta$ 内酰胺酶的类型、底物广度及耐药程度均以惊人的速度迅速增长,所以 $\beta$ 内酰胺酶介导的耐药显得更为重要,详见第六章。

表 5-1 部分抗生素灭活酶

抗生素	灭活酶	抗生素	灭活酶
$\beta$ 内酰胺类抗生素	$\beta$ 内酰胺酶	氯霉素	磷酸化酶
氨基糖苷类抗生素	氨基糖苷灭活酶	大环内酯类	氯霉素乙酰转移酶
	乙酰化酶	林可霉素类	酯酶 I, 酯酶 II
	腺苷化酶		核苷酸转移酶(金葡菌)
	核苷化酶		

2. 改变靶位结构 主要包括以下途径:①改变靶蛋白,使其与抗生素的亲合力降低;②增加靶蛋白的数量,在药物存在的同时仍有足够量的靶蛋白可以维持微生物的正常形态和功能;③新合成敏感菌所没有的、功能正常的、与抗生素亲和力低的靶蛋白。

3. 降低外膜的通透性 此改变使药物不易进入靶部位。如阴性菌外膜孔蛋白的量减少或孔径减小,均减少经此通道进入的物质的量。如 Omp F 是 $\beta$ 内酰胺类、四环素类、喹诺酮类和氯霉素等药物通过外膜到达靶部位的大门,Omp F 的丢失,产生对上述药物的多重耐药。

4. 加强主动流出系统(active efflux system) 大肠杆菌、金葡菌、表皮葡萄菌、铜绿假单胞菌和空肠弯曲杆菌等均有主动流出系统。经主动流出系统外排引起耐药的抗菌药物有四环素类、氟喹诺酮类、大环内酯类、氯霉素和 $\beta$ 内酰胺类等。主动流出系统可分为不同的家族:MF(major facillitator)家族、RND(resistance-modulation-division)家族、Snr(staphylococcal multidrug resistance)家族、ABC(ATP-binding cassette)家族等。

流出系统由 3 个蛋白组成,即运输子、附加蛋白和外膜蛋白,三者缺一不可,故也称为三联外排系统(tripartite efflux system),如图 5-4 所示。运输子位于胞浆膜,在系统中起泵的作用。细菌流出系统中的运输子主要来自 MF 和 RNA 家族,属于 MF 家族的运输子有 Qac A、Emr B、Acr II 和 Nor A 等。属于 RND 家族的运输子有 Mex B、Mex D、Mex F 和 Mex Y 等。外膜蛋白类似于孔蛋白,位于外膜(阴性菌)或细胞壁(阳性菌),是药物被泵出细胞的外膜通道。如在铜绿假单胞菌已鉴别出 Opr K、Opr M、Opr J 及 Opr N 等。

附加蛋白位于运输子和外膜蛋白之间,起桥梁作用。已知附加蛋白有 Emr A, Acr A, Env C, Mex A, Mex C, Mex E, Mex X, Hly D, Lkt D, Cva A 等。

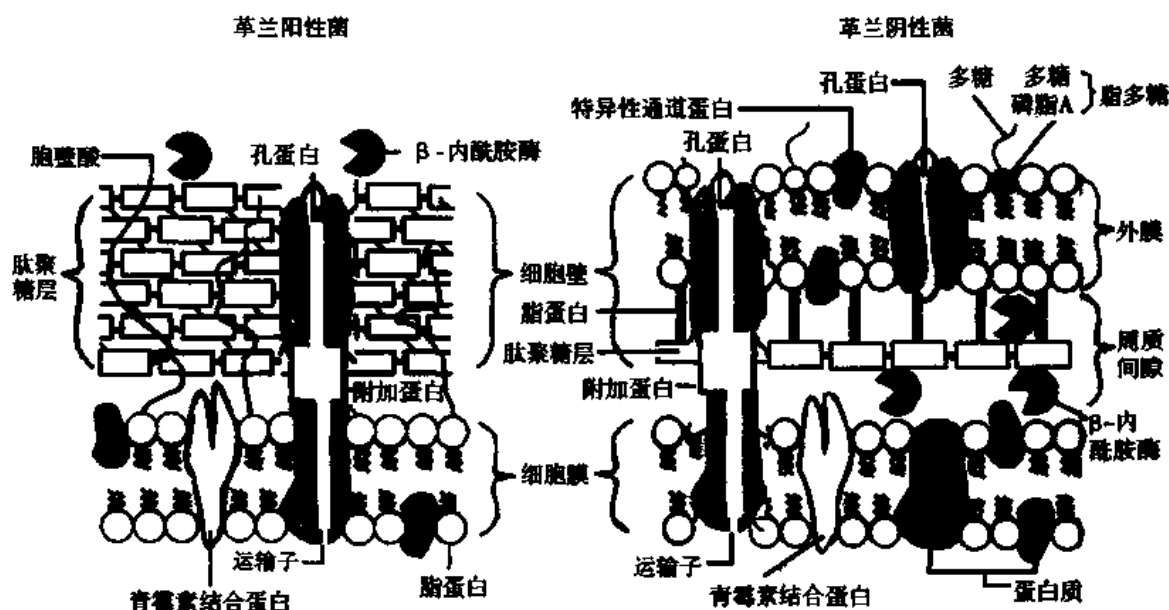


图 5-4 革兰阳性和阴性菌细胞壁的结构和结构的比较

(三) 耐药基因的转移方式 获得耐药性可通过突变或垂直传递,更多见的是水平转移,即通过转导、转化、接合等方式将耐药性从供体细胞转移给其它细菌。通过水平转移的获得耐药性扩散迅速、广泛,耐药株可自身克隆扩散,也可与敏感株进行遗传物质的交换。如全部耐甲氧西林的金葡菌似乎都是从同一个或少数几个获得了 *mecA* 基因的先祖细胞克隆而来,*mecA* 编码低亲和力的青霉素结合蛋白,此蛋白参与对甲氧西林的耐药。相反,葡萄球菌的  $\beta$  内酰胺酶是质粒编码的,有众多的转移机会,因其广泛存在于大量无亲缘关系的菌株,肠球菌也含此质粒。

突变(mutation) 突变发生在以前敏感的细胞,这种耐药突变是对链霉素(核蛋白突变)、喹诺酮类(回旋酶基因突变)、利福平(RNA 聚合酶基因突变)耐药的分子基础。突变可能发生在基因编码蛋白质过程,使其结构改变,不再与药物结合。突变也可能发生在负责转运药物的蛋白质、某个调节基因或启动子,从而改变靶位、转运蛋白或灭活酶的表达。大量对抗生素敏感的细菌都含有某些相对耐药的突变,没有证据显示这些突变是与某种药物接触的结果。这种突变是随机的,但反复接触药物提供了选择优势。在某些情况下,一次突变可致高度的耐药。如大肠杆菌和金葡菌接触利福平后,只是由于 RNA 聚合酶上一个点突变,使其不能和药物结合。在另外一些情况下,耐药突变需经历数个步骤,每一步仅轻度改变敏感性。体外试验中,随着药物浓度的增加,肺炎链球菌对头孢噻肟的耐药性逐步发展。

转导(transduction) 转导由噬菌体完成,因噬菌体的蛋白外壳上掺有细菌 DNA,如这些遗传物质含有药物耐受基因,则新被感染的细菌变得耐药,并能将此特点传给其后代。这种转导方式对于金葡菌间的耐药转移尤其重要,某些噬菌体带有青霉素酶密码的质粒,而另一些转移基因编码对红霉素、四环素、氯霉素的耐药。

转化(transformation) 这种转移遗传信息的方式涉及将环境中的游离 DNA 掺进细菌。转化是肺炎链球菌和奈瑟菌属耐青霉素的分子基础,耐青霉素肺炎链球菌产生不同的青霉素结合蛋白(PBPs),其与青霉素亲和力低。对编码这些不同的 PBPs 的基因进行核酸序列分析,发现其为嵌合体,嵌有一段外来 DNA,来源不清,很可能来源于链球菌,这些链球菌经同源重组以获得相应 PBP 基因。

接合(conjugation) 细胞间通过性菌毛或桥接进行基因传递称之为接合。因编码多重耐药基因的 DNA 可能经此途径转移,故是耐药性扩散的极其重要的机制。可转移的遗传物质中含有质粒的 2 个不同的基因编码部位。一个编码耐药部分,称耐药决定质粒(R-determinant plasmid),如对氨基糖苷类和氯霉素的耐药决定质粒负责合成药物灭活酶。另一个质粒称为耐药转移因子(resistance transfer factor),含有细菌接合所必需的基因。两个质粒可单独存在,也可接合成一个完整的 R 因子。某些编码耐药性蛋白的基因位于转座子,其在细菌基因组或质粒 DNA 的不同位置间跳动,即从质粒到质粒、从质粒到染色体、从染色体到质粒。

经接合进行基因物质的转移主要发生在革兰阴性杆菌,耐药性被转移至敏感细胞只是作为个体事件。肠球菌也含有大量可转移质粒,参与革兰阳性菌间耐药基因的转移和扩散。如耐万古霉素基因编码在 Tn1546 转座子,经接合方式在肠球菌间广泛传播。接合可发生在肠道的致病菌和非致病菌之间。此转移效率在体外和体内都低,但抗生素作为很强的选择性干预,促进了耐药性的发展。所以,在过去 30 年中,带有多重耐药基因的肠道球菌的比例快速增加。某些研究认为,约 50% 的受检者带有含 R 因子的多重耐药肠杆菌,这些细菌也可从众多的河流中分离到。多重耐药性已成为一个世界范围的问题,这造成或加剧了对新的抗菌药物的需求。在某些情况下,限制抗菌药物的使用,可以降低耐药的发生率和危害性。

(金满文)

## 第六章 $\beta$ 内酰胺类抗生素

$\beta$  内酰胺类抗生素是一类最常用的抗菌药物,它们的化学结构中均有  $\beta$  内酰胺环,作用机制都是抑制细菌细胞壁的肽聚糖合成。按化学结构可分为:青霉素类、头孢菌素类、头霉素类、碳青霉烯类、单环类和氧头孢烯类。

青霉素和头孢菌素是临床最常用的抗生素。通过对他们的母核 6-氨基青霉烷酸(6-APA)和 7-氨基头孢烷酸(7-ACA)的侧链进行改造,获得了大量各具特点(抗菌谱、抗菌作用、药代动力学)的抗生素。

本类药物抗菌活性强、毒性低、品种多及适用范围广。

### 第一节 青霉素类

青霉素类抗生素包括天然青霉素和人工半合成的青霉素,它们均含有 6-氨基青霉烷酸(6-APA)母核,抑制细菌细胞壁的合成,为繁殖期杀菌药。对人体毒性小,可致过敏反应,全部青霉素类药品间有完全交叉过敏反应。各类青霉素的抗菌谱、抗菌作用强度、对  $\beta$  内酰胺酶的稳定性等均有不同程度的差别,故抗菌作用各有特色。按来源和特点可分为:

1. 天然青霉素 青霉素

2. 半合成的青霉素

(1)口服(耐酸)不耐酶青霉素:青霉素 V、非奈西林(phenethicillin)等。

(2)耐青霉素酶青霉素:甲氧西林(meticillin)、萘夫西林(nafcillin)和苯唑类青霉素,后者包括苯唑西林(oxacillin)、氯唑西林(cloxacillin)、双氯西林(dicloxacillin)等。

(3)广谱青霉素:按化学结构又分为氨苄西林、羧苄西林、酰脲类青霉素、磺苄青霉素。

(4)抗革兰阴性杆菌青霉素:美西林、替莫西林等。

#### 一、天然青霉素

##### 青 霉 素

青霉素(benzylpenicillin)是青霉素 G(penicillin G)的简称,又名苄青霉素。现主要用其钠盐,其晶粉在室温中稳定,易溶于水,水溶液在室温中不稳定,故需在临用前配成水溶液。主要优点为杀菌作用强、毒性低、价格便宜。主要缺点为不耐酸、故不能口服;不耐青霉素酶,耐药现象极为普遍;抗菌谱窄、对肠道阴性杆菌无效;可引起过敏反应,严重者发生过敏性休克。



本药剂量用国际单位 U 表示,理论效价,青霉素钠 1670U $\approx$ 1mg,青霉素钾 1598U $\approx$ 1mg。

**【抗菌作用与机制】** 青霉素对敏感病菌有强大的杀菌作用,对宿主无明显毒性。对青霉素敏感的致病菌包括革兰阳性菌(球菌和杆菌)、革兰阴性球菌、螺旋体。

**革兰阳性球菌:**青霉素对溶血性链球菌(A、B、C、G、F组)、不产青霉素酶的金黄色葡萄球菌、敏感的肺炎链球菌和厌氧的阳性球菌作用强。医院内对青霉素耐药的金葡萄菌已占70%~80%。耐药的肺炎链球菌的数量也在不断增加,肺炎链球菌可分为对青霉素敏感(MIC<0.1mg/L)、相对耐药(MIC=0.1~1.0mg/L)和耐药(MIC>1.0mg/L)三种。

**革兰阳性杆菌:**白喉棒状杆菌、炭疽芽胞杆菌、厌氧的破伤风梭菌、产气荚膜梭菌、肉毒梭菌、放线菌属、真杆菌属、丙酸杆菌均对青霉素敏感。

**革兰阴性球菌:**脑膜炎奈瑟菌对青霉素高度敏感。淋病奈瑟菌(淋球菌)对青霉素耐药已非常普遍,可分为高度耐药(MIC>250mg/L)、耐药(MIC>2mg/L)、相对耐药(MIC=0.125~2.0mg/L)、敏感(MIC<0.007mg/L)四种。

**螺旋体:**梅毒螺旋体、钩端螺旋体、鼠咬热螺菌对青霉素高度敏感。

抗菌作用机制主要包括以下方面:

1. 抑制转肽酶活性,干扰细菌细胞壁合成 青霉素作用靶点被称为青霉素结合蛋白(PBPs),作为主要靶蛋白的几种 PBPs 都具有转肽酶活性,参与细胞壁合成的关键步骤。大多数细菌均有几种 PBPs,如金葡萄菌有5种 PBPs(表6-1),大肠埃希菌至少有7种,肺炎链球菌与化脓性链球菌有5种,D组链球菌有6种,流感杆菌有8种,淋病奈瑟菌有3种。它们对各种 $\beta$ 内酰胺类的亲和力不同。大肠埃希菌的PBP1a/1b与细菌伸长有关,PBP-2和PBP-3分别与维持细菌形态和形成中隔有关。抑制转肽酶使细胞壁合成障碍,产生去壁细菌细胞(spheroplast),其很快裂解。其他 PBPs 活性抑制,可能引起较迟的裂解(PBP-2)或产生生长丝状的细菌(PBP-3)。

表 6-1 金葡萄菌 PBPs 的种类、分子大小及主要功能

PBPs	分子大小	功 能
PBP-1	87KD	初级糖肽转肽酶
PBP-2	50KD	转肽酶,在非生长期细菌中起作用
PBP-3	75KD	与形成中隔有关的转肽酶
PBP-3'	70KD	与形成中隔有关的转肽酶
PBP-4	41KD	糖肽的二级交叉联结中的羧肽酶和转肽酶

2. 增加细菌胞壁自溶酶的活性  $\beta$ 内酰胺类使细菌裂解往往最终有赖于细胞壁自溶酶(cell-wall autolytic enzyme)的活性,产生自溶或胞壁质(murein)水解。虽然这些酶的作用有待进一步研究,但其正常功能可能与分裂有关。PBPs 抑制与自溶酶激活间的关系尚不清楚。另外干扰肽聚糖的装配和启动自溶活性更有利于细胞裂解,但机制要复杂得多。有证据表明 $\beta$ 内酰胺类可取消自溶酶抑制物的作用。

**【体内过程】** 青霉素不耐酸,口服易被破坏,仅20%~30%被吸收,故青霉素常规肌肉注射或静脉滴注。肌肉注射60万U,达峰时间0.5小时,峰浓度6~8mg/L,给药后6

小时血浓度即测不到。表观分布容积为 0.35~0.4L/kg, 血浆蛋白结合率为 55%~60%。肾功能正常时, 消除  $t_{1/2}$  为 0.65~0.7 小时, 肾功能受损时,  $t_{1/2}$  相应延长。青霉素广泛分布于关节腔、浆膜腔、间质液、淋巴液、中耳液及各组织。青霉素脂溶性低, 进入细胞内量少, 主要分布在细胞外液。脑脊液、眼房水和前列腺液中的量较少, 但在炎症时其量可达有效浓度。主要以原形经尿排泄, 约 10% 经肾小球滤过、90% 经肾小管分泌。

通过延缓药物的吸收, 可延长青霉素的作用时间, 如普鲁卡因青霉素, 成人肌肉注射 60 万 U, 控制敏感菌的有效浓度可维持 24 小时。苄星青霉素 (benzathine penicillin, 长效青霉素), 肌肉注射 120 万 U, 持续 15 天血药浓度可维持在 0.01mg/L 以上, 因血药浓度低, 只用于轻症病人如 A 组溶血性链球菌引起的咽炎, 或风湿热的预防。

**【临床应用】** 对青霉素敏感的病原体引起的感染, 青霉素均为首选, 包括:

1. 链球菌感染 A 组溶血性链球菌引起的咽炎、猩红热、蜂窝织炎、化脓性关节炎、肺炎、产褥热及败血症。B 组溶血性链球菌、肺炎链球菌、草绿色链球菌和粪链球菌引起的呼吸道感染、脑膜炎、心内膜炎和败血症等感染。草绿色链球菌和粪链球菌对青霉素只是低度至中度敏感, 但由于它们对其他抗生素均不敏感, 故青霉素仍是主要治疗药物。

2. 脑膜炎双球菌和其他敏感菌引起的脑膜炎 在脑膜出现炎症时, 对青霉素的通透性增加, 大剂量的青霉素治疗有效, 成人起始剂量每日 1000 万~2000 万 U, 分 4 次静脉滴注。

3. 螺旋体引起的感染 钩端螺旋体病、梅毒、回归热等。治疗梅毒时, 除早期轻症者外, 应采用大剂量青霉素治疗, 每日 500 万~2000 万 U, 静脉滴注, 疗程 2~4 周。

4. 革兰阳性杆菌引起的感染 用青霉素治疗破伤风、白喉、炭疽病时应与相应的抗毒素合用。

**【不良反应】** 青霉素毒性很低, 最常见的不良反应是过敏反应。包括药疹、皮炎、血清病、过敏性休克、溶血性贫血等。据报道, 过敏反应总的发生率约为 0.7%~10%。青霉素及其降解产物都是小分子化合物, 单独存在时不引起免疫反应, 但与蛋白质结合后形成全抗原。根据抗体判断, 青霉噻唑抗原决定簇是引起免疫反应的主要决定簇 (major determinant), 青霉素本身和其他降解产物都是次要决定簇 (minor determinant)。为防止各种过敏反应, 应仔细询问过敏史、进行青霉素皮肤过敏试验。凡使用青霉素的医疗单位均应具备抢救青霉素过敏性休克的必备条件, 一旦发生过敏性休克, 立即就地抢救。

青霉素治疗梅毒和钩端螺旋体病时, 可能发生赫氏反应 (Jarisch-Herxheimer reaction)。表现为寒战、发热、喉痛、头痛、心动过速等, 病人症状突然加重, 甚至危及生命。可能是大量螺旋体被杀死后释放的物质所引起的。

**【耐药性】** 对青霉素及  $\beta$  内酰胺类药物的耐药性已非常普遍, 故对耐药性机制和对策进行了大量的研究。

1. 生成  $\beta$  内酰胺酶 根据作用底物、酶蛋白的等电点、酶的氨基酸序列、对特异性酶抑制剂的敏感性等, 曾经有过数种不同的分类方法, 表 6-2 是 Bush, Jacoby, Medeiros (1995) 分类法。

几乎所有细菌, 无论是革兰阳性菌、阴性菌、需氧菌或厌氧菌, 只要接触  $\beta$  内酰胺类后均可产生  $\beta$  内酰胺酶。图 6-1 是  $\beta$  内酰胺酶作用于  $\beta$  内酰胺类的  $\beta$  内酰胺环, 使环被打

开, 抗生素失活。

鉴于  $\beta$  内酰胺酶在  $\beta$  内酰胺类耐药性中的重要作用, 如果抑制此酶类, 势必提高  $\beta$  内酰胺类药物的疗效。克拉维酸等  $\beta$  内酰胺酶抑制剂已成功地应用于临床, 使  $\beta$  内酰胺酶参与的耐药性得到部分改善。

表 6-2  $\beta$  内酰胺酶分类表

分组	酶作用底物	抑制作用		代表酶
		CA	EDTA	
1	头孢菌素类	-	-	Amp C 酶(从阴性菌分离)
2a	青霉素类	+	-	青霉素酶(从阳性菌分离)
2b	青霉素类、头孢菌素类	+	-	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	青霉素类、窄谱与超广谱头孢菌素类、单环类	+	-	TEM-3 至 TEM-26, SHV-2 至 SHV-6, 克雷伯菌的 K1 酶
2br	青霉素类	±	-	TEM-30 至 TEM-36, TRC-1
2c	青霉素类、羧苄西林	+	-	PSE-1, PSE-3, PSE-4
2d	青霉素类、邻氯西林	±	-	OXA-1 至 OXA-11
2e	头孢菌素类	+	-	诱导头孢菌素酶(变形杆菌)
2f	头孢菌素、青霉素、碳青霉烯	+	-	NMC-A, Sme-1
3	多数 $\beta$ 内酰胺类和碳青霉烯类	-	+	含金属的 $\beta$ 内酰胺酶
4	青霉素酶	-	?	青霉素酶(从假单胞菌中分离)

注: CA: 克拉维酸。

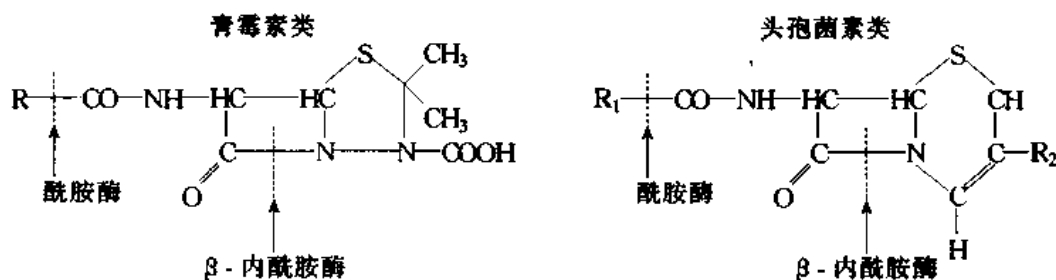


图 6-1  $\beta$  内酰胺酶灭活  $\beta$  内酰胺类抗生素作用点

2. PBP<sub>s</sub> 对药物的亲和力降低 有些可能因为其 PBP<sub>s</sub> 的结构差异, 产生所谓内源性耐药; 有些原本对药物敏感的菌株通过产生高分子量的 PBP<sub>s</sub> 而获得耐药性。在同一细菌,  $\beta$  内酰胺类抑制许多不同的 PBP<sub>s</sub>, 耐药菌可能有几种 PBP<sub>s</sub> 对药物的亲和力降低。对  $\beta$  内酰胺类低亲和力的 PBP<sub>s</sub> 通过不同菌株 PBP 基因间的同源重组而获得。从高度耐青霉素肺炎链球菌分离到的 5 个高分子量的 PBP<sub>s</sub> 中, 有 4 个是通过同源重组而降低对  $\beta$  内酰胺类亲和力。相反, 对第三代头孢菌素高度耐药的菌株只有 2 个 PBP<sub>s</sub> 发生了改变, 其他原本对其亲和力不高。耐青霉素的链球菌是因其 PBP<sub>s</sub> 被耐药肺炎链球菌的 PBP<sub>s</sub> 所置换。耐甲氧西林金葡菌从一未知微生物获得一额外的高分子的 PBP, 其对所有的  $\beta$  内酰胺类的亲和力都极低。

3. 药物不能在作用部位达到有效浓度 ①孔道蛋白缺陷, 药物进入受阻; 在革兰阴性菌, 表面结构复杂, 内膜(与革兰阳性菌的胞浆膜相似)被外膜、脂多糖包裹。外膜是许多抗生素不能穿透的屏障, 但  $\beta$  内酰胺类和某些小分子、亲水的抗生素可通过由蛋白质在外膜形成的孔通道(porin)弥散进入, 如 OmpF 和 OmpC。在耐药的大肠埃希菌可见孔道数量减少、孔径变小, 故药物难以到达作用部位。外膜孔道的数量和大小在不同的革兰阴

性菌是不同的,如铜绿假单胞菌外膜上的 OprD 是亚胺培南进入的通道,对亚胺培南耐药的铜绿假单胞菌缺乏 OprD;②主动流出加强:主动流出系统已在概论中详述,是固有耐药和多重耐药的重要机制之一。现已在加紧研究该系统的抑制药。

感染程度和时间均影响  $\beta$  内酰胺类的活性。在接种细菌少时药物杀菌能力可能比高密度培养时强数千倍,青霉素的疗程将随感染时程增加而延长,因为感染后期的细菌虽然不像初期那样大量繁殖但这些抗生素对对数生长期的细菌杀菌作用强,对稳定期的细菌作用弱,因后者不需要合成细胞壁成分。

【药物相互作用】丙磺舒与青霉素竞争肾小管的分泌通道,减少或延缓青霉素的排泄,对青霉素类有增效作用,并延长作用时间。抑菌药四环素、氯霉素和大环内酯类与青霉素类呈拮抗作用,因为青霉素类是繁殖期杀菌药,抑菌药使细菌繁殖受阻抑,使青霉素作用不能充分发挥,所以应尽量避免此类联合用药。

## 二、半合成青霉素

(一) 口服(耐酸)不耐酶青霉素 本类药物以青霉素 V (phenoxymethylpenicillin, 苯氧甲基青霉素) 为代表,包括非奈西林 (pheneticillin, 苯氧乙基青霉素)、丙匹西林 (propicillin, 苯氧丙基青霉素)、阿度西林 (azidocillin)、环己西林 (cyclacillin)。

【抗菌作用】青霉素 V 的抗菌谱与青霉素相同,但抗菌作用不及青霉素。虽对青霉素酶不稳定,但被青霉素酶灭活比青霉素稍慢,故对某些金葡菌的作用略强于青霉素。

【体内过程】本类青霉素耐酸、口服吸收好是其主要优点。青霉素 V 口服吸收约 60%, 明显优于青霉素 (20%~30%)。达峰时间约 45 分钟,蛋白结合率 75%~80%, 主要经肾脏排泄。

【临床应用】主要用于革兰阳性球菌引起的轻度感染,如化脓性链球菌引起的咽炎、扁桃体炎等上呼吸道感染,也常用于风湿热的预防。

【不良反应】除过敏反应外,主要不良反应为胃肠道反应,如烧灼感、恶心、呕吐、腹泻等。

(二) 耐青霉素酶青霉素 本类药物中我国最早上市的品种是苯唑西林。

【抗菌作用和临床应用】对产青霉素酶的耐药金葡菌有强大杀菌作用,主要用于耐青霉素葡萄球菌感染。以双氯西林最强,依次为氟氯西林、氯唑西林、苯唑西林等。对链球菌属有抗菌作用,但不及青霉素。革兰阴性菌对本类耐药。现耐甲氧西林和苯唑西林菌株的比例已相当高。氯唑西林对青霉素酶的稳定性高于其他品种,耐药菌发展较慢,常用量对耐青霉素金葡菌仍然有效,国内外均认为其是本类中最好的品种。

【体内过程】除甲氧西林对酸不稳定外,其余均耐酸、可口服和注射。苯唑西林、氯唑西林和双氯西林口服吸收率分别为 30%、50%、50%, 达峰时间 30~60 分钟,峰浓度分别为 4~6mg/L、8mg/L、 $\geq 8$ mg/L。血浆蛋白结合率分别为 91%、93%、97%, 自尿中排出量分别为 30%、50%、65%。

禁忌证和不良反应均与青霉素相同。

(三) 广谱青霉素 广谱青霉素的特点是“广谱”,且各组药物又各具特点。本类药物均不耐青霉素酶。

1. 氨基青霉素 氨苄西林(ampicillin)和阿莫西林(amoxicillin)是本组中的主要品种,其他品种尚有巴氨西林(bacampicillin)、匹氨西林(pivampicillin)、依匹西林(epicillin)等。

【抗菌作用】 本组对青霉素敏感菌的作用与青霉素相似或略差,对革兰阴性菌的作用优于青霉素。对氨苄青霉素敏感的革兰阴性菌包括流感嗜血杆菌、大肠埃希菌、奇异变形杆菌、沙门氏菌、痢疾志贺菌、脑膜炎奈瑟菌和不产酶的淋病奈瑟菌等。革兰阴性杆菌对氨苄西林耐药率已非常高。阿莫西林的杀菌作用比氨苄西林强。铜绿假单胞菌对氨基青霉素有天然屏障作用,使本组药物不能通过细胞外膜抵达靶位,形成天然耐药。

【体内过程】 氨苄西林口服约 1/3 药物被吸收,2 小时达血药浓度峰值。氨苄西林的口服酯制剂(如匹氨西林、巴氨西林)明显改善吸收。注射给药时, $t_{1/2}$  为 1.5 小时,蛋白结合率为 18%~20%。炎症时,可在中耳炎渗出液、支气管分泌物、腹水、关节腔渗出液和脑脊液中达到对敏感菌株有效的药物浓度。主要经肾脏排泄。阿莫西林口服吸收约 90%。

【临床应用】 临床主要用于 ① 呼吸道感染:氨基青霉素对引起上呼吸道感染的主要病原菌如流感嗜血杆菌、化脓性链球菌、肺炎链球菌作用强。对鼻窦炎、中耳炎、慢性支气管炎的急性恶化经常有效。细菌性咽炎应该用青霉素或青霉素 V 治疗,因病原菌多为化脓性链球菌。② 尿道感染:大多数尿道感染由肠道细菌引起,最多见者是大肠埃希菌,氨苄西林疗效好。对肠球菌引起的尿道感染,用阿莫西林有效。③ 脑膜炎:对细菌性脑膜炎,采用氨苄西林加第三代头孢菌素治疗更为合理。④ 沙门菌属感染:伤寒、副伤寒,现多选用氟喹诺酮类或头孢曲松,但大剂量的氨苄西林(每天 12g)有效。对无胆道疾患的伤寒带菌者,氨苄西林可有效地予以清除。

2. 羧基青霉素 羧苄西林(carbenicillin)和替卡西林(ticarcillin)是本组品种,卡萘西林和卡非西林是羧苄西林的酯类前体药。

【抗菌作用和临床应用】 抗菌谱与氨基青霉素相似,主要特点是对铜绿假单胞菌和变形杆菌有一定的抗菌作用。对青霉素敏感的革兰阳性菌的作用不及青霉素,对氨苄西林敏感的革兰阴性杆菌的作用不及氨苄西林。替卡西林抗菌活性略强于羧苄西林。替卡西林与克拉维酸的复方制剂 timentin 对各种产酶菌包括铜绿假单胞菌均有较强的抗菌作用。羧基青霉素主要用于变形杆菌包括吲哚阳性变形杆菌和铜绿假单胞菌引起的感染。

3. 酰脲类青霉素 主要品种有美洛西林(mezlocillin)、哌拉西林(piperacillin)、唑苄西林、阿洛西林等,我国临床应用较广泛的是哌拉西林。

【抗菌作用】 在广谱青霉素中,本组药物的抗菌谱最广、抗菌作用最强、对铜绿假单胞菌有强大抗菌作用。是目前国内外广泛应用、并认为是最有临床价值的一组青霉素。

本组青霉素对青霉素敏感的细菌作用与青霉素相同,对肺炎链球菌的抗菌作用优于青霉素和氨苄西林,对氨苄西林敏感的革兰阴性杆菌的作用与氨苄西林相同或优于氨苄西林。对假单胞菌(如铜绿假单胞菌)抗菌作用强,唑苄西林抗铜绿假单胞菌的作用比羧苄西林强 8~16 倍,对高度耐羧苄西林的铜绿假单胞菌的作用比羧苄西林强 100 倍以上。对克雷伯菌属部分菌株及其他革兰阴性菌有效,在本组中美洛西林对肠杆菌属阴性杆菌作用最强。

本组青霉素的强大的抗铜绿假单胞菌作用是基于:①与铜绿假单胞菌生存所必须的 PBP<sub>3</sub> 形成多位点结合;②对细菌细胞膜具有强大的穿透作用。

【临床应用】 是治疗革兰阴性菌引起的严重感染的重要药物,这种患者往往免疫防御功能受损、多在医院内感染,包括菌血症、肺炎、烧伤后感染、耐青霉素和氨苄西林的耐药菌引起的尿道感染(尤其是铜绿假单胞菌、吲哚阳性变形杆菌和肠杆菌属)。一般认为,应与氨基糖苷类抗生素合用。

4. 磺基青霉素 磺苄西林(sulbenicillin)的抗菌谱与羧苄西林相似,对铜绿假单胞菌的作用比羧苄西林稍强。主要用于泌尿生殖道和呼吸道感染。

(四) 抗革兰阴性杆菌青霉素 包括美西林(mecillinam)和替莫西林(temocillin),是窄谱抗革兰阴性杆菌青霉素。

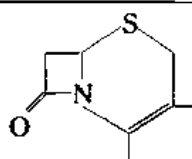
【抗菌作用】 本类药物为抑菌药,其靶位蛋白为 PBP-2, PBP-2 被结合后细菌变成圆形,不能维持正常形态。美西林只作用于部分肠道革兰阴性杆菌。替莫西林可作用于肠道革兰阴性杆菌、流感杆菌和淋病奈瑟菌,对革兰阴性杆菌的 MIC<sub>90</sub> 为 2~8mg/L、对淋病奈瑟菌的 MIC 为 0.5mg/L。本类药物对铜绿假单胞菌无效。

【临床应用】 美西林单独使用作用弱,如与作用于 PBP-1 和 PBP-3 的抗生素合用治疗革兰阴性杆菌感染,可提高杀菌作用。替莫西林用于除铜绿假单胞菌外的产酶耐药革兰阴性杆菌感染,疗效较好。

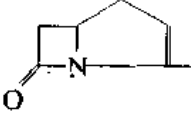
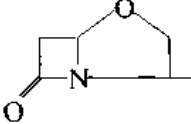
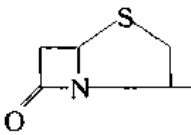
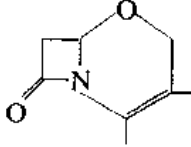

## 第二节 头孢菌素类

头孢菌素类抗生素是以头孢菌素的母核 7-氨基头孢烷酸(7-ACA)接上不同的侧链而制成的半合成抗生素。头孢菌素类为杀菌剂,其抗菌作用机制与青霉素类相同,主要与 PBP-1 和 PBP-3 相结合。头孢菌素类的特点表现为:对  $\beta$  内酰胺酶的稳定性比青霉素类高、抗菌谱比青霉素类广、抗菌作用比青霉素类强、过敏反应比青霉素类少等。自 60 年代末以来,研制开发新的头孢菌素类药物一直是抗菌药物研究领域的热点。头孢菌素类和新型  $\beta$ -内酰胺类药物的分类及结构特点见表 6-3。

表 6-3 头孢菌素类和新型  $\beta$ -内酰胺类药物分类及结构特点

类别	基本结构类型	品种分类	给药	药名
头孢烯类 (Cephem)		头孢菌素	注射	头孢噻吩、头孢噻啉、头孢唑啉、头孢替唑、头孢乙腈、头孢匹林、头孢拉定
		一代	口服	头孢氨苄、头孢羟氨苄、头孢拉定、头孢来星、头孢曲秦、头孢沙定
		二代	注射	头孢呋辛、头孢孟多、头孢替安、头孢尼西、头孢雷特、头孢氟氧、头孢西丁、头孢美唑、头孢替坦
		二代	口服	头孢呋辛酯、氯碳头孢、头孢克洛、头孢普洛
三代		三代	注射	头孢噻肟、头孢他定、头孢曲松、头孢哌酮、头孢唑肟、头孢甲肟、头孢磺啉、头孢地秦、头孢匹胺
			口服	头孢克肟、头孢泊肟酯、头孢妥仑酯、头孢布坦、头孢他美酯、头孢拉美酯
四代		四代	注射	头孢吡肟、头孢皮罗

续表

类别	基本结构类型	品种分类	给药	药名
碳青霉烯类 Carbapenem			注射	亚胺培南/西司他丁, 美洛培南, 帕米培南
氧青霉烷类 Oxapenam		$\beta$ -内酰胺酶抑制剂 克拉维酸	口服 注射	克拉维酸/阿莫西林 (125mg/500mg, 250mg/500mg) 克拉维酸/替卡西林 (0.2mg/500mg)
青霉烷类 Penam		$\beta$ -内酰胺酶抑制剂 舒巴坦	口服 注射 注射	舒他西林 舒巴坦/氨苄西林 1:2, 1g/2g 舒巴坦/头孢哌酮 1:1, 0.5g/0.5g 他佐巴坦 注射 他佐巴坦/哌拉西林, 1:8, 0.5g/4g
氧头孢烯类 Oxacephem			注射	拉氧头孢, 氟氧头孢
单环类 Monobactam			注射	氨基曲南, 卡芦莫南

注: 头孢西丁属头孢菌素类, 氯碳头孢属碳青霉烯类, 他们的抗菌特点和临床应用与二代头孢菌素类非常相似, 故在分类时常将其放在二代头孢菌素中。

## 一、第一代头孢菌素类

注射用第一代头孢菌素包括头孢噻吩(cefalotin)、头孢噻啉(cefaloridine)、头孢唑林(cefazolin)、头孢替唑(ceftezole)、头孢乙腈(cefacetrile)、头孢匹林(cefapirin)、头孢拉定(cefradine)。头孢噻吩为本类代表药, 抗金黄色葡萄球菌作用最强。临床应用最广泛的是头孢唑林。口服用第一代头孢菌素包括头孢拉定、头孢氨苄(cefalexin)、头孢羟氨苄(cefadroxil)、头孢来星(cefaloglycin)、头孢曲素(cefatrizine)、头孢沙定(cefroxadine), 常用品种为头孢拉定、头孢氨苄、头孢羟氨苄。

头孢菌素类各品种的体内过程特点见本书附录。

【抗菌作用】 无论口服或注射给药的第一代头孢菌素的共同特点是: ①对革兰阳性菌包括对青霉素敏感和耐药的葡萄球菌(耐甲氧西林葡萄球菌除外)的抗菌作用强于第二代和第三代; ②对金黄色葡萄球菌产生的 $\beta$ 内酰胺酶的稳定性优于第二代和第三代; ③对革兰阴性菌的作用不及二代, 更不及三代。④对革兰阴性杆菌产生的 $\beta$ 内酰胺酶不稳定; ⑤对铜绿假单胞菌、耐药肠杆菌和厌氧菌无效; ⑥某些品种对肾脏有一定的毒性。

第一代头孢菌素对革兰阴性杆菌产生的 $\beta$ 内酰胺酶不稳定, 对耐药肠杆菌、铜绿假单胞菌和脆弱拟杆菌引起的感染无效。

**【临床应用】** 口服头孢氨苄、头孢羟氨苄、头孢拉定主要用于以下治疗：肺炎链球菌、化脓性链球菌、产青霉素酶金葡菌(耐甲氧西林金葡菌除外)及其他敏感的革兰阳性菌和阴性菌引起的轻度感染和部分单纯性中度感染,包括上呼吸道感染、皮肤软组织感染、气管和支气管急性炎症、医院外单纯性肺炎等。头孢氨苄应空腹给药,因吸收率高于饭后服用。

注射用第一代头孢菌素常用头孢唑林,广泛用于需氧细菌(包括耐青霉素类)引起的中度感染和部分敏感菌引起的严重感染,如敏感菌引起的呼吸系统、泌尿生殖系统、胆道、皮肤软组织、外科术后、创伤、耳鼻喉和眼科感染等。

#### **【不良反应】**

1. 过敏反应 主要表现为皮疹,头孢唑林的皮疹发生率约为5%。没有证据表明皮试结果能可靠地提示受试者是否对头孢菌素过敏。头孢菌素类与青霉素类有交叉过敏,免疫学研究证明这种交叉过敏发生率约20%,临床研究结果表明实际发生率仅约1%。

2. 肾脏毒性 大剂量应用时可能发生肾脏毒性,尤其是应用头孢噻啶和头孢唑林时要提高警惕。头孢噻吩单独应用时对肾功能影响不大,但如与氨基糖苷类合用时可能明显影响肾功能。

## **二、第二代头孢菌素**

研制开发第二代头孢菌素的出发点是进一步提高对 $\beta$ 内酰胺酶的稳定性和加强对阴性杆菌的作用,最早的品种是头孢孟多(cefamandole),但对 $\beta$ 内酰胺酶不够稳定。头孢呋辛(cefuroxime)为第二代头孢菌素的代表品种。

**【抗菌作用】** 作用特点:①抗革兰阴性杆菌活性和对革兰阴性杆菌 $\beta$ 内酰胺酶稳定性均比第一代强;②注射用第二代头孢菌素对阳性球菌(包括产酶耐药金葡菌)的作用与第一代相似或略差,但比第三代强;③对厌氧菌有一定作用;④对铜绿假单胞菌无效;⑤肾脏毒性比第一代头孢菌素低。

第二代头孢菌素对革兰阴性菌产生的广谱 $\beta$ 内酰胺酶高度稳定,对临床分离的大肠埃希菌、克雷伯菌属、伤寒沙门菌属、痢疾志贺菌、阴沟杆菌等常见革兰阴性菌的敏感性百分率较高。头孢呋辛对绝大多数标准酶和临床分离的革兰阴性杆菌中提取的 $\beta$ 内酰胺酶均高度稳定,与第三代的头孢噻肟相似。

头孢克洛(cefaclor)是介于第一代与第二代头孢菌素之间的口服品种,除具有第二代头孢菌素的作用特点外,对革兰阳性菌的作用比第一代口服制剂强。头孢普罗与头孢克洛相似。

氯碳头孢(loracarbef)是碳青霉烯类,抗菌范围与抗菌活性与头孢克洛相似。主要特点是口服吸收好,血药浓度高。

**【临床应用】** 可作为一般革兰阴性菌感染的首选药物。本组药物对革兰阳性球菌和流感杆菌也有较强作用。适用于敏感菌引起的上呼吸道、下呼吸道、泌尿道、皮肤及软组织、骨关节、妇产科感染及耐青霉素的淋病奈瑟菌感染。

第二代口服头孢菌素可用于与第一代口服头孢菌素相同适应证的患有轻、中度感染



的门诊病人。可用于住院病人经注射用头孢菌素起效后作为序贯治疗的后续用药,既可取得满意疗效,又可缩短住院时间和节约医疗费用。

### 三、第三代头孢菌素

细菌耐药性的增长要求开发更好的抗耐药菌的抗生素,也希望能比第二代头孢菌素抗革兰阴性菌作用更强、抗菌谱更广。设计第三代头孢菌素的目标是:抗菌活性强、抗菌谱广、高度耐酶、对细菌外膜穿透力强、对组织穿透力强、血清和组织药物浓度高、有效浓度维持时间长、对人体毒性低以便必要时可加大剂量使用。多数品种具有以上特点,以头孢他定(ceftazidime)和头孢曲松(ceftriaxone)为优,在临床上发挥了重要作用。

**【抗菌作用】** 作用特点:①对革兰阴性杆菌抗菌作用强,明显超过第一代和第二代;②对革兰阴性杆菌产生的广谱 $\beta$ 内酰胺酶高度稳定;③抗菌谱增宽,对铜绿假单胞菌和厌氧菌有不同程度的抗菌作用;④组织穿透力强,体内分布广,可在各组织、体腔、体液中达到有效浓度;⑤对革兰阳性球菌抗菌作用不如第一代和部分第二代头孢菌素;⑥对肾脏基本无毒性。

对临床分离到的产酶菌的体外抗菌试验结果表明,各代头孢菌素对不同细菌的抗菌作用可大致排序如下:对革兰阳性菌:第一代 $\geq$ 第二代 $>$ 第三代;对革兰阴性杆菌:第三代 $>$ 第二代 $>$ 第一代。第一代和第二代均无抗铜绿假单胞菌作用,第三代有不同程度的抗铜绿假单胞菌作用,头孢他定 $>$ 头孢哌酮、头孢匹胺 $>$ 其他第三代头孢菌素以及拉氧头孢。头孢地嗪尚有免疫调节作用,对免疫功能低下的感染患者可望获得抗菌与提高免疫功能的双重作用。

**【临床应用】** 用于重症耐药革兰阴性杆菌感染,特别是威胁生命的严重革兰阴性杆菌感染。对以革兰阴性杆菌为主要致病菌、兼有厌氧菌和革兰阳性菌的混合感染且病情危重者,均应及时选用第三代头孢菌素。第三代头孢菌素穿透力强、分布广,机体各部位均可达到有效浓度,故可用于敏感菌引起的呼吸道、泌尿道、胃肠道、胆道、腹腔、胸腔、盆腔、骨关节、皮肤软组织等部位的重症感染。一般性感染可用其他抗生素安全有效地予以控制时,不应首选头孢菌素。

口服第三代头孢菌素可用于门诊中度感染病人及住院病人中敏感菌引起的感染。在患有耐药革兰阴性杆菌感染的小儿或老年患者,病情虽尚不严重但有可能发展成为重症感染时,可针对性地选用有效的第三代口服头孢菌素,以便及时控制病情。也可用作注射用头孢菌素起效后的序贯治疗方案中的后续治疗。

### 四、第四代头孢菌素

已上市的有头孢吡肟(cefepime)和头孢匹罗(cefpirome),他们与I类 $\beta$ 内酰胺酶(革兰阴性杆菌产生的、染色体介导的头孢菌素酶)亲和力低,即对I类 $\beta$ 内酰胺酶稳定,对产I类酶的革兰阴性杆菌如肠杆菌属杆菌、沙雷氏菌属、摩根杆菌、铜绿假单胞菌均有较强的抗菌作用。对肠杆菌属的作用超过头孢他定等第三代头孢菌素,对铜绿假单胞菌的作用与头孢他定相似或稍差。

主要用于上述产 I 类  $\beta$  内酰胺酶的耐药菌引起的中度和重度感染,特别是在敏感试验结果证实,当对第三代头孢菌素耐药的革兰阴性杆菌引起的重症感染时,可作为第三代头孢菌素的替代治疗。

## 五、其他 $\beta$ 内酰胺类

(一) 头霉素类 头孢西丁的抗菌谱和抗菌活性均与第二代头孢菌素相同,其特点是抗厌氧菌作用强,此作用与氧头孢烯类的拉氧头孢相似,比所有第三代头孢菌素强。可用于盆腔、腹腔和妇科的需氧和厌氧菌的混合感染。

(二) 碳青霉烯类 碳青霉烯类是迄今已知的抗生素和抗菌药物中抗菌谱最广、抗菌作用最强的一类抗生素。对  $\beta$  内酰胺酶高度稳定(包括耐第三代头孢菌素的超广谱酶和 I 类头孢菌素酶),本身尚有酶抑制作用,具有广谱、强效、耐酶、抑酶等特点。

本类药物已上市的有亚胺培南(imipenem)、美罗培南(meropenem)、帕尼培南(panipenem)。除对军团菌、沙眼衣原体和肺炎支原体无效外,对其他大多数革兰阳性和阴性菌都有效。对亚胺培南敏感的革兰阳性菌包括金葡菌、肺炎链球菌、化脓性链球菌、肠球菌、厌氧球菌、艰难梭菌等;革兰阴性球菌包括淋病奈瑟菌、脑膜炎双球菌、莫氏卡他球菌;革兰阴性杆菌包括大肠埃希菌、枸橼酸杆菌、不动杆菌、沙门氏菌、志贺氏菌、布氏杆菌、阴沟杆菌、产气肠杆菌、沙雷氏菌属、摩根氏杆菌、铜绿假单胞菌、荧光假单胞菌、流感嗜血杆菌、吲哚阳性变形杆菌、克雷伯杆菌;厌氧菌中的脆弱类杆菌等。

亚胺培南由特殊的外膜通道(OprD)快速通过外膜抵达靶位,故能发挥强大抗菌作用。亚胺培南被肾小管二肽酶(renal tubular dipeptidase)降解,合用该酶抑制剂西司他丁(cilastatin)方可发挥较好作用。市售品为二者按 1:1 配制的复方制剂,此复方剂量偏高时可引起中枢神经系统的不良反应,如惊厥、抽搐、头痛等。

美罗培南的抗菌谱和抗菌作用与亚胺培南相似,但对肾小管二肽酶的稳定性比亚胺培南高 4 倍,故可单独使用。

【临床应用】除产生金属酶的菌种外,可用于所有需氧和厌氧的革兰阳性与阴性细菌引起的重症感染,疗效满意。对产生 I 类  $\beta$  内酰胺酶的耐药菌引起的重症感染,可起到挽救生命的作用。

(三) 单环类 本类上市品种有氨曲南(aztreonam)和卡芦莫南(carumonam),属抗需氧革兰阴性杆菌窄谱抗生素,对包括铜绿假单胞菌的革兰阴性杆菌的抗菌作用、对阴性杆菌产生的  $\beta$  内酰胺酶的稳定性均与头孢他定相似。革兰阳性球菌和厌氧菌对本类抗生素耐药。

(四) 氧头孢烯类 上市品种为拉氧头孢(latamoxef)和氟氧头孢(flomoxef),属广谱抗生素。对革兰阳性球菌和阴性杆菌的作用同头孢他定,对铜绿假单胞菌的作用不及头孢他定,对厌氧菌尤其是脆弱类杆菌的作用明显强于第一、二、三代头孢菌素。对  $\beta$  内酰胺酶无诱导作用。

(五)  $\beta$  内酰胺酶抑制剂 上市品种包括克拉维酸(clavulanic acid)、舒巴坦(sulbactam)、三唑巴坦(tazobactam)。这类药物本身没有或只有很弱的抗菌活性,但与  $\beta$  内酰胺

类合用,可增强抗菌作用、扩大抗菌谱。克拉维酸的抑酶谱较广,抑酶作用较强。对质粒介导的 $\beta$ 内酰胺酶包括超广谱酶抑制作用优于舒巴坦,对染色体介导的酶的抑制作用不及三唑巴坦。

(金满文)

# 第七章 大环内酯类、林可霉素类及万古霉素类

## 第一节 大环内酯类

大环内酯类(macrolides)抗生素是一组具有大脂肪族内酯环特征性结构且抗菌作用相近的抗生素。按其母核结构中含碳原子数目的不同,分为 14、15 和 16 元环大环内酯类。

红霉素为其代表药,是 1952 年第一个用于临床治疗的 14 元环大环内酯类药物,其疗效肯定,无严重不良反应,常用作需氧革兰阳性菌、革兰阴性球菌和厌氧球菌等感染的首选药物以及对  $\beta$  内酰胺类抗生素过敏患者的替代品。由于它对酸不稳定局限了其在临床上的应用,自 70 年代起又陆续发展了 16 元环大环内酯类及第二代半合成大环内酯类。其中 16 元环大环内酯类不被红霉素酯酶和大环内酯 2'-磷酸转移酶破坏,不易产生耐药性。第二代半合成大环内酯类最具代表性的是甲红霉素和阿奇霉素。它们不仅具有与红霉素相同的特点,又在增强抗菌活性、减少不良反应、延长  $t_{1/2}$ 、对酸稳定和口服吸收程度等方面有极大改进,还具有良好的 PAE,现已广泛用作治疗呼吸道感染的一线药物。然而,由于细菌同时对大环内酯类(macrolides)-林可霉素类(lincomycins)-链阳霉素(streptogramins)耐药的 MLS 耐药正日益盛行,而第二代大环内酯类对 MLS 耐药菌株的抗菌活性也很差,促使人们加紧开发第三代大环内酯类来解决这一问题,目前已发现第一个不引起 MLS 耐药的酮基大环内酯抗生素,并受到临床的普遍关注。

### 一、大环内酯类的共性

【抗菌作用与机制】 大环内酯类的抗菌谱较窄,它们主要对大多数革兰阳性菌、厌氧球菌和包括奈瑟菌、嗜血杆菌和嗜白杆菌在内的部分革兰阴性菌有强大抗菌活性,对嗜肺军团菌、弯曲菌、支原体、衣原体、弓形虫、非典型分枝杆菌等非典型病原体也具良好作用。对产生  $\beta$  内酰胺酶的葡萄球菌和耐甲氧西林的金葡菌也有一定抗菌活性。大环内酯类通常为抑菌剂,高浓度时为杀菌剂。

大环内酯类能不可逆地结合到细菌核糖体 50S 亚基上,通过阻断转肽作用和 mRNA 位移,选择性抑制细菌蛋白质合成。目前认为也可能是其与 23S rRNA 的特异区域直接结合,导致核糖体结构破坏,从而使肽酰 tRNA 从核糖体上较早地解离。它们在细菌核糖体 50S 亚基上的结合点与林可霉素、克林霉素和氯霉素相同或相近,故当与这些药合用时可能发生拮抗作用。但对哺乳动物核糖体几无影响,因为细菌核糖体与哺乳动物核糖体不同,细菌核糖体为 70S,由 50S 和 30S 亚基构成;而哺乳动物核糖体为 80S,由 60S 和 40S 亚基构成。

### 【体内过程】

1. 吸收 红霉素易被胃酸破坏,口服吸收少,故临床一般服用其肠衣片或酯化产物,其他各种红霉素制剂均能口服吸收,但肠溶型药物生物利用度较差。新大环内酯类因结构上的修饰,不易被胃酸破坏,生物利用度提高,使血药浓度和组织细胞内药物浓度均增加。如克拉霉素和阿奇霉素对胃酸稳定且易吸收,食物干扰红霉素和阿奇霉素的吸收,但能增加克拉霉素的吸收。

2. 分布 大环内酯类能广泛分布到除脑脊液以外的各种体液和组织。红霉素是少数能扩散进入前列腺并聚积在巨噬细胞和肝脏的药物之一,炎症可促进红霉素的组织渗透。阿奇霉素的血药浓度较低,主要集中在中性粒细胞、巨噬细胞、肺、痰、皮下组织、胆汁和前列腺等。

3. 代谢 相当量的红霉素可在肝脏代谢,并能通过与细胞色素 P450 系统相互反应而抑制许多药物的氧化。克拉霉素被氧化成仍然具有抗菌活性的 14-羟基克拉霉素。阿奇霉素不能在体内代谢。

4. 排泄 红霉素和阿奇霉素主要以活性形式聚积和分泌在胆汁中,部分药物经肝肠循环被重吸收。而克拉霉素及其代谢产物经肾脏排泄,肾功能不良患者应适当调整服药剂量。

【临床应用】 大环内酯类在临床上可用于治疗以下感染:①肺炎支原体感染:口服或静脉注射红霉素可缩短肺炎支原体引起的发热时间。②军团菌病:可口服或静脉注射红霉素治疗嗜肺军团菌、麦克达德军团菌或其他军团菌引起的肺炎。③衣原体感染:大环内酯类都能治疗衣原体感染,特别是阿奇霉素可替代多西环素治疗尿道、直肠、附睾或子宫内感染。红霉素可在妊娠期间作为一线药物治疗泌尿生殖系统衣原体感染,也被用于四环素类禁忌证的婴儿期衣原体肺炎和新生儿眼炎。④白喉:红霉素能根除白喉棒状杆菌,有效改善急、慢性携带者状况,但红霉素或其他抗生素均不能改变白喉棒状杆菌急性感染进程。⑤百日咳:红霉素用于副百日咳鲍特菌携带者的治疗及其家庭或其他密切接触人员的预防。早期用药,红霉素可缩短此病病程。但若已经发病,红霉素虽能清除鼻咽部病原体,却不能治疗该病。⑥链球菌感染:大环内酯类可用于治疗化脓性链球菌引起的咽炎、猩红热、丹毒,有效率与青霉素 G 相同,因而可代替青霉素用于对青霉素过敏患者,也可防止化脓性并发症的发生和抑制抗链球菌抗体的形成。其中红霉素丙酸酯十二烷基硫酸盐较乙基琥珀酸盐疗效好且不良反应低。

【不良反应与注意事项】 大环内酯类主要特点在于其低毒性,一般很少引起严重不良反应。

1. 胃肠道反应 红霉素口服或静脉注射均可引起胃肠道反应,有时使病人不能耐受,其发生率为 28.5%。新大环内酯类的胃肠道反应发生率较红霉素明显为低,能被病人较好耐受,但仍为最常见副作用。临床症状包括腹痛、腹胀、恶心、呕吐及腹泻等。产生机制可能在于其内酯环 C<sub>3</sub> 及 C<sub>5</sub> 位上的双甲基氨基结构能诱发胃肠蠕动素释放而刺激胃肠蠕动,16 元环类的 C<sub>5</sub> 位为内酯结构,故引起胃肠道反应较少。

2. 肝损害 以胆汁郁积为主,亦可发生肝实质损害,常见阻塞性黄疸、转氨酶升高等。红霉素的酯化物更易引起,发生率可高达 40%,可能是对酯化物的高敏反应。其他

大环内酯类发生肝损害的几率较低。肝损害在各年龄均可发生,以成人较多。肝功能不良患者禁用红霉素。

3. 耳毒性 ①以耳聋多见,首先为听力下降,前庭功能亦可受损。②剂量高于每日4g时易发生。③在用药1~2周时出现。④老年肾功能不良者发生机会多。

4. 心脏毒性 这是一种特殊类型的不良反应,其主要表现是心电图复极异常,即Q-T间期延长、恶性心律失常及尖端扭转型室性心动过速,临床出现晕厥或猝死。静脉滴注速度过快时易引起。其发生机制可能在于本类药物选择性阻滞心肌细胞膜上的延迟整流钾外向电流的快速成分,从而延长心肌动作电位时程;如果同时存在Q-T间期延长者,亦可诱发早后除极触发活动,导致尖端扭转型室性心动过速。

【耐药性】 随着大环内酯类临床应用的增多,细菌对其耐药性成为一个严重的问题。大环内酯类间存在交叉耐药性,对红霉素耐药菌株亦对甲红霉素、阿奇霉素耐药。其耐药机制:①靶位改变:这是细菌对大环内酯类耐药的主要机制。位于质粒或染色体上的甲基化酶结构基因,可介导合成甲基化酶,使细菌核糖体50S亚基的23S rRNA上的一个腺嘌呤残基甲基化,导致大环内酯类不能与50S核糖体亚基的作用位点结合而呈耐药性。因大环内酯类、林可酰胺类和链阳霉素的作用部位相仿,故由于靶位改变所致的耐药为MLS耐药,已成为局限第二代大环内酯类临床应用的主要问题。②灭活酶的产生:质粒介导的红霉素酯酶和大环内酯2'-磷酸转移酶产生,通过水解内酯键打开内酯环。其中大肠埃希菌产生的这两种酶仅破坏14元环而不破坏16元环类抗生素,而金黄色葡萄球菌产生的酯酶对二者均能分解。③主动外排系统参与:此系统在化脓性链球菌及肺炎链球菌对大环内酯类的耐药机制中起了重要作用,可能是由于耐药基因编码了具有能量依赖性主动外排功能的蛋白质,将大环内酯类外排,使耐药菌细胞内的药物浓度明显低于敏感菌中的浓度。

【药物相互作用】 大环内酯类与其他药物的相互作用,包括:①大环内酯类竞争性抑制卡马西平代谢,后者又通过肝脏微粒体氧化酶降低大环内酯类效用,其中主要是红霉素,克拉霉素、氟红霉素、交沙霉素及麦迪霉素亦可发生干扰作用。②大环内酯类可促进环孢素的吸收并干扰其代谢,临床表现为腹痛、高血压及肝功能障碍。③每日1.5g红霉素与茶碱同服,能使血内茶碱清除率下降约25%, $t_{1/2}$ 延长15%~26%,用药2~3天后可出现心悸、兴奋、心动过速、血压下降。④阿司咪唑等H<sub>1</sub>受体阻断药与大环内酯类合用,可引起心律失常。⑤抗凝血药华法林与红霉素合用可延长凝血时间。⑥大环内酯类可清除肠道能灭活地高辛的菌群,因而导致地高辛肝肠循环,体内存留时间延长。

## 二、大环内酯类常用药物的应用特点

红霉素(erythromycin)曾广泛用于治疗多种感染,近年来由于胃肠道反应和耐药性,已逐渐为第二代半合成大环内酯类取代。红霉素口服经肠道吸收,但易被胃酸破坏,吸收较少。临床上一般采用肠衣片或酯化物,常用的剂型有红霉素硬脂酸盐、红霉素酞琥珀酸盐、依托红霉素和红霉素乳糖酸盐。红霉素在临床是治疗军团菌病、百日咳、空肠弯曲菌肠炎和支原体肺炎的首选药。常用于治疗厌氧菌引起的口腔感染和肺炎支原体、肺炎衣原体、溶脲脲原体等非典型病原体所致的呼吸系统、泌尿生殖系统感染。服用后常见胃肠

道反应。

克拉霉素 (clarithromycin, 甲红霉素) 和阿奇霉素 (azithromycin, 阿奇红霉素) 是近年发展的大环内酯类第二代半合成衍生物, 克拉霉素是用甲氧基取代红霉素内酯环 6 位羟基, 使其对酸稳定性和抗菌活性均有明显提高。如口服吸收变得迅速完全, 且不受进食影响; 抗菌活性不仅为大环内酯类中最强者, 其对金黄色葡萄球菌和化脓性链球菌的 PAE 也比红霉素长 3 倍, 而且总不良反应发生率和对细胞色素 P450 影响均较红霉素为低。但此药首过消除大, 生物利用度仅有 55%。阿奇霉素是在红霉素内酯环中加入了一个甲基化的氮原子, 是已用于临床唯一的 15 元环大环内酯类, 具有口服吸收快、组织分布广、细胞内浓度高 (约为同期血药浓度的 10~100 倍) 及  $t_{1/2}$  长 (68 小时) 等优点, 每日可仅给药一次。其对革兰阴性菌具有更高的抗菌活性, 对包柔螺旋体作用也较红霉素为强, 对肺炎支原体的作用则为大环内酯类中最强者。阿齐霉素也具有明显的 PAE。

## 第二节 林可霉素类及万古霉素类

### 林可霉素类

【抗菌作用与机制】 林可霉素类包括林可霉素 (lincomycin, 洁霉素, 林肯霉素) 和克林霉素 (clindamycin, 氯洁霉素, 氯林可霉素)。抗菌谱与红霉素相似, 但对红霉素敏感的肠球菌属对林可霉素类耐药, 克林霉素的抗菌活性比林可霉素强 4~8 倍。

林可霉素类对革兰阳性需氧菌有显著活性, 克林霉素的抗菌活性强于林可霉素。尽管二者对肠球菌无效, 但它们仍能有效地对抗非肠球菌的革兰阳性球菌, 特别是对金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、溶血性链球菌、草绿色链球菌和肺炎球菌具有极强的抗菌作用, 当与庆大霉素等联合用药时, 对以上诸菌的抑制活性呈协同作用。

林可霉素类的最主要特点是对各类厌氧菌有良好抗菌作用, 无论林可霉素还是克林霉素均对革兰阳性和革兰阴性厌氧菌具有强大杀菌作用, 包括梭状芽胞杆菌属、丙酸杆菌属、双歧杆菌属、类杆菌属、奴卡菌属以及放线菌属, 尤其是对产黑素类杆菌、消化球菌、消化链球菌、产气荚膜梭菌以及梭杆菌的作用更为突出。

部分需氧革兰阴性球菌, 如脑膜炎奈瑟菌、淋病奈瑟菌, 以及人型支原体和沙眼衣原体也对林可霉素类敏感。但所有革兰阴性杆菌、耐甲氧西林金葡菌 (methicillin resistant staphylococcus aureus, MRSA) 及肺炎支原体多对本类药物耐药, 对革兰阴性菌缺乏抑制作用, 是由于这类抗生素对革兰阴性菌的核糖体敏感性低。

林可霉素类的作用机制与大环内酯类相同, 也能不可逆性结合到细菌核糖体 50S 亚基上, 通过阻断转肽作用和 mRNA 位移而抑制细菌蛋白质合成。但它们仅与革兰阳性菌的核糖体形成复合物, 而不与革兰阴性杆菌的核糖体结合; 林可霉素类还能清除细菌表面的 A 蛋白和绒毛状外衣, 使细菌易被吞噬和杀灭。它们在细菌核糖体 50S 亚基上的结合点与红霉素和氯霉素相同或相近, 且红霉素与核糖体的亲和力较强, 故应避免林可霉素类与红霉素合用, 以免产生拮抗作用。

【体内过程】 林可霉素口服吸收差, 且易受食物影响; 儿科用药克林霉素棕榈酸盐是

一个无活性的前体药物,但可被吸收并在体内迅速水解成克林霉素。克林霉素口服可被完全吸收,受食物影响小,1小时达到血浆峰浓度, $t_{1/2}$ 约2.9小时,明显优于林可霉素。两药在体内分布较广,能分布到全身并在大多数组织和体液达到有效治疗水平,甚至在不炎症情况下,也可在骨组织达到更高的浓度。药物能透过胎盘屏障,脐带血中浓度可达母血浓度的1/4。在乳汁中的浓度约与血浓度相当。也可聚积在多核白细胞、小泡小噬细胞和脓肿中。但两药物均不能透过血脑屏障,即使脑膜发炎时,也难进入脑脊液。但当弓形体脑炎时,则可在脑组织达到有效治疗浓度。此类药物的血浆蛋白结合率可高达90%以上。克林霉素可在肝脏经氧化代谢成无活性的N-去甲基克林霉素,或经胆汁排入粪便,或经肾小球滤过排入尿中。其原形药物仅有10%排入尿中,难达有效治疗浓度;但注射给药停药后,其在粪便中的抗菌活性可持续5天之久,在结肠中对克林霉素敏感细菌的生长抑制可持续2周。林可霉素可经胆汁和尿排泄,在严重肾功能衰竭或肝脏受损时,应酌情减少给药剂量。

### 【临床应用】

1. 需氧革兰阳性球菌感染 林可霉素类,尤其克林霉素治疗此种感染优于其他药物,但易引起腹泻和结肠炎。

2. 厌氧菌感染 治疗敏感厌氧菌引起的严重感染特别有效,尤其对脆弱类杆菌所致的感染,但不包括消化球菌和除产气荚膜梭菌以外的芽胞杆菌属的厌氧菌感染。对已经确定或怀疑为上述厌氧菌的严重感染,必须加大给药剂量方可有效。由于引起呼吸系统感染的各种类杆菌中出现日益增多的抗青霉素菌株,故林可霉素类对吸入性肺炎、阻塞性肺炎和肺脓肿的治疗优于青霉素类。

3. 其他 静脉注射林可霉素类与口服乙氨嘧啶合用可有效治疗鼠弓形体在艾滋病患者引起的脑炎;也可与伯氨喹合用治疗艾滋病患者中、轻度卡氏肺囊虫性肺炎。局部应用或口服可有效治疗普通粉刺和细菌性阴道病。

【不良反应与注意事项】 常见轻微的恶心、呕吐、腹泻等胃肠道反应,口服给药比注射给药多见,林可霉素比克林霉素的发生率为高。最严重的胃肠道反应为潜在致死性伪膜性肠炎,这是由大量繁殖的艰难梭菌产生的坏死性毒素引起的,临床表现为发热、腹胀、腹痛、腹泻等。口服给药发生伪膜性肠炎的机会比注射给药高3~4倍,口服甲硝唑或万古霉素通常可有效地控制此严重反应。变态反应的发生率约为10%,大多为轻度皮疹、瘙痒或药热,在人类免疫缺陷病毒感染的病人更常见。也可见一过性中性粒细胞减少和血小板减少。已有损伤肝功能的报告,但也有人认为转氨酶升高和高胆红素血症可能因药物干扰比色测定结果所致,并非肝毒性反应。

【耐药性】 林可霉素类耐药机制与大环内酯类相同,故与大环内酯类存在交叉耐药性。其耐药机制包括:①有机体丧失摄取药物的能力;②由于细菌23S rRNA上的一个腺嘌呤残基甲基化,致使50S核糖体亚基对红霉素的亲和力降低;③红霉素酯酶存在。大多数细菌对林可霉素和克林霉素存在完全交叉耐药性。

### 万古霉素类

万古霉素类属糖肽类抗生素,临床应用的有万古霉素(vancomycin)、去甲万古霉素



(norvancomycin)和替考拉宁(teicoplanin,太古霉素)。

**【抗菌作用与机制】** 万古霉素类仅对革兰阳性菌,特别是革兰阳性球菌产生强大杀菌作用,包括敏感葡萄球菌及 MRSA 和 MRSE,去甲万古霉素和替考拉宁对大多数金黄色葡萄球菌的作用强于万古霉素,对表皮葡萄球菌的作用与万古霉素相似;去甲万古霉素是抗脆弱拟杆菌作用最强的抗厌氧菌抗生素,对肠球菌的杀菌作用也强于替考拉宁,万古霉素一般对肠球菌无杀菌作用。但万古霉素类与氨基糖苷类合用能对上述诸菌产生协同杀灭作用。肺炎链球菌、草绿色链球菌和化脓性链球菌对万古霉素类高度敏感,棒状杆菌和梭菌对万古霉素类也有一定敏感性,但放线菌则敏感性较差。而所有革兰阴性杆菌和分枝杆菌则通常耐药。

万古霉素类以高亲和力结合到敏感菌细胞壁前体肽聚糖末端的丙氨酰丙氨酸,阻断构成细菌细胞壁坚硬结构的高分子肽聚糖合成,造成细胞壁缺损而杀灭细菌,尤其对正在分裂增殖的细菌呈现快速杀菌作用。另外,它们对胞浆中的 RNA 合成也有抑制作用。

**【体内过程】** 万古霉素口服难以吸收,绝大部分经粪便排泄,可用于消化道感染。该药不能肌肉注射,成人单剂量静脉注射 1g 后血浆浓度可达 15mg~30 mg/L。血浆蛋白结合率约 55%,可分布到胸膜液、心包液、滑液、腹水、水疱液、胆汁、肝脏、胰脏、粘膜、骨组织及脑膜炎时的脑脊液中并达有效浓度,但难以透过非炎性脑膜。药物在体内很少代谢,90%以上经肾小球滤过由肾脏排泄,其  $t_{1/2}$  约为 6 小时,肾脏功能受损时可延长至 7.5 天,需要适当调整剂量。

替考拉宁则能够安全地用于肌肉注射,血浆蛋白结合率高达 90%~95%;有更长的  $t_{1/2}$ ,在肾功能正常患者可长达 47~100 小时。

#### **【临床应用】**

1. 适用于耐青霉素、耐头孢菌素的革兰阳性菌严重感染,尤其在治疗 MRSA 感染和耐青霉素肺炎链球菌感染方面特别有价值,包括肺炎、脓胸、心内膜炎、骨髓炎和软组织脓肿。新近,万古霉素已成为治疗已知或怀疑耐青霉素肺炎链球菌感染的重要药物。

2. 治疗对青霉素类和头孢菌素类过敏患者的严重葡萄球菌感染,但万古霉素类的杀菌速度不如那些葡萄球菌敏感的  $\beta$  内酰胺类。

3. 对青霉素联合氨基糖苷类耐药或治疗失败的肠球菌、链球菌心内膜炎也能奏效。

4. 万古霉素口服给药用于治疗艰难梭菌性伪膜性结肠炎有极好疗效,替考拉宁的疗效更好。

#### **【不良反应与注意事项】**

1. 变态反应 万古霉素还可引起斑块皮疹和过敏性休克,也出现寒战、皮疹及高热。快速静脉输注万古霉素时,后颈部、上肢及上身出现的以极度皮肤潮红、红斑、荨麻疹、心动过速和低血压等特征性症状,称为“红人综合征”或“红颈综合征”。这可能与静脉注射万古霉素速度过快引起的组胺释放有关。但去甲万古霉素和替考拉宁很少引起“红人综合征”。

2. 耳毒性 服用常规剂量万古霉素很少发生耳毒性,替考拉宁仅偶见。肾功能不全患者或服药剂量过大可致听力减退,甚至耳聋,但及早停药可恢复正常。通常是在血药浓度超过  $60\mu\text{g}\sim 100\mu\text{g}/\text{ml}$  时发生,如果同服氨基糖苷类抗生素、呋塞米或依他尼酸可加重

本药的耳毒性。

3. 肾毒性 万古霉素较常见,发生率为14.3%,但若能根据血药浓度和肾功能适当调整服药剂量,避免与氨基糖苷类等其他肾毒性的药物同服,肾毒性发生率则可降低到5%。替考拉宁只有2.7%。肾毒性主要表现为肾小管损伤,轻者为蛋白尿和管型尿,重者则出现少尿、血尿、甚至肾功能衰竭。

4. 其他 口服时可引起恶心、呕吐和眩晕,静脉注射时偶见注射部位发生血栓性静脉炎和疼痛。

【耐药性】 万古霉素类可诱导耐药菌株产生一种能修饰细胞壁前体肽聚糖的酶,使万古霉素类不能再结合到前体肽聚糖末端的丙氨酰丙氨酸而产生耐药性,其可分为三种类型:①带有 Van A 型耐药性的菌株可对所有万古霉素类耐受;②带有 Van B 型耐药性的菌株可对万古霉素产生低水平耐受,对替考拉宁并不耐受,可能由于替考拉宁对此修饰酶诱导作用较小的缘故;③带有 Van C 型耐药性的菌株仅对万古霉素耐受,且几无临床意义。

(王永利)

## 第八章 氨基糖苷类及多粘菌素类

### 第一节 氨基糖苷类

氨基糖苷类(aminoglycosides)抗生素,因其分子结构中都有一个氨基环醇环和一个或多个氨基糖分子,并由配糖键连接成苷而得名。包括两大类:一类为来自链霉菌的链霉素、卡那霉素、妥布霉素、大观霉素、新霉素等和来自小单孢菌的庆大霉素、西索米星、小诺霉素、阿司米星等天然氨基糖苷类;另一类为阿米卡星、奈替米星等半合成氨基糖苷类。

氨基糖苷类是一类杀菌性蛋白合成抑制剂,尽管毒性较其他类抗生素严重,但目前仍是治疗需氧革兰阴性杆菌严重感染的重要药物。链霉素是最早(1944年)用于临床的氨基糖苷类,虽然它对大多数革兰阴性杆菌的作用较其他成员差,但由于它对分支杆菌具有良好的抗菌活性,仍被用作治疗结核病的二线药物,在其他方面的应用目前已基本被第三代头孢菌素类和氟喹诺酮类取代。新霉素为氨基糖苷类的第二个成员,是由链霉菌产生的一组抗菌物质的总称,现只有新霉素B仍在临床使用,然而,由于其非消化道给药可引起严重的肾毒性和耳毒性,仅被局部外用或口服用于肠道感染。1957年发现的卡那霉素,多年来曾作为一个重要抗生素被用于治疗需氧革兰阴性杆菌所致的严重感染,特别是其治疗粟粒性结核的效果比链霉素更优。但由于对假单胞菌类感染无效、有多种耐药菌株出现及严重毒性,现已被一些更新的氨基糖苷类取代。庆大霉素(1964年)和妥布霉素(1967年)是较新一代氨基糖苷类产品,它们的抗菌谱相似且比卡那霉素广,对包括假单孢菌在内的许多细菌具有强大抗菌活性,正在被临床广泛应用。阿米卡星和奈替米星均为半合成的新氨基糖苷类化合物,系目前临床应用的氨基糖苷类较新产品,二者均对耐庆大霉素和耐卡那霉素的菌株有效。

#### 一、氨基糖苷类的共性

氨基糖苷类的共同优点在于比青霉素类和头孢菌素类抗革兰阴性杆菌活性强、抗菌谱广、有明显的PAE;共同缺点是无抗厌氧菌活性、消化道不吸收、损伤肾功能和第八对脑神经。

【抗菌作用与机制】虽然大多数微生物蛋白质合成抑制剂为抑菌剂,但所有氨基糖苷类都是快速杀菌剂,而且对静止期细菌也有较强作用。其杀菌作用具有如下特点:①其杀菌速率和杀菌时程是浓度依赖性的,即浓度愈高,杀菌速率愈快,杀菌时程也愈长。②仅对需氧菌有效,因为厌氧菌缺乏氧依赖性转运系统,其对需氧革兰阴性杆菌的抗菌活性显著强于其他类药物。③具有较长时间PAE,且PAE持续时间是浓度依赖性的。④具有初次接触效应(first exposure effect, FEE),即指细菌首次接触氨基糖苷类时,能被迅速杀死,当未被杀死的细菌再次或多次接触同种抗生素时,其杀菌作用明显降低。因此杀菌

作用呈双相反应,用药初期为快速杀菌作用,系药物与细菌细胞壁结合的结果;随后呈缓慢杀菌过程,是与细菌细胞壁结合的药物经过特殊转运系统进入细胞内的结果。⑤在碱性环境中抗菌活性增强。

氨基糖苷类对各种需氧革兰阴性杆菌包括大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、变形杆菌属、克雷伯菌属、肠杆菌属、志贺菌属、枸橼酸杆菌属具有强大抗菌活性;对沙雷菌属、沙门菌属、产碱杆菌属、不动杆菌属和嗜血杆菌属也有一定抗菌作用;对淋病奈瑟菌、脑膜炎奈瑟菌等革兰阴性球菌作用较差;对甲氧西林敏感葡萄球菌包括金葡菌和表皮葡萄球菌也有较好抗菌活性,对各组链球菌作用微弱,对肠球菌和厌氧菌则耐药。但若氨基糖苷类与 $\beta$ 内酰胺类抗生素合用,对肠球菌属、李斯德菌属、草绿色链球菌和铜绿假单胞菌可获协同作用。

氨基糖苷类所有成员都能作用于细菌体内的核糖体,抑制细菌蛋白质的合成,并破坏细菌细胞膜的完整性。敏感菌具有氧依赖性抗生素跨膜转运系统,氨基糖苷类可首先经被动扩散通过细胞外膜的孔蛋白,然后经此转运系统通过细胞膜进入细胞内,并不可逆地结合到分离的核糖体 30S 亚基上,导致 A 位的破坏,进而:①阻止了氨酰 tRNA 在 A 位的正确定位,尤其是妨碍了甲硫氨酰 tRNA 的结合,进而干扰了功能性核糖体的组装,抑制 70S 始动复合物的形成;②诱导了 tRNA 与 mRNA 密码三联体错误匹配,引起完整核糖体的 30S 亚基错读遗传密码,造成错误的氨基酸插入蛋白质结构,导致异常的、无功能的蛋白质合成;③阻碍终止因子与 A 位结合,使已合成的肽链不能释放,并阻止 70S 完整核糖体解离;④由于氨基糖苷类阻碍多核糖体的解聚和组装过程,故可造成细菌体内的核糖体耗竭。

#### 【体内过程】

1. 吸收 氨基糖苷类的极性和解离度均较大,口服很难吸收,仅非肠道给药才能达到适当血浆浓度。一般多采用肌内注射,吸收迅速而完全,达峰时间约为 0.5~2 小时。为避免血药浓度过高而导致不良反应,通常不主张静脉注射给药。新霉素的严重肾脏毒性使其不能非肠道给药。

2. 分布 所有氨基糖苷类的血浆蛋白结合率均低,除链霉素为 35% 以外,其他多在 10% 以下。氨基糖苷类可渗入大多数体液,在肾皮层和内耳内淋巴液及外淋巴液有高浓度积聚,而且在内耳外淋巴液中其浓度下降很慢,这可以解释它们的肾脏毒性和耳毒性。可透过胎盘屏障并积聚在胎儿血浆和羊水。但不能渗入机体细胞,也不能透过血脑屏障,因而在大多数组织浓度较低,其分布容积近似于细胞外液体积,甚至脑膜发炎时,在脑脊液也难达有效浓度。

3. 代谢与排泄 氨基糖苷类在宿主体内并不代谢。所有药物主要经肾小球滤过,除奈替米星外,也都不在肾小管重吸收,因而可迅速排泄到尿中,其肾清除率等于肌酐清除率。氨基糖苷类的  $t_{1/2}$  约为 2~3 小时,肾脏衰竭病人可延长 20~30 倍以上而致药物蓄积,应减小剂量或增加服药间隔。

【临床应用】 氨基糖苷类主要用于敏感需氧革兰阴性杆菌所致的全身感染。特别是由于对铜绿假单胞菌、克雷伯菌属、大肠埃希菌等常见革兰阴性杆菌有长时间的 PAE,所以,虽然近年来有多种头孢菌素类和氟喹诺酮类药物在临床广泛应用,氨基糖苷类仍然作

为一个重要抗生素被用于治疗需氧革兰阴性杆菌所致的严重感染,如脑膜炎、呼吸道感染、泌尿道感染、皮肤软组织感染、胃肠道感染、烧伤或创伤感染及骨关节感染等。对上述感染在卡那霉素、庆大霉素、妥布霉素、阿米卡星、奈替米星等不同氨基糖苷类之间的疗效并无显著差别,但对于败血症、肺炎、脑膜炎等革兰阴性杆菌引起的严重感染,单独应用氨基糖苷类治疗时可能失败,此时需联合应用其他对革兰阴性杆菌具有强大抗菌活性的抗菌药,如广谱半合成青霉素、第三代头孢菌素及氟喹诺酮类等。

**【不良反应与注意事项】** 氨基糖苷类的主要不良反应是肾毒性和耳毒性,尤其在儿童和老人更易引起。毒性的产生与服药剂量和时程有关,也随药物不同而异,甚至在停药以后,也可出现不可逆的毒性反应。如果一旦发现功能紊乱的早期指征就立即停药,则很少出现严重毒性。故监测氨基糖苷类的血药峰浓度与谷浓度对于避免毒性发生是重要的。

1. 耳毒性 耳毒性包括前庭功能障碍和耳蜗听神经损伤。前庭功能障碍表现为头昏、视力减退、眼球震颤、眩晕、恶心、呕吐和共济失调,主要为眩晕;耳蜗听神经损伤表现为耳鸣、听力减退和永久性耳聋。所有氨基糖苷类均有耳毒性,但不同氨基糖苷类引起的耳毒性不同,卡那霉素、阿米卡星、巴龙霉素和新霉素更多产生耳蜗毒性,奈替米星、庆大霉素和链霉素则更多引起前庭毒性,妥布霉素似乎引起前庭和耳蜗毒性反应的机会均等。耳聋是不可逆的,并能影响子宫内的胎儿,特别是与呋塞米、依他尼酸、布美他尼或顺铂等其他具有耳毒性药物同服的病人风险更大。氨基糖苷类的耳毒性直接与其在内耳淋巴液中较高药物浓度有关,可损害内耳柯蒂器内、外毛细胞的能量产生及利用,引起细胞膜上 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATP酶功能障碍,造成毛细胞损伤。

2. 肾毒性 氨基糖苷类是诱发药源性肾脏衰竭的最常见因素,因此类药物虽经肾小球滤过,但并非由肾小管排泄。其与肾组织亲和力极高,可通过细胞膜吞饮作用使药物大量积聚在肾皮质和髓质,特别是在皮质近曲小管上皮细胞溶酶体内,溶酶体因肿胀而破裂,使大量溶酶体酶和聚积的氨基糖苷类释放。前者造成线粒体的损害减少能量产生,后者与 $\text{Ca}^{2+}$ 络合而干扰了钙调节转运过程,轻则引起肾小管肿胀,重则产生急性坏死,但一般不损伤肾小球。肾毒性通常表现为蛋白尿、管型尿、血尿等,严重时可产生氮质血症和导致肾功能降低。肾功能减退可使氨基糖苷类血浆浓度升高,这又进一步加重肾功能损伤和耳毒性。各种氨基糖苷类的肾毒性取决于其在肾皮质中的聚积量 and 其对肾小管的损伤能力,链霉素的肾毒性最低,妥布霉素其次,庆大霉素、奈替米星和阿米卡星的肾毒性相似而较强,新霉素的肾毒性最强,所以被限制在局部感染用药。

3. 神经肌肉麻痹 可引起心肌抑制、血压下降、肢体瘫痪和呼吸衰竭。最常见于大剂量腹膜内或胸膜内应用后,也偶见于肌内或静脉注射后。其原因可能是药物与 $\text{Ca}^{2+}$ 络合,使体液内的 $\text{Ca}^{2+}$ 含量降低,或与 $\text{Ca}^{2+}$ 竞争,抑制节前神经末梢乙酰胆碱的释放并降低突触后膜对乙酰胆碱敏感性,造成神经肌肉接头处传递阻断,引起呼吸肌麻痹。临床表现为呼吸衰竭,进而循环衰竭导致死亡,曾被误认为过敏性休克。肾功能减退、血钙过低及重症肌无力患者易发生,服用葡萄糖酸钙和新斯的明能翻转这种阻断。不同氨基糖苷类引起神经肌肉麻痹的严重程度顺序依次为妥布霉素<庆大霉素<阿米卡星或卡那霉素<链霉素<新霉素<奈替米星。

4. 变态反应 少见皮疹、发热、血管神经性水肿。接触性皮炎是局部应用新霉素最常见的反应。

【耐药性】 细菌对氨基糖苷类产生耐药性的原因如下:①产生修饰和灭活氨基糖苷类的钝化酶:这些酶包括乙酰化酶、腺苷酰化酶和磷酸化酶,这些酶的基因经质粒介导合成,可以将乙酰基、腺苷酰基、磷酸基连接到氨基糖苷类的氨基或羟基上,以防止对蛋白质合成的抑制。细菌通过产生钝化酶改变氨基糖苷类结构而使其失去抗菌活性,是细菌产生耐药性的主要机制。不同类型的钝化酶可灭活不同的氨基糖苷类,其中有的酶对底物抗生素有特异性,故在氨基糖苷类之间可能不存在交叉耐药性,但有的酶可灭活多种氨基糖苷类,则这些氨基糖苷类之间可能存在交叉耐药性。②膜通透性的改变:此机制可引起细菌对氨基糖苷类非特异性耐药,这一方面可能是由于外膜膜孔蛋白在表达或结构上的改变,降低了细胞外膜对氨基糖苷类的通透性。另一方面可能是由于改变了氧依赖性主动转运系统,减少了氨基糖苷类与细菌 30S 亚基的结合,从而进一步减少了药物经细菌细胞膜的摄取。③抗生素靶位的修饰:由于细菌核糖体 30S 亚基上  $S_{12}$  蛋白质中一个氨基酸被替代,形成一个不能结合氨基糖苷类(为链霉素特有)的靶蛋白,致使 rRNA 对链霉素的亲和力降低而不能形成复合体。

## 二、氨基糖苷类常用药物的特点及应用

### 链 霉 素

链霉素(streptomycin)是 1944 年从链霉菌获得并用于临床的第一个氨基糖苷类,也是第一个用于治疗结核病有效而且至今仍作为抗结核病的二线药物,临床常用其硫酸盐。

链霉素口服吸收极少,肌肉注射吸收快,30~45 分钟可达血药峰浓度,血浆蛋白结合率为 35%。主要分布在细胞外液,容易渗入胸腔、腹腔、结核性脓腔和干酪化脓腔,并达有效浓度。不易透过血脑屏障,只有在患脑膜炎时才能进入脑脊液。90%链霉素可经肾小球滤过从尿中排出体外,其排泄速率可随肾功能的减退或年龄的增加而逐渐减慢,如年轻患者的  $t_{1/2}$  为 2~3 小时,在年龄超过 40 岁的患者延长至 9 小时,在肾功能衰竭的患者延长至 50~110 小时,故应根据患者具体情况而调整用药剂量。

链霉素是氨基糖苷类中对铜绿假单胞菌和其他革兰阴性杆菌的抗菌活性最低的抗生素,临床主要首选用于治疗土拉菌病和鼠疫,特别是与四环素联合用药已成为目前治疗鼠疫的最有效手段。也用于治疗多重耐药的结核病。与青霉素合用可治疗溶血性链球菌、草绿色链球菌及肠球菌等引起的心内膜炎。

链霉素最易引起变态反应,以皮疹、发热、血管神经性水肿较为多见。也可引起过敏性休克,通常于注射链霉素后 10 分钟内出现突然发作。链霉素较少引起毒性反应,与用药剂量大小和疗程长短有关,如果每日剂量不超过 1g,疗程不超过 1 个月,一般是安全的。链霉素最常见的毒性反应为耳毒性,其前庭反应较耳蜗反应出现为早,且发生率为高。其次为神经肌肉阻滞作用;少见肾毒性,其发生率较其他氨基糖苷类低。

### 卡 那 霉 素

卡那霉素(kanamycin,卡那霉素 A)是 1957 年由链霉菌得到的抗生素,其含有卡那霉

素 A、B、C 三种成分,以卡那霉素 A 为主,临床用其硫酸盐。卡那霉素口服吸收极差,肌内注射易吸收,1 小时可达血药峰浓度。主要分布在细胞外液,在胸腔液和腹腔液中浓度较高。主要经肾小球过滤,其  $t_{1/2}$  约为 2 小时。

卡那霉素对多数常见革兰阴性菌和结核杆菌有效,曾被广泛用于各种肠道革兰阴性杆菌感染,但自七十年代已逐渐被庆大霉素、妥布霉素等取代。目前仅与其他抗结核病药物合用,以治疗携带有对第一线药物有耐药性结核菌患者。也可口服用于肝昏迷或腹部术前准备的患者,以代替耳肾毒性更大的新霉素。

耳毒性是卡那霉素最重要的不良反应,主要为耳蜗神经损伤,前庭损害不多见。肾毒性低于新霉素但大于链霉素。也可引起神经肌肉接头阻滞、味觉丧失、感觉异常、视觉异常等。口服可引起恶心、呕吐、腹泻等胃肠道反应。

### 庆大霉素

庆大霉素(gentamicin,正泰霉素)系 1969 年由小单孢菌发酵产生并开始用于临床,通常用其硫酸盐。口服吸收很少,肌内注射吸收迅速而完全,血药浓度在 1 小时内达高峰。主要分布于细胞外液,极少在体内代谢,24 小时内约有 40%~65% 以原型由肾脏排出,可在肾脏大量积聚,在肾皮质中的药物浓度可比血浆浓度高出许多倍,停药 20 天后仍能在尿中检测到本品。

庆大霉素是治疗各种革兰阴性杆菌感染的主要抗菌药,尤其对沙雷氏菌属作用更强。由于疗效确切,价格便宜,在氨基糖苷类中为首选药。也与青霉素或其他抗生素合用,协同治疗严重的肺炎链球菌、铜绿假单胞菌、肠球菌、葡萄球菌或草绿色链球菌感染。但需注意, $\beta$  内酰胺类能使庆大霉素的抗菌活性降低,应避免两药在同一输液瓶内同时滴注。亦可用于术前预防和术后感染。还可局部用于皮肤、粘膜表面感染和眼、耳、鼻部感染。

耳毒性是庆大霉素最重要的不良反应,对耳前庭损伤大于对耳蜗损伤,通常为双侧性的,症状常表现为耳鸣、头昏、眩晕、麻木、共济失调等,大多于用药 1~2 周内发生,亦可在停药数周后出现。耳鸣一般不伴随听力减退,仅有极少数患者在出现耳鸣后可继续发展至听力减弱或耳聋。庆大霉素较多引起肾毒性,为现用肾毒性最高的氨基糖苷类,常表现为多尿和蛋白尿,停药后可恢复;少尿和急性肾功能衰竭少见,可部分恢复,但极个别患者可继续加重至尿毒症而死亡。亦可引起恶心、呕吐、食欲不振等胃肠道反应。

### 妥布霉素

妥布霉素(tobramycin,抗普霉素)自链丝菌培养液提取,亦可从卡那霉素 B 脱氧制备,临床制剂为其硫酸盐。口服难吸收,肌内注射吸收迅速,血药浓度可在 30 分钟内达高峰。主要分布于细胞外液,可渗入胸腔、腹腔、滑膜腔并达有效治疗浓度。极少在体内代谢,主要经肾小球滤过,24 小时内约有 80%~85% 以原型由肾脏排出。可在肾脏中大量积聚,在肾皮质中的半衰期达 74 小时。

妥布霉素对克雷伯菌属、肠杆菌属、变形杆菌属的抑菌作用或杀菌作用分别较庆大霉素强 4 倍和 2 倍,对铜绿假单胞菌的作用是庆大霉素的 2~5 倍,而且对耐庆大霉素菌株仍然有效,因此适合于治疗铜绿假单胞菌所致的各种感染。通常应与抗铜绿假单胞菌的

青霉素类或头孢菌素类药物合用。妥布霉素对其他革兰阴性杆菌的抗菌活性不如庆大霉素,一般不作为首选药物。在革兰阳性菌中仅对葡萄球菌有效。

不良反应也主要表现为耳毒性和肾毒性,但均较庆大霉素为轻。亦可引起恶心、呕吐、血清转氨酶升高,偶见神经肌肉接头阻滞和二重感染。

### 西索米星

西索米星(sisomicin,紫苏霉素,西索霉素)自小单孢菌发酵液提取,临床用其硫酸盐。肌内注射后血药浓度达峰时间为0.5~0.7小时, $t_{1/2}$ 为2小时,24小时内尿排出给药量的75%。西索米星的抗菌谱、抗菌活性、临床应用和疗效也均与庆大霉素相似,但对铜绿假单胞菌的作用略高于庆大霉素而不如妥布霉素,主要用于治疗肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌、金葡菌和肠球菌属所致的感染。由于西索米星无明显优于庆大霉素之处,现已少用。不良反应主要是部分患者发生轻度可逆性肾毒性,个别患者出现以眩晕为主的轻度耳毒性,也偶见神经肌肉接头阻断作用、皮疹及低血钾。

### 阿米卡星

阿米卡星(amikacin)又名丁胺卡那霉素,是由卡那霉素A的C-1位上氮原子酰化得到的半合成衍生物,临床应用广泛,所用制剂为其硫酸盐。肌内注射后吸收迅速,血药浓度可在60分钟内达高峰,血浆蛋白结合率低于3.5%,主要分布于细胞外液,不易透过血脑屏障。经肾小球滤过,在给药后8小时内有91.9%的药物以原型经尿中排出,24小时内可排出98%, $t_{1/2}$ 为2.2小时,但当肾功能减退时可延长至56~150小时。

阿米卡星是抗菌谱最广的氨基糖苷类,对革兰阴性杆菌和金黄色葡萄球菌均有较强的抗菌活性,其他革兰阳性球菌对其不敏感,链球菌属对其耐药。对敏感细菌的作用与卡那霉素相似或略强,较庆大霉素为弱。本品最突出的优点是其对肠道革兰阴性杆菌和铜绿假单胞菌所产生的能灭活氨基糖苷类的多种钝化酶稳定,故对一些耐常用氨基糖苷类的菌株所致感染仍能有效控制,常作为治疗此类感染的首选药物。但对阿米卡星耐药者均同时对其他氨基糖苷类耐药。本品的另一个优点是它与 $\beta$ 内酰胺类抗生素联合可获协同作用,如与羧苄西林或哌拉西林合用对铜绿假单胞菌有协同作用,与头孢菌素合用对克雷伯菌属有协同作用,与阿洛西林等合用对克雷伯菌属、大肠埃希菌和金葡菌均有协同作用。因此,当粒细胞缺乏或其他免疫缺陷患者合并严重革兰阴性杆菌感染时,阿米卡星与 $\beta$ 内酰胺类联合用药比其单用效果更好。

阿米卡星的耳毒性主要表现为耳蜗神经损害,其发生率(13.9%)高于庆大霉素(8.3%)、妥布霉素(6.1%)和奈替米星(2.4%);只在少数患者出现前庭功能损伤,其发生率与庆大霉素和妥布霉素相近(3.2%~3.7%)。肾毒性较庆大霉素和妥布霉素低,一般较少引起神经肌肉接头阻滞反应,偶见皮疹、药热、头痛、恶心、呕吐,长期应用可导致二重感染。

### 奈替米星

奈替米星(netilmicin,乙基西索霉素)是西索米星的2-脱氧链霉素1位上的氨基发生



甲基取代而生成的半合成衍生物,临床用其硫酸盐。

奈替米星肌内注射吸收迅速而完全,血药浓度达峰时间为 0.5 ~1 小时,血浆蛋白结合率极低,不易透过血脑屏障,主要分布于细胞外液,可渗入胸腔、腹腔、滑膜腔及胆汁中,极少在体内代谢,主要经肾小球滤过, $t_{1/2}$ 为 2.5 小时。由于在肾脏中大量积聚,末次给药后血中的药物可持续 1 周以上,终末  $t_{1/2}$ 可长达 198 小时。

奈替米星对肠杆菌科大多数细菌均具强大抗菌活性,对葡萄球菌和其他革兰阳性球菌的作用则强于其他氨基糖苷类。其显著特点是对多种氨基糖苷类钝化酶稳定,因而对 MRSA 及对庆大霉素、西索米星和妥布霉素耐药菌也有较好抗菌活性。另外,奈替米星与  $\beta$  内酰胺类联合用药对金葡菌、铜绿假单胞菌、肺炎杆菌和肠球菌属均有协同作用。所以,奈替米星在临床主要用于治疗各种敏感菌引起的严重感染;也与  $\beta$  内酰胺类联合用于儿童及成人粒细胞减低伴发热患者和病因未明发热患者的治疗。

奈替米星的耳、肾毒性发生率较低,损伤程度较轻。如耳蜗毒性发生率仅为 2.4%,在常用氨基糖苷类中最低;肾毒性也仅表现为管型尿、血尿素氮和肌酐值升高,症状大都轻微而可逆。但不能由此误认为其绝对安全。也不能任意加大剂量或延长疗程,若每日剂量大于 6mg/kg,或疗程长于 15 天,或血药峰浓度和谷浓度分别超过 12mg/L 和 2mg/L 时,则有可能发生耳、肾毒性。奈替米星还可偶然引起头痛、视力模糊、恶心、呕吐、皮疹、瘙痒及血清转氨酶、碱性磷酸酶、胆红素增高等不良反应。

## 新 霉 素

新霉素(neomycin)是由链霉菌产生的氨基糖苷类,属广谱抗生素。临床用其硫酸盐。新霉素口服很少吸收,故可口服用于肠道感染、肠道消毒或肝昏迷患者,若长期大剂量服用,特别是当肝、肾功能减退时可使血药浓度显著升高,引起食欲不振、恶心、腹泻,甚至伪膜性肠炎。也可由支气管内膜、皮肤和粘膜吸收,故临床上一一直广泛局部应用,如创面涂抹、气溶吸入或滴眼等,以治疗敏感细菌引起的各种皮肤、粘膜和眼部感染,但此种治疗并不能根除损伤部位的细菌,而且长期局部外用可引起接触性皮炎,创面局部用药、气溶吸入等亦可发生听力减退或耳聋,故局部用量也不应该过大。静脉和肌内注射可引起明显的耳、肾毒性,现已禁止全身应用。

## 第二节 多粘菌素类

多粘菌素类(polymyxins)是 1947 年从多粘杆菌培养液中获得的一组抗生素,含有多粘菌素 A,B,C,D,E 五种成分,临床仅用多粘菌素 B(polymyxin B)和多粘菌素 E(colistin E),而其他几种成分则因毒性太大已被淘汰。

【抗菌作用与机制】多粘菌素类属窄谱抗生素,只对某些革兰阴性杆菌具有强大抗菌活性,如大肠埃希菌、肠杆菌属、克雷伯菌属及铜绿假单胞菌呈高度敏感,志贺菌属、沙门菌属、真杆菌属、流感杆菌、百日咳杆菌及除脆弱类杆菌外的其他类杆菌也较敏感。而所有革兰阳性菌、革兰阴性球菌、变形杆菌、脆弱杆菌及沙雷菌属均对多粘菌素类不敏感。与利福平、磺胺类和甲氧苄啶合用对大肠埃希菌、肠杆菌属、克雷伯菌属、铜绿假单胞菌,

以及对多粘菌素类不敏感的革兰阴性菌株均具有协同抗菌作用。多粘菌素类为慢效杀菌剂,对生长繁殖期和静止期细菌均有杀菌作用。多粘菌素 B 的抗菌谱与多粘菌素 E 相似,但前者的抗菌活性稍高于后者。

多粘菌素类主要作用于细菌细胞膜,使胞内重要物质外漏而杀菌。当此药与细菌细胞膜接触时,其亲水基团与细胞外膜磷脂上的磷酸基形成复合物,而亲脂链则可立即插入膜内脂肪链之间,因而解聚细胞膜结构,导致膜通透性增加,使细菌细胞内的重要物质外漏而造成细胞死亡。另外,多粘菌素类抗生素进入细菌细胞质后,也影响核质和核糖体的功能。

**【体内过程】** 多粘菌素类口服不吸收,肌内注射后 2 小时达血药峰浓度。药物的血浆蛋白结合率较低,可分布到全身,但由于分子量相对较大,不易渗入胸腔、关节腔和感染灶内,也难以透入脑脊液中。多粘菌素 E 在肺、肾、肝及脑组织中的浓度比多粘菌素 B 为高。多粘菌素类体内代谢较慢,主要经肾脏排泄,尿排泄率可达 60%,但给药后 12 小时内仅有 0.1% 经尿排出,随后才逐渐增加,故连续给药会导致药物在体内积蓄。其  $t_{1/2}$  为 6 小时,儿童较短,约 1.6~2.7 小时,无肾者则可长达 2~3 天。

**【临床应用】** 目前治疗铜绿假单胞菌和其他革兰阴性杆菌引起的严重感染主要选用新型  $\beta$  内酰胺类或新型氨基糖苷类等高效、低毒的抗生素治疗。但因本药具有良好的抗菌活性,细菌又不易对其耐药,仍被用于对上述抗菌药物耐药的革兰阴性菌感染。

1. 铜绿假单胞菌感染 对某些有严重原发病的铜绿假单胞菌败血症、泌尿道感染有较好疗效。注射或局部给药可清除烧伤创面的铜绿假单胞菌,注射或鞘内给药偶可治愈铜绿假单胞菌脑膜炎。

2. 其他革兰阴性杆菌感染 对其他抗菌药耐药的大肠埃希菌、克雷伯菌属等其他革兰阴性杆菌引起的脑膜炎、败血症等有一定程度疗效。若与利福平、磺胺类和甲氧苄啶等合用,可以提高治疗多重耐药的革兰阴性杆菌导致的医院内感染的疗效。

3. 局部应用 本品口服不吸收,故可口服用作肠道手术前准备或白血病伴中性粒细胞缺乏者的细菌感染预防。也局部应用于创面、五官、呼吸道、泌尿道及鞘内革兰阴性杆菌感染。

**【不良反应与注意事项】** 此药在常用量下即可出现明显不良反应,总发生率可高达 25%。

1. 肾毒性 为本品最显著的不良反应,发生率约为 22.2%,多粘菌素 B 较多粘菌素 E 多见,硫酸盐比甲磺酸盐明显。肾小管上皮细胞损伤最明显,主要表现为蛋白尿、血尿和管型尿,毒性进一步加重时可出现血清肌酐及尿素氮升高,直至急性肾小管坏死,但停药常可恢复。肾毒性一般发生在用药后 4 天内,有时停药后肾损害仍能继续加重。同服其他肾毒性药物可加重损伤。

2. 神经毒性 发生时间与肾毒性相似,停药后可消失。轻者表现为头晕、面部麻木和周围神经炎,严重时出现意识混乱、昏迷、共济失调等。也可出现可逆性神经肌肉阻滞,症状发生迅速且无先兆。这与氨基糖苷类引起的神经肌肉阻滞不同,为非竞争性阻滞,不新斯的明治疗,只能进行人工呼吸抢救。

3. 变态反应 包括瘙痒、皮疹、药热等,气溶吸入可引起支气管痉挛。

4. 其他 偶尔诱发白细胞减少和肝毒性。肌内注射可致长时间局部疼痛。静脉注射可引起静脉炎。

为减少不良反应,多粘菌素类一般不作首选药物,不宜与其他肾毒性药物合用,静脉滴注速度不宜过快,注射剂量不宜过大,用药疗程也不宜超过 10~14 天,肾功能减退患者慎用。

**【耐药性】** 多粘菌素在治疗过程中很少出现耐药菌株。一旦耐药则在多粘菌素 B 与多粘菌素 E 之间存在交叉耐药性。

**【药物相互作用】** 与氨基糖苷类、万古霉素、甲氧西林等合用时,可增加肾毒性;与箭毒、肌肉松弛剂和麻醉药合用时,可增强其神经肌肉阻滞作用;与能酸化尿液的药物合用时,可增强其抗菌活性。

(王永利)

## 第九章 四环素类及氯霉素

### 第一节 四环素类

四环素类(tetracyclines)抗生素是一组带有共轭双键四元稠合环结构的抗生素,并因此而得名。其包括从链霉菌属发酵获得的金霉素、土霉素、四环素、地美环素等天然四环素类和多西环素、美他环素、米诺环素等半合成四环素类。由于它们对立克次体、多种革兰阴性菌和革兰阳性菌、衣原体、支原体、螺旋体及某些原虫均有高度抑制作用,因而称之为“广谱”抗生素。近年来,由于四环素类耐药菌株日益增多,特别是各种天然四环素类对大多数常见致病菌感染的疗效较以往为差,现土霉素已基本不用,金霉素限于外用,四环素也仅用于某些感染性疾病,正在逐渐被多西环素、美他环素、米诺环素等半合成四环素类取代。这些半合成产品的抗菌活性普遍优于天然四环素类,且具有口服吸收好,  $t_{1/2}$ 长、耐药菌株少、不良反应轻等优点,较多为临床选用。目前针对四环素类耐药性的日益严重,已有两种极具开发前景的全新广谱高效甘氨酸四环素类(glycylcyclines)衍生物正进行I期临床试验。另外,四环素类除具有广谱抗菌活性外,近年来又发现其具有抑制胶原酶活力、抑制骨吸收、促进骨形成以及促进成纤维细胞附着和扩展等非抗菌作用,为该类药物增加了新的临床应用效果。

#### 一、四环素类的共性

【抗菌作用与机制】 四环素类为快速抑菌剂,高浓度时对某些细菌呈杀菌作用,属广谱抗生素。其抗菌谱包括常见的革兰阳性与革兰阴性需氧菌和厌氧菌、立克次体、螺旋体、支原体、衣原体及某些原虫等。在众多常用四环素类中,以米诺环素的抗菌活性最强,多西环素其次,四环素最差。

四环素类对革兰阳性菌的抗菌活性较革兰阴性菌为高。在革兰阳性菌中,葡萄球菌敏感性最高,化脓性链球菌与肺炎链球菌其次,李斯特菌属、放线菌属、奴卡菌属、梭菌属、炭疽芽胞杆菌等也均敏感,但肠球菌属则对四环素类不敏感。在革兰阴性菌中,四环素类对大肠埃希菌、大多数弧菌属、弯曲杆菌属、布鲁菌属和嗜血杆菌属某些菌有良好抗菌活性,对淋病奈瑟菌和脑膜炎奈瑟菌有一定抗菌活性,对沙门菌属和志贺菌属的抗菌活性有限,但对变形杆菌和铜绿假单胞菌无作用。

四环素类对70%以上的厌氧菌有抗菌活性,如脆弱拟杆菌、放线菌等,以半合成四环素类作用较好。但其作用明显不如克林霉素、氯霉素及甲硝唑,故临床一般不选用四环素类治疗厌氧菌感染。

四环素类的抑菌机制在于:①四环素类首先需经被动扩散通过细胞外膜的亲水孔道,

然后再经细胞内膜上的能量依赖性转运泵蛋白被主动泵入敏感细菌细胞内。四环素类的这种转运过程决定了其对细菌的选择性毒性,因为动物细胞的这种转运泵蛋白不是将四环素类主动泵入而是主动泵出细胞,使动物细胞达不到抑制蛋白质合成所需的胞内浓度;②四环素类一旦进入细胞后,便可与细菌核糖体 30S 亚基在 A 位上特异性结合,阻断了氨酰 tRNA 进入 mRNA-核糖体复合物,从而抑制肽链延长和细菌蛋白质的合成;③四环素类也能造成细菌细胞膜通透性增加,使细菌细胞内核苷酸和其他重要物质外漏,抑制细菌 DNA 的复制。

**【体内过程】** 不同四环素类在临床治疗效果上的差异,主要是由于这些环上不同的取代基造成的药动学差异所致。

四环素类口服能吸收但不完全,各药物吸收率差别较大,金霉素最低,四环素、土霉素和地美环素居中,多西环素和米诺环素最高,分别为 93% 和 100%。四环素类与食物同服则减少药物的吸收,因为四环素类可与钙离子形成不吸收的络合物。四环素类也应避免与铁制剂、含镁和铝的抗酸药同服,因其与其他二价和三价阳离子也形成不吸收的络合物。四环素类单剂口服后约 2 小时达血药峰浓度。

四环素类的血浆蛋白结合率差异较大,分布容积也大于体液分布容积,故其组织分布广泛,主要集中在肝、肾、脾、皮肤、牙齿和骨骼等钙化组织及含钙量高的肿瘤(胃癌);也能很好地渗透到大多数组织和体液中,易进入细胞内,但除米诺环素外在脑脊液均难达到有效治疗浓度。米诺环素在无炎症情况下也能进入大脑,还可出现在泪液和唾液中。所有四环素类都能透过胎盘屏障并集中在胎儿骨骼和牙齿。

四环素类部分在肝脏代谢,可以原形和其代谢产物分泌到胆汁,其中绝大多数在小肠被重吸收形成肝肠循环,并经肾小球滤过排入尿中。但多西环素 90% 以代谢产物或螯合物经胆汁排入粪便,故与其他四环素类不同,其对肠道菌影响很小,可治疗肾功能受累病人的感染。

**【临床应用】** 四环素类可用于治疗多种感染性疾病,尤其适用于由立克次体、支原体和衣原体引起的感染性疾病。

1. 立克次体感染 包括斑疹伤寒、鼠型斑疹伤寒、再燃性斑疹伤寒、洛矶山斑疹热、立克次体痘和恙虫病等,四环素类均可作为首选药物。对柯克斯次体引起的非典型肺炎也具有极好的疗效。四环素治疗 Q 热虽然反应较慢,疗程也较长,但退热后再用药 1 周可防止复发。

2. 衣原体感染 四环素类对治疗鹦鹉热衣原体引起的鹦鹉热,对肺炎衣原体引起的肺炎,对沙眼衣原体引起的非淋菌性尿道炎、子宫颈炎、性病淋巴肉芽肿、包涵体结膜炎和沙眼等,无论口服或局部应用均有非常突出的疗效,多西环素为首选药物,但疗程通常在 3 周以上。对衣原体所致沙眼的治疗的最有效方案需 40 天完成。

3. 支原体感染 四环素类对肺炎支原体引起的支原体非典型肺炎具有十分良好的疗效,疗程为 2~3 周,但一般用药 2~3 天内体温可降至正常。对溶脲脲原体引起的非特异性尿道炎疗效也相当好。多西环素对二者均为首选药物。

4. 螺旋体感染 四环素类是治疗博氏疏螺旋体引起的慢性游走性红斑(莱姆病)和回归热螺旋体引起的回归热最有效的药物,疗程为 10 天,多西环素是首选药物。

5. 细菌性感染 四环素类治疗肉芽肿鞘杆菌引起的腹股沟肉芽肿、霍乱弧菌引起的霍乱和布鲁菌引起的布鲁菌病均为首选药物。也可作为次选药物治疗革兰阴性球菌和杆菌感染、革兰阳性杆菌感染、雅司螺旋体引起的雅司病、梅毒螺旋体引起的梅毒、钩端螺旋体引起的脑膜炎和 Weill's 综合征,以及衣氏放线菌引起的颈面部、腹腔、胸腔感染等。

#### 【不良反应与注意事项】

1. 胃肠道反应 四环素类可刺激胃粘膜引起上腹部不适,如恶心、呕吐、腹胀、腹痛等。口服用药易发生,服药剂量越大,反应症状越严重,甚至可引起食道溃疡。减少用量,或小量多次服用,或与食物同服,均可以缓解此症状,有时在继续服药过程中,症状也能自动缓解。

2. 二重感染(superinfections) 正常人的口腔、鼻腔、肠道等处有多种多样微生物寄生,由于相互竞争而维持相对平衡的共生状态。长期使用广谱抗生素后,敏感菌株的生长受到抑制,不敏感菌株大量在体内繁殖,从而引起新的感染,此称为二重感染或菌群交替症。四环素类为广谱抗生素,因其在肠道吸收不完全,在肠道内药物浓度较高,故易引起二重感染。通常为念珠菌在阴道、口腔或耐药葡萄球菌在肠道、尿路及肺部过度繁殖所致感染。以肠道感染最为常见,特别是耐四环素的艰难梭菌引起的伪膜性肠炎,严重时可危及生命。多发生在用药后 20 天内,易发生在儿童、老人或体弱多病者,发生率为 2% ~ 3%。

3. 对牙齿和骨骼发育的影响 主要是对胎儿和婴幼儿的影响,四环素类能在胚胎和幼儿的骨骼和牙齿中与沉积在这里的钙结合,从而引起牙齿釉质变黄和发育不全。对乳牙影响最大的时期为妊娠中期到出生后 4~6 个月,对恒牙影响最大的时期是从 6 个月到 5 岁。8 岁以前的儿童均易受到四环素类的影响,年龄愈小愈易受累 1 岁以内的幼儿短期用药也有极高的发生率。亦可抑制骨质生成和婴幼儿的骨骼生长,造成短暂性生长障碍。

4. 肝毒性 大剂量口服或静脉注射可因药物沉积于肝细胞线粒体,干扰脂蛋白的合成和甘油三酯的输出,造成急性肝细胞脂肪性坏死,易发生于孕妇,特别是伴有肾盂肾炎的妊娠妇女,易出现致死性肝中毒。

5. 光敏反应 如晒伤,当服用四环素类的患者受到阳光和紫外线照射时易出现。这主要是由于四环素类在皮肤积聚而招致紫外辐射线吸收,然后激活药物发出低频率能量而损伤皮肤组织,导致红斑,或加重晒伤或引起类似晒伤的反应。地美环素最常见发生光敏反应,多西环素也较四环素和米诺环素多见。

6. 脑假瘤 以头痛、蓝视为特征的非恶性颅内压升高,可在成年服药者出现,尽管停药能够恢复,但尚不知是否能产生持久后遗症。

7. 前庭反应 如头昏眼花、恶心、呕吐等,这与四环素类积聚在内耳淋巴液并影响其功能有关。米诺环素相对易发生,常发生于最初几次用药,而停药 24~48 小时后可恢复。

8. 禁忌证 除多西环素外,肾脏损伤病人不能服用其他任何四环素类;四环素类积聚可通过干扰蛋白合成加重氮血症。禁用于孕妇、哺乳期妇女及八岁以下儿童。

【耐药性】 四环素日益增多的耐药菌株限制了其临床应用。细菌对四环素类的耐药机制主要有两种:①由质粒或转座子编码的排出因子(Tet A-E, Tet K 和 Tet L)在细菌细胞膜表达,这些排出因子也称泵蛋白,可介导  $Mg^{2+}$  依赖性药物外流,使四环素类不能在

细菌细胞内聚集而产生耐药性。这种耐药性由四环素类诱导产生,因为细菌体内存在一种抑制因子对排出因子进行负调控,而四环素类能与该抑制因子结合并使之失去活性,从而导致排出因子大量表达促进药物被排出细胞体外。②由质粒或转座子编码的核糖体保护因子(Tet M 和 Tet O)在细菌细胞内的表达,可与四环素类结合而阻碍四环素类与核糖体结合,从而发挥保护核糖体的作用。四环素类存在交叉耐药性。大多数抗青霉素的葡萄球菌现在也对四环素不敏感。

【药物相互作用】 能与二价、三价阳离子形成难溶性络合物,减少四环素类吸收;与  $H_2$  受体阻断药合用,使四环素类吸收减少;与利尿药合用对肾功能有影响;与抗酸药合用,可使四环素的血药浓度下降,作用时间缩短。

## 二、四环素类常用药物的特点及应用

目前临床常用的四环素类主要包括四环素、多西环素和米诺环素,它们的化学结构、抗菌谱及临床应用基本相似,主要差别在于药动学特性。

### 四 环 素

四环素(tetracycline, 阿克罗霉素)最初系由金霉素催化加氢而半合成获得,后来通过对一特种链丝菌发酵产生,仍归类于天然四环素类。此药口服吸收不完全,空腹时吸收较好,2~4小时达血药峰浓度,血浆蛋白结合率较低,可渗入胸腔和腹腔,易在骨髓、骨骼和牙齿沉淀,也可进入乳汁及胎儿循环。能在肝内积聚,通过胆汁经肠道排泄,其胆汁浓度约为血药浓度的5~20倍,且部分在肠道重吸收,形成肝肠循环。四环素可经尿及粪便排出体外,一次口服超过0.5g时,只增加其在粪便中的排出量,并不提高其血药浓度;正常口服量的四环素有55%以原形从尿中排泄, $t_{1/2}$ 为6~9小时。碱化尿液可增加其尿中排出量,肾功能状况也明显影响四环素的消除。

四环素为广谱快效抑菌剂,曾经是治疗霍乱、布鲁菌病和土拉伦斯病的首选药物和治疗炭疽、破伤风、气性坏疽、软下疳、鼠疫、兔热病等的次选药物。但由于细菌对四环素耐药性的明显增多以及一些抗菌活性强且毒性低的新型抗菌药陆续应用于临床,四环素的临床应用明显受到限制。目前主要用作立克次体病、衣原体病、支原体病及螺旋体病的临床治疗,在无多西环素时可作为首选药物。

口服剂量超过每日1g时,可出现恶心、呕吐及上腹部不适等胃肠道刺激症状。长时期服药易发生二重感染,常见由白念珠菌导致的口腔鹅口疮和艰难梭菌引起的伪膜性肠炎,后者可以严重威胁生命。妊娠妇女、哺乳妇女及8岁以下的儿童服用四环素可以引起胎儿及婴幼儿牙齿变色和骨骼生长抑制。大剂量口服或静脉注射也可造成肝毒性。

### 多 西 环 素

多西环素(doxycycline, 脱氧土霉素, 强力霉素)为土霉素的脱氧衍生物。口服后吸收完全而迅速,且不受同服食物影响,吸收率可达90%~95%。口服后2小时达血药峰浓度,口服和注射能达相同血药浓度。 $t_{1/2}$ 为14~22小时,有效治疗浓度可维持24小时以上,故可每日服药一次。若与巴比妥等肝药酶诱导剂合用, $t_{1/2}$ 可缩短到7小时。与血浆蛋

白结合率高,也能很快分布到全身并易进入细胞内,在组织中浓度较同类药物高 5~10 倍。口服后有 90% 由粪便排泄,主要为无活性的结合物或螯合物,故对肠道菌丛影响极小,很少引起腹泻或二重感染。注射给药后有 20% 由尿排出,肾功能减退时,由粪便排出量增加,当常规剂量给药时,甚至在肾功能衰竭患者也不引起体内蓄积,可安全治疗肾外感染。

抗菌谱和临床应用与四环素相似,但抗菌活性比四环素强 2~10 倍,对耐四环素的金黄色葡萄球菌仍有效。具有速效、强效和长效的特点,现已取代天然四环素类作为各种适应证的首选药物或次选药物。也是治疗肾功能不全患者肾外感染的最安全的一种四环素类。

不良反应常见胃肠道反应,如恶心、呕吐、腹泻、上腹部不适、口腔炎及肛门炎等。易致光敏反应。其他不良反应较四环素少见。

### 米诺环素

米诺环素(minocycline,二甲胺四环素)系去除四环素母环 6 位上的羟基和甲基,7 位加上双甲酰氨基的四环素的半合成产品。米诺环素的脂溶性明显高于其他四环素类,不仅抗菌活性进一步被增强,而且口服吸收迅速而完全,吸收率几乎达到 100%。本品吸收不受牛奶等食物影响,但仍能与抗酸药及含有铁、铝、钙等阳离子的药物形成络合物,而降低其口服吸收率。口服后 2~3 小时达血药峰浓度,有效治疗浓度可维持 12 小时以上,口服和注射能达相同血药浓度。组织渗透性比多西环素还好,在肝、胆、肺、扁桃腺、泪及痰等均能达有效治疗浓度。特别是对前列腺组织和唾液穿透性更好,能进入乳汁、羊水和脊髓,也在中枢神经系统达到较高浓度,这可能是其引起前庭耳毒性的原因。米诺环素在体内很少代谢,34% 服用量经肝肠循环由粪便排出,尿排出量仅为 5%~10%,系四环素类中最低者,故肾、肝功能损害对本品应用无影响。 $t_{1/2}$  为 14~18 小时,肾功能衰竭时  $t_{1/2}$  略有延长,但会增加药物由胆汁的排出,其在胆汁的浓度高于血药浓度。

抗菌活性比四环素强 2~4 倍,对耐四环素菌株也有良好抗菌作用。对革兰阳性菌的作用强于革兰阴性菌,尤其对葡萄球菌的作用更强。对肺炎支原体、沙眼衣原体和立克次体等也有较好抑制作用。故在治疗上述各种感染时,米诺环素常作为四环素类中的首选药物,主要用于沙眼衣原体所致的非淋菌性尿道炎、奴卡菌病和酒糟鼻等,因为米诺环素极易穿透皮肤,特别适合于治疗痤疮。

典型不良反应为前庭功能改变,引起眩晕、耳鸣、恶心、呕吐和共济失调等,给药后可很快出现,女性多于男性,老年人多于年轻人,12%~52% 的患者可因反应严重而被迫停药,停药后 24~48 小时后可以恢复。长期服药者还可出现皮肤色素沉着,需停药后数月才能消退。

## 第二节 氯霉素

氯霉素(chloramphenicol)自 1949 年作为第一个广谱抗生素用于临床,由于可有效地对抗各种革兰阳性和革兰阴性菌而被广泛用于临床,但很快就因严重毒性,特别是在 20



世纪 50 年代发生的致死性再生障碍性贫血和灰婴综合征,极大地限制了它在临床的使用。直到 70 年代,由于一些耐青霉素、甚至耐氨苄西林的菌株出现,氯霉素再次在治疗需氧菌及厌氧菌混合感染、流感嗜血杆菌感染和细菌性脑膜炎方面受到重视。80 年代后,一方面由于出现了耐药菌株,另一方面也由于氟喹诺酮类和头孢菌素类众多新品种用于临床,氯霉素目前仅限用于治疗某些严重感染。

氯霉素有多种剂型,口服制剂有氯霉素和氯霉素棕榈酸酯,注射剂为氯霉素琥珀酸酯。后两者为前体药物,须经水解才能释放出有抗菌活性的氯霉素。

**【抗菌作用与机制】** 氯霉素为广谱抗生素,不仅可有效地对抗各种细菌,也能有效地对抗立克次体等其他病原微生物。其抗菌活性在革兰阴性菌较革兰阳性菌为强,在低浓度时即对流感杆菌、脑膜炎奈瑟菌和淋病奈瑟菌具有强大杀菌作用。大多数肠杆菌科细菌和肺炎链球菌、链球菌、白喉棒状杆菌、炭疽芽胞杆菌等革兰阳性菌也对氯霉素较为敏感。也对厌氧菌有相当的抗菌活性,包括脆弱拟杆菌、梭形杆菌、产气荚膜梭菌、破伤风梭菌等。对氯霉素敏感的病原体还包括立克次体、螺旋体、衣原体、支原体等。但对分枝杆菌、真菌、病毒和原虫无作用。针对病原体不同,氯霉素有时是杀菌剂,更多情况下为抑菌剂。

氯霉素可作用于细菌 70S 核糖体的 50S 亚基,通过与 rRNA 分子可逆性结合,抑制由 rRNA 直接介导的转肽酶反应而阻断肽链延长,从而抑制细菌蛋白质合成。但由于哺乳动物线粒体的 70S 核糖体与细菌 70S 核糖体相似,高剂量的氯霉素也能抑制这些细胞器的蛋白质合成,产生骨髓抑制毒性。而且氯霉素在 rRNA 上的结合区域,在功能上与红霉素和林可霉素的结合区域相连,故二者间可因竞争结合而产生拮抗作用或交叉耐药性。

**【体内过程】** 口服后吸收迅速而完全,2~3 小时达血药峰浓度,生物利用度为 76%~93%;氯霉素棕榈酸酯口服后须在十二指肠经水解成氯霉素才能吸收,峰浓度出现较晚也较低。肌内注射吸收缓慢,血药浓度仅为等量口服的 50%,且注射局部易结成硬块,故本品不宜肌内注射给药。血浆蛋白结合率为 50%~60%,表观分布容积为 0.6~1L/kg。无论口服或静脉注射,均能广泛分布到全身组织和体液,在炎症或化脓性腹腔或关节腔的浓度高于血药浓度。易透过血脑屏障进入脑脊液,无论脑膜有无炎症,脑脊液浓度可达血药浓度的 45%~99%,脑组织中也有相当的含量,在新生儿和婴儿中则更高。能透过胎盘屏障进入胎儿体内,可分泌到乳汁。还能透过血眼屏障进入眼组织,无论全身或局部用药均可达到有效治疗浓度。氯霉素尚可进入细胞内发挥作用,抑制胞内菌,故对伤寒沙门菌等细胞内感染有效。90%的药物在肝内与葡萄糖醛酸结合生成无活性产物,经肾小管分泌排出;5%~10%的原形药物从肾小球滤过由尿液排泄,可在尿中达有效治疗浓度。 $t_{1/2}$  为 1.5~4 小时,肝功能低下患者或新生儿服药时,可因葡萄糖醛酰转移酶活性减低,致氯霉素在体内的消除过程明显减慢,故应避免使用氯霉素,必须应用时,应减少药量并监测血药浓度,以防毒性反应。此药为肝药酶抑制剂,若与某些经肝药酶代谢的药物合用,可使后者的血药浓度异常增高;若与肝药酶诱导剂合用,则可加速氯霉素在肝内代谢而降低其血药浓度。

**【临床应用】** 尽管氯霉素具有严重不良反应和已出现耐药菌株,但由于其脂溶性高、易透过血脑屏障和血眼屏障、组织穿透力强及对细胞内病菌有效等药理学特性,目前仍用

于治疗某些严重感染。

1. 细菌性脑膜炎和脑脓肿 对致脑膜炎常见细菌,如脑膜炎奈瑟菌、肺炎链球菌及流感嗜血杆菌等,因可在脑脊液中达到较高浓度而具有杀菌作用,特别适用于对已耐氨苄西林菌株或对青霉素过敏患者的感染。氯霉素与青霉素合用是治疗脑脓肿的首选方案,适用于对需、厌氧菌混合感染引起的耳源性脑脓肿。

2. 伤寒沙门菌及其他沙门菌属感染 治疗伤寒和副伤寒常采用口服给药,待体温下降至正常后继续用药 10 天。由于流行期伤寒沙门菌已对氯霉素耐药,退热时间较氟喹诺酮类和第二、三代头孢菌素类为长,而非流行期的伤寒杆菌则一般对氯霉素敏感,故氯霉素仅适用于敏感菌株所致感染的散发病例,一般于用药后 6 天左右体温下降,各种症状相继减轻,但复发率仍在 10%~20%。复发病例再用氯霉素时仍然有效。氯霉素还可用于治疗沙门菌肠炎合并败血症,但对伤寒带菌者无效。

3. 细菌性眼部感染 氯霉素易透过血眼屏障,无论全身或局部用药均能在角膜、虹膜、巩膜、结合膜、晶体、房水及视神经等部位达到有效治疗浓度,是治疗敏感菌引起的外眼感染、眼内感染、全眼球感染及沙眼的有效药物。

4. 厌氧菌感染 氯霉素对脆弱拟杆菌等厌氧菌有相当的抗菌活性,故可用于治疗腹腔脓肿、肠穿孔后腹膜炎及盆腔炎等膈肌以下部位的厌氧菌感染。但某些厌氧菌可产生灭活氯霉素的酶,造成治疗失败,而且有些厌氧菌常与革兰阴性菌形成混合感染,所以氯霉素一般不单独用于厌氧菌心内膜炎、败血症或脑膜炎等严重感染,常与氨基糖苷类抗生素合用进行治疗。

5. 其他 氯霉素可用于洛矶山斑点热和 Q 热等立克次体感染,疗效与四环素类相当。也用于回归热、鼠疫、布鲁菌病、鹦鹉热及气性坏疽等的治疗。

#### 【不良反应与注意事项】

1. 再生障碍性贫血 再生障碍性贫血为特异反应性,与服药剂量和疗程长短无关,通常有数周或数月的潜伏期,停药后仍可发生,且末次用药与症状出现相隔时间越长,预后越严重,一般是不可逆性的,死亡率可达到 50%。造成再生障碍性贫血的原因可能在于这些患者的骨髓造血细胞存在某种遗传性代谢缺陷,因而对氯霉素结构中的硝基苯基团非常敏感所致。绝大多数由口服氯霉素引起,局部用药或注射给药偶尔可见。

2. 灰婴综合征 主要发生在早产儿和新生儿,因为他们的葡萄糖醛酸结合氯霉素的能力低,且肾脏功能发育尚未完善,因而排泄较少并造成氯霉素蓄积,进而干扰线粒体核糖体的功能,导致少食、呼吸抑制、心血管性虚脱、发绀(灰婴由此得名)和休克,40%的患者在症状出现后 2~3 天内死亡。较大的儿童和成人在用药剂量过大或肝功能不全时也可发生。

3. 骨髓抑制 血红蛋白的合成有两个步骤在骨髓细胞的线粒体内进行。由于哺乳动物线粒体 70S 核糖体与细菌 70S 核糖体相似,高剂量的氯霉素也能抑制宿主线粒体蛋白质合成,最早表现在骨髓细胞线粒体铁螯合酶被抑制,使红细胞吸收铁的能力降低,进而抑制了血红蛋白的合成,使早幼及中幼红细胞内出现空泡,呈现明显贫血。也可伴有白细胞和血小板减少,有时为外周全血细胞减少,临床常见有血小板减少所致的出血倾向,少数可发展为粒细胞性白血病。此种毒性反应较为常见,儿童多于成人,具有显著剂量相

关性,可在治疗过程中出现,停药 2~3 周后可自行恢复。

4. 其他 在 6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏的患者则容易诱发溶血性贫血。可引起末梢神经炎、球后视神经炎、视力障碍、视神经萎缩及失明。也可引起失眠、幻视、幻听和中毒性精神病。偶见各种皮疹、药热、血管神经性水肿、接触性皮炎、结膜炎等。长期口服氯霉素可因抑制肠道菌群而使维生素 K 合成受阻,诱发出血倾向。还能引起二重感染。

【耐药性】 细菌对氯霉素的耐药性主要是通过 R 因子编码的氯霉素乙酰转移酶获得的,此酶为一种胞内酶,能使氯霉素转化成无抗菌活性的乙酰基代谢物,但此种耐药性发展缓慢。氯霉素的另一种耐药机制是与细菌细胞膜通透性发生改变有关,使氯霉素不能进入菌体而产生耐药性,这种通透性改变可能是对多种药物产生耐药性的基础。

【药物相互作用】 氯霉素能够抑制肝脏混合功能氧化酶,因而可以阻断华法林、苯妥英钠、甲磺丁脲和氯磺丙脲的代谢,升高它们在体内的浓度并增强它们对机体的作用而引起毒性反应;利福平、苯妥英钠、苯巴比妥等可促进氯霉素的代谢,使其血药浓度降低而影响疗效;氯霉素与青霉素合用治疗细菌性脑膜炎时,二者不能同瓶滴注,应先用青霉素,后用氯霉素。因为前者为繁殖期杀菌药,后者为快速抑菌剂,二者同时给药时氯霉素可干扰青霉素的杀菌作用;氯霉素与林可霉素、红霉素等药物合用可因相互竞争与细菌核糖体 50S 亚基结合而产生拮抗作用;氯霉素与雌激素类避孕药合用,可以降低避孕药的避孕效果。

(王永利)

## 第十章 人工合成抗菌药

### 第一节 喹诺酮类

喹诺酮类(quinolones)药物是近年来迅速发展起来的人工合成抗菌药物,具有抗菌谱广、抗菌力强、组织浓度高、口服吸收好、与其他常用抗菌药无交叉耐药性、不良反应相对较少等特点,已成为临床治疗细菌感染性疾病的主要药物。按最新分类方法可将喹诺酮类药物分为四代:第一代(20世纪70年代)包括萘啶酸和吡哌酸等,仅对革兰阴性菌具有中等抗菌活性且仅用于泌尿道和肠道感染,目前基本属淘汰产品;第二代(20世纪80年代)为诺氟沙星、氧氟沙星、环丙沙星等早期氟喹诺酮类(fluoroquinolones),这些含氟产品的疗效使得氟喹诺酮类药物成为近年生产和应用的热点,对革兰阴性菌的综合临床疗效已超过青霉素族,达到了第一代、第二代头孢菌素的疗效,其中以环丙沙星的抗菌活性最强。第三代(20世纪90年代)为司帕沙星、左氧氟沙星、格帕沙星等新氟喹诺酮类,此代药品在第二代基础上不仅抗菌活性大大提高,而且抗菌谱扩大到革兰阳性球菌、衣原体、支原体、军团菌及结核杆菌,且具有较高安全性和较长 $t_{1/2}$ ,综合临床疗效已达到或超过了第三代头孢菌素。第四代(20世纪90年代后期)为克林沙星、加替沙星等即将上市的最新氟喹诺酮类,这一代又在第三代基础上增加了抗厌氧菌活性,对绝大多数致病菌的综合临床疗效已经达到或超过 $\beta$ 内酰胺类抗生素。

#### 一、喹诺酮类的共性

【抗菌作用与机制】 喹诺酮类药物为杀菌剂,杀菌浓度与抑菌浓度相同或为抑菌浓度的2~4倍。具有较长PAE,即使血药浓度已降低到无法检测水平,仍在2~6小时内对某些细菌有明显抑制作用。第一代产品抗菌谱窄,仅对大肠埃希菌、变形杆菌属、沙门菌属、志贺菌属的部分菌株具有抗菌活性,对铜绿假单胞菌活性较低。第二代产品对产气菌、荚膜梭菌、流感杆菌、克雷伯菌属、枸橼酸杆菌属、变形杆菌属、沙门菌属、志贺菌属等肠杆菌科细菌均有强大抗菌活性,对不动杆菌属和铜绿假单胞菌的作用虽较肠杆菌科细菌为弱,但仍强于第一代产品。第三代产品除对革兰阴性菌的作用进一步增强外,抗菌谱扩大到金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、溶血性链球菌、肠球菌等革兰阳性球菌、衣原体、支原体、军团菌及结核杆菌,但抗菌活性较对肠杆菌科细菌为弱。第四代产品的抗菌谱已进一步扩大,对包括部分厌氧菌,对革兰阳性菌和铜绿假单胞菌的抗菌活性也明显提高。目前临床常用的氟喹诺酮类品种有如下特点:①对大多数需氧革兰阴性菌具有相似而良好的抗菌活性,某些品种对铜绿假单胞菌活性增强;②对革兰阳性需氧菌的作用明显增强;③对厌氧菌、分枝杆菌、军团菌及衣原体也有良好作用;④某些药物对具有多重耐药性菌株也有较强抗菌活性。

喹诺酮类药物的抗菌机制主要是抑制 DNA 回旋酶(DNA gyrase)。细菌 DNA 分子的长度一般超过  $1000\mu\text{m}$ , 需要形成负超螺旋结构才能装配到尺度更小( $1\sim 2\mu\text{m}$ )的细菌细胞中。但负超螺旋结构在细菌 DNA 复制和转录时必须先行解旋, 导致过多的正超螺旋 DNA 形成, DNA 回旋酶的功能则在于使其恢复负超螺旋结构。这一过程需要 ATP 提供能量。DNA 回旋酶为 2 个 A 亚基和 2 个 B 亚基组成的四聚体, A 亚基先将正超螺旋后链切开缺口, B 亚基结合 ATP 并催化其水解, 使 DNA 的前链经缺口后移, A 亚基再将此切口封闭, 形成 DNA 负超螺旋(图 10-1A)。喹诺酮类药物则作用于 DNA 回旋酶 A 亚基(图 10-1B), 通过抑制其切口和封口功能而阻碍细菌 DNA 合成, 最终导致细菌死亡。

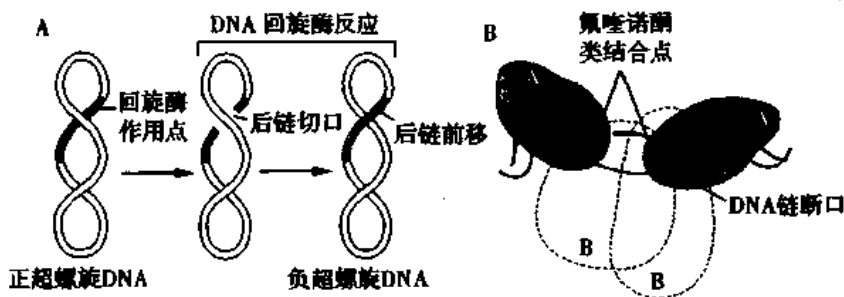


图 10-1 氟喹诺酮类对 DNA 回旋酶的作用

近年发现喹诺酮类药物的作用靶位除细菌 DNA 回旋酶, 也包括拓扑异构酶 IV。在革兰阳性菌中主要为拓扑异构酶 IV, 在革兰阴性菌中主要为 DNA 回旋酶。拓扑异构酶 IV 为 2 个 C 亚基和 2 个 E 亚基组成的四聚体, 在 DNA 复制后期姐妹染色体的分离过程中起重要作用。其中 C 亚基负责 DNA 断裂和重接; E 亚基催化 ATP 水解和 DNA 前链的后移。

另外, 也发现在一些特殊情况下, 尽管 DNA 回旋酶基因发生突变, 细菌也未对喹诺酮类产生耐药性, 提示除抑制 DNA 回旋酶外, 喹诺酮类还存在其他抗菌机制。一种可能是其诱导 DNA 的 SOS 修复, 引起 DNA 错误复制, 从而造成基因突变, 导致细菌死亡。另一种可能是喹诺酮类使细菌产生新的肽聚糖水解酶或自溶酶, 使糖肽降解而改变了细胞壁肽聚糖成分, 最终导致细菌产生溶菌。

#### 【体内过程】

1. 吸收 大部分品种口服吸收迅速而完全, 服药后 1~2 小时内达到血药峰浓度, 除诺氟沙星和环丙沙星外, 其余药物的吸收均达给药量的 80%~100%。喹诺酮类也可整合二价和三价阳离子, 如钙、镁、锌离子等, 因而不能与含有这些离子的食品和药物同服。

2. 分布 血浆蛋白结合率大多在 14%~30%, 但在组织和体液分布广泛, 在肺、肝、肾、膀胱、前列腺、卵巢、输卵管和子宫内膜的药物浓度要高于血药浓度。培氟沙星、氧氟沙星和环丙沙星可通过正常或炎症脑膜进入脑脊液并达到有效治疗浓度。左氧氟沙星具有较强组织穿透性, 可在细胞内达到有效治疗浓度。

3. 代谢与排泄 少量产品在肝脏代谢或经粪便排出, 大多数主要是以原形经肾脏排出, 培氟沙星、诺氟沙星和环丙沙星尿中排出量较少, 约为 11%~44%, 其余药物则约为 50%~90%, 可在尿中长时间维持杀菌水平。氧氟沙星和环丙沙星在胆汁中的浓度可远

远超过血药浓度。 $t_{1/2}$ 以氟罗沙星最长,可达13小时,诺氟沙星和环丙沙星则相对较短。

**【临床应用】** 第一代非氟喹诺酮类产品奈啉酸和吡哌酸,由于仅对革兰阴性杆菌有效、口服吸收差及不良反应多,只用于治疗敏感菌的尿路感染和肠道感染。目前临床主要应用抗菌活性强、毒性低的第二、三代氟喹诺酮类产品。

1. 泌尿生殖道感染 能够完全清除引起单纯性、复杂性尿路感染、细菌性前列腺炎、尿道炎和宫颈炎的细菌,包括肠球菌属、铜绿假单胞菌和许多肠杆菌科的细菌。

2. 肠道感染 可以杀死多种导致腹泻、胃肠炎和细菌性痢疾的细菌,如弯曲菌属、志贺菌属和沙门菌属。也可有效地治疗耐药菌株伤寒和其他沙门菌属感染及肠毒性大肠埃希菌引起的旅行性腹泻。还能与其他药合用治疗发热性中性白细胞减少症和腹腔内感染。

3. 呼吸道感染 常用于肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、或他莫拉菌引起的支气管炎和鼻窦炎,也包括克雷伯菌属、大肠埃希菌和铜绿假单胞菌等革兰阴性杆菌和金黄色葡萄球菌所致的肺炎和支气管感染。还可替代大环内酯类抗生素用于嗜肺军团菌和其他军团菌所致的感染以及鸟胞内分枝杆菌感染。左氧氟沙星可有效治疗肺炎链球菌、肺炎衣原体、肺炎克雷伯菌属或肺炎支原体引起的肺炎。

4. 骨骼系统感染 包括革兰阴性杆菌骨髓炎和骨关节感染。

5. 皮肤软组织感染 包括革兰阴性杆菌所致五官科感染和伤口感染。

6. 其他 培氟沙星治疗化脓性脑膜炎和由克雷伯菌属、肠杆菌属、沙雷菌属所致的败血症。

**【不良反应与注意事项】** 喹诺酮类药物不良反应均较轻微,特别是氟喹诺酮类的不良反应发生率平均仅为5%,能被大多数患者所耐受。

1. 胃肠道反应 如味觉异常、食欲不振、恶心、呕吐、腹痛、腹泻及便秘等,为最常见的不良反应,平均发生率3.8%。

2. 神经系统反应 主要表现为头昏、头痛、失眠、眩晕及情绪不安等,以失眠最多见。神经系统不良反应发生率仅次于胃肠道反应,平均为1.8%。严重时可发生复视、色视、抽搐、神志改变等中枢神经系统症状和幻觉、幻视等精神系统反应,但极少见。此类药物不宜用于有中枢神经系统疾病或疾病史的患者,特别是有癫痫病史的患者。

3. 变态反应 可出现血管神经性水肿、皮肤瘙痒和皮疹等过敏症状,平均发生率为0.6%。偶尔可见过敏性休克,个别病人出现光敏性皮炎,以服用洛美沙星最为多见。

4. 其他 少数患者有肌无力、肌肉疼痛以及严重的关节疼痛和炎症等,极少数青春期前病例出现可逆性关节痛。尚可偶见血清转氨酶、碱性磷酸酶、血清淀粉酶、血尿素氮和血肌酐值升高等。

**【耐药性】** 细菌对喹诺酮类天然耐药率极低,但后天耐药却发展很快。临床常见的耐药菌包括假单胞菌、肠球菌和金黄色葡萄球菌等。其耐药性在本质上是由于染色体突变。一是由于 *gyrA* 基因突变引起的细菌 DNA 回旋酶 A 亚基变异,降低了 DNA 回旋酶对喹诺酮类的亲和力,这种基因突变造成的喹诺酮类作用靶位的改变通常产生低浓度耐药性。氟喹诺酮类比喹诺酮类对回旋酶的突变敏感性低2~3个数量级。二是由于 *cfxB* 和 *nfxB* 基因突变,使特异孔道蛋白(喹诺酮类进入菌体的通道)的表达减少,细菌细胞膜

通透性下降,致使喹诺酮类在菌体内蓄积量减少;三是 *norA* 基因高表达,其介导的主动泵蛋白表达增多而将药物泵出菌体,也使喹诺酮类在菌体内蓄积减少。原来认为氟喹诺酮类不存在质粒介导的耐药性,但近期报告金黄色葡萄球菌 *norA* 有质粒携带的耐药基因,有可能造成耐药性的迅速蔓延和扩散。在喹诺酮类药物间存在交叉耐药性。

【药物相互作用】 氟喹诺酮类能抑制咖啡因、华法林和茶碱在肝脏的代谢,同服时可增加它们的血药浓度而引起不良反应;氟喹诺酮类可与抗酸药络合而减少其从肠道吸收,故应避免同服;氟喹诺酮类不宜与阿的平和  $H_2$  受体阻断剂合用。

## 二、喹诺酮类常用药物的特点及应用

### 吡 哌 酸

吡哌酸(pipemidic acid)为非氟喹诺酮类药物,口服易吸收,但血浆蛋白结合率较高,致使血中游离药物浓度较低而不足以有效治疗全身感染。主要以原形从尿中排泄,在尿中药物浓度可高达血药浓度的百倍以上,故当肾功能不全时,吡哌酸的  $t_{1/2}$  从 2~3 小时延长至 16 小时;临床主要用于治疗泌尿道感染,对单纯性泌尿道感染的效果显著,对复杂性泌尿道感染疗效差,也可用于治疗肠道感染。

### 诺 氟 沙 星

诺氟沙星(norfloxacin, 氟哌酸)是第一个氟喹诺酮类药物,也是依诺沙星、培氟沙星和环丙沙星的原型。与第一代非氟喹诺酮类抗菌药相比,它具有更广的抗菌谱、更强的抗菌作用和更好的药动学特性。它对大多数革兰阴性杆菌的抗菌活性与氧氟沙星相似,对金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、溶血性链球菌、肠球菌属等革兰阳性菌及厌氧菌不如氧氟沙星和环丙沙星。口服生物利用度仅 35%~45%,故血药浓度较低。但在粪便排出量最高可达给药量的 53%,在肾脏和前列腺中的药物浓度可分别高达血药浓度的 6.6 倍和 7.7 倍,在胆汁中的浓度也明显高于血药浓度。所以,临床主要用于肠道和泌尿生殖道敏感菌的感染,效果良好;也可用于治疗呼吸道感染、皮肤及软组织感染及眼睛感染等,但疗效一般。

### 环 丙 沙 星

环丙沙星(ciprofloxacin, 环丙氟哌酸)抗菌谱与诺氟沙星相似,为广谱抗菌药。环丙沙星吸收较快,口服后 0.5~2 小时可达血药峰浓度,但吸收不完全,其生物利用度为 38%~60%,在众多氟喹诺酮类中仅高于诺氟沙星。静脉滴注可弥补此缺点。血浆蛋白结合率为 40%,可广泛分布于许多组织或体液中并达有效治疗浓度,在胆汁中可超过血药浓度,当脑膜存在炎症时也可进入脑脊液并达血药浓度的 37.2%。 $t_{1/2}$  为 3.3~4.9 小时,原形药物从尿中的排出量与给药途径有关,口服时为 29%~44%,静脉滴注时为 45%~60%。环丙沙星对革兰阴性杆菌的体外抗菌活性是目前临床应用的氟喹诺酮类中最高者,其对铜绿假单胞菌、肠球菌、肺炎链球菌、葡萄球菌、军团菌、淋病奈瑟菌及流感杆菌的抗菌活性亦高于其他同类药物,甚至对某些耐氨基糖苷类及第三代头孢菌素类的耐

药菌株仍有抗菌活性。临床主要应用环丙沙星治疗敏感菌引起的泌尿道、胃肠道、呼吸道、骨关节、腹腔及皮肤软组织等感染。其不良反应一般均可耐受,发生率为 5.4%~10.2%,常见胃肠道反应,也出现神经系统症状,偶见变态反应、关节痛或一过性转氨酶升高。静脉滴注时血管局部有刺激反应。

### 氧氟沙星

氧氟沙星(ofloxacin, 泰利必妥, 氟嗪酸)药动学特性显著优于诺氟沙星,口服吸收迅速而完全,绝对生物利用度比诺氟沙星高一倍。体内分布广泛,在前列腺、肺、骨、耳鼻喉及痰液均能达到有效治疗浓度,在胆汁中药物浓度为血药浓度的 7 倍。其突出特点是在脑脊液中浓度高,脑膜无炎症时可达血药浓度的 30%~50%,有炎症时能增至 50%~75%,另一特点为尿中排出量居各种氟喹诺酮类之首,可高达 70%~90%,而且尿中药物浓度在服药 48 小时后仍维持在杀菌水平,故在体内抗菌活性约为诺氟沙星的 3~5 倍。在体外抗菌方面,对革兰阳性菌优于诺氟沙星,对嗜麦芽假单胞菌、恶臭假单胞菌、无硝不动杆菌比诺氟沙星强 4~16 倍;对支原体与四环素相似;在革兰阴性菌中,对肠杆菌科细菌的抗菌活性与诺氟沙星相似或稍高,对其他葡萄糖非发酵性革兰阴性菌的作用比诺氟沙星及庆大霉素强,但对铜绿假单胞菌的作用仅为诺氟沙星的 1/2。在临床主要用于敏感菌所致的泌尿道感染、呼吸道感染、胆道感染、皮肤软组织感染、耳鼻喉感染及眼睛感染。由于对结核杆菌有较好的抗菌活性,对已耐链霉素、异烟肼、PAS 结核杆菌仍有效,也用作治疗结核病的二线药物,尤其当氧氟沙星与其他抗菌药合用时能对结核杆菌呈相加作用。不良反应少见且较轻,主要是胃肠道反应,偶见神经系统症状和转氨酶升高。长期高剂量应用可出现轻微精神功能障碍。

### 左氧氟沙星

左氧氟沙星(levofloxacin, 可乐必妥)为氧氟沙星的左旋光学异构体,而氧氟沙星则为左、右旋异构体各半的消旋体,故左氧氟沙星的抗菌活性比氧氟沙星强 2 倍,临床用量为氧氟沙星的 1/2。左氧氟沙星的水溶性是氧氟沙星的 8 倍,更易制成注射剂。对葡萄球菌和链球菌的抗菌活性通常是环丙沙星的 2~4 倍,对厌氧菌的抗菌活性为环丙沙星的 4 倍,对肠杆菌科的抗菌活性与环丙沙星相当。左氧氟沙星除对临床常见的革兰阳性和革兰阴性致病菌表现极强的抗菌活性外,对支原体、衣原体及军团菌也有较强的杀灭作用。最突出特点是不良反应远低于氧氟沙星,发生率为 2.8%,是目前已上市氟喹诺酮类中最小者,主要为胃肠道反应。

### 洛美沙星

洛美沙星(lomefloxacin, 罗氟沙星)是二氟喹诺酮类口服抗菌药。口服吸收完全,生物利用度为 90%~98%,尿中原形药物排出量大,尿中药物浓度可达 70%~86%, $t_{1/2}$ 长达 7 小时以上,可每日给药一次。洛美沙星对繁殖期细菌和蛋白质合成抑制期细菌均显示迅速杀菌作用,并具有明显的 PAE。体内抗菌活性较诺氟沙星、氧氟沙星和左氧氟沙星为高,但不如氟罗沙星。对洛美沙星高度敏感菌有肠杆菌科的大多数菌属、奈瑟球菌属及



军团菌,中度敏感菌含假单胞菌属和不动杆菌属。对葡萄球菌属具有较强抗菌活性,对衣原体、支原体、结核分枝杆菌等也有作用,但不如对革兰阴性和革兰阳性菌的抗菌活性高。临床主要用于治疗敏感菌引起的呼吸道、泌尿道、消化道、皮肤、软组织和骨组织感染,并获良好疗效。不良反应发生率约 3.5%,主要表现为胃肠道反应、神经系统症状、变态反应等。特别需要注意的是它的光敏反应,因为在所有氟喹诺酮类中洛美沙星最易发生,而且其发生率随用药时间延长而增高。

### 氟罗沙星

氟罗沙星(fleroxacin,多氟沙星)对革兰阴性和革兰阳性菌、分枝杆菌、厌氧菌、支原体、衣原体均具有强大抗菌活性。体内的抗菌活性远远超过诺氟沙星、氧氟沙星和环丙沙星。口服吸收完全,绝对生物利用度为 100%。血和尿中原形药物浓度高而持久,可每日给药一次。在临床主要用于治疗敏感菌所致的呼吸系统、泌尿生殖系统、胃肠道及皮肤软组织感染。不良反应较为多见,发生率可高达 20%,主要是胃肠道反应和神经系统反应,个别患者出现光敏反应。

### 司帕沙星

司帕沙星(sparfloxacin,斯帕沙星)为长效品种, $t_{1/2}$ 为 17.6 小时,可每天给药一次。具有强大的组织穿透力,可迅速进入多种组织和体液,脑脊液中也可达到血药浓度的 24%,以原形经胆汁排泄。对葡萄球菌和链球菌等革兰阳性球菌的作用明显增强,为环丙沙星的 2~4 倍。对青霉素、头孢菌素耐药的肺炎链球菌仍然有效。用于敏感菌引起的外科、妇科、五官科、胃肠道、呼吸道、泌尿生殖道、皮肤软组织等感染,也可治疗对异烟肼、利福平耐药的结核病患者。主要不良反应为神经系统反应、过敏反应、胃肠道反应,偶见转氨酶升高。

## 第二节 磺胺类抗菌药

磺胺类药物(sulfonamides)是叶酸合成抑制剂,早在 1930 年,就发现其可有效治疗溶血性链球菌感染而被用作临床治疗药。并在随后的一段时间内,特别是在一些发展中国家,由于价廉和对泌尿道、沙眼等病原体感染的疗效而一直被使用。然而,由于耐药菌株的出现、病人变态反应的发展和青霉素的问世,磺胺药物的应用曾一度减少。直到 70 年代中期,由于磺胺类与甲氧苄啶的协同作用被发现以及磺胺甲噁唑(SMZ)与甲氧苄啶(TMP)复方制剂的面世,磺胺类药物又在临床重新受到重视。

### 一、磺胺类的共同特点

【抗菌作用与机制】磺胺类药物,包括复方新诺明,为广谱抑菌剂。对革兰阳性和革兰阴性菌均有良好抗菌活性,可选择性抑制化脓性链球菌、肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、大肠埃希菌、奇异变形杆菌、沙眼衣原体、性病性淋巴肉芽肿衣原体、放线菌、肺囊虫和奴卡菌属等。

叶酸是细胞合成 RNA 和 DNA 前体物质所必需的辅酶,当叶酸缺乏时,细胞不能生长和分裂。由于叶酸不能透过细菌细胞膜,许多细菌不能利用叶酸,必须依赖自身二氢蝶酸合成酶催化蝶啶和 PABA 合成二氢蝶酸,再与谷氨酸生成二氢叶酸,并在二氢叶酸还原酶作用下转变成四氢叶酸。四氢叶酸则作为一碳基团载体的辅酶参与细菌分裂增殖所必需的嘌呤、嘧啶及氨基酸等物质的合成。磺胺类药物与 PABA 的结构相似,可与 PABA 竞争二氢蝶酸合成酶,因而阻止了细菌二氢叶酸的合成,进而抑制了细菌的生长繁殖。与此不同,人类则不能合成而必须从食物中得到叶酸,因此磺胺类药物不影响人体细胞的叶酸代谢。

**【体内过程】** 大多数全身应用的磺胺类药物口服易吸收,血药浓度达峰时间快者为 2~3 小时,慢者则需 4~6 小时。可广泛渗入全身组织及胸膜液、腹膜液、滑膜液、房水、唾液、汗液、尿液、胆汁等各种细胞外液,但不能进入细胞内液。能透过血脑屏障进入脑脊液,脑膜炎时可达血药浓度的 80%~90%。也能进入乳汁和通过胎盘屏障。主要在肝脏经乙酰化代谢为无抗菌活性代谢产物,但却仍具磺胺类的毒性,可因在中性或酸性环境下易沉淀而引起结晶尿,导致肾脏损伤。柳氮磺吡啶由于被局部肠道菌丛分解成磺胺吡啶(sulfapyridine)和 5-氨基水杨酸盐(5-aminosalicylate)而被用于治疗炎症性肠道疾病。5-氨基水杨酸盐具有抗炎作用,磺胺吡啶被吸收后则在慢乙酰化病人引起中毒。本药主要经肾小球滤过而排泄,部分药物可经肾小管重吸收,肾功能障碍时,它们的母体化合物及代谢产物可在体内积聚,也可由于肾脏排出缓慢而增强乙酰化作用而导致毒性加大。有少量从乳汁、胆汁及粪便排出。

#### **【临床应用】**

1. 全身性感染 可选用口服易吸收磺胺类,用于脑膜炎奈瑟菌所致的脑膜炎、流感杆菌所致的中耳炎、葡萄球菌和大肠埃希菌所致的单纯性泌尿道感染,也用于包涵体结膜炎、沙眼、奴卡菌病、弓形体病等的治疗。也可代替青霉素用于青霉素过敏患者的链球菌感染和风湿热复发。还与甲氧苄啶合用治疗复杂性泌尿道感染、呼吸道感染、肠道感染和伤寒等。

2. 肠道感染 柳氮磺吡啶(sulfasalazine)为局部应用磺胺类,口服或作为栓剂给药时不吸收,对结缔组织有特殊的亲和力,并在肠壁结缔组织中释放出磺胺吡啶发挥抗菌、抗炎和免疫抑制作用。适用于治疗慢性炎症性肠道疾病,如节段性回肠炎或溃疡性结肠炎。

3. 烧伤和创伤感染 磺胺米隆或磺胺嘧啶银乳膏能有效地减轻烧伤脓毒症,但可引起耐药菌或真菌的二重感染。

#### **【不良反应与注意事项】**

1. 结晶尿 结晶尿引起肾脏毒性。适当增加饮水量和碱化尿液,能通过降低药物浓度和促进药物的离子化而预防结晶尿。磺胺异噁唑和磺胺甲噁唑在尿液中的水溶性高于磺胺嘧啶,不易产生结晶尿。

2. 过敏反应 常见皮疹、血管神经性水肿和斯-约二氏综合征等,在服用长效制剂时更常见。

3. 血液系统反应 在 6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏的患者易引起溶血性贫血。也可见粒细胞减少和血小板减少。

4. 核黄疸 主要发生在新生儿,因为磺胺类能够从血浆蛋白结合点上取代胆红素,使游离的胆红素进入中枢神经系统而导致核黄疸。故磺胺类不宜作为新生儿、两岁以下的婴儿及临产前的孕妇用药。

5. 肝损害 可出现黄疸、肝功能减退,严重者可发生急性肝坏死。肝功能损害者应避免使用。

【耐药性】 细菌对磺胺类的耐药性可通过质粒转移或随机突变产生。耐药性通常是不可逆的,其原因可能在于:①细菌二氢蝶酸合成酶经突变或质粒转移导致对磺胺类亲和力降低,因而不能有效地与 PABA 竞争。②某些抗药菌株对磺胺类通透性降低。③磺胺类对二氢蝶酸合成酶的抑制作用,被微生物通过选择或突变而增加的天然底物 PABA 所抵消。

【药物相互作用】 由于磺胺类能从血浆蛋白结合点上取代其他药物,故能增强甲苯磺丁脲的降血糖作用、华法林的抗凝血作用和增加甲氨蝶呤的游离浓度。

## 二、磺胺类常用药物的特点及应用

(一) 全身应用的磺胺类 这类磺胺药的抗菌谱和抗菌活性基本相同,主要差别在于它们的药动学性质不同,根据它们的  $t_{1/2}$  可分为三个类型:①短效磺胺类,如磺胺异噁唑和磺胺二甲嘧啶;②中效磺胺类,如磺胺嘧啶和磺胺甲噁唑;③长效磺胺类,如磺胺间甲氧嘧啶和磺胺多辛。

磺胺异噁唑(sulfafurazole, SIZ, 茵得清)血药浓度达峰时间为 2~3 小时,  $t_{1/2}$  为 5~8 小时,属吸收快排泄快的短效磺胺类。主要经肝乙酰化代谢,以原形或代谢物经肾排出。血和尿中的乙酰化代谢物均为 30%,本品的乙酰化代谢物在尿中溶解度比其他磺胺类高,故当从尿中高浓度排泄时,有利于泌尿道感染的治疗,而不易形成结晶尿而损害肾脏。

磺胺二甲嘧啶(sulfadimidine, SM<sub>2</sub>)口服吸收迅速而完全,血药浓度达峰时间为 2 小时,  $t_{1/2}$  为 1.5~4 小时,慢代谢型为 5.5~8.8 小时,也属吸收快排泄快的短效磺胺类。在血和尿中的乙酰化代谢物分别为 20% 和 60%。本药及其乙酰化物在尿中溶解度均比 SIZ 高,故更不易形成结晶尿而损害肾脏。在临床主要用于治疗敏感菌所致的中、轻度感染。或与其他磺胺类制成复方,或与甲氧苄啶联合应用。

磺胺嘧啶(sulfadiazine, SD, 磺胺哒嗪)口服易吸收,血药浓度达峰时间为 3~6 小时,  $t_{1/2}$  为 17 小时,属中效磺胺类。是磺胺类中血浆蛋白结合率最低和血脑屏障透过率最高的药物,SD 的脑脊液浓度可达血药浓度的 50%~80%,因而对防治流行性脑膜炎有突出疗效。也可用于奴卡菌病的治疗,或与乙胺嘧啶合用于弓形体病的治疗。但本品可在尿中形成结晶析出,故应同服等量碳酸氢钠碱化尿液,并多饮水,以减少结晶尿对肾脏的损伤。

磺胺甲噁唑(sulfamethoxazole, SMZ, 新诺明)口服吸收与排泄均较 SIZ 慢,血药浓度达峰时间为 2~4 小时,  $t_{1/2}$  为 10~12 小时,也属中效磺胺类。其脑脊液浓度虽低于 SD,但也用于治疗流行性脑膜炎,因它较少引起肾损伤。其尿中浓度虽不及 SIZ,但与 SD 相似,故也适用于泌尿道感染,尤其是大肠埃希菌所致的单纯性尿道炎。也用于治疗中耳炎、呼吸道感染、支原体感染和伤寒等。

磺胺间甲氧嘧啶(sulfamonomethoxine, SMM, 磺胺-6-甲氧嘧啶)口服可吸收,血药浓

度达峰时间约为 4~6 小时,  $t_{1/2}$  为 36~48 小时, 属长效磺胺类, 系当前临床所用磺胺类中抗菌活性最强者。本品在血和尿中的乙酰化率均为磺胺类中最低者, 分别为 5% 和 10%, 且乙酰化物在尿中溶解度较大, 很少引起泌尿系统不良反应。

## (二) 局部应用的磺胺类

柳氮磺吡啶(sulfasalazine, 水杨酸偶氮磺胺吡啶)口服难吸收, 且本身无抗菌活性, 在肠道分解释放出有活性的磺胺吡啶和 5-氨基水杨酸, 具有抗菌、抗炎和抑制免疫作用, 适用于治疗节段性回肠炎、溃疡性结肠炎或肠道手术前预防感染。

磺胺米隆(mafenide, SML, 甲磺灭脓)对铜绿假单胞菌和破伤风梭菌活性较强, 且其抗菌活性不受脓液和坏死组织的影响, 能迅速渗入创面和焦痂, 适用于烧伤或大面积创伤后的感染。用药局部有疼痛及烧灼感, 有时出现过敏反应。

磺胺嘧啶银(sulfadiazine silver)既具有 SD 和硝酸银的抗菌谱, 又增强了对铜绿假单胞菌的抗菌活性, 显著强于磺胺米隆, 并有收敛、促进创面干燥、结痂及愈合作用。适用于预防烧伤创面感染。

磺胺醋酰(sulfacetamide, SA)对引起眼科感染的细菌和沙眼衣原体有较高的抗菌活性, 且穿透力强, 主要用于治疗沙眼和眼部感染。

(三) 复方磺胺类 复方新诺明(co-trimoxazole)是甲氧苄啶和磺胺甲噁唑的复方制剂, 选择这两个药结合是因为它们的药代动力学特性相似, 其抗菌作用比两药单独等量应用时强数十倍。

【抗菌作用与机制】 复方新诺明具有比磺胺类更广的抗菌谱, 包括流感嗜血杆菌、卡氏肺囊虫、淋病奈瑟菌、脑膜炎奈瑟菌、志贺杆菌属、伤寒沙门菌、奇异变形杆菌和大肠埃希菌等。复方新诺明的协同抗菌作用是由于它双重阻断四氢叶酸合成, 其中磺胺甲噁唑抑制 PABA 掺入叶酸, 而甲氧苄啶则防止二氢叶酸被还原成四氢叶酸, 二者合用产生显著的协同抑菌效应。

【体内过程】 甲氧苄啶的脂溶性比磺胺甲噁唑高, 且有更大的分布容积, 故按甲氧苄啶和磺胺甲噁唑 1:5 的比例给药, 可以产生二者 1:20 的血浆浓度比, 系最佳抗菌效应比。复方新诺明通常口服给药, 只有不能口服药物或卡氏肺囊虫肺炎患者才静脉给药。两药均能全身分布。甲氧苄啶主要集中在前列腺液和阴道液等相对酸性环境, 因而复方新诺明对这些部位的感染有较好疗效。两药以原型和代谢产物从尿中排泄。

【临床应用】 由于复方新诺明的抗菌活性较单用磺胺药强, 且扩大了抗菌谱, 故其临床应用范围也相应扩大。复方新诺明除对单纯性泌尿道感染效果良好外, 也用于治疗慢性、反复发作性泌尿道感染, 但治疗细菌性前列腺炎的疗效较差。也适于治疗伤寒杆菌、鼠伤寒杆菌及其他沙门菌属引起的感染, 疗效突出, 甚至优于氯霉素。本品常用于敏感志贺菌属所致的肠道感染, 也可静脉注射用于治疗霍乱、副霍乱和旅行性腹泻。对敏感菌所致呼吸道感染的疗效与多西环素和新的半合成青霉素类相仿, 尤其对流感嗜血杆菌、肺炎链球菌引起的慢性支气管炎急性发作, 效果极佳。对卡氏肺囊虫感染和奴卡菌感染, 复方新诺明为目前主要选用药物。也用于肺炎链球菌和流感杆菌所致的小儿急性中耳炎。

【不良反应与注意事项】 皮肤反应十分常见, 在老年人较严重。可见恶心、呕吐以及舌炎等胃肠道反应。可有巨幼红细胞贫血、白细胞减少和血小板减少, 但均可同服叶酸而

翻转。在 6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏的患者可能引起溶血性贫血。在患有肺囊虫肺炎的免疫缺陷病人常出现药热、皮疹、腹泻和/或各类血细胞减少。本药能延长服用华法林病人的凝血酶原时间,延长苯妥英钠的  $t_{1/2}$ 。

### 第三节 其他合成抗菌药物

#### 甲氧苄啶

甲氧苄啶(trimethoprim, TMP)是一个强大的细菌二氢叶酸还原酶抑制剂,抗菌谱与磺胺类相似,通常与 SMZ 合用,很少单用。

【抗菌作用与机制】 甲氧苄啶的抗菌谱与 SMZ 相似,抗菌作用比 SMZ 强 20~100 倍。大多数革兰阳性和革兰阴性菌对其敏感,但单用易产生耐药性。

二氢叶酸还原酶可催化二氢叶酸还原成其作为一碳基团载体的活化形式—四氢叶酸,甲氧苄啶抑制二氢叶酸还原酶,导致用于嘌呤、嘧啶及氨基酸合成的这种叶酸辅酶生成减少,因而阻止细菌核酸合成。与哺乳动物二氢叶酸还原酶相比,细菌二氢叶酸还原酶对甲氧苄啶的亲合力要高得多,故药物的选择性强。

【体内过程】 甲氧苄啶的药代动力学特性与 SMZ 相似,但口服吸收较 SMZ 迅速而完全,血药浓度达峰时间约为 2 小时。可迅速分布全身组织和体液,在脑脊液、胆汁、痰液中浓度高,在相对酸性的前列腺和阴道液中可因其弱碱性而达更高浓度。甲氧苄啶脱甲基化为其主要代谢途径。24 小时内可从尿中排出给药量的 60%, $t_{1/2}$  为 11 小时,尿毒症患者的尿药浓度和尿中排出率则明显下降。

【临床应用】 甲氧苄啶可单独用于急性泌尿道感染和细菌性前列腺炎。但很少单用,常与 SMZ 或 SD 合用,或制成复方制剂,用于呼吸道、泌尿生殖道、胃肠道感染,也用于卡氏肺囊虫感染、奴卡菌感染、伤寒沙门菌和其他沙门菌属感染。

【不良反应与注意事项】 甲氧苄啶毒性较小,可引起恶心、过敏性皮疹,也可引起叶酸缺乏症,即巨幼红细胞贫血、白细胞减少及粒细胞减少。同服叶酸可翻转上述反应。

【耐药性】 革兰阴性菌的抗药性产生是由于二氢叶酸还原酶改变而降低了对甲氧苄啶的亲合力。

#### 硝基呋喃类

呋喃妥因(nitrofurantoin)又名呋喃坦啶,为人工合成的硝基呋喃类抗菌药,临床主要用于泌尿道感染。

【抗菌作用与机制】 呋喃妥因为杀菌剂,可有效地杀灭能引起下尿路感染的革兰阳性和革兰阴性菌,包括大肠埃希菌、肠球菌、肺炎克雷伯杆菌和腐生葡萄球菌等。但对变形杆菌属、沙雷菌属或铜绿假单胞菌无效。其抗菌机制在于敏感菌可以将本品还原成活性产物,能抑制乙酰辅酶 A 等多种酶而干扰细菌糖代谢并损伤 DNA。在酸性尿中其杀菌作用增强。

【体内过程】 口服较易吸收,与食物同服可增加其吸收并能减少胃肠道刺激。可迅

速经肾小球滤过排入尿中,尿中原形药物排出率可达40%。在大多数组织难以达到有效治疗浓度,仅骨髓中的浓度与尿药浓度接近。肾功能正常者的 $t_{1/2}$ 为0.3~1小时,肾功能不全者、新生儿和婴儿的肾排出量减少,可导致不良反应。

【临床应用】 临床主要用于敏感菌引起的急性下尿路感染、慢性菌尿症及反复发作的慢性尿路感染,但对上尿路感染效果较差。

【不良反应与注意事项】 可见胃肠道反应,如恶心、呕吐、腹泻及胃肠道刺激等,与食物或牛奶同服可缓解这些症状。急性肺炎是呋喃妥因引起的严重并发症,长期治疗的患者也可出现肺间质纤维化等肺部反应。本药可引起头痛、眼球震颤和伴有脱髓鞘的多神经病,后者有时导致足下垂。6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏的患者、新生儿和孕妇应用本药可发生溶血性贫血,故上述病人禁用。

【耐药性】 一般细菌不易对本药产生获得性耐药,但大肠埃希菌耐药性可能由耐药质粒介导。细菌耐药性的产生可能与其在氧存在情况下不能还原呋喃妥因的硝基有关。

(王永利)

# 第十一章 抗真菌药和抗病毒药

## 第一节 抗真菌药

真菌感染一般分为两类:表浅部真菌感染和深部真菌病。前者常由各种癣菌引起,主要侵犯皮肤、毛发、指(趾)甲等,发病率高,治疗药物有灰黄霉素、制霉菌素或局部应用的咪康唑和克霉唑。深部真菌病多由白色念珠菌和新形隐球菌引起,主要侵犯内脏器官和深部组织。近年来,深部真菌病的发病率呈持续上升趋势,且病情严重,病死率高。尤其在严重全身性疾病(如恶性肿瘤等)时机体免疫功能明显下降,以及长期应用广谱抗生素、免疫抑制剂、肾上腺皮质激素和抗肿瘤药物时更易发生。治疗药物有两性霉素 B 及唑类抗真菌药等。

1957 年发现两性霉素 B;1958 年发现专治皮肤真菌病的灰黄霉素,被认为是抗真菌药物发展的一个里程碑,虽然该药毒性大,至今仍是治疗深部真菌感染的疗效最确切的药物。70 年代推出了咪唑类抗真菌药,其中较突出的如酮康唑,具有可供口服、广谱和低毒等优点;80 年代又发展了三唑类抗真菌药,90 年代推出的伊曲康唑和氟康唑是抗真菌药物的重大进展,这两种药物对表浅部真菌感染和深部真菌病均有良好疗效,且具有口服生物利用度高,药物相互作用少等优势,是有发展前途的抗真菌药。另一方面,改变药物剂型可提高原药的疗效,降低药物毒性,如两性霉素 B 含脂类制剂,明显减低了原药的肾毒性,并有极好的疗效。近年来,丙烯胺类化合物如特比萘芬,也是一类高效的治疗表浅部真菌感染的药物,不良反应较少。

目前临床上已有多种抗真菌药物可供选用,因此联合用药问题已引起重视,如联合使用两性霉素 B 和氟胞嘧啶已被广泛用于治疗隐球菌脑膜炎。其他联合用药方案尚需进一步大规模临床试验加以验证。

### 一、两性霉素 B

两性霉素 B(amphotericin B)属多烯类抗生素(polyene macrolide antibiotics),来源于链丝菌(*Streptomyces nodosus*)。国产庐山霉素即两性霉素 B,本药不溶于水和乙醇,临床所用剂型为两性霉素 B 和脱氧胆酸钠的复合物,在水中可形成胶体,可用作静脉注射。

【抗菌作用与机制】 两性霉素 B 几乎对所有真菌均有抗菌活性,对大多数真菌的最低抑菌浓度(MIC)为 0.02mg~1mg/L。对本药呈现敏感的真菌有新形隐球菌、皮炎芽生菌、组织胞浆菌属、球孢子菌属、孢子丝菌属、念珠菌属等,部分曲菌属对本药耐药;皮肤和毛发癣菌则大多呈现耐药;本药对细菌、立克次体、病毒等均无抗菌活性。

本药的作用机制为药物与敏感真菌细胞膜上的麦角固醇结合,在细胞膜上形成“微孔”或“通道”,使膜通透性增加,细胞内重要物质如钾离子、核苷酸和氨基酸等外漏,导致

真菌细胞死亡。由于本药对真菌细胞膜通透性的影响,使一些药物(如氟胞嘧啶)易进入真菌细胞内,产生协同抗菌作用。此外,两性霉素 B 还可引起真菌细胞的氧化损伤。

【体内过程】 口服、肌内注射均难吸收,临床采用缓慢静脉滴注给药,一次静脉滴注,有效浓度可维持 24 小时以上。在血液中,药物从脱氧胆酸钠复合物中游离出来,90% 以上与蛋白结合,体内分布以肝、脾为最高,其次为肺、肾。 $t_{1/2}$  约 24 小时。不易透过血脑屏障,体内消除缓慢,每日约 2%~5% 以原形从尿中排出,停药后药物自尿中排泄至少持续 7 周,在碱性尿中药物排泄增多。本药不易为透析清除。

【临床应用】 两性霉素 B 目前仍是治疗深部真菌病的首选药物。可缓慢静脉滴注或鞘内、腹膜内和胸膜内给药。用于治疗:① 隐球菌病(尤其是新形隐球菌脑膜炎),常与氟胞嘧啶同用,此时可减少本药的用量,也相应减少不良反应。治疗脑膜炎时,可采用鞘内注射;② 念珠菌病,治疗该类菌所致肺部、尿路感染和败血症;③ 球孢子菌病的播散型、脑膜感染或慢性球孢子病需静脉滴注两性霉素 B,此为最有效药物;④ 组织胞浆菌病的全身播散型以及危及脑膜者,可用本药静脉滴注;⑤ 皮炎芽生菌病,本药有效总量至少 1.5g,以防复发;⑥ 孢子丝菌病的全身播散型;⑦ 侵袭性曲霉菌病。本药口服仅用于治疗肠道念珠菌感染。

【不良反应与注意事项】 在临床应用,随两性霉素 B 累积剂量的增多,可出现肾脏、肝脏、血液系统和神经系统等毒性反应,明显地限制了应用。两性霉素 B 的主要不良反应有:

1. 最常见急性毒性反应是寒战、高热,多出现在静脉滴注开始后 1~2 小时,可持续 3~4 小时,寒战的产生是由于本药使 IL-1 和肿瘤坏死因子从单核细胞释放有关。还可出现严重头痛、恶心和呕吐,有时并可出现血压下降、眩晕等。

2. 肾毒性(取决于剂量并可逆),约 80% 患者可发生氮质血症。

3. 低血钾、低血镁,一般是肾小管酸化使大量  $K^+$ 、 $Mg^{2+}$  排出所致。

4. 血液系统毒性反应中最常见正色素性贫血,偶见血小板减少、粒细胞减少。

5. 肝毒性,虽较少见,可致肝细胞坏死,急性肝功能衰竭亦有发生。

6. 心血管系统反应多见于静脉滴注过快时可引起心室颤动或心脏骤停,另外电解质紊乱亦可导致心律失常。两性霉素 B 刺激性大,在静脉滴注部位易发生血栓性静脉炎。

7. 神经系统毒性反应可有感觉神经障碍(尤其滴注速度过快时),如眩晕、抽搐等。

8. 罕见过敏性休克、皮疹等变态反应。

注意事项:①为减少本药的不良反应,给本药前可给解热镇痛剂和抗组胺药,滴注同时给予琥珀酸氢化可的松 25mg~50mg 或地塞米松 2mg~5mg。长期应用本药需注意补钾;②治疗期间定期严密监测血、尿常规,肝、肾功能,血钾,心电图等,血肌酐  $>30\text{mg/L}$  时,应减量或暂停治疗,直至肾功能恢复;③本药是治疗危重深部真菌感染的经典药物,但毒性大,不良反应多见,选用本药时必须权衡利弊后作出决定。原有肾功能损害者应减量或延长给药间隔应用。原有肝病者禁用本药。

【药物相互作用】 合用肾上腺皮质激素及排钾利尿药可加重低血钾症;与强心苷类同用时低血钾症可增强潜在的强心苷类药物的毒性反应;与 Ia 类抗心律失常药、胺碘酮等同用可致 Q-T 间期延长(尖端扭转型心律失常);与氟胞嘧啶同用有协同抗菌作用,但



也可增强氟胞嘧啶的毒性反应,因本药增加了氟胞嘧啶的细胞摄取和减少其自肾排泄;与氨基糖苷类抗生素、抗肿瘤药、万古霉素、多粘菌素类、环孢素等同用肾毒性增强,应避免同时用药;与齐多夫定合用会增加其血液系统的毒性。

### 两性霉素 B 脂质体

鉴于两性霉素 B 毒副作用大,目前临床多采用其脂质体剂型。已上市者主要有三种剂型:①两性霉素 B 脂质复合物(amphotericin B lipid complex, ABLC);②两性霉素 B 胶体分散体(amphotericin B colloidal dispersion, ABCD);③两性霉素 B 脂质体(liposomal amphotericin B, L-AMPH B)。两性霉素 B 的上述脂类制剂体内多分布于网状内皮组织,如肝、脾和肺组织中,减少了在肾组织中的分布,因此该类制剂静脉滴注时其肾毒性均较两性霉素 B 去氧胆酸盐为低,所引起的血肌酐值升高少见,低血钾症亦减少;与静脉滴注有关的毒性反应如发热、寒战、恶心仍可发生,但发生率比传统剂型低。由于 L-AMPHB、ABLC、ABCD 的毒副作用明显低于传统剂型,机体的耐受性好,其剂量可大大提高,剂型用量可至每日每公斤体重 3mg~5mg,故其临床疗效不低于原药,甚至更好。近年已有报道应用上述脂类制剂治疗全身性真菌感染,如曲霉菌病、隐球菌病(包括少数脑膜炎患者)、念珠菌病等病例获得成功。

## 二、制霉菌素

制霉菌素(nystatin)也属多烯类抗真菌药,其体内过程和抗菌作用与两性霉素 B 基本相同,但毒性更大,不作注射用。本药口服后不易吸收,给常用口服量后血药浓度极低,对全身真菌感染无治疗作用。间断短程口服仅用于免疫缺陷患者或肿瘤患者防治消化道念珠菌病,局部用药对口腔、皮肤、阴道念珠菌病有效。较大剂量口服可致恶心、呕吐、腹泻。局部用药刺激性小,个别阴道用药可见白带增多。

## 三、氟胞嘧啶

氟胞嘧啶(flucytosine),又称 5-氟胞嘧啶,为化学合成的抗真菌药物。

【抗菌作用与机制】 本药抗菌谱窄。只对隐球菌属、念珠菌属和球拟酵母菌等具有较高抗菌活性,对着色真菌、少数曲霉菌属有一定抗菌活性,对其他真菌抗菌活性差。

本药为抑菌剂,高浓度时具杀菌作用。其作用机制在于药物通过真菌细胞的渗透酶系统进入细胞内,脱去氨基转换为 5-氟尿嘧啶,替代尿嘧啶掺入 RNA 中,或代谢为 5-氟尿嘧啶脱氧核苷,抑制胸腺嘧啶核苷合成酶,最终结果均为阻断 DNA 的合成。哺乳动物细胞无法将氟胞嘧啶转变为 5-氟尿嘧啶,因此不受该药影响。真菌对本药易产生耐药性。

【体内过程】 本药口服吸收迅速而完全,生物利用度达 80%以上。成人口服 2g 后,2~3 小时血药峰浓度达  $30 \pm 2.8\text{mg/L}$ ,血浆蛋白结合率甚低,药物分布广泛,可透过血脑屏障。炎症脑脊液中药物浓度约可达血药浓度的 65%~90%,本药也可进入感染的腹腔、关节腔和房水中。消除  $t_{1/2}$  为 3~6 小时,肾功能不全患者  $t_{1/2}$  可延长至 200 小时,本药约 80%以原形自尿中排泄。

**【临床应用】** 主要用于念珠菌病、隐球菌病和其他敏感真菌所致的感染。由于本药单独应用时真菌易对其产生耐药性,需与两性霉素 B 等抗真菌药物联合应用。如两性霉素 B(每日每公斤体重 0.3mg)合用氟胞嘧啶(每日每公斤体重 100mg~150mg)具有协同抗菌作用,是治疗隐球菌脑膜炎的有效方案。

**【不良反应与注意事项】** 本药有骨髓抑制作用,可致白细胞或血小板减少,偶见全血细胞减少;骨髓抑制、再生障碍性贫血及同时接受骨髓抑制药物者,需慎用本药。合用两性霉素 B 者较单用本药者为多见,此类不良反应的发生与血药浓度过高有关。肝毒性反应也可发生,一般表现为一过性血清转氨酶的升高,偶有发生肝坏死者,因此应定期检查周围血象和肝功能。其他不良反应包括恶心、呕吐、腹痛、腹泻等消化道反应,皮疹、嗜酸性粒细胞增多等变态反应。在艾滋病和氮质血症病人,以上毒性反应更易发生。动物试验有致畸作用,孕妇慎用。

#### 四、唑类抗真菌药

唑类(azoles)抗真菌药包括咪唑类(imidazoles)和三唑类(triazoles)。

咪唑类中克霉唑(clotrimazole)、咪康唑(miconazole)和益康唑(enconazole)等目前均主要作为局部用药,酮康唑(ketoconazole)是第一个(1981年)可口服的咪唑类抗真菌药,但也存在很多缺点,如有许多限制剂量的不良反应,药物相互作用和吸收问题。在咪唑环引入一 N 原子即为三唑类,如氟康唑(fluconazole)和伊曲康唑(itraconazole),均可口服治疗全身真菌病。三唑类对固醇合成的影响较咪唑类小,代表了唑类抗真菌药的发展方向。

**【抗菌作用与机制】** 咪唑类与三唑类抗真菌药均为广谱抗真菌药,对念珠菌属、着色真菌属、球孢子菌属、组织胞浆菌属、孢子丝菌属和新型隐球菌等均有抗菌活性,对曲霉菌有一定的抗菌活性,但对毛霉菌无效。两类药物具有相似的作用机制,都能选择性地抑制真菌细胞膜上依赖细胞色素 P450 的 14- $\alpha$ -去甲基酶,导致 14- $\alpha$ -甲基固醇蓄积,使胞膜麦角固醇合成受阻。由于麦角固醇是真菌细胞膜重要成分之一,因此膜通透性增加,细胞内重要物质外漏,导致真菌死亡;此外,14- $\alpha$ -甲基固醇还作用于细胞膜上结合的 ATP 酶,干扰真菌的正常代谢。三唑类对真菌(比人)的细胞色素 P450 更具特异结合力,对固醇合成的影响较咪唑类小,在体内代谢也较咪唑类慢,因此毒性更低,疗效更好。

#### 酮 康 唑

酮康唑(ketoconazole)是广谱抗真菌药物,对各种浅部和深部真菌均有抗菌活性。

**【体内过程】** 本药口服生物利用度个体差异大,因酸性环境有助于药物溶解吸收,餐后服用可使吸收增加。血清蛋白结合率在 80% 以上,药物吸收后在全身广泛分布,但难以穿透血脑屏障,脑脊液中药物浓度不及血中的 1%。药物经肝代谢,主要由胆汁排泄,仅 13% 由肾排出。本药可穿过血胎盘屏障,也可分泌至乳汁中。酮康唑的消除  $t_{1/2}$  为 6.5~9 小时。

**【临床应用】** 酮康唑治疗各种浅部和深部真菌感染有效。可治疗芽生菌病、组织胞浆菌病、类球孢子菌病;口腔和皮肤粘膜念珠菌感染。也可用于治疗酵母菌和皮肤真菌所致的花斑癣、皮肤真菌病及发癣等。上述适应证目前均可被氟康唑或伊曲康唑所取代。

本药对免疫缺陷病人或脑膜炎效果差,对曲霉菌病的疗效亦不佳。

**【不良反应与注意事项】** 酮康唑有较多的毒副作用。最常见的不良反应有恶心、厌食和呕吐,与服用剂量有关;餐后、睡前或分次服用可减少上述不良反应的发生。过敏性皮疹发生率4%。由于本药抑制睾丸素和肾上腺皮质激素合成,约10%女性病人可引起月经紊乱,在男性则可引起乳房发育和性欲减退,也可引起高血压和体液潴留。另外本药可致肝毒性,这是本药最严重的毒性。常见无症状的血清转氨酶升高,属可逆性,应及时停药,偶有发生严重肝坏死,可致死。用药期间应定期查肝功能,原有肝病患者禁用本药。对动物有致畸作用,孕妇慎用。本药可分泌至乳汁,使新生儿核黄疸发生的可能性增加,乳母亦需慎用。

**【药物相互作用】** 西咪替丁、呋喃硫胺、抗酸剂等因降低胃酸可减少本药吸收;肝药酶诱导剂利福平和苯妥英可加速本药代谢,使酮康唑血浓度减低>50%;因本药抑制细胞色素 P450,使环孢素血药浓度升高。

### 咪 康 唑

咪康唑(miconazole)亦具广谱抗菌活性。口服吸收差,口服1g后血药峰浓度仅\text{img}^{\prime} \text{L},其消除 $t_{1/2}$ 为20~24小时,血浆蛋白结合率90%,主要在肝脏代谢灭活,在脑脊液、痰液、房水中浓度均甚低。口服不良反应主要是消化道症状和皮疹等变态反应,静脉给药尚可出现畏寒发热、静脉炎、贫血、高脂血症和心律不齐。由于咪康唑口服吸收甚少,而静脉给药后不良反应多见,因此目前主要制成2%霜剂和2%洗剂用于皮肤癣菌或念珠菌所致皮肤粘膜感染。

### 克 霉 唑

克霉唑(clotrimazole)对大多数真菌均具抗菌作用,对深部真菌作用不及两性霉素B。口服吸收差,一次口服3g的血药峰浓度仅1.29mg/L,连续给药时,因肝药酶的诱导作用可使血药浓度降低。口服后消化道反应多见,常需中止治疗,此外也有肝毒性和抑郁、幻觉、定向力障碍等精神神经系统反应。目前仅局部用于治疗浅部真菌病或皮肤粘膜的念珠菌感染。也可治疗阴道念珠菌感染。

### 伊 曲 康 唑

伊曲康唑(itraconazole)属三唑类抗真菌药,其化学结构与酮康唑类似,对浅部、深部真菌感染的病原菌均有抗菌活性,并且抗菌谱较酮康唑更广。

**【体内过程】** 伊曲康唑为高度脂溶性化合物,与食物同服可增加药物吸收。90%以上药物进入体内与血清蛋白结合,药物分布全身,在含脂肪丰富的组织中药物浓度远高于血药浓度,但在脑脊液中浓度低。伊曲康唑主要在肝内代谢,可代谢为有抗菌活性的羟基伊曲康唑,羟基伊曲康唑的血药浓度是原形药的2倍,约35%的无活性代谢物和少于1%的药物原形自尿中排出。肾功能不全对药物代谢无明显影响,单次给药后消除 $t_{1/2}$ 为15~20小时,多次给药后 $t_{1/2}$ 可延长。

**【临床应用】** 伊曲康唑是治疗暗色孢科真菌,孢子丝菌及不危及生命的芽生菌和组

组织胞浆菌病感染的(不包括感染重危者及病变累及脑膜者)首选药物。另外,治疗侵入性曲霉菌病作用明显,对新形隐球菌感染有效,但效果不如两性霉素 B 和氟康唑。伊曲康唑可用于治疗口腔、食道及阴道等处的念珠菌感染。由于本药在尿中的活性成分甚少,因此不宜用于治疗念珠菌所致尿路感染。

口服伊曲康唑治疗皮肤癣病,停药后药物仍可在甲板处保持良好的后效应长达 6 个月之久,因此治疗甲癣效果较好。

**【不良反应与注意事项】** 伊曲康唑的不良反应较酮康唑少,每日口服 200mg 可很好耐受。剂量过大(每日 400mg)时可出现胃肠道反应、头痛、皮肤瘙痒等,约有不到 3% 的病例可发生一过性肝功能异常,主要为血清转氨酶的升高,偶见皮疹,停药后上述症状可消退。

**【药物相互作用】**  $H_2$  受体阻断剂、氢泵抑制剂因降低胃酸浓度,可减低伊曲康唑血药浓度。同时服用利福平、苯巴比妥和苯妥英钠可使伊曲康唑血浓度降低;由于抑制细胞色素 P450,与环孢素同用时后者血药浓度升高,因此两药合用时需监测环孢素的血药浓度。与特非那定和阿司咪唑合用时可发生危及生命的心律失常(尖端扭转型心律失常)。

## 氟康唑

氟康唑(fluconazol)是 1990 年上市的三唑类抗真菌药物。

**【体内过程】** 口服氟康唑后吸收迅速而完全,且不受食物或胃酸 pH 值的影响,给药后 1~2 小时血药浓度达峰值。血浆蛋白结合率 11%~12%,吸收后广泛分布于各组织和体液中,无论口服或静脉给药均可透入正常或炎症的脑脊液中,其浓度可达血药浓度的 50%~94%,氟康唑主要经肾小球滤过,以药物原形自尿中排出给药量的 70% 以上。 $t_{1/2}$  为 25~30 小时,肾功能减退时明显延长。

### 【临床应用】

1. 念珠菌病 可治疗口咽部或食道念珠菌感染、阴道念珠菌感染,可显著减少艾滋病和其他免疫缺陷者(如骨髓移植病人)发生深部真菌感染。因氟康唑以高浓度原药从尿中排出,治疗念珠菌尿路感染有良效。

2. 隐球菌脑膜炎 艾滋病患者急性隐球菌脑膜炎首选,氟康唑与氟胞嘧啶可联合用药治疗隐球菌脑膜炎,也可减少其复发。

3. 某些地方流行性真菌病 氟康唑治疗皮炎芽生菌病、组织胞浆菌病和孢子丝菌病亦有效,但略逊于伊曲康唑,可作为不能应用伊曲康唑者的替代选用药物。以往治疗粗球孢子菌性脑膜炎均采用鞘内注射两性霉素 B,现口服氟康唑有效。

4. 其他深部真菌病 治疗如白色念珠菌所致的肺部感染、腹腔感染、肝脓肿、肾盂肾炎和败血症,均有良效。

**【不良反应与注意事项】** 氟康唑的不良反应较其他抗真菌药物少见,患者多可耐受,每日剂量大于 200mg,可出现恶心、呕吐。每日剂量大于 800mg 或长程用药(>7 天)时,有头痛、皮疹、腹痛和腹泻等反应,偶见脱发,可出现一过性血尿素氮、肌酐及转氨酶升高。

氟康唑可显著增加苯妥英钠、环孢素、齐多夫定、华法林和磺酰脲类的血药浓度,而利福平可降低氟康唑的 AUC 约 25%。氟康唑对口服固醇类避孕药的代谢无影响。

## 五、灰黄霉素

灰黄霉素(*griseofulvin*)为抗表浅真菌抗生素。

【抗菌作用与机制】 所有皮肤真菌包括小孢子癣菌、毛癣菌、表皮癣菌等均对本药敏感,但对深部真菌和细菌无效。其化学结构类似鸟嘌呤,故能竞争性抑制鸟嘌呤进入DNA分子中,从而干扰真菌DNA合成;本药还能在真菌细胞减数分裂时,通过干扰微管蛋白聚合形成纺锤体,抑制其生长。

【体内过程】 本药口服后吸收少,如制成微粒型或脂肪餐后可促进药物的吸收。进入体内,药物可分布至全身,以脂肪、皮肤、毛发等组织含量较高,能沉积在皮肤角质层和新生的毛发、指(趾)甲角质部分。大部分在肝代谢为6-去甲基灰黄霉素而灭活。灰黄霉素血浆 $t_{1/2}$ 约24小时。

【临床应用】 主要用于治疗上述皮肤真菌所致的头癣、体癣、股癣、甲癣等。但复发、再感染多见。治疗甲癣时,需不断刮除病甲以去除病灶并刺激新甲生长。

【不良反应与注意事项】 常见有头痛、恶心、腹泻、皮疹;也可有周围神经炎、共济失调、昏睡、眩晕、晕厥、视觉模糊等神经系统反应;可有白细胞减少、单核细胞增多等血象改变,动物实验证实本药有致畸作用。

巴比妥类药物可减少灰黄霉素从胃肠道吸收,减弱其药效;而灰黄霉素诱导肝药酶,可促进抗凝药代谢,使后者的作用降低,也可降低口服避孕药的效应。

## 六、特比萘芬

特比萘芬(*terbinafine*, TBF, 疗霉舒)为丙烯胺类(*allylamines*)抗皮肤真菌药物。本类药物中首先应用于临床的是萘替芬(*naftifine*),仅供局部外用,口服无效。将其侧链上苯基改变为特丁乙炔基即制成口服有效的特比萘芬。

【抗菌作用与机制】 对各种浅部真菌如毛癣菌属、小孢子癣菌属、表皮癣菌属均有明显的抗菌活性,体外抗皮肤真菌活性比酮康唑高20~30倍,比伊曲康唑高10倍。此外对酵母菌、白色念珠菌也有抑菌效应。其作用机制为抑制角鲨烯环氧化酶(*squalene epoxidase*),该酶是催化角鲨烯合成真菌细胞壁的主要成分麦角固醇的关键酶。由于该酶被抑制,麦角固醇不能合成,真菌胞壁合成受到影响,而发挥抑菌或杀菌效应。

【体内过程】 特比萘芬口服吸收良好且迅速,本药亲脂性极强,表观分布容积巨大。进入血液循环后,广泛分布于全身组织,并很快弥散和聚集于皮肤、指(趾)甲和毛发等处。缓慢释放和排除。连续服药在皮肤中药物浓度比血药浓度高75%,且停药后在毛囊、毛发和甲板等处维持高浓度时间长,如甲板高浓度可达3个月,这一优点尤其适合治疗皮肤癣菌。药物主要在肝脏代谢,灭活产物主要经肾脏排泄,无蓄积作用。清除 $t_{1/2}$ 为17小时,肝、肾功能不全者药物清除时间明显延长。

【临床应用】 用于治疗由皮肤癣菌引起的甲癣、体癣、股癣、手癣、足癣效果较好。但对酵母菌、白色念珠菌引起的甲真菌病无效。

【不良反应】 不良反应发生率低(5%~10%)且轻微,主要为胃肠道反应,其次可出现皮肤瘙痒、荨麻疹、皮疹,较少发生肝功损害,但严重肝肾功能减退者宜减量。

## 第二节 抗病毒药

病毒包括 DNA 及 RNA 病毒,病毒吸附至宿主细胞并穿入后,利用宿主细胞代谢系统进行增殖复制,按病毒基因提供的遗传信息合成病毒的核酸与蛋白质,然后病毒颗粒装配成熟并从细胞内释放出来。有效的抗病毒药物应能深入宿主细胞,抑制病毒复制的同时不损害宿主细胞的功能。由于病毒严格的胞内寄生特性及病毒复制时依赖于宿主细胞的许多功能,因此抗病毒药物的发展较慢。

抗病毒药物研究始于 20 世纪 50 年代,1959 年发现碘苷(idoxuridine)对某些 DNA 病毒有抑制作用,但很快由于其严重的骨髓抑制作用,而被禁止全身使用,1962 年碘苷局部治疗疱疹性角膜炎成功,并沿用至今。近数十年来,随着医学分子病毒学及生物工程技术的迅速发展,对病毒复制过程的了解逐渐深入,病毒的核酸复制需要病毒自身编码的酶的参与。70 年代末,第一个安全有效的抗病毒药无环鸟苷(acyclovir)问世,被认为是抗病毒治疗的一大进展,由此开始了干扰病毒 DNA 合成的其他抗病毒药物的研制与开发。90 年代初,由于艾滋病(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)的广泛传播,促进了人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)逆转录酶抑制剂的研究,包括核苷类似物逆转录酶抑制剂:齐多夫定、双脱氧腺苷、双脱氧肌苷等;非核苷类似物逆转录酶抑制剂:奈韦拉平(nevirapine)、delavirdine 等;以及 HIV 蛋白酶抑制剂:沙奎那韦(saquinavir)、利托那韦(ritonavir)、英地那韦(indinavir)和奈非地韦(nelfinavir)。抗 HIV 药物的研制,也极大地推动了抗病毒药物的发展,如奈非地韦是通过计算机辅助设计合成的,与同类药物相比,具有最大抗病毒活力和最佳药动学特性。对病毒复制机制深入的研究表明,在核酸水平上抑制病毒复制比在翻译水平上更有效,因此,设计合成与病毒 DNA/RNA 某一片段互补的 DNA/RNA 分子,即反义核酸,或通过重组质粒导入体内使细胞内持续表达反义 RNA,阻断病毒的复制,已成为研究抗病毒药物的热点。而设计针对病毒 RNA 的核酶,也有望获得抗病毒治疗的效果。另外,治疗性疫苗的应用研究也在探索中。

### 一、金刚烷胺

金刚烷胺(amantadine)为对称的三环癸烷。

**【抗病毒作用与机制】** 本药能特异性地抑制甲型流感病毒(Influenza A virus),作用于病毒复制早期,干扰病毒进入细胞,阻止病毒脱壳及其核酸的释出,也可改变血凝素的构型而抑制病毒装配。

**【体内过程】** 口服易吸收,体内分布广,鼻部分泌物及唾液中药物浓度接近于血药浓度。血浆  $t_{1/2}$  约 12~18 小时,老年人  $t_{1/2}$  延长。本药几乎全部以原形由尿中排出。肾功能减退者剂量应适当减少。

**【临床应用】** 用于预防和治疗甲型流感,对乙型流感则无效。对于无并发症的患者,口服本药后使排毒量减少,症状减轻,缩短病程。应在发病后 24~48 小时内服用,否则将无效。在甲型流感流行期间服用本药可防止 50%~90% 接触者发病,尤其是老年或有原发病者(如心血管疾病、肺疾患、神经肌肉疾病以及免疫缺陷病)。

【不良反应】 口服给药能很好耐受。常见与剂量有关的不良反应有中枢神经系统和胃肠道反应,包括焦虑、头晕、思维不集中、失眠、共济失调、胃纳差和恶心。停药后不良反应多立即消失。肾功能减退者慎用。动物实验有致畸作用,孕妇应慎用。

## 二、碘 苷

碘苷(idoxuridine, IDUR, 疱疹净)为碘化胸苷嘧啶衍生物。IDUR可抑制单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)和水痘带状疱疹病毒(Varicella-zoster virus, VZV),对RNA病毒无效。其作用机制是IDUR取代病毒DNA前体胸腺嘧啶,将异常的嘧啶掺入新合成的子代病毒DNA,从而干扰病毒的复制。但IDUR也可掺入宿主细胞的DNA中,引起毒性反应。

本药全身应用会对宿主有严重毒性反应,除引起脱发、脱甲、骨髓抑制及肝脏毒性外,尚可致畸胎、致突变。目前仅限于局部给药,用于眼部或皮肤HSV和水痘病毒感染,滴眼治疗人类疱疹病毒浅层角膜炎有效。不良反应有眼部刺痛、眼睑水肿,偶见过敏反应。

## 三、阿 糖 腺 苷

阿糖腺苷(vidarabine, Ara-A)为嘌呤核苷的同系物。

【抗病毒作用与机制】 具有广谱抗病毒活性,Ara-A在细胞内经磷酸化为三磷酸阿糖腺苷,后者掺入到宿主细胞和病毒DNA中,与DNA末端连结,通过抑制DNA聚合酶而抑制病毒DNA的合成。对HSV聚合酶的抑制作用大于对细胞DNA聚合酶的抑制作用,故治疗浓度的Ara-A对宿主细胞毒性较低。

【体内过程】 本药水溶性差,但形成阿糖腺苷单磷酸(Ara-AMP)后可用于静脉及肌肉注射给药。Ara-A进入体内后,在血液和细胞内由腺苷脱氨酶迅速脱氨,生成次黄嘌呤核苷(Ara-Hx),其抗病毒活性仅为Ara-A的1/50~1/30,但Ara-Hx能增强Ara-A的抗病毒活性。由于Ara-A能迅速进入细胞,所以仅从Ara-A的血浆水平很难估计临床疗效。主要经肾排泄,Ara-Hx的血浆 $t_{1/2}$ 约为3.5小时。

【临床应用】 本药可用于治疗HSV脑炎、新生儿HSV感染及免疫缺陷病人的水痘和带状疱疹感染,但上述适应证目前多数已被阿昔洛韦所取代,后者更为有效和安全。局部用药可治疗HSV角膜炎。

【不良反应】 可引起消化道症状,因水溶性差,静脉注射时需给予大量液体溶解,可出现头痛、震颤、共济失调和幻觉,偶有肌痛和血小板减少和皮疹。动物实验有致畸胎或致突变作用,孕妇及婴儿禁用。

## 四、阿 昔 洛 韦

阿昔洛韦(aciclovir, ACV, 无环鸟苷)为核苷类抗DNA病毒药物,是目前最有效的抗HSV药物之一,广泛用于治疗HSV疱疹病毒感染,尤其是单纯疱疹病毒的感染。阿昔洛韦与更昔洛韦(ganciclovir)、贲昔洛韦(penciclovir)等作用机制相似,均在细胞内被病毒激酶磷酸化,从而抑制病毒DNA合成。

【抗病毒作用与机制】 阿昔洛韦抗HSV的活力比碘苷强10倍,比Ara-A强160倍。

对乙型肝炎病毒有一定作用。对牛痘病毒和 RNA 病毒无效。阿昔洛韦进入感染细胞,被 HSV 的特异性胸苷激酶磷酸化,生成三磷酸型,一方面竞争性抑制病毒 DNA 多聚酶,另一方面也可掺入病毒 DNA 中,与 DNA 末端连结,使病毒 DNA 合成受阻。阿昔洛韦与 HSV 胸苷激酶有高度亲和力,因此对病毒复制有高度选择性抑制作用,而对宿主细胞影响较少。

【体内过程】 口服吸收差,生物利用度为 10%~30%,血浆蛋白结合率低,易透过生物膜,本药 60%~90% 由肾排出,血浆  $t_{1/2}$  平均为 2.9 小时。口服阿昔洛韦易透入眼内,也可进入胎盘和乳汁。

【临床应用】 为 HSV 感染的首选药。临床局部应用治疗疱疹性角膜炎、单纯疱疹和带状疱疹。静脉注射可降低疱疹性脑炎死亡率 50%;在免疫缺陷和免疫抑制病人(如接受器官移植、化疗者),可预防 HSV 和水痘、带状疱疹病毒感染的发生;与免疫调节剂( $\alpha$ -干扰素)联合应用治疗乙型肝炎有效;对巨细胞病毒感染无效,但可降低骨髓移植病人巨细胞病毒感染的发病率。

【不良反应】 阿昔洛韦的不良反应较少,滴眼及外用可有局部轻微疼痛,静脉滴注偶有血尿素氮及肌酐水平升高,大量饮水、减少剂量或停药能很快恢复,肾功能减退者慎用。口服后恶心、呕吐、腹泻,偶有发热、头痛、低血压、皮疹等。阿昔洛韦静脉滴注时不宜漏出血管,否则可致局部炎症或溃疡。静脉注射后部分患者可发生静脉炎。丙磺舒、青霉素类和头孢菌素类均可提高阿昔洛韦的血药浓度。

## 五、更昔洛韦

更昔洛韦(ganciclovir)对 HSV 及水痘-带状疱疹病毒的抑制作用与阿昔洛韦相似,但对巨细胞病毒(CMV)尤具抗菌活性,其作用机制为:更昔洛韦三磷酸盐在受 CMV 感染的细胞内浓度较未感染细胞高 10 倍以上,比阿昔洛韦在受 CMV 感染的细胞内浓度也高 10 倍以上;更昔洛韦三磷酸盐在细胞内消除  $t_{1/2}$  比阿昔洛韦长。

多采用静脉滴注给药,主要用于防治免疫缺陷和免疫抑制病人的 CMV 视网膜炎,耐药者可联用磷酸盐(如接受器官移植、化疗者),还可用于预防和治疗器官移植者和艾滋病病人的 CMV 感染。

主要不良反应为骨髓抑制,也可发生中枢神经系统毒性反应。

## 六、利巴韦林

利巴韦林(ribavirin, RBV, Virazole, 病毒唑)抗病毒谱较广,对甲、乙型流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、沙粒病毒、副粘液病毒、麻疹病毒、甲型肝炎病毒、乙型脑炎病毒、流行性出血热病毒、腺病毒等多种病毒有抑制作用。本药进入细胞,在细胞酶作用下转变成单、二、三磷酸,能竞争性地抑制肌苷 5'-单磷酸脱氢酶,其抑制作用的结果使细胞和病毒复制所必需的鸟嘌呤核苷在细胞中减少,从而抑制多种 RNA、DNA 病毒的复制;也可抑制病毒 mRNA 的合成。但本药对细胞核酸合成也有一定作用,因此选择性不强。

本药气雾吸入用于治疗幼儿呼吸道合胞病毒肺炎和支气管炎,还可治疗 HSV 角膜炎、结膜炎、口腔炎、带状疱疹,对免疫缺陷病人的副粘液病毒和麻疹病毒感染有效,对急



性甲型肝炎有一定疗效,能改善流行性出血热的症状和缩短疗程。

【不良反应】 气雾吸入一般能很好耐受。口服或静脉给药时,部分病人可有头痛、腹泻、乏力和血清胆红素增加。大量长期使用可致贫血、白细胞减少。孕妇禁用。

## 七、磷 甲 酸 盐

磷甲酸盐(foscarnet, PFA, Phosphonoformate)可竞争性地抑制人类疱疹病毒和巨细胞病毒 DNA 多聚酶,以及流感病毒 RNA 多聚酶,也可非竞争性地抑制 HIV 逆转录酶等。其作用机制可能为与病毒多聚酶的焦磷酸盐解离部位结合,抑制焦磷酸从三磷酸脱氧核苷上解离下来,从而抑制病毒生长。由于磷甲酸盐对病毒 DNA 多聚酶更具选择性,对人体细胞毒性小。

口服吸收差,静脉注射给药可用于治疗巨细胞病毒性视网膜炎和阿昔洛韦耐药的单纯疱疹病毒感染;也用于治疗艾滋病或 HIV 感染患者并发的鼻炎、肺炎、结膜炎和巨细胞病毒性视网膜炎。本药还可用于治疗疱疹病毒的皮肤与粘膜感染,对艾滋病患者合并阿昔洛韦耐药的带状疱疹有效。与齐多夫定联合可抑制 HIV 复制。

剂量依赖性的肾毒性和低血钙是本药最主要的不良反应,50%患者可出现血肌酐升高。本药不可与两性霉素 B 或环孢素合用,以免引起严重肾毒性。低血钙可引起中枢神经系统紊乱,如感觉异常、抽搐等,另外,高血钙症、血磷过高或过低及低钾血症也可发生,用药期间应密切监测肾功能和电解质。中枢神经系统症状如头痛、震颤、易激惹、幻觉均可能发生。

## 八、齐 多 夫 定

齐多夫定(3'-azido-3'-deoxythymidine, Zidovudine, ZDV, AZT),是 1987 年获准的第一个治疗艾滋病的药物。ZDV 是逆转录酶抑制剂,属核苷类似物。此类药物目前用于临床的同类药物还有双脱氧肌苷(2',3'-dideoxycytidine, ddI)、双脱氧胞苷(dideoxycytidine, zalcitabine, ddC)、拉米夫定(lamivudine, 3TC)、司他夫定(2',3'-didehydro-2',3'-dideoxythymidine, Stavudine, D<sub>4</sub>T)等,这些药物均可模拟天然的二脱氧核苷底物,进入细胞后,经过磷酸化,成为三磷酸盐,竞争性抑制 RNA 逆转录酶的活性,均作用于 HIV 病毒复制的早期,抑制病毒 DNA 的合成并终止病毒 DNA 链的延伸。

齐多夫定口服吸收快,可通过血脑屏障。临床用于治疗艾滋病及重症艾滋病相关症候群,主要用作联合用药之一。

主要不良反应为骨髓抑制,可出现巨细胞性贫血、中性粒细胞和血小板减少等;治疗初期常出现头痛、恶心、呕吐、肌痛,继续用药可自行消退。其他不良反应有近端肌肉病变;动物实验有致突变作用。

齐多夫定与更昔洛韦同时给药可能会引起严重的中性粒细胞减少和贫血;与阿昔洛韦合用可引起严重嗜睡;与抑制葡萄糖苷酸化作用的药物如丙磺舒、氟康唑、萘普生、吡哌美辛合用会增加齐多夫定的骨髓毒性;肝微粒体酶诱导剂利福平可降低其血药浓度,克拉霉素则减少齐多夫定的吸收。

## 九、HIV 蛋白酶抑制剂

HIV-1 型病毒能编码蛋白酶, HIV 蛋白前体在蛋白酶催化作用下裂解为成熟蛋白, 故蛋白酶抑制剂(Protease Inhibitors, PI)可阻止前体蛋白的裂解, 酶的抑制导致不成熟、无感染性病毒颗粒的堆积, 从而产生抗病毒作用, 由于此类药物作用于病毒复制的晚期, 其机制不同于齐多夫定等逆转录酶抑制剂, 因此二者可联合用药, 抗病毒效力明显增强。

已进入临床的蛋白酶抑制剂有沙奎那韦(saquinavir)、利托那韦(ritonavir)、英地那韦(indinavir)和奈非地韦(nelfinavir), 这些药物可减少病毒量, 但由于存在生物利用度较低(如沙奎那韦仅 4%), 不良反应多, 易产生耐药性以及药物相互作用等缺陷, 单药疗效不佳, 目前蛋白酶抑制剂是联合治疗艾滋病的主要选用药物, 常与核苷类逆转录酶抑制剂联用。

蛋白酶抑制剂的不良反应包括: 代谢异常反应、胃肠道反应、肝功能异常和肾结石等。

蛋白酶抑制剂通过肝细胞色素 P450 3A<sub>4</sub> 代谢, 与许多药物存在相互作用。如: 与抗组胺类药物阿司咪唑和特非那定合用, 可发生心律失常; 与苯巴比妥、苯妥英、卡马西平及皮质类固醇合用可降低其血药浓度; 与克拉霉素合用, 可使沙奎那韦的 AUC 和 C<sub>max</sub> 显著升高。蛋白酶抑制剂也应避免与抗结核药物利福定合用。

(关永源)

## 第十二章 抗结核病药及抗麻风病药

20世纪30年代以前,结核病的治疗主要靠休息以及营养丰富的饮食来提高人体自身的抵抗力,但对结核分枝杆菌没有杀伤作用,只有大约25%的病人可以治愈。30年代至50年代,在以上疗养方法的基础上用物理的方法压缩肺组织促进病灶愈合,治愈率可达到40%左右。1944年Schatz等发现链霉素对结核分枝杆菌有效,Feldman等于1945年成功地将其用于临床。50年代由于异烟肼等大量抗结核化疗药物的出现,从而开创了结核病化学治疗的新时代。特别是70年代利福平的临床使用,使结核病的治疗以短程化疗取代了传统的“长化治疗”。从20世纪80年代开始,结核病的治疗进入了以异烟肼和利福平为主的短程化疗时代。目前,结核病的治愈率高达90%,甚至100%,复发率也在3%以下。

抗结核病药(antituberculous drugs)可分为两类,“一线药”包括异烟肼、利福平、乙胺丁醇、链霉素、吡嗪酰胺等,其特点是疗效高、不良反应少、患者较易接受的药物,绝大多数的结核病人用这些药物可以达到治愈的目的。然而,当对上述药物产生耐药,或者与病人有关的一些因素如人体免疫缺陷病毒(HIV)感染时,需要转用“二线药”如氧氟沙星、环丙沙星、对氨基水杨酸、丙硫异烟胺、阿米卡星、卡那霉素等治疗。结核分枝杆菌生长缓慢,所以结核病是一种慢性病,需要长期用药。但治疗中往往容易产生病人对医嘱顺从性问题,加上药物的毒性反应,使得结核病的治疗更加复杂。由于多重耐药菌株的出现、以及在艾滋病患者中结核病和鸟型结核分枝杆菌感染显著增加,分枝杆菌感染的治疗学变得更加重要。

异烟肼对于麻风病或鸟型结核分枝杆菌感染的治疗无效。结节性麻风可用氨苯砜、氯法齐明和利福平治疗,至少用药两年。而结核样麻风可用氨苯砜和利福平治疗,只需6个月。对于鸟型结核分枝杆菌有效的抗生素包括 rifabutin(利福霉素的衍生物)、新大环内酯类如克拉霉素和阿奇霉素、氟喹诺酮类。

### 第一节 抗结核病药

#### 异 烟 肼

异烟肼(isoniazid, INH)又名雷米封(rimifon),是治疗结核病的主要药物,对于异烟肼敏感菌株而病人又能够耐受的结核病为首选药物。1945年有报道烟酰胺有抗结核病作用,之后发现与烟酰胺结构相似的包括异烟酸在内的许多嘧啶衍生物也具有相似的抗结核病作用。而异烟肼是异烟酸的肼类衍生物,其性质稳定,易溶于水。具有疗效高、毒性小、口服方便、价廉等优点。

**【抗菌作用】** 异烟肼对于静止期细菌表现为抑菌作用,而对于繁殖期细菌有杀菌作用。对结核分枝杆菌有高度选择性,抗菌力强,体外 0.025mg~0.05mg/L 的浓度即可抑制结核分枝杆菌的生长,但对于其他细菌的抑菌浓度需要大于 500mg/L。异烟肼抗菌机制,可能是抑制分枝菌酸(mycocolic acid)的合成,使细菌丧失耐酸性、疏水性和增殖力而死亡。分枝菌酸是结核分枝杆菌细胞所特有的重要成分,因此异烟肼对其他细菌无作用。单用时结核分枝杆菌易对其产生耐药性,但与其他抗结核药无交叉耐药性。如与其他抗结核药联用,则能延缓耐药性的发生并增强疗效,所以在临床常联合用药。

**【体内过程】** 口服吸收快而完全,1~2 小时后血药浓度达高峰,常规剂量下峰浓度为 3mg~5mg/L,含铝盐的抗酸剂可干扰其吸收。异烟肼广泛分布于全身体液和组织中,脑膜炎时,脑脊液中的浓度可与血浆浓度相近。穿透力强,可渗入关节腔,胸、腹水以及纤维化或干酪化的结核病灶中,也易透入细胞内,作用于已被吞噬的结核分枝杆菌。异烟肼的体内消除以肝代谢为主,约 75%~95% 的异烟肼在 24 小时内以代谢物形式从尿液排出。其在肝中被代谢为乙酰异烟肼、异烟酸等,最后与少量原形药一起由肾排出。异烟肼乙酰化的速度有明显的人种和个体差异。分为快代谢型和慢代谢型,前者尿中乙酰化异烟肼较多,后者尿中游离异烟肼较多。慢性者在白种人中占 50%~60%,在中国人中慢代谢型约占 25.6%,快代谢型者约占 49.3%。慢代谢者肝中缺少乙酰化酶,服药后异烟肼血药浓度较高, $t_{1/2}$  延长,显效较快。快、慢代谢型的  $t_{1/2}$  分别为 0.5~1.5 小时与 2~3 小时,由于代谢快慢的不同,临床用药时也应注意调整给药方案。

**【临床应用】** 现在该药仍然是治疗各种类型的结核病最重要的药物,除早期轻症肺结核或预防应用可单独用药外,均宜与其他第一线药联合应用。对急性粟粒性结核和结核性脑膜炎应增大剂量,必要时采用静脉滴注。

**【不良反应】** 不良反应发生率约为 5.4%,与剂量有关,治疗量时不良反应少而轻。最常见的为皮疹、发热、黄疸以及外周神经炎。外周神经炎多见于营养不良及慢乙酰化型患者,表现为手、脚震颤、麻木,同服维生素 B<sub>6</sub> 可治疗及预防此反应。中枢神经系统毒性反应常因用药过量所致,出现昏迷、惊厥、神经错乱,偶见有中毒性脑病或中毒性精神病。因而有癫痫、嗜酒、精神病史者慎用。其发生可能与维生素 B<sub>6</sub> 的利用降低有关,因此时抑制性递质 GABA 生成减少。肝毒性以 35 岁以上及快代谢型患者较多见,可有暂时性转氨酶值升高。用药时应定期检查肝功能,肝病患者慎用。

## 利 福 平

利福平(rifampicin)又名甲哌力复霉素(rifampin),简称 RFP,是一组结构相似的大环内酯类抗生素组成,为半合成的利福霉素类衍生物的混合物。具有高效低毒、口服方便等优点。

**【抗菌作用】** 利福平特异性地抑制细菌 DNA 依赖性 RNA 多聚酶,阻碍 mRNA 合成,对动物细胞的 RNA 多聚酶则无影响。利福平有广谱抗菌作用,对结核分枝杆菌、麻风分枝杆菌和革兰阳性球菌特别是耐药性金葡菌都有很强的抗菌作用,对革兰阴性菌、某些病毒和沙眼衣原体也有抑制作用。对结核分枝杆菌的最低抑菌浓度平均为 0.018mg/L,口服治疗量后血药浓度为此浓度的 100 倍,可发挥杀菌作用。抗结核作用与异烟肼相

近,而较链霉素强。结核分枝杆菌对利福平极易产生耐药性,耐药性的产生与其作用靶点 DNA 依赖性 RNA 多聚酶突变有关,故不宜单用。与异烟肼、乙胺丁醇等合用有协同作用,并能延缓耐药性的产生。

【体内过程】 口服吸收快而完全,2~4 小时后血药浓度达高峰,常规剂量下峰浓度为 5mg~7mg/L,但个体差异很大,食物可减少吸收,故应空腹服药。对氨基水杨酸可延缓其吸收,所以两药伍用时,应该分别给药(间隔 8~12 小时)。t<sub>1/2</sub> 约为 4 小时,有效血药浓度可维持 8~12 小时。吸收后分布于全身各组织,穿透力强,能进入细胞、结核空洞、痰液及胎儿体内。脑膜炎时,脑脊液中浓度可达血浓度的 20%。主要在肝内代谢成去乙酰基利福平,其抑菌作用约为利福平的 1/8~1/10。重复口服利福平可诱导肝药酶,加快自身及其他药物的代谢。主要从胆汁排泄,形成肝肠循环,约 60% 经粪与尿排泄,患者的尿、粪、泪液、痰等均可染成桔红色。

【临床应用】 利福平是目前治疗结核病最有效的药物之一。由于单独应用易产生耐药性,所以主要与其他结核病药合用,治疗各种结核病及重症患者。对耐药性金葡菌及其他细菌所致的感染也有效。还用于治疗麻风病。

【不良反应】 发生率低于 4%,较常见的为胃肠道刺激症状;少数病人可见肝脏损害而出现黄疸,肝功能正常患者用药后很少引起肝炎,有肝病或与异烟肼合用时较易发生。过敏反应如皮疹、药热、血小板和白细胞减少等多见于间歇疗法,出现过敏反应时应停药。利福平可诱导肝药酶,加速很多经肝代谢的药物的消除,这些药物包括地高辛、奎尼丁、酮康唑、普萘洛尔、环孢素、茶碱、皮质激素、口服避孕药、双香豆素和甲苯磺丁脲等,可降低这些药物的临床疗效。对动物有致畸胎作用;妊娠早期的妇女和肝功能不良者慎用。

## 乙胺丁醇

乙胺丁醇(ethambutol)是人工合成的化合物,水溶性好、热稳定。现作为一线药应用。

【抗菌作用】 乙胺丁醇对几乎所有类型的结核分枝杆菌均具高度抗菌活性,对其他细菌一般无效。过去曾认为本药为抑菌药,近年发现对细胞内、外结核分枝杆菌有较强杀菌作用。对链霉素或异烟肼等有耐药性的结核分枝杆菌,本药仍有效。主要与利福平或异烟肼等合用。单用也可产生耐药性,但较缓慢。抗菌机制可能是与二价金属离子 Mg<sup>2+</sup> 结合,干扰菌体 RNA 的合成。

【体内过程】 口服吸收良好,绝对生物利用度约为 75%~80%。给药后 2~4 小时血药浓度达峰值,当剂量为 25mg/kg 时,峰浓度为 2.5 mg/L。吸收后迅速分布于组织与体液,脑膜炎时脑脊液中浓度可达血药浓度的 40%。约 20% 的药物从粪便排出,50% 以原形从尿液中排出,t<sub>1/2</sub> 为 3~4 小时,肾功能不全时可引起蓄积中毒,宜禁用或慎用。

【临床应用】 与异烟肼合用治疗各种类型的结核病,由于毒性反应发生率低,容易为病人所接受,基本上取代了对氨基水杨酸的地位。由于单独应用易产生耐药性,主要与其他抗结核病药合用。

【不良反应】 常用量不良反应发生率低(少于 2%),视神经炎是最重要的毒性反应,多发生在服药后 2~6 月内,表现为视力下降、视野缩小,出现中央及周围盲点。反应发生

率与剂量、疗程有关,早日发现及时停药,数周至数月可自行消失。此外有胃肠道不适,恶心、呕吐及肝损害等。

### 链 霉 素

链霉素(streptomycin)的有关药理作用见第八章。为最早用于抗结核病的药物,单用毒性较大且易产生耐药性,但与其他药物合用可减低用量从而使毒性反应发生率降低,并且减低耐药性的发生。现仍作为一线药应用。

大多数类型的结核分枝杆菌对链霉素敏感,为抑菌药。主要用于治疗各种严重的或危及生命的结核分枝杆菌感染,特别是结核性脑膜炎、粟粒性结核和重要器官的结核感染。

### 吡 嗪 酰 胺

吡嗪酰胺(pyrazinamide)为烟酰胺的吡嗪同系物,在中性环境无活性,在微酸性(pH值5.0)环境,浓度为12.5 mg/L的吡嗪酰胺可杀灭结核分枝杆菌。口服迅速吸收,分布于各组织与体液,2小时血药浓度达峰值, $t_{1/2}$ 为6小时,经肝代谢为吡嗪酸,约70%经尿排泄。结核分枝杆菌对吡嗪酰胺易产生耐药性,但与其他抗结核药无交叉耐药。过去高剂量、长疗程应用常见肝毒性与关节痛等不良反应,现用低剂量、短程疗法,不良反应已明显减少。

### 利福喷汀与利福定

利福喷汀(rifapentine)和利福定(rifandin)为利福霉素衍生物。它们的抗菌谱和抗菌机制与利福平相同,对结核分枝杆菌的抗菌效力分别比利福平强8倍与3倍以上,与其他抗结核药,如异烟肼、乙胺丁醇等有协同抗菌作用。此外,它们对革兰阳性与阴性菌也有强大的抗菌活性。利福喷汀(微晶)与利福定的 $t_{1/2}$ 分别为30小时与5小时。利福定的治疗剂量为利福平的1/2~1/3。利福喷汀剂量与利福平相同,每周用药1~2次。

### 对 氨 水 杨 酸

对氨水杨酸(para-aminosalicylic acid, PAS)在水中溶解度低,主要用其钠盐和钙盐。口服吸收快而完全。分布于全身组织、体液及干酪样病灶中,但不易透入脑脊液及细胞内,但在脑膜炎时可达治疗浓度。大部分在体内代谢成乙酰化代谢产物, $t_{1/2}$ 为1小时。对结核分枝杆菌只有抑菌作用,其抗菌机制可能与PAS抑制结核分枝杆菌的叶酸代谢和分枝杆菌素(mycobactin)合成有关。耐药性出现缓慢,与其他抗结核病药合用,可以延缓耐药性的发生。最常见的不良反应为恶心、呕吐、厌食、腹痛及腹泻,饭后服药或服抗酸药可以减轻反应。其他不良反应有白细胞减少、嗜酸性白细胞增多症、淋巴细胞增多症、血小板减少性紫癜。

### 乙 硫 异 烟 胺

乙硫异烟胺(ethionamide)结构与异烟肼相似,主要抑制分枝菌酸的合成而发挥抗结

核作用。低于 2.5 mg/L 的乙硫异烟胺可抑制大多数的结核分枝杆菌的生长。尽管其结构与异烟肼相似,但与异烟肼无交叉耐药性。主要不良反应为严重的胃肠刺激反应以及神经症状。

### 其他抗结核病药物

环丝氨酸(cycloserine)、卷曲霉素(capreomycin)、紫霉素(viomycin)、阿米卡星(amikacin)、四环素类(tetracyclines)和氟喹酮类(fluoroquinolones)也可用于结核病的联合治疗。但这些药物比一线药物疗效低。

### 抗结核病药的应用原则

**早期用药** 早期病灶内结核分枝杆菌生长旺盛,对药物敏感,同时病灶部位血液供应丰富,药物易于渗入病灶内,达到高浓度,且病人抵抗力强,所以可获良好疗效。相反,慢性病灶如纤维化、干酪化、肺硬变等则疗效较差。

**联合用药** 联合用药可提高疗效、降低毒性、延缓耐药性,并可交叉消灭对其他药物耐药的菌株,使不致成为优势菌造成治疗失败或复发。联合用药一般在异烟肼的选用基础上加上其他药物,采用二联、三联或四联则取决于疾病的严重程度,以往用药情况以及结核分枝杆菌对药物的敏感性。

**短期疗法** 肺结核的治疗可分为初始治疗和延续治疗两个阶段,初始治疗阶段(一般 6~9 个月)是一种强化疗法,选用作用较强的药物作充分的无间断的联合治疗,一般疗效好,目前已广泛采用。主要是利福平和异烟肼联合,大多用于单纯结核的初治。如病灶广泛,病情严重则应采用三联甚至四联。目前常用的有:最初两个月每日给予异烟肼,利福平与吡嗪酰胺,以后四个月每日给予异烟肼和利福平(即 2HRZ/4HR 方案)。异烟肼耐药地区在上述三联与二联的基础上分别增加链霉素与乙胺丁醇(即 SHRZ/4HRE 方案)。对营养不良、恶病质而免疫功能低下者,宜用 12 个月疗程。延续治疗阶段可根据病情合并用药或单用一种抗结核病药作彻底治疗,以便巩固疗效,减少病变复发和恶化。对选药不当,不规则治疗或细菌产生耐药,可选用或增加二线药联合,复发而有合并症者,宜用 18~24 个月治疗方案。

## 第二节 抗麻风病药

尽管麻风病越来越少见,但世界上仍然有数百万的麻风病人。抗麻风病药(antileprosy drugs)主要为氨苯砜、利福平和氟法齐明等。目前多采用联合疗法。

### 一、砜 类

砜类(sulfones)在 20 世纪 40 年代发现对感染麻风分枝杆菌的大鼠有效,之后临床试验证实对麻风病人有效,至今仍是治疗麻风病最重要的药物。此类药最常用的是氨苯砜(dapsone, DDS),此外,还有苯丙砜(solasulfone)、醋氨苯砜(acedapsone),它们须在体内转化为氨苯砜或乙酰氨苯砜而显效。

【抗菌作用】 抗菌谱、作用机制与磺胺类相似,但对革兰阳性菌和阴性菌无抗菌活性,对麻风分枝杆菌有较强的直接抑制作用。

【体内过程】 氨苯砒口服吸收快而完全,口服给药 100mg 后 2~8 小时达到峰浓度,20 小时后血药浓度为 0.4mg~1.2mg/L。血中  $t_{1/2}$  长达 20~30 小时,有效抑菌浓度可持续约 10 天左右,血浆蛋白结合率为 70%,它分布全身,皮肤病变部位的浓度远高于正常部位,在皮肤、肌肉、特别是肝肾沉积,停药后 3 周在上述组织器官仍可检测到药物。经肝乙酰化,并有肝肠循环,消除缓慢,70%~80% 经尿排泄,故易蓄积,宜周期性地作短暫停药。

【临床应用】 患者服用 3~6 月后,症状即可改善,粘膜病变好转,细菌逐渐消失,皮肤及神经损害的恢复,瘤型患者细菌消失则需较长时间。麻风分枝杆菌对砒类可产生耐药性,因而须采用联合疗法以减少或延缓耐药性的发生,减少复发和较快消除其传染性。对多菌型患者的联合疗法采用 WHO 推荐的方案。

【不良反应】 较常见为贫血,偶可引起急性溶血性贫血,G-6-PDH 缺乏者尤易发生。有时出现胃肠刺激症状、头痛、失眠、中毒性精神病及过敏反应。剂量过大还可引起肝损害及剥脱性皮炎。治疗早期或增量过快,患者可发生麻风症状加剧的反应(麻风反应),一般认为是机体对菌体裂解产生的磷脂类颗粒的过敏反应,多认为是预后良好的现象。麻风反应可用沙利度胺(thalidomide,反应停)防治。其他处理方法是减量停药或改用其他抗麻风药,并用肾上腺皮质激素进行治疗。

## 二、其他药物

利福平(rifampin) 对麻风分枝杆菌包括对氨苯砒药菌株有快速杀菌作用,用药数日至数周,菌体即碎裂呈粒变现象。临床应用 600mg 或 1200mg 后,在 4 天内即可杀灭 99.9% 的活菌,但仍需坚持长期治疗,单独使用易致耐药性。利福平是治疗麻风病联合疗法中的必要组成药物。利福霉素类均有类似的抗麻风病作用,以利福平为最常用。

氯法齐明(clofazimine) 又名氯苯吩嗪,对麻风分枝杆菌有较弱的杀菌作用,其作用机制为干扰核酸代谢,抑制菌体蛋白合成,作用较氨苯砒缓慢,用药后 50 天才见效。本药还能抑制麻风结节红斑反应。口服微粒晶体后吸收率为 50%~70%,迅速分布于体内各组织中,组织药物浓度高于血药浓度,其消除  $t_{1/2}$  为 70 天,本药为联合疗法药物之一,或作为抗麻风反应治疗药物。主要副作用为皮肤色素沉着等。

长效磺胺(sulfonamides) 抗麻风作用与砒类相似,用于麻风病可改善临床症状和细菌学检查。适用于不能耐受其他抗麻风病药物、很快出现结节性红斑的病人。新大环内酯类和氟诺喹酮类也正在试用与麻风病的治疗。

(黄 民)



## 第十三章 抗菌药物的合理应用

自从临床上开始应用抗菌药以来,很多传染病得以消灭,严重的细菌感染性疾病得以治愈。抗菌药在人类与疾病的斗争中立下不可磨灭的功劳。目前,约 1/3 的住院病人应用抗菌药物。因而不可避免地带来抗菌药的毒副作用、变态反应与二重感染等不良后果,从而危害人民的健康。更严重的是滥用抗菌药还可导致细菌耐药性的产生与蔓延,给治疗带来严重困难。例如昔日对金葡菌感染十分有效的青霉素,如今 80% 以上的金葡菌对它耐药。20 世纪 70 年代后期又出现耐甲氧西林的金葡菌,对各种头孢菌素、青霉素类、四环素类、氯霉素、红霉素、林可霉素、庆大霉素和氟喹诺酮类的耐药率高达 60%~85% 以上。又如四环素抗菌谱广,抗菌作用强,对多种感染有效,应用方便,曾是临床上最广泛应用的抗菌药物,但如今由于长期滥用的结果,一般致病菌对其耐药率竟高达 80%~90%,临床上仅用于立克次体、支原体、衣原体及布氏杆菌等少数病原体的感染。为了克服细菌耐药性,人们不断研制出新的抗菌药物,如新的氟喹诺酮类药物、第三代及第四代头孢菌素类。然而细菌在接触过这些新药以后,很快就获得对这些新药的耐药性。因此抗菌药物一定要合理应用,以便能杀灭致病菌、控制感染,又不引起明显的不良反应,更可降低细菌耐药性的产生与蔓延,延长抗菌药的使用寿命。这就要求我们在有明确的用药指征下选用适宜的抗菌药物,应用合适的剂量、给药途径与疗程,并采用有效的措施以防止不良反应的发生。

### 第一节 临床应用抗菌药物的基本原则

#### 一、尽早确立病原学诊断

尽早确定感染部位、致病菌种类及其对抗菌药敏感度是抗菌药合理应用的先导。首先要了解病人是否有用药指征,如果基本上认为病人已罹患细菌感染性疾病,且病情严重,可在临床诊断的基础上预测最可能的致病菌种。并根据细菌对各种抗菌药敏感度与耐药性的变迁,选择适当的药物进行经验性治疗。例如年轻人患大叶性肺炎常为肺炎球菌引起,应选用青霉素;泌尿道感染常为大肠杆菌或变形杆菌引起,可选氟喹诺酮类或头孢菌素类;成人患化脓性脑膜炎常为脑膜炎球菌引起,可选磺胺嘧啶及青霉素。如果患者病情严重,在进行经验治疗前,应对各种标本进行涂片染色检查、细菌培养和药物敏感度试验,并保留细菌标本,在需要时作联合药敏与血清杀菌试验。一般认为药敏结果与临床疗效符合率达 80% 左右,如经验治疗疗效不佳者,可参考药敏试验结果,适当调整用药。对反复发作的泌尿道感染,考虑到病原菌未明,也应作中段尿培养加药敏试验。对复治的结核病,考虑到这些病人的结核杆菌往往已对常用的抗结核病药产生耐药性,也应进行细

菌培养加药敏试验。最后,根据细菌学检查结果选用合适抗菌药进行针对性治疗。

## 二、根据抗菌药的作用特点合理用药

应用抗菌药治疗细菌感染,所选的药物对致病菌应有良好的抗菌活性,能有效地抑制或杀灭致病菌。因此医生要熟悉每种抗菌药的抗菌谱及细菌对其耐药性的变迁情况,选择有效的药物进行治疗。例如用庆大霉素治疗溶血链球菌引起的扁桃体炎,这就是因为不了解该菌对庆大霉素有固有的耐药性的缘故。又例如在广谱青霉素氨苄西林问世以后,曾是治疗大肠杆菌感染的基础药物,然而目前有报道称大肠杆菌对其耐药率已达60%左右。所以严重的大肠杆菌所致感染不宜用氨苄西林,而应改用第三代头孢菌素或氟喹诺酮类治疗。由此可见,致病菌在接触抗菌药后可获得对该药的耐药性,只有对致病菌耐药性变迁的情况有所了解才能合理用药。我们还要熟悉各类抗菌药发展的动态,掌握每类药中各药的特点,做到有针对性地用药。例如有些医生只会应用苯唑西林治疗耐酶的金葡菌感染,不了解这类药物中还有抗菌作用比它更强、耐药性比它少的氟喹西林。又例如头孢菌素类药物,对革兰氏阳性细菌(包括产酶的金葡菌)的作用,第一代药物强于第二代、更强于第三代药物,但对革兰氏阴性细菌则刚好相反。因而用第三代头孢菌素治疗产酶的金葡菌感染,其疗效自然比不上用第一代头孢噻吩或头孢唑啉。只有充分了解各种抗菌药作用的特点才能有针对性地选择最有效的抗菌药,以取得满意的疗效。

应用抗菌药有效地控制感染,必须在感染部位达到有效的抗菌浓度。一般药物在血液供应丰富的组织(如肝、肾、肺)中的浓度高,在血液供应较少的部位(如前列腺与骨组织)及脑脊液中浓度常较低。对于这些药物分布较少的器官组织的感染,应尽量选用在这些部位能达到有效浓度的药物。例如前列腺炎可选用氟喹诺酮类、大环内酯类、SMZ-TMP等。骨髓炎可选用克林霉素、林可霉素、氟喹诺酮类、磷霉素等。脑膜炎可选用磺胺嘧啶、青霉素、氯霉素、氟喹诺酮类、头孢曲松、头孢他啶、头孢呋辛、异烟肼及利福平等。此外,肝胆道感染可选用在肝胆道浓度高的药物如头孢哌酮、头孢曲松、氟喹诺酮类、利福平、大环内酯类、克林霉素、林可霉素等。泌尿道感染可选用主要以原形从肾脏排泄的泌尿道浓度高的药物,如SMZ-TMP、头孢菌素类、青霉素类、氨基糖苷类、氟喹诺酮类等。

## 三、根据患者的生理、病理、免疫等状态合理用药

新生儿血浆蛋白结合药物的能力弱,因此其血中游离抗菌药浓度比年长儿与成人高。新生儿应用磺胺类药物,可与胆红素竞争性与血浆蛋白相结合,使游离型胆红素增多。后者进入脑组织而引起核黄疸。故新生儿禁用磺胺类。新生儿红细胞缺乏葡萄糖-6-磷酸脱氢酶。因此如用呋喃类或磺胺类药物可引起溶血,应予禁用。新生儿肝功能发育未完全,肝药酶功能不足,加上其肾小球滤过与肾小管分泌功能也未发育完善,可使所用的氯霉素消除减慢而在血中达到高浓度,导致急性呼吸循环衰竭(灰婴综合征)的产生。故早产儿与新生儿禁用氯霉素。主要通过肾脏排泄消除的抗菌药在新生儿消除较慢,氨基糖苷类、万古霉素、多粘菌素、四环素等药物 $t_{1/2}$ 延长,应尽量避免使用。氟喹诺酮类药物可能影响新生儿及幼儿关节软骨发育或损害关节软骨,应避免使用。给新生儿肌内注射抗菌药易引起局部硬结而影响药物的吸收。因此新生儿不宜肌内注射给药。新生儿抗菌药

的剂量应按日令计算,给药间隔时间应较年长儿或成人长。

老年人血浆蛋白较年轻人低,血中抗菌药物游离型增多。老年人肾功能逐渐减退,主要经肾排泄的药物消除减慢。氨基糖苷类药物易引起毒性反应(如第八对脑神经损害),应根据肾功能情况调整用药剂量及给药间隔时间,老年人感染最好用杀菌药。

妊娠妇女静脉滴注四环素 2g,可致肝脂肪变性与肝细胞坏死,有致死报告,应予禁用。孕妇口服无味红霉素(红霉素月桂酸酯)可致胆汁郁积性黄疸,血清转氨酶升高,也应禁用。有些药物可经胎盘到达胎儿,孕妇应用这些药物可引起胎儿受损,例如:孕妇应用四环素类药物,可影响胎儿骨骼与牙齿的发育,导致肢体畸形、肝或肾损害、颅内压升高,应予禁用;孕妇应用磺胺、甲氧苄胺嘧啶、利福平、甲硝唑等药物可能引起畸胎,应尽量避免使用;孕妇应用氨基糖苷类或万古霉素可能引起胎儿发生先天性耳聋与肾脏损害,应予禁用;孕妇应用氟喹诺酮类可能引起胎儿关节损害,甚至畸胎,应尽量避免使用;孕妇应用氯霉素,可抑制胎儿造血系统的功能,还可引起早产儿及新生儿发生灰婴综合征,应予禁用。

哺乳妇女应用某些药物可通过乳汁到达乳儿,从而给乳儿带来不良影响。例如哺乳妇女应用磺胺类药物可诱发新生儿发生核黄疸,对先天性葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏者可引起婴儿发生溶血性贫血,哺乳妇女用四环素类药物,可能引起乳儿牙齿损害。因此,哺乳妇女如要应用上述药物,可暂停哺乳,以免给乳儿带来不良影响。

机体免疫功能对抗菌药疗效有重要影响。临床上用抗菌药治疗感染性疾病通常是抑制细菌的生长繁殖,最后还要通过机体的防御机制杀灭细菌。因此对免疫功能低下的感染患者,例如粒细胞缺乏症伴发感染的患者,抗菌药疗效较差。罹患获得性免疫缺陷综合征(AIDS)病人,各种条件致病菌引起的感染常常只能被抑制而无法治愈。曾报道这些病人伴发沙门氏菌血症,虽经长期治疗亦属无效。因此对于免疫功能降低的患者发生的细菌感染,应选用速效的杀菌药治疗。

药物在体内主要通过肝脏的生物转化或肾脏的排泄而消除。肝或肾功能不良必将影响药物的消除速度,导致血药浓度的升高,甚至引起毒性。因此应根据肝肾功能情况合理用药。

青霉素类与头孢菌素类较易引起过敏反应,对这些药物过敏的病人应禁用,过敏体质的病人亦应慎用。

#### 四、需严加控制抗菌药应用的情况

1. 病毒感染 上呼吸道炎症有 90% 以上为病毒所引起,常见的如感冒、流感等疾患,应用抗菌药治疗无效。但临床上在病人出现发热、咳嗽等感冒症状时,则常给予抗菌药治疗,这不会给治疗带来任何益处,反而浪费药物、加重病人经济负担,甚至引起不良反应与细菌的耐药性。因此病毒感染并无抗菌药用药指征。仅在患者合并细菌感染时才用抗菌药治疗。

2. 发热原因未明者 热型是诊断疾病的根据之一,对发热原因不明者随意应用抗菌药,可能会使患者临床症状不典型而掩盖病情,导致诊断的延误而给治疗带来困难。因此,除患者病情严重外,一般发热原因未明者勿随意应用抗菌药。

3. 皮肤粘膜局部应用 皮肤粘膜局部应用抗菌药易致细菌产生耐药性或病人发生变态反应,应尽量避免局部用药。如确实需局部用药者,可选用专供皮肤粘膜局部应用的抗菌药。如新霉素、杆菌肽、莫匹罗星、磺胺醋酰钠等。易引起过敏反应的青霉素类应禁用,头孢菌素类也应尽量避免应用。

4. 抗菌药的预防应用及联合应用 抗菌药不适当的预防应用或联合应用不仅无益,反而促使耐药菌的产生及病人不良反应的出现。

## 第二节 抗菌药的预防性应用

应用某种抗菌药预防对其敏感的特定的一、二种致病菌引起的感染或初始感染时,应用强有力抗菌药杀灭致病菌通常有效。如用于预防多种细菌入侵而引起的感染则难以奏效,甚至诱使耐药菌的产生与蔓延。一旦患者发生耐药菌感染则难以用药物控制。

目前,临床上预防性应用抗菌药相当普遍。据报道,美国出于预防感染目的而应用抗菌药占 30%~40%。在我国抗菌药预防性应用也很普遍,其中有相当一部分属无原则地滥用。例如临床上对昏迷、休克、心衰、无菌的外科术后患者常应用抗菌药预防感染,实际上患者继发感染并未减少,甚至反有增加。因此预防性应用抗菌药应有一定指征,要合理用药,才能收到预防的效果。如果无原则地滥用,不仅无效,反而导致耐药菌感染的发生。

### 一、抗菌药在内科领域中的预防性应用

1. 风湿热复发的预防 预防性地给予罹患风湿热、风湿性心脏病或咽峡炎反复发作的儿童苄星青霉素或青霉素 G,以杀灭咽部的溶血链球菌,可预防风湿热的复发。对青霉素过敏者则改用红霉素亦有效。

2. 流行性脑脊髓膜炎的预防 在该病流行期间,给予流脑病人密切接触者(尤其是儿童)以磺胺嘧啶(SD)或利福平(耐 SD 菌株)预防有效。

3. 结核病的预防 与新发现的排菌的肺结核患者接触密切的儿童及结核菌素新近转阳性者,应预防性给予异烟肼 6~12 个月。

4. 新生儿眼炎 常规用 1% 硝酸银或红霉素给刚出生的新生儿滴眼,可预防淋球菌或沙眼衣原体引起的眼炎。

5. 泌尿道感染的预防 间歇性应用 SMZ-TMP 可预防复发性尿路感染。孕妇、老人、婴幼儿发生无症状菌尿,通常为大肠杆菌、变形杆菌及肠球菌属等,可用 SMZ-TMP、氟喹诺酮类、阿莫西林、多西环素清除细菌,以防止泌尿道感染发作。

6. 疟疾的预防 为了防止进入疟区的人感染疟疾,可于进入疫区前二周开始服用乙胺嘧啶/磺胺多辛,每 2 周一次,直至离开疫区后再继续服药 6 周。

### 二、抗菌药在外科领域中的预防性应用

清洁的外科手术约占全部外科手术的绝大部分(75%),但其伤口发生感染的几率仅在 5% 以下,因此,术后不必常规应用抗菌药。然而在手术植入人造器官时,一旦发生感染,病情会非常复杂而严重,应使用抗菌药预防感染,以策安全。不清洁的外科手术(如肠

切除等)约占 10%,较易发生伤口污染,可能引起伤口感染,必须应用抗菌药预防感染。应用抗菌药预防伤口感染应有针对性地选用对可能致病菌有效的抗菌药。不同手术应选择不同药物,其中以头孢菌素应用较多。此外,应使抗菌药在手术缝合时能在伤口组织达到有效的抗菌浓度。一般主张在开始麻醉时或作切口前半小时静脉给药,如手术时间长(超过 6 小时),所用的药物血浆  $t_{1/2}$  短,可再给药一次。如果术后用抗菌药长达 24~72 小时,可使耐药菌产生增加,甚至并发耐药菌引起的细菌感染。然而,如手术部位原有感染或手术区域细菌多,应在术后再用药数天。

1. 感染性心内膜炎的预防 风湿性心脏病、先天性心脏病和人工心脏瓣膜等患者进行手术时应该用抗菌药预防细菌性心内膜炎的发生,其中口腔、呼吸道手术用青霉素/庆大霉素,尿路手术或操作用氨苄西林/庆大霉素。

2. 口咽、颌面、胸部手术 可用头孢唑啉或克林霉素/庆大霉素。

3. 心血管手术 可用头孢唑啉或头孢呋辛,对头孢菌素过敏者则改用万古霉素。

4. 全关节置换术、开放性骨折清创术 可用头孢唑啉或头孢呋辛。

5. 胃、十二指肠、胆道手术 胃、十二指肠溃疡或肿瘤合并出血或梗阻引起胃排空延缓或胃酸缺乏、急性胆囊炎、胆管梗阻等用头孢唑啉。

6. 结肠或直肠手术 手术前一日口服新霉素(或庆大霉素)/甲硝唑,手术开始后给予头孢唑啉/甲硝唑静滴,持续 24 小时。

7. 腹部穿刺伤、子宫切除术或剖腹产术 用哌拉西林/甲硝唑或克林霉素/庆大霉素,于手术前用药,直至手术后 24 小时。

8. 战伤、复杂外伤 用青霉素预防气性坏疽。

9. 严重烧伤 扩创术前用哌拉西林/头孢唑啉,一直用到术后 3~5 日。局部用磺胺嘧啶银盐,甲磺灭脓等。

### 第三节 抗菌药物的治疗性应用

应用抗菌药治疗感染性疾病首先要有明确的诊断,然后推测最可能的病原菌,根据该菌对抗菌药敏感情况及耐药性的变迁选择适当药物进行经验性治疗(参见表 13-1),其后再根据病原学检验结果及临床治疗情况调整用药。用药时应根据病人病情的轻重缓急及病人的基础情况确定其给药剂量、给药方法与疗程。

确定药物的合适剂量十分重要,剂量过小治疗无效,反而引起细菌耐药性的产生;剂量过大未必能增加疗效,反而可能引起毒副作用,给病人带来损害。如氨基糖苷类用量过大可引起第八对脑神经和肾脏的损害。一般抗菌药物剂量可按公斤体重或体表面积计算,并根据细菌对药物敏感程度、病情轻重、感染部位和药物毒性大小加以调整。治疗严重感染、免疫缺陷者感染、某些特殊部位(脑膜炎、心内膜炎)感染及儿童感染宜用较大剂量,治疗尿路感染或早产儿、新生儿及老年人的感染宜用较小剂量。必须注意根据病人肝、肾功能情况调整用药剂量。

应用抗菌药治疗细菌感染应选用恰当的给药方法。一般轻度感染可口服给药,中度感染可肌肉注射给药。严重感染应静脉注射给药,经治疗病情缓解后可改为口服给药。

表 13-1 抗菌药物的适应证

病原微生物	首选药物	次选药物
金葡菌、表皮葡萄菌		
1. 不产酶株	青霉素	林可霉素、红霉素
2. 产青霉素酶株	苯唑西林、氯唑西林、氟氯西林	头孢唑啉、头孢噻吩、万古霉素、头孢呋辛、亚胺培南
3. 甲氧西林耐药株	万古霉素、去甲万古霉素	氧氟沙星、磷霉素、阿米卡星、利福平(合用)
溶血性链球菌(A、B组)及肺炎球菌	青霉素、阿莫西林	头孢唑啉、氨苄西林、大环内酯类、林可霉素、克林霉素、利福平
草绿色链球菌	青霉素/链霉素(或庆大霉素)	万古霉素、头孢菌素
肠球菌属	氨苄西林/舒巴坦	氨苄西林、万古霉素、亚胺培南
淋球菌	青霉素	氧氟沙星、头孢曲松
1. 不产酶株		头孢克肟、头孢噻肟
2. 产酶株	氧氟沙星(依诺沙星)	头孢曲松、大观霉素
脑膜炎球菌	SD、青霉素	氯霉素、头孢曲松、头孢噻肟
流感杆菌	阿莫西林、头孢曲松	头孢呋辛、头孢他啶、氯霉素
嗜肺军团菌	红霉素	阿奇霉素、利福平(与红霉素合用)、氟喹诺酮类
百日咳杆菌	红霉素	氨苄西林、氯霉素、SMZ-TMP
大肠杆菌	哌拉西林、庆大霉素 氟喹诺酮类、SMZ-TMP(泌尿道感染)	二、三代头孢菌素、亚胺培南
肺炎杆菌	头孢呋辛、三代头孢菌素	哌拉西林、氨基糖苷类 氟喹诺酮类
肠杆菌属(产气、阴沟杆菌)	氨基糖苷类	三代头孢菌素、氟喹诺酮类
粘质沙雷菌	哌拉西林、庆大霉素	三代头孢菌素、氟喹诺酮类
变形杆菌属	哌拉西林、氨基糖甙类	三代头孢菌素、氟喹诺酮类
普鲁非登菌属	哌拉西林	三代头孢菌素、氟喹诺酮类
摩根菌属	氨基糖苷类	哌拉西林、氟喹诺酮类 头孢呋辛、头孢噻肟
枸橼酸杆菌属	哌拉西林	庆大霉素、阿米卡星 头孢呋辛、头孢噻肟
伤寒杆菌	氯霉素、氨苄西林、SMZ-TMP	氟喹诺酮类、阿莫西林、头孢曲松
痢疾杆菌	诺氟沙星	黄连素、呋喃唑酮 SMZ-TMP、氧氟沙星
绿脓杆菌及其他假单胞菌属	妥布霉素、头孢他啶	氧氟沙星、环丙沙星、哌拉西林、头孢哌酮、 氨曲南、亚胺培南、阿米卡星、西索米星
不动杆菌属	氨基糖苷类	哌拉西林、头孢他啶 氟喹诺酮类、亚胺培南
鼠疫杆菌	庆大霉素、链霉素	氯霉素、其他氨基糖苷类
幽门螺杆菌	阿莫西林	氟喹诺酮类、氨基糖苷类 呋喃唑酮、甲硝唑
弯曲菌	红霉素	氟喹诺酮类、克林霉素 庆大霉素
布鲁菌属	四环素/链霉素(庆大霉素)	SMZ-TMP

病原微生物	首选药物	次选药物
霍乱弧菌	多西环素	吡哌酸、SMZ-TMP 庆大霉素
卡他摩拉菌	红霉素	克拉霉素、阿奇霉素 SMZ-TMP、阿莫西林/克拉维酸、环丙沙星
白喉、破伤风、炭疽 产气荚膜杆菌	青霉素 青霉素	大环内酯类 红霉素、哌拉西林 氯霉素、甲硝唑
难辨梭菌 结核杆菌	万古霉素(口服) 异烟肼	甲硝唑 利福平、乙胺丁醇 链霉素、吡嗪酰胺
李斯德菌属 脆弱类杆菌 产黑色素类杆菌 其他厌氧球菌 梅毒螺旋体 钩端螺旋体 立克次体属	氨苄西林、阿莫西林 甲硝唑 青霉素 青霉素 青霉素 青霉素 多西环素	SMZ-TMP、氯霉素、红霉素 氯霉素、克林霉素、哌拉西林 甲硝唑、克林霉素、大环内酯类 克林霉素、甲硝唑、氯霉素 红霉素、四环素、氯霉素 四环素、氯霉素 氯霉素、阿奇霉素 克拉霉素
衣原体属 支原体属	多西环素 红霉素	红霉素、氧氟沙星、环丙沙星 阿奇霉素、克拉霉素 四环素、环丙沙星
放线菌属	氨苄西林	青霉素、红霉素 四环素、克林霉素
奴卡菌属 念珠菌属 新形隐球菌	SMZ-TMP 两性霉素 B/氟胞嘧啶	米诺环素、阿米卡星 酮康唑、氟康唑

在给药时还应注意给药浓度,有人每日用氯唑西林 6g 加于 1000ml 输液中静脉滴注治疗金葡菌感染,结果无效。后改为每日三次间歇给药,每次 2g 溶于 100ml 输液中静脉滴注,却很快收到治疗效果。两种给药方法剂量相同,但后一种方法的药物浓度较前一种方法高 3.3 倍,并且每日有三次血药峰浓度,使该药的繁殖期杀菌特性得以充分发挥,从而取得良好疗效。少量多次给予  $\beta$  内酰胺类抗生素治疗脑膜炎的效果优于大剂量、长间隔给药。每日一次大剂量给予氨基糖苷类抗生素的效果与分次给药相似,但其引起的毒性却明显降低。在治疗急性感染过程中应密切注意治疗效果。如果用药 48~72 小时病情仍未见改善,应考虑调整用药方案。

用抗菌药治疗细菌感染疗程要适当,过早停药易引起感染的复发。疗程的长短视感染的种类、严重的程度及病人的体质而定。对于一般的急性感染,在病人经治疗后体温恢复正常、症状消失 3~4 日即可停药。然而治疗严重感染(如败血症)应在体温正常 7~10 天才能停药。治疗急性或亚急性细菌性心内膜炎、急性骨髓炎的疗程为 4~8 周。治疗浸润型肺结核病(初治病例)的疗程则长达 9 个月。

治疗细菌感染性疾患除了应用抗菌药外,还应进行综合疗法。例如纠正病人水、电解

质、酸碱平衡的紊乱。对于危重的感染病人更应加强对病人的支持疗法。及时处理好可能影响抗菌药疗效的一些因素。例如泌尿道感染合并输尿管结石,一定要通过外科排石,否则泌尿道感染难以治愈。分泌物或脓液要引流通畅,如是脓肿更应及时切开排脓、引流,才能取得良好疗效。

## 第四节 抗菌药物的联合治疗

通常治疗细菌感染应用一种抗菌药即可,但有时必须用两种或多种抗菌药联合治疗。抗菌药联合应用可能发生互相作用而影响药物的疗效。在体外或动物实验中可以证明联合用药可产生“协同”、“累加”、“无关”、“拮抗”四种结果。两种抗菌药使用的效果较两药相加时更强,称为协同;为两药效果之和称累加;不超过其中较强者称无关;较其中较强者单独应用的效果还差称拮抗。两药联合应用的疗效如何与所用药物的作用特性有关。抗菌药按其对细菌的作用可分四大类:第一类为繁殖期杀菌剂,如青霉素类与头孢菌素类;第二类为静止期杀菌剂,如氨基糖苷类、多粘菌素类、喹诺酮类;第三类为速效抑菌剂,如大环内酯类、四环素类、氯霉素类;第四类为慢效抑菌剂,如磺胺类。各类抗菌药合用的可能效果为:①+②——协同;①+③——拮抗;①+④——无关或累加;③+④——累加。在体外试验中以累加及无关较多见。临床上联合应用抗菌药出现拮抗的情况是少见的,但也不应对此掉以轻心。临床上用一种药就能控制感染者居多数,仅少数需联合治疗。即使联合治疗通常二联即可。三联、四联既无必要,反而增加毒副作用。联合用药中至少应有一种对病原菌具有良好的抗菌活性,另一种也不是细菌对之高度耐药者。作用机制相同的抗菌药不宜合用(如合用两种氨基糖苷类药物),因此种联合用药的疗效不一定比单用的好,反而增加药物的毒性反应,甚至因共同竞争作用靶位而出现拮抗现象(如红霉素与林可霉素或氯霉素合用)。

### 一、联合治疗的协同机制

1. 作用于相同机制的不同环节 磺胺类药物抑制二氢叶酸合成酶,甲氧苄胺嘧啶抑制二氢叶酸还原酶,两药合用则对四氢叶酸的生成过程产生双重阻断,从而使其抗菌作用增强,抗菌谱加宽。美西林作用于青霉素结合蛋白2,如与作用于青霉素结合蛋白3的其他 $\beta$ 内酰胺类合用疗效加强。

2. 改变细菌细胞壁或细胞膜的通透性 青霉素抑制细菌细胞壁的粘肽合成,导致细胞壁缺损,使联合应用的链霉素(或庆大霉素)易于进入菌体而起作用。同样,头孢菌素与氨基糖苷类合用于革兰阴性细菌感染有协同作用。两性霉素B能损伤真菌的细胞膜,可使联合应用的氟胞嘧啶易进入菌内起作用。两药疗效协同,两性霉素B的用量可减少,其不良反应亦可降低。

3. 抑制抗菌药的灭活酶  $\beta$ 内酰胺酶是细菌灭活 $\beta$ 内酰胺类的酶。如用克拉维酸、舒巴坦、三唑巴坦等抑制该酶,可使联合应用的 $\beta$ 内酰胺类不受破坏,而恢复曾对其耐药细菌的抗菌作用。亚胺培南单独应用易被人体肾脏脱氢肽酶所破坏,疗效很差。如与该酶抑制剂——西司他丁合用,亚胺培南因免遭该酶破坏而发挥强大的抗菌作用。临床上



通常应用此两药的复方制剂——泰能。

4. 抑制不同的耐药菌群 几种抗结核药合用,由于各药分别抑制或杀灭不同的结核菌群,从而减少或延缓细菌对抗结核药耐药性的产生。

## 二、联合疗法的适应证

1. 病因未明的严重感染 病因未明的严重感染,如化脓性脑膜炎、粒细胞缺乏症或免疫缺陷患者合并的严重感染(如败血症),在收集有关样品进行细菌培养加药敏后,应立即根据临床诊断推测最可能的致病菌,使用强效的广谱的杀菌药进行经验性联合疗法。其后根据细菌学诊断结果结合临床疗效调整用药。

2. 单一抗菌药不能有效控制的混合感染 胃肠穿孔引起的腹膜炎、胸腹严重创伤后并发的感染常为混合感染,既有需氧菌,又有厌氧菌,绝不是单用一种抗菌药所能控制的。应联合应用对常见的需氧菌和厌氧菌有效的药物进行治疗。

3. 单一抗菌药不能有效控制的严重细菌感染 利用两种抗菌药物联合应用所产生的协同作用。治疗单一抗菌药不能有效控制的严重细菌感染,可增强疗效,减少药物的用量,药物的不良反应亦随之降低。例如用青霉素加链霉素(庆大霉素)治疗肠球菌或草绿色链球菌引起的亚急性细菌性心内膜炎,治愈率比单用青霉素更高、复发率更低、疗程更短。抗菌药联合疗法对金葡菌、绿脓杆菌引起的严重感染、粒细胞缺乏症并发的严重感染都能提高治愈率,缩短疗程。磺胺类药物已应用数十年,很多细菌已对它产生耐药性,但如与其增效剂(甲氧苄胺嘧啶)联合应用,其抗菌作用明显加强,抗菌谱加宽,细菌对其耐药性减少。临床上用 SMZ-TMP 能有效地治疗复发性尿路感染、间质性浆细胞肺炎、伤寒、志贺氏痢疾等细菌感染。青霉素类药物与  $\beta$  内酰胺酶抑制剂联合应用使前者免受该酶破坏而恢复其强大的抗菌作用。两性霉素 B 与 5-氟胞嘧啶联合应用治疗隐球菌脑膜炎,治愈率升高、疗程缩短、肾脏毒性也有所降低。

4. 较长期用药易产生耐药性者 单独用任何一种抗结核药,结核杆菌都易对它产生抗药性。单用异烟肼或链霉素,结核菌由于基因突变产生耐药性的机会分别为  $10^{-5} \sim 10^{-7}$  及  $10^{-6} \sim 10^{-8}$ ,而两药合用,产生耐药机会降至  $10^{-11} \sim 10^{-15}$ ,如三药合用,则几乎完全不产生耐药性。因此临床上治疗结核病常常联合应用三种、甚至四种抗结核药,以减少并延缓耐药菌的产生,从而确保疗效。

## 三、可能有效的抗菌药联合应用

可能有效的抗菌药物联合应用见表 13-2。

表 13-2 可能有效的抗菌药联合应用

病原菌	联合用药
草绿色链球菌	青霉素/链霉素(或庆大霉素)
肠球菌属	氨苄西林/庆大霉素 万古霉素/庆大霉素
金葡菌	氯唑西林/万古霉素 哌拉西林/他唑巴坦

病原菌	联合用药
绿脓杆菌	头孢他啶/阿米卡星 阿米卡星/哌拉西林
其他革兰阴性杆菌	头孢菌素类/氨基糖苷类 哌拉西林/氨基糖苷类 $\beta$ -内酰胺类/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂
结核杆菌	异烟肼/利福平/乙胺丁醇(或吡嗪酰胺)
深部真菌	两性霉素 B/氟胞嘧啶

## 第五节 抗菌药在肝、肾功能减退患者中的应用

### 一、抗菌药在肝功能减退患者中的应用

很多抗菌药经过肝脏的生物转化、解毒和清除。肝功能不全患者,其肝脏代谢与清除药物的能力降低。严重肝硬化病人从胃肠吸收的部分药物经过侧支循环进入血流,可减少肝脏对药物的代谢与解毒。肝功能不全导致白蛋白合成减少,血中游离的抗菌药增加。然而肝硬化出现大量腹水时,可使药物分布容积增大,患者一旦出现门脉高压,可引起胃肠道粘膜充血水肿,从而影响口服药物的吸收,加上肝脏代偿能力很强,因此肝硬化患者血中抗菌药物的浓度通常不比正常人高。然而肝功能严重不良者,其肝脏对药物解毒明显减慢、血药浓度随之升高。如果所用的药物(例如利福平、异烟肼等)对肝脏有毒性,则血药浓度的升高会加重肝脏损害。利福平还可与胆红素竞争与酶的结合而引起高胆红素血症。有些药物可能引起肝脏过敏反应,从而导致肝脏损害并伴有嗜酸球浸润。因此肝功能减退患者应用抗菌药应谨慎,在肝内代谢、经肝胆系统排泄或对肝脏有毒性的药物要慎用或尽量避免使用。

目前,常用的肝功能试验未能准确反映肝脏对抗菌药的解毒与排泄能力,因此难以根据肝病严重程度制定抗菌药的合适用量。对于肝功能不良病人,可按照抗菌药的消除途径及该药对肝脏是否有毒性来考虑药物的选用:

1. 按正常剂量应用 主要以原形从肾脏排泄而消除的药物,如青霉素、头孢唑啉、头孢他定、万古霉素、氨基糖苷类、多粘菌素、乙胺丁醇等,可按正常剂量使用。

2. 必要时减量应用 红霉素(其酯化物除外)与氟胞嘧啶等在肝功能不全时消除减慢,但未引起明显毒性,可以应用,必要时剂量的酌减。

3. 减量慎用 通过在肝脏代谢与肾脏排泄而消除的药物,如哌拉西林、美洛西林、阿洛西林、头孢噻吩、头孢噻肟、头孢哌酮、头孢曲松、克林霉素、林可霉素、培氟沙星、氟罗沙星等,在肝功能不全患者应减量或慎用。

4. 应尽量避免应用 主要或有相当量药物经肝脏解毒消除的药物,如磺胺类、四环素类、氯霉素、红霉素酯化剂、利福平、异烟肼、两性霉素 B、酮康唑、咪康唑等,在肝功能不全患者应尽量避免使用。

## 二、抗菌药在肾功能减退患者中的应用

很多抗菌药物主要从肾排泄而消除,肾功能减退将导致这些药物及其代谢物排泄延缓,血浆半衰期延长,血药浓度升高,甚至引起毒性反应。部分药物有肾毒性,血药浓度升高将加重对肾的损害。因此,对肾功能不全患者应用抗菌药要十分谨慎。必须根据药物主要排泄途径、肾功能损害程度、药物对肾毒性的大小以及药物经血液透析或腹膜透析清除的程度来确定药物的应用剂量及给药间隔时间。有条件时应进行血药浓度监测,并根据监测结果制定个体化给药方案,以策安全。抗菌药在肾功能减退患者中的应用有如下几种情况:

1. 按正常剂量应用 主要从肝脏代谢或经肝胆系统排泄的药物在肾功能减退时仍可按正常剂量应用,例如红霉素及其他大环内酯类、氟霉素、利福霉素类、多西环素、异烟肼等。

2. 剂量要适当减少 主要经过肾脏排泄且毒性较低的药物在肾功能严重受损时用量要适当减少。包括青霉素类与大部分头孢菌素类,如青霉素、羧苄西林、头孢噻吩、头孢唑啉、头孢孟多、头孢呋辛、头孢他啶、头孢唑肟、氧氟沙星等。主要经肝、胆系统排泄的克林霉素与林可霉素也是如此。

3. 剂量需明显减少 主要经肾脏排泄、毒性较大的药物,例如氨基糖苷类、多粘菌素类、万古霉素、环丝氨酸、氟胞嘧啶等,在肾功能减退的病人应避免使用。如确因病情急需,也应按肾功能的情况调整其剂量。

4. 不宜应用 肾功能减退可引起药物或其代谢物的蓄积并引起较严重的毒性者,不宜应用,例如四环素类抗生素(多西环素除外)、呋喃妥因、萘啶酸等。

肾功能减退患者应用抗菌药可参照肾功能试验结果(见表 13-3)来确定给药剂量。在肾功能轻、中、重度损害时,患者每日用量分别减至正常用量的  $2/3 \sim 1/2$ 、 $1/2 \sim 1/5$  及  $1/5 \sim 1/10$ 。此外还可根据内生肌酐清除率调整氨基糖苷类抗菌药的剂量及给药间隔时间。有条件时最好监测病人血药浓度,据此制订个体化给药方案。这是氨基糖苷类、万古霉素类、氟霉素等毒性大的抗菌药给药方案的最佳调整方法。

表 13-3 肾功能减退程度的估计

肾功能试验	正常值	肾功能减退		
		轻度	中度	重度
内生肌酐清除率(ml/min)	90~120	40~80	10~40	<10
血肌酐(mg/dl)	1~1.5	1.5~2.0	2~5	>5
血尿素氮(mg/dl)	9~15	20~35	35~60	>60
血非蛋白氮(mg/dl)	20~35	40~60	60~100	>100

(陈克敏)

# 第十四章 抗寄生虫药

## 第一节 抗疟药

疟疾是由按蚊传播的疟原虫所引起的传染病。疟疾共有四种：间日疟、三日疟、恶性疟和卵形疟。在我国主要是间日疟和恶性疟，其他两种少见，近年偶见国外传入的一些病例。恶性疟病情较严重，甚至危及生命。

### 一、疟原虫的生活史

疟原虫的生活史可分为人体内的无性生殖阶段和雌性按蚊体内的有性生殖阶段（图14-1）。抗疟药（antimalarial drugs）可作用于疟原虫生活史不同环节，用以治疗或预防疟疾。

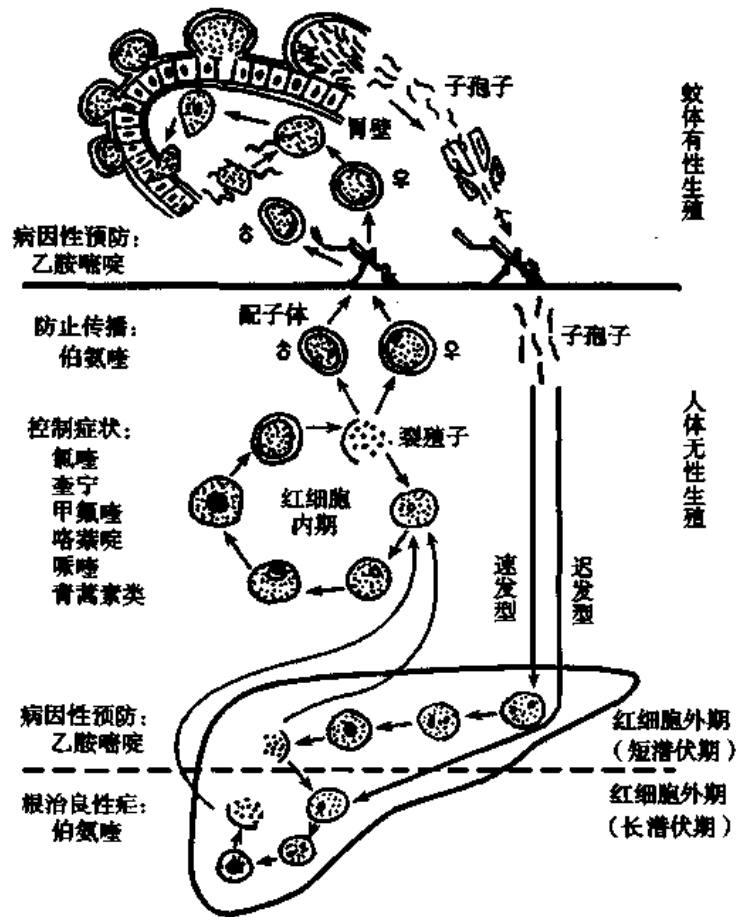


图 14-1 疟原虫生活史及抗疟药作用环节

人体内无性生殖阶段可分为:①红细胞外期:雌性按蚊叮咬人时,子孢子随蚊的唾液进入人体,随即侵入肝细胞发育、繁殖,形成大量裂殖体。间日疟原虫的子孢子在遗传学上有两个类型,即速发型子孢子和迟发型子孢子。两种类型的子孢子同时进入肝实质细胞后,速发型子孢子在较短时期内发育、繁殖成裂殖体。迟发型子孢子则经过一段时间的休眠期后才发育、繁殖成裂殖体。迟发型子孢子是疟疾复发的根源。恶性疟和三日疟不存在迟发型子孢子,故都不引起复发。乙胺嘧啶对红细胞外期速发型子孢子发育、繁殖而成的裂殖体有杀灭作用,用于病因性预防。伯氨喹对红细胞外期迟发型子孢子(休眠子)有杀灭作用,可阻止间日疟复发,也称根治药。②红细胞内期:红细胞外期形成的裂殖体破裂,释放大量裂殖子进入血液,侵入红细胞,经滋养体发育成裂殖体,并破坏红细胞,释放大量裂殖子及其代谢产物,以及红细胞破坏产生的大量变性蛋白,刺激机体,引起寒战、高热等症状,即疟疾发作。从红细胞所释放的裂殖子可再侵入其他红细胞,如此反复循环,引起临床症状反复发作。作用于此期的药物有氯喹、奎宁、青蒿素等,可控制症状和预防性抑制症状发作。

红细胞内疟原虫不断裂体增殖,经数个周期后,细胞内裂殖子部分发育成雌、雄配子体。按蚊在吸食病人血时,雌、雄配子体随血液进入蚊体,进行有性生殖过程,成为疟疾的传播根源。伯氨喹能杀灭配子体,乙胺嘧啶能抑制配子体在蚊体内发育,则有控制疟疾传播的作用。

## 二、主要用于控制症状的抗疟药

20世纪20年代奎宁是唯一的抗疟药。30年代应用米帕林(mepacrine,阿的平)治疗疟疾,但不良反应较多,且随后的研究证明该药对耐氯喹的恶性疟原虫无效,与伯氨喹存在相互作用。氯喹是40年代合成的重要抗疟药,能迅速控制症状。此后,因为这些药物问世后不久出现耐药性,尤其是60年代恶性疟原虫对氯喹产生耐药性并迅速蔓延,且由单一向对多种药物耐药发展,人们一直在努力寻找治疗耐药虫株的抗疟药,并研制出甲氟喹等。我国科学工作者在抗疟研究中作出重大贡献,70年代合成咯萘啶以及从黄花蒿中提取青蒿素,均对耐氯喹株有效。青蒿素及其衍生物具有速效、低毒、无交叉抗药性,对青蒿素进行化学结构修饰将是寻找抗疟药的重要途径;某些蛋白酶(如天冬氨酸蛋白酶、半胱氨酸蛋白酶)在维持细胞的基本功能和发病机制方面起重要作用,这些蛋白酶抑制剂可能成为化疗的新靶点;以及研制疟疾疫苗也可能成为防治疟疾的主要措施。

### 氯 喹

#### 【药理作用和临床应用】

1. 抗疟作用 氯喹(chloroquine)是人工合成的4-氨基喹啉衍生物,对间日疟原虫和三日疟原虫以及敏感的恶性疟原虫的红细胞内期裂殖体有杀灭作用,能迅速有效地控制疟疾的临床发作。其特点是起效快、疗效高、作用持久。通常用药后24~48小时内临床症状消退,48~72小时血中疟原虫消失。氯喹具有在红细胞内尤其是被疟原虫入侵的红细胞内的浓集特点,有利于杀灭疟原虫。药物大量分布于内脏组织,停药后缓慢释放入血,加之在体内代谢与排泄缓慢,因而作用持久。氯喹也能预防性抑制疟疾症状发作,在

进入疫区前1周和离开疫区后4周期间,每周服药一次即可。对间日疟和三日疟的配子体也有效,有助于防止疟疾传播,但对恶性疟的配子体无效。氯喹对红细胞外期疟原虫无效,不能用于病因性预防,也不能根治间日疟。

氯喹的抗疟机制可能如下:①疟原虫生长发育所需的氨基酸主要来自宿主红细胞的血红蛋白。疟原虫摄取血红蛋白,在酸性食物泡内被蛋白酶分解,释放出氨基酸供虫体利用。氯喹为弱碱性药物,升高食物泡内pH值,影响蛋白酶的活性,从而降低疟原虫利用血红蛋白的能力。②疟原虫在消化血红蛋白时释放血红素(高铁原卟啉IX),后者是一种毒性化合物,具有膜溶解作用。正常时,疟原虫血红素聚合酶催化血红素转变为无害的疟色素。氯喹能抑制该酶活性,可致血红素堆积,从而使疟原虫细胞膜溶解破裂而死亡。③氯喹可插入疟原虫DNA双螺旋结构中,形成稳固的DNA-氯喹复合物,影响DNA复制和RNA转录,从而抑制疟原虫的分裂繁殖。

氯喹耐药性与恶性疟原虫多种药物耐药基因的扩增或点突变密切相关,引起该基因的编码产物(一种转运ATP酶)生成或功能增强,促进药物从虫体排出,减少作用靶位的药物浓度,从而产生耐药性。研究证明,氯喹敏感株与耐药株疟原虫体内药物的积累速度相同,但耐药株药物排泄速度是敏感株的40~50倍。

2. 抗肠道外阿米巴病作用 能杀灭阿米巴滋养体。由于它在肝脏中的浓度高,可用于治疗阿米巴肝脓肿,详见本章第二节。

3. 免疫抑制作用 大剂量氯喹能抑制免疫反应,偶尔用于类风湿性关节炎、红斑狼疮等。

【体内过程】口服吸收快而完全,抗酸药可干扰其吸收。血药浓度达峰时间为3~5小时, $t_{1/2}$ 数天至数周,并随用药剂量增大而延长。氯喹与血浆蛋白结合率为55%。广泛分布于全身组织,在肝、脾、肾、肺组织中的浓度常达血浆浓度的200~700倍,红细胞内的浓度比血浆浓度高约10~20倍,而被疟原虫入侵的红细胞又比正常红细胞高出25倍。因分布容积非常大,在治疗急性发作时必须给予负荷量才能达到有效杀裂殖体血浓度。50%的药物在肝脏代谢,原形药及其代谢产物主要从尿中排出,酸化尿液可促进其排泄。

【不良反应与注意事项】氯喹用于治疗疟疾时,不良反应较少,常见的不良反应有头痛、头晕、胃肠道反应、耳鸣、烦躁、皮肤瘙痒等,停药后可消失。长期大剂量应用可见角膜浸润,表现为视力模糊,少数影响视网膜,可引起视力障碍,应定期进行眼科检查。少见不良反应包括6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏病人产生溶血,精神症状等。大剂量或快速静脉给药时,可致低血压、心功能受抑、心电图异常、心脏骤停等,给药剂量大于5g可致死。有致畸作用,孕妇禁用。

## 奎 宁

奎宁(quinine)是从金鸡纳树皮中提取的一种生物碱,为奎尼丁的左旋体。

【药理作用和临床应用】本药对各种疟原虫的红细胞内期裂殖体有杀灭作用,能控制临床症状,但疗效不及氯喹。对间日疟和三日疟的配子体也有效,但对恶性疟的配子体无效。对红细胞外期疟原虫无明显作用。奎宁抗疟机制与氯喹相似,可能与抑制血红素

聚合酶活性而致血红蛋白堆积有关。此外,奎宁以氢键同 DNA 双螺旋形成复合物,抑制转录与蛋白合成。由于奎宁控制临床症状较氯喹作用弱,且毒性较大,故一般疟疾症状控制不作首选,主要用于耐氯喹或对多种药物耐药的恶性疟,尤其是脑型疟,危急病例静脉滴注给予负荷量,之后口服维持血药浓度。

奎宁有减弱心肌收缩力,减慢传导,延长不应期,兴奋子宫平滑肌,抑制中枢神经系统和微弱的解热镇痛作用。

#### 【不良反应与注意事项】

1. 金鸡纳反应 奎宁以及从金鸡纳树皮中提取的其他生物碱,治疗剂量时可引起一系列不良反应,称为金鸡纳反应(cinchonism),表现为耳鸣、头痛、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、视力和听力减退等,多见于重复给药时,停药可恢复,个别病人对奎宁具有高敏性,小剂量单用即可出现上述反应。

2. 心血管反应 用药过量或静脉滴注速度过快时可致严重低血压和致死性心律失常。奎宁静脉滴注应慢速,并密切观察病人心脏和血压变化。

3. 特异质反应 少数恶性疟患者尤其是缺乏葡萄糖-6-磷酸脱氢酶者,应用很小剂量也能引起急性溶血,发生寒战、高热、血红蛋白尿(黑尿)和急性肾功能衰竭,甚至死亡。某些过敏患者可出现皮疹、瘙痒、哮喘等。

4. 其他 奎宁能刺激胰岛 $\beta$ 细胞,可引起高胰岛素血症和低血糖。对妊娠子宫有兴奋作用,故孕妇忌用。

## 甲 氟 喹

甲氟喹(mefloquine)是人工合成的 4-喹啉-甲醇衍生物。

【药理作用和临床应用】 本药能有效杀灭红细胞内期裂殖体,特别是对成熟滋养体和裂殖体有强效杀灭作用。对红细胞外期疟原虫和配子体无效。主要用于耐氯喹或对多种药物耐药的恶性疟,与长效磺胺和乙胺嘧啶合用可增强疗效、延缓耐药性的发生。用于症状抑制性预防,每 2 周用药一次。甲氟喹的抗疟机制未明,许多方面与氯喹相似,但不能嵌入 DNA 中。甲氟喹可升高疟原虫食泡 pH 值,能与游离血红蛋白形成有毒复合物,损伤膜的结构。

【不良反应与注意事项】 常见恶心、呕吐、腹痛、腹泻、焦虑、眩晕,呈剂量相关性。半数患者可出现神经精神系统不良反应,如眩晕、头痛、共济失调、视力或听力紊乱、忧虑、失眠、幻觉、偶见精神病等,通常较轻微,与血药浓度高低无关。有神经精神病史者禁用。动物可致畸、影响发育,孕妇、2 岁以下幼儿禁用。

## 咯 萘 啶

咯萘啶(malaridine)为我国研制的一种抗疟药。对红细胞内期疟原虫有杀灭作用,对耐氯喹的恶性疟也有效。可用于治疗各种类型的疟疾,包括脑型疟患者。作用机制与破坏疟原虫复合膜及食泡结构有关。治疗剂量时不良反应轻微而少见,表现为食欲减退、恶心、头痛头晕、皮疹和精神兴奋。一般病例可口服给药,脑型或危重病人采用缓慢静脉滴注。

## 哌 嗪

哌嗪(piperazine)的抗疟作用及作用机制与氯嗪相似,能杀灭各种疟原虫红细胞内期的裂殖体,作用缓慢而持久。哌嗪与氯嗪两药间无交叉耐药性,用于治疗耐氯嗪和对多种药物耐药的恶性疟。不良反应较少,偶见头痛、胃肠不适。严重肝、肾、心脏病者禁用。

## 青 蒿 素

青蒿素(artemisinin)能快速、有效杀灭各种红细胞内期疟原虫,48小时内疟原虫从血中消失。青蒿素较其他抗疟药起效快,可能是作用疟原虫红细胞裂殖体增殖中的环形体和早期滋养体,而其他大多数抗疟药作用于后期滋养体。对红细胞外期无效。青蒿素抗疟作用机制尚未完全阐明,可能是血红素或 $Fe^{2+}$ 催化青蒿素形成自由基破坏疟原虫表膜和线粒体结构,导致疟原虫死亡(van Agtmael MA et al, *Trend Pharmacol Sci* 1999; 20: 199-205)。主要用于耐氯嗪或对多种药物耐药的恶性疟,包括脑型疟的抢救。青蒿素与奎宁合用抗疟作用相加,与甲氟喹合用为协同作用,与氯嗪或乙胺嘧啶则表现为拮抗作用。因有效血药浓度维持时间短,杀灭疟原虫不彻底,复燃率高达30%,与伯氨喹合用,可使复燃率降至10%。

本药不良反应少见,少数患者出现轻度恶心、呕吐、腹泻等,偶有血清转氨酶轻度升高。动物试验发现有胚胎毒性,孕妇慎用。

## 蒿甲醚和青蒿琥酯

蒿甲醚(artemether)是青蒿素的脂溶性衍生物,而青蒿琥酯(artesunate)是青蒿素的水溶性衍生物,后者可经口、静脉、肌肉、直肠等多种途径给药。两药抗疟作用及作用机制同青蒿素,能杀灭红细胞内期的裂殖体。具有速效、高效、低毒等特点。可用于耐氯嗪恶性疟的治疗以及危重病例的抢救。

## 三、主要用于控制复发和传播的药物

20世纪40年代合成了一系列8-氨基喹啉类化合物,包括帕马嗪、丙戊嗪、普拉莫西及伯氨喹,前三种药物抗疟作用弱、毒性大,已被伯氨喹所取代。这类药物能杀灭红细胞外期迟发型子孢子与血中配子体,故能控制复发和防止传播。

## 伯 氨 喹

【药理作用和临床应用】 伯氨喹(primaquine)对间日疟红细胞外期迟发型子孢子(休眠子)有较强的杀灭作用,与血液裂殖体杀灭药(如氯嗪)合用,能根治良性疟,减少耐药性的产生。能杀灭各种疟原虫的配子体,阻止各型疟疾传播。对红细胞内期无效,不能控制疟疾临床症状的发作。伯氨喹抗疟原虫作用的机制可能是其损伤线粒体以及代谢产物6-羟衍生物促进氧自由基生成或阻碍疟原虫电子传递而发挥作用。

【不良反应与注意事项】 治疗量不良反应较少,可引起头晕、恶心、呕吐、腹痛等,停药后可恢复。偶见轻度贫血、紫绀、白细胞增多等。大剂量(60mg~240mg/天)时上述症



状加重,多数病人可致高铁血红蛋白血症。少数特异质者在小剂量时也可发生急性溶血性贫血和高铁血红蛋白血症,是因特异质者红细胞内缺乏葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)。G-6-PD通过辅酶Ⅱ(NADP)的递氢作用,使红细胞内氧化型谷胱甘肽(GSSG)还原为还原型谷胱甘肽(GSH),后者能保护红细胞膜、血红蛋白和红细胞内某些含巯基的酶,免受伯氨喹氧化代谢产物所致的损害。缺乏G-6-PD的病人,NADPH减少,影响红细胞内的GSSH转变为GSH,红细胞保护作用减弱,易受伯氨喹代谢产物氧化而发生溶血;另一方面,因NADPH减少,伯氨喹氧化代谢产生的高铁血红蛋白不能还原为血红蛋白,引起高铁血红蛋白血症。有粒细胞缺乏倾向的急性病人(如活动性风湿性关节炎)禁用本品,有蚕豆病史及家族史者也禁用。

#### 四、主要用于病因性预防的抗疟药

20世纪40年代出现的二胍类衍生物如氯胍(chloroguanide)及其活性代谢物环氯胍(cyclochloroguanide)能杀灭红细胞外期速发型子孢子,但作用效力较差。随后对这类药物抑制二氢叶酸还原酶作用机制的认识,促进了其他二氢叶酸还原酶抑制药乙胺嘧啶的发现。磺胺类能抑制二氢叶酸合成酶,与二氢叶酸还原酶抑制药合用,能双重阻断叶酸合成,增强抗疟原虫作用。

#### 乙胺嘧啶

【药理作用和临床应用】 乙胺嘧啶(pyrimethamine)能杀灭各种疟原虫红细胞外期速发型子孢子发育、繁殖而成的裂殖体,用于病因性预防。其作用持久,服药一次,可维持一周以上。对红细胞内期疟原虫仅能抑制未成熟的裂殖体,对已发育成熟的裂殖体则无效,常需在用药后第二个无性增殖期才能发挥作用,故控制临床症状起效缓慢。不能直接杀灭配子体,但含药血液随配子体被按蚊吸食后,能阻止疟原虫在蚊体内的发育,起阻断传播的作用。

乙胺嘧啶为二氢叶酸还原酶抑制药,阻止二氢叶酸转变为四氢叶酸,阻碍核酸的合成,从而抑制疟原虫的繁殖。磺胺类或磺类为二氢叶酸合成酶抑制药,乙胺嘧啶与这些药物合用,在叶酸代谢的两个环节上起双重抑制作用,可增强预防效果,且可延缓耐药性的发生。

【体内过程】 口服吸收慢而完全,4~6小时血药浓度达峰值,主要分布于肾、肺、肝、脾等。消除缓慢, $t_{1/2}$ 为80~95小时,服药一次有效血药浓度可维持约2周。代谢物从尿排泄,母药可经乳汁分泌。

【不良反应与注意事项】 治疗剂量毒性小,偶可致皮疹。长期大剂量服用可能干扰人体叶酸代谢,引起巨细胞性贫血、粒细胞减少,及时停药或用甲酰四氢叶酸治疗可恢复。乙胺嘧啶过量急性中毒,表现为恶心、呕吐、发热、紫绀、惊厥,甚至死亡。严重肝肾功能损伤病人应慎用。动物实验有致畸作用,孕妇禁用。

#### 五、抗疟药的合理应用

1. 抗疟药的选择 控制症状:对氯喹敏感疟原虫选用氯喹;脑型疟:用磷酸氯喹、二盐酸奎宁、青蒿素类注射给药以提高脑内药物浓度;耐氯喹的恶性疟:选用奎宁、甲氟喹、青

蒿素类;休止期:乙胺嘧啶和伯氨喹合用;预防用药:乙胺嘧啶预防发作和阻止传播,氯喹能预防性抑制症状发作。

2. 联合用药 现有抗疟药尚无一种对疟原虫生活史的各个环节都有杀灭作用,因此宜联合用药。氯喹与伯氨喹合用于发作期的治疗,既控制症状,又防止复发和传播。乙胺嘧啶与伯氨喹合用于休止期病人,可防止复发。不同作用机制的药物联合应用,可增强疗效,减少耐药性发生,如乙胺嘧啶与磺胺可协同阻止叶酸合成;对耐氯喹的恶性疟使用青蒿素与甲氟喹或咯萘啶联合治疗。

## 第二节 抗阿米巴病药及抗滴虫病药

### 一、抗阿米巴病药

阿米巴病是由溶组织内阿米巴原虫所引起。溶组织内阿米巴有两个发育时期:包囊和滋养体。滋养体为致病因子,侵入肠壁引起痢疾症状,也可随肠壁血液或淋巴迁移至肠外组织(肝、肺、脑等)引起肠外阿米巴病;包囊是其传播的根源,在宿主环境不适时,滋养体转变为包囊,随粪便排出体外。根据感染部位的不同分为肠内和肠外感染。肠内感染可表现为急、慢性阿米巴痢疾,肠外感染则以阿米巴肝脓肿常见。现有的抗阿米巴病药物主要作用于滋养体,而对包囊无直接作用。

#### 甲 硝 唑

甲硝唑(metronidazole,灭滴灵)为人工合成的5-硝基咪唑类化合物。同类药物还有替硝唑(tinidazole)、尼莫唑(nimorazole)和奥硝唑(ornidazole)等,药理作用与甲硝唑相似。

#### 【药理作用和临床应用】

1. 抗阿米巴作用 对肠内、肠外阿米巴滋养体有强大杀灭作用,治疗重症急性阿米巴痢疾与肠外阿米巴感染效果显著,对轻症阿米巴痢疾也有效。甲硝唑对无症状排包囊者疗效差,可能是肠道药物浓度较低之故。

2. 抗滴虫作用 为阴道毛滴虫感染治疗首选药,口服剂量即可杀死精液及尿液中阴道毛滴虫,但不影响阴道内正常菌群的生长,对感染阴道毛滴虫的男女患者均有较高的治愈率。

3. 抗厌氧菌作用 用于革兰阳性或革兰阴性厌氧球菌和杆菌引起的产后盆腔炎、败血症和骨髓炎等治疗,也可与抗菌药合用防止妇科手术、胃肠外科手术时厌氧菌感染。

4. 抗贾第鞭毛虫作用 治疗贾第鞭毛虫病,治愈率达90%。

甲硝唑的作用机制未明,可能是甲硝唑的甲基被还原后生成细胞毒性还原物,作用于细胞中大分子物质(DNA、蛋白质或膜结构),抑制DNA合成,促进DNA降解,从而干扰病原体的生长、繁殖,最终导致细胞死亡。

【体内过程】 口服吸收迅速,血药浓度达峰时间为1~3小时,生物利用度约95%以上,血浆蛋白结合率为20%。分布广,渗入全身组织和体液,可通过胎盘和血脑屏障,脑脊液中药物也可达有效浓度。有效血药浓度可维持12小时, $t_{1/2}$ 为8~10小时。主要在肝脏代谢,代谢物与原形药主要经肾脏排泄,亦可经乳汁排泄。

【不良反应与注意事项】 常见的不良反应有头痛、恶心、呕吐、口干、金属味感等。偶有腹痛、腹泻。少数患者出现荨麻疹、红斑、瘙痒、白细胞减少等。极少数患者出现头昏、眩晕、惊厥、共济失调和肢体感觉异常等神经系统症状，一旦出现，应立即停药。服药期间饮酒可出现恶心、呕吐、腹痛、腹泻甚至头痛，故用药期间禁酒。急性中枢神经系统疾病者禁用。肝、肾疾病者应酌情减量。动物实验证明，长期大剂量使用有致癌作用，对细菌有致突变作用，妊娠早期禁用。

### 依米丁和去氢依米丁

依米丁(emetine,吐根碱)为茜草科吐根属植物提取的异喹啉生物碱,去氢依米丁(dehydroemetine)为其衍生物,药理作用相似,毒性略低。

【药理作用和临床应用】 两种药物对溶组织内阿米巴滋养体有直接杀灭作用,治疗急性阿米巴痢疾与阿米巴肝脓肿,能迅速控制临床症状。因毒性大,仅限于甲硝唑治疗无效或禁用者。对肠腔内阿米巴滋养体无效,不适用于症状轻微的慢性阿米巴痢疾及无症状的阿米巴包囊携带者。其作用机制为抑制肽酰基 tRNA 的移位,抑制肽链的延伸,阻碍蛋白质合成,从而干扰滋养体的分裂与繁殖。

【不良反应与注意事项】 本药选择性低,也能抑制真核细胞蛋白质的合成,且易蓄积,毒性大。不良反应有:①心脏毒性,常表现为心前区疼痛、心动过速、低血压、心律失常,甚至心力衰竭;心电图改变表现为 T 波低平或倒置,Q-T 间期延长。②神经肌肉阻断作用,表现为肌无力、疼痛、震颤等。③局部刺激,注射部位可出现肌痛、硬结或坏死。④胃肠道反应,恶心、呕吐、腹泻等。治疗应在医生监护下进行。孕妇、儿童和有肝、肾疾病者禁用。

### 卤化喹啉类

本类药物属 8-羟基喹啉的衍生物,包括喹碘方(chiniofon)、双碘喹啉(diiodohydroxyquinoline)和氯碘羟喹(clioquinol)。

此类药物曾广泛用作肠腔内抗阿米巴药,治疗轻症阿米巴痢疾、无症状的阿米巴包囊携带者,或与甲硝唑合用治疗急性阿米巴痢疾。对肠外阿米巴病无效。作用机制可能通过抑制阿米巴体内酶活性及抑制肠内共生菌,阻碍阿米巴滋养体的生长繁殖,从而消灭肠腔内包囊。不良反应有恶心、腹泻,大剂量可引起肝功能减退等。碘过敏者、甲状腺肿大、严重肝、肾功能不全患者禁用。氯碘羟喹口服可出现严重神经毒性,日本曾发现亚急性脊髓-视神经病,许多国家已禁止应用。喹碘方疗效较差,现已少用。

### 二氯尼特

二氯尼特(diloxanide)为二氯乙酰胺类衍生物,通常用其糠酸酯(furoate)。口服吸收迅速,1 小时血药浓度达高峰,分布全身。本药可直接杀灭阿米巴滋养体,单用对无症状的排包囊者有效,也可用于治疗慢性阿米巴痢疾。单用对急性阿米巴痢疾疗效差,用甲硝唑控制症状后再用本品可肃清肠腔内包囊,可有效防止复发。对肠外阿米巴病无效。不良反应轻,偶有恶心、呕吐和皮疹等。大剂量时可致流产,但无致畸作用。

## 巴龙霉素

巴龙霉素 (paromomycin) 为氨基糖苷类抗生素, 口服吸收少, 肠道浓度高。巴龙霉素抑制蛋白质合成, 直接杀灭阿米巴滋养体; 间接作用为抑制肠内阿米巴共生菌, 影响阿米巴生存与繁殖。临床用于治疗急性阿米巴痢疾。

## 氯 喹

氯喹为抗疟药, 对阿米巴滋养体亦有杀灭作用。口服吸收迅速完全, 肝中药物浓度远高于血浆药物浓度, 而肠壁的分布量很少, 对肠内阿米巴病无效。用于治疗肠外阿米巴病, 仅用于甲硝唑无效的阿米巴肝脓肿, 应与肠内抗阿米巴病药合用, 以防复发。

### 阿米巴病的药物治疗

阿米巴病的药物治疗见表 14-1。

表 14-1 阿米巴病的药物治疗

	首选药物	次选药物
无症状排包囊者	二氯尼特	双碘喹啉或巴龙霉素
轻中度肠道感染 (非痢疾性肠炎)	甲硝唑 + 二氯尼特/双碘喹啉/巴龙霉素	二氯尼特/双碘喹啉 + 巴龙霉素
严重肠道感染 (痢疾)	甲硝唑 + 二氯尼特/双碘喹啉; 病重不能口服者, 先静滴甲硝唑, 能口服时改用上药	巴龙霉素 + 二氯尼特/双碘喹啉; 病重不能口服者, 先皮下注射去氢依米丁或依米丁, 能口服时改用上药。
阿米巴肝脓肿	甲硝唑 + 二氯尼特/双碘喹啉	去氢依米丁/依米丁或氯喹 + 二氯尼特/双碘喹啉
脑阿米巴病或其他肠外阿米巴病	甲硝唑 + 二氯尼特/双碘喹啉	同阿米巴肝脓肿, 但氯喹疗效较差

## 二、抗滴虫药

抗滴虫药用于治疗阴道毛滴虫所引起的阴道炎、尿道炎和前列腺炎。目前认为口服甲硝唑是治疗滴虫病最有效的药物, 并且简便、经济、安全, 适合集体治疗。也可口服其他同类药物如替硝唑、尼莫唑、奥硝唑等。

乙酰胂胺 (acetarsol) 为五价胂剂, 能直接杀灭滴虫。偶遇耐甲硝唑株滴虫感染时, 可考虑改用乙酰胂胺局部给药。此药有轻度局部刺激作用, 可使阴道分泌物增多。

阴道毛滴虫也可寄生于男性尿道, 应夫妇同时治疗, 以保证疗效。治疗过程中也必须注意个人卫生, 每日洗换内裤, 消毒洗具。

## 第三节 抗血吸虫病药和抗丝虫病药

### 一、抗血吸虫病药

血吸虫有日本血吸虫、曼氏血吸虫、埃及血吸虫等。在我国流行的血吸虫病是日本血

吸虫所致。疫区分布于长江流域和长江以南十三个省、直辖市、自治区。血吸虫病是严重危害人类健康的蠕虫病,药物治疗是消灭该病的重要措施之一。抗血吸虫病药能杀灭血吸虫,使病人健康恢复;另一方面,通过杀灭血吸虫成虫,杜绝虫卵的产生,消除传染源。

自1918年应用3价锑剂酒石酸锑钾(antimony potassium tartrate)治疗埃及血吸虫病和日本血吸虫病,在随后的半个多世纪内本品一直是治疗血吸虫病的主要药物。但因心脏与肝脏毒性大,已被非锑剂药物取代。在非锑剂类药物研究史中,先后发现了硫蒽酮类化合物,六氯对二甲苯、敌百虫、硝硫氰胺(amoscanate)和奥替普拉(oltipraz)。七十年代中期,对5种血吸虫病均有效的吡喹酮问世,使血吸虫病的药物治疗进入了一个新阶段,成为目前治疗血吸虫病的首选药物。随着分子生物学技术的迅速发展,加深了对血吸虫分子生物学、血吸虫的发病机制以及抗血吸虫病药物作用机制的认识。因抗血吸虫的化疗依赖于宿主防御机能参与,寻找防治血吸虫病的药物正朝着选择性杀虫并能保护宿主的方向而努力。

### 吡 喹 酮

吡喹酮(praziquantel,环吡异喹酮)是人工合成的吡嗪异喹啉衍生物,具有高效、低毒、疗程短、口服有效等优点。

【药理作用与机制】 吡喹酮对日本血吸虫、埃及血吸虫、曼氏血吸虫单一感染或混合感染均有良好疗效,本品对血吸虫成虫有迅速而强效的杀灭作用,对童虫也有作用,但较弱。对其他吸虫如华支睾吸虫、姜片吸虫、肺吸虫有显著杀灭作用,对各种绦虫感染和其幼虫引起的囊虫病、包虫病都也有不同程度的疗效。

吡喹酮达到有效浓度时,可提高肌肉活动,引起虫体痉挛性麻痹,失去吸附能力,导致虫体脱离宿主组织,如血吸虫从肠系膜静脉迅速移至肝脏。在较高治疗浓度时,可引起虫体表膜损伤,暴露隐藏的抗原,在宿主防御机制参与下,导致虫体破坏、死亡。这些作用可能与增加表膜对某些阳离子,尤其是 $Ca^{2+}$ 的通透性有关。吡喹酮损伤虫体表膜也可引起一系列生化变化,如谷胱甘肽S-转移酶、碱性磷酸酶活性降低,抑制葡萄糖的摄取、转运等。吡喹酮的作用有高度选择性,对哺乳动物细胞膜则无上述作用。

【临床应用】 治疗各型血吸虫病,适用于慢性、急性、晚期及有合并症的血吸虫病患者。也可用于肝脏华支睾吸虫病、肠吸虫病(如姜片虫病、异形吸虫病、横川后殖吸虫病等)、肺吸虫病及绦虫病等。

【不良反应与注意事项】 不良反应少且短暂。口服后可出现腹部不适、腹痛、腹泻、头痛、眩晕、嗜睡等,服药期间避免驾车和高空作业。偶见发热、瘙痒、荨麻疹、关节痛、肌痛等,与虫体杀死后释放异物蛋白有关。少数出现心电图异常。未发现该药有致突变、致畸和致癌作用,但大剂量时使大鼠流产率增高,孕妇禁用。

## 二、抗丝虫病药

我国流行的丝虫病为班氏丝虫和马来丝虫。丝虫寄生于淋巴系统,早期表现为淋巴管炎和淋巴结炎,晚期出现淋巴管阻塞所致的症状。乙胺嗪为20世纪40年代发现的有效抗丝虫病药,它兼有杀微丝蚴和成虫的作用,为目前最常用药物。70年代我国研究的

呋喃嘧啶酮(Furaprimidone),其治疗班氏丝虫病的疗效优于乙胺嗪,治疗马来丝虫病的疗效与乙胺嗪相似,不良反应有过敏反应,大剂量引起肝脏毒性。

## 乙 胺 嗪

【药理作用与机制】 乙胺嗪(diethylcarbamazine,海群生)对班氏丝虫和马来丝虫的成虫和微丝蚴均有杀灭作用。在体外,乙胺嗪对两种丝虫的微丝蚴和成虫并无直接杀灭作用,表明其杀虫作用依赖于宿主防御机制参与。乙胺嗪具有哌嗪样超极化作用(见本章第四节),使微丝蚴弛缓性麻痹而脱离寄生部位,迅速“肝移”,并易被网状内皮系统拘捕。乙胺嗪也可破坏微丝蚴表膜的完整性,暴露抗原,易遭宿主防御机制的破坏。

【体内过程】 口服吸收迅速,1~2小时血药浓度达峰值, $t_{1/2}$ 为8小时。均匀分布各组织,大部分在体内氧化失活,30小时内大部分原形药及代谢物经肾脏排泄,约4%~5%经肠排泄。反复给药无蓄积性,酸化尿液促进其排泄,而碱化尿液则减慢排泄,增高血浆浓度与延长半衰期,因此在肾功能不全或碱化尿液时需要减少用量。

【临床应用】 治疗马来丝虫病的疗效优于班氏丝虫病。因本药对成虫作用弱,必须数年内反复用药才能治愈。

【不良反应与注意事项】 药物本身引起的不良反应轻微,常见厌食、恶心、呕吐、头痛、乏力等,通常在几天内均可消失。但因成虫和微丝蚴死亡释出大量异体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、肌肉关节酸痛、心率加快以及胃肠功能紊乱等,用地塞米松可缓解症状。

## 第四节 抗肠蠕虫药

在肠道寄生的蠕虫分为三大类:肠道线虫、肠道绦虫和肠道吸虫。在我国肠蠕虫病以肠道线虫感染最为普遍。抗肠蠕虫药是驱除或杀灭肠道蠕虫类药物。近几年来,高效、低毒、广谱抗肠蠕虫药不断问世,使多数肠蠕虫病得到有效治疗和控制在。

### 甲 苯 达 唑

【药理作用和临床应用】 甲苯达唑(mebendazole)为苯并咪唑类衍生物,是广谱驱肠虫药,对蛔虫、钩虫、蛲虫、鞭虫、绦虫和粪类圆线虫等肠道蠕虫均有效。甲苯达唑影响虫体多种生化代谢途径,与虫体微管蛋白结合抑制微管聚集,从而抑制分泌颗粒转运和其他亚细胞器运动,但不影响宿主微管系统。抑制虫体对葡萄糖的摄取,导致糖元耗竭;抑制虫体线粒体延胡索酸还原酶系统,减少ATP生成,干扰虫体生存及繁殖而死亡。甲苯达唑还对蛔虫卵、钩虫卵、鞭虫卵及幼虫有杀灭和抑制发育作用。用于治疗上述肠蠕虫单独感染或混合感染。

【不良反应与注意事项】 不良反应少,驱虫后由于大量虫体排出可引起短暂的腹痛和腹泻。大剂量偶见转氨酶升高、粒细胞减少、血尿、脱发等。动物实验有胚胎毒性和致畸作用,孕妇禁用。肝、肾功能不全者禁用。2岁以下儿童不宜用。

## 阿苯达唑

阿苯达唑(albendazole,丙硫咪唑)为甲苯达唑的同类物,是高效、低毒的广谱驱肠虫药。能杀灭多种肠道线虫、绦虫和吸虫的成虫及虫卵,用于多种线虫混合感染,疗效优于甲苯达唑。该药也可用于治疗棘球蚴病(包虫病)与囊虫病,对肝片吸虫病及肺吸虫病也有良好疗效。阿苯达唑抗虫机制同甲苯达唑。

本药短期治疗肠道蠕虫病不良反应较少,偶有腹痛、腹泻、恶心、头痛、头晕等。少数患者可出现血清转氨酶升高,停药后可恢复正常,严重肝功能不全者慎用。动物实验有胚胎毒性和致畸作用,孕妇禁用。

## 哌 嗪

哌嗪(piperazine)为常用驱蛔虫药,临床常用其枸橼酸盐称驱蛔灵。对蛔虫、蛲虫具有较强的驱虫作用,对钩虫、鞭虫作用不明显。其抗虫作用机制主要是通过改变虫体肌细胞膜对离子的通透性,引起膜超极化,阻断神经肌肉接头处的正常传导,导致虫体弛缓性麻痹,虫体随粪便排出体外;也能抑制琥珀酸合成,干扰虫体糖代谢,使肌肉收缩的能量供应受阻。本品对虫体无刺激性,可减少虫体游走移行,主要用于驱除肠道蛔虫,治疗蛔虫所致不完全性肠梗阻和早期胆道蛔虫。对蛲虫病有一定疗效,但用药时间长,现少用。

本药不良反应轻,大剂量时可出现恶心、呕吐、腹泻、上腹部不适,甚至可见神经症状如嗜睡、眩晕、眼球震颤、共济失调、肌肉痉挛等。动物实验有致畸作用,孕妇禁用。有肝肾功能不良和神经系统疾病者禁用。

## 左旋咪唑

左旋咪唑(levamisole,驱钩蛔)为四咪唑的左旋异构体。对多种线虫有杀灭作用,其中对蛔虫的作用较强。左旋咪唑作用机制为抑制虫体琥珀酸脱氢酶活性,阻止延胡索酸还原为琥珀酸,减少能量生成,使虫体肌肉麻痹,失去附着能力而排出体外。用于治疗蛔虫、钩虫、蛲虫感染,对丝虫病和囊虫病也有一定疗效。左旋咪唑的免疫调节作用见第四十五章。

本药治疗剂量偶有恶心、呕吐、腹痛、头晕等。大剂量或多次用药,个别病例出现粒细胞减少、肝功能减退等。妊娠早期、肝肾功能不全者禁用。

## 噻 嘧 啶

噻嘧啶(pyrantel)为人工合成四氢噻啶衍生物,为广谱抗肠蠕虫药。噻嘧啶抑制虫体胆碱酯酶,使神经肌肉接头处乙酰胆碱堆积,神经肌肉兴奋性增强,肌张力增高,随后虫体痉挛性麻痹,不能附壁而排出体外。对钩虫、绦虫、蛲虫、蛔虫等均有抑制作用,用于蛔虫、钩虫、蛲虫单独或混合感染,常与另一种抗肠蠕虫药奥克太尔(oxantel)合用增强疗效。

本药治疗剂量时不良反应较少,偶有发热、头痛、皮疹和腹部不适。少数病人出现血清转氨酶升高,故肝功能不全者慎用。孕妇及2岁以下儿童禁用。因与哌嗪有拮抗作用,不宜合用。

## 恩波吡维胺

恩波吡维胺(pyrvinium embonate)为青铵染料,口服不吸收,胃肠道药物浓度高,曾作为蛲虫单一感染首选药。抗虫作用机制为选择性干扰虫体呼吸酶系统,抑制虫体需氧代谢,同时抑制虫体运糖酶系统,阻止虫体对外源性葡萄糖的利用,从而减少能量生成,导致虫体逐渐衰弱和死亡。不良反应少,仅见恶心、呕吐、腹痛、腹泻等。服药后粪便呈红色,需事先告知患者。

## 氯硝柳胺

氯硝柳胺(niclosamide,灭绦灵)为水杨酰胺类衍生物。对多种绦虫成虫有杀灭作用,对牛肉绦虫、猪肉绦虫、鱼绦虫、阔节裂头绦虫、短膜壳绦虫感染均有效。药物与虫体接触后,杀死虫体头节和近端节片,虫体脱离肠壁,随肠蠕动排出体外。抗虫机制为抑制虫体细胞内线粒体氧化磷酸化过程,使能量物质 ATP 生成减少,妨碍虫体生长发育。对虫卵无效,死亡节片易被肠腔内蛋白酶消化分解,释放出虫卵,有致囊虫病的危险。本品对钉螺和日本血吸虫尾蚴亦有杀灭作用,可防止血吸虫传播。不良反应少,仅见胃肠不适、腹痛、头晕、乏力、皮肤瘙痒等。

## 吡喹酮

吡喹酮(praziquantel)为广谱抗吸虫药和驱绦虫药,不仅对多种吸虫有强大的杀灭作用(见本章第三节),对绦虫感染和囊虫病也有良好效果。本药是治疗各种绦虫病的首选药,治愈率可达 90% 以上。治疗囊虫病,有效率为 82%~98%。治疗脑型囊虫病时,可因虫体死亡后的炎症反应引起脑水肿、颅内压升高,宜同时使用脱水药和糖皮质激素以防意外。

### 抗肠蠕虫药的合理选用

抗肠蠕虫药的合理选用除根据药品的疗效、安全性外,还宜考虑药品的价格、来源,以及病情特点等因素。常用抗肠蠕虫药的选用可参考表 14-2。

表 14-2 肠蠕虫病的药物治疗

	首选药物	次选药物
蛔虫感染	甲苯达唑、阿苯达唑	噻嘧啶、哌嗪、左旋咪唑
蛲虫感染	甲苯达唑、阿苯达唑	噻嘧啶、哌嗪、恩波吡维胺
钩虫感染	甲苯达唑、阿苯达唑	噻嘧啶
鞭虫感染	甲苯达唑	
绦虫感染	吡喹酮	氯硝柳胺
囊虫病	吡喹酮、阿苯达唑	
包虫病	阿苯达唑	吡喹酮、甲苯达唑

(李元健)



## 第十五章 抗恶性肿瘤药物

恶性肿瘤常称癌症,是一组严重威胁人类健康的常见病、多发病。治疗恶性肿瘤的方法包括外科手术、放射治疗和化学治疗(简称化疗)。化疗强调全身性治疗而有别于适合局部肿瘤治疗的外科手术和放射治疗。

自从1943年 Gilman 等首先将氮芥应用于淋巴瘤的治疗,揭开了现代肿瘤化疗学的序幕以来,抗恶性肿瘤药(antineoplastic drugs)的基础和临床研究取得长足进步,化疗已从姑息性目标向根治性目标迈进,约5%恶性肿瘤有可能通过化疗得到治愈。然而,占恶性肿瘤90%以上的实体瘤的治疗却未能达到满意的效果。肿瘤化疗主要存在两大障碍:其一,抗恶性肿瘤药物的毒性反应。现今临床使用的传统细胞毒类抗恶性肿瘤药物对肿瘤细胞的选择性不强,在杀伤肿瘤细胞的同时,对正常的组织细胞也有不同程度的损伤。毒性反应成为化疗时药物用量受限的关键因素。其二,肿瘤细胞产生耐药性。化疗过程中,肿瘤细胞对抗恶性肿瘤药物产生不敏感现象即耐药性,是肿瘤化疗失败的重要原因,亦是肿瘤化疗急需解决的难题。

近年来,细胞分子生物学的进步以及肿瘤药理学的发展,为恶性肿瘤的药物防治提供了不少新靶点,抗恶性肿瘤药正从传统的细胞毒类药物向针对机制的多环节作用的新型抗恶性肿瘤药物发展,如肿瘤细胞诱导分化剂、肿瘤细胞凋亡(apoptosis)诱导剂、抗肿瘤侵袭及转移药、新生血管生成抑制剂、肿瘤耐药性逆转剂以及肿瘤基因治疗等。

### 第一节 抗恶性肿瘤药的药理学基础

#### 一、抗恶性肿瘤药的分类

目前临床常用的抗恶性肿瘤药物达70余种,除了一些肿瘤细胞诱导分化剂如维A酸(tretinoin)、生物反应调节剂(biological response modifiers, BRMs)如干扰素等外,绝大部分属于针对肿瘤细胞直接杀伤的细胞毒类药物。通常所称抗癌药(anticancer drugs)或肿瘤化疗药物即指细胞毒类抗恶性肿瘤药。抗恶性肿瘤药的分类迄今尚不统一,既有根据药物化学结构和来源分类,又有根据药物抗肿瘤作用的生化机制分类。

##### (一) 根据药物化学结构和来源分类

1. 烷化剂(氮芥类,乙撑亚胺类,亚硝脲类,甲烷磺酸酯类等)。
2. 抗代谢物(叶酸、嘧啶、嘌呤类似物等)。
3. 抗肿瘤抗生素(蒽环类抗生素,丝裂霉素,博莱霉素类,放线菌素类等)。
4. 抗肿瘤植物药(长春碱类,喜树碱类,紫杉醇类,三尖杉生物碱类,鬼臼毒素衍生物等)。

5. 激素(肾上腺皮质激素、雌激素、雄激素等激素及其拮抗药)。
6. 其他类(铂类配合物和酶等)。

(二) 根据抗肿瘤作用的生化机制分类

1. 干扰核酸生物合成的药物。
2. 直接影响 DNA 结构与功能的药物。
3. 干扰转录过程和阻止 RNA 合成的药物。
4. 干扰蛋白质合成与功能的药物。
5. 影响激素平衡的药物。

## 二、抗恶性肿瘤药的药理作用机制

(一) 抗肿瘤作用的细胞生物学机制 几乎所有的肿瘤细胞都具有一个共同的特点,即与细胞增殖有关的基因被开启或激活,而与细胞分化有关的基因被关闭或抑制,从而使肿瘤细胞表现为不受机体约束的无限增殖状态。从细胞生物学角度,诱导肿瘤细胞分化,抑制肿瘤细胞增殖或者导致肿瘤细胞死亡的药物均可发挥抗肿瘤作用。维 A 酸等对部分肿瘤细胞具有诱导分化作用;生物反应调节剂主要通过调节机体的免疫功能产生抗肿瘤作用;而绝大部分的细胞毒类抗恶性肿瘤药主要通过直接抑制肿瘤细胞的增殖分裂,甚至诱导凋亡。

肿瘤细胞群包括增殖细胞群和静止细胞群( $G_0$  期)。肿瘤增殖细胞群与全部肿瘤细胞群之比称为生长比率(growth fraction, GF)。肿瘤细胞从一次分裂结束到下一次分裂结束的时间称为细胞周期,历经 4 个时相:DNA 合成前期( $G_1$  期)、DNA 合成期(S 期)、DNA 合成后期( $G_2$  期)和有丝分裂期(M 期)。 $G_1/S$  期、 $S/G_2$  期和  $G_2/M$  期交界存在控制点(check point)。细胞周期的运行与否,能否按序完成细胞周期生化事件,受控于精密的细胞周期调控机制。抗恶性肿瘤药通过影响细胞周期的生化事件或细胞周期调控机制,除了对不同周期或时相的肿瘤细胞有杀伤作用外,还可延缓细胞周期的时相过渡(图 15-1)。依据药物作用的周期或时相特异性,大致将药物分为两大类:

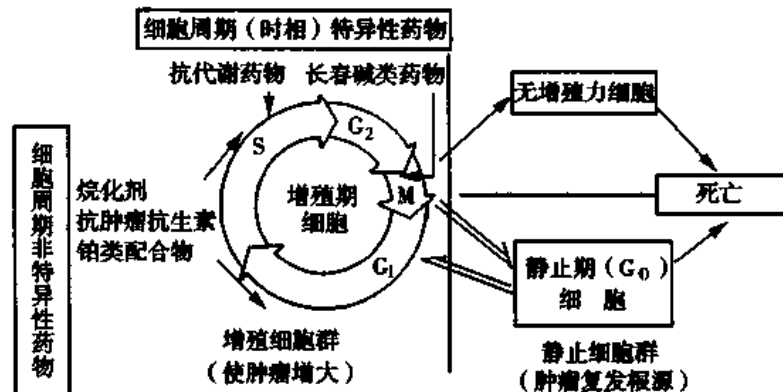


图 15-1 细胞增殖周期及药物作用示意图

1. 细胞周期非特异性药物(cell cycle nonspecific agents, CCNSA) 直接破坏 DNA 结构以及影响其复制或转录功能的药物,如烷化剂、抗肿瘤抗生素及铂类配合物,能杀灭处

于增殖周期各时相的细胞,甚至包括  $G_0$  期细胞。此类药物对恶性肿瘤细胞的作用往往较强,能迅速杀死肿瘤细胞;剂量反应曲线接近直线,在机体能耐受毒性的限度内,其杀伤能力随剂量的增加而成倍增加。

2. 细胞周期(时相)特异性药物(cell cycle specific agents,CCSA) 仅对增殖周期的某些时相敏感,对  $G_0$  期细胞不敏感的药物,如作用于 S 期细胞的抗代谢药物,作用于 M 期细胞的长春碱类药物。此类药物对肿瘤细胞的作用往往较弱,需要一定时间才能发挥其杀伤作用。剂量反应曲线是一条渐进线,即在小剂量时类似于直线,达到一定剂量时则效应不再增加。

(二) 抗肿瘤作用的生化机制(图 15-2)

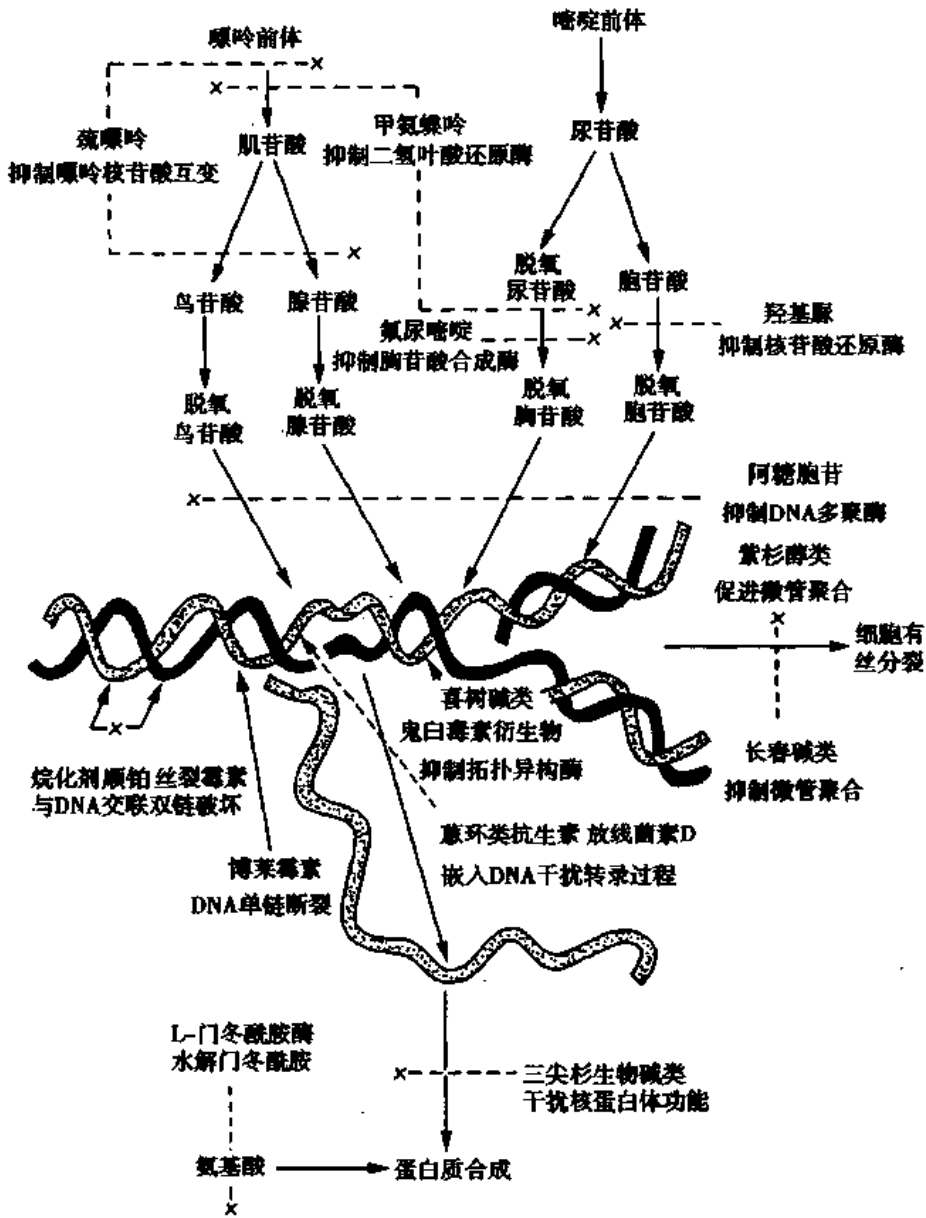


图 15-2 抗恶性肿瘤药物药理作用的生化机制

1. 干扰核酸生物合成 药物分别在不同环节阻止 DNA 的生物合成,属于抗代谢药。根据药物主要干扰的生化步骤或所抑制的靶酶的不同,可进一步分为:①二氢叶酸还原酶抑制剂如甲氨蝶呤等;②胸苷酸合成酶抑制剂如氟尿嘧啶等;③嘌呤核苷酸互变抑制剂如硫嘌呤等;④核苷酸还原酶抑制剂如羟基脲等;⑤DNA 多聚酶抑制剂如阿糖胞苷等。

2. 直接影响 DNA 结构与功能 药物分别破坏 DNA 结构或抑制拓扑异构酶活性,影响 DNA 复制和修复功能。①DNA 交联剂如氮芥、环磷酰胺和塞替派等烷化剂;②破坏 DNA 的铂类配合物如顺铂;③破坏 DNA 的抗生素如丝裂霉素和博莱霉素;④拓扑异构酶抑制剂如喜树碱类和鬼臼毒素衍生物。

3. 干扰转录过程和阻止 RNA 合成 药物可嵌入 DNA 碱基对之间,干扰转录过程,阻止 mRNA 的形成,属于 DNA 嵌入剂。如多柔米星等蒽环类抗生素和放线菌素 D。

4. 干扰蛋白质合成与功能 药物可干扰微管蛋白聚合功能、干扰核蛋白体的功能或影响氨基酸供应。①微管蛋白活性抑制剂如长春碱类和紫杉醇类等;②干扰核蛋白体功能的药物如三尖杉生物碱类;③影响氨基酸供应的药物如 L-门冬酰胺酶。

5. 影响激素平衡 药物通过影响激素平衡从而抑制某些激素依赖性肿瘤。如糖皮质激素、雌激素、雄激素等激素类或其拮抗药。

### 三、耐药性机制

肿瘤细胞对抗恶性肿瘤药物产生耐药性是化疗失败的重要原因。有些肿瘤细胞对某些抗恶性肿瘤药物具有天然耐药性(natural resistance),即有对药物一开始就不敏感现象,如处于非增殖的  $G_0$  期肿瘤细胞一般对多数抗恶性肿瘤药不敏感。亦有的肿瘤细胞对于原来敏感的药物,治疗一段时间后才产生不敏感现象,称之为获得性耐药性(acquired resistance)。其中表现最突出、最常见的耐药性是多药耐药性(multidrug resistance, MDR)或称多向耐药性(pleiotropic drug resistance)。多药耐药性是指肿瘤细胞在接触一种抗恶性肿瘤药后,产生了对多种结构不同、作用机制各异的其他抗恶性肿瘤药的耐药性。

耐药性产生的原因十分复杂,不同药物其耐药机制不同,同一种药物存在着多种耐药机制。耐药性的遗传学基础业已证明,肿瘤细胞在增殖过程中有较固定的突变率,每次突变均可导致耐药性瘤株的出现。因此,分裂次数愈多(亦即肿瘤愈大),耐药瘤株出现的机会愈大。耐药性的生化机制可有多方面,例如肿瘤细胞内活性药物减少(摄取减少、活化降低、灭活增加和外排增加),药物作用的受体或靶酶的改变,利用更多的替代代谢途径和肿瘤细胞的 DNA 修复增加等。

多药耐药性多出现于天然来源的抗恶性肿瘤药如长春碱类、鬼臼毒素衍生物、紫杉醇类、蒽环类抗生素、丝裂霉素和放线菌素 D 等。其共同特点是:一般为亲脂性药物,分子量在 300~900D 之间;药物进入细胞是通过被动扩散;药物在耐药细胞中的积聚比敏感细胞少,结果细胞内的药物浓度不足而未能致细胞毒作用;耐药细胞膜上多出现一种称为 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp) 的跨膜蛋白, P-gp 依赖 ATP 介导药物转运,降低细胞内药物浓度,又称为药物外排泵(drug efflux pump)。研究表明,多药耐药性的形成除与多药耐药性基因 *mdr1* 过度表达 P-gp 有关外,多药抗性相关蛋白(multidrug resistance associated protein),谷胱甘肽及谷胱甘肽 S-转移酶,蛋白激酶 C(PKC)和拓扑异构酶 II 等亦

起重要作用。

## 第二节 常用抗恶性肿瘤药物

### 一、影响核酸生物合成的药物

影响核酸生物合成的药物又称抗代谢药,它们的化学结构与核酸代谢的必需物质如叶酸、嘌呤、嘧啶等相似,可以通过特异性干扰核酸的代谢,阻止细胞的分裂和繁殖。此类药物主要作用于S期细胞,属细胞周期特异性药物。

#### (一) 二氢叶酸还原酶抑制剂

##### 甲氨蝶呤

甲氨蝶呤(methotrexate,MTX)的化学结构与叶酸相似,对二氢叶酸还原酶具有强大而持久的抑制作用,它与该酶的结合力比叶酸大106倍,呈竞争性抑制作用。药物与酶结合后,使二氢叶酸(FH<sub>2</sub>)不能变成四氢叶酸(FH<sub>4</sub>),从而使5,10-甲酰四氢叶酸产生不足,使脱氧胸苷酸(dTMP)合成受阻,DNA合成障碍。MTX也可阻止嘌呤核苷酸的合成,故能干扰蛋白质的合成。

临床上用于治疗儿童急性白血病和绒毛膜上皮癌;鞘内注射可用于中枢神经系统白血病的预防和缓解症状。不良反应包括消化道反应如口腔炎、胃炎、腹泻、便血;骨髓抑制最为突出,可致白细胞、血小板减少,严重可有全血细胞下降;长期大量用药可致肝、肾损害;妊娠早期应用可致畸胎、死胎。为了减轻MTX的骨髓毒性,可先用大剂量MTX,经过一定时间后,再肌内注射甲酰四氢叶酸钙作为救援剂,以保护骨髓正常细胞。

#### (二) 胸苷酸合成酶抑制剂

##### 氟尿嘧啶

氟尿嘧啶(flourouracil,5-FU)是尿嘧啶5位上的氢被氟取代的衍生物。5-FU在细胞内转变为5-氟尿嘧啶脱氧核苷酸(5F-dUMP),而抑制脱氧胸苷酸合成酶,阻止脱氧尿苷酸(dUMP)甲基化转变为脱氧胸苷酸(dTMP),从而影响DNA的合成。此外,5-FU在体内可转化为5-氟尿嘧啶核苷,以伪代谢产物形式掺入RNA中干扰蛋白质的合成,故对其他各期细胞也有作用。

5-FU口服吸收不规则,需采用静脉给药。吸收后分布于全身体液,肝和肿瘤组织中浓度较高,主要在肝代谢灭活,变为CO<sub>2</sub>和尿素,分别由呼吸道和尿排出,t<sub>1/2</sub>为10~20分钟。对消化系统癌(食管癌、胃癌、肠癌、胰腺癌、肝癌)和乳腺癌疗效较好,对宫颈癌、卵巢癌、绒毛膜上皮癌、膀胱癌、头颈部肿瘤也有效。对骨髓和消化道毒性较大,出现血性腹泻应立即停药,可引起脱发、皮肤色素沉着,偶见肝、肾损害。

#### (三) 嘌呤核苷酸互变抑制剂

##### 巯嘌呤

巯嘌呤(mercaptopurine,6-MP)是腺嘌呤6位上的-NH<sub>2</sub>被-SH取代的衍生物。在体

内先经过酶的催化变成硫代肌苷酸(TIMP)后,阻止肌苷酸转变为腺核苷酸及鸟核苷酸,干扰嘌呤代谢,阻碍核酸合成,对S期细胞作用最为显著,对G<sub>1</sub>期有延缓作用。肿瘤细胞对6-MP可产生耐药性,因耐药细胞中6-MP不易转变成硫代肌苷酸或产生后迅速降解。6-MP起效慢,主要用于急性淋巴细胞白血病的维持治疗,大剂量对绒毛膜上皮癌亦有较好疗效。常见骨髓抑制和消化道粘膜损害,少数病人可出现黄疸和肝功能损害。

#### (四) 核苷酸还原酶抑制剂

##### 羟 基 脲

羟基脲(hydroxycarbamide, HU)能抑制核苷酸还原酶,阻止胞苷酸转变为脱氧胞苷酸,从而抑制DNA的合成。对S期细胞有选择性杀伤作用。对治疗慢性粒细胞白血病有显著疗效,对黑色素瘤有暂时缓解作用。可使肿瘤细胞集中于G<sub>1</sub>期,故可用作同步化药物,增加化疗或放疗的敏感性。主要毒性为骨髓抑制,并有轻度消化道反应。肾功能不良者慎用。可致畸胎,故孕妇忌用。

#### (五) DNA 多聚酶抑制剂

##### 阿 糖 胞 苷

阿糖胞苷(cytarabine, Ara-C)在体内经脱氧胞苷激酶催化成二或三磷酸胞苷(Ara-CDP或Ara-CTP),进而抑制DNA多聚酶的活性而影响DNA合成,也可掺入DNA中干扰其复制,使细胞死亡。与常用抗恶性肿瘤药无交叉耐药性。临床上用于治疗成人急性粒细胞性白血病或单核细胞白血病。有严重的骨髓抑制和胃肠道反应,静脉注射可致静脉炎;对肝功能有一定影响。

## 二、影响DNA结构与功能的药物

(一) 烷化剂 烷化剂(alkylating agents)是一类高度活泼的化合物。它们具有一个或两个烷基,分别称为单功能或双功能烷化剂,所含烷基能与细胞的DNA、RNA或蛋白质中亲核基团起烷化作用,常可形成交叉联结或引起脱嘌呤,使DNA链断裂,在下一次复制时,又可使碱基配对错码,造成DNA结构和功能的损害,严重时致细胞死亡。属于细胞周期非特异性药物。目前常用的烷化剂包括:氮芥类如氮芥、环磷酰胺等;乙撑亚胺类如塞替派等;亚硝脲类如卡莫司汀等;甲烷磺酸酯类如白消安等。

##### 氮 芥

氮芥(chlormethine, nitrogen mustard, HN<sub>2</sub>)是最早用于恶性肿瘤治疗的药物,为双氯乙胺烷化剂的代表,属双功能基团烷化剂。目前主要用于霍奇金病、非霍奇金病等。由于HN<sub>2</sub>具有高效、速效的特点,尤其适用于纵隔压迫症状明显的恶性淋巴瘤病人。常见的不良反应为恶心、呕吐、骨髓抑制、脱发、耳鸣、听力丧失、眩晕、黄疸、月经失调及男性不育等。

##### 环 磷 酰 胺

环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX),为氮芥与磷酸胺基结合而成的化合物。CTX体

外无活性,进入体内后经肝微粒体细胞色素 P450 氧化,裂环生成中间产物醛磷酰胺,在肿瘤细胞内分解出磷酰胺氮芥而发挥作用。CTX 抗癌谱广,为目前广泛应用的烷化剂。对恶性淋巴瘤疗效显著,对多发性骨髓瘤、急性淋巴细胞白血病、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、神经母细胞瘤和睾丸肿瘤等均有一定疗效。常见的不良反应有骨髓抑制、恶心、呕吐、脱发等,特有的毒性反应是出血性膀胱炎。

### 塞替派

塞替派(thiotepa, triethylene, thiophosphoramidate, TSPA)是乙撑亚胺类烷化剂的代表,抗恶性肿瘤机制类似氮芥,抗癌谱较广,主要用于治疗乳腺癌、卵巢癌、肝癌、恶性黑色素瘤和膀胱癌等。主要不良反应为骨髓抑制,可引起白细胞和血小板减少。局部刺激性小,可作静脉注射、肌内注射及动脉内注射和腔内给药。

### 白消安

白消安(busulfan, 马利兰)属甲烷磺酸酯类,在体内解离后起烷化作用。小剂量即可明显抑制粒细胞生成,可能与药物对粒细胞膜通透性较强有关。对慢性粒细胞性白血病疗效显著,对慢性粒细胞白血病急性病变无效。

口服吸收良好,组织分布迅速, $t_{1/2}$ 约为 2~3 小时,绝大部分代谢成甲烷磺酸由尿排出。主要不良反应为消化道反应、骨髓抑制。久用可致闭经或睾丸萎缩。

### 卡莫司汀

卡莫司汀(carmustine, 氯乙亚硝脒,卡氮芥,BCNU)为亚硝脒类烷化剂。除了烷化 DNA 外,对蛋白质和 RNA 也有烷化作用。BCNU 具有高度脂溶性,并能透过血脑屏障。主要用于原发或颅内转移脑瘤,对恶性淋巴瘤、骨髓瘤等有一定疗效。主要不良反应有骨髓抑制、消化道反应及肺部毒性等。

### (二) 破坏 DNA 的铂类配合物

#### 顺铂

顺铂(cisplatin, 顺氯胺铂,DDP)为二价铂同一个氯原子和两个氨基结合成的金属配合物。进入体内后,先将所含氯解离,然后使 DNA 链上的碱基形成交叉联结,从而破坏 DNA 的结构和功能。属细胞周期非特异性药物。具有抗癌谱广、对乏氧肿瘤细胞有效的特点。对非精原细胞性睾丸瘤最有效,对头颈部鳞状细胞癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、淋巴瘤及肺癌有较好疗效。主要不良反应有消化道反应、骨髓抑制、周围神经炎、耳毒性,大剂量或连续用药可致严重而持久的肾毒性。

#### 卡铂

卡铂(carboplatin, 碳铂,CBP)为第二代铂类配合物,作用机制类似顺铂,但抗恶性肿瘤活性较强,毒性较低。主要用于治疗小细胞肺癌、头颈部鳞癌、卵巢癌及睾丸肿瘤等。主要不良反应为骨髓抑制。

### (三) 破坏 DNA 的抗生素类

#### 丝裂霉素

丝裂霉素(mitomycin C, 自力霉素, MMC)的化学结构中有乙撑亚胺及氨甲酰酯基团,具有烷化作用。能与 DNA 的双链交叉联结,可抑制 DNA 复制,也能使部分 DNA 链断裂。属细胞周期非特异性药物。抗癌谱广,用于胃癌、肺癌、乳腺癌、慢性粒细胞性白血病、恶性淋巴瘤等。不良反应主要为明显而持久的骨髓抑制,其次为消化道反应,偶有心、肝、肾毒性及间质性肺炎发生。注射局部刺激性大。

#### 博莱霉素

博莱霉素(bleomycin, BLM)为含多种糖肽的复合抗生素,主要成分为 A<sub>2</sub>。平阳霉素(pingyangmycin, 争光霉素, PYM)则为单一组分 A<sub>5</sub>。BLM 能与铜或铁离子络合,使氧分子转化成氧自由基,从而使 DNA 单链断裂,阻止 DNA 的复制,干扰细胞分裂繁殖。属细胞周期非特异性药物,但对 G<sub>2</sub> 期细胞作用较强。主要用于鳞状上皮癌(头、颈、口腔、食管、阴茎、外阴、宫颈等),也可用于淋巴瘤的联合治疗。不良反应有发热、脱发等。肺毒性最为严重,可引起间质性肺炎或肺纤维化。

### (四) 拓扑异构酶抑制剂

#### 喜树碱类

喜树碱(camptothecin, CPT)是从我国特有的植物喜树中提取的一种生物碱。羟喜树碱(hydroxycamptothecine, OPT)为喜树碱羟基衍生物。拓扑特肯(topotecan, TPT)和依林特肯(irinotecan, CPT-11)为正在进行临床试验的新型喜树碱的人工合成衍生物。

由于近年发现喜树碱类主要作用靶点为 DNA 拓扑异构酶 I (DNA-topoisomerase I, TOPO-I)而受到广泛重视。真核细胞 DNA 的拓扑结构由两类关键酶即 DNA 拓扑异构酶 I 和 DNA 拓扑异构酶 II (TOPO-II)调节,这两类酶在 DNA 复制、转录及修复,以及在形成正确的染色体结构、染色体分离浓缩中发挥重要作用。喜树碱类能特异性抑制 TOPO-I 活性,从而干扰 DNA 的结构和功能。属细胞周期非特异性药物,对 S 期作用强于 G<sub>1</sub> 和 G<sub>2</sub> 期。喜树碱类对胃癌、绒毛膜上皮癌、恶性葡萄胎、急性及慢性粒细胞性白血病等有一定疗效,对膀胱癌、大肠癌及肝癌等亦有一定疗效。CPT 不良反应较大,主要有泌尿道刺激症状、消化道反应、骨髓抑制及脱发等。OPT 毒性反应则较小。

#### 鬼臼毒素衍生物

依托泊苷(etoposide, vepesid, 鬼臼乙叉甙, 足草乙甙, VP-16)和替尼泊苷(teniposide, 鬼臼噻吩甙, 特尼泊甙, VM-26)为植物西藏鬼臼(Podophyllus emodii Wall)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相结合,抑制微管聚合,从而破坏纺锤丝的形成。但 VP-16 和 VM-26 则不同,主要抑制 DNA 拓扑异构酶 II 活性,从而干扰 DNA 结构和功能。属细胞周期非特异性药物,主要作用于 S 期和 G<sub>2</sub> 期细胞。临床用于治疗肺癌及睾丸肿瘤,有良好效果。也用于恶性淋巴瘤治疗。VM-26 对



脑瘤亦有效。不良反应有骨髓抑制及消化道反应等。

### 三、干扰转录过程和阻止 RNA 合成的药物

#### 放线菌素 D

放线菌素 D (dactinomycin, 更生霉素, DACT) 为多肽类抗肿瘤抗生素。能嵌入到 DNA 双螺旋中相邻的鸟嘌呤和胞嘧啶 (G-C) 碱基之间, 与 DNA 结合成复合体, 阻碍 RNA 多聚酶的功能, 阻止 RNA 特别是 mRNA 的合成。属细胞周期非特异性药物, 但对  $G_1$  期作用较强, 且可阻止  $G_1$  期向 S 期的转变。抗癌谱较窄, 对恶性葡萄胎、绒毛膜上皮癌、霍奇金病和恶性淋巴瘤、肾母细胞瘤、骨骼肌肉瘤及神经母细胞瘤疗效较好。与放疗联合应用, 可提高肿瘤对放射线的敏感性。常见有消化道反应如恶心、呕吐、口腔炎等, 骨髓抑制先呈现血小板减少, 后出现全血细胞减少, 少数病人可出现脱发、皮炎和畸胎等。

#### 多柔米星

多柔米星 (doxorubicin, adriamycin, 阿霉素 ADM) 为蒽环类抗生素, 能嵌入 DNA 碱基对之间, 并紧密结合到 DNA 上, 阻止 RNA 转录过程, 抑制 RNA 合成, 也能阻止 DNA 复制。属细胞周期非特异性药物, S 期细胞对它更为敏感。ADM 抗癌谱广, 疗效高, 主要用于对常用抗肿瘤药耐药的急性淋巴细胞白血病或粒细胞白血病、恶性淋巴瘤、乳腺癌、卵巢癌、小细胞肺癌、胃癌、肝癌及膀胱癌等。最严重的毒性反应为心脏毒性和骨髓抑制, 此外, 还有消化道反应、皮肤色素沉着及脱发等。

#### 柔红霉素

柔红霉素 (daunorubicin, daunomycin, rubidomycin, 柔毛霉素, 红比霉素, 正定霉素, DNR) 为蒽环类抗生素, 抗肿瘤作用和机制与多柔米星相同, 主要用于对常用抗肿瘤药耐药的急性淋巴细胞白血病或粒细胞白血病, 但缓解期短。主要毒性反应为骨髓抑制、消化道反应和心脏毒性等。

### 四、抑制蛋白质合成与功能的药物

#### (一) 微管蛋白活性抑制剂

#### 长春碱类

长春碱 (vinblastine, 长春花碱, VLB) 及长春新碱 (vincristine, VCR) 为夹竹桃科长春花 (vinca rosea L) 植物所含的生物碱。长春地辛 (vindesine, VDS) 和长春瑞宾 (vinorelbine, NVB) 均为长春碱的半合成衍生物。

长春碱类作用机制为与微管蛋白结合, 抑制微管聚合, 从而使纺锤丝不能形成, 细胞有丝分裂停止于中期。对有丝分裂的抑制作用, VLB 的作用较 VCR 强。属细胞周期特异性药物, 主要作用于 M 期细胞。此外本类药还可干扰蛋白质合成和 RNA 多聚酶, 对

G<sub>1</sub> 期细胞也有作用。VLB 主要用于治疗急性白血病、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好、起效快,常与泼尼松合用作诱导缓解药。VDS 主要用于治疗肺癌、恶性淋巴瘤、乳腺癌、食管癌、黑色素瘤和白血病等。NVB 主要用于治疗肺癌、乳腺癌、卵巢癌和淋巴瘤等。长春碱类毒性反应主要包括骨髓抑制、神经毒性、消化道反应、脱发以及注射局部刺激性等。VCR 对外周神经系统毒性较大。

### 紫杉醇类

紫杉醇(paclitaxel, taxol)是由短叶紫杉或我国红豆杉的树皮中提取的有效成分。紫杉特尔(taxotere, docetaxel)是由植物 *Taxus baccata* 针叶中提取巴卡丁(baccatin)并经半合成改造而成,其基本结构与紫杉醇相似,但来源较易,水溶性较高。

由于紫杉醇类独特的作用机制和对耐药细胞也有效,是近年来受到广泛重视的抗恶性肿瘤新药。紫杉醇类能促进微管聚合,同时抑制微管的解聚,从而使纺锤体失去正常功能,终止细胞有丝分裂。对卵巢癌和乳腺癌有独特的疗效,对肺癌、食管癌、大肠癌、黑色素瘤、头颈部癌、淋巴瘤、脑瘤也都有一定疗效。紫杉醇的不良反应主要包括骨髓抑制、过敏反应、神经毒性和心脏毒性。紫杉特尔不良反应相对较少。

#### (二) 干扰核蛋白体功能的药物

### 三尖杉生物碱类

三尖杉酯碱(cephalotaxin)和高三尖杉酯碱(Homoharringtonine)是从三尖杉属植物的枝、叶和树皮中提取的生物碱。可抑制蛋白合成的起始阶段,并使核蛋白体分解,释出新生肽链,但对 mRNA 或 tRNA 与核蛋白体的结合无抑制作用。属细胞周期非特异性药物,对 S 期细胞作用明显。对急性粒细胞白血病疗效较好,也可用于急性单核细胞白血病及慢性粒细胞白血病、恶性淋巴瘤等的治疗。不良反应包括骨髓抑制、消化道反应、脱发等,偶有心脏毒性等。

#### (三) 影响氨基酸供应的药物

### L-门冬酰胺酶

L-门冬酰胺是重要的氨基酸,某些肿瘤细胞不能自己合成,需从细胞外摄取。L-门冬酰胺酶可将血清门冬酰胺水解而使肿瘤细胞缺乏门冬酰胺供应,生长受到抑制。而正常细胞能合成门冬酰胺,受影响较少。主要用于急性淋巴细胞白血病。常见的不良反应有消化道反应等,偶见过敏反应,应作皮试。

## 五、调节体内激素平衡的药物

某些肿瘤如乳腺癌、前列腺癌、甲状腺癌、宫颈癌、卵巢癌和睾丸肿瘤均与相应的激素失调有关。因此,应用某些激素或其拮抗药来改变激素平衡失调状态,以抑制这些激素依赖性肿瘤的生长,而且无骨髓抑制等不良反应,但激素作用广泛,使用不当也会对机体产生不良影响。

### 糖皮质激素类

临床上用于恶性肿瘤治疗的糖皮质激素主要为泼尼松(prednison)和泼尼松龙(prednisolone)等。糖皮质激素能抑制淋巴组织,使淋巴细胞溶解。对急性淋巴细胞白血病及恶性淋巴瘤的疗效较好,作用快,但不持久,易产生耐药性;对慢性淋巴细胞白血病,除降低淋巴细胞数目外,还可降低血液系统并发症(自身免疫性溶血性贫血和血小板减少症)的发生率或使其缓解。常与其他抗恶性肿瘤药合用,治疗霍奇金病及非霍奇金病。对其他恶性肿瘤无效,而且可能因抑制机体免疫功能而助长恶性肿瘤的扩展。仅在恶性肿瘤引起发热不退、毒血症状明显时,可少量短期应用以改善症状等。

### 雌激素类

临床上常用于恶性肿瘤治疗的雌激素是己烯雌酚(diethylstilbestrol),可通过抑制下丘脑及脑垂体,减少脑垂体促间质细胞激素(ICSH)的分泌,从而使来源于睾丸间质细胞与肾上腺皮质的雄激素分泌减少,也可直接对抗雄激素促进前列腺癌组织生长发育的作用,故对前列腺癌有效。雌激素还用于治疗绝经期乳腺癌,机制未明。

### 雄激素类

临床上常用于恶性肿瘤治疗的雄激素有二甲基睾丸酮(methyltestosterone)、丙酸睾丸酮(testosterone propionate)和氟甲睾酮(flouxymesterone),可抑制脑垂体前叶分泌促卵泡激素,使卵巢分泌雌激素减少,并可对抗雌激素作用,雄激素对晚期乳腺癌,尤其是骨转移者疗效较佳。

### 甲羟孕酮

甲羟孕酮(medroxyprogesterone,羟甲孕酮、甲孕酮、安宫黄体酮,MPA)为合成的黄体酮衍生物,作用类似天然黄体酮,主要用于肾癌、乳腺癌、子宫内膜癌,并增强病人的食欲、改善一般状况。

### 他莫昔芬

他莫昔芬(tamoxifen,三苯氧胺,TAM)为合成的抗雌激素药物,是雌激素受体的部分激动剂,具有雌激素样作用,但强度仅为雌二醇的1/2,也有抗雌激素的作用,从而抑制雌激素依赖性肿瘤细胞生长。主要用于乳腺癌,雌激素受体阳性病人疗效较好。

### 氨鲁米特

氨鲁米特(aminoglutethimide,氨基导眠能,氨格鲁米特,氨苯哌酮,AG)为镇静催眠药格鲁米特的衍生物,能特异性地抑制雄激素转化为雌激素的芳香化酶,从而阻止雄激素转变为雌激素。绝经期妇女的雌激素主要来源是雄激素,这样AG可以完全抑制雌激素的生成。本药还能刺激肝脏微粒体混合功能酶系,促进雌激素的体内代谢,加速

在血中的清除。用于绝经后晚期乳腺癌。具有抑制肾上腺皮质激素合成的作用，也可用于柯兴综合征，可代替肾上腺切除术或垂体切除术，对术后无效者，仍可能有效。

### 第三节 抗恶性肿瘤药的联合应用和毒性反应

#### 一、联合应用抗恶性肿瘤药的原则

目前常用的细胞毒类抗恶性肿瘤药物疗效还不满意，毒性反应较大，并且容易产生耐药性。为了提高疗效、降低毒性及延缓耐药性的产生，临床上常规根据药物特性和肿瘤类型设计联合化疗方案。联合应用的一般原则如下：

##### (一) 从细胞增殖动力学考虑

1. 招募(recruitment)作用 即设计细胞周期非特异性药物和细胞周期特异性药物的序贯应用方法，驱动更多 $G_0$ 期细胞进入增殖周期，以增加肿瘤细胞杀灭数量。其策略是：①对增长缓慢(GF不高)的实体瘤，可先用细胞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；继后用细胞周期特异性的药物杀灭之。②对增长快(GF较高)的肿瘤如急性白血病等，宜先用细胞周期特异性药物(作用于S期或M期药物)，使大量处于增殖周期的恶性肿瘤细胞被杀灭，以后再细胞周期非特异性药物杀伤其他各时相的细胞，待 $G_0$ 期细胞进入细胞周期时，再重复上述疗法。

2. 同步化(synchronization)作用 即先用细胞周期特异性药物(如羟基脲)，将肿瘤细胞阻滞于某时相(如 $G_1$ 期)，待药物作用消失后，肿瘤细胞即同步进入下一时相，再应用作用于后一时相的药物。

(二) 从药物作用机制考虑 联合应用作用于不同生化环节的抗恶性肿瘤药物，可使疗效提高。用两种药物同时作用于一个代谢过程前后两种不同靶点的序贯抑制如联合应用甲氨蝶呤和硫嘌呤等。

##### (三) 从药物毒性考虑

1. 减少毒性的重叠 如大多数抗恶性肿瘤药物有抑制骨髓作用，而泼尼松和博来霉素等无明显抑制骨髓作用，将它们与其他药物合用，以提高疗效并减少骨髓的毒性发生。

2. 降低药物的毒性 如用巯乙磺酸钠可预防环磷酰胺引起的出血性膀胱炎；用甲酰四氢叶酸钙可减轻甲氨蝶呤的骨髓毒性。

(四) 从药物的抗癌谱考虑 胃肠道癌宜用氟尿嘧啶、环磷酰胺、丝裂霉素、羟基脲等；鳞癌宜用博来霉素、甲氨蝶呤等；肉瘤宜用环磷酰胺、顺铂、多柔米星等；骨肉瘤以多柔米星及大剂量甲氨蝶呤加救援剂甲酰四氢叶酸钙为好；脑的原发或转移瘤首选亚硝脲类，亦可用羟基脲等。

#### 二、抗恶性肿瘤药的毒性反应

目前临床使用的细胞毒抗恶性肿瘤药物对肿瘤细胞和正常细胞尚缺乏理想的选择作

用,即药物在杀伤恶性肿瘤细胞的同时,对某些正常的组织也有一定程度的损害,毒性反应成为化疗限制剂量使用的关键因素,同时亦影响了患者的生命质量(quality of life)。抗恶性肿瘤药的毒性反应可分为近期毒性和远期毒性两种。近期毒性又可分为共有的毒性反应和特有的毒性反应,前者出现较早,大多发生于增殖迅速的组织,如骨髓、消化道和毛囊等;后者发生较晚,常常发生于长期大量用药后,可累及心、肾、肝等重要器官。远期毒性主要见于长期生存的患者,包括第二原发恶性肿瘤、不育和致畸。

### (一) 近期毒性

#### 1. 共有的毒性反应

(1)骨髓抑制:骨髓抑制是肿瘤化疗的最大障碍之一,除激素类、博来霉素和L-门冬酰胺酶外,大多数抗恶性肿瘤药物均有不同程度的骨髓抑制。骨髓造血细胞经化疗后外周血细胞数减少的机会决定于细胞的生命,寿命越短,外周血细胞越容易减少,通常先出现白细胞减少,然后出现血小板降低,一般不会引起严重贫血。

(2)消化道反应:恶心和呕吐是抗恶性肿瘤药物的最常见毒性反应。除药物直接刺激局部胃肠道外,也可作用于延脑呕吐中枢以及刺激催吐化学感受器引起呕吐。5-HT<sub>3</sub>受体拮抗药奥丹西隆(ondansetron)等有较好的止吐效果。另外也可损害增殖活跃的消化道粘膜组织,容易引起口腔炎、口腔溃疡、舌炎、食管炎等。

(3)脱发:正常人头皮约有10万根头发,除其中10%~15%的生发细胞处于静止期外,其他大部分处于活跃生长,因此多数抗恶性肿瘤药物都能引起不同程度的脱发。在化疗时给患者带上冰帽,使头皮冷却,局部血管痉挛,减少药物到达毛囊而减轻脱发,停止化疗后头发仍可再生。

#### 2. 特有的毒性反应

(1)心脏毒性:以多柔米星最常见,可引起心肌退行性病变和心肌间质水肿。心脏毒性的发生可能与多柔米星生成自由基有关。

(2)呼吸系统毒性:大剂量长期应用博来霉素可引起肺纤维化。可能与肺内皮细胞缺少使博来霉素灭活的酶有关。

(3)肝脏毒性:部分抗恶性肿瘤药物如L-门冬酰胺酶、放线菌素D、环磷酰胺等可引起肝脏损害。

(4)肾和膀胱毒性:大剂量环磷酰胺可引起出血性膀胱炎,可能与大量代谢物丙烯醛经泌尿道排泄有关,同时应用巯乙磺酸钠可预防发生。顺铂由肾小管分泌,可损害近曲小管和远曲小管。

(5)神经毒性:长春新碱最容易引起外周神经病变。顺铂、甲氨蝶呤和氟尿嘧啶偶尔也可引起一些神经毒性,应用时应注意。

(6)过敏反应:凡属于多肽类化合物或蛋白质类的抗恶性肿瘤药物如L-门冬酰胺酶、博来霉素,静脉注射后容易引起过敏反应。紫杉醇的过敏反应可能与赋形剂聚氧乙基蓖麻油有关。

(二) 远期毒性 随着肿瘤化疗的疗效提高,长期生存患者增多,远期毒性将更加受到关注。

1. 第二原发恶性肿瘤 很多抗恶性肿瘤药物特别是烷化剂具有致突变和致瘤性,以及免疫抑制作用,在化疗并获得长期生存的患者中,部分会发生可能与化疗相关的第二原发恶性肿瘤。

2. 不育和致畸 许多抗恶性肿瘤药物特别是烷化剂可影响生殖细胞的产生和内分泌功能,产生不育和致畸作用。男性病人睾丸生殖细胞的数量明显减少,导致男性不育,女性病人可产生永久性卵巢功能障碍和闭经,孕妇则可引起流产或畸胎。

(陈红专)

## 第三篇 作用于周围神经系统的药物

### 第十六章 传出神经系统药理概论

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)。自主神经系统包括交感神经系统 (sympathetic nervous system) 和副交感神经系统 (parasympathetic nervous system), 主要支配心肌、平滑肌和腺体等效应器 (图 16-1); 运动神经系统则支配骨骼肌。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 (acetylcholine, ACh), 后者主要释放去甲肾上腺素 (noradrenaline, NA)。胆碱能神经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绝大多数交感神经节后纤维。国外药理书籍常用自主神经系统一词, 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提法可克服上述不足之处, 因此较为合理。本章所用自主神经一词主要指不包括运动神经在内的传出神经。

作用于传出神经系统的药物有较强的系统性, 其药物作用部位虽不相同, 但作用常相互联系, 相互协调, 且大多数的药物作用与机体的交感神经、副交感神经和运动神经的兴奋效应或抑制效应十分相似。因此在学习该系统的药物作用时, 应与神经递质 ACh、NA 和多巴胺等作用进行比较, 并掌握不同之处。这样, 才能真正理解和记忆作用于该系统的药物。

#### 第一节 传出神经系统的递质和受体

作用于传出神经系统药物主要影响传出神经系统的递质 (transmitter) 和受体 (receptor) 的功能, 即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 早在一百多年前,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。早在 1898 年 Lewandowsky 就发现哺乳类肾上腺提取物的作用与刺激交感神经的效应十分相似。1901 年 Langley 证实了这一点,并认为此提取物可能通过刺激交感神经末梢而发挥作用。后来他的学生 Elliott 发现肾上腺素对去交感神经的效应器仍能发挥作用。1906 年 Langley 提出神经-肌肉传递可能与神经末梢释放化学物质有关。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 年证明这种抑制性物质就是 ACh。对交感神经而言, Von Euler 直至 1946 年才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 NA。至此,传出神经系统的化学传递学说才臻完善。这一学说已由形态学、生理学、生物化学和药理学等学科的各种研究所证实(图 16-1)。

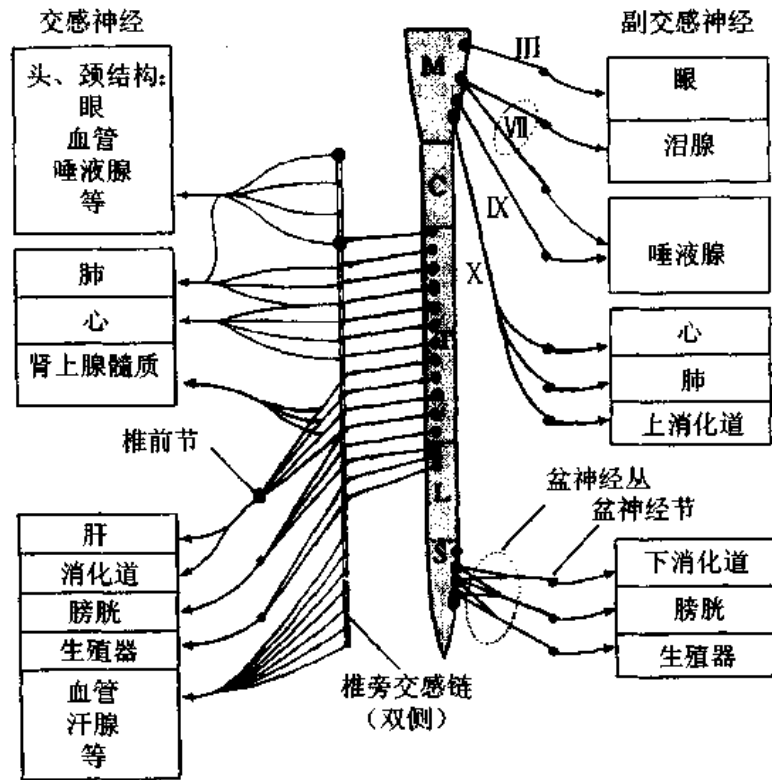


图 16-1 自主神经系统分布示意图(自 Rang 等,1995)

(M=延髓;C=颈;T=胸;L=腰;S=骶)

—— 节前纤维      ———> 节后纤维

(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



的膨胀部分并呈稀疏串珠状,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(图 16-2)。囊泡内含有高浓度 NA,而运动神经末梢囊泡内含大量 ACh。囊泡为上述递质合成、转运和贮存的重要场所。

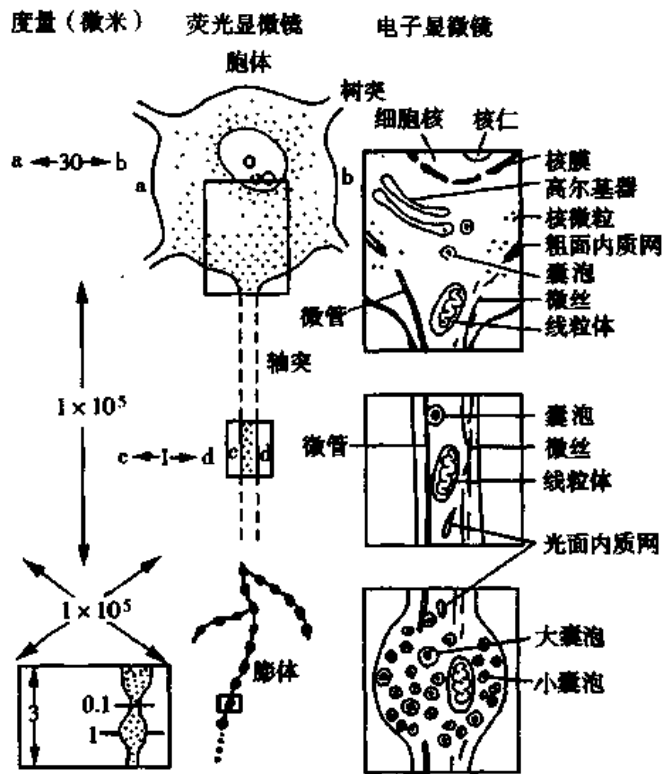


图 16-2 去甲肾上腺素能神经元模式图

(三) 传出神经递质的生物合成和贮存 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  $\beta$ -羟化酶催化,合成为 NA 并与 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。

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)。前者在细胞体内形成,并随轴浆转运至末梢;后者在神经末梢线粒体内形成,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,然后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,即从胞浆内转运进入囊泡内与 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,血浆中的胆碱浓度为  $10\mu\text{M}$ ,供应充足,故其摄取过程为 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(在去甲肾上腺素能神经为NA、多巴胺 $\beta$ -羟化酶,在胆碱能神经为ATP、ACh等)一并排出至突触间隙,其中递质NA和ACh即与其各自受体结合,产生效应。这种排出方式称为胞裂外排。

2. 量子化释放(quantal release) Fatt和Katz等在1952年用微电极法在蛙神经肌肉接头处发现骨骼肌细胞有自发性小终板电位,其频率约为每秒1~4次,此外,在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,即为量子化释放概念。该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量子骤增,可引发动作电位而产生效应。

3. 其他释放机制 静止时,交感神经末梢亦可见有微量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,某些药物如酪胺、麻黄碱、苯丙胺、胍乙啶等可被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点与NA、ACh均有相似之处。实际上许多神经均贮存有二或三种递质可供释放,如某些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作用的消失主要通过被突触间隙中的乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)所水解。AChE在神经细胞体内合成,沿轴突转运到神经末梢。在运动神经末梢,AChE集中分布在运动终板,存在于突触前膜或后膜、突触间隙、皱褶中。AChE水解ACh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再合成原料。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(neuronal 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。去甲丙米嗪和可卡因均可抑制摄取1。摄取进入神经末梢的NA可进一步转运进入囊泡中贮存,即为囊泡摄取,利舍平可抑制这种摄取。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。此外,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。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)。这种摄取方式对NA的摄取量较大,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。

## 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(acetylcholine 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胆碱受体即 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(nicotine)较敏感,故将其称之为烟碱型胆碱受体即 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  $\alpha$  肾上腺素受体( $\alpha$  受体)和  $\beta$  肾上腺素受体( $\beta$  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。用药理学方法,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 16-1)。而用分子生物学基因克隆技术发现的五种亚型,分别用  $m_1$ 、 $m_2$ 、 $m_3$ 、 $m_4$  和  $m_5$  命名。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。由于 M 受体亚型的功能不同,因此对受体亚型研究有助于寻找特异性更高、副作用更小的药物。

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,即为  $N_M$  受体(nicotinic muscle)及神经节 N 受体和中枢 N 受体,均称为  $N_N$  受体(nicotinic neuronal)。

3. 肾上腺素受体分型  $\alpha$  受体亚型主要为  $\alpha_1$  和  $\alpha_2$  二种亚型,其中  $\alpha_1$  和  $\alpha_2$  受体已被克隆出六种亚型基因(表 16-2),而  $\beta$  受体可进一步分为  $\beta_1$ 、 $\beta_2$  和  $\beta_3$  三种亚型(表 16-3)。

### (三) 传出神经系统受体功能及其分子机制

1. M 胆碱受体 M 受体不同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,其基本结构见图 16-3。M 受体属于与鸟核苷酸结合调节蛋白(G 蛋白)耦联的超级家族受体(superfamily of G-protein-coupled receptors)。M 受体激动后与 G 蛋白耦联,进而激活磷脂酶 C (phospholipase C),增加第二信使,即肌醇 1,4,5-三磷酸( $IP_3$ )和二酰甘油(diacylglycerol, DAG)形成而产生系列效应。M 受体激动可抑制腺苷酸环化酶活性,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 16-1)。

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  $N_N$  受体由四种亚基  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$  组成,每个 N 受体由二个  $\alpha$  亚基和  $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$  亚基组成五聚体,以形成中间带孔跨细胞膜通道,即为 N 受体离子通道。二个  $\alpha$  亚基上有激动剂 ACh 作用位点。当 ACh 与  $\alpha$  亚基结合后,可使离子通道开放,从而调节  $Na^+$ 、 $K^+$ 、 $Ca^{2+}$  跨膜流动(图 16-4)。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,释放的 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,细胞膜外  $Na^+$ 、 $Ca^{2+}$  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  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  进入细胞,产生动作电位,导致肌肉收缩。

表 16-1 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	自主神经节	窦房结、心房	外分泌腺	外分泌腺	CNS
分布	CNS(皮质、海马) 胃壁细胞	房室结、心室 神经末梢、突触前膜 CNS	平滑肌 血管内皮 CNS	平滑肌 CNS	
效应	中枢兴奋  胃酸分泌 胃肠活动	窦房结缓慢自动除极  自主神经节除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 血管舒张 (NO 引起)	—	—
分子机制	与 G 蛋白( $G_q/11$ )耦联刺激磷脂酶 C, $\text{IP}_3$ 和 DAG 升高、去极化、增加胞浆 $\text{Ca}^{2+}$ 及抑制 $\text{K}^+$ 通道	通过 G 蛋白( $G_i$ ) $\beta\gamma$ 亚单位激活 $\text{K}^+$ 通道,通过 $G_i$ 抑制腺苷酸环化酶,使 cAMP 减少,抑制 $\text{Ca}^{2+}$ 通道,迟发性 IPSP	与 $M_2$ 相似	与 $M_2$ 相似	与 $M_1$ 相似

表 16-2  $\alpha$  肾上腺素受体亚型及其分布

药理分型	组织分布	药理分型	组织分布
$\alpha_{1A}$	心脏、肝脏、小脑、皮质、前列腺、肺、输精管	$\alpha_{2A}$	血小板、皮质、脊髓、蓝斑
$\alpha_{1B}$	肾脏、脾、主动脉、肺、皮质	$\alpha_{2B}$	肝脏、肾脏
$\alpha_{1D}$	主动脉、皮质、前列腺、海马	$\alpha_{2C}$	皮质

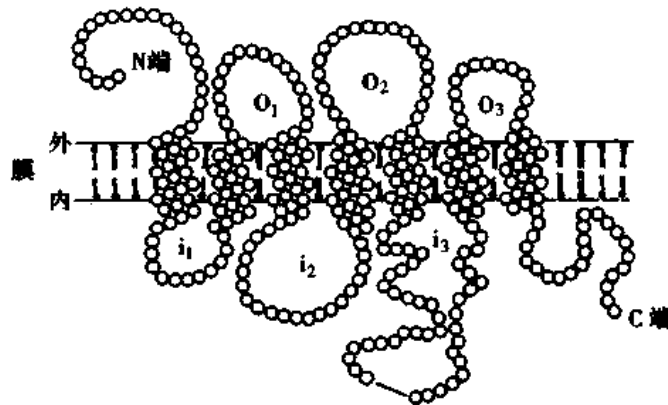


图 16-3 M 受体及七个跨膜区在膜上示意图(引自张得昌,1998)

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,  $\alpha$  受体和  $\beta$  受体也属于 G 蛋白耦联受体,其特点为均有七次跨膜区段结构,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

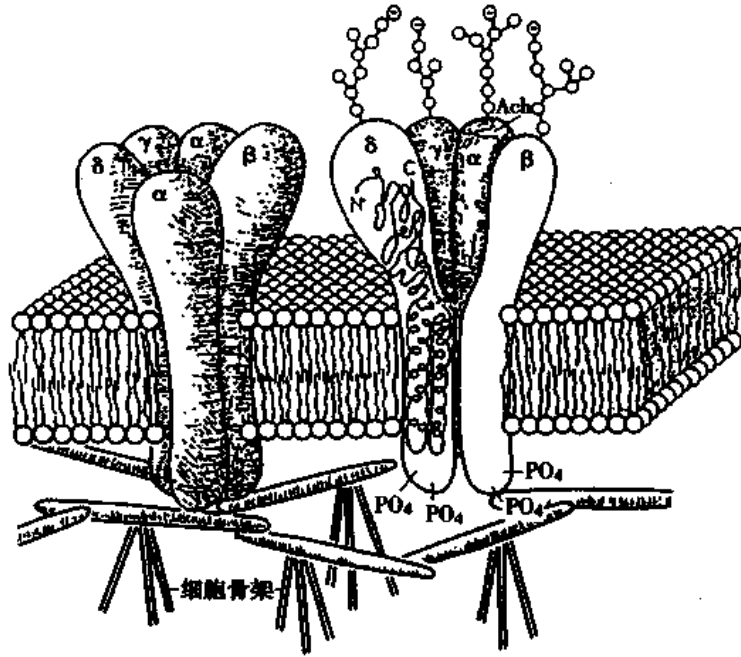


图 16-4 N<sub>2</sub> 烟碱受体

5 个亚基约含 450 个氨基酸, 此 5 个肽链形成一个跨膜的环, 在细胞膜内固定于细胞骨架上, 每一肽链跨膜 4 次, N 端和 C 端都位于细胞外侧(如  $\delta$  亚单位剖面所示)。肽链在胞外被糖基化。在细胞内被磷酸化, 导致受体脱敏, 2 个  $\alpha$  亚单位各有 1 个 ACh 结合点, 二者结合一个分子 ACh 后, 钠通道即开放, 细胞除极兴奋(引自 F. Hucho)

第 5 和第 6 跨膜区间的细胞内环链比较长(图 16-5)。当激动剂与受体结合后, 可与 G 蛋白耦联, 其中  $\alpha_1$  受体激动可激活磷脂酶(C、D、A<sub>2</sub>), 增加第二信使 IP<sub>3</sub> 和 DAG 形成而产生效应;  $\alpha_2$  受体激动则可抑制腺苷酸环化酶, 并由此使 cAMP 减少。所有  $\beta$  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基本效应见表 16-3。

表 16-3 肾上腺素受体及其效应

受体	耦联 G 蛋白	基本效应
$\beta_1$	Gs	腺苷酸环化酶激活, L-型 Ca <sup>2+</sup> 通道激活
$\beta_2$	Gs	腺苷酸环化酶激活
$\beta_3$	Gs	腺苷酸环化酶激活
$\alpha_1$	Gq	磷脂酶 C 激活
	Gq	磷脂酶 D 激活
	Gq, Gi/Go	磷脂酶 A <sub>2</sub> 激活
$\alpha_2$	Gi	腺苷酸环化酶活性降低
	Gi( $\beta\gamma$ 亚单位)	K <sup>+</sup> 通道开放
	Go	抑制 Ca <sup>2+</sup> 通道(L 型; N 型)

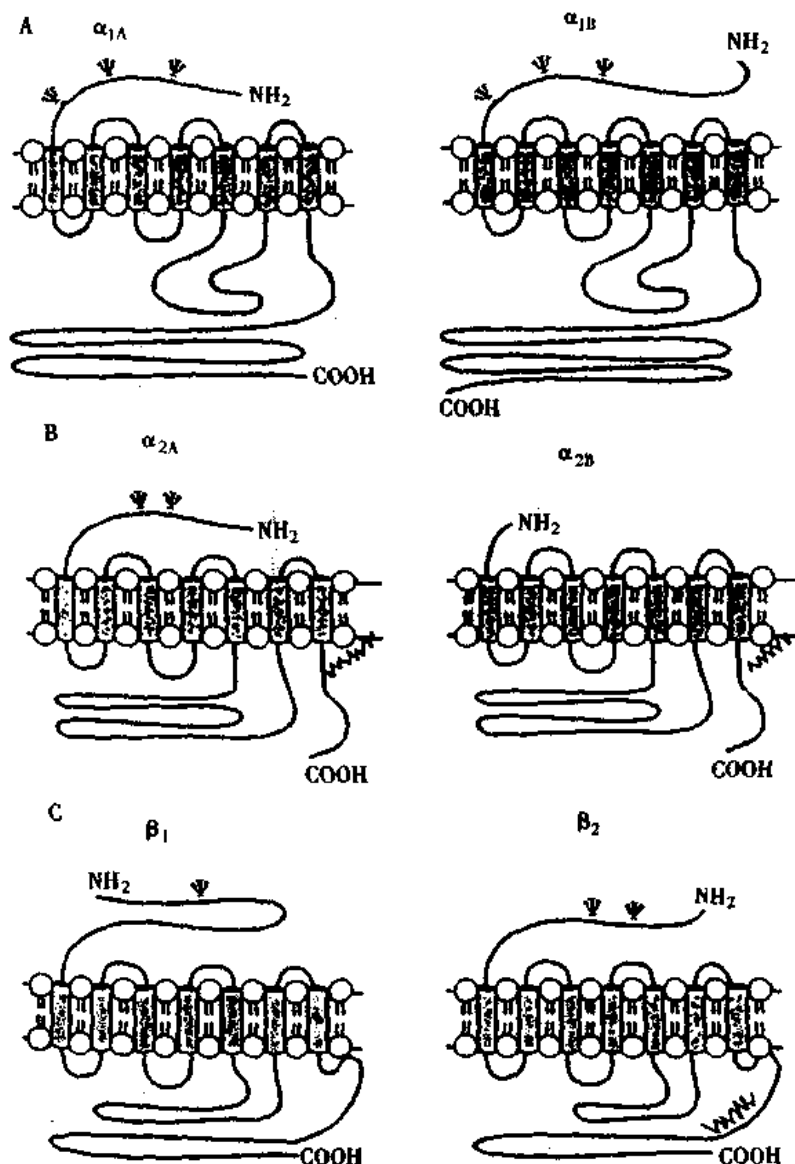


图 16-5 肾上腺素受体结构模式图(自 Goodman & Gilman, 1996)  
 Ψ: 为 N-糖基化位点 wwww: 为硫酸基化位点

## 第二节 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进一步掌握各药的药理作用就显得十分必要。

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。故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 16-4。

表 16-4 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	
心脏	窦房结 心房肌	$\beta_1$ $\beta_1$	心率加速++ 收缩力和传导速度增加++	M	心率减慢+++ 收缩减弱,不应期缩短 传导速度减慢++ 收缩略减弱	
	房室结 心室肌	$\beta_1$ $\beta_1$	自律性和传导速度增加++ 收缩力,传导速度,自律性增加+++			
平滑肌	动脉	皮肤、粘膜	$\alpha_1, \alpha_2$	M (详见表 16-1)	无作用	
		腹腔内脏	$\alpha_1; \beta_2$		收缩+++;舒张+	无作用
		冠状 骨骼肌	$\alpha_1; \alpha_2; \beta_2$ $\alpha; \beta_2$		收缩+;舒张++(整体) 收缩++,舒张++(整体)	无作用 舒张(交感神经)+
	静脉	脑	$\alpha_1$		收缩±	无作用
		肺	$\alpha_1; \beta_2$		收缩+;舒张(整体)	无作用
		肾	$\alpha_1, \alpha_2; \beta_1, \beta_2$		收缩+++;舒张+	无作用
	胃	$\alpha_1, \alpha_2; \beta_2$	收缩++;舒张++		无作用	
	气管、支气管	$\beta_2$	舒张+		收缩++	
	胃肠道	胃壁	$\alpha_1, \alpha_2; \beta_2$		舒张+	收缩+++
		肠壁	$\alpha_1, \alpha_2; \beta_1, \beta_2$		舒张+	收缩+++
括约肌		$\alpha_1$	收缩+	舒张+		
胆囊与胆道	$\beta_2$	舒张+	收缩+			
膀胱	逼尿肌	$\beta_2$	舒张+	收缩+++		
	三角肌与括约肌	$\alpha_1$	收缩++	舒张++		
子宫		$\alpha_1$	收缩+(妊娠)	不定		
		$\beta_2$	舒张++(妊娠、非妊娠)			
	眼睛	瞳孔开大肌	$\alpha_1$		收缩(散瞳)++	
	瞳孔括约肌	—	—	收缩(缩瞳)+++		
	睫状肌	$\beta_2$	舒张(远视)+	收缩(近视)+++		
腺体	汗腺	$\alpha_1$	分泌+(手心)	分泌(交感神经)+++		
	唾液腺	$\alpha_1$ $\beta$	分泌 $K^+$ 和 $H_2O^+$ 分泌淀粉酶+	分泌 $K^+$ 和 $H_2O$ +++		
	支气管腺体	$\alpha_1$ $\beta_2$	减少 增加	分泌+++		
代谢	肝脏糖代谢	$\alpha_1, \beta_2$	肝糖原分解和异生+++	—		
	骨骼肌糖代谢	$\beta_2$	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		$\beta_2$	收缩	$N_M$	收缩(运动神经)	

### 第三节 传出神经系统药物基本作用及其分类

传出神经系统药物基本作用点主要为受体和递质两方面,其中作用于受体的药物研究有较大发展,许多肾上腺素受体和胆碱受体的阻断药和激动药在心血管疾病、神经肌肉疾病、外科手术、胃肠道和支气管疾病及眼科疾病方面得到广泛应用。相比之下,作用于递质的药物虽研究较多,但真正有实用价值的药物尚不多。近年来,随着分子生物学技术的广泛应用,已克隆出多种不同的肾上腺素受体和胆碱受体亚型,可以预言,随着这一技术的深入发展,新的受体亚型会不断被发现和研究,这些都将成为今后新型药物作用的靶点。

#### 一、传出神经系统药物基本作用

(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,从而产生与递质相反的作用,就称为阻断药(blocker);相对于激动药而言,则称为拮抗药(antagonist)。

#### (二) 影响递质

1. 影响递质合成 某些药物本身没有作用,但进入体内后可转化成活性物质起作用,如左旋多巴作为多巴胺前体物,用于治疗帕金森病。有些药物通过抑制合成递质的酶起作用,如甲酪氨酸(metirosine)抑制酪胺酸羟化酶,从而抑制儿茶酚胺合成,可用于治疗嗜铬细胞瘤。卡比多巴(carbidopa)和苄丝肼(benserazide)可抑制外周多巴脱羧酶,从而减少左旋多巴外周脱羧形成多巴胺,常与左旋多巴合用于治疗帕金森病。

2. 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。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。

3. 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 在囊泡内贮存,去甲丙米嗪和可卡因都是摄取 1 抑制剂。

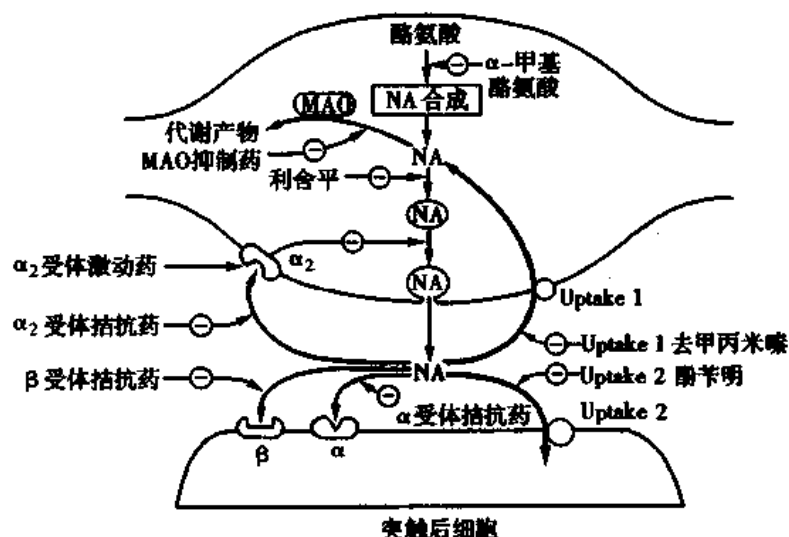


图 16-6 去甲肾上腺素能神经末梢递质与药物作用示意图



4. 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。

去甲肾上腺素能神经末梢递质与药物作用示意图见图 16-6。

## 二、传出神经系统药物分类

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 16-5。

表 16-5 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)	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 <sub>1</sub> 受体阻断药(哌仑西平)
(二)抗胆碱酯酶药(新斯的明)	(3)M <sub>2</sub> 受体阻断药(戈拉碘铵)
(三)肾上腺素受体激动药	(4)M <sub>3</sub> 受体阻断药(hexahydrosiladifenidol)
1. $\alpha$ 受体激动药	(二)胆碱酯酶复活药(碘解磷定)
(1) $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 受体激动药(去甲肾上腺素)	(三)肾上腺素受体阻断药
(2) $\alpha_1$ 受体激动药(去氧肾上腺素)	1. $\alpha$ 受体阻断药
(3) $\alpha_2$ 受体激动药(可乐定)	(1) $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 受体阻断药
2. $\alpha$ 、 $\beta$ 受体激动药(肾上腺素)	①短效类(酚妥拉明)
3. $\beta$ 受体激动药	②长效类(酚苄明)
(1) $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 受体激动药(异丙肾上腺素)	(2) $\alpha_1$ 受体阻断药(哌唑嗪)
(2) $\beta_1$ 受体激动药(多巴酚丁胺)	(3) $\alpha_2$ 受体阻断药(育享宾)
(3) $\beta_2$ 受体激动药(沙丁胺醇)	2. $\beta$ 受体阻断药
	(1) $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 受体阻断药(普萘洛尔)
	(2) $\beta_1$ 受体阻断药(阿替洛尔)
	(3) $\beta_2$ 受体阻断药(布他沙明)
	3. $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 、 $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 阻断药(拉贝洛尔)

(姚明辉)

## 第十七章 拟副交感神经药

拟副交感神经药(parasympathomimetics)可分为胆碱能激动药(cholinergic agonists)和抗胆碱酯酶药(anticholinesterases)。胆碱能激动药亦称为拟胆碱药(cholinomimetics),可激动胆碱受体,在效应器上产生与乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)类似的作用。抗胆碱酯酶药亦称为胆碱酯酶抑制剂(cholinesterase inhibitors),可抑制 ACh 的水解,从而增强其作用。

ACh 是胆碱能神经突触和末梢的递质,能激动乙酰胆碱受体(acetylcholine receptor),包括毒蕈碱型胆碱受体(muscarine receptor, M 胆碱受体)和烟碱型胆碱受体(nicotinic receptor, N 胆碱受体),可产生广泛的效应。毒蕈碱型胆碱受体属 G 蛋白耦联受体,其主要分布于副交感神经节后纤维支配的效应器。烟碱型胆碱受体属配体门控受体,主要分布于自主神经节(N<sub>N</sub>胆碱受体)和神经肌肉接头(N<sub>M</sub>胆碱受体)。按照药物对受体的选择性不同,胆碱能激动药又分为毒蕈碱型胆碱受体激动药(muscarine receptor agonist)和烟碱型胆碱受体激动药(nicotinic receptor agonist),即 M 和 N 胆碱受体激动药。

有些药物不属于胆碱能激动药或/和抗胆碱酯酶药,它们在神经末梢能增加 ACh 的释放,产生拟副交感作用。它们被称为促 ACh 释放药(drugs of enhancers of acetylcholine release)。

### 第一节 M 胆碱受体激动药

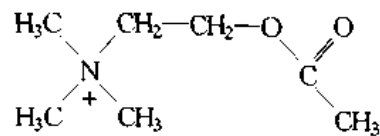
按照化学结构的特点分类,M 胆碱受体激动药可分为胆碱酯和天然形成的拟胆碱生物碱两类。大多数胆碱酯类药对 M、N 胆碱受体均有兴奋作用,但对 M 胆碱受体的作用较强。

#### 一、胆碱酯类

胆碱酯类(choline esters)主要包括乙酰胆碱和合成的胆碱酯类化合物如醋甲胆碱、卡巴胆碱和氟贝胆碱等(表 17-1)。

#### 乙酰胆碱

ACh 为胆碱能神经递质。其性质不稳定,极易被体内胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)水解,故毒性较小。因作用广泛,选择性差,主要用于动物实验。本药为副交感神经末梢释放的递质,本章药物的主要作用与其相似,因此,熟悉 ACh 的作用特点有助于学习其他药物。



乙酰胆碱

【药理作用与机制】

1. 心血管系统 ACh 对心血管系统主要产生以下作用：

(1) 血管舒张：静脉注射小剂量本药可使全身血管舒张而造成血压短暂下降，并伴有反射性心率加快。ACh 可致多种血管舒张，如肺血管和冠状血管。其舒血管作用主要机制是由于激动血管内皮细胞  $M_3$  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。

(2) 减慢心率：此作用亦称负性频率作用 (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，从而延长动作电位达阈值的时间，导致心率减慢。

(3) 减慢房室结和浦肯野纤维传导：即为负性传导作用 (negative dromotropic effect)。ACh 可延长房室结和浦肯野纤维 (Purkinje fibers) 的不应期，使其传导减慢。

(4) 减弱心肌收缩力：即为负性肌力作用 (negative inotropic effect)。一般认为胆碱能神经主要分布于窦房结、房室结、浦肯野纤维和心房，而心室的胆碱能神经支配较少。因此，尽管 ACh 对心肌有一定抑制作用，它对心房收缩的抑制作用大于心室。ACh 除了对心肌的直接抑制作用以外，还能间接通过减弱支配心室的交感神经活动，抑制心室收缩力。这是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膜 M 胆碱受体，抑制交感神经末梢 NA 释放，从而使心室收缩力减弱。

(5) 缩短心房不应期：ACh 不影响心房肌的传导速度，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，增加其收缩幅度和张力，也可增加胃肠平滑肌蠕动，并可促进胃肠分泌，产生恶心、嗝气、呕吐、腹痛及排便等症状。

3. 泌尿道 ACh 可增强泌尿道平滑肌的蠕动和膀胱逼尿肌的收缩，使膀胱最大自主排空压力 (maximal voluntary voiding pressure) 增加，降低膀胱容积，同时舒张膀胱三角区和外括约肌，导致膀胱排空。

4. 其他 ACh 可增加多种腺体的分泌，包括泪腺、气管和支气管腺体、唾液腺、消化道腺体和汗腺。ACh 可收缩支气管。并可兴奋颈动脉窦和主动脉弓的化学感受器。当 ACh 局部滴眼时，可致瞳孔收缩，调节于近视。此外，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，使交感、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，外周给药很少产生中枢作用。

【体内过程】 ACh 脂溶性差，口服不易吸收，也难以透过血脑屏障。进入胃肠道的 ACh 易在胆碱酯酶的作用下迅速被水解失效，故只有当大剂量静脉注射时才能出现上述的药理作用。

## 醋甲胆碱

醋甲胆碱(methacholine)也可被胆碱酯酶水解,但由于其水解速度较 ACh 慢,故作用时间较长。本药对 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 17-1)。临床上主要用于口腔粘膜干燥症,也偶用于支气管高敏性的诊断。鉴于醋甲胆碱对血管、呼吸道和消化道的的作用,禁用于心肌缺血、支气管哮喘和溃疡病患者。

## 卡巴胆碱

卡巴胆碱(carbachol)的化学性质稳定,不易被胆碱酯酶水解,作用时间较长。对 M、N 胆碱受体激动作用与 ACh 相似,但选择性差。本药对肠道和膀胱的兴奋作用明显,但由于其作用广泛,加之该药副作用较多,且阿托品对它的解毒效果差,故较少全身给药,目前主要用于局部滴眼以治疗青光眼。禁忌证同醋甲胆碱。

## 氟贝胆碱

氟贝胆碱(bethanechol chloride)化学性质稳定,不易被胆碱酯酶水解。口服和注射均有效。本药可兴奋胃肠道和泌尿道平滑肌,对心血管系统作用弱。可用于术后腹胀、胃张力缺乏症及胃滞留症等的治疗。本药也可用于手术后尿潴留及口腔粘膜干燥症的治疗。由于其对 M 胆碱受体具有相对选择性,故疗效较卡巴胆碱好。

该药只能口服或皮下注射,不能肌内或皮内注射,否则药物毒性将增大,一旦出现毒性,可用阿托品(皮下或静脉注射 0.5mg~1mg),如出现严重心血管反应或支气管痉挛,可用肾上腺素处理(皮下或肌内注射 0.3mg~1mg)。禁忌证同醋甲胆碱。

表 17-1 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	+	+++	+++	++	++	+	+
氟贝胆碱	-	+++	±	+++	+++	++	-

## 二、生物碱类

生物碱类主要包括三种从植物中提取的天然生物碱,即毛果芸香碱(pilocarpine)、毒蕈碱(muscarine)和槟榔碱(arecoline)。此外,还包括合成的同类物震颤素(oxotremorine),后者为胆碱受体激动药,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,是从南美洲小灌木毛果芸香属(pilocarpus)植

物中提出的生物碱。1874年巴西 Coutinho 证实咀嚼毛果芸香属植物叶可使唾液分泌增加,1875年提取了生物碱,不久 Weber 观察了该生物碱对瞳孔、汗腺和唾液腺的作用。

【药理作用与机制】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;另一种为瞳孔开大肌,受去甲肾上腺素能神经支配,兴奋时瞳孔开大肌向外周收缩,使瞳孔扩大。本药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一天。

(2) 降低眼内压:房水是由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 17-1,17-2)。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。

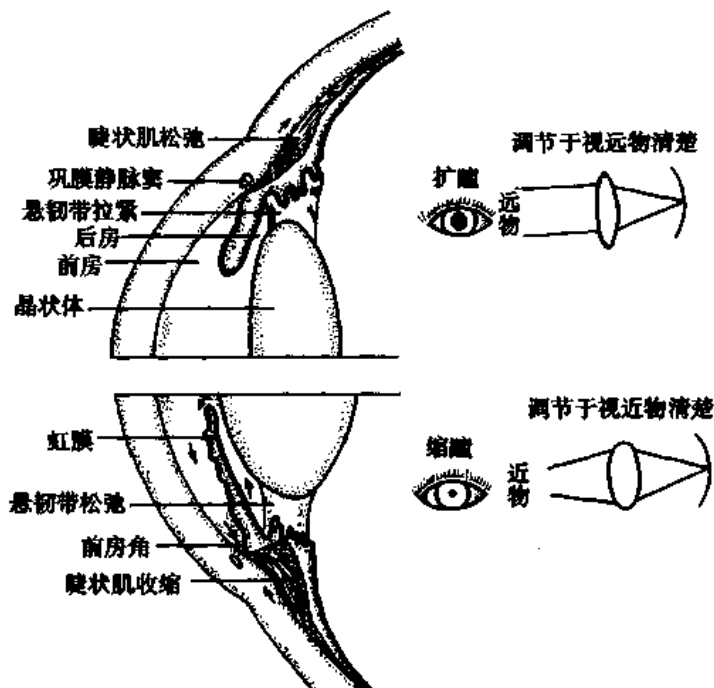


图 17-1 胆碱受体激动药和阻断药对眼的作用  
上:胆碱受体阻断药的作用 下:胆碱受体激动药的作用  
箭头表示房水流通及睫状肌收缩或扩张的方向

(3) 调节痉挛:眼在视近物时,通过晶状体聚焦,使物体能成像于视网膜上,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。毛果芸香碱的这种作用称为调节痉挛。

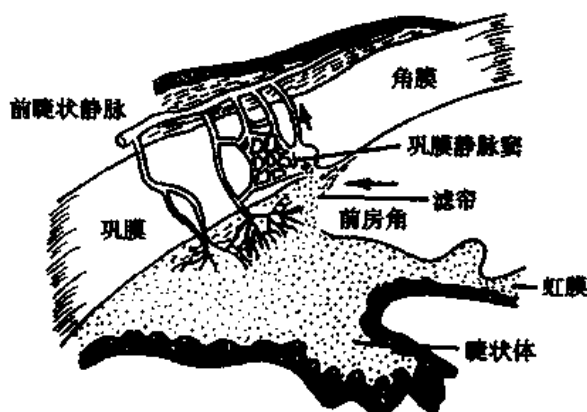


图 17-2 房水出路(箭头表示房水回流方向)

4. 心血管系统 静脉给药(0.1mg/kg)时可使心率短暂减慢,如事先给以  $N_N$  受体阻断药,则可产生升压反应。上述的作用均可被阿托品所取消。作用机制不详。

#### 【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溶液滴眼可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。本药对开角型青光眼(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。

3. 口腔干燥 毛果芸香碱口服,可用于颈部放射治疗后的口腔干燥,但在增加唾液分泌的同时,汗液分泌也明显增加。

【不良反应】 毛果芸香碱过量可出现类似毒蕈碱中毒的症状,即副交感神经系统 M 胆碱受体过度兴奋症状,可用足量阿托品对抗,并采用对症疗法和支持疗法。

## 毒 蕈 碱

毒蕈碱(muscarine)由捕蝇蕈(*Amanita muscaria*)分离提取。本药虽不作为治疗性药物,但它具有重要的药理活性。

毒蕈碱为 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。毒蕈碱在捕蝇蕈中含量很低(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,可在30~60分钟内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。可用阿托品治疗(每隔30分钟,肌肉注射1mg~2mg)。

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。

2. 腺体 毛果芸香碱(10mg~15mg皮下注射)可明显增加汗腺、唾液腺的分泌。此外,其他腺体如泪腺、胃腺、胰腺、小肠腺体和呼吸道腺体分泌亦增加。

3. 平滑肌 除兴奋眼内瞳孔括约肌和睫状肌外,本药还能兴奋肠道平滑肌、支气管平滑肌、子宫、膀胱及胆道平滑肌。

## 第二节 N 胆碱受体激动药

N 胆碱受体激动药有天然生物碱烟碱(nicotine)和洛贝林(lobeline),合成化合物有四甲铵(tetra-methyl-ammonium, TMA)和二甲基苯哌嗪(1, 1-dimethyl-4-phenylpiper-azinium, DMPP)等。

烟碱,亦称尼古丁,由烟叶(tobacco)中提取,可兴奋自主神经节  $N_N$  和神经肌肉接头的  $N_M$  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  $N_N$  受体,随后可持续抑制神经节  $N_N$  受体。烟碱对神经肌肉接头  $N_M$  受体作用与其对神经节  $N_N$  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。

## 第三节 抗胆碱酯酶药

胆碱酯酶(cholinesterase)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特异性较低。下面所提及的主要是乙酰胆碱酯酶(AChE)。AChE 可在胆碱能神经末梢与效应器接头或突触间隙水解 ACh,终止 ACh 作用。AChE 活性极高,一个酶分子可在 1 分钟内水解  $6 \times 10^5$  ACh 分子。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 17-3)。

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 活性受抑制(图 17-4)。从而导致胆碱能神经末梢释放的 ACh 堆积,产生拟胆碱作用。

抗胆碱酯酶药可分为易逆性抗胆碱酯酶药和难逆性抗胆碱酯酶药。前者与 AChE 结合较不稳定,被抑制的酶易于复活;后者主要为有机磷酸酯类,具毒理学意义。

### 一、易逆性抗 AChE 药

#### 【药理作用与机制】

1. 眼 本类药物结膜用药时可使结膜充血,并可收缩瞳孔括约肌和睫状肌,而引起缩瞳和调节痉挛,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,可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。本类药物由于上述作用可促使

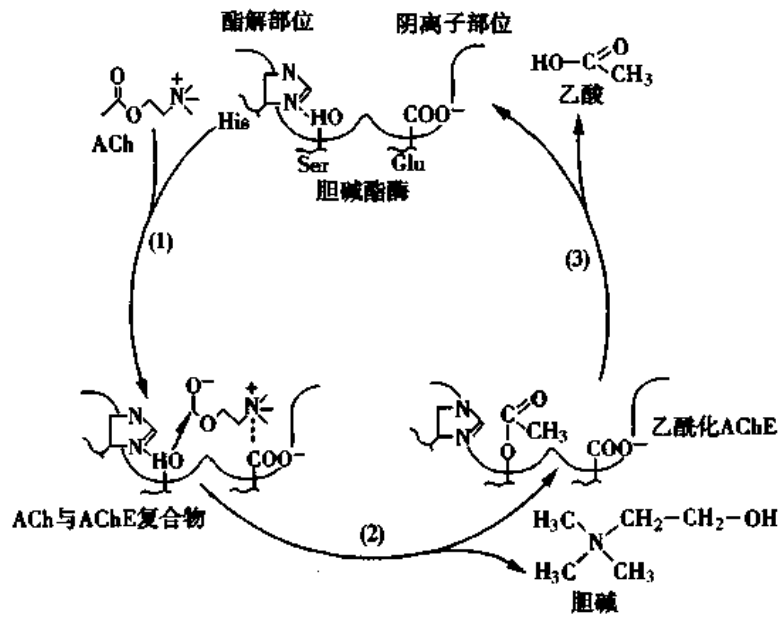


图 17-3 胆碱酯酶水解乙酰胆碱过程示意图  
 (1) ACh 与 AChE 结合, 形成 ACh-AChE 复合物 (2) 复合物裂解, ACh 乙酰基转移到丝氨酸羟基, 形成胆碱和乙酰化胆碱酯酶 (3) 乙酰化 AChE 的乙酰丝氨酸迅速水解, 分离出乙酸, AChE 恢复活性  
 Ser: 丝氨酸 Glu: 谷氨酸

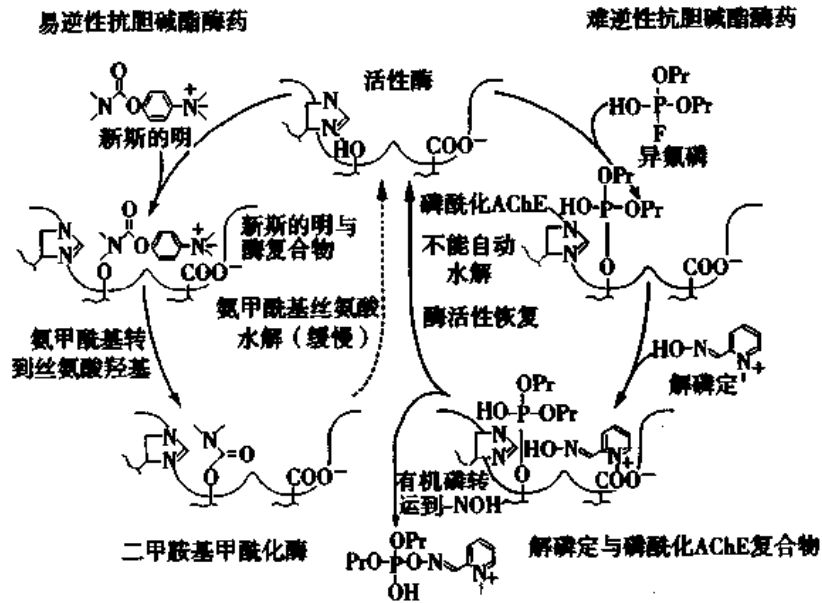


图 17-4 抗胆碱酯酶药作用  
 (引自 Rang 等 1995)

眼房水回流, 从而使眼内压下降。

2. 胃肠道 不同的抗 AChE 药对胃肠道平滑肌具不同作用。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。提示其作用主要为阻碍了 ACh 水解所致。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 药对骨骼肌主要作用是通过其抑制神经肌肉接头 AChE 活性,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的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,此时新斯的明可引起直接兴奋作用,而毒扁豆碱则无此作用。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断剂引起的肌肉松弛,但并不能有效拮抗由除极化型肌松药引起的肌肉麻痹。

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、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纤维收缩。

此外,抗 AChE 药亦可影响心血管系统,但较复杂。该类药物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。

【临床应用】 抗 AChE 药主要用于治疗重症肌无力(myasthenia gravis)、腹气胀和尿潴留、青光眼和解救竞争性神经肌肉阻断药过量中毒。

### 新斯的明

【药理作用与机制】 新斯的明(neostigmine)可抑制 AChE 活性而发挥完全拟胆碱作用,即可激动 M、N 胆碱受体。此外尚能直接激动骨骼肌运动终板上的  $N_M$  受体。其作用特点为对腺体、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。

【体内过程】 为季铵类化合物,其溴化物口服后吸收少而不规则,故口服剂量明显大于注射量。新斯的明既可被血浆中的 AChE 水解,亦可在肝脏代谢。本药注射给药  $t_{1/2}$  约为 1 小时。不易进入中枢神经系统。可以原形药物和代谢产物形式经尿排泄。

【临床应用】 用于治疗重症肌无力时,可口服给药,也可皮下或肌肉注射给药,静脉注射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的治疗和对抗竞争性神经肌肉阻断药过量时的毒性作用。

【不良反应】 新斯的明不良反应与胆碱能神经过度兴奋症状相似,包括进行性流涎、恶心、呕吐、腹痛、腹泻。也有过敏反应报道。其溴盐制剂可引起皮疹。过量时可导致胆碱能危象,表现为大量出汗、尿便失禁、瞳孔缩小、腱状肌痉挛、前额疼痛和心律失常。由于支气管腺体分泌,患者可出现胸闷和喘鸣。由于新斯的明不易进入中枢神经系统,故只在大剂量使用时,才可出现中枢症状。中毒死亡原因是呼吸衰竭或心脏停搏。呼吸衰竭是新斯的明的 M、N 作用和中枢反应的综合结果。

口服新斯的明出现严重不良反应时,可洗胃,同时需注意维持呼吸;也可静脉注射或肌肉注射阿托品控制毒蕈碱样作用,剂量为 1mg~2mg,最大可用 4mg。因阿托品不能对抗烟碱样作用,需加用小剂量竞争性神经肌肉阻断药。

新斯的明禁用于机械性肠或泌尿道梗阻病人。

## 吡斯的明

吡斯的明(pyridostigmine)的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,可口服或肌内注射给药,严重者亦可缓慢静脉注射给药,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。

## 毒扁豆碱

毒扁豆碱(physostigmine,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,但无直接激动受体作用。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。主要在临床用于治疗青光眼,常用0.05%溶液滴眼。与毛果芸香碱相比,本药奏效较快,刺激性亦较强,长期给药时,患者不易耐受,可先用本药滴眼数次后,改用毛果芸香碱维持疗效。本药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。本药全身毒性反应较新斯的明严重,大剂量给药时可致呼吸麻痹。

## 依酚氯铵

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,本药显效较快,但维持时间较短,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。临床上常用于诊断重症肌无力。通常先快速静脉注射本药2mg,如在30~45秒后未见药物效应,可再静脉注射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。本药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药过量或不足,如属剂量不足,则本药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。

## 安贝氯铵

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治疗,尤其是不能耐受新斯的明或吡斯的明的患者。

## 加兰他敏

加兰他敏(galantamine)为一种从石蒜科植物中提取的生物碱,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断药过量中毒。

## 地美溴铵

地美溴铵(demecarium bromide)为一种作用时间较长的易逆性抗胆碱酯酶药,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的开角型青光眼及对其他药物无效的青光眼病人。

## 他克林

他克林(tacrine)能易逆性抑制中枢胆碱酯酶活性,口服后可迅速经胃肠道吸收,但首过消除明显,生物利用度和血浆峰值的个体差异较大。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,使患者的认知能力、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。肝毒性为本药最常见和最重要的副作用,约 50%接受治疗的病人可见丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高,尤其在治疗开始后 12 个月内。如升高幅度大,或出现黄疸,应立即停药。同新斯的明一样,他克林在肝内被微粒体细胞色素 P450 酶系统所代谢,主要是 CYP1A2。能抑制或诱导此系统的药物,都可能影响他克林的血浆浓度。如西咪替丁可抑制他克林的代谢,从而增加他克林的血浆浓度;而奎尼丁主要抑制 CYP2D6,不影响他克林的代谢。

Dopnepezil 是一种哌啶衍生物,对中枢的胆碱酯酶选择性高,对阿尔茨海默病也有较好疗效。Dopnepezil 比他克林的耐受性好,无肝脏毒性的报道。Rivastigmine 是一种氨基甲酸酯类的易逆性中枢抗胆碱酯酶药,也已用来治疗阿尔茨海默病。

## 二、难逆性抗 AChE 药-有机磷酸酯类

有机磷酸酯类(organo phosphates)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(war gases),如沙林(sarin)、梭曼(soman)和塔崩(tabun)等。

本类药物临床治疗价值不大,主要为毒理学意义。世界卫生组织(WHO)曾认为杀虫剂中毒已成为一个全球性的问题,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,非职业性中毒则大多由口摄入。

(一) 中毒机制 有机磷酸酯类作用机制为可与 AChE 牢固结合,从而抑制了该酶的活性。其结合点与易逆性抗 AChE 药相似,也在 AChE 的酯解部位丝氨酸的羟基。有机磷酸酯类的磷原子具有亲电子性,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 17-4),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,生成更为稳定的单烷氧基磷酰化 AChE。此时即使用 AChE 复活药,也难以恢复酶的活性,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。

(二) 中毒表现 有机磷酸酯类中毒时,体内 AChE 活性被抑制,胆碱能神经末梢正

常释放的递质 ACh 不能被有效地水解,从而导致 ACh 在体内大量堆积。由于 ACh 的作用极其广泛,故中毒症状表现多样化,主要为毒蕈碱样(M 样)和烟碱样(N 样)症状,即为急性胆碱能危象(acute cholinergic crisis)。

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:当有机磷酸酯类经呼吸道吸入后,全身中毒症状可在数分钟内出现,如经胃肠道或皮肤吸收,则中毒症状出现可有不同程度的延缓,这取决于所接触毒物的化学性质、脂溶性、是否需经体内活化、稳定性及磷酸化 AChE 的老化等因素。当人体吸入或经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、视力模糊等。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,表现为厌食、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、尿便失禁、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、用量、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症候群、腹胀、多汗、偶见肌束颤动及瞳孔缩小。

### (三) 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) 消除毒物: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% 盐水反复洗胃,直至洗出液中无农药味,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) 解毒药物:

1) 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。能迅速对抗体内 ACh 的毒蕈碱样作用,表现为松弛多种平滑肌、抑制多种腺体分泌、加快心率和扩大瞳孔等效应,从而有效地减轻或消除有机磷酸酯类中毒所引起的恶心、呕吐、腹痛、尿便失

禁、流涎、支气管分泌增多、呼吸困难、出汗、瞳孔缩小、心率减慢和血压下降等症状。由于阿托品对中枢的烟碱受体无明显作用,故对有机磷酸酯类中毒引起的中枢症状,如惊厥、躁动不安等对抗作用较差。应尽量早期给药,并根据中毒情况采用较大剂量。开始时可用阿托品 2mg~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。

2)AChE 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。这些药物都是胍类化合物,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、氯解磷定和双复磷。

### 碘解磷定

碘解磷定(pralidoxime iodide, 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。

解磷定进入体内后,其带正电荷的季铵氮即与磷酸化 AChE 的阴离子部位以静电引力相结合,结合后使其胍基(=N-OH)趋向磷酸化 AChE 的磷原子,进而与磷酸基形成共价键结合,生成磷酸化 AChE 和解磷定的复合物,后者进一步裂解为磷酸化解磷定,同时使 AChE 游离出来,恢复其水解 ACh 的活性(图 17-4)。此外,碘解磷定也能与体内游离的有机磷酸酯类直接结合,成为无毒的磷酸化碘解磷定,由尿排出,从而阻止游离的毒物继续抑制 AChE 活性。

本药对不同有机磷酸酯类中毒疗效存在差异,如对内吸磷、马拉硫磷和对硫磷中毒疗效较好,对敌百虫、敌敌畏中毒疗效稍差,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。对轻度有机磷酸酯类中毒患者:可采用本药 0.5~1g,缓慢静脉注射给药。中度中毒:缓慢静脉注射 1~2g,并可根据患者中毒情况反复给药。重度中毒:可缓慢静脉注射 2~3g,0.5~1 小时后可酌情重复注射 1~1.5g 药物。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。

一般治疗量时,不良反应少见。但如剂量超过 2g 或静脉注射速度过快(每分钟超过 500mg)时,由于药物本身的神经肌肉阻断作用和抑制 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。此外,由于本药含碘,可引起口苦、咽痛和对注射部位有刺激性。由于本药不良反应较多,药理作用较弱,又只能静脉注射,故目前已较少使用。

氯解磷定(pralidoxime chloride, PAM-CL) 其药理作用和临床应用与碘解磷定相似,但水溶性好,水溶液较稳定,可肌肉注射或静脉注射给药。对轻度有机磷酸酯类中毒患者:可采用本药 0.5~1.0g 肌肉注射。中度中毒:肌肉注射 1~2g,必要时 1~2 小时后再肌肉注射 1g。重度中毒:肌肉注射或静脉注射 2~2.5g,0.5~1 小时后可酌情重复注射给药,每次 1~1.5g,同时合用阿托品。本药副作用较碘解磷定小,偶见轻度头痛、头

晕、恶心、呕吐和视力模糊等。由于其使用方便,不良反应较少,故临床上较为常用。

双复磷(obidoxime chloride) 其作用与氯解磷定相似,但它具有两个胍基,故其作用较强而持久,且较易进入血脑屏障,对有机磷酸酯类中毒引起的毒蕈碱样、烟碱样和中枢神经系统症状均有一定疗效。对轻度有机磷酸酯类中毒患者:肌内注射 0.25~0.5g;中度中毒:肌内注射 0.5~0.75g,必要时 2 小时后可重复肌内注射 1 次;重度中毒:肌内注射或缓慢静脉注射 0.75~1.0g,1 小时后可酌情重复注射 0.5~0.75g。本药对大多数有机磷酸酯类中毒患者均有较好疗效。主要不良反应为口周和四肢发麻,恶心,颜面潮红和全身发热,剂量过大可引起神经肌肉阻滞等。

## 第四节 促乙酰胆碱释放药

### Fampridine

Fampridine 可增加神经末梢 ACh 的释放,静脉给药可逆转竞争性神经肌肉阻滞药的作用。在肉毒杆菌中毒(botulism)时,也可用 Fampridine 来逆转神经肌肉阻滞。口服或静脉给药用于治疗多种神经性疾病,如肌无力、脑脊髓多发性硬化、脊髓损伤和阿尔茨海默病。关于 Fampridine 治疗脑脊髓多发性硬化的作用机制,有报道认为 Fampridine 阻滞钾离子通道,改善脱髓鞘神经纤维的传导。临床发现,Fampridine 能改善行走、使动作灵巧和改善视力。此外,Fampridine 也被用作钙离子通道阻滞药维拉帕米的特效解毒药。

(姚明辉)

## 第十八章 胆碱受体阻断药

胆碱受体阻断药(cholinoceptor blocking drugs)能与胆碱受体结合而不产生或产生微弱拟胆碱作用,却能妨碍 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,可分为抗毒蕈碱型胆碱受体药(antimuscarinics)和抗烟碱型胆碱受体药(antinicotinic),即 M 胆碱受体阻断药和 N 胆碱受体阻断药,后者包括神经节阻断药(ganglionic blockers)和神经肌肉阻断药(neuromuscular blockers)。

### 第一节 M 胆碱受体阻断药

#### 一、阿托品类生物碱

本类生物碱有阿托品、东莨菪碱、山莨菪碱和樟柳碱等。其中最重要的为阿托品和东莨菪碱。

古印度人从颠茄植物提取药用成分治疗疾病。罗马帝国及中世纪,因颠茄属植物常产生难以理解的中毒现象, Linnaeus 给这类植物命名为 *Atropa belladonna*, 其中 *Atropa* 源自掌管生命线的命运之神 *Atropos*, *belladonna* 表明当时意大利妇女用这类制剂来扩瞳。

表 18-1 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

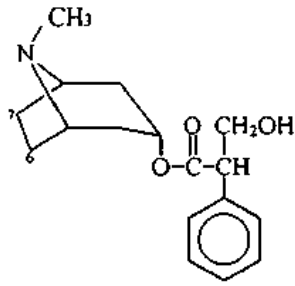
1831 年,从颠茄植物中分离出阿托品。此后,相继发现阿托品能阻断迷走神经对心脏的作用和抑制唾液分泌。阿托品、东莨菪碱和山莨菪碱均可由植物中提取,其植物来源详见表 18-1。

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

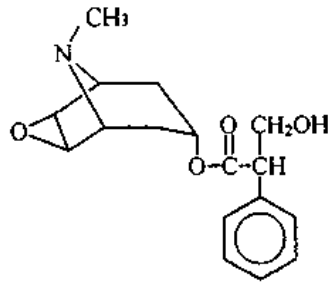
左旋体,其抗 ACh 作用较右旋体强许多倍。

#### 阿托品

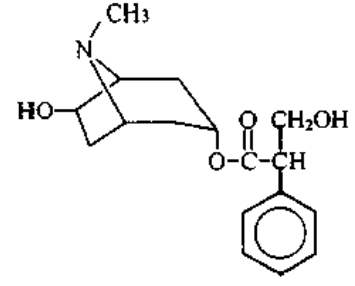
【药理作用与机制】阿托品(atropine)作用机制为竞争性拮抗 M 胆碱受体。阿托品与 M 胆碱受体结合后,阻断 ACh 或胆碱受体激动药与受体结合,从而拮抗了它们的激动作用。阿托品对 M 受体有较高选择性,但大剂量时对神经节的 N 受体也有阻断作用。阿托品对各种 M 受体亚型的选择性较低,对  $M_1$ 、 $M_2$ 、 $M_3$  受体都有阻断作用。据研究,阿托品与 M 受体结合点位于第三跨膜区段的天门冬氨酸,此部位可与 ACh 的季铵氮形成离子键,故两者可相互竞争结合位点。



阿托品



东莨菪碱



山莨菪碱

阿托品的作用广泛,各器官对之敏感性亦不同。因此,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。

1. 腺体 阿托品通过 M 胆碱受体的阻断作用抑制腺体的分泌。其对不同腺体的抑制作用强度不同,唾液腺与汗腺对其最敏感。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。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的分泌作用,加之阿托品可同时抑制胃中  $\text{HCO}_3^-$  的分泌,故其对胃酸浓度影响较少。阿托品对胰液、肠液分泌基本无作用。

2. 眼 阿托品由于阻断 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。此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:由于阿托品可阻断虹膜括约肌的 M 胆碱受体,故使去甲肾上腺素能神经支配的瞳孔开大肌功能占优势,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,其折光度降低,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,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,它可抑制胃肠道平滑肌痉挛,降低蠕动的幅度和频率,从而缓解胃肠绞痛,尤其对过度活动或痉挛的平滑肌作用更为显著。阿托品可降低尿道和膀胱逼尿肌的张力和收缩幅度;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机能状态,如当胃幽门括约肌痉挛时,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(0.4mg~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排出量的变化。研究发现,选择性  $M_1$  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,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  $M_1$  胆碱受体(即为突触前膜  $M_1$  受体),从而减弱突触中 ACh 对递质释放



的抑制作用所致,即  $M_1$  胆碱受体阻断后, ACh 抑制自身递质释放的作用减弱。较大剂量的阿托品,由于窦房结  $M_2$  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。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,如肌肉注射 2mg 阿托品,每分钟心率可增加 35~40 次。

(2) 房室传导:阿托品可拮抗迷走神经过度兴奋所致的房室传导阻滞和心律失常。

5. 血管与血压 治疗量阿托品对血管活性与血压无显著影响,主要原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。舒血管作用机制未明,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,也可能是阿托品的直接舒血管作用所致。

6. 中枢神经系统 较大剂量(1mg~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)可见明显中枢症状。据报道,阿托品可增加癫痫发作频率。

【体内过程】 口服吸收迅速,生物利用度为 50%,1 小时后血药浓度达峰值。 $t_{1/2}$  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。肌肉注射后 12 小时内有 85%~88% 药物经尿排出,其中原形药物约占 1/3,其余为水解物和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应用。

(2) 验光配眼镜:用阿托品滴眼可使睫状肌松弛,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。只有儿童验光时用,因儿童的睫状肌调节机能较强,须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时,常伴有窦性或房室结性心动过缓,严重时可由于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功能,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(见第十七章)。

【不良反应与注意事项】 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。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 80mg~130mg,儿童约为 10mg。

阿托品中毒解救主要为对症治疗。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 1mg~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。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。此外,患者应行人工呼吸。还可用冰袋及酒精擦浴,以降低患者的体温,这对儿童中毒者尤其重要。

婴幼儿对阿托品最敏感,儿童阿托品中毒者多见于频繁滴眼或因误服颠茄果和曼陀罗果等所致。

【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。

### 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。东莨菪碱用于麻醉前给药时,若病人同时伴有严重疼痛时,则可偶发与阿托品相似的兴奋不安、幻觉及谵妄等中枢症状,尤其在老人与儿童患者。

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。尚可用于晕动病治疗。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。本药以预防给药效果较好,对已出现晕动病的症状如恶心、呕吐者再用药,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。我国用于中药麻醉的主药洋金花,其主要成分即为东莨菪碱,因此可用东莨菪碱来代替洋金花进行中药麻醉。

东莨菪碱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。

### 山莨菪碱

山莨菪碱(anisodamine, 654-2)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,故其中枢兴奋作用少见。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,如胃肠平滑肌痉挛、胆道疼痛等。不良反应和禁忌证与阿托品相似,但毒性较低。

## 二、阿托品的合成代用品

阿托品用于眼科疾病时,作用持续时间过久;用于内科疾病时,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 18-2。

表 18-2 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

1. 季铵类解痉药 溴丙胺太林(普鲁本辛,propantheline bromide)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,宜在饭前 0.5~1 小时服用,作用时间约为 6 小时。本药对胃肠道 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。

2. 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者,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(dicycloverine)、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 胆碱受体及其亚型缺乏选择性,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

哌仑西平(pirenzepine)为选择性  $M_1$  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  $M_1$  受体的选择性阻断作用更强。二药均可用于消化性溃疡的治疗。可抑制胃酸及胃蛋白酶的分泌,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的治疗,可能与其拮抗迷走神经功能有关。此外,尚有些药物对  $M_2$ 、 $M_4$  受体有选择性阻断作用,均已用于临床。

## 第二节 N 胆碱受体阻断药

### 一、神经节阻滞药

**【药理作用与机制】** 神经节阻断药能选择性地与神经节细胞的 N 胆碱受体结合,竞争性地阻断 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中的传递。

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。又如在胃肠道、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、尿滞留及胃肠道腺体分泌减少等。

**【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,此时应用神经节阻断药不仅能降压,而且能有效地防止因手术剥离而牵拉组织所造成的交感神经反射,使病人血压不致于明显升高。本类药物中除美卡拉明(mecamylamine,美加明)和樟磺咪芬(trimetaphan camsilate)外,其他药物已基本不用。

### 二、神经肌肉阻滞药

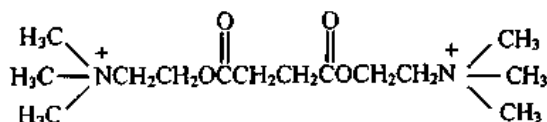
神经肌肉阻滞药是一类作用于神经肌肉接头后膜的 N 胆碱受体,产生神经肌肉阻滞的药物,故是肌松药(muscle relaxants)中的一种。神经肌肉阻滞药用作全身麻醉的辅助药。按其作用机制不同,可将其分为两类,即除极化型神经肌肉阻滞药(depolarizing neuromuscular blockers)和非除极化型神经肌肉阻滞药(nondepolarizing neuromuscular blockers)。

**(一) 除极化型神经肌肉阻滞药** 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。因这类神经肌肉阻滞药起效快,持续时间短,主要用于插管等小手术麻醉的辅助药。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 AChE 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

**【药理作用与机制】** 静脉注射 10mg~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 分钟时作用达到高峰,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,以颈部和四肢肌肉松弛最为明显,面、舌、咽喉和咀嚼肌次之,而对呼吸肌麻痹作用不明显。重复静脉注射或持续静脉滴注可延长作用时间,其作用强度可通过滴速加以调节。琥珀胆碱与神经肌肉接头后膜的胆碱受体结合后,产生持久的除极化作用,使神经肌肉接头后膜的 N 胆碱受体不能对 ACh 起反应。其对神经肌肉的阻滞方式为由除极化转化为非除极化,前者为药物导致的 I 相阻断,后者为 II 相阻断,均表现为骨骼肌松弛。

**【体内过程】** 琥珀胆碱进入体内后即可被血液和肝脏中的丁酰胆碱酯酶(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中排出。

**【临床应用】** 由于本药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、食道镜检查等短时操作。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。由于该药个体差异较大,故需按效应调节滴速,以获满意效果。

#### 【不良反应与注意事项】

1. 窒息 大剂量或多次重复使用琥珀胆碱时,可引起呼吸肌麻痹,严重窒息可见于遗传性 AChE 活性低下者,长时间使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% 患者诉说术后有肩胛部、胸腹部肌肉疼痛感,一般 3~5 天可自愈。

3. 血钾升高 由于肌肉持续除极化而使钾离子释放,可使血钾升高。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%,威胁生命安全,故禁用本药。

4. 恶性高热 为常染色体异常的遗传性疾病,吸入麻醉药或用除极化型神经肌肉阻断药可诱发该病。为麻醉的主要死因之一。一旦发生,须迅速降低体温,吸入 100% 氧气,纠正酸中毒,用丹曲林(dantrolene)抑制肌浆网  $\text{Ca}^{2+}$  的释放,并用抗组胺药对抗组胺释放作用,血压下降时可用拟交感胺类。

5. 其他 尚有增加腺体分泌,促进组胺释放及兴奋迷走神经等作用。

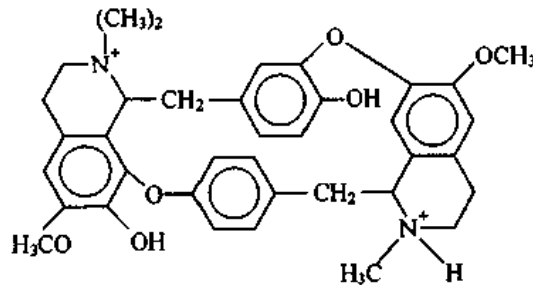
【药物相互作用】 本药在碱性溶液中可分解,故不宜与硫喷妥钠混合使用。凡可降低假性胆碱酯酶活性的药物都可使其作用增强,如 AChE 抑制剂、环磷酰胺、氯芥等抗肿瘤药、普鲁卡因、可卡因等局麻药、单胺氧化酶抑制剂及雌激素等。有的氨基糖苷类抗生素如卡那霉素及多粘菌素 B 也有肌肉松弛作用,与琥珀胆碱合用时,易致呼吸麻痹,应注意。

(二) 非除极化型神经肌肉阻滞药 又称竞争型神经肌肉阻滞药(competitive neuromuscular blockers)。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。因这类神经肌肉阻滞药起效慢,持续时间长,主要用于大手术麻醉的辅助药。抗 AChE 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;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。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

箭毒(curare)是南美印第安人用数种植物制成的植物浸膏,涂于箭头,动物中箭后四肢肌肉松弛,便于捕捉。筒箭毒碱(d-tubocurarine)为从箭毒中提出的生物碱。有两种旋光异构体,右旋体有活性,左旋体效价很低。



筒箭毒碱

#### 【药理作用与机制】

1. 肌松作用 静脉注射筒箭毒碱后,快速运动肌如眼部肌肉首先松弛,然后可见四肢、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,其顺序与肌松时相反,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,其单通道开放频率也减少。此时不能触发肌肉的动作电位。以上资料提示筒箭毒碱具有竞争性阻断药的特性。

2. 组胺释放作用 本药尚可促进体内组胺的释放,表现为组胺样疹块、支气管痉挛、低血压和唾液分泌。

3. 神经节阻滞作用 常用量即有植物神经节阻滞作用,并可部分抑制肾上腺髓质的分泌,故可造成血压下降。

【体内过程】 口服难吸收,静脉注射后 4~6 分钟起效,可维持 80~120 分钟。其作用消失主要为体内再分布所致。约 2/3 药量以原形从肾脏排泄,肝脏为其代谢器官。

【不良反应与注意事项】 常用量可见血压下降、心率加快及支气管痉挛等副作用。过量可致呼吸肌麻痹,应及时进行人工呼吸,并用静脉注射新斯的明 2mg~3mg 和阿托品 0.5mg~1mg 来解救,其中新斯的明总量不应超过 5mg。本药禁用于重症肌无力、呼吸肌功能不良或肺部疾病患者,有过敏史者慎用。

### 其他药物

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 18-3。

表 18-3 非除极化型肌松药分类及其特点比较

药物	分类	药理特性	起效时间 (分)	持续时间 (分)	消除方式
筒箭毒碱 (d-tubocurarine)	天然生物碱 (环苄基异喹啉)	长效竞争性 肌松药	3~6	80~120	肾脏消除 肝脏清除
阿曲库铵 (atracurium)	苄基异喹啉	中效竞争性 肌松药	2~4	30~40	霍夫曼降解(Hofmann degradation) 血浆胆碱酯酶水解
多库铵 (doxacurium)	苄基异喹啉	长效竞争性 肌松药	4~6	90~120	肾脏消除 肝脏代谢和清除
米库铵 (mivacurium)	苄基异喹啉	短效竞争性 肌松弛	2~4	12~18	血浆胆碱酯酶水解
泮库铵 (pancuronium)	类固醇铵	长效竞争性 肌松药	4~6	120~180	肾脏消除 肝脏代谢和清除
哌库铵 (pipecuronium)	类固醇铵	长效竞争性 肌松药	2~4	80~100	肾脏消除 肝脏代谢和清除
罗库铵 (rocuronium)	类固醇铵	中效竞争性 肌松药	1~2	30~40	肝脏代谢 肾脏消除
维库铵 (vecuronium)	类固醇铵	中效竞争性 肌松药	2~4	30~40	肝脏代谢和清除 肾脏消除

(姚明辉)

## 第十九章 肾上腺素受体激动药

肾上腺素受体激动药(adrenoceptor agonists)能与肾上腺素受体结合并激动受体,产生与肾上腺素相似的作用,故也称拟肾上腺素药。由于它们的化学结构多属胺类而作用又与交感神经兴奋的效应相似,故旧称拟交感胺类(symathomimetic amines)。

1895年首次发现肾上腺提取物具有升高血压的作用,1899年从中提取出肾上腺素。1910年Dale等研究一系列与肾上腺素有关的合成胺类的药理作用,始称它们的作用为拟交感作用。20世纪以来,在药物-受体学说从概念到受体提纯、结构确定、直至配体-受体结合点的定位和多种受体亚型克隆的研究,有关肾上腺素类配体和受体研究的资料越来越丰富。

### 第一节 化学和构效关系

#### 一、化 学

肾上腺素受体激动药的基本化学结构是 $\beta$ -苯乙胺( $\beta$ -phenylethylamine)。肾上腺素(adrenaline, AD)、去甲肾上腺素(noradrenaline, NA)、异丙肾上腺素(isoprenaline)和多巴胺(dopamine)等在苯环上尚有3,4-邻位羟基,具有儿茶酚(catechol)的结构,故这类药又称为儿茶酚胺类(catecholamines),见图19-1。

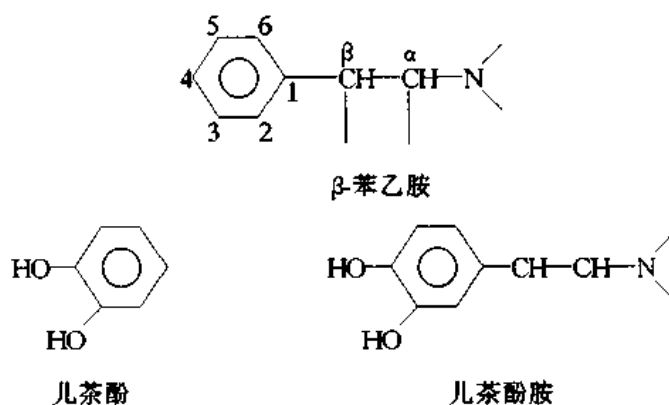


图 19-1  $\beta$ -苯乙胺、儿茶酚和儿茶酚胺的结构

#### 二、构效关系

肾上腺素受体激动药的基本化学结构由苯环、碳链和氨基三部分组成。这三部分的氢可被不同基团取代而合成多种衍生物。



(一) 苯环 本类药物激动  $\alpha$  和  $\beta$  受体的活性与 3-,4-位羟基的存在有关。如除去羟基,则失去了儿茶酚胺结构,作用强度减弱,但不被 COMT 破坏,故在体内消除较慢,作用时间延长。例如麻黄碱的苯环没有羟基,其作用强度为 AD 的 1/300~1/100,而作用时间延长 7~10 倍。仅有一个羟基的去氧肾上腺素作用强度和作用时间则介于 AD 和麻黄碱之间。这两个羟基之间的立体距离加大,作用时间也延长,如沙丁胺醇,见表 19-1。 $\beta$  受体分子生物学研究显示其一级结构中的 204 丝氨酸残基和 207 的羟基团可能分别与儿茶酚胺的 3,4-OH 形成氢键有关。如以其他环状结构代替苯环,则其对外周肾上腺素受体的激动作用仍保留,但中枢兴奋作用降低,甚至转为抑制作用,如萘甲唑啉和羟唑啉。

(二) 碳链 苯环和氨基间的碳链长度以两个碳原子为最佳,如果  $\alpha$  碳上的一个氢被甲基取代,则由苯乙胺类变为苯异丙胺类,其外周肾上腺素受体激动作用减弱而中枢兴奋作用加强,稳定性增加,作用时间延长,不易被 MAO 破坏,故存在于去甲肾上腺素能神经末梢内的时间也延长,从而易于发挥促进 NA 释放的作用,如麻黄碱和间羟胺。

(三) 氨基 氨基上氢原子的取代基团与药物对  $\alpha$  和  $\beta$  肾上腺素受体的选择性有关。取代基团从甲基到叔丁基,其对  $\beta$  受体的激动作用逐渐加强而对  $\alpha$  受体的作用则趋于减弱。如 NA 的一个氨基氢被甲基取代形成肾上腺素,其对  $\beta$  受体的激动作用加强,如被异丙基取代形成异丙肾上腺素,则在加强  $\beta$  受体激动作用的同时, $\alpha$  受体激动作用大为减弱。再如被更大的基团取代,形成沙丁胺醇和特布他林等,几乎无  $\alpha$  受体激动作用,而且还进一步提高了其对  $\beta_2$  受体的选择性,可见  $\beta_2$  受体的选择性需要较大的氨基取代基团。

(四) 光学异构体 碳链上的  $\alpha$  碳和  $\beta$  碳如被其他基团取代,都可形成光学异构体。在  $\alpha$  碳上形成的左旋体,其外周作用较强,如左旋 NA 比右旋体强 10 倍以上。在  $\alpha$  碳形成的右旋体,其中枢兴奋作用往往较其左旋体强,故右旋苯丙胺的中枢作用比左旋苯丙胺为强。

### 三、分 类

由于按对肾上腺素受体亚型分类能较准确地反映各药物药理特性和临床应用上的不同,本章采用如下分类。

1.  $\alpha$ 、 $\beta$  受体激动药 如 AD 和麻黄碱。
2.  $\alpha$  受体激动药 可分为下列三类:
  - (1)  $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$  受体激动药 如 NA
  - (2)  $\alpha_1$  受体激动药 如去氧肾上腺素
  - (3)  $\alpha_2$  受体激动药 如羟甲唑啉
3.  $\beta$  受体激动药 可分为下列三类:
  - (1)  $\beta_1$ 、 $\beta_2$  受体激动药 如异丙肾上腺素
  - (2)  $\beta_1$  受体激动药 如多巴酚丁胺
  - (3)  $\beta_2$  受体激动药 如沙丁胺醇

表 19-1 主要肾上腺素受体激动药化学结构

名称								
1. $\alpha_1, \alpha_2$ 受体激动药								
去甲肾上腺素	H	OH	OH	H	OH	H	H	
间羟胺	H	H	OH	H	OH	CH <sub>3</sub>	H	
2. $\alpha_1$ 受体激动药								
去氧肾上腺素	H	H	OH	H	OH	H	CH <sub>3</sub>	
甲氧明	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	OH	CH <sub>3</sub>	H	
3. $\alpha, \beta$ 受体激动药								
肾上腺素	H	OH	OH	H	OH	H	CH <sub>3</sub>	
多巴胺	H	OH	OH	H	H	H	H	
麻黄碱	H	H	H	H	OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
美芬丁胺	H	H	H	H	H	$\begin{matrix} \text{①CH}_3 \\   \\ \text{---C---} \\   \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	CH <sub>3</sub>	
苯丙胺	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	
4. $\beta_1, \beta_2$ 受体激动药								
异丙肾上腺素	H	OH	OH	H	OH	H	$\begin{matrix} \text{CH-CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	
5. $\beta_1$ -受体激动药								
多巴酚丁胺(消旋)	H	OH	OH	H	H	H	②	
普瑞特罗	H	OH	H	H	③OH	H	$\begin{matrix} \text{CH-CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	
6. $\beta_2$ 受体激动药								
沙丁胺醇	H	OH	$\begin{matrix} \text{CH}_2 \\   \\ \text{OH} \end{matrix}$	H	OH	H	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH-CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	
特布他林	OH	H	OH	H	OH	H	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH-CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	

○说明:①取代 $\alpha$ 碳;② $-\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$  ③在芳香环与 $\beta$ 碳间插入 $-\text{OCH}_2-$

## 第二节 $\alpha$ 、 $\beta$ 受体激动药

### 肾 上 腺 素

药用肾上腺素(adrenaline, AD, epinephrine)是从家畜肾上腺提取或人工合成的。AD化学性质不稳定,见光易失效,在中性尤其是碱性溶液中,易氧化变色失效。

【药理作用与机制】 为 $\alpha$ 、 $\beta$ 受体激动药,作用广泛而复杂,并且取决于机体的生理病理状态、靶器官中AD受体亚型的分布、整体的反射作用和神经末梢突触间隙的反馈调节等因素。

1. 血管 主要收缩小动脉和毛细血管前括约肌,也收缩静脉和大动脉,这是因为小动脉和毛细血管前括约肌的AD受体密度高,而静脉和大动脉的AD受体密度低。此外,AD对不同部位血管的作用除强度的不同外,尚有收缩和舒张的差异,这取决于各部位血管的 $\alpha$ 和 $\beta$ 受体分布差异以及整体的调节因素。由于不同部位血管对AD反应的不同,用AD后会相当程度地形成血流的再分布。

皮肤、粘膜血管以 $\alpha$ 受体占优势,故呈显著的收缩反应。注射AD可使皮肤血流量减少。对支气管粘膜血管的收缩作用,则有利于消除粘膜水肿。

骨骼肌血管以 $\beta_2$ 受体为主,故呈舒张反应。人静脉滴注AD $30\mu\text{g}/\text{分钟}$ ,可显著增加骨骼肌血流量,此作用在去交感神经的骨骼肌依然出现,说明并无心脏或中枢反射作用参与。如先用 $\alpha$ 受体阻断药,则AD对骨骼肌血管的舒张作用更为显著且持久。

肾脏血管以 $\alpha$ 受体占优势,AD在对血压无明显作用的剂量时即可增加肾血管阻力和减少肾血流量达40%,钠、钾及氯的排泄减少。并可激动肾小球旁细胞(juxtaglomerular cells)的 $\beta_1$ 受体而增加肾素的分泌。

AD可增加冠状动脉血流量。这一作用可在不增加主动脉血压时发生,可能由下述因素引起:①AD相对延长心脏的舒张期;②AD引起心肌收缩力的加强和心肌耗氧量的增加,从而促使心肌细胞释放腺苷(adenosine)。

AD对脑血流量的影响与全身血压有关。治疗剂量时,对脑部小动脉并无显著的收缩作用,由于血压升高而使脑血流量增加,但在正常情况下自身调节作用也会限制这种增加。AD对肺血管具有双相作用,小剂量舒张而大剂量收缩,中毒剂量可产生致死性肺水肿,这可能由于肺脏毛细血管渗透压增高所致。

2. 心脏 心脏有 $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 和 $\alpha$ 受体,其中以 $\beta_1$ 受体为主。人心室 $\beta_1$ 受体占86%,心房 $\beta_1$ 受体占74%。因此AD兴奋心脏作用主要由于激动心肌、窦房结和传导系统的 $\beta_1$ 受体,从而加强心肌收缩力、加速心率和加快传导,提高心肌的兴奋性。此外有报道,人心肌的 $\beta$ 受体中40%为 $\beta_2$ 受体,其激动效应主要表现在心率方面,因此AD的正性心率作用可能也有激动 $\beta_2$ 受体的因素参与。和异丙肾上腺素的作用相似,AD对心肌也具正性缩率作用(positive inotropic effect)。

在AD的作用下,因心肌收缩力加强和心率加快,故心脏的搏出量和心排出量都增加,且AD又能舒张冠状血管,改善心肌的血液供应,作用出现快速,这是作为强效心脏兴奋药的药理基础。但可提高心肌代谢率和兴奋性,特别当剂量过大,静脉注射过快时,可

引起心律失常。

3. 血压 AD对血管总外周阻力的影响与剂量密切相关,小剂量和治疗量AD使心肌收缩力增强,心率和心排出量增加,皮肤粘膜血管收缩,均可使收缩压和舒张压升高。但是,同时舒张骨骼肌血管,可以抵消或超过对皮肤粘膜血管的收缩作用,而使舒张压不变或下降,脉压增大,有利于血液对各组织器官的灌注(图 19-2)。AD的典型血压改变往往呈双相反应,即给药后迅速出现明显的升压作用,而后出现微弱的降压反应,后者作用持续时间较长。如事先给予 $\alpha$ 受体阻断药,AD的升压作用可被翻转,呈现明显的降压反应,表现出AD对血管 $\beta_2$ 受体的激动作用。大剂量AD除强烈兴奋心脏外,还可使血管平滑肌的 $\alpha_1$ 受体兴奋占优势,尤其是皮肤、粘膜、肾脏和肠系膜血管强烈收缩,使外周阻力显著增高,收缩压和舒张压均升高。

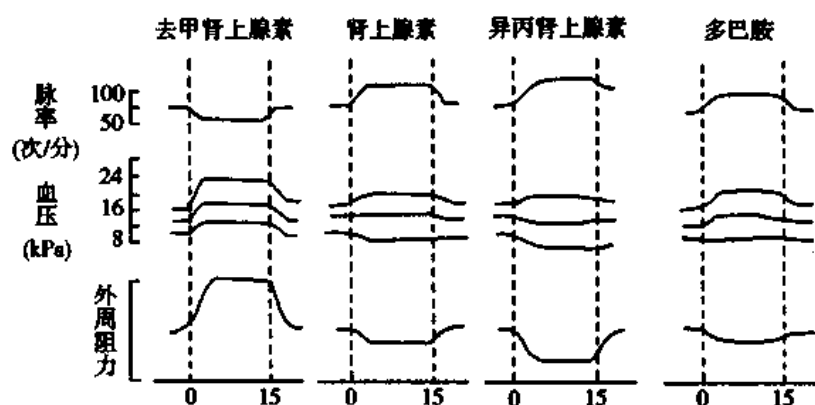


图 19-2 去甲肾上腺素、肾上腺素、异丙肾上腺素及多巴胺的作用比较 (静脉滴注,除多巴胺 500 $\mu$ g/分外,其余均 10 $\mu$ g/分)

#### 4. 平滑肌

(1) 支气管:AD激动支气管平滑肌的 $\beta_2$ 受体,舒张支气管平滑肌。当支气管哮喘发作时,其作用更加明显。AD尚能激动支气管粘膜的 $\alpha$ 受体,使之收缩,有利于消除哮喘时的粘膜水肿。此外,AD尚可作用于支气管粘膜层和粘膜下层肥大细胞上的 $\beta_2$ 受体,抑制抗原引起的肥大细胞释放组胺和其他过敏性物质。

(2) 胃肠道:AD一般抑制胃肠道平滑肌,表现为胃松弛,肠张力和蠕动的频率及振幅下降,主要是由于激动 $\alpha$ 和 $\beta$ 受体所致。AD对肠平滑肌的抑制作用,可能与NA相似,即通过激动肠神经丛胆碱能神经末梢的 $\alpha_2$ 受体,抑制ACh的释放,从而产生抑制作用。AD可增加幽门和回盲括约肌的张力,但当括约肌处于痉挛状态时则抑制之。AD对胃肠道括约肌的作用在不同种属和不同括约肌可表现为收缩或松弛,这可能与 $\alpha$ 和 $\beta$ 受体的比例不同有关。

(3) 膀胱:可松弛膀胱逼尿肌,导致尿潴留。

(4) 眼睛:虽然交感神经兴奋经常伴有扩瞳作用,但滴眼用AD时扩瞳作用不明显,用AD滴眼却可使正常人和开角型青光眼的眼压降低,这可能与减少房水的产生和促进其回流有关。

(5) 骨骼肌:AD能促使神经肌肉传递易化,可能由于激动 $\alpha$ 和 $\beta$ 受体,促进 $Ca^{2+}$ 内

流,增加运动神经元递质的释放所致。与激动植物神经突触前 $\alpha$ 受体的效应相反。

5. 代谢 AD可促进肝糖原分解和糖原异生,升高血糖和乳酸,但极少出现糖尿。AD的升高血糖作用是通过激动肝脏的 $\beta_2$ 和 $\alpha$ 受体而产生。此外,尚能通过 $\alpha_2$ 受体抑制胰岛素的分泌,以及胰岛 $\alpha$ 细胞的 $\beta$ 受体促进胰高血糖素的分泌,总的结果是抑制胰岛素的分泌,以及降低外周组织摄取葡萄糖等。这些可能都是AD升高血糖的原因。

AD尚促进脂肪分解,使血中游离脂肪酸增加,这可能是由于甘油三酯酶的激活,使甘油三酯分解为游离脂肪酸和甘油。在一般剂量时,可使耗氧量增加20%~30%,这主要由于甘油三酯的分解,并伴有产热的增加所致。一般认为上述作用是通过激动脂肪细胞的 $\beta$ 受体而产生。

6. 中枢神经系统 由于AD不易透过血脑屏障,治疗量时一般无明显中枢兴奋现象,有时会出现不安、恐惧、头痛和震颤等。仅在大剂量时才出现中枢兴奋症状,如呕吐、激动、肌强直,甚至惊厥等。其中枢作用也可能与其对心血管系统、骨骼肌以及代谢产物的作用的继发反应有关。

#### 【体内过程】

1. 吸收 口服在经过肠液、肠粘膜和肝脏时经结合与氧化而被破坏,故无效。皮下注射因局部血管收缩而延缓吸收。肌肉注射因对骨骼肌血管不产生收缩作用,故吸收远较皮下注射为快,但维持时间较短。皮下注射6~15分钟起效,作用可维持1小时,肌肉注射可维持30分钟。

2. 代谢 外源性和肾上腺髓质分泌的AD进入血液循环后,立即通过摄取和酶的降解失活。灭活AD和NA的酶主要有COMT和MAO。它们广泛存在于许多组织内,特别是肝、肾、肠和血管内皮细胞中。MAO主要结合在线粒体膜的外侧,而COMT主要存在于胞质液中。去甲肾上腺素能神经元内主要含MAO,COMT的含量极少。肝脏是外源性儿茶酚胺的重要代谢器官。外源性AD和体内肾上腺髓质分泌的AD代谢的主要途径是先被肝脏和其他组织的COMT催化形成间甲肾上腺素(metanephrine),再被MAO催化形成3-甲氧-4-羟扁桃醛,最后再分别经醛脱氢酶(aldehyde dehydrogenase, ADH)和醛还原酶(aldehyde reductase)催化形成3-甲氧-4-羟扁桃酸(3-methoxy 4-hydroxymandelic acid, vanillymandelic acid, VMA)和3-甲氧-4-羟苯乙二醇(3-methoxy 4-hydroxyphenylethylene glycol)等。部分代谢产物最后尚可与葡萄糖醛酸或硫酸结合而消除。

3. 排泄 静脉注射或滴注AD 96小时后,尿中各种代谢产物和原形占总量的百分数为:间甲肾上腺素与其结合型34%~57%,VMA 25%~41%,AD 2%~7%。本药可通过胎盘进入胎儿循环。

#### 【临床应用】

1. 心脏骤停 因溺水、中枢抑制药物中毒、麻醉和手术意外、急性传染病和心脏传导高度阻滞等引起的心脏骤停,在进行心脏按摩、人工呼吸和纠正酸中毒等措施的同时,可用AD做心室内注射,具有起搏作用。电击或卤素类全麻药(氟烷、甲氧氟烷等)意外引起心脏骤停时常伴有或诱发心室纤颤,故在用AD的同时,应配合使用除颤器、起搏器及利多卡因等抗心律失常药物。

2. 过敏性休克 输液或青霉素等引起的过敏性休克,表现为大量小血管床扩张和毛

细血管通透性增高,引起全身血流量降低,心率加快,心收缩力减弱以及支气管平滑肌痉挛引起的呼吸困难等症状。AD能明显收缩小动脉和毛细血管前括约肌,使毛细血管通透性降低,改善心脏功能和解除支气管平滑肌痉挛,从而迅速而有效地缓解过敏性休克的临床症状,挽救病人生命。迅速皮下注射或肌肉注射AD,危急病例亦可用生理盐水稀释10倍后缓慢静脉注射,但必须避免因过量或注射过速造成的血压剧升及心律失常等不良反应。

3. 支气管哮喘急性发作及其他速发型变态反应 AD除能解除哮喘时的支气管平滑肌痉挛外,尚可抑制组织和肥大细胞释放过敏反应物质,以及通过对支气管粘膜血管的收缩作用,减轻呼吸道水肿和渗出,从而使支气管哮喘急性发作得到迅速控制。另外,AD对血管神经性水肿和血清病等亦能迅速缓解症状。

4. 局部应用 将AD加入普鲁卡因或利多卡因等局麻药中,可使注射部位周围血管收缩,延缓局麻药的吸收,增强局麻效应,延长局麻作用时间,并减少局麻药吸收中毒的发生。但应注意用量,过量时仍可产生心悸和血压剧升等全身不良反应。亦可将浸有AD的纱布或棉球(0.1%)用于外伤表面,如鼻粘膜和齿龈,使微血管收缩而止血。

【不良反应与注意事项】 一般不良反应有心悸、不安、面色苍白、头痛、震颤等。如剂量大,或皮下、肌肉注射误入血管,或静脉注射过快,可致心律失常或血压骤升,有发生脑溢血的危险。硝酸酯类、亚硝酸酯类、硝普钠或 $\alpha$ 受体阻断药可拮抗之。使用时应严格掌握剂量和注射方法,静脉注射须稀释后缓慢注入。注射液稀释后其pH值升高,在空气及阳光下几小时内即变为淡红色,再久呈棕色,颜色稍变即不可使用。本药禁用于器质性心脏病、高血压、冠状动脉病变、甲状腺功能亢进患者。慎用于老年和糖尿病患者。由于AD能松弛子宫平滑肌延长产程,故分娩时不宜用。

【药物相互作用】 以环戊烷、氟烷以及其他卤化物全身麻醉时,用AD如过量或误入血管会增加心室颤动发生的可能性,须慎重。三环类抗抑郁药如丙米嗪可抑制AD被去甲肾上腺素能神经摄取,增强其作用。与 $\beta$ 受体阻断药如普萘洛尔同用,则本药的 $\beta$ 受体激动作用被拮抗,只余 $\alpha$ 受体激动作用,易于产生急剧血压升高和脑溢血,故属禁忌。

## 麻 黄 碱

麻黄碱(ephedrine)是从中药草麻黄(*Ephedra silica*)、中麻黄(*Ephedra intermedia*)或木贼麻黄(*Ephedra equisetina*)干燥草质茎提取的生物碱,现已人工合成。从麻黄中尚可提取出伪麻黄碱等生物碱和麻黄油。据现代研究,麻黄碱和伪麻黄碱都有舒张支气管平滑肌作用,麻黄油有发汗作用,这与祖国医学中所述的作用基本相符。20世纪20年代,陈克恢对麻黄碱进行了系统的药理研究,使之成为最早的肾上腺素受体激动药之一。据“Martindale Extra Pharmacopoeia”记载,世界各国现已有的麻黄碱及含麻黄碱的复方制剂达300种以上。

【药理作用与机制】 为 $\alpha$ 、 $\beta$ 肾上腺素受体激动药。与AD比较,本药的特点是:①性质稳定,可口服;②中枢兴奋作用较显著;③收缩血管、兴奋心脏、升高血压和松弛支气管平滑肌作用都较AD弱而持久;④对代谢的影响很微弱;⑤连续使用可发生快速耐受性。

1. 中枢作用 由于本药能透过血脑屏障,故其中枢作用较AD为强。较大剂量能兴

奋大脑皮层和皮层下中枢,引起精神兴奋、失眠、不安和肌肉震颤等症状。对血管运动中枢和呼吸中枢也略有兴奋作用。

2. 心脏 兴奋心脏,使心肌收缩力加强,心率加速,心排出量增加,但较AD弱。在整体情况下,由于血压升高,反射性地兴奋迷走神经,抵消了其直接加速心率作用,故心率变化不大。过大剂量可产生心脏抑制。

3. 血管 对皮肤、粘膜和内脏血管呈收缩作用,比AD弱而持久。

4. 血压 升压作用缓慢而持久,可维持数小时;收缩压升高比舒张压显著,脉压增加。

5. 平滑肌 本药松弛支气管平滑肌的作用比AD弱而持久。也具有抑制胃肠道平滑肌、扩瞳和升高血糖作用。此外尚具有松弛膀胱壁和逼尿肌,以及收缩其括约肌的作用。

6. 骨骼肌 可增加重症肌无力患者的骨骼肌张力。

7. 快速耐受性(tachyphylaxis) 本药在短期内反复应用,作用可持续减弱,停药后可恢复。麻黄碱是通过直接作用于肾上腺素受体和间接促进递质释放两种机制而发挥作用。近年在离体和放射性配体结合实验中均显示其对 $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 、 $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 受体都有直接激动作用,用 $[^3\text{H}]$ NA释放实验证明麻黄碱能促进标记的NA释放。整体实验(麻醉大鼠)和放射性配体结合实验证明,麻黄碱快速耐受性的形成可能是由于连续给药所致递质消耗和受体脱敏(desensitization)两种因素,后者又可能与受体亲和力的下降有关。

【体内过程】 口服吸收完全,皮下注射吸收比口服快。口服后1小时血浆内药物即达到峰浓度。可透过血脑屏障,也可分泌于乳汁中。仅少量被MAO代谢,故作用维持时间较长, $t_{1/2}$ 为3~6小时,一次服用作用可维持3~6小时。约60%~70%以原形经肾排出,酸性尿可促进其排泄。

#### 【临床应用】

1. 肌肉注射或皮下注射作为蛛网膜下腔麻醉和硬膜外麻醉的辅助用药以预防低血压。亦可用本药10mg~30mg静脉注射,治疗局部麻醉药中毒所致的低血压。

2. 鼻炎时出现鼻塞症状,可用本药0.5%滴鼻以消除鼻粘膜充血和肿胀。

3. 用于防治轻度支气管哮喘,也常与止咳祛痰药配成复方用于痉挛性咳嗽。

4. 缓解荨麻疹和血管神经性水肿等过敏反应的皮肤粘膜症状。

【不良反应与注意事项】 当剂量过大或敏感者可引起震颤、焦虑、失眠、心悸和血压升高等,为了避免失眠,不宜在晚饭后服用。连续滴鼻过久,可产生反跳性鼻粘膜充血。前列腺肥大病人服用本药可增加排尿困难。由于本药可从乳汁分泌,授乳妇女不宜应用。本药禁用于高血压、冠心病及甲状腺功能亢进患者。

## 多巴胺

多巴胺(dopamine,DA)是NA生物合成的前体,存在于去甲肾上腺素能神经、多巴胺神经、神经节和中枢神经系统的一些部位。药用DA是人工合成品。

【药理作用与机制】 在外周,本药除激动DA受体外,也激动 $\alpha$ 和 $\beta$ 受体发挥作用,故也属 $\alpha$ 、 $\beta$ 受体激动药。其作用除与剂量或浓度有关外,还取决于靶器官中各受体亚型的分布和药物受体选择性的高低。低剂量时(滴注速度约为每分钟 $2\mu\text{g}/\text{kg}$ ),主要激动血管的 $D_1$ 受体,而产生血管舒张效应,特别表现在肾脏、肠系膜和冠状血管床。DA可增加

肾小球滤过率、肾血流量和  $\text{Na}^+$  的排泄,故适用于低心排出量伴肾功能损害性疾病如心源性低血容量休克。剂量略高时(滴注速度约为每分钟  $10\mu\text{g}/\text{kg}$ ),由于激动心肌  $\beta_1$  受体和促进 NA 释放,表现为正性肌力作用,但心率加速作用不如异丙肾上腺素显著。可使收缩压和脉压上升,但不影响或略增加舒张压,总外周阻力常不变(图 19-2)。高浓度或更大剂量时则激动  $\alpha_1$  受体使血管收缩、肾血流量和尿量减少。

【体内过程】与 AD 相似,口服经肠液、肠粘膜和肝脏时被破坏故无效;由于局部收缩血管作用,皮下、肌内注射也无法发挥作用,故主要静脉给药。静脉注射 5 分钟内起效,持续 5~10 分钟,作用时间的长短与用量不相关。给健康人输注多巴胺后很快约有 75% 转化为其代谢产物,其余则作为前体合成 NA,再以后者的代谢产物或 DA 原形经肾排出。 $t_{1/2}$  约为 2 分钟。本药不易透过血脑屏障,故外周给予的多巴胺无明显中枢作用。

【临床应用】主要用于抗休克,对于伴有心收缩力减弱及尿量减少者较为适宜,治疗时应注意补充血容量及纠正酸中毒。本药尚可与利尿药合用治疗急性肾功能衰竭。

【不良反应与注意事项】 偶见恶心、呕吐。如剂量过大或滴注过快可出现呼吸困难、心动过速、心律失常和肾血管收缩引起的肾功能下降等。一旦发生,应减慢滴注速度。由于本药  $t_{1/2}$  较短,一般减慢滴速或停药后,反应可消失。必要时可用酚妥拉明拮抗之。长时间滴注可出现手足疼痛或发冷,甚至局部坏死。嗜铬细胞瘤患者禁用。室性心律失常、闭塞性血管病、心肌梗死、动脉硬化和高血压患者慎用。

【药物相互作用】与全身麻醉药如环丙烷、氟烷等合用可引起室性心律失常。由于本药经 MAO 代谢,故使用 MAO 抑制药的病人应用本药必须减量。接受三环类抗抑郁药治疗的病人加用本药会产生心血管方面的相互作用,应当慎用。

### 美芬丁胺

美芬丁胺(mephentermine)又名恢压敏(wyamine),为  $\alpha$ 、 $\beta$  受体激动药,药理作用与麻黄碱相似,是通过直接作用于肾上腺素受体和间接促进递质释放两种机制而发挥作用。本药能加强心收缩力、增加心排出量,略增加外周血管阻力,使收缩压和舒张压升高。其兴奋心脏的作用比异丙肾上腺素弱而持久。加快心率的作用不明显,较少引起心律失常。与麻黄碱相似,也具中枢兴奋作用。进入体内的美芬丁胺经甲基化和羟基化,最后以原形和代谢产物经肾排出,在酸性尿中排泄较快。

主要用于腰麻时预防血压下降,也可用于心源性休克或其他低血压,此外尚可用 0.5% 滴鼻液治疗鼻炎。本药可产生中枢兴奋症状,过量时可出现焦虑、精神兴奋,也可致血压过高和心律失常等。甲状腺功能亢进患者禁用,失血性休克时慎用。

### 伪麻黄碱

伪麻黄碱(pseudoephedrine)为麻黄碱的立体异构物,作用与麻黄碱相似,但升压作用和中枢作用较弱。口服易吸收,可耐受 MAO,大部分以原形自尿排出,主要用于鼻粘膜充血的治疗,不良反应参见麻黄碱。



## 第三节 $\alpha$ 受体激动药

### 一、 $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 受体激动药

#### 去甲肾上腺素

去甲肾上腺素(noradrenaline, NA, norepinephrine, NE)是去甲肾上腺素能神经末梢释放的主要递质,肾上腺髓质仅少量分泌。药用NA是人工合成的左旋体。性质同AD。在微酸溶液中较稳定。注射剂含稳定剂,故可保存;与AD相似,如加入输液中,稳定剂被稀释,极易失效。

【药理作用与机制】 为 $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 受体激动药,进入体内后,直接激动 $\alpha$ 受体,对 $\alpha_1$ 和 $\alpha_2$ 受体无选择性。与AD比较,NA的 $\alpha$ 受体激动作用略弱,对 $\beta_1$ 受体激动作用较弱,对 $\beta_2$ 受体几无作用。

1. 血管 激动血管 $\alpha_1$ 受体,使血管,特别是小动脉和小静脉收缩。对全身各部分血管收缩作用的程度与其 $\alpha$ 受体的分布的密度以及NA的剂量有关,以皮肤粘膜血管收缩最明显,其次是肾脏血管,对脑、肝、肠系膜,甚至骨骼肌血管都有收缩作用。但可使冠状动脉血流量增加,这可能与它具有与AD相似的间接作用,以及由于血压升高而致的血管被动扩张作用有关。

NA可激动血管壁去甲肾上腺素能神经末梢突触前膜 $\alpha_2$ 受体,通过负反馈调节抑制递质NA的释放,以调节外源性NA过于剧烈的收缩血管作用。

2. 心脏 NA主要激动心脏 $\beta_1$ 受体,加强心肌收缩力、加速心率和加快传导,提高心肌的兴奋性,但对心脏的兴奋效应比AD为弱。在整体,由于血压升高反射性兴奋迷走神经使心率减慢;又由于强烈的血管收缩作用,使外周阻力增高,增加了心脏射血的阻力,故使心排出量无明显增加,有时甚至有所下降。当剂量过大、静脉注射过快时,可引起心律失常,但较AD为少见。

3. 血压 NA有较强的升压作用。人静脉滴注小剂量( $10\mu\text{g}/\text{分钟}$ )可使外周血管收缩,心脏兴奋,收缩压和舒张压升高,脉压略加大。较大剂量时血管强烈收缩,外周阻力明显增高,使血压明显升高且脉压变小,导致包括肾、肝等组织的血液灌注量减少。 $\alpha$ 受体阻断药可拮抗NA的升压作用,但不出现拮抗AD时的血压翻转。

4. 其他 对血管以外的平滑肌和代谢的作用均较弱,仅在大剂量时才出现血糖升高。其对中枢神经系统的作用也较弱。对于孕妇,可增加子宫收缩的频率。

#### 【体内过程】

1. 吸收 NA用于粘膜表面因血管剧烈收缩,吸收极少。口服在肠道被碱性肠液破坏,经肠粘膜和肝脏时又通过结合与氧化而被破坏故无效。皮下或肌内注射因剧烈的局部血管收缩,吸收很少,故主要由静脉滴注给药。

2. 分布 NA静脉注射后,很快自血中消失,较多地被摄取而分布到去甲肾上腺素能神经支配的脏器如心脏以及肾上腺髓质等。本药可通过胎盘进入胎儿循环中。很少到达脑组织,可能因其不易透过血脑屏障之故。

3. 代谢 进入体内的外源性 NA 很快被去甲肾上腺素能神经摄取并进一步被肝脏和其它组织的 COMT 和 MAO 催化形成间甲去甲肾上腺素(normetanephrine)和 VMA 等代谢产物而失活,此过程与 AD 相似。

4. 排泄 静脉注射或滴注标记的 NA 96 小时后,尿中 NA 及其代谢产物所占百分率为:VMA32%,原形 NA4%~16%,结合的 NA 为 8%,结合的间甲去甲肾上腺素为 18%。正常人 24 小时尿中儿茶酚胺的代谢产物以 VMA 为主,约占儿茶酚胺代谢物总量的 90%;24 小时尿中 VMA 的排泄量为 2mg~6.8mg。嗜铬细胞瘤患者 24 小时尿中 VMA 的排泄量为 10~250mg,故测定尿中的 VMA 量是诊断此病的一种重要方法。

【临床应用】 NA 用于休克治疗已不占重要地位,目前仅限于早期神经源性休克以及嗜铬细胞瘤切除后或药物中毒时的低血压。本药稀释口服,可使食道和胃内血管收缩产生局部止血作用。

【不良反应与注意事项】 静脉滴注时间过长,浓度过高或药液漏出血管外,可引起局部缺血坏死。如剂量过大或滴注时间过长可使肾脏血管剧烈收缩,引起少尿、无尿和肾实质损伤,故用药期间尿量至少保持每小时 25ml 以上。长时间滴注如果骤然停药,可见血压突然下降,故应逐渐降低滴速后停药。此外尚可使妊娠后期妇女子宫收缩。本药禁用于高血压、动脉硬化症、器质性心脏病、无尿患者以及孕妇。

### 间羟胺

间羟胺(metaraminol,aramine,阿拉明)为  $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$  肾上腺素受体激动药。既有直接对肾上腺素受体的激动作用,也有通过释放 NA 而发挥的间接作用。主要作用是收缩血管、升高血压,升压作用比 NA 弱、缓慢而持久。由于反射作用而使心率减慢,略增加心收缩力。在正常人对心排出量的影响不明显,在休克病人可增加心排出量。较少引起心悸和心律失常。对肾血管的收缩作用也较 NA 弱。

临床用于早期休克或其它低血压状态,也可用于阵发性房性心动过速,特别是伴有低血压的患者。

## 二、 $\alpha_1$ 受体激动药

### 去氧肾上腺素

去氧肾上腺素(phenylephrine,苯肾上腺素;neosynephrine,新福林)为  $\alpha_1$  受体激动药,其作用比 NA 弱而持久,主要收缩血管,升高血压。皮肤粘膜、内脏如肾脏和肺脏以及四肢的血流量均减少。由于血压升高,反射性使心率减慢,故可用于阵发性室上性心动过速。由于本药能明显减少肾血流量,现已少用于抗休克。可用于腰麻或全身麻醉以及吩噻嗪类所致的低血压。

本药尚能激动瞳孔开大肌的  $\alpha_1$  受体,使之收缩,产生扩瞳作用。与阿托品比较,本药的扩瞳作用弱,起效快,而维持时间短,主要在眼底检查时用作快速短效的扩瞳药。

## 甲 氧 明

甲氧明(methoxamine 甲氧胺, methoxamedrine,)为  $\alpha_1$  受体激动药,对  $\beta$  受体几无激动作用。其作用与去氧肾上腺素相似,主要收缩血管而升高血压,除冠状血管外的其他血管,包括肾血管,几乎都呈收缩反应。由于血压升高,反射地使心率减慢。此外本药尚能延长心肌不应期和减慢房室传导。可用于腰麻或全身麻醉等状态下的低血压。也可用于其它方法治疗无效的阵发性室上性心动过速。

### 三、 $\alpha_2$ 受体激动药

外周性突触后膜  $\alpha_2$  受体激动药有羟甲唑啉(oxymetazoline, 氧甲唑啉)和可乐定的衍生物阿可乐定(apraclonidine)等,具有  $\alpha_2$  受体激动作用。羟甲唑啉由于收缩局部血管可滴鼻用于治疗鼻粘膜充血和鼻炎,常用浓度为 0.05%,作用在几分钟内发生,可持续数小时。偶见局部刺激症状,小儿用后可致中枢神经系统症状,2 岁以下儿童禁用。阿可乐定主要利用其降低眼内压的作用,用于青光眼的短期辅助治疗,特别在激光疗法之后,以预防眼内压的回升。

中枢性  $\alpha_2$  受体激动药可乐定(clonidine)及甲基多巴(methyldopa)见第三十四章抗高血压药。

## 第四节 $\beta$ 受体激动药

### 一、 $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 受体激动药

#### 异丙肾上腺素

异丙肾上腺素(isoprenaline, isoproterenol)是人工合成品,为经典的  $\beta$  受体激动药。

【药理作用与机制】  $\beta$  受体激动药对  $\beta_1$ 、 $\beta_2$  受体的选择性很低,对  $\alpha$  受体几无作用。

1. 心脏 对心脏具有典型的  $\beta_1$  受体激动作用,表现为正性肌力作用、正性缩率作用和传导加速等,因此可使心排出量增加,收缩期和舒张期缩短。与 AD 比较,异丙肾上腺素加速心率和加速传导的作用较强,对心脏正位起搏点有显著兴奋作用,也较少引起心律失常,如心室纤颤。

2. 血管和血压 可激动  $\beta_2$  受体而舒张血管,主要是舒张骨骼肌血管,对肾血管和肠系膜血管的舒张作用较弱,对冠状动脉也有舒张作用。由于心脏兴奋和血管舒张,故收缩压升高或不变而舒张压略下降,脉压增大(图 19-2)。

3. 平滑肌 除血管平滑肌外,本药也激动其他平滑肌的  $\beta_2$  受体,特别是对处于紧张状态的支气管、胃肠道平滑肌都具有舒张作用。其对支气管平滑肌的舒张作用比 AD 强。

4. 其他 具有抑制组胺及其他炎症介质释放的作用。升血糖作用较 AD 弱,可能由于其对胰岛细胞的  $\beta$  受体有较强的激动作用而致。两药在增加游离脂肪酸和能量代谢方面的作用相似。在治疗量时,中枢兴奋作用不明显,过量时引起呕吐、激动、不安等。

**【体内过程】** 口服异丙肾上腺素在肠壁与硫酸结合,吸收后在肝脏又经代谢而失效,故口服作用很弱。舌下给药可经口腔粘膜吸收但不规则,口服作用出现很慢,一般15~30分钟起效,持续1~2小时。静脉注射 $t_{1/2}$ 仅为数分钟,持续时间不足1小时;吸入给药2~5分钟起效,维持约0.5~2小时。吸入给药可部分吸收,而大部分进入胃肠道。进入体内的异丙肾上腺素可被肝、肺等组织的COMT代谢失效,而MAO对其作用较弱,加以异丙肾上腺素不被去甲肾上腺素能神经摄取,故作用持续时间较NA、AD长,最后以硫酸结合的甲基代谢产物经肾排出。

### **【临床应用】**

1. 心搏骤停 用于治疗各种原因,如溺水、电击、手术意外或药物中毒而造成的心脏骤停。异丙肾上腺素对停搏的心脏具有起搏作用,使心脏恢复跳动。由于对心肌自律性影响较小,故较少诱发心室纤颤,可用本药0.2mg~1mg作心室内注射。必要时,异丙肾上腺素可与AD、NA配伍,作心室内注射,可产生强大起搏作用。

2. 房室传导阻滞 异丙肾上腺素具有强大的加速传导作用,舌下或静脉滴注给药可使房室传导阻滞明显改善。可在ECG监视下,将本药0.2mg溶于500ml葡萄糖注射液中,静脉滴注,并根据心率调整滴速。

3. 休克 在补足血容量的基础上,对中心静脉压高,心排出量较低,外周阻力较高的休克患者具有一定疗效,但异丙肾上腺素主要舒张骨骼肌血管,对内脏血管的舒张作用较弱,改善组织微循环障碍的作用不明显,同时又能显著地增加心肌耗氧量和加快心率,对休克不利,故目前临床已少用。

4. 支气管哮喘急性发作(详见第三十七章)。

**【不良反应与注意事项】** 常见不良反应有心悸、头痛、皮肤潮红等,过量可致心律失常甚至室颤。气雾剂治疗哮喘时,病人如不正确掌握剂量而吸入过量或过频,则可致严重的心脏反应,应予注意。长期使用可产生耐受性,停药7~10天后,耐受性可消失。本药禁用于心绞痛、心肌梗死、甲状腺功能亢进及嗜铬细胞瘤患者。

## **二、 $\beta_1$ 受体激动药**

### **多巴酚丁胺**

**【药理作用与机制】** 多巴酚丁胺(dobutamine)是具有左旋多巴酚丁胺和右旋多巴酚丁胺的消旋体。左旋体可激动 $\alpha_1$ 受体,引起明显的升压效应,而右旋体则拮抗 $\alpha_1$ 受体,阻断左旋体的效应。但两者均为 $\beta$ 受体激动剂,并且右旋体激动 $\beta$ 受体的强度是左旋体的10倍。消旋多巴酚丁胺的作用是两者的综合效应。由于其对 $\beta_1$ 受体的激动作用强于 $\beta_2$ 受体,故多巴酚丁胺属 $\beta_1$ 受体激动药。与异丙肾上腺素比较,本药的正性肌力作用比正性频率作用显著。这可能由于外周阻力变化不大和心脏有 $\alpha_1$ 受体激动时的正性肌力作用的参与。而外周阻力的稳定又可能是由于 $\alpha_1$ 受体介导的血管收缩作用与 $\beta_2$ 受体介导的血管舒张作用相抵消所致。

**【临床应用】** 主要用于治疗心肌梗死并发心力衰竭。多巴酚丁胺可增加心肌收缩力,增加心排出量和降低肺毛细血管楔压,并使左室充盈压明显降低,使心功能改善,尚可

继发地促进排钠,增加尿量,有利于消除水肿。

【体内过程】口服无效,可通过与AD相似的过程而失活;可分布到各组织中似为其清除的重要因素。静脉输注的 $t_{1/2}$ 约为2分钟,在10~12分钟后血浆药物浓度到达稳态。静脉注射后1~2分钟生效,10分钟达最大效应, $t_{1/2}$ 短于3分钟。

【不良反应与注意事项】一般反应与多巴胺类似,心律失常较异丙肾上腺素和多巴胺少;如出现收缩压升高,心率增快,应减慢滴注速度。由于本药 $t_{1/2}$ 较短,一般减慢滴速或停药后,反应可消失。梗阻型肥厚性心肌病禁用。心房颤动、室性心律失常、心肌梗死和高血压等慎用。多巴酚丁胺连用三天后可因 $\beta$ 受体的下调而失效。

其他 $\beta_1$ 受体激动药尚有普瑞特罗(prenalterol)、扎莫特罗(xamoterol)等,主要用于慢性充血性心力衰竭。

### 三、 $\beta_2$ 受体激动药

本类药物选择性地激动 $\beta_2$ 受体,使支气管、子宫和骨骼肌、血管平滑肌松弛,对心脏 $\beta_1$ 受体作用较弱。与异丙肾上腺素比较,本类药物具有强大的解除支气管平滑肌痉挛作用,而无明显的心脏兴奋作用。常用的药物有:沙丁胺醇(salbutamol,羟甲叔丁肾上腺素)、特布他林(terbutaline,间羟叔丁肾上腺素)、克仑特罗(clenbuterol,双氯醇胺)、奥西那林(orcioprenaline,间羟异丙肾上腺素)、沙美特罗(salmeterol)等,临床主要用于治疗支气管哮喘(见第三十七章)。

(张岫美)

## 第二十章 肾上腺素受体阻断药

肾上腺素受体阻断药(adrenoceptor blocking drugs),又称肾上腺素受体拮抗药(adrenoceptor antagonists),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。根据对 $\alpha$ 和 $\beta$ 受体的选择性不同,本类药物可分为 $\alpha$ 受体阻断药和 $\beta$ 受体阻断药。

### 第一节 $\alpha$ 受体阻断药

$\alpha$ 受体阻断药能选择性地与 $\alpha$ 受体结合,其本身不激动或较少激动肾上腺素受体,阻断递质或受体激动药与 $\alpha$ 受体结合,拮抗它们对 $\alpha$ 受体的激动效应。 $\alpha_1$ 受体阻断药可抑制内源性儿茶酚胺引起的缩血管作用,导致动、静脉扩张,外周阻力下降以致血压下降。降低血压的作用强度取决于患者用药时的交感神经活性,对卧位时作用较立位时弱,降低血压的作用在低血容量时特别明显。 $\alpha_1$ 受体阻断引起血压下降可反射性地引起心率加快、心排出量增加及水钠潴留等。本类药物阻断 $\alpha_1$ 受体亦可拮抗外源性儿茶酚胺的缩血管、升高血压的作用,如可完全拮抗去氧肾上腺素所致升压反应;部分拮抗NA所致升高血压反应;并可翻转肾上腺素的升压反应。

$\alpha_2$ 受体在调节交感神经活性方面具有重要作用。如激动交感神经末梢突触前膜 $\alpha_2$ 受体可抑制NA的释放,激动中枢神经系统桥脑髓质的 $\alpha_2$ 受体可抑制交感神经系统的活性,导致血压下降。 $\alpha_2$ 受体阻断药育亨宾则可增加交感神经活性,增加交感神经末梢释放NA,继而激动心脏的 $\beta_1$ 受体和血管的 $\alpha_1$ 受体,产生升高血压作用。某些血管床亦存在 $\alpha_2$ 受体,激动时可引起血管平滑肌收缩,但普遍认为主要是循环中的儿茶酚胺作用于此受体,而由神经末梢释放的NA则主要兴奋 $\alpha_1$ 受体。在某些血管, $\alpha_2$ 受体可通过增加血管内皮松弛因子的释放而促进血管舒张。血管 $\alpha_2$ 受体在血管床血流调节中的生理作用仍未完全明了。除血管平滑肌外, $\alpha$ 受体阻断药也可阻断其他部位的 $\alpha$ 受体,例如阻断膀胱及前列腺的括约肌的 $\alpha$ 受体,可降低括约肌张力,减少阻力。胰岛 $\alpha_2$ 受体激动可显著抑制胰岛素分泌,而阻断这些受体则可促进胰岛素的释放。

#### 一、 $\alpha$ 受体阻断药的分类

根据 $\alpha$ 受体阻断药对受体亚型的选择性不同,可将其分为三类:

##### (一) $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 受体阻断药

1. 短效类 如酚妥拉明。
2. 长效类 如酚苄明。

##### (二) $\alpha_1$ 受体阻断药 选择性阻断 $\alpha_1$ 受体,如哌唑嗪。

(三)  $\alpha_2$  受体阻断药 选择性地阻断  $\alpha_2$  受体,如育亨宾。

## 二、 $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 受体阻断药

### 酚妥拉明

酚妥拉明(phentolamine),又称苯胺唑啉、立其丁(regitine)

【药理作用】 本药为短效  $\alpha$  受体阻断药。对  $\alpha_1$  和  $\alpha_2$  受体的亲和力相近。静脉注射能使血管扩张,肺动脉压和外周血管阻力降低,血压下降。血管舒张作用是由于其能直接舒张血管平滑肌及大剂量时阻断  $\alpha$  受体所致。由于血管舒张、血压下降而反射性兴奋心脏,加上本药可阻断去甲肾上腺素能神经末梢突触前膜  $\alpha_2$  受体,促进 NA 释放,致使心肌收缩力增强、心率加快及心排出量增加,有时可致心律失常。亦可翻转 AD 的升压作用。

本药也能阻断 5-HT 受体,促进肥大细胞释放组胺,还具有阻断钾通道及拟胆碱作用,兴奋胃肠道平滑肌的作用可被阿托品所拮抗。

【体内过程】 生物利用度低,口服效果仅为注射给药的 20%。口服给药后 30 分钟血药浓度达峰值,作用维持 3~6 小时;肌内注射作用维持 30~50 分钟。大多以无活性代谢物从尿中排泄。

#### 【临床应用】

1. 外周血管痉挛性疾病 如肢端动脉痉挛的雷诺氏综合征、血栓闭塞性脉管炎及冻伤后遗症。

2. 长期过量静脉滴注 NA 或静脉滴注 NA 外漏 可致皮肤苍白和剧烈疼痛,此时可用酚妥拉明 10mg 溶于 10~20ml 生理盐水中做局部浸润注射。

3. 休克 在补足血容量基础上,酚妥拉明能扩张血管,降低外周阻力,增加心排出量,从而使机体的血液重新分布,改善内脏组织血流灌注和解除微循环障碍。特别是本药能明显降低肺血管阻力,对肺水肿具有较好的疗效。目前主张将酚妥拉明和 NA 合用以对抗 NA 强大的  $\alpha_1$  受体激动作用,使血管收缩作用不致过分剧烈,并保留对心脏  $\beta_1$  受体的激动作用,使心收缩力增加,脉压增大,提高其抗休克的疗效,减少毒性反应。一般用酚妥拉明 2mg~5mg 和 NA 1mg~2mg,加入 500ml 生理盐水中静脉滴注,主要用于感染中毒性休克、心源性休克和神经原性休克。

4. 急性心肌梗死和顽固性充血性心力衰竭 其作用机制是解除心功能不全时小动脉和小静脉的反射性收缩,降低外周血管阻力,降低心脏前后负荷和左心室充盈压,增加心排出量,使心功能不全、肺水肿和全身性水肿得以改善。

5. 嗜铬细胞瘤 用于鉴别诊断和防治手术过程中突然发生的高血压危象,亦可用于突然停用可乐定或应用单胺氧化酶抑制剂(MAOI)患者食用富含酪胺食物后出现的高血压危象。

6. 其他 直接阴茎海绵体内注射用于诊断或治疗阳痿。

【不良反应与注意事项】 大剂量酚妥拉明可引起体位性低血压,注射给药可产生心动过速、心律失常和诱发或加剧心绞痛。其他尚有腹痛、恶心和呕吐等消化道反应,可诱发或加剧消化道溃疡。冠心病、胃炎和胃十二指肠溃疡病人慎用。

## 妥拉唑林

妥拉唑林(tolazoline)为短效 $\alpha$ 受体阻断药,对 $\alpha_1$ 和 $\alpha_2$ 受体的阻断作用与酚妥拉明相似,但较弱。此外尚有拟胆碱、释放组胺和阻断5-HT受体作用。能舒张血管,兴奋心脏和胃肠道平滑肌,也增加胃肠道、唾液腺、泪腺和汗腺分泌。本药降压作用不稳定。

临床主要用于外周血管痉挛性疾病,手足发绀、血栓闭塞性静脉炎。也用于嗜铬细胞瘤以控制症状。

不良反应与酚妥拉明相似,但发生率较高。有皮肤潮红、竖毛、寒冷感、心动过速、恶心、呕吐及体位性低血压等。可诱发心肌梗死和消化性溃疡。

## 酚苄明

酚苄明(phenoxybenzamine),又名苯苄胺,为人工合成品,其化学结构属氯化烷基胺,进入体内后分子中的氯乙胺基环化,形成乙撑亚胺基。后者与 $\alpha$ 受体形成牢固的共价键结合,即使应用大剂量的NA也难以完全拮抗其作用,须待药物从体内清除后,作用才能消失,故为长效的非竞争性 $\alpha$ 受体阻断药。酚苄明具有起效慢,作用强和作用持久的特点。

【药理作用与临床应用】 酚苄明是长效的 $\alpha$ 受体阻断药,可阻断 $\alpha_1$ 和 $\alpha_2$ 受体,扩张血管,降低外周血管阻力,明显地降低血压,其作用强度与血管受去甲肾上腺素能神经控制的程度有关。如处于静卧和休息的正常人,酚苄明的血管扩张和降压作用往往不明显或表现为舒张压略下降。当交感神经张力高,血容量低或直立时,则可引起明显的降压作用和心率加快,后者系由于血压下降引起的反射作用及阻断突触前膜 $\alpha_2$ 受体和抑制NA重摄取的结果。此外,酚苄明尚有较弱的抗5-HT和抗组胺作用。临床主要用于治疗外周血管痉挛性疾病,亦可用于嗜铬细胞瘤和休克的治疗。

【体内过程】 口服吸收达20%~30%。因刺激性强,不作肌内或皮下注射,仅作静脉注射。静脉注射1小时可达最大效应。本药脂溶性高,大剂量用药可积蓄于脂肪组织,然后缓慢释放。 $t_{1/2}$ 约24小时。经肝脏代谢,经尿和胆汁排泄。药物排泄缓慢,12小时约排出50%,24小时约排泄80%,一次给药,作用约可维持3~4日。

【不良反应与注意事项】 主要不良反应是体位性低血压。常见心动过速、鼻塞、口干等。空腹大剂量口服时,易致恶心、呕吐等消化道刺激症状。尚有思睡、全身无力和疲乏等中枢抑制症状。治疗休克时,必须先补充血容量,然后缓慢静脉注射酚苄明,并密切观察病情变化和纠正血压。

## 三、 $\alpha_1$ 受体阻断药

$\alpha_1$ 受体阻断药对动脉和静脉上的 $\alpha_1$ 受体有较高的选择性阻断作用,对去甲肾上腺素能神经末梢突触前膜上 $\alpha_2$ 受体作用极弱。因此能拮抗NA和AD的升压作用,但不促进神经末梢释放NA,即在扩张血管、降低外周阻力、血压降低的同时,加快心率的作用较弱。

临床常用哌唑嗪(prazosin)、特拉唑嗪(terazosin)及多沙唑嗪(doxazosin)等,主要用于高血压病和顽固性心功能不全的治疗(见三十一章和三十四章)。



## 四、 $\alpha_2$ 受体阻断药

育亨宾(yohimbine)为选择性 $\alpha_2$ 受体阻断药。 $\alpha_2$ 受体在介导交感神经系统反应中起重要作用,包括中枢与外周。育亨宾易进入中枢神经系统,阻断 $\alpha_2$ 受体,可促进NA从神经末梢释放,增加交感神经张力,导致血压升高,心率加快。育亨宾也是5-HT的拮抗剂。

育亨宾主要用作实验研究中的工具药,并可用于治疗男性性功能障碍及糖尿病患者的神经病变。

## 第二节 $\beta$ 受体阻断药

$\beta$ 肾上腺素受体阻断药( $\beta$  adrenoceptor blockers,  $\beta$  adrenoceptor antagonists),简称 $\beta$ 受体阻断药( $\beta$  blockers)。本类药物选择性和 $\beta$ 受体结合,竞争性阻断 $\beta$ 受体激动药与 $\beta$ 受体结合,从而拮抗 $\beta$ 受体激动后所产生的一系列作用。

1957年合成了异丙肾上腺素的衍生物—二氯异丙肾上腺素(dichloroisoprenaline, DCI),即以异丙肾上腺素苯环上的两个羟基代入氯原子,具有拮抗AD的作用,成为第一个 $\beta$ 受体阻断药。由于DCI有较强的内在拟交感活性,随即又合成了内在拟交感活性较低的DCI衍生物丙萘洛尔(pronethalol),试用于治疗心绞痛,后因其严重的不良反应被禁用。普萘洛尔(propranolol)的问世及临床治疗心绞痛和高血压的确切疗效,激发了对 $\beta$ 受体阻断药的研制兴趣,并且 $\beta$ 受体阻断药不但在药物治疗心血管疾病的理论与实践方面开辟了一个重要方面,而且也促进了肾上腺素受体理论的研究,如肾上腺素受体的分型、放射配体结合实验、肾上腺素受体的分离和结构研究、肾上腺素受体和第二信使等的研究。

【构效关系】 $\beta$ 受体阻断药的化学结构和 $\beta$ 受体激动药异丙肾上腺素相近,其化学结构基本由三部分组成,并与药理效应密切相关(图20-1)。

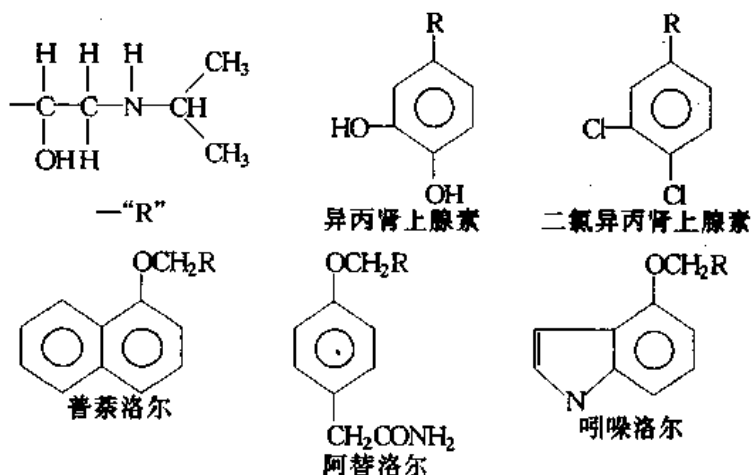


图 20-1  $\beta$ 受体阻断药的化学结构

1. 芳香环上的基团主要决定药物对 $\beta$ 受体作用的性质,是激动作用,或是阻断作用。异丙肾上腺素的芳香环是儿茶酚,其乙胺基的胺基头上连一个异丙基,而 $\beta$ 受体阻断药的芳香环可能是苯环、萘环、其他芳香环或杂环。

2.  $\alpha$  位碳原子侧链上的仲胺或叔胺与药物和受体的亲和力有关。

3. 中间链的长度和-O-CH<sub>2</sub>-与药物的阻断作用强度有关。

【 $\beta$ 受体阻断药的分类】(表 20-1)

1 类  $\beta_1, \beta_2$  受体阻断药(非选择性  $\beta$  受体阻断药)

1A 类 无内在拟交感活性的  $\beta$  受体阻断药,如普萘洛尔,噻吗洛尔。

1B 类 有内在拟交感活性的  $\beta$  受体阻断药,如吲哚洛尔。

2 类  $\beta_1$  受体阻断药(心脏选择性  $\beta$  受体阻断药)对心脏  $\beta_1$  受体选择性较高,治疗量时  $\beta_2$  受体阻断作用较弱,发生支气管痉挛等不良反应较轻。

2A 类 无内在拟交感活性的  $\beta_1$  受体阻断药,如阿替洛尔、美托洛尔等。

2B 类 有内在拟交感活性的  $\beta_1$  受体阻断药,如醋丁洛尔、塞利洛尔等。此类药兼具  $\beta_1$  受体选择性又有部分内在活性,有开发前景。

3 类  $\alpha, \beta$  受体阻断药,如拉贝洛尔等。

表 20-1  $\beta$  受体阻断药的分类和药效特性的比较

类别和代表药	选择性	内在拟交感活性	作用强度*	膜稳定作用
<b>1 类: <math>\beta_1, \beta_2</math> 受体阻断药</b>				
<b>1A 类: 无内在拟交感活性类</b>				
普萘洛尔(propranolol 心得安)	-	-	1	+
噻吗洛尔(timolol 噻吗心安)	-	-	6~100	-
纳多洛尔(nadolol 羟萘心安)	-	-	2~4	-
索他洛尔(sotalol 甲磺胺心安)	-	-	0.1~0.33	-
布洛洛尔(bupranolol 氯甲苯心安)	-	-	1	+
<b>1B 类: 有内在拟交感活性类</b>				
二氯异丙肾上腺素(dichloroisoprenaline)	-	+++	0.1	+
吲哚洛尔(pindolol 心得静)	-	++	6~15	+
氧烯洛尔(oxprenolol 心得平)	-	+	2	+
阿替洛尔(alprenolol 心得舒)	-	+	0.33	+
莫普洛尔(moprolol 甲氧苯心安)	-	+	1	+
托利洛尔(toliprolol 甲苯心安)	-	+	1	+
卡波洛尔(carbonolol 唑诺酮心安)	-	+	10	-
硝苯洛尔(nifenalol 硝苯心定)	-	+	0.04	-
丙萘洛尔(pronetolol 萘心定)	-	+	0.1	+
<b>2 类: <math>\beta_1</math> 受体阻断药</b>				
<b>2A 类: 无内在拟交感活性类</b>				
阿替洛尔(atenolol 氨酰心安)	+	-	0.5~1	-
美托洛尔(metoprolol 美多心安)	+	-	1	-
妥拉洛尔(tolamolol 胺甲苯心安)	+	-	1	-
倍他洛尔(betaxolol 倍他心安)	+	-	4(人)	±
<b>2B 类: 有内在拟交感活性类</b>				
普拉洛尔(practolol 心得宁)	+	+	0.5	-
醋丁洛尔(acebutolol 醋丁酰心安)	±	+	0.5	+
<b>3 类: <math>\alpha, \beta</math> 阻断药</b>				
拉贝洛尔(labetalol 柳胺苄心定)	-	±	0.25	±

\* 在大鼠,对标准剂量异丙肾上腺素心率加速的拮抗作用比较。

【药理作用与机制】  $\beta$ 受体阻断药的大部分药理作用与阻断  $\beta$ 受体有关,但其中某些药物尚具有部分激动  $\beta$ 受体的内在拟交感活性(intrinsic sympathomimetic activity, ISA)、膜稳定作用和抑制血小板聚集的作用。

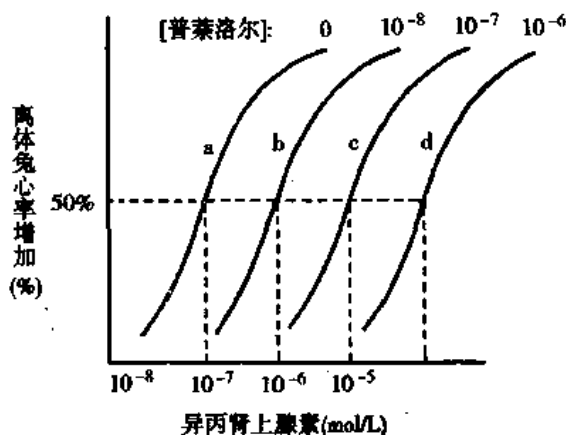


图 20-2 普萘洛尔的典型竞争性拮抗曲线

1.  $\beta$ 受体阻断作用 本类药物通过阻断多种脏器组织的  $\beta$ 受体,拮抗或减弱神经递质或药物对  $\beta$ 受体的激动作用。实验证明, $\beta$ 受体阻断药明显地拮抗异丙肾上腺素的心率加速作用,使量效反应曲线平行右移,当增加异丙肾上腺素剂量时,仍能达到最大效应。是典型的竞争性拮抗作用(图 20-2)。

(1)心脏:不具或少具 ISA 的  $\beta$ 受体阻断药如普萘洛尔,可使处于安静状态的人心率减慢,心排出量和心收缩力降低,血压稍有下降。具有 ISA 的  $\beta$ 受体阻断药如吲哚洛尔对静息心脏的作用较弱。 $\beta$ 受体阻断药对于交感神经张力较高时(如激动、运动实验、高血压以及心绞痛时)的心脏作用比较显著。实验显示  $\beta$ 受体阻断药可减慢窦性节律,减慢心房和房室结的传导,延长房室结的功能性不应期。这些作用都反映药物对心脏功能的抑制,其作用机制主要由于阻断心脏  $\beta_1$ 受体所致,也可能涉及心脏  $\beta_2$ 受体的阻断作用。

(2)血管与血压:短期应用  $\beta$ 受体阻断药,由于血管  $\beta_2$ 受体的阻断和代偿性交感反射,各器官血管除脑血管外,肝、肾、骨骼肌以及冠状血管的血流量都有不同程度的下降;但有报道认为,长期应用总外周阻力可恢复至原来水平。具有 ISA 的  $\beta$ 受体阻断药如吲哚洛尔,由于激动  $\beta_2$ 受体,可使外周动脉血流增加。

$\beta$ 受体阻断药对正常人血压影响不明显,而对高血压患者具有降压作用,本类药物用于治疗高血压病,疗效可靠,但其降压机制复杂,可能涉及药物对多系统  $\beta$ 受体阻断的结果。

(3)支气管: $\beta$ 受体阻断药使支气管平滑肌收缩而增加呼吸道阻力。但这种作用较弱,对正常人影响较小;但在支气管哮喘患者,有时可诱发或加重哮喘的急性发作,甚至危及生命。选择性  $\beta_1$ 受体阻断药作用较弱。因此,支气管哮喘患者禁用非选择性  $\beta$ 受体阻断药,即使应用选择性  $\beta_1$ 受体阻断药时也需慎重。

(4)代谢:对代谢的影响包括:①糖代谢:人类肝糖原的分解与  $\alpha$ 和  $\beta_2$ 受体都有关。儿茶酚胺增加肝糖原的分解,可在低血糖时动员葡萄糖。因此  $\beta$ 受体阻断药与  $\alpha$ 受体阻

断药合用时,可拮抗 AD 的升高血糖作用。普萘洛尔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,这可能由于其拮抗了低血糖促进儿茶酚胺释放所致的糖原分解。须注意用胰岛素的糖尿病病人加用 $\beta$ 受体阻断药时,其 $\beta$ 受体阻断作用往往会掩盖低血糖症状如心悸等,从而延误了低血糖的及时发现。

②脂肪代谢:一般认为脂肪的分解与 $\alpha_2$ 和 $\beta$ 受体有关。近年 $\beta_3$ 受体研究较多,人类 $\beta_3$ 受体已被克隆,认为存在于脂肪细胞中的 $\beta_3$ 受体介导脂肪分解。 $\beta$ 受体阻断药可减少游离脂肪酸自脂肪组织的释放;非选择性的 1 类 $\beta$ 受体阻断药可中度升高血浆甘油三酯的浓度,而低密度脂蛋白浓度无变化。2 类 $\beta_1$ 受体阻断药和具有 ISA 的 1B 类药对脂肪代谢作用较弱,其作用机制尚有待研究。

(5)肾素: $\beta_1$ 受体阻断药能减少交感神经兴奋所致肾素的释放,其作用部位可能在肾小球旁细胞的 $\beta$ 受体上(在人为 $\beta_1$ 受体)。在各种 $\beta$ 受体阻断药中,普萘洛尔降低肾素释放的作用最强,噻吗洛尔次之,吲哚洛尔、氧烯洛尔和烯丙洛尔较弱。

2. 膜稳定作用 某些 $\beta$ 受体阻断药具有局部麻醉作用,在心肌电生理研究中表现为奎尼丁样稳定心肌细胞膜电位作用。 $\beta$ 受体阻断药的膜稳定作用与其抗心律失常和抑制心肌作用有关,但在离体实验中发挥膜稳定作用的浓度较治疗时体内所能达到的浓度为高,也远较其阻断心肌 $\beta$ 受体的浓度为高,因此膜稳定作用与 $\beta$ 受体阻断药的治疗作用基本无关。

3. 内在拟交感活性 有些 $\beta$ 受体阻断药在与 $\beta$ 受体结合时,会产生一定程度的 $\beta$ 受体激动效应,即 ISA。由于 $\beta$ 受体阻断药 ISA 的强度远较其阻断作用为弱,在整体动物这种激动作用常被阻断作用所掩盖;只有在离体器官、利舍平化动物或慢性植物神经功能不全病人才能表现出来。具有 ISA 的 $\beta$ 受体阻断药的特点有:对心脏抑制作用和对支气管平滑肌收缩作用较弱;增加药物剂量或体内儿茶酚胺处于低水平状态时,可产生心率加快和心排出量增加等作用。

【体内过程】 $\beta$ 受体阻断药的药动学特点与其脂溶性有关。

1. 吸收 脂溶性高的药物如普萘洛尔、美托洛尔等口服易吸收,但首过消除明显,生物利用度低;而水溶性高的药物如阿替洛尔,口服吸收差,但首过消除较低,生物利用度较高。增加药物剂量,可使血药浓度升高,生物利用度提高。由于肝脏代谢功能的个体差异较大,故首过消除大的药物其血浆浓度的个体差异也较大。食物可减少水溶性 $\beta$ 受体阻断药如阿替洛尔的吸收,但可提高普萘洛尔、美托洛尔和拉贝洛尔的生物利用度。

2. 分布 进入血液循环的 $\beta$ 受体阻断药一般能分布到全身各组织,高脂溶性和低血浆蛋白结合率的 $\beta$ 受体阻断药,分布容积较大。高脂溶性的普萘洛尔和中脂溶性的美托洛尔在脑脊液中的浓度与血浆药物浓度近似,而低脂溶性的阿替洛尔则仅为血浆浓度的 $1/10\sim 1/5$ 。普萘洛尔在人脑组织中的药物浓度约为 $2.5\mu\text{g/g}$ ,美托洛尔约为 $1.5\mu\text{g/g}$ ,阿替洛尔约为 $0.15\mu\text{g/g}$ 。

3. 消除 脂溶性高的 $\beta$ 受体阻断药主要在肝脏代谢,少量从尿中以原形排出,药物的 $t_{1/2}$ 约为 $2\sim 5$ 小时。在肝脏疾病时,肝血流量减少或肝药酶被抑制时,药物消除减慢, $t_{1/2}$ 延长。在人群中,普萘洛尔和美托洛尔在肝脏羟化代谢,存在快代谢型和慢代谢型。脂溶性低的 $\beta$ 受体阻断药如阿替洛尔和纳多洛尔主要以原形从肾脏排泄,肾脏功能正常时,药

物的血浆浓度比较稳定,但当病人肾功能不全时,则可能产生蓄积作用。常用 $\beta$ 受体阻断药的主要药动学参数见表 20-2。

表 20-2  $\beta$ 受体阻断药的药代动力学参数

药物	脂溶性①	生物利用度(%)	首过消除(%)	血浆蛋白结合率(%)	$t_{1/2}$ (h)		消除途径	血浆浓度个体差异(倍)
					静脉注射	口服		
普萘洛尔	5.93	30	60~70	93	2.5	2.5~3.9	肝	20
阿普洛尔	3.27	10	90	85~95	0.3~3.1	2~3	肝	10~25
氧烯洛尔	0.43	40	40~70	80~90	1~2	1~4	肝	10
醋丁洛尔	1.9	40	30	11~26		3~4	肝,肾(40%)	6~24
吲哚洛尔	1.75	90	10~20	57	3.6	2~5	肝	4
美托洛尔	2.15	50	25~60	12	3.2	3~4	肝	5~20
阿替洛尔	0.23	50	0~10	5		6~9	肾	4
噻吗洛尔	0.3~1.16	75	25~30	75		2~5	肝,肾(20%)	2~7
纳多洛尔	0.066	30~40	0	20~30	3.4~4.5	14~24	肾	5~7
拉贝洛尔	11.5	20~40	60	50		5.5	肝	0

①辛醇/水分配系数

### 【临床应用】

1. 心律失常  $\beta$ 受体阻断药对多种原因引起的室上性和室性心律失常均有效,尤其对运动或情绪紧张、激动所致心律失常或因心肌缺血、强心苷中毒引起的心律失常疗效好(见第三十章抗心律失常药)。

2. 高血压病  $\beta$ 受体阻断药是治疗高血压的基础药物。普萘洛尔、阿替洛尔及美托洛尔等均可有效地控制原发性高血压,病人耐受良好,可单独使用,并可与利尿药、钙拮抗药、血管紧张素 I 转换酶抑制药配伍使用,能提高疗效,并能减轻其他药物引起的心率加快,心排出量增加及水钠潴留等不良反应(见第三十四章)。

3. 冠心病  $\beta$ 受体阻断药对冠心病、心绞痛有良好的疗效,使心绞痛发作减少,运动耐量改善,早期应用普萘洛尔、美托洛尔和噻吗洛尔等均可降低心肌梗死病人的复发和猝死(见第三十二章)。

4. 慢性心功能不全 近年应用美托洛尔等  $\beta$ 受体阻断药对扩张性心肌病的心衰等有明显的治疗作用,并认为其治疗作用与以下几方面因素有关:①改善心脏舒张功能;②缓解由于儿茶酚胺引起的心脏损害;③抑制前列腺素或肾素所产生的缩血管作用;④使  $\beta$ 受体上调,恢复心肌对内源性儿茶酚胺的敏感性。

5. 其他 噻吗洛尔减少房水形成,降低眼内压,用于治疗原发性开角型青光眼。另外,普萘洛尔治疗甲状腺功能亢进、偏头痛和酒精中毒等有一定疗效。

【不良反应与注意事项】 常见不良反应有恶心、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,应用不当,可引起下列较严重的不良反应。

1. 诱发或加重支气管哮喘 非选择性的  $\beta$ 受体阻断药可阻断支气管平滑肌上  $\beta_2$ 受体,使支气管收缩,因此禁用于伴有支气管哮喘的患者。选择性  $\beta_1$ 受体阻断药如美托洛尔以及具有 ISA 的吲哚洛尔等对支气管的收缩作用较弱,一般不诱发或加重哮喘,但这些药物的选择性往往是相对的,故对哮喘患者仍应慎用。

2. 抑制心脏功能 由于药物阻断心脏的  $\beta_1$  受体,使心功能全面抑制,特别是严重心功能不全、窦性心动过缓和房室传导阻滞的病人对药物敏感性增高,更易发生,甚至引起重度心功能不全、肺水肿、房室传导完全阻滞或停搏的严重后果。

3. 外周血管收缩和痉挛 由于药物阻断血管平滑肌的  $\beta_2$  受体,可引起间歇跛行或雷诺氏病、四肢发冷、皮肤苍白或发绀、两足剧痛、甚至产生脚趾溃烂和坏死。

4. 反跳现象 长期应用  $\beta$  受体阻断药突然停药,常使原来的病症加重,如血压上升,严重心律失常或心绞痛发作次数增加,甚至产生急性心肌梗死或猝死。目前认为这是由于长期用药后  $\beta$  受体上调对内源性儿茶酚胺敏感性增高的结果,因此,在病情控制后应逐渐减量停药。

5. 其他 引起疲乏、失眠和精神忧郁等症状,故精神抑郁病人忌用普萘洛尔。糖尿病病人应用胰岛素同时应用  $\beta$  受体阻断药可加强降血糖作用,并可掩盖低血糖时出汗和心率加快的症状,造成严重的后果。某些  $\beta$  受体阻断药如普拉洛尔长期应用产生自身免疫反应,产生眼-皮肤粘膜综合征,应予警惕。

(张岫美)

## 第二十一章 局部麻醉药

局部麻醉药(local anaesthetics)简称局麻药,是一类局部应用于神经末梢或神经干周围,能暂时、完全和可逆性地阻断神经冲动的产生和传导,在意识清醒的状态下,使局部的痛觉暂时消失的药物。局麻作用消失后,神经功能可完全恢复,而对各类组织无损伤性影响。

### 【药理作用与机制】

1. 局麻作用 局麻药在低浓度时就能阻断感觉神经冲动的产生和传导,较高浓度时对神经系统的各类神经纤维,如外周神经、中枢神经、植物神经和运动神经都有阻断作用。使神经纤维兴奋阈升高、传导速度减慢、动作电位幅度降低,直至完全丧失产生动作电位的能力。一般细的无髓鞘神经纤维比粗的纤维对局麻药的作用更敏感。在局麻药作用下,痛觉先消失,其次是冷觉、温觉、触觉和压觉。神经冲动传导的恢复则是按相反的顺序进行。各类神经纤维的相对粗细和对局麻药的敏感性见表 21-1。

表 21-1 各类神经纤维的相对粗细和对局麻药阻断作用的敏感性(Katzung BG, 1998)

纤维类型	功能	直径( $\mu\text{m}$ )	髓鞘	传导速度(m/s)	阻断敏感性
A 型					
$\alpha$	自主感受、运动	12~20	较多	70~120	+
$\beta$	触觉、压觉	5~12	较多	30~70	++
$\gamma$	肌梭	3~6	较多	15~30	++
$\delta$	痛觉、温觉	2~5	较多	12~30	+++
B 型	植物神经节前纤维	<3	较少	3~15	++++
C 型					
背根	痛觉	0.4~1.2	无	0.5~2.3	++++
交感神经	节后纤维	0.3~1.3	无	0.7~2.3	++++

局麻药主要作用于神经细胞膜。在正常情况下神经细胞膜的去极化有赖于  $\text{Na}^+$  内流,局麻药可直接与电压门控的  $\text{Na}^+$  通道相互作用而  $\text{Na}^+$  抑制内流,阻止动作电位的产生和神经冲动的传导,产生局麻作用。

虽然解释局麻药作用机制的学说较多,目前公认的是局麻药主要作用于  $\text{Na}^+$  通道上一个或更多的特殊结合位点。封闭神经细胞膜  $\text{Na}^+$  通道的内口,而非膜表面的外口,因此在神经细胞外使用的局麻药必须通过神经细胞膜才能发挥作用。晚近,对  $\text{Na}^+$  通道的结构和功能的生化、生物物理和分子生物学的研究证实, $\text{Na}^+$  通道是大分子的糖基蛋白的

杂三聚复合物,它有三个亚单位: $\alpha, \beta_1, \beta_2$ 。钠通道最大的 $\alpha$ 亚单位是它的主要功能单位,包括四个相似的区段(I~IV),而每一个区段又由六个螺旋结构的跨膜片段组成( $S_1 \sim S_6$ )。研究表明局麻药在 $\text{Na}^+$ 通道细胞膜内侧的作用点是位于 $\alpha$ 亚单位第IV区的 $S_6$ 节段上的氨基酸残基。

局麻药阻滞 $\text{Na}^+$ 内流的作用,具有使用依赖性(use dependence),即开放的通道数目越多,受其阻滞也越大。因此,局麻药的作用与神经的状态有关,处于兴奋状态的神经较静息的神经对局麻药更敏感,因前者开放的通道数目较多。

2. 吸收作用 局麻药的剂量或浓度过高,或误将药物注入血管中,血中药物达一定浓度,即可对全身神经、肌肉等产生影响,这实际上是局麻药的毒性反应。

(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、烦躁不安、肌肉震颤、焦虑等,进而发展为神志错乱及全身性强直-阵挛性惊厥,最后转入昏迷,呼吸麻痹,可因呼吸衰竭而死亡。一般认为,局麻作用越强者越容易引起惊厥。中枢抑制性神经元对局麻药比较敏感,首先被局麻药抑制,引起脱抑制而出现兴奋现象。局麻药引起惊厥是边缘系统兴奋性扩散所致。苯二氮草类能加强边缘系统GABA能神经元的抑制作用,能对抗局麻药中毒引起的惊厥。普鲁卡因易影响中枢神经系统,可卡因能引起欣快和一定程度的情绪及行为改变。

(2) 心血管系统:局麻药可降低心肌兴奋性,使心肌收缩力减弱、传导减慢和不应期延长。大多数局麻药使小动脉扩张。通常在血浓度高时才发生心血管反应,但有少数人应用小剂量作浸润麻醉时误入血管内即可引起死亡。可能是突发的心室纤颤使心跳停止所致。此外还可由于心脏抑制和血管扩张使血压下降。

### 【体内过程】

1. 吸收 局麻药从用药局部吸收进入血液循环的速度主要取决于给药部位及是否使用血管收缩药等因素。

(1) 给药部位:局麻药体内吸收的速度和给药部位的血液供应成正比,吸收速度由快到慢依次为:气管内>肋间神经>骶丛>硬膜外>臂丛>坐骨神经>蛛网膜下腔。

(2) 血管收缩剂的使用:加入肾上腺素或去氧肾上腺素可引起用药局部的血管收缩,故延缓局麻药的吸收,使毒性作用下降。但在手指、足趾及阴茎等末梢部位用药时,应禁加肾上腺素,否则可引起局部组织坏死。

2. 分布 分布取决于各器官的吸收,由以下因素决定:

(1) 组织灌注:起初的快速吸收相( $\alpha$ 相)是由于局麻药在脑、肺、肝、肾和心脏等高灌流器官中的分布,随后出现的是局麻药向肌肉和肠等中等灌流器官的相对缓慢的再分布相( $\beta$ 相)。有相当一部分的局麻药分布入肺。

(2) 组织/血分配系数:血浆蛋白结合率高的局麻药在血中的分配较多,在组织中分布较少;而高脂溶性的局麻药在组织中的分布多。分布容积小的局麻药,如普鲁卡因和利多卡因等,药效消失快;分布容积大而且亲脂性高的局麻药,如丁卡因,不仅药效长而且中毒发生率高。

(3) 体液的pH值:局麻药在体内可呈未解离型(B)和解离型( $\text{BH}^+$ )存在,其各自所占百分比取决于药物的pKa值(多为8~9)和体液的pH值。只有其未解离型(B)能通过神



经轴索和神经细胞膜进入神经膜而起作用,可见体液 pH 值偏高时,未解离型者较多,局麻作用较强;而体液 pH 值偏低时,未解离型者较少,局麻作用较弱。炎症区域,pH 值降低,使局麻药的作用减弱;在切开脓肿手术前,如将局麻药注入脓腔就不能取得局麻效果,必须在脓腔周围做环形浸润才能生效。

3. 消除 不同种类的局麻药的作用强度、持续时间等各不相同(见表 21-2)。酯类局麻药血浆  $t_{1/2}$  短,主要由假性胆碱酯酶水解成对氨基苯甲酸和二乙氨基乙醇,前者与酯类局麻药的过敏反应有关。酯酶主要存在于血浆及肝细胞内,脑脊液中则甚微。因此注入蛛网膜下腔的酯类局麻药只有进入血液后才会被水解。有先天性胆碱酯酶异常的病人,酯类局麻药的代谢低,故局麻药中毒的机会增加。酰胺类局麻药一般由肝细胞内质网分解,经过 N-脱羟而后脱氨基等步骤,最终形成 2,6-二甲代苯胺,大部分从尿排出,少量进入胆汁和肝肠循环。局麻药按一级动力学消除,其  $t_{1/2}$  不因血药浓度高低而变化,增加药物浓度与延长局麻时间并不呈正比关系,反有加快吸收而引起中毒的危险,因此,用增加药量或浓度的方法延长局麻时间是不可取的。临床上可采用分次注药法延长局麻时间。

#### 【临床应用】

1. 表面麻醉(surface anaesthesia) 是将渗透性较强的局麻药涂于粘膜表面,使粘膜下神经末梢麻醉。适用于鼻、口腔、喉、气管、支气管、食道、生殖泌尿道等粘膜部位的浅表手术。常用浓度为丁卡因(2%)、利多卡因(2%~10%)和可卡因(1%~4%)。可卡因只能用于鼻、鼻咽部、口、喉和耳的表面麻醉,可卡因的唯一优点是既有麻醉作用又有缩血管作用,能减少手术创面的出血。由于局麻药粘膜吸收的速度不亚于静脉注射,因此用药过程要强调分次给药,用量不得超过常用量。在健康 70kg 的成人表面麻醉最高安全量为利多卡因 500mg、可卡因 200mg、丁卡因 500mg。

2. 浸润麻醉(infiltration anaesthesia) 将局麻药注入皮下或手术切口部位,使局部的神经末梢麻醉。常用的局麻药及其浓度为利多卡因(0.5%~1.0%)、普鲁卡因(0.5%~1.0%)和布比卡因(0.125%~0.25%)。

3. 传导麻醉(conduction anaesthesia) 是将局麻药溶液注射到外周神经干附近,阻断神经冲动传导,使该神经支配的区域麻醉。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为高,但用量较少,麻醉区域较大。常用药为普鲁卡因(0.5%~2%)、利多卡因(1%~2%)或布比卡因(0.25%~0.5%)。

4. 蛛网膜下腔麻醉(subarachnoidal anaesthesia) 又称脊髓麻醉或腰麻(spinal anaesthesia)。是将局麻药溶液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,最后被麻醉的是运动纤维。常用于下腹部和下肢手术。常用药物为利多卡因、丁卡因、普鲁卡因。药物在椎管内的扩散受病人体位、姿势、药量、注射力量和比重的影响。为了控制药物扩散,通常把它们配成高比重或低比重溶液。普鲁卡因溶液通常比脑脊液比重大。如用放出的脑脊液溶解或在局麻药中加 10% 的葡萄糖溶液时,其比重高于脑脊液,用蒸馏水溶解时比重低于脑脊液。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到颅脑的危险。

蛛网膜下腔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排出量和血压的显著下降,因此维持足够的回心血量是至关重要的。亦可取轻度的头低位( $10^{\circ}\sim 15^{\circ}$ )或事前应用麻黄碱预防。

5. 硬膜外麻醉(epidural anaesthesia) 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。临床上常插入硬膜外导管以便反复多次给药。对于肌松要求高的腹部手术,常用浓度较高的局麻药液:丁卡因(0.3%),布比卡因(0.5%~0.75%)。较高浓度的局麻药可以产生交感、躯体感觉和躯体运动神经的阻滞。对于肌松要求不高的下肢、腰部手术,可用中等浓度的局麻药:丁卡因(0.2%)、利多卡因(1.6%)、布比卡因(0.375%)。硬膜外阻滞和蛛网膜下腔阻滞所用的局麻药剂量相差很大,如不慎将硬膜外阻滞的局麻药注入蛛网膜下腔,可引起全脊髓麻醉,很快引起呼吸和心跳的停止,故应十分谨慎。硬膜外血供较丰富,故注药可引起局麻药血药浓度明显升高而产生中毒症状,局麻药中加入微量的肾上腺素后,减慢局麻药从作用部位的吸收和延长局麻有效时间,但对长效局麻药延长局麻有效时间极有限。硬膜外用药中加肾上腺素浓度以1:200 000( $5\mu\text{g}/\text{ml}$ )为最常用,亦即把0.1%肾上腺素0.1ml加入局麻药液20ml内,一般总量不超过0.3mg~0.5mg。

#### 【不良反应与注意事项】

1. 毒性反应 主要表现为中枢神经系统和心血管系统的毒性,发生的原因是误用了超剂量或将过量局麻药直接注入血管内,以至血药浓度骤然超限。为预防中毒反应的发生,应掌握药物浓度和一次允许的最大剂量,并采用分次小剂量注射的方法,当遇到用量已达极量而局麻效果不理想时,应采取间隔一定时间后(短效药间隔20~30分钟,长效药45~60分钟),再次给药,而用量减至常用量的一半。小儿、孕妇和肝肾功能不全者应适当减量。

2. 过敏反应 表现为荨麻疹、皮炎、支气管痉挛、血压下降、心动过速和心律失常等。临床上所见这些症状可由两种原因引起:一是抗原-抗体结合引起的过敏反应。局麻药本身并非抗原,但当它们或其代谢产物和血浆蛋白结合,可成为变态原,这较多见于酯类局麻药,酰胺类药则很少发生;二是局麻药直接刺激肥大细胞和嗜碱性粒细胞,使之释放组胺引起的类过敏反应,其本质为非免疫性变态反应,临床表现与过敏反应难以鉴别。过敏反应的防治:①询问变态反应史和家族史,麻醉前过敏反应试验可采用皮内注射观察皮丘和皮疹,滴鼻法看表面粘膜,喷雾或涂敷法观察全身反应,但以上试验阳性并不一定发生过敏反应而阴性仍有可能发生过敏反应,故目前仍无可以信赖的预测方法;②局麻药的过敏反应,其严重程度与药物引起组胺和其他自体活性物质释放的量有关,故用药时先小剂量给予,初始给药时,务必待病人无特殊的主诉和异常反应时才能给足量;③预防性用药,局麻前给以适量的巴比妥类药,理论上似能增强体内酶诱导作用,使局麻药的分解和降解加快,但临床效果可疑;④一旦发生变态反应,应立即停药、吸氧、补液和适当应用肾上腺皮质激素、肾上腺素及抗组胺药等。

【常用局麻药】 常用局麻药的化学结构中含有一个亲水性胺基和一个亲脂性芳香基团,两者通过酯键或酰胺键联接。常用局麻药的比较见表21-2。

表 21-2 几种常用局麻药比较表

分 类	化学结构			pKa	相对强度 (比值)	相对毒 性(比值)	作用持 续时间 (小时)	一次极 量(mg)
	亲脂基团	中间链	亲水基团					
酯类								
普鲁卡因				8.90	1	1	1	1000
丁卡因				8.45	10	10	2~3	100
酰胺类								
利多卡因				7.90	2	2	1~1.5	500
布比卡因				8.20	6.50	>4		150

### 利多卡因

利多卡因(lidocaine)又称普罗卡因(xylocaine)。与相同浓度的普鲁卡因相比,利多卡因起效快,作用强而持久,穿透力也较强。局麻时间和效应与药液浓度有关,一般在 1.5 小时左右。本药对组织无刺激性,局部血管扩张作用不明显,加入血管收缩药如肾上腺素,可延缓其吸收,延长其作用时间。本药安全范围较大,能穿透粘膜,可用于各种局麻方法,有全能局麻药之称。主要用于传导麻醉和硬膜外麻醉。因其为酰胺类药物,对酯类局麻药过敏者可改用此药。

### 普鲁卡因

普鲁卡因(procaine)其盐酸盐又称奴佛卡因(novocaine)。本药对粘膜的穿透力弱,需注射给药方可产生局麻作用。主要用于浸润麻醉、传导麻醉、腰麻和硬膜外麻醉。注药后约在 1~3 分钟内开始起效,维持 30~45 分钟,溶液中加入少量肾上腺素能使作用时间延长至 1~2 小时。本药在血浆中被酯酶水解,变为对氨基苯甲酸和二乙氨基乙醇,前者能对抗磺胺类药物的抗菌作用,故本药与磺胺类药物应避免同时应用。用药过量能引起中枢神经系统及心血管反应,还可出现过敏反应。

## 丁 卡 因

丁卡因(tetracaine)又称地卡因(dicaine),潘妥卡因(pontocaine),化学结构与普鲁卡因相似,是对氨基甲酸的衍生物。局麻作用比普鲁卡因强约10倍,吸收后毒性也相应增加。能穿透粘膜,作用迅速,1~3分钟显效,持续2小时以上。最常用于粘膜表面麻醉,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。

## 布 比 卡 因

布比卡因(bupivacaine)又称麻卡因(marcaine)。是酰胺类局麻药,麻醉作用强,持续时间较长。局麻作用比利多卡因强3~4倍,持续时间也更长。可用于浸润麻醉、传导麻醉和硬膜外麻醉。

(张岫美)

## 第四篇 作用于中枢神经系统的药物

### 第二十二章 镇静催眠药

镇静催眠药(sedative-hypnotics)是指能引起镇静和近似生理性睡眠的药物,它们对中枢神经系统具有普遍的抑制作用。传统应用的催眠药如巴比妥类和水合氯醛等目前已被苯二氮草类药物所取代。小剂量镇静催眠药引起安静或思睡状态,表现出镇静作用;较大剂量引起睡眠,即催眠作用。某些镇静催眠药如巴比妥类尚具有抗惊厥和麻醉作用,过量可引起急性中毒,严重者可致死。本类药物中的苯二氮草类还具有明显的抗焦虑作用,也是目前临床最常用的抗焦虑药(antianxiety agents)。

镇静催眠药可以诱导入睡和延长睡眠时间,使失眠患者的精神、体力得以恢复,但药物性睡眠和生理性睡眠毕竟不完全相同。正常生理性睡眠可分为非快动眼睡眠(non-rapid-eye movement sleep, NREMS)和快动眼睡眠(rapid-eye movement sleep, REMS),前者又可分为1、2、3、4期,其中3、4期又合称慢波睡眠(slow wave sleep, SWS)期。慢波睡眠有利于机体的发育和疲劳的消除,快动眼睡眠对脑和智力的发育起着重要作用。药物对睡眠时相的影响各不相同,如巴比妥类显著缩短REMS和SWS,长期用药骤停可引起REMS反跳,出现焦虑不安、失眠和多梦;苯二氮草类则延长非快动眼睡眠第2期,缩短慢波睡眠期;格鲁米特则抑制REMS。

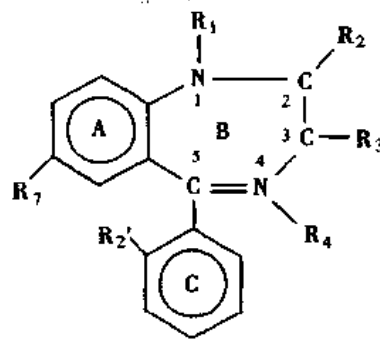
失眠是临床最常见的症状之一。在采用药物治疗前要仔细诊查失眠的可能原因,如由于疾病引起的失眠,应首先针对基本疾病进行治疗。药物治疗的适应证主要是健康人暂时性失眠或老年人间断性失眠。对长期失眠者以非药物治疗为主,而药物治疗仅作为辅助手段。应用催眠药尽可能使用最低有效量和最短的使用时期。镇静催眠药连服1~2周后机体反应性常常降低,需增加剂量才能产生满意的催眠效果,即耐受性。产生耐受性的机理可能与机体对药物代谢灭活速度增快和中枢神经系统反应性降低有关。久用镇静催眠药可产生精神上的依赖(即习惯性)和躯体上的依赖(即成瘾性),成瘾者停药后出现戒断症状,戒断症状的严重程度取决于药物的种类及停药前用药量的大小,例如巴比妥类和甲哇酮的戒断症状严重,而苯二氮草类发生较慢,程度也较轻,丁螺环酮则无躯体依赖性。

常用的镇静催眠药可分为三类:苯二氮草类、巴比妥类及其他类。

#### 第一节 苯二氮草类

苯二氮草类(benzodiazepines, BZ 或 BDZ)是20世纪60年代后期相继问世的一类具

有镇静、催眠及抗焦虑等作用的药物,如地西洋(安定)、氯氮草(利眠宁)、硝西洋(硝基安定)、艾司唑仑(舒乐安定)等。它们均为 1,4-苯并二氮草的衍生物,其化学结构见表 22-1。

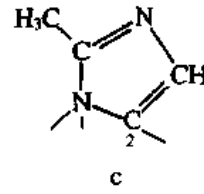
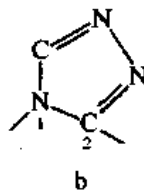
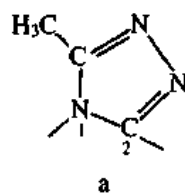


(除氯氮草在  $R_4$  为 O 外,其他药无  $R_4$  取代)

苯二氮草类药物的母核结构

表 22-1 苯二氮草类药物的化学结构

药名	$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_7$	$R_2'$
地西洋	$-\text{CH}_3$	$=\text{O}$	$-\text{H}$	$-\text{Cl}$	$-\text{H}$
氯氮草	(—)	$-\text{NHCH}_3$	$-\text{H}$	$-\text{Cl}$	$-\text{H}$
奥沙西洋	$-\text{H}$	$=\text{O}$	$-\text{OH}$	$-\text{Cl}$	$-\text{H}$
劳拉西洋	$-\text{H}$	$=\text{O}$	$-\text{OH}$	$-\text{Cl}$	$-\text{Cl}$
氟西洋	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$=\text{O}$	$-\text{H}$	$-\text{Cl}$	$-\text{F}$
硝西洋	$-\text{H}$	$=\text{O}$	$-\text{H}$	$-\text{NO}_2$	$-\text{H}$
氯硝西洋	$-\text{H}$	$=\text{O}$	$-\text{H}$	$-\text{NO}_2$	$-\text{Cl}$
三唑仑	(连接成三氮唑环) <sup>a</sup>		$-\text{H}$	$-\text{Cl}$	$-\text{Cl}$
艾司唑仑	(连接成三氮唑环) <sup>b</sup>		$-\text{H}$	$-\text{Cl}$	$-\text{H}$
咪达唑仑	(连接成咪唑环) <sup>c</sup>		$-\text{H}$	$-\text{Cl}$	$-\text{F}$



在苯二氮草的  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$  及  $R_7$  的侧链中,代入不同基团,而得到一系列的苯二氮草类药物,各药的药理作用相似,但选择性各不相同,有的镇静催眠作用较强,有的则有较强的抗焦虑作用;在药代动力学上也各有差异,有的经肝脏代谢后产生有活性的代谢产物,作用时间显著延长,故某些药物的血浆  $t_{1/2}$  与其作用持续时间并不平行。

### 地西洋

地西洋(diazepam, valium, 安定)为苯二氮草类的典型代表药物,也是目前临床上最常用的镇静、催眠及抗焦虑药。

#### 【药理作用与机制】

## (一) 作用与应用

1. 抗焦虑 焦虑是多种精神病的常见症状,也是一种以焦虑为特征的神经官能症。患者多有恐惧、紧张、忧虑、失眠并伴有心悸、出汗、震颤等症状。地西洋的抗焦虑作用选择性较高,小剂量即可明显改善上述症状,并对各种原因引起的焦虑均有显著疗效。地西洋抗焦虑的作用部位主要在调节情绪反应的边缘系统,已发现低剂量地西洋即可抑制边缘系统中海马和杏仁核神经元电活动的发放和传递。地西洋的抗焦虑作用可能是通过对边缘系统中的 BDZ 受体的作用而实现的。

2. 镇静催眠 地西洋随着使用剂量增大,可有镇静及催眠作用,可明显缩短入睡时间,显著延长睡眠持续时间,减少觉醒次数。主要延长非快动眼睡眠的第 2 期,明显缩短慢波睡眠期,因此可减少发生于此期的夜惊或夜游症,而对快动眼睡眠的影响不明显。进一步加大剂量也不致引起全身麻醉。作为镇静催眠药有以下优点:①治疗指数高,对呼吸影响小,安全范围较大;②对快动眼睡眠的影响较小,停药后出现反跳性 REM 睡眠延长较巴比妥类轻,但可明显缩短或取消 NREM 睡眠第 4 相,因此可减少发生于此时期的夜惊或夜游症;③对肝药酶几无诱导作用,不影响其他药物的代谢;④依赖性、戒断症状较轻;⑤思睡、运动失调等一般副作用较轻。基于这些优点,目前此类药物已取代了巴比妥类药物成为临床最常用的镇静催眠药。

3. 抗惊厥、抗癫痫 地西洋很小剂量即能有效对抗戊四唑、印防己毒素等引起的阵挛性惊厥,而对土的宁及电刺激引起的强直性惊厥则需较大剂量才有效。地西洋具有抑制癫痫病灶异常放电扩散的作用。具有很强的抗惊厥和抗癫痫作用,虽不能减少惊厥原发病灶的放电,却能限制惊厥病灶的放电向周围皮层及皮层下扩散,终止或减轻惊厥的发作。目前认为地西洋的抗惊厥、抗癫痫作用与促进中枢抑制性递质 GABA 的突触传递功能有关。临床上可用于辅助治疗破伤风、子痫、小儿高热惊厥及药物中毒性惊厥。地西洋对癫痫大发作能迅速缓解症状,对癫痫持续状态疗效显著,静脉注射地西洋是临床治疗癫痫持续状态的首选措施。

4. 中枢性肌肉松弛 地西洋有较强的肌肉松弛作用,可缓解动物的去大脑僵直,也可减轻人类大脑损伤所致的肌肉僵直。地西洋发挥肌肉松弛作用时一般不影响正常活动。地西洋在小剂量时抑制脑干网状结构下行系统对  $\gamma$  神经元的易化作用,较大剂量时增强脊髓神经元的突触前抑制,抑制多突触反射,引起肌肉松弛。临床上可用于治疗脑血管意外、脊髓损伤等引起的中枢性肌强直,缓解局部关节病变、腰肌劳损及内窥镜检查所致的肌肉痉挛。

5. 其他 ①记忆缺失:较大剂量可致短暂记忆缺失;②呼吸功能:一般剂量对正常人呼吸功能无影响,较大剂量可轻度抑制肺泡换气功能,有时可致呼吸性酸中毒,对慢性阻塞性肺部疾病患者,上述作用大大加剧;③心血管作用:小剂量作用轻微,较大剂量可降低血压、减慢心率;④麻醉前给药:以减少麻醉药用量,增强麻醉药的安全性,减少不良反应。疗效优于吗啡及氯丙嗪。临床上常作心脏电击复律或内窥镜检查前用药。

(二) 作用机制 目前认为苯二氮草类的中枢作用可能和药物作用于脑内不同部位 GABA<sub>A</sub> 受体密切相关。该受体是一个大分子复合体,为配体-门控性 Cl<sup>-</sup> 通道(ligand-gated Cl<sup>-</sup> channel)。在 Cl<sup>-</sup> 通道周围含有 5 个结合位点( $\gamma$ -氨基丁酸、苯二氮草类、巴比妥

类、印防己毒素和神经甾体化合物)。GABA<sub>A</sub>受体含有14个不同的亚单位,按其氨基酸排列次序可分为四族( $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ ),克隆GABA<sub>A</sub>受体的研究已显示集合1个 $\alpha$ 、1个 $\beta$ 和1个 $\gamma$ 亚单位是产生对苯二氮草类高亲和力结合位点的基本需要。GABA作用于GABA<sub>A</sub>受体,使细胞膜对Cl<sup>-</sup>通透性增加,Cl<sup>-</sup>大量进入细胞膜内引起膜超极化,使神经兴奋性降低。苯二氮草类可促进GABA与GABA<sub>A</sub>受体结合,也通过增加Cl<sup>-</sup>通道开放的频率增强GABA对GABA<sub>A</sub>受体的作用而显示中枢抑制效应。地西洋等药物与特异性高亲和力苯二氮草类位点的结合也可被GABA所促进,而被GABA阻断药比库库林(bicuculline)所阻断。一般认为苯二氮草类抗焦虑作用主要是作用于杏仁核和海马内的受体,镇静催眠作用是与脑干核内的受体作用的结果。

但上述苯二氮草类通过GABA<sub>A</sub>受体的假设不能阐明以下事实:①低浓度药物引起的海马神经元抑制作用不被比库库林所阻断;②地西洋类药物引起的大鼠睡眠不被比库库林阻断,而可被氟马西尼所拮抗。因此,可能尚有其他机制参与。

**【体内过程】** 本药口服后吸收迅速而完全,经0.5~1.5小时达峰浓度。肌内注射时,由于体液pH值的影响,吸收缓慢而不规则,且峰浓度低于同剂量口服,故急需发挥疗效时应口服或静脉注射。本药脂溶性高,易透过血脑屏障和胎盘屏障。地西洋与血浆蛋白结合率高达95%以上。在肝脏代谢,主要活性代谢物为去甲西洋,还有奥沙西洋和替马西洋,最后形成葡萄糖醛酸结合物由尿排出。地西洋可通过胎盘亦可自乳汁排出,故临产前应用时新生儿可出现肌无力、低血压、低体温及轻度呼吸抑制,乳儿可出现倦怠和体重减轻,故产前及哺乳妇女忌用这类药物。表22-2显示了目前临床常用的苯二氮草类药物的药代动力学特点。

**【不良反应】** 地西洋毒性小,安全范围大。一些不良反应与药物对中枢神经系统的抑制有关。最常见的是思睡、头昏、乏力和记忆力下降。其次为早醒、易激动、头痛、步履不稳和共济失调。还可影响技巧动作和驾驶安全。偶见视力模糊、低血压、言语不清、震颤、尿失禁、胃肠不适及过敏反应如皮疹、白细胞减少等。静脉注射偶可引起局部疼痛或血栓性静脉炎,注射速度过快可引起呼吸和循环功能抑制,严重者可致呼吸及心跳停止,饮酒或同时应用其他中枢抑制药尤易发生,故静脉注射速度宜慢。

长期应用可产生耐受性,用于催眠耐受性产生较快,而用于抗焦虑则耐受性产生非常缓慢。长期应用还可产生精神和躯体依赖性,形成躯体依赖性后停用本药可出现戒断症状,如失眠、焦虑、兴奋、心动过速、呕吐、出汗及震颤,甚至惊厥,还可出现感冒样症状以及感觉障碍等。这些症状严重程度和剂量大小有关,故不宜长期服用,宜短期或间断性用药,尽可能应用能控制症状的最低剂量,停药时逐渐减少剂量,以避免出现戒断症状。

老年患者、肝、肾和呼吸功能不全者、驾驶员、高空作业和机器操作者以及青光眼和重症肌无力者慎用。孕妇和哺乳期妇女以不用为宜。过量中毒时除采用洗胃、对症治疗外,还可采用特效拮抗药氟马西尼。

**【药物相互作用】** 与其他中枢抑制药、乙醇合用,增强中枢抑制作用,加重嗜睡、昏睡、呼吸抑制、昏迷,严重者可致死。如临床需合用时宜降低剂量,并密切监护病人。应用肝药酶诱导剂利福平、卡马西平、苯妥英钠或苯巴比妥等药物可显著缩短地西洋的消除半衰期,增加清除率;应用肝药酶抑制剂如西咪替丁等药物可抑制地西洋在肝脏的代谢,导



致清除率降低,  $t_{1/2}$  延长。

表 22-2 苯二氮䓬类药物药代动力学特点及其作用(自 Gilman)

药名	口服生物利用度(%)	尿排泄(%)	血浆蛋白结合率(%)	分布容积(L/kg)	清除率( $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ )	半衰期(小时)	活性代谢物	作用特点
氯氮草 (chlordiazepoxide)	100	1	96.5±1.8	0.30±0.03	0.54±0.49	10±3.4	去甲氯氮草 奥沙西洋	抗焦虑、镇静、催眠、抗惊厥、中枢性肌肉松弛
地西洋 (diazepam)	100±14	1	98.7±0.2	1.1±0.3	0.38±0.06	44±13	去甲地西洋 奥沙西洋	抗焦虑、肌松作用比氯氮草强5倍、抗惊厥作用强10倍
硝西洋 (nitrazepam)	78±15	1	87±1	1.9±0.3	0.86±0.12	26±3	—	催眠作用显著,抗惊厥作用较强
氯硝西洋 (clonazepam)	98±31	1	86±0.5	3.2±1.1	1.55±0.28	23±5	—	抗惊厥作用比地西洋及硝西洋强
氟西洋 (flurazepam)	—	1	95.5	22±7	4.5±2.3	7.4±24	$\text{N}_1$ -脱烷基西洋	催眠作用强
劳拉西洋 (lorazepam)	93±10	1	91±2	1.3±0.2	1.1±0.4	14±5	—	抗焦虑作用较强
三唑仑 (triazolam)	55	2	90.1±1.5	1.1±0.4	8.3±1.8	2.3±0.4	—	催眠作用比硝西洋及氟西洋强
氟硝西洋 (flunitrazepam)	85	1	77±79	3.3±0.6	3.5±0.4	15±5	去甲氟硝西洋	催眠作用似硝西洋
奥沙西洋 (oxazepam)	90	1	97.8±2.3	1.0±0.3	1.2±0.4	7.6±2.2	—	抗焦虑抗惊厥作用较强

### 氯氮草

氯氮草(chlordiazepoxide, 利眠宁)是长效苯二氮䓬类镇静催眠药。氯氮草药理作用及不良反应类似于地西洋。口服后吸收完全但较缓慢,肌内注射吸收缓慢且不规则,与血浆蛋白结合率可高达96%,药物缓慢地进入脑组织,也能透过胎盘,消除  $t_{1/2}$  7~13小时。在体内可代谢为去甲氯氮草、去甲氧西洋、去甲西洋等,这些代谢物均具活性,且在体内代谢缓慢,故长期应用可引起代谢物积聚。原形及代谢物均由尿排出。

氯氮草主要用于:①抗焦虑:常用量为每日30mg,分次服用,对老年及虚弱者剂量可从每日10mg开始,以后根据情况再予调整;②催眠:10mg~30mg,临睡前服用;③酒精戒断症状:可用氯氮草盐酸盐50mg~100mg作深部肌内注射,必要时可以重复注射。

### 奥沙西洋

奥沙西洋(oxazepam, 去甲羟基安定、舒宁)是短效苯二氮䓬类镇静催眠药,为地西洋的活性代谢物。口服吸收慢而不完全,3小时血药浓度达峰值,能通过胎盘屏障,也可分泌入乳汁,与血浆蛋白结合率高(98%左右),消除  $t_{1/2}$  为5~10小时。在肝脏与葡萄糖醛

酸结合而灭活,代谢物及少量原形药由尿排出。作用似地西洋,有较强的抗焦虑及抗惊厥作用,催眠作用较弱。主要用于焦虑症,也用于失眠和癫痫的辅助治疗。不良反应与地西洋相同。

### 硝 西 洋

硝西洋(nitrazepam)是中效苯二氮草类镇静催眠药,具有镇静催眠及抗惊厥、抗癫痫等作用。其催眠作用良好,引起近似生理睡眠,醒后无明显后遗症。服药后15~30分钟可入睡,维持6~8小时。高热惊厥患者服用后可减轻或消除抽搐发作。还可用于抗癫痫和麻醉前给药。对癫痫持续状态有显效,与其他抗惊厥药合用有协同作用,可用于混合型癫痫,尤适于婴儿痉挛及阵发性肌痉挛。

口服易吸收,2小时达血浆峰值浓度,但个体差异较大。与血浆蛋白结合率高达87%,消除 $t_{1/2}$ 约26小时,能通过血脑屏障和胎盘屏障,可从乳汁分泌。在肝中代谢,代谢物活性甚低,代谢物及少量原形药由尿排出。硝西洋消除缓慢,大约70%可于服药后120小时从尿中检出。

不良反应轻,有嗜睡、倦怠、宿醉、头痛、共济失调等,个别病人有幻觉、失眠、激动不安等。老年人对本药较敏感,用量勿超过成年人的1/2。肺功能不全者禁用。与乙醇合用有致死的报道,故服药期间应禁酒。长期应用会产生依赖性。

### 氟 硝 西 洋

氟硝西洋(flunitrazepam, 氟硝安定)口服后吸收迅速,约80%与血浆蛋白结合,可透过胎盘和从乳汁分泌,在肝内广泛代谢;主要活性代谢物为去甲氟硝西洋,主要以代谢物形式由尿排出。氟硝西洋单次用药 $t_{1/2}$ 为10~20小时,长期应用可达20~36小时。药理作用和硝西洋类似,但镇静催眠和肌松作用较强。用于各型失眠症,能迅速诱导入睡,也可用于诱导麻醉。

### 艾 司 唑 仑

艾司唑仑(estazolam, 三唑氯安定, 舒乐安定)是中效苯二氮草类镇静催眠药,化学结构与三唑安定相似,为新型BDZ药物。具有较强的镇静催眠、抗惊厥、抗焦虑作用及较弱的肌肉松弛作用。催眠作用比硝基安定强,服药后40分钟左右即可入睡,维持睡眠达5~8小时。 $t_{1/2}$ 为10~30小时,在肝中氧化代谢,对各型失眠症有良好疗效,也可用于癫痫、惊厥、焦虑症及麻醉前给药。用于催眠一般无后遗症,个别患者有轻度乏力、嗜睡、口干、头胀等不适反应,减量可防止。

### 氟 西 洋

氟西洋(flurazepam, 氟安定)是长效苯二氮草类镇静催眠药,作用与地西洋相似,但其催眠作用较强。口服易吸收,但存在明显的首过消除,主要活性代谢物N-去烷基氟西洋的 $t_{1/2}$ 长达50小时以上,老年患者则更长,该代谢物在体内积聚,导致后遗症。代谢物及少量原形药经尿排出。

氟西洋能缩短入睡时间,减少觉醒次数和时间,延长总睡眠时间,明显延长非快动眼睡眠第2期,而缩短慢波睡眠期。常见不良反应为眩晕、思睡、共济失调和偶然跌倒。也可引起兴奋、乏力、头痛等症状,偶可引起精神紊乱。慎用于肝、肾疾病和呼吸功能不全者。长期应用可引起依赖性,本药宜短期应用或间断应用。

### 三 唑 仑

三唑仑(triazolam)是短效苯二氮草类镇静催眠药,为临床常用的催眠药之一,特点是诱导入睡迅速,口服后15~30分钟即可生效,次晨无宿醉现象。口服后吸收迅速而完全,达峰时间约1.3小时, $t_{1/2}$ 为2~3小时,血浆蛋白结合率约90%。在肝内代谢,代谢产物无催眠作用,且排泄 $t_{1/2}$ 短于4小时,故用药后极少蓄积。临床用于各种类型失眠症。常见不良反应是嗜睡、头晕和头痛,应用较大剂量时顺行性记忆缺失和异常行为发生率增高,长期用药可产生依赖性。

### 劳 拉 西 泮

劳拉西泮(lorazepam)是短效苯二氮草类镇静催眠药。作用与奥沙西洋相似,有较强的抗焦虑及抗惊厥作用,催眠作用较弱。口服易吸收,3小时血药浓度达峰值, $t_{1/2}$ 为14小时。在肝内可与葡萄糖醛酸结合,其代谢产物无活性。主要用于焦虑症,也可用于单纯性失眠。反复用药较易产生依赖性。

### [附]苯二氮草受体拮抗剂—氟马西尼

氟马西尼(flumazenil,安易醒)为咪唑并苯二氮草化合物,能与苯二氮草特异位点结合。动物实验显示,无论静脉注射、腹腔注射、大量口服或脑室内微量注射均能竞争性拮抗苯二氮草受体激动剂(如地西洋、咪达唑仑等)和反向激动剂(如 $\beta$ -卡波林衍生物)的中枢效应。在健康人试验中亦已证明静脉注射或口服氟马西尼能拮抗地西洋、氟硝西洋和咪达唑仑等的多种药理作用。氟马西尼还具有弱的激动剂样和弱的反向激动剂样药理活性,但对巴比妥类 and 三环类过量引起的中枢抑制无对抗作用。

氟马西尼单剂口服后20~90分钟达血药峰浓度,由于存在明显的首过消除,生物利用度平均为16%。静脉注射后5~8分钟脑脊液浓度达峰值,与血浆蛋白结合率为40%~50%,几乎全部在肝内代谢为无活性产物, $t_{1/2}$ 平均为1小时,肝硬化病人口服生物利用度提高, $t_{1/2}$ 延长。

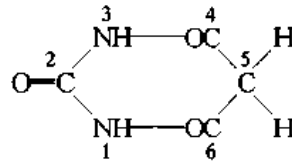
氟马西尼主要用途是苯二氮草类过量的诊断和治疗,能有效地催醒患者和改善中毒所致的呼吸和循环抑制。如对累积剂量达5mg而不起反应者,则该病人的抑制状态并非由苯二氮草类所引起。本药还用于改善酒精性肝硬化病人的记忆缺失等症状。

用于苯二氮草类过量中毒:开始时以0.1mg~0.2mg静脉注射,每60秒重复1次,直到清醒再以静脉滴注维持,维持量为0.1mg~0.4mg/h。总量不超过2mg。

通常病人对氟马西尼能很好耐受,常见的不良反应有恶心、呕吐、烦躁、焦虑不安、不适感等。有癫痫病史者可能诱发癫痫,长期应用苯二氮草类药物者应用氟马西尼可诱发戒断症状。

## 第二节 巴比妥类

巴比妥类是巴比妥酸的衍生物。巴比妥酸本身并无中枢抑制作用, C<sub>5</sub> 上的两个氢原子被不同基团取代后获得一系列中枢抑制药, 显示出强弱不等的镇静催眠作用。取代基长而有分支(如异戊苯巴比妥)或双键(如司可苯巴比妥), 则作用强而短; 若其中一个氢原子被苯基取代(如苯巴比妥), 则具有较强的抗惊厥、抗癫痫作用; 如 C<sub>2</sub> 的 O 被 S 取代(如硫喷妥钠), 则脂溶性更高, 作用更快, 维持时间很短。



巴比妥酸化学结构

习惯上把药物分为四类: 长效类(如苯巴比妥、巴比妥)、中效类(如戊巴比妥、异戊巴比妥)、短效类(司可巴比妥、海索比妥)和超短效类(如硫喷妥钠)。这种分类是相对的, 作用时间长短既与药物的理化性质有关, 又可随着药物剂量及病人的生理、病理状况而改变。常用巴比妥类药物见表 22-3。

表 22-3 巴比妥类药物药代动力学特点

分类	药名	显效时间 (小时)	作用持续时间 (小时)	t <sub>1/2</sub> (小时)	油/水分 配系数	消除方式
长效	巴比妥	—(慢)	8~12	—	1	主要自肾排泄 部分在肝代谢
	苯巴比妥	1/2~1	6~8	24~140	3	部分自肾排泄 部分在肝代谢
中效	戊巴比妥	1/4~1/2	3~6	15~48	39	主要在肝代谢
	异戊巴比妥	1/4~1/2	3~6	8~42	42	主要在肝代谢
短效	司可巴比妥	1/4	2~3	19~34	52	主要在肝代谢
超短效	硫喷妥钠	静脉注射 30 秒内显 效	1~4	3~8	580	在肝代谢

【药理作用与机制】 巴比妥类对中枢神经系统表现普遍性抑制作用, 随着剂量的增加, 其中枢抑制作用也由弱到强, 相继呈现镇静、催眠、抗惊厥及抗癫痫、麻醉等作用。大剂量对心血管系统有明显的抑制作用。过量因呼吸中枢麻痹而致死。巴比妥类作为传统催眠药有许多缺点, 镇静催眠等应用已日渐减少, 目前在临床上主要用于抗惊厥、抗癫痫和麻醉。

### (一) 作用与应用

1. 镇静、催眠 小剂量巴比妥类药物可引起安静, 可缓解焦虑、烦躁不安状态; 中等剂量可催眠, 即缩短入睡时间, 减少觉醒次数和延长睡眠时间。不同巴比妥类药物起效时间和持续时间不同。

巴比妥类药物可缩短 REM 睡眠。改变正常睡眠的模式,引起非生理性睡眠。当久用停药后,REM 睡眠时相可“反跳性”地显著延长,伴有多梦,引起睡眠障碍,导致病人不愿停药,这可能是巴比妥类药物产生精神依赖性和躯体依赖性的重要原因之一。巴比妥类作为催眠药有许多缺点:①易产生耐受性和依赖性,可产生严重的戒断症状;②诱导肝药酶的活性,干扰其他药物经肝脏的代谢;③不良反应多见,过量可产生严重毒性。因此,苯巴比妥类已不作镇静催眠药常规使用。

2. 抗惊厥 研究发现,大于催眠剂量的巴比妥类可保护动物耐受 10 倍致死量的土的宁及戊四唑而免于惊厥致死。临床应用于小儿高热、破伤风、子痫、脑膜炎、脑炎及中枢兴奋药引起的惊厥。一般肌内注射苯巴比妥钠,危急病例则用作用迅速的异戊巴比妥钠等中短效类药物,但后者的维持时间较短。苯巴比妥有较强的抗惊厥作用及抗癫痫作用,临床可用于癫痫大发作和癫痫持续状态的治疗。

3. 麻醉及麻醉前给药 一些短效及超短效巴比妥类,如己烯巴比妥(hexobarbital)、美索巴比妥(methohexital)和硫喷妥等的钠盐静脉注射可产生短暂的麻醉作用。长效及中效巴比妥类可作麻醉前给药,以消除病人手术前紧张情绪,但效果不及地西洋。

4. 增强中枢抑制药作用 镇静剂量的巴比妥类与解热镇痛药合用,则能加强后者的镇痛作用,故各种复方止痛片中常含有巴比妥类。此外也能增强其他药物的中枢抑制作用。

(二) 作用机制 近年来实验资料显示,巴比妥类药物的中枢作用与其激活 GABA<sub>A</sub> 受体有关。在没有 GABA 时,巴比妥类能模拟 GABA 的作用,增加 Cl<sup>-</sup> 的通透性,使细胞膜超极化。与苯二氮草类药物增加 Cl<sup>-</sup> 通道的开放频率不同,巴比妥类主要延长氯离子通道的开放时间。此外,巴比妥类的中枢抑制作用还可能减弱或阻断谷氨酸作用于相应的受体后去极化导致的兴奋性反应。

【体内过程】 巴比妥类药物口服或肌内注射均易吸收,并迅速分布于全身组织、体液,也易通过胎盘进入胎儿循环。各药进入脑组织的速度与药物的脂溶性呈正比,如硫喷妥钠脂溶性极高,极易通过血脑屏障,故静脉注射后立即奏效,而脂溶性小的苯巴比妥即使静脉注射,也需 30 分钟才起效。硫喷妥钠起效快,但作用很短,仅维持 15 分钟左右,系该药迅速自脑组织再分布至外周脂肪组织之故。此外,脂溶性高的药物如司可巴比妥等主要在肝脏中代谢而失效,故作用持续时间短。而脂溶性小的药物如苯巴比妥主要以原形自肾脏排泄而消除,故作用持续时间长。巴比妥类药物的血浆蛋白结合率各不相同,与其脂溶性密切相关,脂溶性高者结合率高,反之则低。药物在体内消除方式有两种,即经肝脏代谢和肾脏排出。苯巴比妥部分在肝内经肝药酶代谢侧链氧化,再与葡萄糖醛酸结合,其余以原形从尿中排出。

尿液 pH 值对苯巴比妥的排泄影响较大。碱化尿液时,该药解离增多,肾小管再吸收减少,排出增加。因此,在苯巴比妥中毒时,可用碳酸氢钠碱化尿液以促进药物的排泄。

#### 【不良反应与注意事项】

##### (一) 不良反应

1. 后遗效应 服用催眠剂量的巴比妥类后,次晨可出现头晕、困倦、思睡、精神不振及定向障碍等,亦称“宿醉”(hangover)。这可能是由于巴比妥类消除缓慢,作用延缓至次

日所致。驾驶员或从事高空作业人员服用巴比妥类后应警惕后遗效应。

2. 耐受性 短期内反复服用巴比妥类可产生耐受性,表现为药效逐渐降低,需加大剂量才能维持原来的预期作用。耐受性产生的主要原因可能是由于神经组织对巴比妥类产生适应性和其诱导肝药酶加速自身代谢有关。

3. 依赖性 长期连续服用巴比妥类可使患者产生对该药的精神依赖性和躯体依赖性,导致对该药的习性与成瘾。形成躯体依赖性后,一旦突然停药,可在停药后 12~16 小时出现严重的戒断症状,表现为兴奋、失眠、焦虑、震颤、肌肉痉挛甚至惊厥发作。因此,对巴比妥类药物必须严格控制,避免长期使用。

4. 对呼吸系统的影响 催眠量的巴比妥类对正常人呼吸影响不明显,但对已有呼吸功能不全者(严重肺气肿或哮喘者)则可显著降低每分钟呼吸量及动脉血氧饱和度。大剂量巴比妥类对呼吸中枢有明显抑制作用,抑制程度与剂量成正比,若静脉注射速度过快,治疗量也可引起呼吸抑制。呼吸深度抑制是巴比妥类药物中毒致死的主要原因。巴比妥类可透过胎盘并经乳汁分泌,故分娩期和哺乳期妇女慎用。

5. 其他 少数人服用后可见荨麻疹、血管神经性水肿、多形性红斑及哮喘等过敏反应,偶可引起剥脱性皮炎。临产期妇女服用巴比妥类可使新生儿发生低凝血酶原血症及出血。苯巴比妥可致肝功能损害及肝小叶中心坏死。

(二) 中毒和解救 一次误服或有意吞服大量巴比妥类、静脉注射用量过大或注射速度过快,均可引起急性中毒。口服 10 倍于催眠剂量可致中度中毒,15~20 倍则可引起严重中毒。急性中毒主要表现为深度昏迷、高度呼吸抑制、血压下降、体温降低、休克及肾功能衰竭等。深度呼吸抑制是急性中毒的直接死因。

对急性中毒者应积极采取抢救措施,维持呼吸与循环功能,保持呼吸道通畅,吸氧,必要时行人工呼吸,甚至气管切开,也可应用中枢兴奋药(详见本章后附中枢兴奋药)。为加速巴比妥类药物的排泄,可用碳酸氢钠等碱性药物,严重中毒病例可采用透析疗法。

(三) 禁忌证 严重肝功能不全、支气管哮喘、颅脑损伤所致的呼吸抑制、过敏、未控制的糖尿病等患者禁用。妊娠和哺乳期,低血压,甲状腺机能低下,发热,贫血,出血性休克,心、肝、肾功能不全及老年精神病人等慎用。

【药物相互作用】 苯巴比妥是肝药酶诱导剂,提高药酶活性,不仅加速自身代谢,还可加速其他药物经肝代谢,如中短效巴比妥类、双香豆素、皮质激素类、性激素、口服避孕药、强心苷、苯妥英钠、氯霉素及四环素等。苯巴比妥与上述药物合用可加速这些药物的代谢速度,减弱其作用强度,缩短其作用时间,往往需加大剂量才能奏效。而当停用苯巴比妥以前,又必须适当减少这些药物的剂量,以防发生中毒反应。

### 第三节 其他镇静催眠药

#### 水合氯醛

水合氯醛(chloral hydrate)是氯醛的水合物,性质较氯醛稳定,口服后吸收快,催眠作用较强且确切,入睡快(约 15 分钟),持续 6~8 小时。催眠作用温和,不缩短 REM 睡眠,无宿

醉后遗效应,较巴比妥类为优,可用于顽固性失眠或对其他催眠药效果不佳的患者。大剂量有抗惊厥作用,可用于子痫、破伤风以及小儿高热等惊厥。安全范围较小,使用时应注意。

不良反应类似巴比妥类。具有强烈的粘膜刺激性,易引起恶心、呕吐及上腹部不适等,不宜用于胃炎及溃疡病人。大剂量能抑制心肌收缩力,缩短心肌不应期,过量对心、肝、肾实质脏器有损害,故对严重心、肝、肾疾病患者禁用。一般以 10% 溶液口服,也可直肠给药,可减少刺激性。久用可产生耐受和成瘾,戒断症状较严重,应防止滥用。

### 羟 嗪

羟嗪(hydroxyzine)又名安泰乐,具镇静和中枢性肌松作用,并具有抗组胺和抗胆碱作用。大剂量(每天 400mg)可产生明显镇静作用并有抗焦虑作用。临床用于麻醉前用药、急慢性荨麻疹以及其他过敏疾患、神经性皮炎等。

### 甲 丙 氯 酯

甲丙氯酯(meprobamate,眠尔通,安宁)有一定的镇静、抗焦虑和催眠作用和弱的中枢性肌松作用。口服易吸收,催眠效果较好。催眠剂量可缩短 REM 睡眠,停药后可引起反跳性 REM 睡眠时间延长。主要用于镇静、抗焦虑和催眠。尤其适用于老年失眠患者。

常见副作用为嗜睡和运动失调,偶有荨麻疹等过敏反应。长期服用可引起耐受性与成瘾,停药可引起戒断症状,应避免滥用及长期服用。可加剧癫痫大发作,故有癫痫病史者禁用。对肝药酶有诱导作用,可影响其他药物的代谢。

### 丁 螺 环 酮

丁螺环酮(buspirone)属于氮杂螺环癸烷二酮化合物,在化学结构上与其他精神药物无任何相似性。口服吸收快而完全,约 0.5~1 小时达血浓度高峰, $t_{1/2}$ 为 2.6 小时。

与 BDZ 类不同,无镇静、肌肉松弛和抗惊厥作用,是一类新型的抗焦虑药,具有显著的抗焦虑作用。许多证据表明,中枢神经系统 5-HT 是参与焦虑紊乱的重要递质,抑制中枢 5-HT 递质系统具有抗焦虑效应。近年来发现了一系列 5-HT 受体亚型抗焦虑剂,丁螺环酮就是一个代表。有报道应用丁螺环酮治疗焦虑患者,疗效与 BDZ 类相当。丁螺环酮对焦虑有较高的选择性,为 5-HT<sub>1A</sub> 受体的部分激动剂,其抗焦虑作用可能与其激活中枢 5-HT 神经元的 5-HT<sub>1A</sub> 受体,从而抑制 5-HT 神经递质的转换、降低 5-HT 神经系统的功能有关。此外,丁螺环酮对中枢 DA 受体和  $\alpha_2$  受体的拮抗作用可能参与其抗焦虑作用。适用于急慢性焦虑状态,如焦虑性激动、内心不安和紧张状态。不良反应有头晕、头痛及胃肠功能紊乱等,无明显的生理依赖性和成瘾性。

### 甲 喹 酮

甲喹酮(methaqualone,安眠酮)为哌啶酮的衍生物,口服易吸收,约 2 小时血药浓度达峰值,在体内通过侧链氧化和芳香环羟化形成醇性和酚性代谢物,继而与葡萄糖醛酸结合,由尿排出,仅约 2% 以原形经尿排出。

甲喹酮作用类似中效巴比妥类,具有镇静、催眠和抗惊厥等作用。服药后 15~40 分

钟发生催眠作用,维持6~8小时,后遗效应轻。此外尚具有局部麻醉、止咳和抗组胺等作用。主要用于催眠。

少数病人服药后可见口干、恶心、呕吐、头痛、迟钝、不安等症状。个别病人可出现感觉异常、精神异常或皮疹等。长期应用可出现依赖性,停药后可出现戒断症状,在一些国家已淘汰。

### 褪黑素

褪黑素(melatonin, MT)是松果体分泌的主要激素,化学名称为N-乙酰-5-甲氧色胺。近年来的研究已经证实,MT对机体有着广泛的影响,包括对生物节律、神经内分泌和应激反应的调节、抑制肾上腺、性腺及甲状腺的分泌、抗炎、镇痛、镇静、催眠作用。新近的研究还表明,MT具有抗氧化、清除自由基的作用,因此提出外源性给予MT可用于抗衰老和治疗老年相关性疾病。

正常人服用MT后,入睡时间缩短,睡眠质量改善,睡眠中觉醒次数明显减少,而且睡眠结构调整,浅睡阶段缩短,深睡阶段延长,次日早晨唤醒阈值下降。MT在我国已经化学合成并投入临床使用。MT的最理想临床适应证是睡眠节律障碍,包括睡眠位相滞后、时差反常、倒班作业或越洋旅行引起的睡眠障碍、盲人及脑损伤者的睡眠障碍。尽管对MT的生物学和药理学研究备受重视,但对MT催眠作用的机制目前还不清楚。一些研究资料提示MT主要通过激活视交叉核上的MT受体而发挥对生物节律的调节作用。另外,MT的催眠作用也可能与其通过多种途径增强GABA的中枢作用有关。

根据已有的临床资料,MT的不良反应少见。但MT主要用于成年人和老年人,不宜用于未成年人的催眠。

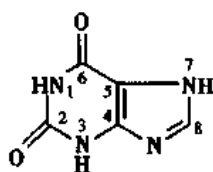
### [附]中枢兴奋药

中枢兴奋药(central stimulants)是能提高中枢神经机能活动的一类药物。根据它们的主要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主要兴奋延髓呼吸中枢的药物,如尼可刹米等;③主要兴奋脊髓的药物,如土的宁等。

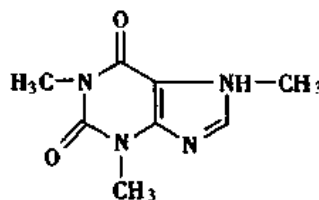
#### 一、主要兴奋大脑皮层的药物

#### 黄嘌呤类

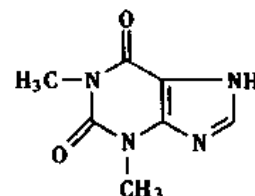
包括咖啡因(caffeine)、茶碱(theophylline)和柯柯碱。它们是咖啡豆、茶叶和柯柯豆中的主要生物碱,化学结构属黄嘌呤衍生物,药理作用相似,以前两者常用。



黄嘌呤



咖啡因



茶碱



**【药理作用与机制】** 咖啡因和茶碱能兴奋中枢神经系统和心肌、松弛平滑肌及具有利尿等作用。咖啡因兴奋中枢作用较强,外周作用较弱。茶碱的外周作用较强,尤其舒张平滑肌较显著,主要用于平喘(见第三十七章)。

1. 中枢神经系统 咖啡因兴奋中枢神经系统的范围与剂量有关,小剂量(50~200mg)口服时,能兴奋大脑皮层,表现为精神兴奋、思维活跃,可减轻疲乏、消除困倦,并提高对外界的感受性。剂量加大(200~500mg)时,可引起精神紧张、手足震颤、失眠和头痛等症状。注射0.3~0.5g能直接兴奋呼吸中枢,使呼吸中枢对CO<sub>2</sub>的敏感性增加,呼吸加深加快,换气量增加。特别是因疾病或药物(如巴比妥类或吗啡)中毒而引起抑制状态时,作用更明显。同时也兴奋延脑血管运动中枢和迷走神经中枢,使血压升高、心率减慢。更大剂量可兴奋脊髓,使反射亢进。中毒量可引起惊厥。

2. 心血管系统 大剂量咖啡因对心血管的直接作用与中枢的间接作用不同,使心率加快、心收缩力增强、心排出量增加。整体效应视用药剂量和机体状态而定。咖啡因直接松弛血管平滑肌,使血管扩张,外周阻力降低。但对脑血管的作用相反,直接作用于大脑小动脉的肌层,使其收缩,脑血管阻力增加,脑血流量减少,可与解热镇痛抗炎药合用,治疗脑血管扩张所致头痛。本类药物舒张小支气管和肺泡平滑肌时,可使肺小动脉舒张和肺血流量增加,这对解除各种原因引起的轻度呼吸抑制是有利的。

3. 其他 本类药物对支气管和胆道等平滑肌有舒张作用。增加肾小球滤过率,减少肾小管对Na<sup>+</sup>的重吸收而具有利尿作用。这些作用以茶碱为最强。

咖啡因的作用机制还不十分清楚。体外实验表明它能抑制磷酸二酯酶,使cAMP降解减少,使cAMP增多而发挥效应。近年研究表明,咖啡因至少通过两种机制兴奋中枢神经系统:①阻断腺苷受体,直接与神经元突触后膜上A<sub>1</sub>型腺苷受体结合,阻断腺苷的抑制性效应;或者拮抗腺苷对兴奋性递质(如乙酰胆碱)释放的抑制作用。②咖啡因竞争性地结合苯二氮草类受体,限制了Cl<sup>-</sup>通道开放,使Cl<sup>-</sup>电导降低,因而引起中枢兴奋。

**【体内过程】** 口服、直肠或非肠道给药均能迅速吸收,吸收后可迅速到达中枢神经系统,亦可见于唾液、乳汁中。在肝内代谢,代谢产物由肾排出。

**【临床应用】** 严重传染病和中枢抑制药(如镇痛药、镇静催眠药及抗组胺药等)中毒所引起的昏睡、呼吸、循环的抑制,可肌内注射苯甲酸钠咖啡因。其中对吗啡引起的呼吸抑制疗效较好。也与麦角制剂配伍治疗偏头痛。与溴化物合用治疗神经官能症。

**【不良反应】** 少见。剂量较大可致激动、不安、失眠、心悸、头痛、恶心、呕吐;剂量过大可致惊厥。婴儿高热时易发生惊厥,不宜用含咖啡因的解热复方制剂。因增加胃酸分泌,消化性溃疡病患者不宜久用。少数人用药后出现耐受。动物实验发现能引起仔鼠先天缺陷,骨骼发育迟缓,故孕妇慎用。

**【药物相互作用】** 与麻黄碱或肾上腺素可相互增强作用,不宜同时注射。

## 哌 甲 酯

哌甲酯(methylphenidate,利他灵)为人工合成药,化学结构与交感胺类药物苯丙胺相似,但拟交感作用很弱。

本药精神兴奋作用强于运动兴奋,它能兴奋精神、活跃情绪、减轻疲乏、消除睡意及缓

解抑郁症状。较大剂量能兴奋呼吸中枢。

主要用于对抗巴比妥类和其他中枢抑制药中毒引起的昏睡与呼吸抑制;可用于发作性睡病和小儿遗尿症,可使皮层处于较活跃状态,易被尿意唤醒;对儿童多动综合征也有效,该病可能由于 NA、DA、5-HT 等递质的某一种缺乏所致。本药能促进这类递质的释放,可使 50%~75% 的患儿控制多动,使其注意力集中,自制力增强,学习能力提高,但在医生指导下使用。

本药一次口服 2 小时达血浆峰浓度。首过消除明显。脑内浓度超过血浆浓度,与血浆蛋白结合少,作用可维持 4 小时左右。在体内迅速代谢,代谢产物哌甲酯酸从尿中排出,占给药量的 80%,少量见于粪便中。 $t_{1/2}$  为 2 小时。

治疗量时,不良反应少,偶有失眠、心悸、厌食;大剂量时可使血压升高、头痛、眩晕,甚至惊厥。久用可产生耐受性和精神依赖性。高血压患者禁用。

### 匹 莫 林

匹莫林(pemoline)的药理作用与用途和哌甲酯相似,但作用时间长,每日给药 1 次即有效。常见失眠副作用,心血管系统副作用极少见。

临床主要用于:①儿童多动症;②发作性睡眠病;③与育亨宾、甲基睾丸酮等组成复方用于治疗男、女性欲低下;④轻度抑郁。

不良反应少见。可有失眠、眼球震颤、运动障碍、恶心、头昏、头痛。用于儿童多动症时,效果不及哌甲酯。可剂量依赖性地抑制儿童生长。大剂量可致烦躁、心动过速、偶有粒细胞减少、肝功能受损。对前列腺功能有负性影响。禁用于舞蹈病、抽搐、癫痫躁狂患者及孕妇。

### 甲 氯 芬 酯

甲氯芬酯(meclofenoxate,氯酯醒)为人工合成药品。主要兴奋大脑皮层,它能促进脑细胞代谢,增加对碳水化合物的利用,对中枢抑制状态有兴奋作用。

临床上用于颅脑外伤昏迷、动脉硬化及中毒等所致的意识障碍、儿童精神迟钝、老年性精神病及小儿遗尿症等。甲氯芬酯的作用出现缓慢,需反复应用。

## 二、主要兴奋延脑呼吸中枢药物

### 尼 可 刹 米

尼可刹米(nikethamide)系人工合成药,其结构近似烟酰胺,其代谢产物即为可拉明(coramine)。

尼可刹米可直接兴奋呼吸中枢,同时也可通过刺激颈动脉体化学感受器反射性地兴奋呼吸中枢。其作用温和、短暂(5~10 分钟),安全范围较大。但大剂量可引起中枢神经系统广泛兴奋而导致惊厥。

临床上广泛用于传染病及中枢抑制药中毒所致的呼吸抑制,常需间歇多次给药。

尼可刹米在治疗量下副作用少而轻。过量可引起血压升高、心动过速、咳嗽、呕吐、出

汗、肌颤、僵直,甚至惊厥。

## 二甲弗林

二甲弗林(dimeflin,回苏灵)是人工合成药,对呼吸中枢有较强的直接兴奋作用。其兴奋作用快,效力比尼可刹米强100倍以上,也较贝美格强。能显著改善呼吸,增强肺换气量,提高动脉血氧饱和度,降低血中CO<sub>2</sub>分压,对肺性脑病有苏醒作用。根据二甲弗林的分子结构与GABA受体阻断剂荷包牡丹碱相似的特点,推测二甲弗林非选择性兴奋中枢神经系统的效应可能与阻断了GABA受体有关。

临床上主要用于治疗各种传染病和药物中毒所引起的中枢性呼吸抑制,也可用于肺性脑病。

二甲弗林的不良反应可出现恶心、呕吐及皮肤烧灼感等。有惊厥史者慎用,孕妇禁用。对吗啡中毒者应慎用,因为吗啡中毒时,能兴奋脊髓,所以对脊髓有兴奋作用的双甲弗林应小量慎用,以免引起惊厥。

## 洛贝林

洛贝林(lobeline,山梗菜碱)是从山梗菜中提取获得的生物碱,现已可人工合成。治疗量的洛贝林对呼吸中枢无直接兴奋作用,而是通过刺激颈动脉体和主动脉体化学感受器N<sub>1</sub>受体,反射性地兴奋呼吸中枢。其作用短暂,仅有数分钟,安全范围大,不易引起惊厥。

临床上常用于治疗新生儿窒息、小儿感染性疾病引起的呼吸衰竭、一氧化碳中毒等。

洛贝林用量过大可兴奋迷走中枢,导致心动过缓、房室传导阻滞,亦可出现交感神经节兴奋等所致的心动过速。

## 贝美格

贝美格(megimide,美解眠)为人工合成药,它可直接兴奋呼吸中枢,作用比较迅速,维持时间短,主要用于催眠药中毒及解救。

(胡刚)

## 第二十三章 抗癫痫药和抗惊厥药

### 第一节 抗癫痫药

癫痫是一种反复发作的神经系统疾病,发作时多伴有脑局部病灶的神经元兴奋性过高,而产生阵发性的异常高频放电,并向周围扩散而出现大脑功能短暂失调的综合征。表现为突然发作,短暂运动、感觉功能或精神异常,可伴有异常的脑电图。癫痫的发病率很高,患者不仅身心受到伤害,而且严重影响学习、工作甚至日常生活。根据癫痫发作时的临床症状主要分型如表 23-1。

表 23-1 癫痫发作分类表

发作类型	临床特征	有效药物
<b>局限性发作</b>		
1. 单纯局限性发作	多种临床表现,与发作时被激活的皮层部位有关。主要特征是不影响意识,每次发作持续 20~60 秒	卡马西平、苯妥英、苯巴比妥、扑米酮、丙戊酸钠、抗痫灵
2. 复合性局限性发作(颞叶性、精神运动性)	发作时影响意识,常伴有无意识的活动,如唇抽动,摇头等。每次发作持续 30 秒~2 分钟	卡马西平、苯妥英、苯巴比妥、扑米酮、丙戊酸钠
3. 局限性发作继发全身强直-阵挛性发作	上述两种局限性发作可发展为伴有意识丧失的强直-阵挛性发作和全身肌肉处于强直收缩状态,而后进入收缩-松弛(阵挛性)状态,可持续 1~2 分钟	同上
<b>全身性发作</b>		
1. 失神性发作(小发作)	短暂的意识突然丧失。常伴有对称的阵挛性活动。EEG 呈 3Hz/秒高幅左右相称的同步化棘波,每次发作约持续 30 秒	乙琥胺、氯硝西洋、丙戊酸钠、三甲双酮
2. 非典型失神发作	与典型的失神发作相比,发作和停止过程较慢,EEG 呈多样化	同上
3. 肌阵挛性发作	肢体部分肌群或全身部分肌群发生短暂的(约 1 秒)休克样抽动,EEG 伴有短暂爆发的多棘波	丙戊酸钠
4. 幼儿肌阵挛性发作	发生于幼儿。全身肌肉节律性阵挛性收缩,意识丧失和明显的植物神经症状	糖皮质激素、丙戊酸钠、氯硝西洋
5. 强直-阵挛性发作(大发作)	强烈的强直性痉挛,而后进入匀称的阵挛性抽搐,继之较长时间的中枢神经系统功能全面抑制,而后恢复	卡马西平、苯妥英、苯巴比妥、扑米酮、抗痫灵、丙戊酸钠

临床上强直-阵挛性发作(大发作)最为常见,部分患者可同时存在两种类型的混合型发作。目前对于癫痫的治疗仍以药物为主,病人需长期用药,目的在于减少或防止发作,

但不能有效地预防和治愈。其中主要的原因之一是药物的顺应性,因为对癫痫的治疗是长期的、甚至是终生的,且大多药物还有一些副作用。

抗癫痫药物的作用机制主要有三大类。一类是限制通过激动电压依赖性的  $\text{Na}^+$  通道而产生的持久反复的神经元的兴奋;另一类是增强 GABA 介导的抑制性突触传递的功能,提高突触前或突触后抑制;第三类通过限制电压依赖性的 T 型  $\text{Ca}^{2+}$  通道。

抗癫痫药(antiepileptic drugs)发展较慢,自 1912 年发现苯巴比妥后,直到 1938 年才发现了苯妥英。此两种传统药物一直应用至今。1964 年发现了丙戊酸钠。近 20 余年来,又合成了许多疗效好、不良反应小、抗癫痫谱广的药物,常用的抗癫痫药的化学结构不同,临床应用也不同。虽然已有多种治疗癫痫的药物,但人们还在寻求疗效更好、副作用更少的治疗药物或方法,这些努力的成功与否依赖于进一步阐明癫痫发生及发展的细胞和分子机制,为新的治疗方法和研制理想治疗药物提供有益的靶标。

### 苯妥英钠

苯妥英钠(sodium phenytoin),又名大仑丁(dilantin),为二苯乙内酰脲的钠盐。

【药理作用与机制】 苯妥英钠治疗量对中枢神经系统无镇静催眠作用,能对抗实验动物的电休克惊厥,但不能对抗戊四唑所引起的阵发性惊厥。苯妥英钠抗癫痫作用机制较为复杂,实验证明它不能抑制癫痫病灶异常放电,但可阻止它向病灶周围的正常脑组织扩散。这可能与其抑制突触传递的强直后增强(post tetanic potentiation, PTP)有关。PTP 是指反复高频电刺激突触前神经纤维后,引起突触传递易化,使突触后纤维反应增强的现象。PTP 在癫痫病灶异常放电的扩散过程中也起易化作用。苯妥英钠具有膜稳定作用,能降低细胞膜对  $\text{Na}^+$  和  $\text{Ca}^{2+}$  的通透性,抑制  $\text{Na}^+$  和  $\text{Ca}^{2+}$  的内流,从而降低了细胞膜的兴奋性,使动作电位不易产生。

苯妥英钠的药理作用基础是其对细胞膜有稳定作用。实验证明苯妥英钠无论对于脊椎动物和非脊椎动物的神经细胞膜均有稳定作用。这种作用除与其抗癫痫作用有关外,也是其治疗三叉神经痛等多种疼痛和抗心律失常的药理作用基础。综合国内外的研究资料,抗癫痫药膜稳定作用机制概括如下:

1. 阻断电压依赖性钠通道 电生理和放射性配基-受体结合实验证实,苯妥英钠对  $\text{Na}^+$  通道具有选择性阻断作用。治疗浓度的苯妥英钠能选择性地阻断小鼠大脑皮质神经元和脊髓神经元的持久高频反复放电(sustained high frequency repetitive firing, SRF),SRF 的形成是由于神经处于高度兴奋状态, $\text{Na}^+$  依赖性动作电位不断形成的结果。其性质与电休克惊厥相似。苯妥英钠主要与失活状态的  $\text{Na}^+$  通道结合,阻止  $\text{Na}^+$  内流。这是苯妥英钠抗惊厥作用的主要机制。

2. 阻断电压依赖性钙通道 治疗浓度的苯妥英钠能选择阻断 L 和 N- $\text{Ca}^{2+}$  通道,但对哺乳动物丘脑神经元的 T- $\text{Ca}^{2+}$  通道无阻断作用,这可能与其治疗失神性发作无效有关。

3. 对钙调素激酶系统的影响  $\text{Ca}^{2+}$  的多种第二信使作用均是通过  $\text{Ca}^{2+}$ -受体蛋白-钙调素(camdulin)及其耦联的激酶系统介导的。苯妥英钠能明显抑制钙调素激酶的活性,影响突触传递功能。通过抑制突触前膜的磷酸化过程,导致  $\text{Ca}^{2+}$  依赖性释放过程减

弱,减少了谷氨酸等兴奋神经递质的释放;通过对突触后膜磷酸化的抑制,减弱递质-受体结合后引起的去极化反应,加之对  $\text{Ca}^{2+}$  通道的阻断作用,产生稳定细胞膜的作用。

4. 对强直后增强(PTP)的影响 PTP 代表着突触后功能的扩大,它是在反复突触前刺激的基础上再给予强直刺激形成的,是神经通路中的一种正常生理过程,对神经元兴奋性具有调节作用,在癫痫发作中具有重要作用。治疗浓度的苯妥英钠能够选择性地阻断 PTP 的形成。

【体内过程】 苯妥英钠呈碱性,有刺激性,不宜作肌肉注射,口服吸收不规则,连续服药每日 0.3~0.6g,须经 6~10 天才达到有效血浆浓度( $10\mu\text{g}$ ~ $20\mu\text{g}/\text{ml}$ )。在血中约有 85%~90% 与血浆蛋白结合,主要由肝药酶代谢为羟基苯妥英,再和葡萄糖醛酸结合经肾排出。消除速度与血药浓度有关,血药浓度低于  $10\mu\text{g}/\text{ml}$  时,消除方式属一级动力学, $t_{1/2}$  约 20 小时,血药浓度增高时,则按零级动力学方式消除, $t_{1/2}$  亦随之延长。本药血浆浓度的个体差异较大,故临床应注意剂量个体化,这与治疗效果密切相关,苯妥英钠血药浓度为  $10\mu\text{g}/\text{ml}$  可控制癫痫发作, $20\mu\text{g}/\text{ml}$  则出现轻度毒性反应。

#### 【临床应用】

1. 抗癫痫 苯妥英钠是治疗癫痫大发作和部分局限性发作的首选药。由于起效慢,故常先用苯巴比妥等作用较快的药物控制发作,在改用本药前,应逐步撤除前用的药物,不宜长期合用。对精神运动性发作亦有效,但对小发作无效。

2. 治疗外周神经痛 如三叉神经、舌咽神经和坐骨神经等疼痛。这种作用可能与其稳定神经细胞膜有关。

3. 抗心律失常(见第三十章)。

#### 【不良反应与注意事项】

1. 局部刺激 苯妥英钠碱性较强,对胃肠道有刺激性,口服易引起食欲减退、恶心、呕吐、腹痛等症状,宜饭后服用。静脉注射可发生静脉炎。长期应用还能使齿龈增生,多见于儿童及青少年,发生率约 20%,这与部分药物从唾液排出刺激胶原组织增生有关。轻者不影响继续用药,注意口腔卫生,防止齿龈炎,经常按摩齿龈可以减轻。一般停药 3~6 个月以上可自行消退。

2. 神经系统反应 药量过大引起急性中毒,导致小脑—前庭系统功能失调,表现为眼球震颤、复视、共济失调等。严重者可出现语言障碍、精神错乱,甚至昏睡、昏迷等。

3. 造血系统反应 长期应用可导致叶酸缺乏,发生巨幼红细胞性贫血,可能与本药抑制叶酸吸收和代谢有关,用甲酰四氢叶酸治疗有效。

4. 过敏反应 少数患者发生皮疹、粒细胞缺乏、血小板减少、再生障碍性贫血和肝坏死。长期用药者应定期检查血常规和肝功能,如有异常应及早停药。

5. 骨骼系统 本药能诱导肝药酶,可加速维生素 D 的代谢,长期应用可致低血钙症,儿童患者可发生佝偻病样改变。少数成年患者可出现骨软化症。必要时应用维生素 D 预防。

6. 其他反应 偶见男性乳房增大、女性多毛症、淋巴结肿大等。早孕妇女服药后,可偶致畸胎,故孕妇慎用。久服骤停可使癫痫发作加剧,甚至诱发癫痫持续状态。

【药物相互作用】 保泰松、磺胺类、水杨酸类、苯二氮草类和口服抗凝血药等可与苯

妥英钠竞争结合血浆蛋白结合部位,使后者游离型血药浓度增加;氯霉素、异烟肼等通过抑制肝药酶可提高苯妥英钠的血药浓度;苯巴比妥和卡马西平等通过肝药酶诱导作用可加速苯妥英钠的代谢,从而降低其血药浓度。

### 苯巴比妥

苯巴比妥(phenobarbital, luminal, 鲁米那)除镇静、催眠作用外,是巴比妥类中最有效的一种抗癫痫药物。电生理研究证明,苯巴比妥既能提高病灶周围正常组织的兴奋阈值、限制异常放电扩散,又能降低病灶内细胞的兴奋性,从而抑制病灶的异常放电。抗癫痫作用机制目前尚未完全阐明,可能与其以下作用有关:①作用于突触后膜上的 GABA 受体,增加氯离子的电导,导致膜超极化,降低其兴奋性;②作用于突触前膜,阻断前膜对  $\text{Ca}^{2+}$  的摄取,减少  $\text{Ca}^{2+}$  依赖性的神经递质(NA, ACh 和谷氨酸等)的释放。此外,巴比妥类也抑制电压依赖性  $\text{Ca}^{2+}$  通道。

苯巴比妥以其起效快、疗效好、毒性低和价格低廉等优点,用于防治癫痫大发作及治疗癫痫持续状态。对单纯性局限发作及精神运动性发作亦有效,但对小发作、婴儿痉挛效果差。

苯巴比妥系镇静催眠药,在较大剂量可出现嗜睡、精神萎靡、共济失调等副作用,用药初期较明显,长期使用则产生耐受性而自行消失。偶可发生巨幼红细胞性贫血、白细胞减少和血小板减少。此外,本药为肝药酶诱导剂,与其他药物联合应用时应注意调整剂量。

### 扑米酮

扑米酮(primidone)又名去氧苯比妥或扑痫酮,化学结构类似苯巴比妥,口服后吸收迅速而完全,3 小时血浓度达高峰,血浆  $t_{1/2}$  7~14 小时。在体内转化成苯巴比妥和苯乙基丙二酰胺,仍有抗癫痫作用,且消除较慢,长期服用本药有蓄积作用。

扑米酮对大发作及局限性发作疗效较好,可作为精神运动性发作的辅助药。与苯妥英钠和卡马西平合用有协同作用。扑米酮与苯巴比妥相比并无特殊优点,且价格较贵,故只用于其他药物不能控制的病人。不宜与苯巴比妥合用。

扑米酮可引起镇静、嗜睡、眩晕、共济失调、复视、眼球震颤,偶见粒细胞减少、巨幼红细胞性贫血、血小板减少,用药期间应定期检查血象。严重肝、肾功能不全者禁用。

### 美芬妥英

美芬妥英(mephenytoin, metboin, 甲妥英)口服易吸收,血清有效浓度  $5\mu\text{g}\sim 20\mu\text{g}/\text{ml}$ ,大于此浓度可出现毒性反应。其  $t_{1/2}$  约为 144 小时。在肝药酶作用下,经过羟基化和脱甲基化,形成两种代谢产物:S-对映体无药理活性,由尿排出;R-对映体-5-乙基-5-苯基乙内酰脲(nirvanol)具有抗惊厥活性,并在体内蓄积,有效血浆浓度为  $25\mu\text{g}\sim 40\mu\text{g}/\text{ml}$ ,在肝内进一步活化,部分转化成无活性产物,由尿排出。另一部分转化成有药理活性的芳香族氧化中间产物。其毒性作用与此产物有关。

临床主要用于癫痫大发作,由于不良反应较严重,仅用于其他药物不能控制的病人。

长期应用约有 10% 病人出现多形性红斑。其次为高热、出血、黄疸、淋巴结肿大、中

毒性肝炎和精神症状。也可引起再生障碍性贫血、粒细胞和血小板减少,但少见。用药期间应定期检查造血和肝功能。

### 乙 苯 妥 英

乙苯妥英(ethotoin, peganone, 乙妥英)抗癫痫作用弱,仅为苯妥英钠的 1/5,但毒性也比前者小。口服易吸收,主要在肝代谢。

对癫痫大发作和复合局限性发作有效。由于作用弱,一般不单独应用,只作为辅助药物与其他抗癫痫药合用,不良反应少见,偶见皮疹、胃肠道不适和嗜睡等。

### 乙 琥 胺

乙琥胺(ethosuximide)在动物实验中对抗戊四唑惊厥有显著作用。临床对小发作(失神性发作)有效,其疗效虽不及氯硝西泮,但副作用及耐受性的产生较后者为少,故为防治小发作的首选药。对其他型癫痫无效。乙琥胺的作用机制与选择性抑制丘脑神经元 T 型  $Ca^{2+}$  通道有关。

口服可完全吸收,3 小时后血中浓度可达高峰。较少与血浆蛋白结合,很快分布到各组织,其表观分布容积为  $0.7L/kg$ 。不在脂肪组织中蓄积。长期用药时脑脊液内的药物浓度与血浆浓度近似。儿童需 4~6 日血浆浓度才达稳态水平,成人需时更久。控制失神发作的有效血浆浓度约为  $40\mu g \sim 100\mu g/ml$ 。成人血浆  $t_{1/2}$  约为 40~50 小时,儿童约 30 小时。大约 25% 以原形随尿排出,其余被肝药酶代谢,其主要代谢产物是羟乙基衍化物,与葡萄糖醛酸结合后由尿排出。

常见副作用为胃肠道反应,如厌食、呃逆、恶心和呕吐等;其次为中枢神经系统,如头痛、头晕、困倦、嗜睡及欣快等。对于有精神病史的病人可引起精神行为异常,表现为焦虑、抑郁、短暂的意识丧失、攻击行为、多动、精神不集中和幻听等。偶见嗜酸性粒细胞增多症或粒细胞缺乏症,严重者发生再生障碍性贫血,故用药期间应勤查血象。此外,它本身也可加重癫痫发作,可使部分失神性发作病人转为大发作。由于失神发作常伴有大发作,在这种情况下,应与抗大发作药物合用,可先服用苯巴比妥 2~3 周后,找出其适宜剂量时,再加用乙琥胺。

### 苯二氮䓬类

苯二氮䓬类(benzodiazepine, BZ)有抗惊厥及抗癫痫作用,临床常用于癫痫治疗的药物有地西泮、硝西泮和氯硝西泮。

1. 地西泮(diazepam, 安定) 是治疗癫痫持续状态的首选药,静脉注射显效快,且较其他药物安全。

2. 硝西泮(nitrazepam, 硝基安定) 主要用于癫痫小发作,特别是肌阵挛性发作及婴儿痉挛等。

3. 氯硝西泮(clonazepam, 氯硝安定) 是苯二氮䓬类中抗癫痫谱比较广的抗癫痫药物。对癫痫小发作疗效比地西泮好,静脉注射也可治疗癫痫持续状态。对肌阵挛性发作、婴儿痉挛也有良效。其抗惊厥作用机制可能与其特异性地与苯二氮䓬受体结合,增强脑



内 GABA 抑制功能有关。此外,尚可提高  $\text{Ca}^{2+}$  依赖性  $\text{K}^+$  电导,这也有助于减弱神经元的兴奋性。

口服氯硝西洋吸收良好,1~4 小时血药浓度达高峰,有效血药浓度为 25ng~75ng/ml。 $t_{1/2}$  为 24~36 小时。氯硝西洋经过硝基还原,产生无活性的 7-氨基衍化物和少量 3-羟基衍化物由肾排出,少量以原形排出。氯硝西洋的不良反应较轻,常见困倦、嗜睡、运动失调、头晕、眼球震颤、视力模糊、复视、口吃和儿童行为异常。此外,可见厌食、恶心、呕吐等,也有支气管和唾液腺分泌增加,停药后可恢复。长期服用可产生耐受性,久服突然停药可加剧癫痫发作,甚至诱发癫痫持续状态。

### 丙戊酸钠

丙戊酸钠(sodium valproate)为一种新型广谱抗癫痫药,其化学名为二丙基醋酸钠。丙戊酸钠早在 1882 年即被合成,作有机溶媒使用,直到 1963 年才偶然发现它具有强的抗惊厥作用,1964 年在法国首先用于治疗癫痫获得成功,1967 年开始在欧美各国临床广泛应用,目前已在世界各国广泛应用,成为治疗癫痫的常用药物之一。

临床上对各类型癫痫都有一定疗效,对大发作的疗效不及苯妥英钠、苯巴比妥。当后两药无效时,用本药仍有效。对小发作疗效优于乙琥胺,但因其肝脏毒性,一般不作首选用药。对精神运动性发作疗效与卡马西平相似。

丙戊酸钠的抗癫痫作用与 GABA 有关,它能抑制脑内 GABA 转氨酶,减慢 GABA 的代谢;提高谷氨酸脱羧酶活性,使 GABA 形成增多,使脑内 GABA 含量增高,并能提高突触后膜对于 GABA 的反应性,从而增强 GABA 能神经突触后抑制。它不抑制癫痫病灶放电,但能阻止病灶异常放电的扩散。此外丙戊酸钠也能抑制  $\text{Na}^+$  通道和 L 型  $\text{Ca}^{2+}$  通道。

丙戊酸钠口服吸收迅速而完全,生物利用度在 80% 以上,1~4 小时血药浓度达高峰,有效血药浓度为  $30\mu\text{g}\sim 100\mu\text{g}/\text{ml}$ ,约有 90% 与血浆蛋白结合。 $t_{1/2}$  约为 8~15 小时。在体内主要代谢为丙戊二酸与葡萄糖醛酸结合由肾排泄。丙戊酸钠能提高苯妥英钠、苯巴比妥、氯硝西洋和乙琥胺的血药总浓度和抗癫痫作用,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。

丙戊酸钠不良反应轻。常见有恶心、呕吐、食欲减退,饭后服用或逐渐加量可以减轻以上反应。中枢神经系统方面的反应主要表现为嗜睡、平衡失调、乏力、精神不集中、不安和震颤等,但这些不良反应少见,减量可减轻。严重毒性为肝功能损害,约有 25% 的患者服药数日后出现肝功能异常,尤其是在开始用药的前几个月常见,故在用药期间应定期检查肝功能。孕妇慎用。

### 卡马西平

卡马西平(carbamazepine)又名酰胺咪嗪,结构类似三环抗抑郁药。

卡马西平早在 30 年前已开始用于治疗三叉神经痛,20 年前在欧美开始用于治疗癫痫,经过多年临床应用证明,卡马西平是一种很有效的广谱抗癫痫药,对于各类型癫痫均有不同程度的疗效,对精神运动性发作疗效较好,对大发作也有效,对小发作(失神性发作)效果差。

卡马西平对三叉神经痛疗效优于苯妥英钠,对舌咽神经痛也有效。它还有抗躁狂作用,可用于锂盐无效的躁狂症患者,其副作用比锂盐少而疗效好。

卡马西平的作用机制目前尚不清楚,可能是降低神经细胞膜对  $\text{Na}^+$  和  $\text{Ca}^{2+}$  的通透性,降低神经元的兴奋性和延长不应期。亦可能与增强 GABA 神经元的突触传递功能有关。

卡马西平口服吸收缓慢、不规则,2~6 小时血浆浓度达到高峰,有效血药浓度为  $4\mu\text{g}\sim 10\mu\text{g}/\text{ml}$ 。约有 80% 与血浆蛋白结合,在体内主要代谢为环氧化物,仍有抗癫痫作用。单次给药  $t_{1/2}$  约 36 小时,因卡马西平能诱导肝药酶,加速自身代谢,故反应用药后  $t_{1/2}$  可缩短。

本药常见的不良反应有眩晕、视力模糊、恶心、呕吐,少数患者可出现共济失调、手指震颤、皮疹、粒细胞及血小板减少。

### 抗 癇 灵

抗癇灵(antiepilepsirin)是我国合成的新型抗癇病药,为桂皮酰胺类药物,临床治疗癇病已有近 20 年的历史。抗癇灵是广谱抗癇病药,对各型癇病均有不同程度的疗效,主要对大发作效果好。其作用机理可能与升高脑内 5-HT 含量有关。抗癇灵除促进 5-HT 合成增加外,也可使纹状体和边缘脑区 5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)含量明显升高,还能促进 5-HT 从突触小体释放。

不良反应少见,可见厌食、恶心、头晕和嗜睡等反应,长期应用未见对肝、肾和造血系统毒性作用。

### 氟 桂 利 嗪

氟桂利嗪(flunarizine)为双氟化哌啶衍化物,是一强的钙通道阻滞剂,选择性阻断 T 和 L 型  $\text{Ca}^{2+}$  通道。多年来在欧美各国用于治疗偏头痛和眩晕症,近年发现它具有较强的抗惊厥作用,这种作用不同于典型的二氢吡啶类钙通道阻滞剂(如尼莫的平等),其抗惊谱广,对多种动物癇病模型均有不同程度的对抗作用,其特点是抗电休克惊厥作用较强,对戊四唑引起的阵挛性惊厥无效,而尼莫的平只对阵挛性惊厥有效。已在欧美各国临床广泛试用,对各型癇病均有效,尤其对局限性发作、大发作效果好。

氟桂利嗪的抗惊厥作用机制除与其阻断  $\text{Ca}^{2+}$  通道有关外,主要机制近似苯妥英钠,也能选择性阻断电压依赖性  $\text{Na}^+$  通道。

氟桂利嗪口服易吸收,2~4 小时血中浓度可达高峰,有效血浆浓度  $30\text{ng}\sim 100\text{ng}/\text{ml}$ ,其  $t_{1/2}$  约为 19~22 日,99% 与血浆蛋白结合,而后重新分布到各组织中去,其代谢过程目前所知甚少,只有少量经尿和粪便以原形排出。

氟桂利嗪是一种安全有效的抗癇病药,毒性小,严重不良反应少见,常见不良反应为困倦,其次为镇静和体重增加。

### 应用抗癇病药注意事项

癇病是一种慢性疾病,需长期用药,甚至终生用药,要求所用药物应具备毒性低、疗效

高、抗癫痫谱广及价格便宜等优点。在应用时须注意如下几点：

1. 一年内偶发 1~2 次者，一般不用药物预防。
2. 单纯型癫痫选用一种有效药即可，一般先从小剂量开始，逐渐增量，至获得理想疗效时维持治疗。若一种药难于奏效或混合型癫痫患者，常需合并用药。
3. 在治疗过程中不宜随便更换药物，必要时须采用过渡用药方法，即在原药基础上加用新药，待其发挥疗效后再逐渐撤掉原药。即使症状完全控制后，也不随意停药，至少维持 2~3 年再逐渐停药。否则会导致复发。
4. 长期使用抗癫痫药时，需注意毒副作用，密切观察和定期进行有关检查。

## 第二节 抗惊厥药

惊厥是由于中枢神经系统过度兴奋而引起的全身骨骼肌强烈的不随意收缩，呈强直性或阵挛性抽搐，常见于高热、子痫、破伤风、癫痫大发作及某些药物中毒等引起中枢神经的过度兴奋。常用巴比妥类、地西洋或水合氯醛治疗，也可注射硫酸镁抗惊厥。

### 硫酸镁

硫酸镁(magnesium sulfate)可因给药途径不同而产生完全不同的药理作用。口服硫酸镁有泻下及利胆作用，但很少吸收。注射给药则产生吸收作用，可引起中枢抑制和骨骼肌松弛。

在体内，镁离子主要存在于细胞内液，细胞外液仅占 5%。血液中镁离子为 2mg~3.5mg/100ml，低于此浓度时，神经及肌肉组织的兴奋性升高。镁离子又是体内多种生物酶的功能活性不可缺少的一种离子，在神经冲动的传递和神经肌肉应激性的维持方面发挥重要作用。镁离子能阻滞神经肌肉接头的传递，产生箭毒样的肌松作用。主要是由于运动神经末梢 ACh 释放减少。运动神经末梢 ACh 的释放过程需要钙离子参与，而镁离子与钙离子化学性质相似，有相互竞争作用，因而干扰了 ACh 的释放。当镁离子过量中毒时可用钙离子来解救，亦出于同样原理。

硫酸镁可引起血管扩张，导致血压下降。由于硫酸镁的中枢抑制作用及骨骼肌松弛作用、降压作用，临床上主要用于缓解子痫、破伤风等惊厥，也常用于高血压危象的救治。临床上常以肌内注射或静脉滴注给药。

血镁过高可引起呼吸抑制、血压剧降和心脏骤停而致死。肌腱反射消失是呼吸抑制的先兆，因此在连续用药期间应经常检查腱反射。中毒时应立即进行人工呼吸，并缓慢静脉注射氯化钙或葡萄糖酸钙紧急抢救。

(胡 刚)

## 第二十四章 抗帕金森病和治疗 老年性痴呆症药

### 第一节 抗帕金森病药

帕金森病(Parkinson's disease, PD)又称震颤麻痹(paralysis agitans),是锥体外系功能紊乱引起的一种慢性中枢神经系统神经退行性疾病,由英国人 James Parkinson 首次描述。该病典型临床症状为静止震颤(resting tremor)、肌肉僵直(rigidity)、运动迟缓(bradykinesia)和姿势反射受损,严重患者伴有记忆障碍和痴呆等症状,如不进行及时有效的治疗,病情呈慢性进行性加重,晚期往往全身僵硬,活动受限,严重影响生活质量。

尽管人们已经提出多种帕金森病的病因学说,如多巴胺学说、兴奋性神经毒性学说、氧化自由基学说、线粒体功能障碍学说等,但到目前为止,只有多巴胺缺失学说得到大多数学者的公认。该学说认为,帕金森病是由于纹状体内多巴胺(dopamine, DA)减少所致,而纹状体内 DA 的减少主要是由于黑质受损变性所致。该学说得到以下事实强有力的支持:①左旋多巴或 DA 受体激动剂可显著缓解震颤麻痹的症状;②破坏黑质纹状体 DA 神经元的神经毒素 MPTP(1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine)和长期应用 DA 受体拮抗剂可致震颤麻痹。

黑质多巴胺能神经元发出上行纤维到达纹状体,其末梢与尾-壳核神经元所形成的突触以多巴胺为递质,对脊髓前角运动神经元发挥抑制作用。同时尾核中的胆碱能神经元与尾-壳核神经元所形成的突触以 ACh 为神经递质起兴奋作用。正常时两种递质处于动态平衡状态,共同参与调节机体的运动机能。帕金森病患者由于黑质病变,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,因而导致帕金森病的肌张力增高症状。该学说不仅能说明以往应用胆碱能受体阻断药治疗 PD 的合理性,而且也提示补充脑内多巴胺是治疗 PD 的合理途径。

最近对 PD 病因提出氧化应激-自由基学说,即 DA 氧化代谢过程中产生  $H_2O_2$  和  $O_2$ , 在黑质部位  $Fe^{3+}$  催化下生成  $\cdot O_2^-$  和  $\cdot OH$  两种自由基,促进神经膜类脂的氧化,破坏 DA 神经细胞膜功能。而此时黑质线粒体中 Complex I 活性降低,抗氧化物(尤以谷胱甘肽)消失,无法清除自由基。治疗方案除应用上述两类药物外,尚可应用司来吉兰抑制 MAO-B,抑制自由基形成。

根据药理作用机制,将抗震颤麻痹药分为拟 DA 药和抗胆碱药,两类药物合用时可增强疗效。这两类药物治疗作用的基础都在于恢复 DA 能和胆碱能神经系统功能的平衡状态。

## 一、拟多巴胺药

### 左旋多巴

左旋多巴(levodopa, L-dopa)是儿茶酚胺类神经递质酶促合成过程中的中间代谢产物,是 DA 递质的前体物质,由酪氨酸羟化酶催化左旋酪氨酸生成。

**【药理作用与机制】** 左旋多巴对大多数帕金森病患者具有显著疗效,起病初期用药疗效更为显著。应用左旋多巴后,患者感觉良好,抑制和淡漠的症状改善,能关心周围环境,思维清晰敏捷,听觉和口语学习能力也明显改善,生活质量明显改善。左旋多巴的作用具有以下特点:①奏效慢,用药 2~3 周后才出现体征的改善,1~6 个月后才获得最大疗效;②对轻症及年轻患者疗效较好,而对重症及年长的患者效果较差。

左旋多巴抗帕金森病的作用机制是其在脑内转变成 DA,补充了纹状体中 DA 的不足,抑制胆碱能神经元的功能,因此产生治疗震颤麻痹的作用。多巴胺不易通过血脑屏障进入脑组织,因此服用 DA 不具有抗震颤麻痹的作用。而左旋多巴容易通过血脑屏障进入脑组织,在脱羧酶的作用下生成 DA,发挥其药理作用。

左旋多巴可广泛用于治疗各种类型 PD 病人,但对吩噻嗪类抗精神病药引起的锥体外系症状无效,因吩噻嗪类药物阻断中枢多巴胺受体,使多巴胺无法发挥作用。运动障碍症状不明显者一般不用。服药后大多数患者均可获得很好的疗效,首先改善运动障碍和肌肉强直,然后改善震颤;对步态不协调,面部无表情和流涎者也有效,使病人精神活力增加,情绪好转,改善患者对周围事物和家庭乐趣;思维表达能力有改善,但对痴呆症状不易改善。应用左旋多巴治疗 PD 的数年内,疗效稳定,近乎达到完全改善的程度。此阶段左旋多巴疗效时程超过血药浓度的时程,提示纹状体的 DA 神经末梢保留有一定贮存和释放 DA 的缓冲能力。然而长期服药的效果有较大的个体差异。服药 6 年后,半数病人失效,只有 25% 病人仍可获得良好效果。据流行病学调查,与未服左旋多巴的 PD 患者比较,服用者明显延长生命时间,提高生活质量。

**【体内过程】** 本药口服后主要在小肠经主动转运系统而迅速吸收,0.5~2 小时达血浆高峰浓度, $t_{1/2}$  为 1~3 小时。本药的吸收率与胃排空时间和胃液的 pH 值有关。如胃排空延缓和胃内酸度增加,均可降低其生物利用度。由于 95% 以上的左旋多巴在外周被氨基酸脱羧酶所脱羧,再加上肝的首过消除,因而只有 1% 的原形药物到达脑循环。外周脱羧酶抑制剂可显著增加原形药物通过血脑屏障而进入脑内。左旋多巴在体内代谢后,大部分转变为多巴胺,其主要代谢物为 3,4-二羟基苯乙酸(DO PAC)和高香草酸(HVA),并迅速经尿排泄。

**【不良反应与注意事项】** 左旋多巴的不良反应大多是由于左旋多巴在体内生成的 DA 所引起的。

1. 胃肠道反应 治疗早期可出现厌食、恶心、呕吐或上腹部不适,这是由于 DA 刺激延髓催吐化学感受区所致。随着继续治疗,由于产生了耐受性,胃肠道的不良反应可逐渐消失。另外,偶见消化性溃疡出血和穿孔。与外周脱羧酶抑制剂同服,胃肠道反应明显减少。

2. 心血管反应 部分病人早期可出现轻度体位性低血压,通常无症状,但有些患者可感到头晕,偶见晕厥。继续用药可产生耐受性,低血压症状减轻。此外,由于 DA 可兴奋  $\beta$  受体,故可引起心律失常。若与单胺氧化酶(MAO)抑制剂、拟交感胺合用或剂量过大,可使血压升高。

3. 异常不随意运动 约有 50%的病人在治疗 2~4 个月内出现异常的不随意运动,包括面舌抽搐、怪相、摇头及双臂、双腿或躯干作各种各样的摇摆运动及过大的呼吸运动引起的不规则喘气或换气过度。长期服用左旋多巴的患者可出现对该药的耐受,表现为“开-关”现象(on-off phenomena),即病人突然多动不安(开),而后又出现肌强直运动不能(关),两种现象可交替出现,严重妨碍患者的日常活动。

4. 精神障碍 引起幻觉、妄想、躁狂、失眠、焦虑、恶梦和情感抑郁等。

#### 【药物相互作用】

1. 维生素 B<sub>6</sub> 是多巴脱羧酶的辅酶,可增强外周组织脱羧酶的活性,使 DA 生成增多,副作用加重。

2. 非选择性单胺氧化酶抑制剂如苯乙脱肼和异羧肼,由于可阻碍 DA 的失活,因而可加重 DA 的外周副作用,引起高血压危象,故禁止与左旋多巴合用。

3. 抗精神病药和利舍平都可产生类似震颤麻痹的症状,前者阻断 DA 受体,后者耗竭中枢 DA,它们都能使左旋多巴失效,因此不宜与之合用。

### 卡比多巴

卡比多巴(carbidopa)是  $\alpha$ -甲基多巴肼的左旋体。由于卡比多巴有较强的左旋芳香氨基酸脱羧酶抑制作用及不能通过血脑屏障而进入脑,故和左旋多巴合用时,可减少左旋多巴在外周组织的脱羧作用,因而可使较多的左旋多巴到达黑质—纹状体而发挥作用,从而提高左旋多巴的疗效。两药合用的优点如下:①减少左旋多巴的最适剂量;②明显减轻或防止左旋多巴对心脏的毒副作用;③在治疗开始时能更快地达到左旋多巴的有效剂量。临床上卡比多巴是左旋多巴治疗震颤麻痹的重要辅助药,它与左旋多巴合用时的固定剂量比值为 1:10。单独应用卡比多巴无治疗作用。此外,苄丝肼(benserazide)的作用与卡比多巴相似。

### 司来吉兰

司来吉兰(selegiline)是选择性极高的 MAO-B 抑制剂。体内的 MAO 有两种,即存在于肠道的 MAO-A 型和主要存在中枢的 MAO-B 型,它们共同参与酪胺和 DA 的降解。司来吉兰可选择性抑制 B 型,抑制纹状体中的 DA 降解,其结果是基底神经节中保存了 DA,从而加强左旋多巴的疗效。本药又是抗氧化剂,阻滞 DA 氧化应激过程中·OH 自由基的形成,从而保护黑质 DA 神经元,延缓 PD 症状的发展。司来吉兰与左旋多巴合用,可减少后者的剂量和副作用,使左旋多巴的“开-关”现象消失。

### 硝替卡朋

硝替卡朋(nitecapone)是近期发现的儿茶酚-氧位-甲基转移酶(catechol-O-methyl-

transferase, COMT)的抑制药,抑制作用强,毒性低。硝替卡朋使 3-氧位甲基-dopa(3-O-methyldopa, 3-OMD)减少,增加纹状体中 L-dopa 和 DA。由于不易穿透血脑屏障,当与卡比多巴合并应用时,它只抑制外周的 COMT,而不影响脑内 COMT。服用 150mg 硝替卡朋可抑制红细胞和胃、十二指肠内 50% COMT,增加 L-dopa 生物利用度,同时降低氧-甲基化-DA 代谢物。

## 二、中枢抗胆碱药

一个多世纪以来,抗胆碱药是治疗帕金森病最有效的药物。但由于左旋多巴的问世,抗胆碱药已经降为次要位置。然而,抗胆碱药对轻症患者、由于副作用或禁忌证不能耐受左旋多巴以及左旋多巴治疗无效的患者仍然有效。此外,抗胆碱药与左旋多巴合用时,可使半数以上的患者得到进一步改善。抗胆碱药对抗精神病药引起的帕金森综合征也有效。

### 苯海索

苯海索(trihexyphenidyl)又称安坦(artane),口服易从胃肠道吸收,通过阻断胆碱受体而减弱黑质—纹状体通路中 ACh 的作用,抗震颤效果好,也能改善运动障碍和肌肉强直。对僵直及运动迟缓的疗效较差。对外周抗胆碱作用为阿托品的 1/3~1/10,不良反应与阿托品相似,但较轻。闭角型青光眼、前列腺肥大者慎用。本药对帕金森病疗效不明显,现已少用。

### 丙环定

丙环定(procyclidine)又称卡马特灵,作用与苯海索相似。

### 苯扎托品

苯扎托品(benzatropine)又称苯托品(benztropine),作用近似阿托品,具有抗胆碱作用。还有抗组胺和局部麻醉作用,对大脑皮层运动有抑制作用。用于治疗帕金森病和药物引起的帕金森病症状,外周副反应轻。

## 三、其他

### 金刚烷胺

金刚烷胺(amantadine)原为抗病毒药,用以预防 A<sub>2</sub> 型流感。1972 年意外地发现它能缓解帕金森病病人的症状,与左旋多巴合用有协同作用。本药易从肠道吸收,作用时间较长,主要以原形由肾排出。其抗震颤麻痹的机制可能是促使患者黑质—纹状体内所保留的完整的多巴胺能神经末梢释放 DA。金刚烷胺的不良反应较轻,并且是暂时的和可逆的。长期应用金刚烷胺可出现下肢网状青斑,可能是因为局部释放儿茶酚胺而引起血管收缩所致。与抗胆碱药合用或病人原有精神病时可出现幻觉、精神错乱和恶梦。偶见失眠、眩晕和昏睡。

## 溴 隐 亭

溴隐亭(bromocriptine)为半合成的麦角生物碱,对多巴胺受体有直接激动作用。溴隐亭口服吸收完全, $t_{1/2}$ 为6~8小时,主要由尿排泄。由于其不良反应较多,仅适合不能耐受左旋多巴治疗的帕金森病患者。

## 培 高 利 特

培高利特( pergolide 或 permax,麦角碱)是混合型DA受体激动剂,对D<sub>1</sub>和D<sub>2</sub>受体都具有直接激动作用。培高利特主要用于治疗不能耐受左旋多巴的患者。其不良反应与溴隐亭相似,尤其在用药初期较常见。长期用药其疗效减弱,可能与受体下调(down-regulation)有关。

## 第二节 治疗老年性痴呆症药

随着人类平均寿命的逐年增加,老年性痴呆症已经成为威胁人类晚年生活质量的主要疾病之一,其发病率呈逐年上升的趋势。老年性痴呆症中约有70%为阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease, AD)。AD是一种以进行性认知障碍和记忆力损害为主的中枢神经系统退行性疾病,主要病理特征是大脑萎缩、脑组织内老年斑、脑血管沉淀物和神经元纤维缠结。对AD的病因学和治疗学的研究备受各国政府的关注和高度重视,但是,至今人们对AD的病因仍不清楚,仍未研制出特效的治疗药物。由于人们普遍认为AD的主要原因是胆碱能不足,因而胆碱能加强剂是目前的主要研究对象。本节将已经上市或正在进行临床试验前景较好的药物作一综述。

### 一、胆碱酯酶抑制剂

#### 他 克 林

他克林(tacrine)是可逆性中枢乙酰胆碱酯酶(AChE)抑制剂,是目前治疗AD最有效的药物,已在多个国家上市。他克林既可抑制血浆中的AChE,又可抑制组织的AChE。给啮齿类动物一次鞘内注射本药10mg/kg,可使其AChE活性降低70%。具有高度脂溶性,极易透过血脑屏障。除了具有抑制AChE作用外,他克林还可直接作用于胆碱能毒蕈碱型受体及烟碱型受体,且对毒蕈碱型受体的亲和力是对烟碱型受体亲和力的100倍,治疗量的本药还可与30%以上的毒蕈碱型受体结合。此外,他克林还可促进乙酰胆碱(ACh)的释放,该作用可被非选择性毒蕈碱型受体拮抗剂阿托品所抑制。目前认为本药促进ACh释放可能是通过毒蕈碱M<sub>1</sub>受体起作用。临床研究发现,AD患者用本药治疗后,脑脊液中高香草酸(HVA)、5-羟基吲哚乙酸(5-HIAA)及生长抑素的浓度升高,推测他克林部分或间接地通过了多巴胺能、血清素能(serotonergic)及生长抑素能(somatostatin-ergic)神经系统而发挥临床作用。因此,他克林对AD患者的治疗作用机制是多方面共同作用的结果。



本药的主要不良反应是肝毒性,尤其是引起转氨酶(ALT)水平升高,多数患者于停药3周内可恢复。某些病例随剂量减少,ALT也可恢复正常。他克林引起ALT升高的机制目前尚不清楚,一般认为是本药的代谢产物介导的毒性所致。其他不良反应包括尿频、流涎、多汗、眩晕和皮疹等。在用药最初18周,需每周检测一次血清转氨酶水平,以后可以每3个月检测一次。若剂量增加时,应每周检测转氨酶一次,至少6周。

### 哈伯因

哈伯因(huperzine)又称石杉碱甲、双益平等,是中国学者从天然植物中提取的一种生物碱,是一种高选择性胆碱酯酶抑制剂,90年代初被卫生部批准为治疗早老性痴呆症的新药。石杉碱甲具有显著的改善记忆和认知功能的作用,药理与临床研究均表明,它明显优于国外同类治疗药物,可用于各型AD的治疗。

### 美曲磷酯

美曲磷酯(metrifonate)又称敌百虫,是第一个问世的AChE抑制剂。美国的Bayer公司于1952年开发了美曲磷酯作为杀虫药使用,直到80年代才被用于治疗AD。美曲磷酯是目前用于AD治疗的唯一以无活性前药形式存在的AChE抑制剂,服用数小时后转化为活性的代谢产物而发挥持久的疗效。与毒扁豆碱和他克林相比,本药能显著提高大鼠脑内多巴胺和去甲肾上腺素的浓度(但却不提高5-羟色胺的浓度),易化记忆过程,既有益于改善早老性痴呆患者的行为障碍,也可提高患者的认知功能。本药可使人体红细胞AChE活性平均下降52%左右。高剂量服用能显著提高患者的认知能力,患者的幻觉、抑郁/焦虑、情感淡漠症状有明显改善。

不良反应较少且轻微短暂,偶见腹泻、下肢痉挛、鼻炎等症状,继续治疗会自行消失。

### 加兰他敏

加兰他敏(galantamine)是Shire公司研制的第二代AChE抑制剂,主要用于治疗轻、中度AD,临床有效率为60%左右,其疗效与他克林相似,但无肝毒性。加兰他敏对神经元的AChE有高度选择性,抑制神经元及红细胞AChE的能力要比抑制血液丁酰胆碱酯酶的能力强50倍,是AChE的竞争性抑制剂。在胆碱能高度不足的区域(如突触后区域)活性最大,不与蛋白质结合,也不受进食和同时服药的影响。因此,本药目前在许多国家被推荐为治疗AD的首选药物。在治疗初期(2~3周),患者有恶心、呕吐及腹泻等不良反应,以后即消失,用药6~8周后疗效显著。

## 二、胆碱受体激动剂

### 占诺美林

占诺美林(xanomeline)是Eli Lilly公司研制的毒蕈碱M<sub>1</sub>受体选择性激动剂,对M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>, M<sub>4</sub>, M<sub>5</sub>受体作用很弱,易透过血脑屏障,且皮质和纹状体的摄取率较高,是目前发现的选择性最高的M<sub>1</sub>受体激动剂之一。服用本药后,AD患者的认知功能和动作行为有明

显改善。但因胃肠不适以及心血管方面的不良反应,部分患者中断治疗。为此 Eli Lilly 公司已设计了经皮肤给药的新剂型,不仅减少了肝脏代谢,也避免了高剂量用药引起的胃肠不适等不良反应。

### **Sabcomedine hydrochloride**

sabcomedine hydrochloride 是 Smithkline Beecham 公司研制的毒蕈碱受体激动剂,对  $M_1$  受体的选择性比对  $M_2$  受体的选择性高 100 倍以上。sabcomedine hydrochloride 能逆转多巴胺诱导产生的认知缺陷,提高认知能力。健康人服用本药后,1~2 小时血药浓度达峰值, $t_{1/2}$  为 6~10 小时。血药浓度超过  $0.3\mu\text{g/L}$ (约  $100\mu\text{g}$  剂量)易发生不良反应。此外,饭后服用本药能提高耐受性而不影响生物利用度。本药具有安全、耐受性好等优点,与服安慰剂相比,服用本药(25、50 或  $75\text{mg}$ ,每日 2 次)的患者认知障碍得到显著改善,患者服用本药 4 周后即奏效。常见不良反应为出汗。

## **三、神经细胞生长因子增强剂**

### **AIT 082**

AIT 082(neotrofin)主要用于治疗轻、中度老年性痴呆症。它通过提高受损害或退化神经元中的神经营养因子水平来增强神经细胞功能。本药能刺激轴突生长,促进神经营养物质的合成,改善记忆能力。口服效果好,能快速透过血脑屏障,口服剂量安全范围大,单独一次高剂量给药疗效可持续 7 天,且未发现明显不良反应。

### **盐酸乙酰 L 肉碱**

盐酸乙酰 L 肉碱(ALCAR)是膜稳定剂。动物试验表明盐酸乙酰 L 肉碱在神经性及衰老模型中可保护中枢及周围的神经突触,提高神经生长因子水平,改善老年大鼠的认知缺陷。本药在美国正进行 III 期临床试验。

### **丙戊茶碱**

丙戊茶碱(propentofylline)是血管和神经保护药,III 期临床试验显示了它具有确切的改善痴呆症状的作用且安全。能抑制神经元腺苷重摄取以及抑制 cAMP 分解酶(磷酸二酯酶),对神经起保护作用,从而改善 AD 症状和延缓 AD 的进程。临床试验证实该药不仅对痴呆症状有短期改善作用,且有长期的神经保护作用。常见不良反应有头痛、恶心、腹泻,但持续时间短。

近年来,一些学者提出钾通道阻滞剂、谷氨酸受体调控剂和 5-HT 受体拮抗剂可望用于 AD 的治疗,并且已经研制出一些先导化合物,正在开展相关的临床前研究。相信随着人们对生命奥秘的揭示和对 AD 病因学的深入理解,药学家们无疑会研制出疗效更好、副作用更少的特异治疗药物。

(胡 刚)

## 第二十五章 抗精神失常药

精神失常是由多种原因引起的精神活动障碍的一类疾病,包括精神分裂症、躁狂症、忧郁症和焦虑症。其中,最常见的疾病是精神分裂症,其次为情感障碍,包括双相情感障碍、单相抑郁症和躁狂症等。治疗这些疾病的药物统称为抗精神失常药,也称为精神药物(psychotropic drugs)。根据其临床用途分为抗精神病药物(antipsychotic drugs)或神经安定剂(neuroleptics)、抗躁狂药物(antimanic drugs)、抗抑郁药物(antidepressants)和抗焦虑药物(antianxiolytics)。临床上常用的抗焦虑症药有苯二氮草类和丙二醇类已在第二十二章述及。

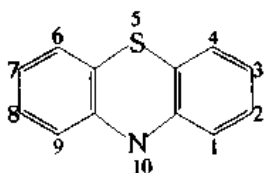
### 第一节 抗精神病药

精神分裂症是以思维、情感、行为之间不协调,精神活动与现实脱离为主要特征的一类常见的精神病。根据临床症状,将其分为两型,即Ⅰ型和Ⅱ型。前者以阳性症状(幻觉和妄想)为主,后者则以阴性症状(情感淡漠、主动性缺乏)为主。本节将要述及的药物大多对Ⅰ型治疗效果好,对Ⅱ型则效果较差甚至无效。

抗精神分裂症药主要用于治疗精神分裂症,由于对其他精神病的躁狂症状也有效,故亦称为抗精神病药,这类药物大都是多巴胺受体拮抗剂。根据其化学结构,将抗精神分裂症药又分为四类,即吩噻嗪类(Phenothiazines)、硫杂蒯类(thioxanthenes)、丁酰苯类(butyrophenones)及其他。

#### 一、吩噻嗪类

吩噻嗪是由硫、氮联结着两个苯环的一种三环结构,其2,10位被不同基团取代则获得本节述及的吩噻嗪类抗精神病药物。



吩噻嗪母核

氯丙嗪是这类药物的典型代表,也是目前应用最广的抗精神病药物。氯丙嗪的应用始于1952年,在法国治疗兴奋性躁动病人获得成功,它不仅控制了患者的兴奋,而且对其他精神症状也有效,带来了精神分裂症临床治疗学的重大突破,使数以万计的精神分裂症患者脱离了传统的电休克治疗的痛苦,也引发了药物学家们对该类药物的极大兴趣。其

后,人们又相继发现了对精神分裂症具有治疗作用的其他 10 多个衍生物(表 25-1),这类药统称为吩噻嗪类抗精神病药物。根据 C<sub>10</sub>侧链不同,这类药物又分为二甲胺类、哌嗪类和哌啶类。

表 25-1 吩噻嗪类药物的化学结构

药 物	C <sub>2</sub> 侧链	C <sub>10</sub> 侧链
哌嗪类		
氯吡嗪	Cl	$\text{CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N—CH}_3$
三氟拉嗪	CF <sub>3</sub>	$\text{CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N—CH}_3$
奋乃静	Cl	$\text{CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N—CH}_2\text{—CH}_2\text{—OH}$
氟奋乃静	CF <sub>3</sub>	$\text{CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N—CH}_2\text{—CH}_2\text{—OH}$
奋乃静醋酸酯	Cl	$\text{CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N—CH}_2\text{—CH}_2\text{—O—C(=O)—CH}_3$
二甲胺类		
氯丙嗪	Cl	$\text{CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—N—(CH}_3)_2$
丙嗪	—	$\text{CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—N—(CH}_3)_2$
三氟丙嗪	CF <sub>3</sub>	$\text{CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—N—(CH}_3)_2$
哌啶类		
甲硫吩嗪	$\begin{array}{c} \text{SCH}_3 \\   \\ \text{O} \end{array}$	$\text{CH}_2\text{—CH}_2\text{—} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N—CH}_3$
甲硫吩嗪	SCH <sub>3</sub>	$\text{CH}_2\text{—CH}_2\text{—} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N—CH}_3$

### 氯 丙 嗪

氯丙嗪(chlorpromazine)又名冬眠灵(wintermine),主要阻断脑内多巴胺(dopamine, DA)受体,这是其抗精神病作用的机理,也是其长期应用产生严重不良反应的基础。氯丙嗪也能阻断 $\alpha$ 肾上腺素受体和M胆碱受体,因而其药理作用广泛。

#### 【药理作用与机制】

##### 1. 对中枢神经系统的作用

(1)神经安定作用(neuroleptic effect, 抗精神病作用):氯丙嗪对中枢神经系统有较强

的抑制作用,称为神经安定作用。动物试验中,氯丙嗪能明显减少自发活动,易诱导入睡,但动物对刺激有良好的觉醒反应,与巴比妥类催眠药不同,加大剂量也不引起麻醉;氯丙嗪能减少动物的攻击行为,使之驯服,易于接近。正常人口服治疗量氯丙嗪后,可出现安静、活动减少、感情淡漠和注意力下降、对周围事物不感兴趣、答话缓滞,而理智正常,在安静环境下易入睡,但易唤醒,醒后神智清楚,随后又易入睡。精神分裂症患者服用氯丙嗪后则显现良好的抗精神病作用,能迅速控制兴奋躁动状态,大剂量连续用药能消除患者的幻觉和妄想等症状,减轻思维障碍,使病人恢复理智,情绪安定,生活自理。

关于氯丙嗪抗精神病作用的机制研究颇多。近 40 年来,许多学者对精神分裂症的病因先后提出过许多假说,例如,脑内 5-HT 能系统功能的缺损、GABA 神经元的退变、NA 功能的不足和 DA 神经元功能的亢进以及新近提出的兴奋性氨基酸系统功能低下的假说等。迄今为止,只有脑内 DA 系统功能亢进的学说比较成熟,得到了广泛的接受和认可。该假说认为精神分裂症是由于中枢 DA 系统功能亢进所致。DA 能亢进假说以下事实为基础:促进 DA 释放的苯丙胺可致急性或慢性妄想型精神分裂症,并能使精神分裂症的症状恶化;减少 DA 的合成和储存,能改善病情;未经治疗的 I 型患者,死后其壳核和伏隔核 DA 受体(尤其是 D<sub>2</sub> 亚型)数目显著增加;目前各种高效价的抗精神病药物均是强有力的 DA 受体拮抗剂,对 I 型精神分裂症有满意的疗效。

DA 是一种重要的中枢递质,参与人类神经精神活动的调节,其功能紊乱(亢进或减弱)可导致严重的神经精神疾病。现将脑内 DA 能神经系统及功能、DA 受体及其亚型和精神分裂症的 DA 假说简述如下:

**脑内 DA 神经系统及其功能** 哺乳动物脑内 DA 神经元主要从中脑和下丘脑投射到其支配区域,调节其生理功能。脑内 DA 能神经纤维主要投射至纹状体、广泛的边缘系统和新皮质,人类中枢 DA 通路可分为 4 个系统,即黑质-纹状体系统、中脑-皮层系统、中脑-边缘系统和结节-漏斗系统。①黑质-纹状体系统:其胞体位于黑质致密区(A9),主要支配纹状体。该通路所含有的 DA 占全脑含量的 70% 以上,是锥体外系运动功能的高级中枢。各种原因减弱该系统的 DA 功能均可导致帕金森病。反之,系统功能亢进时,则出现多动症。②中脑-边缘系统:其胞体位于顶盖腹侧区(A10),主要支配伏隔核和嗅结节。③中脑-皮层系统:其胞体主要位于顶盖腹侧区,支配大脑皮层的一些区域,如前额叶、扣带回、内嗅脑和梨状回的皮层。中脑-边缘系统和 中脑-皮层系统主要调控人类的精神活动,前者主要调控情绪反应,后者则主要参与认知、思想、感觉、理解和推理能力的调控。目前认为 I 型精神分裂症主要与这两个 DA 系功能失调(亢进)密切相关。④结节-漏斗系统:其胞体主要位于弓状核和室周核,DA 神经末梢终止在漏斗核和正中隆起,主要调控垂体激素的分泌,如抑制催乳素的分泌、促进 ACTH 和 GH 的分泌等,应用抗精神病药物则可产生相反的作用,使催乳素分泌增加,ACTH 和 GH 分泌减少,这是其不良反应的基础。

**脑内 DA 受体及其亚型** 应用放射性配体-受体结合法,Seeman 等(1980 年)把脑内 DA 受体分为 D<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub> 和 D<sub>4</sub> 四种亚型。1983 年以后,根据应用选择性配基的研究结果和 DA 受体与信号转导系统的耦联关系,将 DA 受体确定为 D<sub>1</sub> 和 D<sub>2</sub> 两种亚型,并揭示了 D<sub>1</sub> 和 D<sub>2</sub> 两种亚型受体的特性、分布和功能的差异,至今仍被人们认可。近年来,由于分子生物学技术,尤其是重组 DNA 技术的引入,极大地丰富了 DA 受体研究的成果,解决了

许多与 DA 受体相关的精神疾病的病因学和治疗药物作用机理中长期悬而未决的问题(详见后述)。已经证实脑内存在 5 种 DA 亚型受体(D<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>、D<sub>4</sub> 和 D<sub>5</sub>),其中 D<sub>1</sub> 和 D<sub>5</sub> 亚型受体在药理学特征上符合上述的 D<sub>1</sub> 亚型受体,而 D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>、D<sub>4</sub> 受体则与上述的 D<sub>2</sub> 亚型受体相符合。因此分别被称为 D<sub>1</sub> 样受体(D<sub>1</sub>-like receptors)和 D<sub>2</sub> 样受体(D<sub>2</sub>-like receptors)。黑质纹状体系统存在 D<sub>1</sub> 样受体(D<sub>1</sub> 和 D<sub>2</sub> 亚型)和 D<sub>2</sub> 样受体(D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub> 和 D<sub>4</sub> 亚型),其中 D<sub>3</sub> 亚型主要为突触前 DA 受体,即 DA 自身受体,主要参与 DA 神经元自身功能(放电、递质合成和释放)的负反馈调控;中脑-边缘系统和 中脑-皮质系统主要存在 D<sub>2</sub> 样受体(D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub> 和 D<sub>4</sub> 亚型),值得注意的是,D<sub>4</sub> 亚型受体特异地存在于这两个 DA 通路。新近报道,尸检结果发现精神分裂症患者脑内 D<sub>4</sub> 亚型受体上调高达 600% 以上,表明 D<sub>4</sub> 亚型受体与精神分裂症的发生和发展密切相关。目前仅发现氯氮平对其具有高亲和力,这是十分富有意义的发现。结节-漏斗系统主要存在 D<sub>2</sub> 样受体中的 D<sub>2</sub> 亚型,是研究 D<sub>2</sub> 亚型受体的理想材料。

**DA 亚型受体与精神分裂症** 精神分裂症病因的 DA 功能亢进假说认为,精神分裂症(尤其是 I 型)是由于中脑-边缘系统和 中脑-皮层系统的 D<sub>2</sub> 样受体功能亢进所致。10 多年来的基础和临床治疗学表明,主要是由于这两个系统的 DA 受体功能的亢进。因此,药物学家据此寻找治疗精神分裂症的药物,确实取得了巨大的成就。但是,新近的一些研究表明,D<sub>1</sub> 样受体可能亦与精神分裂症的病因有关。

目前认为,吩噻嗪类抗精神病药物主要是通过阻断中脑-边缘系统和 中脑-皮层系统的 D<sub>2</sub> 样受体而发挥疗效的。值得提出的是,多种抗精神病药物在发挥疗效时,都不同程度地引起锥体外系的副作用,这是由于阻断黑质-纹状体系统的 D<sub>2</sub> 样受体所致。

(2)镇吐作用:氯丙嗪有较强的镇吐作用。小剂量时即可对抗 DA 受体激动剂去水吗啡(apomorphine)引起的呕吐反应,这主要是其阻断了延脑第四脑室底部催吐化学感受区 D<sub>2</sub> 受体的结果。大剂量的氯丙嗪直接抑制呕吐中枢。但是,氯丙嗪不能对抗前庭刺激引起的呕吐。氯丙嗪也可治疗顽固性呃逆,其机理可能是氯丙嗪抑制位于延脑与催吐化学感受区旁的呃逆中枢调节部位。

(3)对体温调节的作用:氯丙嗪对下丘脑体温调节中枢有很强的抑制作用,不但降低发热机体的体温,而且还能降低正常体温,这点与解热镇痛药不同,后者只降低发热体温而不降低正常体温。氯丙嗪的降温作用随外界环境温度而变化,环境温度愈低其降温作用愈明显,与物理降温同时应用具有协同作用;在炎热天气,氯丙嗪可使体温升高,这是其干扰了机体正常散热的结果。

**2. 对植物神经系统的作用** 氯丙嗪能阻断  $\alpha$  肾上腺素受体和 M 胆碱受体。氯丙嗪阻断  $\alpha$  受体可致血管扩张、血压下降,但由于连续用药可产生耐受性,且有较多副作用,故不适合于高血压的治疗,氯丙嗪阻断 M 胆碱受体作用较弱,可引起口干、便秘和视力模糊等副作用。

**3. 对内分泌系统的影响** 结节-漏斗系统中的 D<sub>2</sub> 亚型受体可促使下丘脑分泌多种激素,如催乳素释放抑制因子、卵泡刺激素释放因子、黄体生成素释放因子和 CRH 等。氯丙嗪阻断该系统的 D<sub>2</sub> 亚型受体,增加催乳素的分泌,抑制促性腺激素和糖皮质激素的分泌。氯丙嗪也可抑制垂体生长激素的分泌,故可试用于巨人症的治疗。

**【体内过程】** 口服吸收慢而不规则,2~4小时达血药浓度峰值。食物、抗胆碱药均能明显延缓其吸收。肌内注射吸收迅速,到达血液后,90%以上与血浆蛋白结合。氯丙嗪分布于全身,脑、肺、肝、脾、肾中较多,其中脑内浓度可达血浆浓度的10倍。氯丙嗪主要在肝代谢,经肾排泄。因其脂溶性高,易蓄积于脂肪组织,停药后数周乃至半年后,尿中仍可检出其代谢物。不同个体口服相同剂量的氯丙嗪后血药浓度可差10倍以上,故给药剂量应个体化。氯丙嗪在体内的消除和代谢随年龄而递减,故老年患者须减量。

### **【临床应用】**

1. 精神分裂症 氯丙嗪主要用于Ⅰ型精神分裂症(精神运动性兴奋和幻觉妄想为主)的治疗,尤其对急性患者效果显著,不能根治,需长期用药,甚至终生治疗;对慢性精神分裂症患者疗效较差,对Ⅱ型精神分裂症患者无效,甚至加重病情;氯丙嗪对其他精神病伴有的兴奋、躁动、紧张、幻觉和妄想等症状也有显著疗效;对各种器质性精神病(如脑动脉硬化性精神病、感染中毒性精神病等)和症状性精神病的兴奋、幻觉和妄想症状也有效,但剂量要小,症状控制后须立即停药。

2. 呕吐和顽固性呃逆 氯丙嗪对多种药物(如强心苷、吗啡、四环素等)和疾病(如尿毒症和恶性肿瘤)引起的呕吐具有显著的镇吐作用。对顽固性呃逆也有显著疗效。氯丙嗪对晕动症引起的呕吐无效。

3. 低温麻醉与人工冬眠 物理降温(冰袋、冰浴)配合氯丙嗪应用可降低患者体温,因而可用于低温麻醉。氯丙嗪与其他中枢抑制药(哌替啶、异丙嗪)合用,可使患者深睡,体温、基础代谢及组织耗氧量均降低,增强患者对缺氧的耐受力,减轻机体对伤害性刺激的反应,并可使植物神经传导阻滞及中枢神经系统反应性降低,此种状态即称为“人工冬眠”,有利于机体度过危险的缺氧、缺能阶段。为进行其他有效的对因治疗争得时间。人工冬眠多用于严重创伤、感染性休克、高热惊厥、中枢性高热及甲状腺危象等病症的辅助治疗。

**【不良反应与注意事项】** 由于氯丙嗪的药理作用广泛,临床用药时间长,所以不良反应较多。

1. 常见不良反应 中枢抑制症状(嗜睡、淡漠、无力等)、M受体阻断症状(视力模糊、口干、无汗、便秘、眼压升高等)和 $\alpha$ 受体阻断症状(鼻塞、血压下降、体位性低血压及反射性心悸等)。青光眼患者禁用。本药局部刺激性较强,可用深部肌内注射。静脉注射可致血栓性静脉炎,应以生理盐水或葡萄糖溶液稀释后缓慢注射。为防止体位性低血压,注射给药后立即卧床休息2小时左右,然后缓慢起立。

2. 锥体外系反应 长期大量服用氯丙嗪可出现三种反应:①帕金森综合征(parkinsonism):表现为肌张力增高、面容呆板、动作迟缓、肌肉震颤、流涎等;②静坐不能(akathisia):患者表现坐立不安、反复徘徊;③急性肌张力障碍(acute dystonia):多出现在用药后第一至第五天。由于舌、面、颈及背部肌肉痉挛,患者可出现强迫性张口、伸舌、斜颈、呼吸运动障碍及吞咽困难。以上三种反应是由于氯丙嗪阻断了黑质-纹状体通路的D<sub>2</sub>样受体,使纹状体中的DA功能减弱、ACh的功能增强而引起的,减少药量、停药可减轻或消除,也可用抗胆碱药缓解。此外,长期服用氯丙嗪后,部分患者还可引起一种特殊而持久的运动障碍,称为迟发性运动障碍(tardive dyskinesia),表现为口-面部不自主的刻板运动,广泛性舞蹈样手足徐动症,停药后仍长期不消失。其机理可能是因DA受体长期

被阻断,受体敏感性增加或反馈性促进突触前膜 DA 释放增加所致。此反应难以治疗,用抗胆碱药反使症状加重,抗 DA 药使此反应减轻。

3. 药源性精神异常 氯丙嗪本身可以引起精神异常,如意识障碍、萎靡、淡漠、兴奋、躁动、消极、抑郁、幻觉、妄想等,应与原有疾病加以鉴别,一旦发生应立即减量或停药。

4. 惊厥与癫痫 少数病人用药过程中出现局部或全身抽搐,脑电图可见癫痫样放电,有惊厥或癫痫史者更易发生,应慎用,必要时加用抗癫痫药物。

5. 过敏反应 常见症状有皮疹、接触性皮炎。少数患者出现肝损害、黄疸,也可出现粒细胞减少、溶血性贫血和再生障碍性贫血等。

6. 心血管和内分泌系统反应 体位性低血压,持续性低血压休克,多见于老年伴动脉硬化、高血压患者;冠心病患者易致猝死,应慎用;心电图异常,心律失常。长期用药还会引起内分泌系统紊乱,如乳腺增大、泌乳、月经停止、抑制儿童生长等。乳腺增生症和乳腺癌患者禁用。

7. 急性中毒 一次吞服大剂量氯丙嗪后,可致急性中毒,患者出现昏睡、血压下降至休克水平,并出现心肌损害,如心动过速、心电图异常(P-R 间期或 Q-T 间期延长, T 波低平或倒置),此时应立即对症治疗。

【药物相互作用】 氯丙嗪可以增强其他一些药物作用,如乙醇、镇静催眠药、抗组胺药、镇痛药等,联合使用时注意调整剂量。特别是当与吗啡、哌替啶等合用时要注意呼吸抑制和降低血压的问题。此类药物抑制多巴胺受体激动剂、左旋多巴的作用。氯丙嗪的去甲基代谢物可以拮抗胍乙啶的降压作用,可能是阻止后者被摄入神经末梢。某些肝药酶诱导剂如苯妥英钠、卡马西平等可加速氯丙嗪的代谢,应注意适当调整剂量。

### 其他吩噻嗪类药物

吩噻嗪中侧链为哌嗪环者有奋乃静(perphenazine)、氟奋乃静(fluphenazine)及三氟拉嗪(trifluoperazine)。奋乃静作用较氯丙嗪缓和,对心血管系统、肝脏及造血系统的副作用较氯丙嗪轻。除镇静作用、控制精神运动兴奋作用次于氯丙嗪外,其他同氯丙嗪。奋乃静对慢性精神分裂症的疗效则高于氯丙嗪。三氟拉嗪和氟奋乃静的中枢镇静作用较弱,且具有兴奋和激活作用。除有明显的抗幻觉妄想作用外,此两药对行为退缩、情感淡漠等症状有较好疗效,适用于精神分裂症偏执型和慢性精神分裂症。硫利达嗪(thioridazine,甲硫达嗪)的侧链为哌啶环,此药有明显的镇静作用,抗幻觉妄想作用不如氯丙嗪,锥体外系副作用小,老年人易耐受,作用缓和等优点。各药特点见表 25-2。

表 25-2 吩噻嗪类抗精神病药作用比较

药 物	抗精神病剂量 (mg/日)	作 用		
		镇静作用	锥体外系反应	降压作用
氯丙嗪	300~800	+++	++	+++ (肌肉注射) ++ (口服)
氟奋乃静	2.5~20	+	+++	+
三氟拉嗪	6~20	+	+++	+
奋乃静	8~32	++	+++	+
硫利达嗪	200~300	+++	+	++

+++ 强; ++ 次强; + 弱



## 二、硫杂蒽类

硫杂蒽类(噻吨类)的基本结构与吩噻嗪类相似,但在吩噻嗪环上第10位的氮原子被碳原子取代。所以此类药物的基本药理作用与吩噻嗪类也极为相似。

### 氯普噻吨

氯普噻吨(chlorprothixene,又名泰尔登)是本类药的代表,其结构与三环类抗抑郁药相似,故有较弱的抗抑郁作用。其调整情绪、控制焦虑抑郁的作用较氯丙嗪强,但抗幻觉妄想作用不如氯丙嗪。氯普噻吨适用于带有强迫状态或焦虑抑郁情绪的精神分裂症患者、焦虑性神经官能症以及更年期抑郁症。由于其抗肾上腺素与抗胆碱作用较弱,故不良反应较轻,锥体外系症状也较少。

### 氟哌噻吨

氟哌噻吨(flupentixol)也称三氟噻吨,抗精神病作用与氯丙嗪相似,与后者不同的是有特殊的激动效应,禁用于躁狂症病人。氟哌噻吨也用于治疗抑郁症或伴焦虑的抑郁症。血浆蛋白结合率 $>95\%$ ,血浆 $t_{1/2}$ 为35小时, $V_d$ 为14L/kg。

该药低剂量具有一定的抗抑郁焦虑的效果,口服0.5mg~3mg可用来治疗焦虑和轻度抑郁,每天最后一次用药不得迟于午后4点,用药一周无效应停药。

三氟噻吨镇静作用弱,但锥体外系反应常见。偶有猝死报道。

## 三、丁酰苯类

尽管丁酰苯类的化学结构与吩噻嗪类完全不同,但其药理作用和临床应用与吩噻嗪类相似。

### 氟哌啶醇

氟哌啶醇(haloperidol)是第一个合成的丁酰苯类药物,是这类药物的典型代表。

氟哌啶醇的化学结构与氯丙嗪完全不同,却能选择性阻断 $D_2$ 样受体,有很强的抗精神病作用。口服吸收快,2~6小时血药浓度达高峰,作用可持续3天。氟哌啶醇不仅有明显控制各种精神运动兴奋的作用,同时对慢性症状有较好疗效。其锥体外系副作用发生率高、程度严重,但因其对心血管系统的副作用较轻、对肝功能影响小而保留其临床应用价值。

### 氟哌利多

氟哌利多(droperidol)也称氟哌啶。氟哌利多在体内代谢快,作用维持时间约6小时,知觉的改变约12小时,作用与氟哌啶醇基本相似。临床上主要用于增强镇痛药的作用,如与芬太尼配合使用,使病人处于一种特殊的麻醉状态:痛觉消失、精神恍惚、对环境淡漠,被称为神经阻滞镇痛术(neuroleptanalgesia),作为一种外科麻醉,可以进行小的手术如烧伤清创、窥镜检查、造影等,其特点是集镇痛、安定、镇吐、抗休克作用于一体。也用于麻

醉前给药、镇吐、控制精神病人的攻击行为。

本药吸收快,肌内注射后起效时间几乎与静脉注射相同,在体内广泛代谢,75%从尿中排除,其余则经肠道排泄。因为其作用时间比芬太尼长,所以第二次重复给药一般只给芬太尼,避免氟哌利多蓄积。

### 匹莫齐特

匹莫齐特(pimozide)为氟哌利多的双氟苯衍生物,临床上用于治疗精神分裂症、躁狂症和秽语综合征。此药有较好的抗幻觉、妄想作用,并使慢性退缩被动的病人活跃起来。与氯丙嗪相比,其镇静、降压、抗胆碱等副作用较弱,而锥体外系反应则较强。匹莫齐特易引起室性心律失常和心电图异常(如Q-T间期延长、T波改变),伴有心脏病的患者禁用。

## 四、其他抗精神病药物

### 五氟利多

五氟利多(penfluridol)属二苯基丁酰哌啶类(diphenylbutylpiperidines),是较好的口服长效抗精神分裂症药,一次用药疗效可维持一周。长效的原因可能与其贮存于脂肪组织,从而缓慢释放入血有关。五氟利多能阻断 $D_2$ 受体,有较强的抗精神病作用,亦可镇吐。对精神分裂症的疗效与氟哌啶醇相似,镇静作用较弱,适用于急、慢性精神分裂症,尤其适用于慢性患者,对幻觉、妄想、退缩均有较好疗效。五氟利多的副作用以锥体外系反应最常见。

### 舒必利

舒必利(sulpride)属苯甲酰胺类,选择性地阻断中脑一边缘系统 $D_2$ 受体。对紧张型精神分裂症疗效高,奏效较快,有药物电休克之称。此药有改善病人与周围的接触、活跃情绪、减轻幻觉和妄想的作用,对情绪低落、忧郁等症状也有治疗作用,对长期用其他药物无效的难治性病例也有一定疗效。舒必利对中脑一边缘系统的 $D_2$ 受体有高度亲和力,对纹状体的亲和力较低,因此其锥体外系不良反应较少。

### 氯氮平

氯氮平(clozapine)属于苯二氮草类,为新型抗精神病药。70年代初用于北欧临床,取得治疗精神分裂症的良好效果。我国已经引进并合成了本药,虽时有粒细胞缺乏病例报道,但一直沿用至今。目前在我国不少地区甚至将其作为治疗精神分裂症的首选药。

氯氮平为一广谱神经安定剂,对精神分裂症的疗效与氯丙嗪接近,但见效迅速,多在一周内见效。抗精神病作用强,对其他药无效的病例仍有效,也适用于慢性精神分裂症患者。其优点是几无锥体外系反应,与其特异性阻断中脑边缘系统和大脑皮层系统的 $D_4$ 亚型受体、对黑质一纹状体系统的 $D_2$ 和 $D_3$ 亚型受体几无亲和力有关。新近有报道氯氮平抗精神病的治疗机制涉及阻断 $5-HT_{2A}$ 和DA受体、协调5-HT与DA系统的相互作用和平衡,因此,氯氮平也被称为5-HT与DA受体阻断剂(Serotonin-Dopamine Antagonists,

SDA),并由此提出了精神分裂症的 DA 与 5-HT 平衡障碍的病因假说。

本药治疗精神分裂症,能较快地控制兴奋躁动、焦虑不安、幻觉妄想、痴呆木僵等症状,而对情感淡漠和逻辑思维障碍的改善较差。

氯氮平也可用于长期给予氯丙嗪等抗精神病药物引起的迟发运动障碍,可获明显改善,原有精神疾病也得到控制。

氯氮平具有抗胆碱作用、抗组胺作用、抗  $\alpha$  肾上腺素受体作用,几乎无锥体外系反应,亦无内分泌方面的不良反应。可引起粒细胞减少,严重者可致粒细胞缺乏(女性多于男性),可能由免疫反应引起,亦有引起染色体畸变的报道。

### 洛沙平

洛沙平(loxapine,克塞平)的药理作用类似氯丙嗪,其镇静、降压副作用比氯丙嗪弱,锥体外系反应与氯丙嗪近似。

### 吗茆酮

吗茆酮(molindone,吗啉酮)为吲哚类衍生物,药理学特性类似氯丙嗪。可用于治疗精神病。较少引起血压下降,镇静作用也较弱,锥体外系反应类似氯丙嗪,有引起肝损害的报道。

### 利培酮

利培酮(risperidone,维思通)是新近研制并投入临床使用的第二代非典型抗精神病药物。该药治疗精神分裂症阳性症状及阴性症状均有效。适于治疗首发急性病人和慢性病人。不同于其他药物的是该药对精神分裂症病人的认知功能障碍和继发性抑郁亦具治疗作用。由于利培酮有效剂量小,用药方便、见效快,锥外系统反应轻,抗胆碱样作用及镇静作用小,易被病人耐受,治疗依从性优于其他抗精神病药。自 90 年代应用于临床以来,很快在全球推广应用,已成为治疗精神分裂症的一线药物。

## 第二节 抗躁狂症药

抗躁狂症药物主要用于治疗躁狂症,躁狂症的特征是情绪高涨、烦躁不安、活动过度 and 思维、言语不能自制。上述抗精神病药物也经常用来治疗躁狂症,此外一些抗癫痫药如卡马西平和丙戊酸钠抗躁狂也有效。目前临床最常用的是碳酸锂,也有枸橼酸盐,在此仅以碳酸锂为代表加以介绍。

### 碳酸锂

碳酸锂(lithium carbonate)于 1949 年用于躁狂症的治疗。

碳酸锂主要是锂离子发挥药理作用,治疗剂量对正常人的精神行为没有明显的影响。尽管研究已经发现锂离子在细胞水平具有多方面的作用,但其情绪安定作用的确切机制目前仍不清楚。目前可能的解释:①在治疗浓度抑制去极化和  $\text{Ca}^{2+}$  依赖的 NA 和 DA 从

神经末梢释放,而不影响 5-HT 的释放;②摄取突触间隙中儿茶酚胺,并增加其灭活;③抑制腺苷酸环化酶和磷脂酶 C 所介导的反应;④影响  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$  的分布,影响葡萄糖的代谢。

锂盐对躁狂症患者有显著疗效,特别是对急性躁狂和轻度躁狂疗效显著,有效率为 80%。碳酸锂还可用于治疗躁狂抑郁症(manic-depressive psychosis),该病的特点是躁狂和抑郁的双向循环发生。碳酸锂主要用于抗躁狂,但有时对抑郁症也有效,故有情绪稳定药(mood-stabilizing)之称。长期重复使用碳酸锂不仅可以减少躁狂复发,对预防抑郁复发也有效,但对抑郁的作用不如躁狂明显。

碳酸锂口服吸收快且完全,血药浓度高峰出现于服药后 2~4 小时。锂离子先分布于细胞外液,然后逐渐蓄积于细胞内。不与血浆蛋白结合, $t_{1/2}$  约为 18~36 小时。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。碳酸锂主要自肾排泄,约 80% 由肾小球滤过的锂在近曲小管与  $\text{Na}^+$  竞争重吸收,故增加钠摄入可促进其排泄,而缺钠或肾小球滤过减少时,可导致体内锂潴留,引起中毒。

锂盐不良反应较多,安全范围较窄,最适浓度为 0.8~1.5 mEq/L 之间,超过 2mEq/L 即可出现中毒症状。轻度的毒性症状包括恶心、呕吐、腹痛、腹泻和细微震颤。较严重的毒性反应涉及神经系统,包括精神紊乱、反射亢进、明显震颤、发音困难、惊厥、直至昏迷与死亡。由于该药治疗指数很低,测定血药浓度至关重要。当血药浓度升至 1.6 mEq/L 时,应立即停药。

### 第三节 抗抑郁药

抗抑郁药(antidepressants)是主要用于治疗情绪低落、抑郁消极的药物。双盲对照研究表明,各种抗抑郁药物均可使 70% 左右的抑郁病人病情明显改善。维持治疗可使反复发作的抑郁减少复发。临床经验表明抗抑郁药对治疗焦虑性障碍和惊恐发作、强迫性障碍及恐怖症也有效。对于非情感性障碍如遗尿症、贪食症,使用丙米嗪和选择性 5-HT 重摄取抑制剂有效。

目前临床使用的抗抑郁药包括三环类抗抑郁药(抑制 NA、5-HT 再摄取的药物)、NA 再摄取抑制剂、5-HT 再摄取抑制剂及其他抗抑郁药。这些药物大多以单胺学说作为抑郁症发病机制并在此基础上建立动物模型筛选出来的,所以在药理作用、临床应用和不良反应等方面有许多相似之处。就不良反应而论,因增加 5-HT 和阻断  $\alpha$  受体而影响睡眠和血压,因阻断 M 受体会引起口干、便秘、视力模糊,NA 增加和 M 受体的阻断可致心律失常,中枢和外周植物神经功能的失平衡也会诱发惊厥、性功能障碍和摄食、体重的改变等。

#### 一、三环类抗抑郁药

由于这些药物结构中都有 2 个苯环和 1 个杂环,故统称为三环类(TCAs)抗抑郁药。常用的有丙米嗪(imipramine,米帕明)、去甲丙米嗪(desipramine)、阿米替林( amitriptyline)、多塞平(doxepin,多虑平)等。

本类药物属于非选择性单胺摄取抑制剂,主要阻断去甲肾上腺素和 5-HT 递质的再

摄取,从而增加突触间隙这二种递质的浓度。被再摄取进入神经元末梢是 NA、5-HT 和 DA 灭活的重要机制。TCAs 以及文拉法辛(venlafaxine)具有阻断上述神经递质再摄取的作用,使突触间隙的 5-HT 和 NA 增加而发挥抗抑郁作用。大多数 TCAs 具有抗胆碱作用,引起口干、便秘、排尿困难等副作用。此外 TCAs 还具有  $\alpha_1$  肾上腺素受体和  $H_1$ (组胺)受体的阻断作用而引起过度镇静。

## 丙 米 嗪

### 【药理作用与机制】

1. 对中枢神经系统的作用 正常人服用丙米嗪(imipramine)后出现安静、思睡、血压稍降、头晕、目眩,并常出现抗胆碱能反应(口干、视力模糊),连用数天后这些症状可能加重,甚至出现注意力不集中和思维能力下降。但抑郁症病人连续服药后,出现精神振奋现象,连续 2~3 周后疗效才显著,故不作应急治疗用药。

丙米嗪抗抑郁的作用机制尚不明确。目前认为,该药主要阻断 NA、5-HT 在神经末梢的再摄取,从而使突触间隙的递质浓度增高,促进突触传递功能而发挥抗抑郁作用。

2. 对植物神经系统的作用 治疗量丙米嗪有明显阻断 M 胆碱受体的作用,表现为视力模糊、口干、便秘和尿潴留等。

3. 对心血管系统的作用 治疗量丙米嗪可降低血压,致心律失常,其中心动过速较常见。心电图可出现 T 波倒置或低平。这些不良反应可能与该药阻断单胺类再摄取而引起心肌中 NA 浓度增高有关。另外,本药对心肌有奎尼丁样直接抑制效应,故心血管病患者慎用。

【体内过程】 本药口服吸收良好,2~8 小时血药浓度达高峰,血浆  $t_{1/2}$  为 10~20 小时。在体内广泛分布于各组织,以脑、肝、肾及心脏分布较多。丙米嗪主要在肝内经肝药酶代谢,通过氧化变成 2-羟基代谢物,并与葡萄糖醛酸结合,自尿排出。

### 【临床应用】

1. 治疗抑郁症 用于各种原因引起的抑郁症,对内源性抑郁症、更年期抑郁症效果较好,反应性抑郁症次之,对精神病的抑郁症状效果较差。此外,本药尚可用于强迫症的治疗。

2. 治疗遗尿症 对于儿童遗尿可试用丙米嗪治疗,剂量依年龄而定:6~7 岁为 25mg,8~11 岁为 25mg~50mg,11 岁以上为 50mg~75mg,睡前口服,疗程以 3 个月为限。

3. 焦虑和恐怖症 在伴有焦虑的抑郁症病人疗效明显,对恐怖症已有不少报道三环类抗抑郁药有效。

【不良反应与注意事项】 常见的不良反应有口干、扩瞳、视力模糊、便秘、排尿困难和心动过速等抗胆碱作用,还出现多汗、无力、头晕、失眠、皮疹、体位性低血压、反射亢进、共济失调、肝功能异常、粒细胞缺乏症等。因抗抑郁药易致尿潴留和升高眼内压,故前列腺肥大及青光眼患者禁用。

【药物相互作用】 三环类与血浆蛋白的结合能被苯妥英钠、保泰松、阿司匹林、东莨菪碱和吩噻嗪竞争而减少。与单胺氧化酶抑制剂(MAOI)合用,可引起血压明显升高、高热和惊厥。这是由于三环类抑制 NA 再摄取、MAOI 减少 NA 灭活,最终使 NA 浓度增高

所致。三环类还能增强中枢抑制药的作用,如与抗精神病药、抗帕金森病药合用时,其抗胆碱作用可相互增强。此外,抗抑郁药还能对抗胍乙啶及可乐定的降压作用。

### 阿米替林

阿米替林(amitriptyline,依拉维)是临床上常用的三环类抗抑郁药,其药理学特性及临床应用与丙米嗪极为相似,与后者相比,阿米替林对5-HT再摄取的抑制作用明显强于对NA再摄取的抑制;镇静作用和抗胆碱作用也较明显。治疗抑郁症剂量也与丙米嗪类似。

口服后可稳定地从胃肠道吸收,但剂量过大可延缓吸收。在肝脏生成活性代谢物去甲替林,最终代谢物以游离型或结合型从尿中排除。在体内与蛋白质广泛结合,消除 $t_{1/2}$ 为9~36小时。

阿米替林的不良反应与丙米嗪相似,但比较严重,偶有加重糖尿病症状的报道。丙米嗪的禁忌证也适用于此药。

### 氯米帕明

氯米帕明(clomipramine,氯丙米嗪)的药理作用和应用类似于丙米嗪,但对5-HT再摄取有较强的抑制作用,而其活性代谢物去甲氯丙米嗪则对NA再摄取有相对强的抑制作用。临床上用于抑郁症、强迫症、恐怖症和发作性睡病引起的肌肉松弛。不良反应及注意事项与丙米嗪相同。

### 多塞平

多塞平(doxepin,多虑平)作用与丙米嗪类似,抗抑郁作用比后者弱,抗焦虑作用、镇静作用和对血压影响比丙米嗪大,但对心脏影响较小。

对伴有焦虑症状的抑郁症疗效最佳,焦虑、紧张、情绪低落、行动迟缓等症状数日后即可缓解,显效需2~3周。

不良反应和注意事项与丙米嗪类似。多塞平一般不用于儿童和孕妇,老年患者应适当减量。

### 曲米帕明

曲米帕明(trimipramine,三甲丙米嗪)口服易吸收,在肝脏代谢,代谢物主要从尿中排除,血浆消除 $t_{1/2}$ 为9~11小时。药理作用和临床应用与丙米嗪类似,主要用于治疗抑郁症、消化性溃疡。不良反应和注意事项类似于丙米嗪,镇静作用和抗胆碱作用比后者强,口干、便秘、视力模糊、嗜睡、眩晕等不良反应更为多见。

## 二、NA摄取抑制药

这类药物选择性抑制NA的再摄取,用于脑内以NA缺乏为主的抑郁症,尤其适用于尿检MH-PG(NA的代谢物)明显减少的患者。这类药物的特点是奏效快,镇静作用、抗胆碱作用和降压作用均比TCAs弱。

## 地昔帕明

**【药理作用与机制】** 地昔帕明(desipramine, 去甲丙米嗪)是强效选择性 NA 摄取抑制剂,其效率为抑制 5-HT 摄取的 100 倍以上。对 DA 的摄取亦有一定的抑制作用。对 H<sub>1</sub> 受体有强拮抗作用。对  $\alpha$  受体和 M 受体拮抗作用较弱。

对轻、中度的抑郁症疗效好。有轻度镇静作用,缩短 REM 睡眠,但延长了深睡眠。血压和心率轻度增加,偶致体位性低血压,可能是由于抑制 NA 再摄取,阻断  $\alpha$  受体作用的结果。

**【体内过程】** 口服快速吸收,2~6 小时达血药峰浓度,血浆蛋白结合率为 90%,在肝脏代谢生成具有活性的代谢物,主要在尿中排泄,少量经胆汁排泄,其中原形占 5%。

**【临床应用】** 治疗抑郁症开始口服剂量为每次 25mg,每日 3 次,逐渐增加到每次 50mg,每日 3~4 次,需要时最大可用到每日 300mg。老年人应适当减量。

**【不良反应与注意事项】** 与丙米嗪相比,不良反应较小,但对心脏影响与丙米嗪相似。过量则导致血压降低、心律失常、震颤、惊厥、口干及便秘等。

**【药物相互作用】** 本药不应和拟交感胺类药物合用,以免增强后者的作用;同样,与 MAO 抑制剂合用也要慎重;与胍乙啶及作用于肾上腺素能神经末梢的降压药合用会明显降低降压效果,因为抑制了药物经胺泵摄取进入末梢。

## 马普替林

**【药理作用与机制】** 马普替林(maprotiline)为选择性 NA 再摄取抑制剂,对 5-HT 摄取几无影响。抗胆碱作用与丙米嗪类似,远比阿米替林弱。其镇静作用和对血压影响与丙米嗪类似。与其他三环类抗抑郁药一样,用药 2~3 周后才充分发挥疗效。能延长 REM 睡眠时间。对心脏的影响也与三环类抗抑郁药一样,延长 Q-T 间隔,增加心率。

**【体内过程】** 口服后吸收缓慢而完全,9~16 小时之间达血浆药物峰浓度,广泛分布于全身组织,肺、肾、心、脑和肾上腺的药物浓度均高于血液,血浆蛋白结合率约 90%。

**【临床应用】** 治疗抑郁症。

**【不良反应与注意事项】** 治疗剂量可见口干、便秘、眩晕、头痛、心悸等。也有用药后出现皮炎和皮疹的报道。能增强拟交感胺药物作用,减弱降压药物的降压幅度等。

## 去甲替林

**【药理作用与机制】** 去甲替林(nortriptyline)的药理作用与阿米替林相似,但本药抑制 NA 摄取远强于对 5-HT 的摄取。与母药阿米替林相比,其镇静、抗胆碱、降低血压作用及对心脏的影响和诱发惊厥作用均较弱。此药有助于抑郁症病人入睡,但缩短 REM 睡眠时间。引起体位性低血压是由于阻断  $\alpha_1$  受体所致,引起心率加快是由于抗胆碱作用所致。

本药治疗内源性抑郁症效果优于反应性抑郁症,去甲替林比其他三环类抗抑郁药治疗显效快。有效的治疗血药浓度为 50ng~150ng/ml。

**【体内过程】** 口服后完全从胃肠道吸收,血浆蛋白结合率为 90%~95%,Vd 值为

14~40L/kg,62%以代谢物形式从尿中排泄,肾功能衰竭病人也可安全使用本药, $t_{1/2}$ 为18~60小时。

**【不良反应与注意事项】** 其镇静作用、抗胆碱作用、降低血压作用、对心脏的影响等虽均比丙米嗪弱,但仍要注意过量引起的心律失常,尤其是心肌梗死的恢复期、传导阻滞或原有心律失常的病人,用药不慎会加重病情。双相抑郁症病人可引起躁狂症发作,应注意。本药与三环类抗抑郁症药物一样,可降低惊厥发作阈,癫痫病人应慎用。

### 普罗替林

**【药理作用与机制】** 普罗替林(protriptyline)口服吸收良好,在体内广泛分布,血浆蛋白结合率为90%以上,血浆消除 $t_{1/2}$ 为54~124小时。在中枢和外周都是选择性NA摄取抑制剂,几乎不影响5-HT系统,与其他三环类抗抑郁药相比,拮抗 $\alpha_1$ 受体、 $H_1$ 受体和M受体的作用比较弱。

它是一有效的抗抑郁药,充分发挥疗效需2~3周。镇静作用较弱,缩短REM睡眠但延长深睡眠。

不良反应及注意事项与其他三环类抗抑郁药类似,尤其当用较大剂量时注意对心脏的影响。禁用于心肌梗死后恢复期、传导阻滞和心律不齐的病人,禁与MAO抑制剂合用。

### 阿莫沙平

阿莫沙平(amoxapine,氯氧平)药理作用类似丙米嗪,但对NA摄取有选择性抑制作用,其镇静作用、抗胆碱作用均弱于丙米嗪;对血压、心脏和诱发惊厥阈值的影响二者相当,此外还有抗多巴胺作用。

阿莫沙平是抗精神病药洛沙平的去甲基衍生物,所以除抗抑郁作用外,还有一定的安定作用。比阿米替林显效快,给药后一周即有效。

除与其他三环类抗抑郁药具有相似的不良反应外,大剂量时还会出现抗精神病药的一些不良反应,如运动障碍、泌乳等。

## 三、5-HT再摄取抑制药

三环类抗抑郁药(TCAs)虽疗效确切,但仍有20%~30%的患者无效,毒副作用较多,患者对药物的耐受性差,过量易引起中毒甚至死亡。从七十年代起开始研制的选择性5-HT再摄取抑制剂与TCAs的结构迥然不同,但对5-HT再摄取的抑制作用选择性更强,对其他递质和受体作用甚微,保留了TCAs相似的疗效并克服了TCAs的诸多不良反应,备受医生和患者的欢迎。这类药物发展较快,已开发品种达30多种,临床常用的包括氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、氟伏沙明、文拉法辛、齐美利定等。本类药物很少引起镇静作用,不损害精神运动功能。对心血管和自主神经系统功能影响很小。本类药物具有抗抑郁和抗焦虑双重作用,其抗抑郁效果也需要2~3周才显现出来。

这一类药物多用于脑内5-HT减少所致的抑郁症,也可用于病因不清但其他药物疗效不佳或不能耐受其他药物的抑郁症患者。



## 氟西汀

氟西汀(flouxetine,百忧解)是一种强效选择性 5-HT 摄取抑制剂,比抑制 NA 摄取作用强 200 倍。氟西汀对肾上腺素受体、组胺受体、GABA<sub>β</sub>受体、M受体、5-HT受体几乎无亲和力。对抑郁症的疗效与 TCAs 相当。此外该药对强迫症、贪食症亦有疗效。

本药口服吸收良好,达峰值时间 6~8 小时,血浆蛋白结合率 80%~95%;给予单个剂量时血浆消除 t<sub>1/2</sub>为 48~72 小时,在肝脏经代谢生成去甲基活性代谢物去甲氟西汀,其活性与母体相同,但 t<sub>1/2</sub>较长。

本药可用于治疗抑郁症,常用剂量每日 20mg~40mg,需要时可用到每日 80mg。因药物在肝脏代谢,肝功能不良时可采取隔日疗法。还可用于治疗神经性贪食症。

应用本药时偶有恶心呕吐、头痛头晕、乏力失眠、厌食、体重下降、震颤、惊厥、性欲降低等。肝病者服用后 t<sub>1/2</sub>延长,须慎用。肾功能不全者,长期用药须减量,延长服药间隔时间。氟西汀与 MAO 抑制剂合用时须警惕“5-HT 综合征”的发生,初期阶段主要表现为不安、激越、恶心、呕吐或腹泻,随后高热、强直、肌阵挛或震颤、植物神经功能紊乱、心动过速、高血压、意识障碍,最后可引起痉挛和昏迷,严重者可致死,应引起重视。心血管疾病、糖尿病者应慎用。

## 帕罗西汀

帕罗西汀(paroxetine,赛洛特)口服吸收良好,消除 t<sub>1/2</sub>为 21 小时。为强效 5-HT 摄取抑制剂,增高突触间隙递质浓度而发挥治疗抑郁症的作用。该药已在我国临床应用,抗抑郁疗效与 TCAs 相当,而抗胆碱副作用、体重增加、对心脏影响及镇静等副作用较 TCAs 轻。停用时可出现停药反应,可能与该药的 t<sub>1/2</sub>较短有关。

常见不良反应为口干、便秘、视力模糊、震颤、头痛、恶心等。禁与 MAO 抑制剂联用,避免显著升高脑内 5-HT 水平而致“血清素综合征”。

## 舍曲林

舍曲林(sertraline,郁乐复)是一选择性抑制 5-HT 再摄取的抗抑郁药,可用于各类抑郁症的治疗,并对强迫症有效。主要不良反应为口干、恶心、腹泻、男性射精延迟、震颤、出汗等。该药与其他药物的相互作用临床资料不多,借鉴氟西汀的经验,禁与 MAO 抑制剂合用。

## 四、其他抗抑郁药

### 色氨酸

色氨酸(tryptophan)为 5-HT 的前体氨基酸,抗抑郁效果主要是由于它转换为 5-HT,具有抑制 5-HT 摄取作用,但效能低。与 MAO 抑制剂和 TCAs 合用可增强效果,用于治疗难治性抑郁症,但应避免与 5-HT 摄取抑制剂合用,以防高血清素综合征的发生。国内尚无色氨酸临床使用经验。

## 曲 唑 酮

曲唑酮(trazodone)不增强 L-dopa 的行为效应,不具抑制单胺氧化酶的活性和抗胆碱效应,也不增强 5-HT 前体物质 5-HTP 的行为效应。但在不影响非条件反射的剂量时就减少了小鼠的条件性回避反应,减轻苯丙胺基团对小鼠毒性等。曲唑酮有镇静作用,抑制 REM 睡眠。

曲唑酮具有抗精神失常药物的一些特点,但又与之不完全相同。其抗抑郁作用机制可能与抑制 5-HT 摄取有关。具有  $\alpha_2$  受体阻断剂的特点,可翻转可乐定的中枢性心血管效应。

口服后吸收快速、完全,2 小时血药浓度达高峰,血浆蛋白结合率为 89%~95%。在肝脏代谢,其中间代谢物氯苯哌嗪在动物实验仍显示抗抑郁活性,主要以代谢物的形式从尿中排泄。

曲唑酮用于治疗抑郁症,具有镇静作用,适于夜间给药。无 M 受体阻断作用,也不影响 NA 的再摄取,所以对心血管系统无明显影响,也少见口干、便秘等不良反应,是比较安全的抗抑郁药。不良反应较少,偶有恶心、呕吐、体重下降、心悸、体位性低血压等,过量中毒会出现惊厥、呼吸停止等。

## 安 非 他 酮

安非他酮(amfebutamone)属于非典型抗抑郁药,作用机制不清楚,可能与影响 DA 或/和 NA 能的突触传递有关。此药比较安全,几乎无镇静作用和抗胆碱作用,不影响心血管系统和血压,可诱发或加重惊厥,癫痫病人禁用。用于治疗抑郁症。

## 米 安 色 林

米安色林(mianserin)为一种四环类抗抑郁药。对突触前  $\alpha_2$  肾上腺素受体有阻断作用。其治疗抑郁症的作用机制是通过抑制负反馈而使突触前 NA 释放增多。疗效与 TCAs 相当,而较少抗胆碱能样副作用。常见头晕、嗜睡。有引起粒细胞缺乏症和再障贫血的报告,须进行血常规监测。

## 米 氮 平

米氮平(mirtazapine)通过阻断突触前  $\alpha_2$  肾上腺素受体而增加 NA 的释放,间接提高 5-HT 的更新率而发挥抗抑郁作用,抗抑郁效果与阿米替林相当,其抗胆碱样不良反应及 5-HT 样不良反应(恶心、头疼、性功能障碍等)较轻。主要不良反应为食欲增加及嗜睡。

## 苯 乙 肼

【药理作用】 苯乙肼(phenelzine)不可逆性抑制 MAO(A 型和 B 型),并在一定程度上抑制单胺摄取。用药后单胺神经末梢突触间隙释放的单胺明显增多。

【体内过程】 苯乙肼口服吸收完全,1 小时达血药峰浓度,在体内广泛地分布,它引起 MAO 不可逆的失活,本身也快速代谢,血浆消除  $t_{1/2}$  为 1 小时,主要在肝脏代谢,仅少量

以原形从尿中排泄。该药在肝脏代谢包括乙酰化、羟化与氧化脱氨基过程。

**【临床应用】** 该药主要适应证为轻、中度抑郁症,包括抑郁性神经症,尤其适用于伴有焦虑的抑郁症。对于重度抑郁症一般将 MAOI 作为二线药选用。苯乙肼对于慢性焦虑、伴有恐怖特点及惊恐发作者,疗效优于丙米嗪。对伴有焦虑的强迫症、疼痛、贪食症效果亦好。也用于对其他抗抑郁药物无效的抑郁症。

**【不良反应与注意事项】** 作为非选择性 MAO 抑制剂,不良反应较多,最常见的是体位性低血压,轻度副作用有头晕、头痛、口干、无力、排尿困难、射精抑制和胃肠功能紊乱。长期用药可能出现失眠、易激动、震颤、共济失调、妄语以及幻觉等严重不良反应。用药期间应定期查肝、肾功能,肝病、肾病患者禁用此药。脑血管病人及严重心脏病病人应慎用。

苯乙肼及其他 MAOI 不宜与三环类抗抑郁药、肾上腺素等拟交感胺类药、利舍平、氟乙啶等药物合用。服药期间不宜食用含酪胺多的食物,以防引起高血压危象。

### 反苯环丙胺

**【药理作用】** 反苯环丙胺(tranlycypromine)非选择性抑制 MAO 活性,给药后几天之内酶抑效应达最大,各组织内 NA、Adr、DA、5-HT 水平明显增高。其抗抑郁作用是在脑内神经突触处增加了单胺浓度,这主要归因于对 MAO-A 的抑制,与苯丙胺不同,反苯环丙胺不能立即起抗抑郁作用。由于它也引起 DA 释放和抑制 DA 再摄取,所以具有苯丙胺样作用,如增加运动性,增加对外界刺激的反应性。MAO 抑制剂对 REM 睡眠是一种强抑制剂,临床上试用于治疗发作性睡病。

**【体内过程】** 口服后快速从胃肠道吸收,1 小时后血药浓度达高峰,广泛在体内分布,主要在肝脏代谢,尿中排泄,仅 2% 左右是以原形排泄,如酸化尿液则可增加到 8%。

**【临床应用】** 治疗抑郁症、焦虑症和强迫症。

**【不良反应与注意事项】** 常见不良反应如头痛、乏力、心悸、不安、失眠、恶心、口干、视力模糊、排尿困难、射精困难等,可以引起焦虑,有报道加重躁狂症状。

### 异卡波肼

异卡波肼(isocarboxazid, 闷可乐)不可逆抑制 MAO,通过增加脑内 NA 和 5-HT 发挥抗抑郁作用。用于治疗抑郁症,也可用于恐怖症、焦虑症、强迫症和发作性睡病。

口服后快速吸收和分布,血药浓度 4 小时达高峰。大部分以代谢物形式从尿中排泄。不良反应和注意事项类似于苯乙肼。

### 吗氯贝胺

吗氯贝胺(moclobemide)于 90 年代初开发并用于临床,是选择性 MAO-A 抑制剂,影响 5-HT 和 NA 代谢。该药治疗抑郁症的疗效相当于丙米嗪,其不良反应明显低于三环类药物及其他 MAO 抑制剂。主要不良反应为恶心、头疼、头晕、失眠和便秘。

(胡 刚)

## 第二十六章 镇痛药

镇痛药 (analgesics) 为一类选择性作用于中枢神经系统特定部位、能消除或减轻疼痛的药物。最早使用的镇痛药为来自罂粟蒴果浆汁的干燥物阿片及其提纯品吗啡；第二次世界大战前后合成了哌替啶、美沙酮等一系列具有吗啡样作用的药物，具有强大的镇痛作用，可用于各种原因引起的急、慢性疼痛。但与解热镇痛药相比，有明显呼吸抑制、镇静和欣快等中枢作用；长期使用易致耐受性、依赖性和成瘾性，造成用药者精神变态而出现药物滥用 (drug abuse) 及停药戒断症状 (withdrawal signs)。因此，这类药被称为麻醉性镇痛药 (narcotic analgesics)。长期以来人们一直在寻找镇痛作用强而成瘾性极小的药物。根据疼痛性质和特点，建立了三种临床前药物研究的疼痛模型。即急性疼痛模型，组织损伤后炎症性疼痛模型和神经损伤疼痛模型。这些模型的致痛机制涉及多物质和相应受体的调控，如阿片受体、大麻酚 (cannabinoid) 受体、类香草 (vanilloid) 受体、GABA 受体、腺苷受体、AMPA 受体和 NMDA 受体等。因此对上述模型疼痛机制的研究，为专一性更高、不良反应更少 (尤其是成瘾性) 的镇痛药开发提供了线索和理论基础。然而，目前临床应用的镇痛药主要涉及阿片类镇痛系统，故称为阿片类镇痛药 (opioid analgesics)。

### 第一节 阿片生物碱类镇痛药

阿片 (opium) 为希腊文 ‘浆汁’ 的意思，来源于罂粟科植物罂粟 (*Papaver somniferum*) 未成熟蒴果浆汁的干燥物，由 20 多个菲类和异喹啉类生物碱组成。其药理功效在公元前 3 世纪即有文献记载，在公元 16 世纪被广泛用于镇痛、止咳、止泻、抗焦虑和催眠。1806 年，德国学者 Sertürner 报道从中分离出一种具有阿片样高度活性的菲类生物碱，并以希腊梦幻之神孟菲斯 (Morphus) 的名字命名为吗啡 (morphine)。

#### 吗啡

【构效关系】 吗啡的化学结构如下，由四元环组成。其中环 A 和环 C 以氧桥形式连接。当环 A 第 3 位酚基被取代，如可待因和海洛因，则镇痛作用下降，必须在体内代谢生成吗啡或乙酰吗啡发挥作用。当 17 位侧链甲基被烯丙基取代，则变成阿片受体拮抗剂 (表 26-1)。具有蒂巴因 (thebaine) 结构的阿片生物碱经结构修饰后也可产生具强大镇痛作用的药物，如埃托啡 (etorphine)。

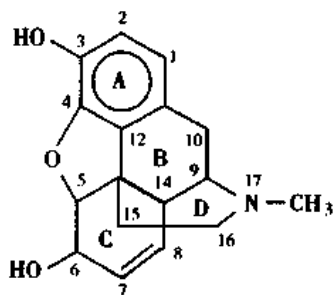


表 26-1 吗啡及其衍生物的构效关系

药名	取代部位和取代基团					效应特点
	3	6	17	14	7和8	
吗啡(morphine)	-OH	-OH	-CH <sub>3</sub>	-	双键	阿片受体激动剂
可待因(codein)	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH <sub>3</sub>	-	双键	阿片受体激动剂
海洛因(heroin)	-OCOCH <sub>3</sub>	-OCOCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-	双键	阿片受体激动剂
纳洛酮(naloxone)	-OH	=O	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-OH	单键	阿片受体拮抗剂
烯丙吗啡(nalorphine)	-OH	-OH	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-	单键	阿片受体拮抗剂

### 【药理作用与机制】

#### 1. 中枢作用

(1)镇痛作用:吗啡对伤害性疼痛有强大镇痛作用。皮下注射 5~10mg 显著减轻病人对疼痛的感受和改善病人对疼痛的反应,作用大约持续 6 小时;对慢性持续性钝痛的作用优于急性间断性锐痛,而对意识和其他感觉无明显影响。在镇痛的同时,兼有镇静和欣快,由此消除病人对疼痛的焦虑和恐惧,并在外界环境安静的情况下诱导入睡。其镇痛作用部位在大脑导水管周围灰质和脊髓胶质区。

(2)抑制呼吸:治疗剂量的吗啡明显降低呼吸中枢对 CO<sub>2</sub> 的敏感性,也抑制桥脑呼吸调整中枢,使呼吸频率减慢,潮气量减小。呼吸抑制是吗啡急性中毒致死的主要原因。

(3)其他作用:治疗量吗啡抑制延髓咳嗽中枢而有镇咳作用;兴奋支配瞳孔的副交感神经而缩瞳;兴奋延髓催吐化学感受区而致恶心和呕吐;抑制促性腺释放激素和促肾上腺皮质释放激素的释放而致血中 LH、FSH 和 ACTH 水平降低;还抑制抗利尿激素释放。

#### 2. 外周作用

(1)消化系统:治疗剂量吗啡兴奋胃肠平滑肌,使胃窦张力增加、减慢胃排空速度;增加小肠静息张力,使小肠节律性和节段性收缩幅度增大而推进性蠕动减弱;增加结肠张力,使推进性蠕动减弱或消失,延缓肠内容物通过;同时抑制胆汁、胰液和肠液分泌,加之吗啡对中枢的作用使便意迟钝而造成便秘。吗啡也兴奋胆道 Oddi 括约肌,使胆道和胆囊内压增加,出现上腹不适甚至加重胆绞痛。

(2)心血管系统:吗啡扩张动脉和静脉,降低外周血管阻力和抑制压力感受器反射,产生体位性低血压。此作用部分与该药促进组胺释放有关。吗啡对呼吸的抑制作用致 CO<sub>2</sub> 积聚可使脑血管扩张、颅内压增高。吗啡对健康人的心脏无明显影响,治疗量仅轻度降低心肌氧耗量和左室舒张期末压。

(3)其他:吗啡增加输尿管的张力和收缩幅度;抑制膀胱排空反射;增加膀胱外括约肌

张力和膀胱容积;使分娩期子宫肌张力、收缩频率和收缩幅度倾向于恢复正常而延长产程。

3. 免疫系统 吗啡对机体细胞和体液免疫功能均有抑制作用,此作用主要与  $\mu$  受体激动有关 (Pacifci R, et al. *Int Immunopharmacol* 2000, 22: 603; West JP, et al. *Psychopharmacol* 1999, 146: 320)。表现为一次给药后早期出现短暂的 IL-1 $\beta$ 、IL-2、TNF- $\alpha$ 、TNF- $\beta$  和 IL-10 增加,继之出现持久的下降,直到给药后 48 小时才部分恢复。也抑制 NK 细胞活性、抑制刀豆素 A 刺激 T 细胞增殖、抑制巨噬细胞的吞噬功能和 NO 释放。吗啡的免疫抑制作用在停药戒断症状出现期最为明显,但长期给药对免疫的抑制可出现耐受现象。

表 26-2 阿片受体激动与效应的关系

效应	受体		
	$\mu$	$\delta$	$\kappa$
镇痛			
脊上镇痛	+	+	+
脊镇痛	+	+	+
呼吸抑制	+	-	±
缩瞳	+	-	+
止咳	+	-	-
戒断症状	+	-	±
镇静	+	-	+
欣快	+	-	焦虑
抑制胃肠推进性蠕动	+	-	±
免疫抑制	+	-	-

注: + 有作用, - 无作用, ± 可疑

1962 年我国学者邹冈证明吗啡镇痛作用部位在中枢第三脑室周围灰质。90 年代,采用受体结合实验和受体克隆技术证实中枢神经系统存在阿片受体,由  $\mu$  (包括  $\mu_1$  和  $\mu_2$ )、 $\delta$  (包括  $\delta_1$  和  $\delta_2$ )、 $\kappa$  (包括  $\kappa_1$ 、 $\kappa_2$  和  $\kappa_3$ ) 三个亚型组成。各亚型激动后产生的效应见表 26-2。它们分别由 MOR、DOR 和 KOR 基因编码产生。各阿片受体亚型中  $\mu_1$  和  $\mu_2$ 、 $\delta_1$  和  $\delta_2$  及  $\kappa_1$ 、 $\kappa_2$  和  $\kappa_3$  分布及效应特点尚不完全清楚,可能与翻译后的受体蛋白修饰有关 (Kieffer BL. *TIPS* 1999, 20: 19)。其后又克隆出阿片受体样受体 (opioid receptor-like receptor, ORL-R), 亦称孤啡肽 (orphanin) 受体。该受体与三种阿片受体有较高同源性,但与已知阿片受体的配体亲和力很低。阿片受体和 ORL-R 在中枢的分布相似,主要密集于下丘脑、中脑导水管周围灰质、蓝斑核和脊髓背角区,共同参与对痛感受的调节。 $\mu$ 、 $\delta$  和  $\kappa$  受体 65% 氨基酸序列是相同的;其 7 个跨膜段的氨基酸序列和 3 个细胞内氨基酸序列几乎相同,而细胞外的 2 个氨基酸序列羧基及氨基末端的氨基酸序列差异较大。亦从脑内分离出具有镇痛作用的阿片肽 (opioid peptides), 即脑啡肽 (enkephalins)、内啡肽 (endorphins) 和强啡肽 (dynorphins); 它们分别来自不同的多肽前体物,并存在于不同或相同的神经元中。1995 年分离出与阿片肽功能几乎相反的含 17 个氨基酸序列的孤啡肽。阿片受体和阿片肽共同组成了机体的抗痛系统。痛感觉向中枢传导过程中,感觉神经末梢

释放 P 物质,后者作用于接受神经元的相应受体而完成痛冲动向中枢的传入。内源性镇痛物质如脑啡肽由特定神经元释放后可激动感觉神经末梢上的阿片受体,抑制其释放 P 物质而起到镇痛作用。吗啡等外源性阿片类镇痛药通过模拟内源性阿片肽而产生作用。临床常用的阿片类药物受体作用特点见表 26-3。

表 26-3 阿片类药物的受体作用特点比较

	受体类型		
	$\mu$	$\delta$	$\kappa$
吗啡	+++	?	+
可待因	++	?	+
哌替啶	++	?	+
美沙酮	+++	?	+
埃托菲	+++	+++	+++
芬太尼	+++	?	?
曲马朵	+	?	?
喷他佐辛	P	?	++
纳洛酮	---	-	--
纳曲酮	---	-	---

注: +、++、+++ 为受体激动作用强弱比较; -、--、--- 为受体拮抗作用强弱比较; ? 有争议; p 为部分激动剂

【体内过程】 吗啡口服后易从胃肠道吸收,但首过消除强,生物利用度仅为 25%。皮下注射吸收快,血浆蛋白结合率约 30%,可分布于全身各组织器官。但与海洛因、可待因和美沙酮不同,较难通过血脑屏障,因此脑内浓度较低。大部分经肝脏代谢,主要代谢物吗啡-6-葡萄糖苷酸(morphine-6-glucuronide)的生物活性比吗啡强,但也难透过血脑屏障。吗啡血浆  $t_{1/2}$  为 2~3 小时,吗啡-6-葡萄糖苷酸  $t_{1/2}$  稍长于吗啡。主要经肾脏排泄,肾功能损害及老年人排泄减慢。

#### 【临床应用】

1. 镇痛 吗啡用于各种原因的疼痛,特别是对其他镇痛药无效的疼痛,如手术后伤口痛、骨折、晚期恶性肿瘤疼痛等。对胆绞痛和肾绞痛需加用 M 胆碱受体阻断药如阿托品等。对心肌梗死性心前区剧痛也有效,但对神经压迫性疼痛疗效较差。

2. 心源性哮喘辅助治疗 心源性哮喘系急性左心衰竭引起的肺水肿所致,需综合性治疗,包括强心、利尿、扩张血管等。吗啡因具镇静和欣快,减轻病人的烦躁和恐惧;抑制呼吸中枢对  $CO_2$  敏感性,使呼吸由浅快而变深慢;扩张血管,减少回心血量,减轻心脏负担。由此起到治疗心源性哮喘的作用。

3. 止咳 吗啡止咳作用强大,但因成瘾性强,一般不用。必要时,以可待因代替用于干咳无痰的病人。

4. 止泻 吗啡使推进性肠蠕动减弱,一般以含少量吗啡的阿片酊配成复方制剂用于严重单纯性腹泻。

【不良反应】 吗啡有广泛的不良反应,包括呼吸抑制、恶心和呕吐、便秘、尿潴留和肠道压力增加、体位性低血压和免疫抑制等。连续多次给药机体易产生耐受性和成瘾性。

前者表现为吗啡使用剂量逐渐增大和用药间隔时间缩短。其产生的原因可能与血脑屏障中一种 P-糖蛋白表达增加,使吗啡更难通过血脑屏障以及孤啡肽生成增加对抗了阿片类药物作用有关(Aquilante CL, et al. Life Sci 2000, 66(4): PL47; Tian Jh, et al. Br J Pharmacol 1998, 124: 21)。后者表现为躯体依赖性,停药后出现戒断症状,甚至意识丧失,病人精神出现变态,有明显强迫性觅药行为等。产生成瘾的机制尚未完全明了,认为与神经组织对吗啡产生适应性有关。当撤除吗啡时,吗啡对成瘾者蓝斑核系统的抑制被消除,而出现一系列自主神经系统功能紊乱症状。使用  $\alpha_2$  受体激动剂可乐定可缓解吗啡的许多戒断症状,但不能消除成瘾者对吗啡的渴求心理。近年发现导水管尾部灰质(caudal periaqueductal grey, CPAG)的脑啡肽能神经元、谷氨酸能神经元和 GABA 能神经元及其相互作用与吗啡戒断症状产生密切相关。NMDA 受体拮抗剂能减轻吗啡的戒断症状;脑啡肽能显著抑制参与 CPAG 中神经元快突触后电位的谷氨酸成分的作用。在戒断症状出现时期,CPAG 区域的 GABA 能神经突触电流增强会过度抑制下行神经元的活动; $\alpha_2$  受体激动剂可乐定和脑啡肽均能抑制 GABA 能神经突触电流的增强,减轻戒断症状。由此看来,长期给予吗啡突然停药,造成 CPAG 区域脑啡肽生成和释放不足,导致谷氨酸和 GABA 释放增加是引起停药戒断症状的原因。脑室内给予脑啡肽或其降解抑制剂 thiorphan 明显阻遏戒断症状出现。脑啡肽前体物 mRNA 表达受多种因素调控,如 cAMP response element binding protein 和 activator protein-1 等。这些调控因素也可能与吗啡成瘾戒断症状有关(Fukunaga Y & Kishioka S. Jpn J Pharmacol 2000, 62: 175)。

吗啡过量致死原因主要与呼吸抑制有关。可采用人工呼吸、吸氧或阿片受体拮抗剂纳洛酮抢救。鉴于吗啡的呼吸抑制、血管扩张和延长产程的作用,该药禁用于分娩止痛,也禁用于哺乳妇女、新生儿以及支气管哮喘、肺心病和颅脑外伤者。

### 可待因

可待因(codeine)为吗啡第 3 位酚羟基的甲基取代物。口服生物利用度为 50%,血浆蛋白结合率 7%,因脂溶性高于吗啡,故更易进入中枢。本药经肝脏代谢,约 10% 脱甲基形成吗啡而发挥镇痛作用。其镇痛作用约为吗啡的 1/10~1/12,但镇咳作用为吗啡的 1/4,可能是可待因能与其他涉及咳嗽反射的受体结合。本药  $t_{1/2}$  2~4 小时,无明显镇静作用,欣快和成瘾性也低于吗啡,但仍属限制性应用的精神药品。临床主要用于中枢性镇咳和中度疼痛镇痛。

## 第二节 人工合成的阿片类镇痛药

### 哌替啶

1937 年,在人工合成阿托品样类似物时发现哌替啶(pethidine,度冷丁)具有吗啡样作用。

【药理作用】 本药的药理作用与吗啡基本相同。主要激动阿片  $\mu$  受体而发挥镇痛、镇静、欣快、呼吸抑制、扩张血管和免疫抑制作用,但其效价强度仅为吗啡的 1/7~1/10。



亦能提高胃肠道平滑肌张力和减少推进性蠕动。但因作用时间短,无明显止泻和引起便秘作用;也无明显中枢性止咳作用。

【体内过程】 本药口服生物利用度为 52%,故一般注射给药。血浆蛋白结合率 60%, $t_{1/2}$ 为 3 小时。主要经肝脏代谢成哌替啶酸和去甲哌替啶。后者  $t_{1/2}$ 15~20 小时,有明显中枢兴奋作用。

#### 【临床应用】

1. 镇痛 可代替吗啡用于各种原因的剧烈疼痛,但对胆绞痛和肾绞痛仍需加用阿托品。分娩止痛是否可用本药仍有争议。因本药在胎儿及新生儿的血药浓度可能超过母体,对呼吸抑制作用不可忽视。

2. 心源性哮喘 可代替吗啡用于心源性哮喘的辅助治疗。

3. 麻醉前给药和人工冬眠 前者可解除病人对手术的紧张和恐惧,减少麻醉药用量;后者为氟丙嗪、异丙嗪和哌替啶的复合处方,用于需人工冬眠的患者。

【不良反应】 治疗量致眩晕、恶心、呕吐、口干、心悸、体位性低血压和免疫抑制,但很少引起便秘和尿潴留。长期反复应用也易产生耐受性和成瘾性。过量明显抑制呼吸,并致震颤、肌肉抽搐和惊厥。上述中枢兴奋作用可能与其代谢物去甲哌替啶在体内蓄积有关。支气管哮喘和颅脑外伤病人禁用。

【药物相互作用】 事先用单胺氧化酶抑制剂病人,本药可致严重呼吸抑制、中枢兴奋、谵妄、高热和惊厥。氟丙嗪和三环类抗抑郁药增强本药的呼吸抑制作用。

## 芬 太 尼

芬太尼(fentanyl)化学结构与哌替啶相似,主要激动  $\mu$  受体,其效价强度约为吗啡的 80 倍,也产生明显欣快、呼吸抑制和成瘾性,大剂量产生肌肉僵直。该药血浆蛋白结合率 84%, $t_{1/2}$ 为 3.7 小时。临床主要用于各种原因引起的剧痛。与氟哌利多(droperidol)合用于神经松弛镇痛(neuroleptic analgesia),帮助完成某些令病人痛苦的小手术或医疗检查,如烧伤换药、内窥镜检查等。与氧化亚氮或其他吸入麻醉剂合用,增强麻醉效果。禁忌证与吗啡相同。

## 美 沙 酮

美沙酮(methadone)镇痛作用主要与左旋体有关,口服生物利用度 92%,血浆蛋白结合率 89%, $t_{1/2}$ 为 35 小时。主要经肝脏代谢并从肾脏排泄,反复使用有一定蓄积性。本药镇痛效价强度与吗啡相当,镇咳、呼吸抑制、胃肠和胆道压力影响与吗啡相似。但本药的欣快作用不如吗啡,本药的成瘾性产生较慢,程度较轻。临床除用于各种原因剧痛外,亦用于吗啡和海洛因的脱毒治疗。

## 喷 他 佐 辛

喷他佐辛(pentazocine)是苯并吗啡烷类衍生物,为  $\kappa$  受体激动剂和  $\mu$  受体部分激动剂。临床应用消旋体,但仅左旋体有效。本药口服和注射给药均吸收良好,口服生物利用度 55%,血浆蛋白结合率 65%, $t_{1/2}$ 为 4.5 小时。主要经肝脏代谢和肾脏排泄。本药镇痛

的效价强度为吗啡的 1/3,效能也不如吗啡,呼吸抑制的效价强度为吗啡的 1/2,且抑制程度不随剂量增加而增强。本药无明显欣快和成瘾,但对吗啡成瘾者本药有催瘾作用。大剂量(60~90mg)致烦躁、焦虑、幻觉等精神症状。对心血管系统的影响也与吗啡不同,大剂量或静脉给药升高血压、加快心率、增加左室舒张期末压和平均动脉压。临床主要用于慢性疼痛病人,为非限制性镇痛药。

### 曲 马 朵

曲马朵(tramadol)为中枢性镇痛药,镇痛强度与喷他佐辛相当;镇咳效价强度约为可待因的 1/2;对呼吸抑制弱,无明显扩血管和降压作用;耐受性和成瘾性也较低。其作用机制尚未完全阐明。本药的代谢物 O-去甲基曲马朵对阿片  $\mu$  受体的亲和力比原形药高 200 倍,但其镇痛效应并不被纳洛酮完全对抗,提示镇痛作用尚有其他机制参与。本药口服吸收快而完全,生物利用度 90%,血浆蛋白结合率 20%, $t_{1/2}$  为 5 小时,主要经肝脏代谢和肾脏排泄。临床用于外科和产科手术及晚期肿瘤疼痛。常见不良反应为眩晕、恶心、呕吐和出汗等。有报道本药与西米替丁合用引起患者呼吸骤停和癫痫大发作。

## 第三节 其他镇痛药

### 罗 通 定

罗通定(rotundine)为延胡索乙素,即消旋四氢巴马汀的左旋体。后者是罂粟科植物延胡索(*Corydalis turtshaninovi* Bess.)等块茎中具有镇痛作用的生物碱。1964 年在我国千金藤属植物(*Stephania dielsiana* Y. C. Wu. 和 *Stephania kwangsiensis* H. S. Lo.)块根中发现罗通定含量很高,是目前提取该药的主要原料。我国学者对该药的研究较多,发现罗通定有镇静、安定、镇痛和中枢性肌肉松弛作用。其作用机制与阿片受体无关,也无明显成瘾性。罗通定阻断脑内多巴胺受体,亦增加与痛觉有关的特定脑区脑啡肽原和内啡肽原的 mRNA 表达,促进脑啡肽和内啡肽的释放。由此产生明显镇静、催眠、安定和镇痛作用;过量可致帕金森病。临床主要口服用于慢性持续性钝痛和内脏痛。一次口服 60mg~100mg 可维持作用 2~5 小时。对创伤、手术及晚期恶性肿瘤疼痛的疗效较差,镇痛时间也较短。

## 第四节 阿片受体拮抗剂

阿片受体拮抗剂常用纳洛酮(naloxone)和纳曲酮(naltrexone)。二者的化学结构与吗啡相似,对  $\mu$ 、 $\delta$  和  $\kappa$  受体有竞争性拮抗作用。生理情况下,两药常用量无明显与阿片受体相关的效应,但对长期应用阿片类药物者有催瘾作用;能快速对抗阿片类药物过量中毒所致的呼吸抑制和血压下降等。对各种应激状态下内源性阿片系统激活所产生的休克、呼吸抑制、循环衰竭等系列症状亦有明显逆转作用。纳洛酮口服生物利用度低于 2%,一般注射给药, $t_{1/2}$  为 1.1 小时;纳曲酮口服生物利用度 30%, $t_{1/2}$  为 2.7 小时。两药临床主要用

于阿片类过量中毒的抢救,也试用于各种休克、中风、乙醇中毒、新生儿窒息、脊髓和脑创伤等。其疗效有待进一步论证。

### **[附]恶性肿瘤所致疼痛的阶梯治疗**

为减轻晚期恶性肿瘤病人因剧痛而带来的痛苦,目前国内外推荐晚期肿瘤疼痛的三阶梯治疗方法。其治疗原则是根据患者疼痛原因、程度、发生频率和持续时间,选择单一药物、或多药物或药物加其他方法进行治疗。第一阶梯治疗适用于轻度疼痛病人。阿司匹林、醋氨酚、布洛芬和萘普生等非甾体类解热镇痛抗炎药最常选用;其每日最大剂量分别为6.0g、4.0g、3.2g和1.25g。采用规律性定时给药而不是按需(痛时)给药,直至用到最大剂量仍无效才可转入第二阶梯治疗。第二阶梯治疗适用于中度疼痛病人。多选用醋氨酚或阿司匹林加阿片类镇痛药治疗;根据情况可给予辅助治疗药,如三环类抗抑郁药阿米替林(amitriptyline)、米帕明(imipramine)、多塞平(doxepine),甾体激素强的松,抗惊厥药卡马西平等。严重骨肿瘤疼痛者尚可采用放射治疗。第三阶梯治疗适用于重度疼痛病人。多选用吗啡、哌替啶、芬太尼和美沙酮等阿片类镇痛药治疗,并辅以非甾体类抗炎药、三环类抗抑郁药以及抗惊厥药等以减少阿片类药物用量和阻遏其用量的不断增加。阿片类药物可交替、多途径给药,如口服、直肠给药、皮下注射、透皮制剂、鞘内给药等。也宜采用定时给药方法。必要时配合放疗、化疗或手术治疗。

(周岐新)

## 第二十七章 解热镇痛药

解热镇痛药是一类具解热、镇痛作用,大多数还具显著抗炎、抗风湿作用的药物。为此,本类药又称为解热镇痛抗炎药(antipyretic, analgesic, and anti-inflammatory drugs),多为有机酸类化合物,有相似的药理作用、作用机制和不良反应。鉴于其抗炎作用与糖皮质激素不同,1974年在意大利米兰召开的一次国际会议上将这类药归入非甾体类抗炎药类(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)。

来自柳树皮(willow bark)提取物的水杨苷(salicin)被水解形成的水杨酸的钠盐是最早用于治疗风湿和痛风的药物,因严重胃肠道不良反应,难于推广使用。阿司匹林是水杨酸的酯化物,保留了水杨酸的解热、镇痛和抗炎特性,而不良反应远低于水杨酸钠,从1899年应用至今,在本类药物中具有不可动摇的地位。非那西丁(phenacetin)是最早人工合成的解热镇痛药,因毒性大,为其活性代谢产物对乙酰氨基酚取代,后者是目前临床广泛使用的安全可靠的非处方药。之后吡唑酮类、灭酸类、吲哚类及类似物和丙酸类解热镇痛药相继问世;其中以丙酸类不良反应较少,已在临床广泛使用。

随着此类药物抗炎机制和不良反应的深入研究,以及前列腺素(prostaglandins, PGs)合成酶同工酶的发现,人们正着手进行环氧酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)专一抑制剂、细胞粘附因子生成抑制剂和细胞因子合成抑制剂抗炎作用研究。其中选择性 COX-2 抑制剂因胃肠道、肾脏和血液的不良反应用少,已开始临床应用。

【作用机制】 NSAIDs 的解热、镇痛和抗炎作用机制涉及其抑制 COX, 干扰 PGs 合成(图 27-1)。COX 有 COX-1 和 COX-2 两种同工酶。前者为结构型,主要存在于血管、胃、肾等组织中,参与血管舒缩、血小板聚集、胃粘膜血流、胃粘液分泌及肾功能等的调节。后者为诱导型。各种损伤性化学、物理和生物因子激活磷脂酶 A<sub>2</sub>(phospholipase A<sub>2</sub>, PLA<sub>2</sub>)或酰基水解酶(acylhydrolases, AHA)水解细胞膜磷脂,生成花生四烯酸;后者经 COX 催化加氧生成 PGs。损伤性因子也诱导多种细胞因子,如 IL-1、IL-6、IL-8、TNF 等合成,这些因子又能诱导 COX-2 表达,增加 PGs 合成。当下丘脑 PGE<sub>2</sub> 增加,使体温调定点升高,增加产热、减少散热,体温上升。PGE<sub>2</sub> 和 PGF<sub>2α</sub> 有轻度而持久的致痛作用,也使痛觉感受器增敏。NSAIDs 抑制 COX, 干扰 PGs 合成,因而有解热镇痛作用。炎症反应早期为局部血管扩张和毛细血管通透性增加,其后出现白细胞和巨噬细胞向炎症区域游走,晚期出现成纤维细胞增生。PGs(尤 PGE<sub>1</sub> 和 PGE<sub>2</sub>)致血管扩张和组织水肿,也与缓激肽等协同致炎。近年研究发现,白细胞、血小板等在炎症区域的粘附与许多细胞粘附分子表达有关,如来自内皮细胞的 E-selectin、P-selectin 和 L-selectin,细胞内粘附分子-1(ICAM-1)、血管细胞粘附分子-1(VCAM-1)和白细胞整合素(integrins)等。后者能把循环中的白细胞导向炎症区域。此外,一些细胞因子,如 IL、TNF 和生长因子(growth factor)也参与了炎症反应。NSAIDs 的抗炎作用与抑制 PGs 合成、也可能与同时抑制某些细胞粘附分子的活性



也有明显疗效。临床常以复方制剂,如复方阿司匹林(亦称 APC)用于伤风感冒发热头痛、偏头痛、牙痛、神经痛、关节痛、肌肉痛和女性痛经等。

2. 抗风湿 使用最大耐受剂量(每日 3~4g)有明显的抗炎、抗风湿作用,使急性风湿热患者用药后 24~48 小时内临床症状缓解,血沉下降。可作诊断性用药。也能明显减轻风湿性关节炎和类风湿性关节炎的炎症和疼痛。

3. 抗血栓形成 血栓形成与血小板聚集有关。血栓素  $A_2$  (TXA<sub>2</sub>) 诱导,而前列环素 (PGI<sub>2</sub>) 则抑制血小板的聚集。血小板内存在 COX-1 和 TXA<sub>2</sub> 合成酶,能催化花生四烯酸形成 PGH<sub>2</sub>,进而形成 TXA<sub>2</sub>。血管内膜亦存在 COX-1 以及 PGI<sub>2</sub> 合成酶,亦能催化花生四烯酸形成 PGH<sub>2</sub>,进而形成 PGI<sub>2</sub>。阿司匹林能与 COX-1 氨基酸序列第 530 位丝氨酸共价结合,不可逆性抑制了 COX-1 活性,干扰了 PGH<sub>2</sub> 的生物合成,进而使血小板和血管内膜 TXA<sub>2</sub> 和 PGI<sub>2</sub> 生成分别减少。鉴于血小板的寿命仅 8~11 天,且与血管内膜相比无蛋白质生物合成能力,不可能再生成新的 COX-1。因此,每天给予小剂量阿司匹林(一般 40mg)即可显著减少 TXA<sub>2</sub> 水平而对 PGI<sub>2</sub> 水平无明显影响。故小剂量阿司匹林可用于预防和治疗血小板高聚集性病人,如冠状动脉硬化性疾病和手术后有静脉血栓形成倾向者。

4. 其他 最近报道,脑内 COX-2 过表达与老年性痴呆有关,认为每日服用 100mg 对老年性痴呆发生有阻遏作用(Sugaya K, J Pharmacol 2000, 82:85)。也有报道孕妇血中 TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> 比值增高与妊娠高血压和先兆子痫的发生有关,每天服用 40mg~100mg 阿司匹林可降低妊娠高血压发生率和减少先兆子痫的危险。

【体内过程】 本药口服迅速从胃肠粘膜吸收。因吸收转运过程中易被胃肠粘膜、肝脏和红细胞中的酯酶水解,故血中主要是水杨酸形式,并主要以此形式分布到全身各组织器官, Vd 为 0.17L/kg。水杨酸血浆蛋白结合率约 85%,甲状腺激素、青霉素、苯妥英钠、苯磺唑酮、胆红素、尿酸和其他有机酸类 NSAIDs 等能竞争性与蛋白结合。主要经肝脏内质网和线粒体酶代谢,并由肾脏排泄。排泄物中游离型水杨酸占 10%,其排泄速度和量与给药剂量和尿液 pH 值有关。t<sub>1/2</sub> 2~3 小时。使用接近中毒剂量时, t<sub>1/2</sub> 明显延长。

【不良反应】 本药在使用解热镇痛剂量时不良反应较少,患者多能耐受。

1. 胃肠道反应 最常见。胃肠粘膜存在 COX-1,催化 PGs 形成,后者对胃肠粘膜有保护作用。阿司匹林抑制 COX-1,干扰 PGs(主要为 PGE<sub>2</sub>)合成,刺激胃粘膜,引起上腹不适,胃灼痛,甚至诱发或加重溃疡和出血。抗风湿剂量阿司匹林可刺激延髓催吐化学感受区兴奋而引起恶心和呕吐,并可损伤胃粘膜,呈无痛性出血(每天失血 3ml~8ml)。将本药压碎饭后服用可减轻胃肠道反应。

2. 过敏反应 主要为荨麻疹和血管神经性水肿等皮肤粘膜过敏反应。罕见“阿司匹林哮喘”,据认为此症发生与本药抑制了 COX,而脂氧酶活性相对升高,白三烯合成增加有关。

3. 凝血障碍 本药一般剂量长期使用因抑制血小板聚集功能,使出血时间延长。大剂量可抑制肝脏合成凝血酶原。

4. 水杨酸反应 为本药过量出现的中毒反应,表现为头痛、头晕、耳鸣、视力障碍、出汗、精神恍惚、恶心、呕吐等,甚至出现惊厥和昏迷。静脉滴注碳酸氢钠碱化尿液可加快本

药从尿中排出。

5. 对肝、肾功能影响 本药血药浓度超过  $150\mu\text{g}/\text{ml}$  时可产生剂量依赖性肝脏毒性,主要表现为血转氨酶活性升高,个别病人有肝肿大、厌食、恶心和黄疸。患病毒性感染发热的儿童和青少年服用阿司匹林偶可致 Rey's 综合征,表现为严重肝损害和脑病。与其他 NSAIDs 相比,本药致肾功能损伤的发生率较低。

### 硝基阿司匹林

鉴于阿司匹林对 COX-2 和 COX-1 无明显选择性,在发挥解热、镇痛和抗炎作用的同时,也抑制胃肠粘膜上的 COX-1 活性,引起胃粘膜损伤、胃出血和胃溃疡。NO 与 PGs 在维持胃肠粘膜完整性方面有相似的作用,如刺激胃粘膜粘液上皮细胞分泌  $\text{HCO}_3^-$ ,以中和从胃腔反弥的  $\text{H}^+$ ,维持胃腔与胃粘膜之间的酸度阶差和保持胃粘膜血流等。为此,人们合成系列含硝基的阿司匹林(图 27-2)。实验研究证明 NCX4016 在抗炎和镇痛方面比阿司匹林更显著;既抑制 PGs 合成,也明显抑制炎症时的血细胞粘附。同时,NO 和阿司匹林有协同性抗血小板聚集作用。显然,开发既有 COX 抑制作用,又有 NO 作用的药物是可能的。

## 第二节 苯胺类

苯胺(aniline)衍生物中,以非那西丁(phenacetin)最早使用,但因毒性大,目前除复方制剂还应用外,均为其活性代谢产物对乙酰氨基酚(acetaminophen),又名扑热息痛(paracetamol)取代(图 27-3)。

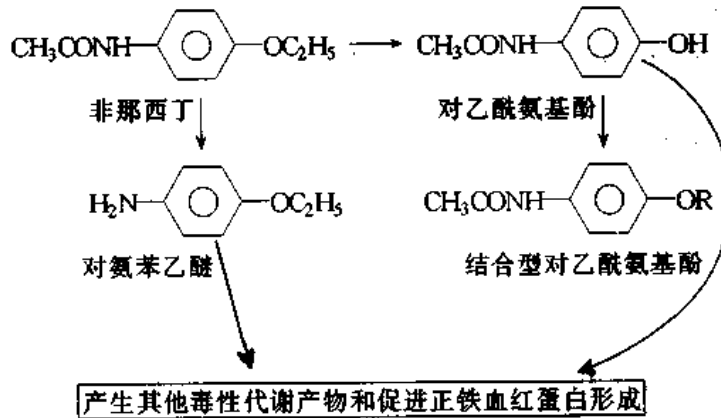


图 27-3 非那西丁和对乙酰氨基酚代谢示意图

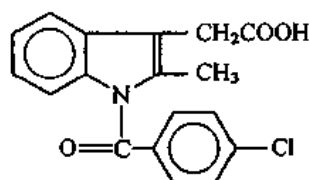
【药理作用及临床应用】 对乙酰氨基酚解热镇痛作用与阿司匹林相当,但抗炎作用极弱,仅在超过镇痛剂量时才有一定抗炎作用,其原因未明,有认为炎症区域高浓度的过氧化物削弱其抑制 COX 的作用。但近年有报道这可能与对乙酰氨基酚对脑内同工酶 COX-3 选择性作用相对较高有关。临床用于解热镇痛。因无明显胃肠刺激,适合于不宜使用阿司匹林的头痛发热病人。

【体内过程】 口服吸收快而完全,血浆药物浓度达峰时间为 30~60 分钟,  $t_{1/2}$  2 小时。

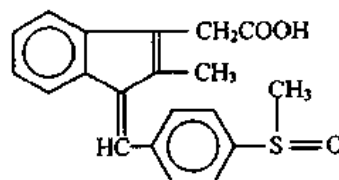
血浆蛋白结合率取决于血药浓度,急性中毒时达 20%~50%。主要经肝脏代谢,形成葡萄糖醛酸或硫酸结合物形式从尿排出。

【不良反应与注意事项】 本药为非处方药,常用剂量安全可靠。偶见皮肤粘膜过敏反应。长期使用极少数人可致肾毒性,如肾乳头坏死和慢性间质性肾炎等。过量误服(10~15g 以上),可致急性中毒性肝坏死。

### 第三节 吲哚衍生物及类似物



吲哚美辛



舒林酸

吲哚美辛(indomethacin)为很强的非选择性 COX 抑制剂,因此有强大的抗炎、镇痛和解热作用。自 1963 年用于临床以来,因不良反应发生率高且重,目前主要用于抗炎和镇痛,如关节炎,滑液囊炎、腱鞘炎、强直性脊椎炎等。对痛经也有很好疗效。对新生儿动脉导管未闭者或早产儿,0.1mg~0.2mg/kg 静脉注射,每 12 小时一次,连续 3 次,能促进动脉导管闭合。

本药口服吸收快而完全,血药浓度达峰时间 2 小时,血浆蛋白结合率 90%, $t_{1/2}$  3 小时;主要经肝脏代谢,并以葡萄糖醛酸化或乙酰化形式由肾脏排泄。

常用量不良反应发生率高达 35%~50%,约 20% 病人必须停药。以眩晕、前额痛、精神障碍等中枢神经系统不良反应发生频率最高;厌食、恶心、腹痛、诱发或加重胃和十二指肠溃疡等胃肠反应次之;也可出现皮肤粘膜过敏反应、哮喘发作、中性粒细胞和血小板减少等,但罕有再生障碍性贫血发生。孕妇、从事危险或精细工作人员、精神病、癫痫、活动性胃十二指肠溃疡病人禁用。

#### 舒 林 酸

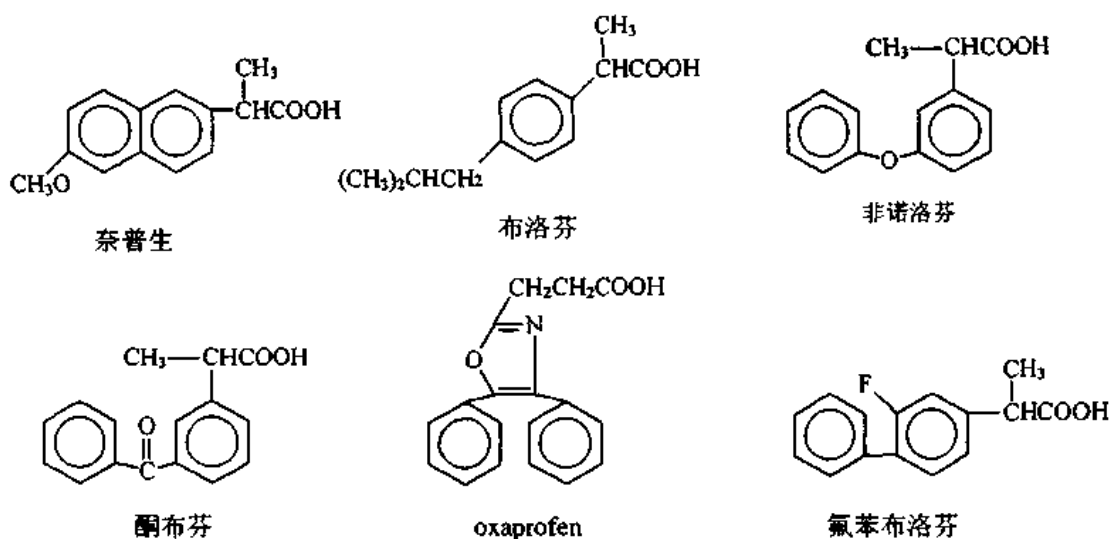
舒林酸(sulindac)为吲哚类似物,具有亚砷样结构,该结构在体内转变成硫醚样化合物而发挥强大的抑制 COX 作用。本药  $t_{1/2}$  7 小时,其活性代谢物为 18 小时。适应证与吲哚美辛相似。因本药在吸收入血前较少被胃肠粘膜转化成活性代谢物,故胃肠反应发生率较低;肾毒性和中枢神经系统不良反应发生率也低于吲哚美辛。

### 第四节 丙 酸 类

丙酸类衍生物(propionic acid derivatives)包括萘普生(naproxen)、布洛芬(ibuprofen)、非诺洛芬(fenopofen)、酮布芬(ketoprofen)、氟苯布洛芬(flurbiprofen)等。为目前临床应用较广的 NSAIDs。病人长期使用对本药的耐受性明显优于吲哚美辛和阿司匹林。本类



药物之间除效价强度不同外,其他特性难分优劣。



【体内过程】 各药口服吸收快而完全,吸收量较少受食物和药物影响。血浆蛋白结合率高,主要经肝脏代谢,肾脏排泄。各药药代动力学参数见表 27-1。

表 27-1 丙酸类解热镇痛抗炎药药代动力学参数比较

药名	生物利用度 (%)	口服血浆达峰时间 (h)	血浆蛋白结合率 (%)	分布容积 (L/kg)	血浆半衰期 (h)	代谢部位	排泄途径
萘普生	99	3.0	>99	0.16	14	肝	肾
布洛芬	>80	1.5	>99	0.15	2	肝	肾
非诺洛芬	85	2.0	>99	/	3	肝	肾
酮布芬	100	1.5	>99	0.15	2	肝	肾
氟苯布洛芬	92	1.5	>99	0.15	6	肝	肾

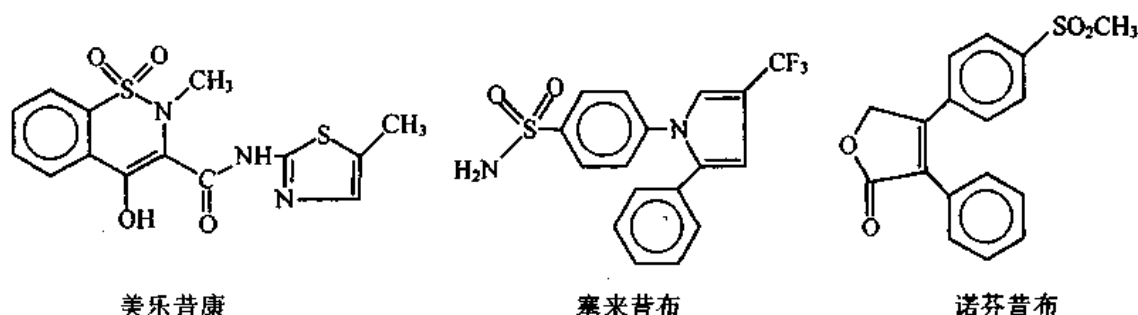
【药理作用与临床应用】 本类药物均属强的非选择性 COX 抑制剂,抗炎作用突出。其中萘普生效价强度为阿司匹林的 20 倍,布洛芬和非诺洛芬与阿司匹林相当。也能改变血小板功能,延长出血时间,但胃肠反应发生率低于阿司匹林。临床主要用于风湿性关节炎、骨关节炎、强直性关节炎、急性肌腱炎、滑液囊炎等,也可用于女性痛经。

【不良反应】 本类药即使长期使用病人也多能耐受。胃肠反应低于阿司匹林和吲哚美辛。个别病人有皮肤粘膜过敏、血小板减少、头痛、头晕及视力障碍等。

## 第五节 选择性环氧酶-2 抑制剂

鉴于传统的解热镇痛抗炎药为非选择性 COX 抑制剂,其治疗作用主要与 COX-2 抑制有关,而 COX-1 抑制涉及其常见不良反应,如胃肠粘膜损伤、肾功能损害和血凝障碍等。为此,近年人们合成了系列选择性 COX-2 抑制剂,如塞来昔布 (cele-

coxib)、诺芬昔布 (rofenxib) 和美洛昔康 (meloxicam) 等。临床用于治疗风湿性关节炎、骨关节炎及其他炎症性疼痛。初步显示疗效确实, 不良反应较轻、且发生率较低。但亦有动物实验提示, 模型动物用药后血浆精氨酸加压素升高 148%, 血压上升, 白细胞粘附血管内皮的程度加重。因此, 这类药物临床应用所产生的远期不良反应有待进一步考证。



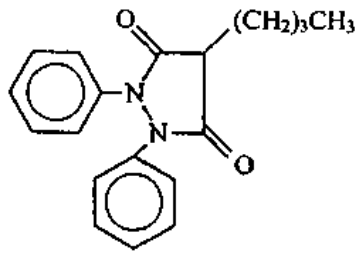
### 美洛昔康

美洛昔康(meloxicam)系酸性烯醇式羧酰胺化合物。该药口服吸收快而完全, 生物可用度为 89%, 血浆消除  $t_{1/2}$  为 20 小时, 经肝脏代谢, 并主要由肾脏排出。该药对各靶组织和器官的 COX-2 抑制作用比 COX-1 强 10 倍以上。动物实验显示, 该药对大鼠足肿胀模型、佐剂关节炎模型和胸膜炎模型均有极强的抑制炎症肿胀和疼痛的作用。其效价强度高于吲哚美辛、萘普生、阿司匹林和双氯芬酸。临床研究证明, 每日口服 7.5mg~15mg 对风湿性关节炎、骨关节炎、类风湿、神经炎、软组织炎均有良好的抗炎镇痛作用, 而对血小板聚集功能无明显影响。长期应用, 胃粘膜损伤及胃肠出血发生率也远低于萘普生和双氯芬酸缓释片。

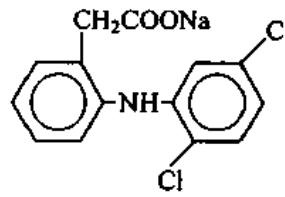
### 塞来昔布

塞来昔布 (celecoxib) 分子中具有磺酰氨基样结构。该药口服吸收较好, 血药浓度达峰时间 2~4 小时。蛋白结合率高, 分布广泛, 血浆消除  $t_{1/2}$  为 11 小时。经肝脏代谢, 并以与葡萄糖醛酸结合形式主要从肠道中排出, 少量 (7%~10%) 从尿中排出。肝功能不良者的时量曲线下面积增加 40%~180%。临床主要用于骨关节炎、类风湿性关节炎和牙痛症的治疗。骨关节炎病人 50mg~200mg, 1 日 2 次口服, 一般在用药 2 周后疼痛和关节功能状态明显改善, 其疗效与 500mg 萘普生 1 日 2 次口服相当。塞来昔布 50mg~200mg, 1 日 2 次, 对类风湿性关节炎发作型和稳定型均有效。其疗效分别优于 500mg 萘普生 1 日 2 次口服, 而与双氯芬酸 75mg 1 日 2 次口服疗效相当。塞来昔布 100mg~200mg 口服对牙痛症疗效也与 650mg 阿司匹林口服相当, 而优于 1000mg 的对乙酰氨基酚。本药不良反应发生率远低于其他非选择性 NSAIDs。其中消化道不良反应比传统 NSAIDs 低 8 倍, 长期治疗 (12~24 周) 胃、十二指肠溃疡发生率亦比传统 NSAIDs 低 2.5~4 倍。

## 第六节 其他解热镇痛抗炎药



保泰松



双氯芬酸

### 保 泰 松

保泰松(phenylbutazone)为目前尚在使用的吡唑酮类衍生物。具有很强的抗炎抗风湿作用,而解热作用较弱;较大剂量能促进尿酸排出。其口服吸收完全,血浆蛋白结合率高, $t_{1/2}$ 长达 60 小时。主要经肝脏代谢并经肾脏排泄。因不良反应类型多、程度重和发生率高,如胃肠反应、肝肾损害、过敏反应、血细胞减少或再生障碍性贫血、水钠潴留、干扰甲状腺功能等,目前仅次选用于抗炎和抗风湿及急性痛风症;原因不明发热也可试用。

### 双 氯 芬 酸

双氯芬酸(diclofenac)为灭酸类(fenamates)化合物。抑制 COX 的效价强度大于吲哚美辛,因此具有显著抗炎镇痛和解热作用。本药口服生物可用度为 50%,血浆蛋白结合率 99%,血浆  $t_{1/2}$  为 1~2 小时,在滑液囊中蓄积,肝内代谢,代谢物经肾脏(65%)和胆道(35%)排泄。临床次选用于风湿性关节炎、骨关节炎、强直性脊柱炎、肩周炎等的治疗。其钠盐溶液亦可用于眼白内障摘除术后滴眼预防术后炎症。本药不良反应发生率为 20%,主要为上腹不适、胃肠出血和穿孔、转氨酶升高、头晕及皮肤粘膜过敏反应,也可见体液潴留和水肿等。

(周岐新)

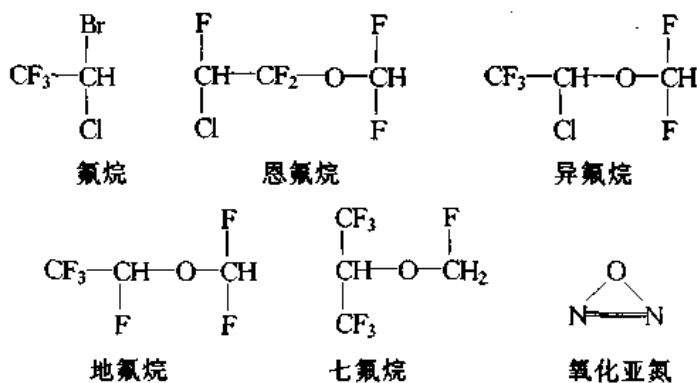
## 第二十八章 全身麻醉药

全身麻醉药(general anesthetics)是指能使外科手术病人产生镇痛、意识丧失、感觉和自主反射被抑制的药物。理想的全身麻醉药除具备上述作用外,还应具有麻醉诱导期短、停药后从麻醉状态的恢复平稳而快速、一定的骨骼肌松弛作用、麻醉深度易于控制、无明显局部刺激和其他严重不良反应,以及安全范围大等特点。

全身麻醉药通常分为吸入麻醉药和静脉麻醉药两类。目前临床使用的全身麻醉药治疗指数一般为2~4,安全范围小,很难达到理想的要求。因此,常根据病人情况和手术要求,加入一些麻醉辅助药,如阿片类镇痛药、M受体阻断剂、镇静催眠药、骨骼肌松弛药,以及吸入麻醉和静脉麻醉联合使用等,以获得满意的麻醉效果。

全身麻醉药作用机制尚未完全阐明。近年,以重组受体的电压钳研究提示,除氧化亚氮外,几乎所有全身麻醉药的麻醉机制均与干扰递质门控的抑制性氨基酸受体-离子通道复合物功能有关。其中对GABA<sub>A</sub>受体和甘氨酸受体离子复合物的作用,易化了中枢抑制性突触传递,与全麻药的作用机制密切相关(Belelli D, et al. *TiPS* 1999, 20: 405; Dodds C. *Drugs* 1999, 58: 463)。

### 第一节 吸入麻醉药



吸入麻醉药(inhalational anesthetics)是通过肺部吸入而达到麻醉效果的药物,包括气体和液体吸入麻醉药两类。前者中的氧化亚氮(nitrous oxide),1844年开始应用,因麻醉效价强度低,现多为含氟液体麻醉药代替,如氟烷(halothane)、异氟烷(isoflurane,异氟醚)和恩氟烷(enflurane,恩氟醚)、地氟烷(desflurane,去氟烷)及七氟烷(sevoflurane,七氟醚)等。

吸入麻醉药对病人麻醉深度可根据乙醚的作用特点划分为四个期,即镇痛期、兴奋期、外科麻醉期和延髓麻醉期。由于目前使用的非乙醚麻醉药作用发生快、病人呼吸受呼

吸机控制、术前和术中使用多种麻醉辅助药,以及静脉麻醉和吸入麻醉联合使用,使上述四个麻醉分期很难区分,也无区分的必要。目前临床对麻醉深度的评判主要依据病人血压变化、呼吸形式、对疼痛刺激的反应、反射情况、瞳孔变化、肌肉张力等把麻醉分为浅、中和深三度。

由于达到麻醉稳定状态时脑内麻醉药浓度相当于肺泡内药物浓度。因此,可用使病人不产生手术疼痛反应的最小肺泡药物浓度(minimum alveolar concentration,MAC)来代表各药的麻醉效价强度。MAC 越小,麻醉药效价强度越高。

### 【药理作用】

1. 中枢神经系统 吸入麻醉药的中枢作用主要取决于脑内药物浓度。某些特殊神经元和神经通路对药物敏感性亦有较大差异,脊髓背角胶质细胞对药物最敏感,因而首先出现该区域脊髓丘脑束感觉传递阻断,痛刺激反射减弱或消失。较高浓度抑制许多脑区小的抑制性神经元,导致受其控制的其他神经元释放兴奋性神经递质,产生所谓“去抑制效应”;网状激活系统升支通路的进行性抑制使脊髓反射活动减弱或消失。延髓呼吸中枢和血管运动中枢对全麻药最不敏感,高浓度才能导致呼吸和循环衰竭。除氧化亚氮外,各药不同程度地降低脑代谢,扩张脑血管,增加脑血流和升高颅内压。

2. 心血管系统 除氧化亚氮外,含氟麻醉药均不同程度地抑制心肌收缩力、扩张外周血管、降低血压和心肌耗氧量;并降低压力感受器的敏感性,使内脏血流量减少。这些作用常受到多种因素的干扰,如病人手术前的精神状况、手术刺激、麻醉深度、麻醉辅助药的使用以及病人血氧情况等。高碳酸血症促进体内儿茶酚胺释放,使药物的心血管效应减弱。七氟烷和地氟烷的心血管抑制效应相对较小。

3. 呼吸系统 均能扩张支气管和降低呼吸中枢对  $\text{CO}_2$  的敏感性。除氧化亚氮外,各药降低潮气量、增加呼吸频率,使每分通气量降低和抑制缺氧所致代偿性换气增加。对支气管粘膜纤毛功能也有抑制作用,可致粘液蓄积、引起肺不张和术后呼吸道感染。含氟吸入剂在麻醉诱导期对呼吸道有不同程度的刺激,引起咳嗽甚至气道平滑肌痉挛,以地氟烷刺激性最大而七氟烷最小。

4. 骨骼肌松弛 除氧化亚氮外,含氟麻醉药均有不同程度的骨骼肌松弛作用。此作用与非去极化型骨骼肌松弛剂相协同。但机制未明,可能与中枢神经系统抑制和使神经肌肉接头对肌肉松弛剂敏感性增加有关。

5. 子宫松弛 除氧化亚氮外,各药均明显松弛子宫平滑肌,使产程延长和产后出血过多。

【体内过程】吸入麻醉药通过肺吸收入血并到达中枢发挥作用。其吸收和分布受多种因素影响,主要包括:①药物在血和脑中的溶解度,通常以血/气分配系数和脑/血分配系数表示;②吸入气内的药物浓度;③肺通气量。血/气分配系数大,吸入气内药物浓度高和肺通气量越大,则药物摄取率越高。另外,血/气分配系数越大,吸入气药物浓度高和肺通气量大,则药物在动脉血中的分压上升越快,进入脑内并在脑内药物浓度达平衡越快,麻醉诱导期越短。药物在各特殊组织中的分布快慢主要取决于血流速度。血流快而血供丰富的组织如脑、心、肺和肝则分布快,在皮肤和肌肉中分布所需的时间居中,而在脂肪、骨、软骨及韧带等的分布最慢。油/气分配系数与药物脂溶性有关;药物脂溶性越大,脂肪

组织吸收该药能力越强,麻醉药在该组织中达平衡时间越长;当长时间给药后停药,消除时间也延长。本类药主要经肺呼出而消除。因此,影响药物吸收的因素也影响药物消除。血/气和脑/血分配系数越小的药物,消除越快,病人从麻醉状态苏醒的时间越短。除氧化亚氮外,含氟吸入麻醉药可经肝脏部分代谢;其中,地氟烷和七氟烷代谢极少。各药特点见表 28-1。

表 28-1 吸入麻醉药的特点

	MAC(%)	最大蒸气浓度 %(20℃)	分配系数(37℃)			代谢量(%)
			血/气	脑/血	油/水	
氟烷	0.75	32	2.30	2.90	224	20.0
异氟烷	1.20	33	1.40	2.60	98	0.20
恩氟烷	1.60	23	1.80	1.40	99	2.40
地氟烷	6.00	87	0.45	1.30	19	0.02
七氟烷	2.00	21	0.65	1.70	42	3.00
氧化亚氮	105.0	-	0.47	1.10	1.4	0.004

### 【不良反应】

1. 呼吸和心脏抑制 超过外科麻醉 2~4 倍量的药物可明显抑制呼吸和心脏功能,严重者可致死亡。

2. 胃内容物被吸入肺 由于麻醉时正常反射消失,胃内容物可能返流并被吸入肺,刺激支气管痉挛和引起手术后肺部炎症。

3. 恶性高热 极为罕见,但除氧化亚氮外,所有吸入麻醉药均可引起,表现心动过速、血压升高、酸中毒、高血钾、肌肉僵直和体温异常升高(可达 43℃,严重者可致死),骨骼肌松弛药琥珀胆碱能触发此反应。由于此症有一定遗传关系,难以预防。对症处理可采用丹曲林(dantrolene)静脉注射和降低体温的方法以及纠正电解质和酸碱平衡紊乱。

4. 肝、肾毒性 据认为氟烷可致氟烷性肝炎(halothane hepatitis),发生率不到 1/10,000,多在用药后 2~5 天发生,表现为厌食、恶心、嗜酸性白细胞增加和肝功能异常。最近认为所有含氟麻醉药都可致肝损害。肾损害仅见于甲氧氟烷,认为与代谢氟化物有关。七氟烷在 CO<sub>2</sub> 吸附器内部分降解形成的烯烃化物(olefin)对实验大鼠有明显肾毒性,值得注意。

5. 对手术室工作人员的影响 长期吸入低剂量吸入麻醉药有致头痛、警觉性降低和孕妇流产的可能。

【临床应用】 主要用于全身吸入麻醉。但各药具有自身特点,现分述如下:

氧化亚氮 亦称笑气。为目前尚在使用的气体吸入麻醉剂。性质稳定、不易燃易爆,也不在体内代谢;虽然麻醉效价强度低,但镇痛作用较强。含本药 20% 吸人气即有镇痛作用。作为麻醉辅助药与其他吸入麻醉剂合用可减少后者用量 50% 以上,从而减轻后者的呼吸和心脏抑制以及其他不良反应。在某些地区还用于牙科和产科镇痛。

氟烷 为临床最早使用的含氟吸入麻醉药。本药麻醉效价强度高,麻醉诱导期平稳而较快,停药后 1 小时左右病人即可苏醒。但本药镇痛作用较弱,肌肉松弛作用常难以满足手术要求,因此一般需加用阿片类镇痛药或肌肉松弛药,以利手术平稳进行。本药使心

肌对肾上腺素的反应敏化,当与拟肾上腺素药合用而病人又处于酸血症或缺氧状态时,则易致心律失常。

**异氟烷和恩氟烷** 两者为同分异构体,与氟烷有相似特性,是目前广泛使用的吸入麻醉剂。其特点为麻醉效价强度虽稍低于氟烷,但麻醉诱导期平稳快速,麻醉深度易于调整;对心血管系统抑制作用比氟烷弱,亦不明显敏化心肌对儿茶酚胺的反应性;肌肉松弛作用大于氟烷,但要达满意肌松效应仍需加用肌肉松弛药。两药体内代谢量远低于氟烷,肝脏毒性罕见。异氟烷在麻醉诱导期对呼吸道刺激较大,可致咳嗽、分泌物增加和喉头痉挛。恩氟烷浓度过高可致惊厥,有癫痫史者应避免使用。

**地氟烷** 化学结构与异氟烷相似,唯异氟烷分子中的Cl被F取代。具低脂溶性和低代谢性特点,麻醉效价强度低于上述药物,但麻醉诱导期极短而病人苏醒快(停药后5分钟病人即可苏醒)。因麻醉诱导期浓度过大刺激呼吸道引起咳嗽、呼吸停顿和喉头痉挛,适合于成人及儿童的麻醉维持,尤其是需要较长时间的手术麻醉。也可用于成人诱导麻醉。

**七氟烷** 麻醉效价强度高于地氟烷,血/气分配系数与地氟烷相当,无明显呼吸道刺激。本药麻醉诱导期短、平稳、舒适,麻醉深度易于控制,病人苏醒快,对心脏功能影响小。目前广泛用于儿童及成人诱导麻醉和维持麻醉,对严重缺血性心脏病而施行高危心脏手术者尤为适合。本药价贵,油/水分配系数比地氟烷大,认为短期手术(30~60分钟)选用本药,而超过1小时的手术宜选地氟烷。

**【药物相互作用】** 阿片类镇痛药、镇静催眠药增加本类药的麻醉作用,麻醉药用量应减少。骨骼肌松弛药增强本类药的肌松效果,合用时肌松药剂量宜减半。含氟麻醉药,尤其是氟烷增加心肌对儿茶酚胺的敏感性, $\beta$ 受体阻断剂增强本类药的心脏抑制作用。

## 第二节 静脉麻醉药



静脉麻醉药(intravenous anesthetics)主要包括以硫喷妥钠为代表的超短效巴比妥类、苯二氮草类、氯胺酮、异丙酚等。选择性 $\alpha_2$ 受体激动剂有望成为本类药物的一员。本类药物单独给予即可产生全麻作用,但临床主要与吸入性麻醉剂配合使用,以增加后者的适应性和确保催眠、镇痛、肌松、控制内脏反射作用和减少吸入麻醉剂的用量。

### 硫喷妥钠

硫喷妥钠(thiopental sodium)为超短效巴比妥类,脂溶性高。2.5%等渗溶液静脉注

射 10~20 秒内病人意识丧失。由于本药能迅速从脑组织和血流丰富的组织扩散到脂肪和肌肉等组织,形成再分布,因此终止给药后病人在 10 分钟内苏醒。要维持麻醉状态需持续给药或改用吸入麻醉剂。本药原形从肾脏排泄量不足 1%,体内代谢慢,单剂给药后每小时仅代谢 14%左右,因此多剂或持续给药后,病人苏醒期伴随的躁动、朦胧、谵妄等精神症状持续时间延长。本药主要优点是起效快、能降低脑血流、脑代谢和脑耗氧量,麻醉期间不升高颅内压。主要缺点是抑制呼吸,过量致呼吸停止;麻醉时各种反射依然存在,镇痛和肌松作用弱,难于完成一般手术;亦可造成喉头和支气管痉挛;给药时间过长则麻醉恢复期延长,造成护理困难。临床主要用于诱导麻醉和基础麻醉,用药前宜皮下注射硫酸阿托品预防喉头痉挛。

### 苯二氮䓬类

苯二氮䓬类(benzodiazepines)为应用最广泛的镇静催眠药。其中地西洋(diazepam,安定)、劳拉西洋(lorazepam)和咪达唑仑(midazolam)也用于静脉麻醉,作为麻醉诱导剂或麻醉补充剂。本类药静脉给予诱导麻醉时间比硫喷妥钠长,但安全范围大,呼吸抑制轻微,产生明显镇静、嗜睡和抗焦虑;50%以上病人出现记忆缺失(arnnesia)。后者可持续 6 小时。本类药既无明显镇痛作用,也不能产生外科麻醉。可用于不需镇痛的手术,如内窥镜检查、心脏复律术和心导管术及诱导麻醉。地西洋 0.6mg/kg 静脉给予足以致病人昏迷、意识丧失。劳拉西洋和咪达唑仑与地西洋作用类似,但剂量分别为地西洋的 1/2 和 1/3。

### 氯胺酮

氯胺酮(ketamine)能产生明显的分离麻醉(dissociative anesthesia),即病人感觉与所处环境分离,出现镇静、木僵、镇痛和记忆缺失。1mg~3mg/kg 静脉注射或 6.5mg/kg 肌肉注射均可产生诱导麻醉。注射药物后 15 秒内出现感觉分离,45 秒内出现明显意识丧失、镇痛和记忆缺失。单剂给药意识丧失长达 10~15 分钟,镇痛达 40 分钟,记忆缺失达 1~2 小时;数小时后病人才从麻醉状态下完全恢复。本药与巴比妥类不同,主要作用于大脑皮层和边缘系统的特定受体。因此,恢复期病人常有精神方面的不良反应,如幻觉和怪梦,谵妄或兴奋;前者有时可持续数天或数周。儿童精神反应发生率相对较低。本药对心血管系统无明显抑制作用;相反,在给药初期有兴奋作用,使心率加快、心排出量增加、血压升高,脑血流、脑代谢和颅内压也增加。临床主要用作麻醉诱导剂或与地西洋合用,为各种特殊目的,如创伤、急诊手术、换药、心脏手术等提供安全麻醉。

### 依托咪酯

依托咪酯(etomidate)为强效超短时非巴比妥类催眠药,无明显镇痛作用。成人静脉给予几秒钟内意识丧失,诱导睡眠达 5 分钟,常伴有肌肉频繁活动。作诱导麻醉时,常需加用镇痛药、肌松药和/或吸入麻醉剂。主要缺点为恢复期出现恶心、呕吐症状发生率高达 50%,抑制肾上腺皮质激素合成,单剂给药后血浆可的松水平持续降低长达 6 小时。



## 丙泊酚

丙泊酚(propofol,异丙酚)室温下呈油状,制剂为1%的乳剂。本药2mg/kg静脉注射与硫喷妥钠相似,诱导麻醉快速,麻醉平稳、渐进、舒适,无呼吸道刺激,作用时间短,可快速苏醒,醒后精神错乱发生率低,恶心和呕吐发生率低于硫喷妥钠。本药亦可作维持麻醉用或强化监护期病人镇静。主要不良反应为对心血管和呼吸系统有抑制作用。注射过快可致呼吸和/或心脏暂停、血压下降30%、心动过缓等。也能使心肌对肾上腺素的敏感性增加。

### $\alpha_2$ 肾上腺素受体激动剂

$\alpha_2$  肾上腺素受体激动剂可乐定(clonidine)为抗高血压药。本药成人手术前90分钟给予200 $\mu$ g~300 $\mu$ g口服出现镇静和抗焦虑,减少阿片类药物和麻醉药物的用量,并能使心血管系统的稳定性改善。由于可乐定固有的不良反应,目前,正在进行选择性更高的 $\alpha_2$  肾上腺素受体激动剂研究。其中,dexmedetomidine正进行临床试验。发现2.5 $\mu$ g静脉注射产生诱导麻醉,使其后使用的麻醉药用量减少。主要缺点是静脉注射过快可致心率减慢、血压降低。

(周峻新)



## 第五篇 作用于循环系统及血液系统的药物

### 第二十九章 作用于心血管系统离子通道的药物

离子通道(ion channels)活动是细胞生物电活动的基础,研究细胞离子通道的特性及各种药物对通道作用的机制对阐明细胞生物电现象本质,疾病发生原因和疾病的防治具有重要意义。随着电生理学和分子生物学的迅速发展,新的研究技术包括膜片钳(patch clamp)技术和分子克隆技术的应用,对心血管系统离子通道特性及作用于心血管系统离子通道药物的作用机制已有相当深入的认识。本章介绍几种心血管系统的重要离子通道及作用于这些通道的具有临床意义的药物。

#### 第一节 心血管系统离子通道

离子通道是一种跨膜蛋白。从生物物理学的角度来看,离子通道具有三个关键性特征:通透性(permeation)、选择性(selectivity)和门控(gating)。离子通道是根据其允许通透的离子( $K^+$ 、 $Ca^{2+}$ 、 $Na^+$ )类型和门控机制来命名的。根据门控机制通常将离子通道分为四类:电压门控通道(voltage-gated channels)、配体门控通道(ligand-gated channels)、机械敏感通道(mechanosensitive channels)和非门控的背景或漏通道(nongated background/

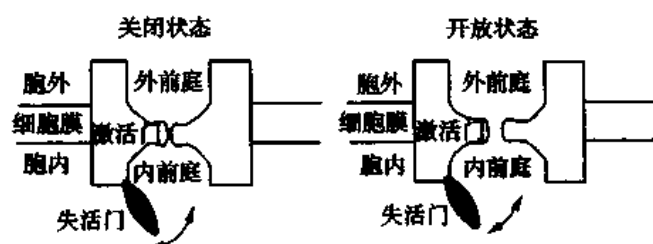


图 29-1 离子通道一般结构模式图

离子通路(ion-conducting pathway)有胞内和胞外两个前庭区(inner and outer vestibules),排列着与通透的离子极性相反的电荷。传导通路的最狭窄区域为选择性过滤器(selectivity filter),决定着哪一种离子可以通过。激活门(activation gate)感受跨膜电压的改变,配体的结合与膜上的机械张力,也控制通透离子向传导通路的接近。许多通道也具有失活门(inactivation gate),失活门使离子通道关闭并阻止离子通道再次开放

leak channels)。目前已知的作用于心血管系统离子通道的药物主要是作用于电压门控的钠、钙、钾通道和配体门控通道中的 ATP 敏感钾通道。

## 一、电压门控钠、钙、钾通道

(一) 分子结构与功能关系 电压门控钠、钙通道的  $\alpha$  亚基包含四个同源区 (homologous domains), 每一区域含 6 个跨膜片段 (transmembrane-spanning segments), 这 6 个跨膜片段由胞浆内连接 (linker) 组合起来, 这四个同源区形成一个四聚体结构 (tetrameric array), 中间是离子传导通道。电压门控钾通道  $\alpha$  亚基是一个相对小的蛋白, 具有 6 个跨膜片段, 由四个  $\alpha$  亚基形成的四聚体结构成为有功能的钾通道 (图 29-2)。

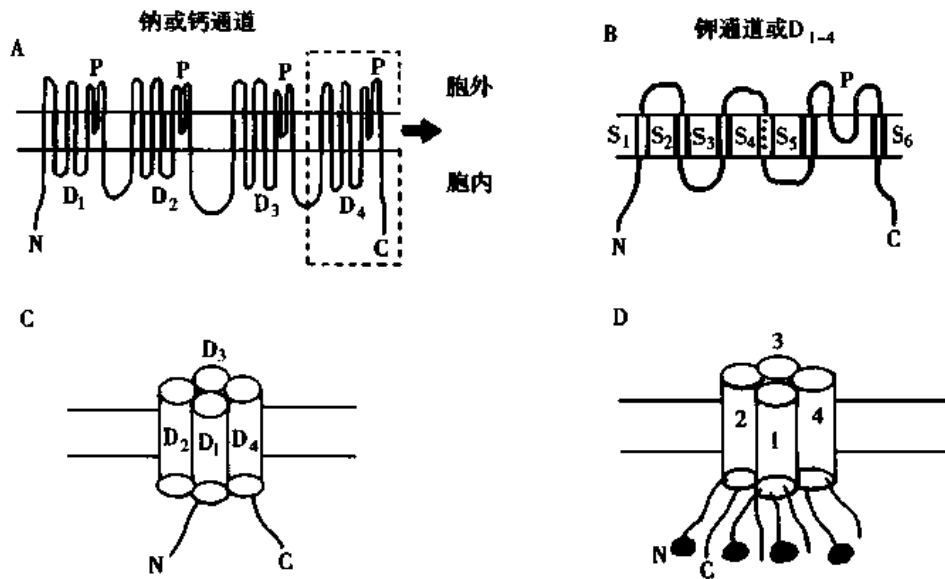


图 29-2 经典电压门控 Na, Ca, K 通道拓扑结构

A. 经典电压门控  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  通道的  $\alpha$  亚基由四个同源区 ( $\text{D}_1$ - $\text{D}_4$ ) 组成, B. 每区包括 6 个跨膜片段 ( $\text{S}_1$ - $\text{S}_6$ ), 1 个 P 区, P 区嵌入细胞膜形成孔道。一个 K 通道的  $\alpha$  亚基相当于 Na, Ca 通道的一个区。C.  $\text{D}_1$ - $\text{D}_4$  组成的对称四聚体形成电压门控 Na, Ca 通道。D. 四个 K 通道的  $\alpha$  亚基组成的对称四聚体形成电压门控 K 通道

1. 通透性 第五 ( $\text{S}_5$ ) 和第六 ( $\text{S}_6$ ) 跨膜片段之间的区域 (P 区) 执行孔的过滤器功能, 此区突变明显影响离子通道的通透性和选择性。例如, 将钠通道 1422 位的赖氨酸变为谷氨酸, 钠通道对钙的选择性就超过钠。不同毒物 (如影响  $\text{Na}^+$  通道的河豚毒, 影响  $\text{K}^+$  通道的 charybdotoxin) 和直接阻塞通道的阻滞剂 (如钾通道阻滞剂四乙基铵) 对此区的突变也非常敏感。

2. 激活门  $\text{S}_4$  跨膜片段是电压感受器 (voltage sensor)。电压门控的  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  通道  $\text{S}_4$  片段氨基酸序列高度保守, 约每隔三个位置就有一个带正电荷的氨基酸残基, 使得  $\text{S}_4$  片段空间规则地分布 5~7 个正电荷。当细胞膜除极时,  $\text{S}_4$  片段向细胞外方向移动引起通道形态改变而开放。

3. 失活门 在保持除极的情况下, 开放的通道进入稳定的非导通状态称为失活 (inactivation)。钾通道存在两种不同机制的失活: N 型和 C 型失活。N 型失活也称球-链

(ball and chain)机制失活,N端的约20个氨基酸形成“球”,N端的其它氨基酸形成“链”,当通道开放之后,“球”即移至通道内部开口处阻塞通道。N型失活很快,约几毫秒至几十毫秒。C型失活是指通道核心区域氨基酸残基发生位移而使孔道的外部开口关闭,C型失活速率较N型慢。一种钾通道上可同时存在N型和C型两种失活类型。钠、钙通道的失活类似C型失活。

**(二) 电压门控钠通道** 心血管系统的电压门控钠通道主要存在于心房肌、心室肌细胞和希浦系统。它所产生的内向钠电流  $I_{Na}$  主要使心肌细胞产生快速除极,引发动作电位,即动作电位的0相。心脏电压门控钠通道的激活和失活都很快, $Na^+$ 内流仅持续数毫秒。钠通道激活的阈值较低,在弱去极化时(如去极化至 $-70mV$ 左右)即可使其激活。钠通道在偶尔情况下会由激活状态进入一种持续开放状态-非失活状态(inactivated state),使动作电位时程延长。Ⅲ型Q-T间期延长综合征(LQT<sub>3</sub>)即是钠通道的失活门有基因缺陷,使钠通道进入非失活状态的概率增大而引发早后除极,造成尖端扭转型心律失常。心肌缺血、缺氧也能增加钠通道非失活状态的概率。

**(三) 电压门控钙通道** 心血管系统中电压门控钙通道主要有L型和T型。临床常用的钙通道阻滞药即作用于L型钙通道。

1. L-型钙通道(L-type Ca channel) L-型钙通道在心血管系统细胞膜上密度较高,是细胞兴奋时外钙内流的最主要途径,由于二氢吡啶类(DHPs)钙阻滞药选择性地作用于此类钙通道,因而又称为DHPs敏感的钙通道。L-型钙电流不仅具有电压依赖性,而且具有频率依赖性。随着刺激频率的增加,L-型钙电流不断减弱。

L-型钙电流是影响心脏兴奋收缩耦联及血管舒缩的关键环节。心脏工作肌细胞接受自律细胞传来的电兴奋产生除极,激活L-型钙通道, $Ca^{2+}$ 通过L-型钙通道内流,激活细胞内肌浆网钙释放,胞浆内 $Ca^{2+}$ 浓度升高,完成心肌的收缩。此后,通过肌浆网上钙泵的再摄取和细胞膜上钠钙交换体的向外转运将胞浆内 $Ca^{2+}$ 浓度降至舒张水平。血管平滑肌的舒缩过程与此相似。另外,心脏窦房结的自律性和房室结的传导性也依赖于L-型钙电流。

L-型钙通道是神经递质、激素、自体活性物质(autacoids)以及第二信使如环核苷酸、二酯酰甘油等的主要靶点。其中最重要的调节因素是植物神经系统,去甲肾上腺素或肾上腺素激活心肌细胞的 $\beta$ -肾上腺素受体,通过相耦联的G蛋白激活细胞内腺苷酸环化酶(AC)而使cAMP水平升高,cAMP激活磷酸激酶A(PKA)通路使L-型钙通道磷酸化而改变通道构型和门控,通道开放增强,表现为心肌收缩性增强;反之乙酰胆碱(ACh)抑制cAMP的形成,而通过激活鸟苷酸环化酶(GC)使cGMP增加,抑制L-型钙通道,表现为心肌收缩性减弱。值得注意的是血管平滑肌细胞内cAMP和cGMP水平升高均抑制其膜上的L-型钙通道,表现为收缩性下降。

2. T-型钙通道(T-type Ca channel) T-型钙通道在较低电压时激活,快速失活,在心肌动作电位的形成中发挥作用不大,而主要参与心脏自律性和血管张力的调节。因无特异性阻滞剂和高亲和力探针,有关其结构和功能尚需进一步探讨。

**(四) 电压门控钾通道** 心脏离子通道中,钾通道最具多样性,这种特点适应其多种作用:控制静息膜电位,调节心率、动作电位时程等。与 $Na^+$ 、 $Ca^{2+}$ 通道的 $\alpha$ 亚基不同,一

个钾通道亚基仅编码 1/4 的钾通道,这样由不同基因编码的四个钾通道亚基可组成多种功能类型的钾通道。

1. 瞬时外向钾通道(transient outward K channel,  $I_{to}$ )  $I_{to}$ 参与动作电位复极 1 相。 $I_{to}$ 实际包含两种单独成分:非钙依赖性的  $I_{to1}$ 和钙依赖性的  $I_{to2}$ ,这两种电流通过两种生理上不同的通道。 $I_{to1}$ 是经典的电压门控  $K^+$  电流,激活迅速,不依赖于细胞内钙浓度,对  $K^+$  通道阻滞剂四氨基吡啶(4-AP)敏感; $I_{to2}$ 的激活依赖细胞内钙,对 4-AP 不敏感。

生理条件下, $I_{to1}$ 在两种成分中发挥作用最大,是复极 1 期的主要参与电流。 $I_{to2}$ 在细胞内钙浓度过高时非常重要。在钙超载条件下, $I_{to2}$ 被激活,缩短动作电位时程,间接缩短钙电流的时程,导致钙内流减少。因此,细胞内钙激活  $I_{to2}$ 可能是为减少钙超载的负反馈机制。

2. 延迟整流钾通道(delayed rectifier K channel,  $I_k$ ) 延迟整流钾通道电流( $I_k$ )包含三个成分:缓慢成分(slowly activating component  $I_{ks}$ )、快速成分(rapidly activating component  $I_{kr}$ )、超快速成分(ultrarapidly activating component  $I_{kur}$ )、 $I_{ks}$ 和  $I_{kr}$ 不同程度地存在于所有心脏组织中, $I_{kur}$ 仅存在于心房。

$I_{ks}$ 激活缓慢,在保持除极时无明显失活,为复极 2 期的主要复极电流,目前尚无特异阻断剂。 $I_{ks}$ 受磷酸激酶 A(PKA)和磷酸激酶 C(PKC)通路调节,当  $\beta$  受体兴奋时,PKA 通路激活,明显提高  $I_{ks}$ 幅度,抵消了同时增大的 L-型钙电流造成的动作电位延长。 $I_{ks}$ 通道由 *mink* 蛋白和 *KvLQT1* 蛋白组成。*KvLQT1* 基因异常可引起 I 型 QT 间期延长综合征(LQT1),这些病人可能由于 *KvLQT1* 突变而引起  $I_{ks}$  缺陷,造成动作电位延长引发尖端扭转型心律失常。

$I_{kr}$ 激活迅速,有失活过程,具有内向整流特性,是复极 3 期的主要复极电流。 $I_{kr}$ 受细胞外钾浓度的调节,当胞外高钾时, $I_{kr}$ 电流幅度增加,胞外低钾, $I_{kr}$ 幅度减少。抗心律失常药奎尼丁、索他洛尔与 dofetilide 可阻断  $I_{kr}$ ,延长动作电位时程(APD),能加重胞外低钾,造成不可预知的致心律失常效应。 $I_{kr}$ 阻断剂造成 APD 过度延长引起的室性心动过速与 II 型 Q-T 间期延长综合征(LQT2)相同。非抗心律失常药红霉素也能造成尖端扭转型心律失常,其机制也与  $I_{kr}$ 阻断有关。

$I_{kur}$ 是一超快速激活,无失活的延迟整流钾电流,对心房肌复极有重要作用。

(五) 起搏通道(pacemaker channel,  $I_f$ )  $I_f$ 在超极化时激活,对  $Na^+$ 、 $K^+$  都能通透,存在于窦房结、房室结及浦肯野纤维细胞。膜电位负于  $-50mV$  时, $I_f$  激活。 $I_f$  受神经递质的调节,当  $\beta$  受体兴奋时, $I_f$  增大;当 M 受体兴奋时, $I_f$  减小。 $I_f$  也受细胞内 cAMP 水平的调节,细胞内 cAMP 升高时, $I_f$  增强。

## 二、配体门控离子通道

心血管系统中重要的配体门控离子通道有乙酰胆碱激活的钾通道( $I_{k(Ach)}$ )、ATP 敏感钾通道( $I_{k(ATP)}$ )、钠激活的钾通道( $I_{k(Na)}$ )及钙激活的钾通道( $I_{k(Ca)}$ ),这些通道都具有内向整流特性。尽管  $I_{k1}$  不属于经典的配体门控钾通道,但它具有与其他内向整流配体门控钾通道相似的结构,因而这里将它列在配体门控通道中。内向整流性是指通过通道的电

流向胞内流动比向胞外流动更容易。内向整流性的产生是由于细胞内的  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ , 多胺类如精胺、亚精胺及腐胺等从细胞内结合到传导通路的某些位点而阻断通道的电压依赖性开放。生理条件下,膜电位( $E_m$ )比钾的平衡电位( $E_k$ )负值变小,因而通道产生的电流主要是外向电流。其整流过程取决于  $E_m$  与  $E_k$  之差,差值越大(即除极水平越高),电导越低。

内向整流钾通道具有相同的拓扑结构:N端和C端位于细胞内侧,两个跨膜区M1和M2由位于胞外的高度保守的P区相连,此P区序列与电压门控通道的P区同源。内向整流钾通道也是一四聚体结构,P区伸入传导通路的内部形成选择性过滤器结构,见图29-3。

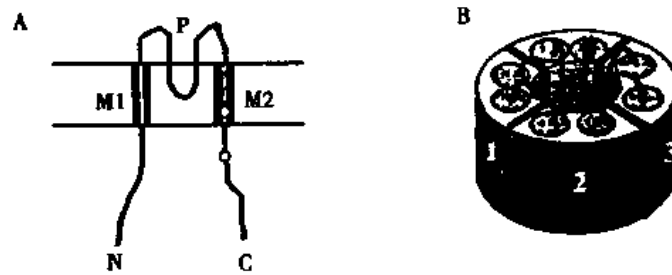


图 29-3 内向整流 K 通道家族拓扑结构  
A. 两个跨膜区(M1, M2)由 P 区相连, P 区形成传导通路的选择性过滤器。B. 由四个亚基形成四聚体通道结构, P 区排列在传导路上形成 P 环

(一) 内向整流钾通道(inward rectifier K channel,  $I_{ki}$ )  $I_{ki}$ 主要参与动作电位 3 相复极及 4 相静息膜电位的维持,是心脏上具有强内向整流特性的背景(background)钾电流。当静息膜电位位于钾平衡电位附近时,  $I_{ki}$ 电导最高,因此将静息膜电位控制在  $E_k$  左右。当膜电位除极远离钾平衡电位时,由于内向整流特性,  $I_{ki}$ 电导进行性下降,从而增强了钠电流的效率,减少了平台期细胞内钾的丢失。  $I_{ki}$ 电流-电压曲线的负斜率区(negative slope region)对心脏复极极为重要,膜电位在复极 2 相逐渐复极向 3 相进行时,负斜率区的外向电流起着正反馈作用,加速复极 3 期复极。

(二) 乙酰胆碱敏感钾通道(muscarinic K channel,  $I_{k(Ach)}$ ) 心脏  $I_{k(Ach)}$ 通道在心房、窦房结及房室结分布密度很高,是心脏迷走神经系统的主要靶点。迷走神经释放 Ach 造成窦性频率减慢,房室传导时间延长,心房不应期缩短,就是由于  $I_{k(Ach)}$ 的激活。Ach 与心脏  $M_2$ 受体结合,激活 Gi 蛋白的 GTPase 活性,使  $G_{\beta\gamma}$ 直接与  $I_{k(Ach)}$ 通道结合引起  $I_{k(Ach)}$ 通道开放概率增加。当  $I_{k(Ach)}$ 通道激活时,静息膜电位发生超极化,窦房结起搏减慢,房室传导减慢。

(三) ATP 敏感钾通道(ATP-sensitive K channel,  $I_{k(ATP)}$ )  $I_{k(ATP)}$ 通道存在于多种组织细胞中,调节血管的舒缩、神经及骨骼肌兴奋及离子传递等。生理条件下胞浆内 ATP 水平可使此通道关闭,故对调节生理功能无明显作用。在心肌缺血、缺氧或代谢抑制时,胞浆中 ATP/ADP 比值下降,  $I_{k(ATP)}$ 通道开放,同时腺苷和其它因子也释放,使心肌动作电位时程缩短,兴奋性下降。由于心脏  $I_{k(ATP)}$ 通道的高密度分布以及它的弱内向整流特性,在平台期  $I_{k(ATP)}$ 通道可产生非常大的外向电流,其开放概率不到最大开放概率 1% 的

情况下,足以使心室动作电位时程缩短 50%。心肌缺血时动作电位时程的缩短有利于降低心肌收缩性,减少缺血区能量消耗,从而保护心肌。然而, $I_{k(ATP)}$ 的这种缩短动作电位时程的效应也是缺血性心律失常发生机制之一。血管平滑肌细胞上的  $I_{k(ATP)}$  通道开放可使细胞超极化,钙内流减少而舒张血管。

## 第二节 作用于心血管系统离子通道的药物

### 一、作用于钙通道的药物

作用于钙通道的药物是指钙通道阻滞药(calcium channel blockers)。钙通道阻滞药是选择性作用于电压依赖性钙通道,阻滞细胞外钙流入细胞内的一类药物。按照化学结构,钙通道阻滞药分为苯烷胺类,代表药是维拉帕米(verapamil);二氢吡啶类,代表药硝苯地平(nifedipine);地尔硫草类,代表药地尔硫草(diltiazem,硫氮草酮)。按照药物的发展及特点,又可分为三代:

(1)第一代钙阻滞药:自苯烷胺类的维拉帕米、二氢吡啶类的硝苯地平及地尔硫草类的地尔硫草问世以来,立即成为一线的心血管药物,其疗效稳定,不良反应少,在抗心律失常、抗高血压及防治心绞痛方面得到广泛应用。

(2)第二代钙阻滞药:该类药物在二氢吡啶结构基础上发展而来,具有高度的血管选择性,性质稳定、疗效确切。代表药物有非洛地平(felodipine)、尼莫地平(nimodipine)、尼群地平(nitrendipine)、尼卡地平(nicardipine)等。

(3)第三代钙阻滞药:该类药物除了具有高度的血管选择性外,兼具半衰期长、作用持久的特点。代表药物有普拉地平(pranidipine)、氨氯地平(amlodipine)及苜蓿地尔(bepidil)等。

钙通道阻滞药与电压依赖性钙通道的相互作用与通道所处的状态和药物的理化性质密切相关。亲水性的维拉帕米和地尔硫草易与激活状态的通道相结合,降低通道开放的速率;疏水性的二氢吡啶类药物,如硝苯地平则与失活状态的通道相结合,延长失活后复活所需要的时间。

维拉帕米与 L-型钙通道  $\alpha$  亚基第 4 跨膜区的  $S_6$  细胞膜内侧结合,它从细胞膜内侧阻断钙通道,因而在其发挥作用前必须通过钙通道进入细胞。钙通道在单位时间内开放的次数越多(即心率越快),维拉帕米越容易进入细胞,因而它对钙通道的阻滞作用也越强,反之,不易进入细胞,对通道的阻滞作用也弱。硝苯地平与 L-型钙通道  $\alpha$  亚基的第 3、4 跨膜区的  $S_6$  细胞膜外侧端 P 区相连处结合,从细胞膜外侧阻滞钙通道,抑制失活状态的通道复活。维拉帕米和地尔硫草阻滞钙通道的作用具有频率依赖性,因而房室传导阻滞作用强。二氢吡啶类钙阻滞药,对心脏的自主活动、心率和心脏传导影响较小,但该类药物的电压依赖性作用有利于其血管选择性,特别是病变血管。

#### 【药理作用与机制】

##### 1. 对心脏的作用

(1)负性肌力作用:钙通道阻滞药抑制细胞外钙经电压依赖性钙通道进入细胞而降低



细胞内游离  $\text{Ca}^{2+}$  浓度,呈现负性肌力作用。它可在不影响兴奋除极的情况下,明显降低心肌收缩性。使心肌的兴奋收缩脱耦联,也因此降低心肌耗氧量。

钙通道阻滞药还能舒张血管、降低血压,继而使整体动物中交感神经活性反射性增高,抵消部分负性肌力作用。硝苯地平的这一作用明显,可能超过其负性肌力作用而表现为轻微的正性肌力作用。在离体和整体条件下钙通道阻滞药对心脏的作用不同,甚至相反。

(2)负性频率和负性传导作用:窦房结和房室结等慢反应细胞的0相除极和4相缓慢除极由  $\text{Ca}^{2+}$  内流所引起,其传导速度和自律性由  $\text{Ca}^{2+}$  内流所决定,钙通道阻滞药能减慢房室结的传导速度,延长其有效不应期。钙通道阻滞药也能降低窦房结自律性,减慢心率,但这种负性频率作用在整体条件下可被交感神经的反射性活性升高所部分抵消,因而钙通道阻滞药治疗窦性心动过速疗效欠佳。维拉帕米和地尔硫草的负性频率和负性传导作用最强,而硝苯地平扩张血管作用强,对窦房结和房室结的作用弱,还能反射性加快心率。

## 2. 对平滑肌的作用

(1)血管平滑肌:因血管平滑肌的肌浆网发育较差,血管收缩时所需要的  $\text{Ca}^{2+}$  主要来自细胞外,故血管平滑肌对钙通道阻滞药的作用很敏感。但须注意,各类血管的平滑肌细胞膜通道、膜受体等分布不完全相同,对药物的敏感性也不相同。钙通道阻滞药能明显舒张血管,主要舒张动脉,对静脉影响较小。动脉中又以冠状血管较为敏感,能舒张大的输送血管和小的阻力血管,增加冠脉流量及侧支循环量,治疗心绞痛有效。脑血管对钙通道阻滞药也较敏感,尼莫地平舒张脑血管作用较强,能增加脑血流量。钙通道阻滞药也舒张外周血管,解除痉挛,可用于治疗外周血管痉挛性疾病。

(2)其他平滑肌:钙通道阻滞药对支气管平滑肌的松弛作用较为明显,较大剂量也能松弛胃肠道、输尿管及子宫平滑肌。

3. 抗动脉粥样硬化作用 钙参与动脉粥样硬化的病理过程,如平滑肌增生、脂质沉积和纤维化,钙通道阻滞药可干扰这些过程,包括以下几点:

(1)减少钙内流,减轻了  $\text{Ca}^{2+}$  超载所造成的动脉壁损害。

(2)抑制平滑肌增殖和动脉基质蛋白质合成,增加血管壁顺应性。

(3)抑制脂质过氧化,保护内皮细胞。

(4)硝苯地平可因增加细胞内 cAMP 含量,提高溶酶体酶对胆固醇酯的水解活性,有助于动脉壁脂蛋白的代谢,从而降低细胞内胆固醇水平。

## 4. 对红细胞、血小板结构与功能的影响

(1)对红细胞影响:红细胞膜的稳定性与  $\text{Ca}^{2+}$  有密切关系。细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  增加,膜的脆性增加,在外界因素作用下容易发生溶血,由于红细胞膜富含磷脂成分,  $\text{Ca}^{2+}$  能激活磷脂酶使磷脂降解,破坏膜的结构。钙通道阻滞药抑制  $\text{Ca}^{2+}$  经电压依赖性钙通道内流,降低细胞内钙浓度并保护钙、钠泵的活性,减轻  $\text{Ca}^{2+}$  超负荷对红细胞的损伤。

(2)对血小板活化的抑制作用:钙通道阻滞药对血小板活化抑制机制可归纳如下:

①血小板膜表面含有电压依赖性钙通道,调节细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  的内流;②血小板被激活后,膜钙通道开放→细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高→膜受体暴露;③钙通道阻滞药抑制  $\text{Ca}^{2+}$  内流,抑制

血小板聚集与活性产物的合成释放;④钙通道阻滞药促进膜磷脂的合成,稳定血小板膜。

5. 对肾脏功能的影响 钙通道阻滞药舒张血管,降低血压,不伴有水、钠潴留。在高血压病人,二氢吡啶类药物,如尼卡地平和非洛地平在降低血压的同时,能明显增加肾血流,但对肾小球滤过作用影响较小。钙通道阻滞药有排钠利尿作用,这种作用与影响肾小管对电解质的转运有关。钙通道阻滞药的这种肾脏作用,在伴有肾功能障碍的高血压和心功能不全的治疗中具有重要意义。

【体内过程】 钙通道阻滞药口服吸收良好,吸收率均在90%以上,但维拉帕米和地尔硫草的首过消除明显,与硝苯地平相比,生物利用度较低。几乎所有的钙通道阻滞药都在肝脏被氧化代谢为无活性或活性明显降低的物质,然后由肾脏排除。三种代表性钙通道阻滞药的主要药物代谢动力学参数见表29-1。

表 29-1 三种代表性钙通道阻滞药的主要药物代谢动力学参数

	维拉帕米	地尔硫草	硝苯地平
口服吸收(%)	>90	>90	<90
生物利用度(%)	20~35	40~50	60~70
血浆蛋白结合率(%)	90	80	95
$t_{1/2}$ (hr)	4~8	4~8	4~11
$t_{max}$ (hr)	1~2	3	0.5~1
清除率(L/小时)	58	49	32

【临床应用】 钙通道阻滞药的临床应用主要是防治心血管系统疾病,近年也试用于其他系统疾病。

1. 心绞痛 钙通道阻滞药对各型心绞痛都有不同程度的疗效。

(1)变异型心绞痛:常在休息时如夜间或早晨发作,由冠状动脉痉挛所引起。硝苯地平疗效最佳。

(2)稳定型(劳累型)心绞痛:常见于冠状动脉粥样硬化患者,休息时并无症状,此时心脏血液供求关系处于平衡状态。劳累时心作功增加,血液供不应求,导致心绞痛发作。钙通道阻滞药通过舒张冠脉,减慢心率,降低血压及心收缩性而发挥治疗效果。维拉帕米与地尔硫草均可使用。

(3)不稳定型心绞痛:较为严重,昼夜都可发作,由动脉粥样硬化斑块形成或破裂及冠状动脉张力增高所引起。维拉帕米和地尔硫草疗效较好,硝苯地平宜与 $\beta$ 受体阻断药合用。

2. 心律失常 钙通道阻滞药治疗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。

三类钙通道阻滞药减慢心率的作用程度有差异。维拉帕米和地尔硫草减慢心率作用较明显,其中维拉帕米是治疗阵发性室上性心动过速的首选药。硝苯地平较差,甚至引起反射性心率加快,因而它不用于治疗心律失常。

3. 高血压 应用钙通道阻滞药治疗高血压已得到肯定。其中二氢吡啶类药物如硝苯地平、尼卡地平、尼莫地平等扩张外周血管作用较强,用于控制严重高血压患者,长期用

药后,全身外周阻力下降30%~40%,肺循环阻力也下降,后一作用特别适合于并发心性哮喘的高血压危象患者。维拉帕米和地尔硫草可用于轻、中度高血压。

临床应用时应根据具体病情选用适当的药物,如对兼有冠心病的患者,以选用硝苯地平为宜;伴有脑血管病的当用尼莫地平;伴有快速型心律失常者最好选用维拉帕米。这些药物可以单用,也可以与其它药物合用,如与 $\beta$ 受体阻断药普萘洛尔合用,以消除硝苯地平因扩血管作用所产生的反射性心动过速。也可与利尿药合用以消除扩血管药可能引起的水钠潴留,并加强其降压效果。

4. 脑血管疾病 尼莫地平等钙通道阻滞药能较显著舒张脑血管,增加脑血流量。治疗短暂性脑缺血发作、脑血栓形成及脑栓塞等有效。

5. 其他 钙通道阻滞药还可用于外周血管痉挛性疾病,预防动脉粥样硬化。此外,钙通道阻滞药还可用于支气管哮喘、偏头痛等。

【不良反应与注意事项】 由钙通道阻滞药引起的一般不良反应有颜面潮红,头痛,恶心等。维拉帕米和地尔硫草可引起房室传导阻滞及心肌收缩性下降,故禁用于严重心衰及中重度房室传导阻滞。硝苯地平的常见不良反应是低血压,少数患者偶见心肌缺血症状加重,出现心绞痛。各种钙通道阻滞药在低血压时都禁用,与 $\beta$ 受体阻断药或强心苷合用时,应当谨慎。

## 二、作用于钾通道的药物

作用于钾通道的药物又称钾通道调控药(potassium channel modulators),包括钾通道阻滞药和钾通道开放药,它们通过阻滞或促进细胞内 $K^+$ 外流而产生各种药理作用。

(一) 钾通道阻滞药(potassium channel blockers, PCBs) PCBs 是一类可抑制 $K^+$ 通过膜通道外流的化合物。PCBs 有选择性和非选择性之分,选择性 PCBs 主要有蜂毒明肽( $\alpha$ -pamin),可抑制平滑肌细胞、神经细胞和肝细胞膜上的钙激活的钾通道;北非蝎毒素(charybdotoxin, CTX)、(dendrotoxin, DTX)可选择性阻断瞬时外向钾电流;格列本脲(glibenclamide)选择性阻断 ATP 敏感钾通道,常被用作 ATP 敏感钾通道研究的工具药。非选择性 PCBs 主要是四乙基铵(tetraethylammonium, TEA)和 4-AP。TEA, 4-AP 及其它氨基吡啶类药物由于阻滞 $K^+$ 通道, $K^+$ 外流减少,膜去极化,致 $Ca^{2+}$ 内流增加,均能促进神经冲动引起的递质释放。4-AP 能诱发神经末梢释放 ACh、NE 和 DA 等递质,可兴奋交感神经节,拮抗六烃季铵等的神经节阻断作用,也拮抗筒箭毒碱与多粘菌素对神经肌肉接头的阻断作用,并对家兔自身免疫性重症肌无力有效,也可解救急性镁中毒。4-AP 具有中枢兴奋作用,能拮抗麻醉药、镇静催眠药的中枢抑制作用。4-AP 能诱发小鼠激怒反应,可作为筛选抗精神病药的动物模型,家兔脑室内注射 4-AP 诱发反复发作的惊厥,可作为筛选抗癫痫药的动物模型。近年发现 4-AP 能诱发小鼠舔体反应,这与它促进皮肤肥大细胞释放组胺有关,并以此建立了一种筛选抗过敏药与止痒药的动物模型。临床上 4-AP 主要用于对抗肌松药过量引起的肌肉麻痹,也用于治疗重症肌无力。4-AP 可用于解除氟胺酮、地西洋、苯巴比妥等对中枢的抑制作用,也可用于老年性痴呆。

磺酰脲类 PCBs 如甲磺丁脲,格列本脲等能特异地阻滞胰岛 $\beta$ 细胞膜上的 ATP 敏感 $K^+$ 通道,使膜去极化,促进电压依赖性 $Ca^{2+}$ 通道开放而增加细胞内 $Ca^{2+}$ 浓度,由此促使

$\beta$  细胞分泌胰岛素,临床上用于治疗轻、中度糖尿病。

新的Ⅲ类抗心律失常药均为特异性 PCBs,有关该类药物的叙述见第三十章。

(二) 钾通道开放药(Potassium Channel Openers,PCOs) 钾通道开放药是选择性作用于钾通道,促进  $K^+$  外流的一类药物。其药理作用均源于促进  $K^+$  外流这一机制。目前合成的 PCOs 都作用于  $I_{K(ATP)}$  通道。

#### 【药理作用与临床应用】

1. 抗高血压作用 PCOs 可开放血管平滑肌细胞钾通道,使细胞膜超极化,舒张阻力血管而具有抗高血压作用。PCOs 对正常和高血压动物的降压作用比钙通道阻滞药强,增加肾血流量作用也较强。吡那地尔(pinacidil)和色满卡林(cromakalim)均为临床有效的抗高血压药,两者均能有效地扩张小动脉,与其它药物合用可减少不良反应,提高疗效。

2. 抗心绞痛及抗心肌梗死作用 PCOs 具有优先扩冠且能防止心肌顿抑、限制梗死面积、模拟缺血预适应等作用。尼可地尔(nicorandil) 的心肌保护和抗心绞痛作用研究最多。尼可地尔具有  $I_{K(ATP)}$  通道开放和增加细胞内 cGMP 的双重作用机制,可同时降低前、后负荷,高选择性地扩张正常及有病变的冠脉,改善冠脉血供。该药也可直接作用于心肌,故其心肌保护和抗心绞痛作用较其它药物为优。尼可地尔对闭塞性和非闭塞性冠脉均有扩张作用,对闭塞性冠脉的扩张作用较硝酸异山梨酯强,防止冠脉痉挛的作用优于硝苯地平。该药治疗稳定型心绞痛的疗效比钙通道阻滞药和  $\beta$  受体阻断药好。尼可地尔用于心肌梗死,可减少不可逆性心肌梗死面积,阻止或逆转梗死后游离脂肪酸及  $CO_2$  增加、 $O_2$  及腺苷酸下降。尼可地尔口服吸收迅速而完全,生物利用度高达 75%~100%,蛋白结合率约 75%,对肝、肾功能不全患者和老年人无明显的药动学改变,肝药酶诱导剂和抑制剂也不影响其代谢。尼可地尔不良反应为头痛,约 5% 患者不能耐受。

3. 心肌保护作用 PCOs 能直接激活缺血心肌  $I_{K(ATP)}$  通道,使膜超极化,恢复紊乱的电解质(主要是  $K^+$ )及电生理平衡,降低能耗,减轻  $Ca^{2+}$  超载和自由基损伤而具有心肌保护作用。尼可地尔既可保护缺血的心肌细胞,亦可减轻再灌注造成的心肌损伤。Pinacidil 和 Cromakalim 对心肌缺血也有保护作用。

4. 抗心律失常 作用于  $I_{K(ATP)}$  通道的药物既可抗心律失常,也可致心律失常。一般认为,钾通道阻滞药可对抗缺血性心律失常。PCOs 在发挥心肌保护作用的同时往往易致心律失常或对缺血性心律失常无效,可能与增加  $K^+$  外流致动作电位时程及有效不应期缩短有关。

PCOs 对动作电位时程延长所致的早后除极、触发活动及其诱发的多型性快速型心律失常如尖端扭转型室性心动过速有效。其作用与缩短动作电位时程,减轻细胞内  $Ca^{2+}$  超负荷有关。

5. 充血性心衰 尼可地尔可降低安静及运动时的左、右心室负荷,增加充血性心衰患者的心排出量,对外周动脉压的影响较小,心率轻度增加。birmakalim 能明显增加左室射血分数和搏出量,降低总外周阻力,对缺血性心脏病和心衰有良好效果。

6. 其他 PCOs 也具有扩张脑血管作用。在抗高血压、心绞痛、心肌梗死、心律失常、心衰等疾病方面。PCOs 具有钙通道阻滞药的相同效应。但由于 PCOs 开发较晚,临床应用经验不足,因此目前还不能大规模用于临床治疗。随着对 PCOs 研究的不断深入,

PCOs 将成为治疗心血管系统疾病的又一条新途径。

### 三、作用于钠通道的药物

钠通道阻滞药在临床上除用作局部麻醉(如利多卡因、普鲁卡因等)外,还是一类重要的抗心律失常药,即 I 类抗心律失常药。有关作用于钠通道的药物详见第三十章。

(杨宝峰)

## 第三十章 抗心律失常药

心律失常(arrhythmias)即心动节律和频率异常。心律正常时心脏协调而有规律地收缩舒张,顺利地完 成泵血功能;心律失常时由于心肌电活动异常使心脏泵血功能发生障碍,出现严重症状。一般按心动频率将心律失常分为两种类型,即缓慢型和快速型。缓慢型有窦性过缓、传导阻滞等,常用阿托品及异丙肾上腺素治疗。快速型则发病机制和治疗都较复杂。本章讲述的抗心律失常药主要针对快速型心律失常,这些药物或作用于心肌细胞的离子通道,或作用于心肌细胞的受体,从而影响心肌细胞膜对  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$  的通透性,使心脏恢复正常节律。

最早应用的抗心律失常药物是 1914 年发现的奎尼丁(quinidine),经过数十年的探索与实践,抗心律失常药已有相当大的进展。其中最重要的当数 20 世纪 60 年代发现的  $\beta$  肾上腺素受体阻断药和钙通道阻滞药。这两类药物不但具有抗心律失常作用,还具有抗心绞痛、抗高血压作用,是治疗心血管系统疾病的重要药物。英国药理学家詹姆斯·布莱克(James W. Black)也因他对  $\beta$  肾上腺素受体阻断药普萘洛尔的开创性科学研究荣获 1988 年诺贝尔生理医学奖。人们将硝酸甘油、 $\beta$  肾上腺素受体阻断药和钙通道阻滞药的发现誉为心血管病治疗史上的三个里程碑。近年作用于钾通道的药物在抗心律失常方面也有较大发展,发现了许多新型的钾通道阻滞药。

药物治疗对救治严重心律失常病人发挥了重要作用,但同时也应注意这类药物具有不同类型的严重不良反应,如致心律失常(proarrhythmias)作用等。正确合理应用抗心律失常药有赖于对心肌电生理、心律失常发生机制和药物作用机制的深刻认识。

### 第一节 心律失常的电生理学基础

#### 一、正常心肌细胞电生理特性

按照电生理特性,心肌细胞可分为两类:一类为工作细胞,包括心房肌及心室肌,主要起机械收缩作用,具有兴奋性、传导性而无自律性;另一类为自律细胞,是一类特殊分化的心肌细胞,包括 P 细胞(起搏细胞)和浦肯野细胞。它们具有自动产生节律的能力,具有兴奋性、传导性而无收缩性。无论工作细胞还是自律细胞,其电生理特性都与细胞上的离子通道活动有关,跨膜离子流与膜静息电位和动作电位的 关系见图 30-1。

(一) 兴奋性(excitability) 兴奋性指心肌细胞受刺激后产生动作电位的能力,包括静息电位去极化到阈电位水平以及有关离子通道的激活两个环节。静息膜电位绝对值减小或阈电位水平下降均能提高心肌兴奋性。

(二) 自律性(automaticity) 部分心肌细胞能够在没有外来刺激 的条件下,自动地

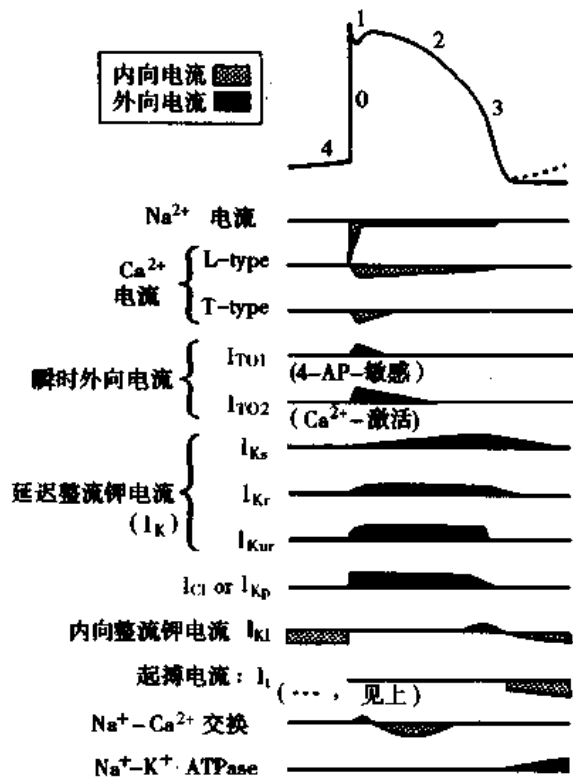


图 30-1 心肌细胞跨膜离子电流与静息膜电位、动作电位的关系

发生节律性兴奋的特性，称为自律性。动作电位 4 相自动除极速率（斜率）决定自律性。根据动作电位 0 相去极化的速度及超射幅度，可将心肌细胞分为快反应自律细胞（包括心房传导组织、房室束及浦肯野纤维）及慢反应自律细胞（包括窦房结及房室结）。快反应自律细胞 4 相自动除极速率主要由起搏电流决定，慢反应自律细胞 4 相自动除极的离子基础目前还不完全清楚，但多数认为由  $\text{Ca}^{2+}$  内流所决定。

**(三) 传导性 (conductivity)** 心肌细胞膜的任何部位产生的兴奋不但可以沿整个细胞膜扩布，且可通过细胞间通道传导到另一个心肌细胞，从而引起整个心脏的兴奋和收缩。动作电位 0 相除极化速率决定传导性。快反应自律细胞 0 相除极化是由钠内流决定，慢反应自律细胞 0 相除极化是由钙内流决定，因而抑制钠内流或钙内流都可抑制传导。

## 二、心律失常的发生机制

窦房结是心脏的正常起搏点，窦房结的兴奋沿着正常传导通路依次传导下行，直至整个心脏兴奋，完成一次正常的心脏节律。这其中的任一环节发生异常，都会产生心律失常。

### (一) 冲动形成障碍

1. 正常自律机制改变 正常自律活动只见于具有自律性的心肌细胞中，常受植物神经、电解质、缺氧、心肌牵张等因素的影响。正常自律机制改变是指参与正常舒张期自动除极化的起搏电流动力学和电流大小的改变而引起的自律性变化。

2. 异常自律机制形成 非自律性心肌细胞在某些条件下出现异常自律性称为异常自律机制形成。如工作肌细胞在缺血、缺氧条件下也会出现自律性。异常自律机制的发生可能是由于损伤造成细胞膜通透性增高和静息膜电位绝对值降低。这种异常自律性向周围组织扩布就会产生心律失常。

**(二) 触发活动 (triggered activity)** 指冲动的形成是由于紧接着一个动作电位后的第二次阈值除极化即后除极 (afterdepolarization) 所造成，后除极可分为：

1. 早后除极 (early afterdepolarization, EAD) 是一种发生在完全复极之前的后除极，常见于 2、3 相复极中，因膜电位不稳定而产生的振荡性除极 (图 30-2A)。诱发早后除极的因素有药物、低血钾等。最常见的形式是 Q-T 间期延长产生的尖端扭转型心律失常 (tor-

sades de pointes)。

2. 迟后除极(delayed afterdepolarization, DAD)是细胞内钙超载情况下,发生在动作电位完全或接近完全复极时的一种短暂的振荡性除极(图 30-2B)。诱发迟后除极因素有强心甘中毒、细胞外高钙及低钾等。

(三) 冲动传导障碍-折返激动 折返激动(reentrant excitation) 是指一次冲动下传后,又可顺着另一环形通路折回而再次兴奋原已兴奋过的心肌,称为折返激动,是引起快速型心律失常的重要机制之一。产生折返激动必须具备几个条件:一是解剖学及生理学上具有环形通路,通路的长度应大于冲动的“波长”;二是单向传导阻滞(unidirectional conduction block);三是折回的冲动落在原已兴奋心肌的不应期之外(图 30-2C)。对钠通道抑制作用较强的药物易诱发折返激动。

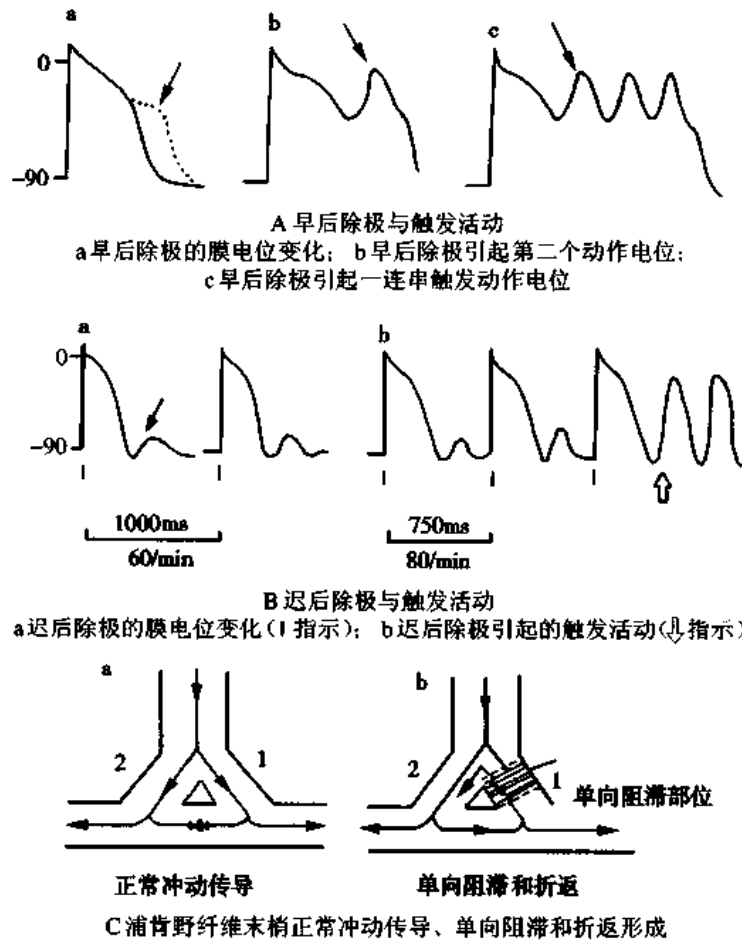


图 30-2 早后除极、迟后除极及折返激动的形成机制

(四) 心律失常发生的分子机制 Q-T 间期延长综合征(long QT syndrome, LQTS)是目前第一个被肯定由基因缺陷引起的心肌复极异常的疾病,表现为心电图 Q-T 间期延长并发生恶性心律失常性晕厥及猝死。现已鉴定出 LQTS 的 3 个突变基因:第 3 号染色体上的 SCN5A 基因,编码心肌钠通道;第 7 号染色体上的 HERG 基因,编码  $I_{Kr}$  通道;第 11 号染色体上的 KVLQT1 基因,编码  $I_{Ks}$  通道。由于以上基因突变造成通道功能异常,心



肌复极化减慢导致 Q-T 间期延长。Ⅲ类抗心律失常药大多选择性阻断  $I_{kr}$  通道,也可导致 Q-T 间期延长。

## 第二节 抗心律失常药物分类

抗心律失常药物分类方法有多种,如临床应用分类法,膜反应性效应分类法,选择性抑制分类法及 Vaughan Williams 氏分类法等。目前常用抗心律失常药物大多通过以下机制:①阻滞钠通道;②阻断心脏的  $\beta$  受体;③延长有效不应期;④阻滞钙通道。Vaughan Williams 氏法根据药物作用的电生理学特点,将众多化学结构不同的药物归纳成四大类:钠通道阻滞药(如奎尼丁,利多卡因,氟卡尼); $\beta$  受体阻断药(如普萘洛尔);延长动作电位时程药即钾通道阻滞药(如胺碘酮);钙通道阻滞药(如维拉帕米)。上述药物通过作用于离子通道而影响心肌电活动,从而产生抗心律失常作用。

I 类 钠通道阻滞药,此类又分为三个亚类:

I a 类药物 以奎尼丁为代表药物。

I b 类 以利多卡因为代表药物。

I c 类 以普罗帕酮、氟卡尼为代表。

Ⅱ类  $\beta$  受体阻断药,代表药物为普萘洛尔。

Ⅲ类 延长动作电位时程药,代表药物为溴苄胺,索他洛尔和胺碘酮。

Ⅳ类 钙通道阻滞药,代表药物为维拉帕米和地尔硫草。

## 第三节 临床常用抗心律失常药

### 一、I 类 钠通道阻滞药

(一) I a 类药 适度阻滞钠通道,降低 0 相上升速率,不同程度地抑制心肌细胞膜  $K^+$ 、 $Ca^{2+}$  通透性,延长复极过程,且以延长有效不应期(effective refractory period,ERP)更为显著。本类药物有膜稳定作用,表现出一定的局部麻醉作用。

#### 奎 尼 丁

奎尼丁(quinidine)是从金鸡纳(Cinchona ledgeriana)树皮中分离出的一种生物碱,为奎宁的右旋体。

【药理作用与机制】 奎尼丁与心肌细胞膜钠通道蛋白结合并阻滞钠内流。低浓度即可阻滞  $I_{Na}$ 、 $I_{kr}$ ,高浓度尚具有阻滞延迟外向整流钾电流( $I_{ks}$ )、内向整流钾电流( $I_{kl}$ )、瞬时外向钾电流( $I_{to}$ )及 L 型钙电流( $I_{CaL}$ )作用。该药对  $I_{kur}$  的抑制作用有利于防止房颤。此外,该药还具有明显的抗胆碱作用和阻断外周血管  $\alpha$  受体作用。

1. 降低自律性 奎尼丁阻滞钠通道可提高兴奋阈值,降低浦肯野纤维的自律性及心肌工作细胞的异常自律性,对正常窦房结影响较小。对病窦综合征者则明显降低其自律性。

2. 减慢传导 奎尼丁能降低心房肌、心室肌、浦肯野纤维等的 0 相上升最大速率,因而减慢传导速度。此药的抗胆碱作用虽减慢心房肌的传导性,但却加快房室结的传导性。应用奎尼丁治疗心房扑动或心房纤颤时,由于房室结的传导加快,可能出现心室率加快,所以在应用奎尼丁前先服用强心苷类药物,抑制房室结传导,以防止心室率过快。奎尼丁减慢传导的作用尚能使单向传导阻滞变为双向传导阻滞,消除折返激动引起的心律失常。

3. 延长不应期 奎尼丁阻滞钾通道,减少  $K^+$  外流,延长心房、心室、浦肯野纤维的 APD 和 ERP。心电图显示 Q-T 间期延长。该药有负性频率作用,可使心率减慢,此作用尤为明显,这是该药致心律失常机理之一。心肌局部缺血时,由于浦肯野纤维的不应期缩短或不一致,造成邻近细胞复极不均一而形成折返,奎尼丁延长有效不应期并使其均一化,从而消除折返激动引起的心律失常。

此外,该药还可减少  $Ca^{2+}$  内流,具有负性肌力作用。

【体内过程】 本药口服后几乎全部被胃肠道吸收,经 1~2 小时血药浓度达高峰,生物利用度为 70%~80%。该药血浆蛋白结合率约 80%,组织中药物浓度较血药浓度高 10~20 倍,心肌中浓度尤高。体内表观分布容积为 2~3L/kg,消除  $t_{1/2}$  为 5~7 小时,有效血药浓度为 2~5 $\mu$ g/ml,超过 6 $\mu$ g/ml 已引起毒性反应。

本药主要经过肝脏 P450 氧化代谢,其羟化代谢物仍有药理活性。其代谢物及原型均经肾排泄,其中原型占排泄量 10%~25%。

【临床应用】 奎尼丁是一广谱抗心律失常药,用于治疗多种快速型心律失常。适用于房颤(atrial fibrillation)、房扑(atrial flutter)、室上性(supraventricular arrhythmias)和室性心动过速(ventricular tachycardia)的转复和预防,以及频发室上性和室性早搏(ventricular premature beat)的治疗,是最重要的心律失常转复药物。对房颤、房扑目前虽多采用电转律法,但奎尼丁仍有应用价值,用于转律后防止复发。

【不良反应与注意事项】 用药初期,常见胃肠道反应,恶心、呕吐、腹泻等。长时间用药,可出现“金鸡纳反应(chinchonic reaction)”,表现为头痛、头晕、耳鸣、腹泻、恶心、视力模糊等症状。奎尼丁心脏毒性较为严重,中毒浓度可致房室及室内传导阻滞,由此浦肯野纤维出现异常自律性造成室性心动过速或室颤。奎尼丁晕厥(quinidine syncope)或猝死是偶见的严重不良反应,发作时患者意识突然丧失,伴有惊厥,出现阵发性心动过速,甚至室颤而死。

奎尼丁阻断  $\alpha$  受体,扩张血管,减弱心肌收缩力,可引起低血压。每次服用本药前应检查心率、血压和 ECG 变化,若出现明显心率减慢( $< 60$  次/分)、收缩压下降( $< 90$ mmHg)、Q-T 间期延长( $> 30\%$ ),均应停药。

【药物相互作用】 本药与地高辛合用,使后者肾清除率降低而增加其血药浓度;与双香豆素、华法林合用,竞争与血浆蛋白结合,使后者抗凝血作用增强;肝药酶诱导剂苯巴比妥能加速奎尼丁在肝中的代谢,应加量以维持有效血药浓度。奎尼丁减慢三环类抗抑郁药、可待因在肝脏的代谢,西咪替丁、钙通道阻滞药减慢奎尼丁在肝脏的代谢。

### 普鲁卡因胺

普鲁卡因胺(procainamide)是局部麻醉药普鲁卡因的酰胺型化合物,自 50 年代起就

被用于心律失常的治疗。该药对房性心律失常的作用比奎尼丁弱,对室性心律失常的作用似优于奎尼丁。

**【药理作用与机制】** 该药对心肌的直接作用与奎尼丁相似,但无明显阻断胆碱能或 $\alpha$ 肾上腺素能受体作用。该药抑制浦肯野纤维的自律性,治疗浓度能降低快反应细胞动作电位0相上升最大速率与振幅,因而减慢传导速度,使单向传导阻滞变为双向传导阻滞而取消折返激动。该药以抑制房室结以下传导为主,对房性心律失常作用较差。延长心房、心室及浦肯野纤维的APD及ERP,表现为相对延长ERP。

**【体内过程】** 口服吸收迅速而完全,1小时血药浓度达高峰,肌肉注射后0.5~1小时、静脉注射后仅4分钟血药浓度即达峰值。生物利用度约80%。有效血药浓度为 $4\mu\text{g}\sim 10\mu\text{g}/\text{ml}$ ,约20%与血浆蛋白结合,体内分布广,但不易进入脑组织,表观分布容积为 $2\text{L}/\text{kg}$ 。消除 $t_{1/2}$ 为3~6小时。本药在肝代谢为仍具活性的N-乙酰普鲁卡因酰胺(NAPA),NAPA也具有抗心律失常作用,但与母药在电生理学上有不同的特性,它几无I类药物作用,而具有明显III类药物的作用特性。

**【临床应用】** 主要用于室性心动过速治疗,作用比奎尼丁快,静脉注射或滴注用于抢救危急病例。对室上性心律失常也有效,但不作为首选药。

**【不良反应与注意事项】** 口服可有胃肠道反应,静脉给药可引起低血压。大剂量有心脏抑制作用。过敏反应较常见,出现皮疹、药热、白细胞减少、肌痛等。中枢不良反应为幻觉、精神失常等。长期应用,少数患者出现红斑狼疮综合征。

用药时(口服或注射)要连续观察血压和心电图变化,肾功能不全时应减量。

## 丙吡胺

丙吡胺(disopyramide,吡二丙胺、达舒平)药理效应与奎尼丁、普鲁卡因胺相似,该药于1967年用于治疗心律失常。

**【药理作用与机制】** 抑制浦肯野纤维4相除极速率而降低自律性,抑制快反应细胞0相上升速率而减慢传导,延长心房、心室的APD及ERP,且二者延长的程度相同。该药也具有明显的抗胆碱能作用,此作用也参与延长APD及ERP。

**【体内过程】** 口服后80%~90%被吸收,生物利用度甚高,0.5~3小时血药浓度达高峰,其血浆蛋白结合量具有剂量依赖性。治疗血药浓度为 $2\mu\text{g}\sim 4\mu\text{g}/\text{ml}$ 。表观分布容积为 $1.0\text{L}/\text{kg}$ 。消除 $t_{1/2}$ 为6~9小时。该药主要由肾脏排泄,其中40%~60%为原形,35%为肝脏降解后的代谢产物。

**【临床应用】** 室性早搏,室上性、室性心动过速。对心肌梗死引起的心律失常有效。

**【不良反应与注意事项】** 主要的不良反应为低血压及心脏抑制。还可见口干、便秘、尿潴留、视力模糊等。该药还可引起Q-T间期延长,易产生尖端扭转型心律失常。左室功能不全、房室传导阻滞时慎用。房颤或房扑时应先用强心苷,以避免增加心室率。与肝药酶诱导剂苯妥英钠合用可降低本药的血药浓度。该药还可增强华法林抗凝作用。

(二) Ib类药物 轻度阻滞钠通道,轻度降低0相上升速度,抑制4相 $\text{Na}^+$ 内流,降低自律性;促进 $\text{K}^+$ 外流,缩短动作电位复极过程,且以缩短APD更显著,相对延长ERP;本类药物有膜稳定或局麻作用。

## 利多卡因

利多卡因(lidocaine)是目前治疗室性心律失常的首选药物。此外,利多卡因还具有局部麻醉作用。

**【药理作用与机制】** 利多卡因抑制浦肯野纤维和心室肌细胞的  $\text{Na}^+$  内流,促进  $\text{K}^+$  外流。该药对  $\text{I}_{\text{k(ATP)}}$  通道也有明显抑制作用。

1. 降低自律性 利多卡因减小动作电位 4 相除极斜率,提高兴奋阈值,降低心肌自律性。治疗剂量能降低浦肯野纤维的自律性,对窦房结没有影响,仅在其功能失常时才有抑制作用。

2. 传导性 利多卡因对传导速度的影响比较复杂,治疗浓度对希-浦系统的传导速度没有影响,但在细胞外  $\text{K}^+$  浓度较高时则能减慢传导。在心肌梗死区缺血的浦肯野纤维,此药可抑制  $\text{Na}^+$  内流,减慢传导,防止折返激动发生。相反,如果细胞外低血钾或心肌组织损伤使心肌部分去极化时,利多卡因可促进 3 期  $\text{K}^+$  外流,引起超极化而加速传导,因此改善单相传导阻滞而中止折返激动。高浓度时,利多卡因明显抑制 0 相上升速率而减慢传导。

3. 动作电位时程和有效不应期 利多卡因缩短浦肯野纤维及心室肌的 APD、ERP,且缩短 APD 更为显著,故为相对延长 ERP。

**【体内过程】** 口服后虽吸收良好,但肝脏首过消除明显,仅 1/3 进入血液,难以达到临床有效血药浓度,故需经静脉注射给药,静脉注射给药作用迅速,仅维持 20 分钟左右。该药在血中有 70% 与血浆蛋白结合,体内分布广泛,表观分布容积为 1 L/kg。有效血药浓度  $1\mu\text{g}\sim 5\mu\text{g}/\text{ml}$ 。该药几乎全部在肝中代谢,消除  $t_{1/2}$  为 2 小时,经肾排泄,原形占总量 10%。

**【临床应用】** 利多卡因主要用于室性心律失常,如急性心肌梗死或强心苷中毒所致室性心动过速或室颤。亦可用于心肌梗死急性期,以预防心室纤颤的发生。此药对室上性心律失常效果较差。

**【不良反应与注意事项】** 不良反应主要表现为中枢神经系统症状,肝功能不良病人静脉注射过快,可出现头昏、嗜睡或激动不安、感觉异常等。剂量过大可引起心率减慢,房室传导阻滞和低血压。II、III 度房室传导阻滞病人禁用。心衰、肝功能不全者长期滴注后可产生药物蓄积,儿童或老年人应适当减量。西咪替丁和普萘洛尔可增加利多卡因的血药浓度。

## 苯妥英钠

苯妥英钠(phenytoin sodium)为乙内酰脲类抗癫痫药,现已成为治疗强心苷中毒所致快速型心律失常的首选药物。

**【药理作用与机制】** 对心肌电生理学作用类似利多卡因,仅对希-浦系统发生影响。降低正常及部分除极的浦肯野纤维 4 相自动除极速率,降低其自律性。促  $\text{K}^+$  外流,缩短 APD 和 ERP,相对延长 ERP。苯妥英钠对窦房结传导性无明显影响,但增加房室结 0 相除极化速率,加快其传导,可对抗强心苷中毒所致房室传导阻滞。苯妥英钠还可加快强心

苷中毒引起的浦肯野纤维 0 期除极减慢,改善其传导。

【体内过程】 口服吸收慢而不完全,8~12 小时达高峰。有效血药浓度为 5~20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。生物利用度为 60%~80%,血浆蛋白结合率约 80%,主要在肝脏水解灭活。

【临床应用】 主要用于治疗室性心律失常,特别是对强心苷中毒引起的室性心律失常有效。对房扑、房颤和室上性心律失常也有效,但治疗房扑、房颤时须注意该药可改善房室结传导而加快心室率。苯妥英钠亦可用于心肌梗死、心脏手术、心导管术等所引发的室性心律失常。

【不良反应与注意事项】 快速静脉注射容易引起低血压,高浓度可引起心动过缓。中枢症状常见有头昏、眩晕、震颤、共济失调等,严重者出现呼吸抑制。在低血压或心肌抑制时慎用。窦性心动过缓,II、III 度房室传导阻滞者禁用。孕妇用药可使胎儿致畸,禁用。肝药酶抑制剂异烟肼、氟霉素、西咪替丁可抑制苯妥英钠代谢,提高其血药浓度。而肝药酶诱导剂抗癫痫药卡马西平可加快苯妥英钠的清除,导致治疗失败。

### 美 西 律

美西律(mexiletine,慢心律,脉律定)化学结构和细胞电生理效应与利多卡因相仿,常用于维持利多卡因的疗效。美西律降低浦肯野纤维自律性,提高阈电位。抑制 0 相的作用大于利多卡因,减慢传导。缩短浦肯野纤维和心室肌 APD 和 ERP,相对延长 ERP。

本药口服吸收迅速而完全,口服后 3 小时血药浓度达峰值,作用维持 8 小时。生物利用度为 90%。有效血药浓度为 0.5 $\mu\text{g}$ ~2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。血浆蛋白结合率为 60%。该药主要在肝内代谢灭活,约 10%以原形由肾排泄,消除  $t_{1/2}$  约 12 小时。

临床应用与利多卡因相同,用于室性心律失常,特别是对心肌梗死后急性室性心律失常有效。不良反应与剂量相关,可出现胃肠道不适,长期口服有神经症状如震颤、共济失调、复视、精神失常等。房室传导阻滞、窦房结功能不全、心室内传导阻滞、有癫痫病史、低血压或肝病者慎用。

(三) Ic 类药 明显阻滞心肌细胞钠通道,显著降低动作电位 0 相上升速率和幅度,减慢传导的作用最为明显。氟卡尼具有很强的钠通道抑制能力,在消除冲动形成及传导异常上均有作用。

### 普 罗 帕 酮

【药理作用与机制】 普罗帕酮(propafenone,心律平)通过抑制  $\text{Na}^+$  内流而发挥作用。该药抑制 0 期及舒张期  $\text{Na}^+$  内流作用强于奎尼丁,减慢心房、心室和浦肯野纤维传导。降低浦肯野纤维自律性,延长 APD 和 ERP,但对复极过程影响弱于奎尼丁。该药还有轻度的肾上腺素受体阻断作用和钙通道阻滞作用。

【体内过程】 口服吸收良好,2~3 小时作用达高峰,持续 8 小时以上。该药初期给药肝脏首过消除强,生物利用度低。长期给药后,首过消除减弱,生物利用度几乎达 100%。该药与血浆蛋白结合率高达 95%~97%,主要在肝脏代谢,99%以代谢物形式经尿排出。

【临床应用】 适用于室上性和室性早搏,室上性和室性心动过速,伴发心动过速和心

房颤动的预激综合征。

【不良反应与注意事项】 常见消化道反应如恶心、呕吐、味觉改变等。心血管系统常见房室传导阻滞,加重充血性心衰,还可引起体位性低血压等。由于其减慢传导程度超过延长 ERP 程度,易致折返,引发心律失常。肝肾功能不全时应减量。心电图 QRS 延长超过 20% 以上或 Q-T 间期明显延长者,宜减量或停药。本药一般不宜与其他抗心律失常药合用,以避免相互作用加强而致心脏抑制。

### 氟卡尼

氟卡尼(flecainide)对钠通道的抑制及对  $V_{max}$  抑制作用强于 Ia、Ib 类药物,明显减慢心肌细胞 0 相最大上升速率并降低振幅。减慢心脏传导,降低自律性。该药对  $I_{kr}$ 、 $I_{to}$ 、 $I_{ks}$  有明显抑制作用,使心房和心室肌动作电位时程明显延长。此外,该药对  $I_{k(ATP)}$  通道也有抑制作用。

该药口服吸收良好,生物利用度达 90%,血药浓度 3 小时达高峰,有效血药浓度为  $0.2\mu\text{g}\sim 1\mu\text{g}/\text{ml}$ 。血浆蛋白结合率约 40%。主要在肝中代谢,在健康成年人,消除  $t_{1/2}$  为 14 小时,肾功能不全者  $t_{1/2}$  超过 20 小时。该药约 25% 以原形经肾排泄。

本药属广谱治疗快速型心律失常药。用于室上性和室性心律失常,由于该药致心律失常发生率较高,临床主要用于顽固性心律失常或其他抗心律失常药无效时使用。

该药致心律失常作用较多,包括室速或室颤、房室传导阻滞、诱发折返性心律失常和 Q-T 间期延长综合征,主要和抑制  $I_{Na}$  及  $I_{kr}$  过强有关。不良反应有头晕、乏力、恶心、震颤等。老年人、心衰及肾功能不全时应酌情减量。避免同时给予丙吡胺或维拉帕米,以减少心脏毒性。

### 恩卡尼

恩卡尼(encainide)与氟卡尼结构相似,主要抑制钠通道,抑制浦肯野纤维 4 相除极速率而降低其自律性,也降低心房、心室及浦肯野纤维 0 相最大上升速率而减慢传导速度,对浦肯野纤维作用最强。心电图表现为 QRS 波增宽。

该药口服吸收迅速,口服后 1~2 小时血药浓度达峰值,分布容积为  $4.0\text{ L}/\text{kg}$ ,消除  $t_{1/2}$  为 3~4 小时。该药几乎全部在肝脏中灭活代谢,两种代谢产物 O-去甲基恩卡尼和 3-甲氧-O-去甲恩卡尼仍具有抗心律失常活性。

恩卡尼为广谱抗快速型心律失常药,治疗室上性和室性心律失常。该药还具有致心律失常作用,如室速、室颤或房室传导阻滞,和该药过强抑制  $I_{Na}$  有关。不良反应主要为中枢神经症状,如头晕、头痛、震颤等。肾功能不全应减量。西咪替丁可增加本药的浓度。

## 二、II 类 $\beta$ 肾上腺素受体阻断药

$\beta$  肾上腺素受体阻断药能阻断肾上腺素能神经对心肌的  $\beta$  受体效应,同时具有阻滞钠通道和缩短复极过程的作用。表现为减慢 4 相舒张期除极速率而降低自律性,降低动作电位 0 相上升速率而减慢传导。

## 普萘洛尔

**【药理作用与机制】** 普萘洛尔(propranolol,心得安)产生抗心律失常作用主要通过两个机制:①竞争性阻断 $\beta$ 受体,能有效抑制肾上腺素能 $\beta$ 受体激活所介导的心脏生理反应如心率加快、心肌收缩力增强,房室传导速度加快等。②抑制 $\text{Na}^+$ 内流,具有膜稳定作用。

1. 自律性 降低窦房结、心房传导纤维及浦肯野纤维的自律性。在运动及情绪激动时,作用明显。也能降低儿茶酚胺所致的迟后除极而防止触发活动。

2. 传导速度 阻断 $\beta$ 受体的浓度并不影响传导速度。超过此浓度使血药浓度达 $100\text{ ng/kg}$ 以上,则有膜稳定作用,能明显减慢房室结及浦肯野纤维的传导速度,对某些必须应用大量才能见效的病例,这种膜稳定作用是参与治疗的机制之一。

3. 动作电位时程和有效不应期 治疗浓度缩短浦肯野纤维APD和ERP,高浓度则延长之。对房室结ERP有明显的延长作用,与减慢传导作用共同构成普萘洛尔抗室上性心律失常的作用基础。

**【体内过程】** 口服吸收完全。肝脏首过消除强,生物利用度为30%。口服后2小时血药浓度达峰值,但个体差异大。有效血药浓度波动大,约为 $0.05\mu\text{g}\sim 0.9\mu\text{g/ml}$ 。血浆蛋白结合率达93%。该药主要在肝脏代谢,消除 $t_{1/2}$ 为3~4小时,肝功受损时明显延长。90%以上经肾排泄,尿中原形药仅占不到1%。

**【临床应用】** 主要用于室上性心律失常。对于交感神经兴奋性过高、甲状腺功能亢进及嗜铬细胞瘤等引起的窦性心动过速效果良好。与强心苷或钙通道阻滞药地尔硫卓合用,控制房扑、房颤及阵发性室上性心动过速时的室性频率过快效果较好。心肌梗死患者应用本药,可减少心律失常的发生,缩小心肌梗死范围,降低死亡率。普萘洛尔还可用于由于运动或情绪激动所引发的室性心律失常,减少肥厚型心肌病所致的心律失常。

**【不良反应与注意事项】** 可致窦性心动过缓、房室传导阻滞,并可能诱发心力衰竭和哮喘。产生低血压、精神压抑、记忆力减退。本药长期应用对脂质代谢和糖代谢有不良影响。故高脂血症、糖尿病患者应慎用。突然停药可产生反跳现象,使冠心病病人发生心绞痛加重或心肌梗死。西咪替丁使普萘洛尔的清除率显著降低,易导致毒性反应。

### 三、Ⅲ类 延长动作电位时程药

Ⅲ类抗心律失常药又称为钾通道阻滞药,可降低细胞膜 $\text{K}^+$ 电导,减少 $\text{K}^+$ 外流,从而延长动作电位时程和有效不应期,但对动作电位幅度和去极化速率影响很小。

目前国外已开发了不少新的Ⅲ类钾通道阻滞药,其中大部分药物对 $\text{I}_{Kr}$ 具有高度选择性。这些新Ⅲ类药物大多为甲磺酰胺类及其衍生物,研究较多的是Dofetilide(UK68798),E-4031,d-sotalol等。他们的共同特征是:①对离子通道的阻滞作用有较高选择性,对 $\text{I}_{Kr}$ 抑制作用强。电生理效应只延长APD和ERP,不影响0相最大除极速率;②延长APD,增加钙内流,使Ⅲ类药表现出正性肌力作用;③具有抗室颤效应;④延长APD的作用呈负性频率依赖性,即心率慢时APD延长明显,此效应易诱发早后除极。

## 胺 碘 酮

【药理作用与机制】 胺碘酮(amiodarone 乙胺碘呋酮,安律酮)对多种心肌细胞膜钾通道有抑制作用,如: $I_{kr}$ 、 $I_{ks}$ 、 $I_{to}$ 、 $I_{kl}$ 、 $I_{k(Ach)}$ 等,明显延长 APD 和 ERP。对  $Na^+$  通道及  $Ca^{2+}$  通道亦有抑制作用,降低窦房结和浦肯野纤维的自律性、传导性。此外,胺碘酮尚有非竞争性拮抗  $\alpha$ 、 $\beta$  肾上腺素能受体作用和扩张血管平滑肌作用,扩张冠状动脉,增加冠脉流量,减少心肌耗氧量。

【体内过程】 口服、静脉注射给药均可。口服给药吸收缓慢,6~8 小时后血药浓度达高峰,生物利用度约 40%。静脉注射 10 分钟起效,吸收后药物迅速分布到各组织器官中,表观分布容积达 70L/kg。该药主要在肝脏中代谢,消除  $t_{1/2}$  长达数周。血浆蛋白结合率达 95%。停药后作用可持续 4~6 周。

【临床应用】 治疗心房扑动、心房纤颤和室上性心动过速效果好,对预激综合征引起者效果更佳。适用于对传统药物治疗无效的室上性心律失常。对室性心动过速、室性早搏亦有效。

【不良反应与注意事项】 常见心血管反应如窦性心动过缓、房室传导阻滞及 Q-T 间期延长,偶见尖端扭转型室性心动过速。有房室传导阻滞及 Q-T 间期延长者忌用本药。

本药长期应用可见角膜褐色微粒沉着,不影响视力,停药后微粒可逐渐消失。少数患者发生甲状腺功能亢进或减退。个别患者出现间质性肺炎或肺纤维化。长期应用必需监测肺功能、进行肺部 X 光检查和定期监测血清  $T_3$ 、 $T_4$ 。

【药物相互作用】 胺碘酮可提高血中地高辛浓度,加强抗凝剂作用。该药还可增加奎尼丁、普鲁卡因胺和苯妥英钠的血药浓度。避免与  $\beta$  受体阻断剂或钙通道阻滞剂合用,以防止加重心动过缓或房室传导阻滞。

## 索 他 洛 尔

索他洛尔(sotalol)阻断  $\beta$  受体,降低自律性,减慢房室结传导。阻滞  $K^+$  通道,延长心房肌、心室肌和浦肯野纤维动作电位时程和有效不应期,延长心房肌和心室肌复极时间。对浦肯野纤维的作用强于心室肌。索他洛尔口服吸收快,无肝脏首过消除,生物利用度达 90%~100%。该药与血浆蛋白结合少,在心、肝、肾浓度高。体内不被代谢,几乎全部以原形经肾排出。 $t_{1/2}$  为 12~15 小时,老年人、肾功能不全者  $t_{1/2}$  明显延长。临床用于各种严重程度的室性心律失常,也可治疗阵发性室上性心动过速及心房颤动。不良反应较少,但有因出现心功能不全(1%)、心律失常(2.5%)、心动过缓(3%)而停药者,少数 Q-T 间期延长者偶可出现尖端扭转型室性心动过速。

## 溴 苄 胺

溴苄胺(bretylium)能延长浦肯野纤维和心室肌的动作电位时程和有效不应期,提高心室纤颤阈值,用于治疗心室纤颤有一定疗效。另外,与其他抗心律失常药不同的是,此药能增强心肌收缩力。此药口服不吸收,故需肌内注射或静脉给药。用于利多卡因或直流电除颤无效的心室纤颤病人。室性早搏、室性心动过速病人有时亦可静脉注射此药,但



易引起体位性低血压。

## 四、IV类 钙通道阻滞药

钙通道阻滞药通过阻滞 L-型钙通道,使钙电流减小。该类药物降低窦房结、房室结细胞的自律性,减慢房室结传导速度,延长房室结细胞膜钙通道复活时间,延长其不应期。

### 维拉帕米

【药理作用与机制】 维拉帕米(verapamil,异搏定、戊脉安)阻滞心肌慢  $Ca^{2+}$  通道,抑制  $Ca^{2+}$  内流,对钙通道作用呈现频率依赖性,并推迟失活钙通道的复活。对  $I_{Kr}$  有抑制作用,对  $I_{Ks}$  和快钠通道无明显作用,无膜稳定作用。窦房结、房室结对此药敏感。

1. 自律性 此药可降低窦房结舒张期自动除极斜率,增加最大舒张电位,降低其自律性。虽然正常心房肌、心室肌、浦肯野纤维对此药不敏感,但当心肌缺血时,上述心肌组织膜电位水平可减少至  $-40 \sim -60mV$ ,出现异常自律性,维拉帕米能降低其自律性。此外,也减少或取消后除极所引发的触发活动。

2. 传导性 窦房结、房室结 0 期除极由钙内流介导,维拉帕米减慢 0 期上升最大速度而减慢窦房结、房室结传导性。此作用除可终止房室结的折返激动外,尚能防止心房扑动、心房纤颤引起的心室率加快。

3. 不应期 抑制窦房结、房室结钙通道开放,而使有效不应期延长,大剂量维拉帕米能延长浦肯野纤维的动作电位时程和有效不应期,对心房和心室肌有效不应期略缩短。

【体内过程】 口服吸收迅速而完全。口服后 2~3 小时血药浓度达峰值。2 小时呈现作用,5 小时作用最强。由于首过消除强,生物利用度仅 10%~30%。静脉注射后 5~10 分钟起效,可持续 6 小时。在肝脏代谢,其代谢物去甲维拉帕米仍有活性。消除  $t_{1/2}$  为 4~10 小时,肝功能不良, $t_{1/2}$  可延长至 16 小时。

【临床应用】 治疗室上性和房室结折返激动引起的心律失常效果好,阵发性室上性心动过速首选此药。对急性心肌梗死和心肌缺血及强心苷中毒引起的室性早搏有效。

【不良反应与注意事项】 口服安全,可出现便秘、腹胀、腹泻、头痛、瘙痒等。静脉给药可引起血压降低、暂时窦性停搏。II 或 III 度房室传导阻滞、心功能不全、心源性休克病人禁用此药。老年人、肾功能低下者慎用。该药可提高地高辛的血药浓度。与  $\beta$  受体阻断剂或奎尼丁合用,可增加心脏毒性。

## 五、其他类

### 腺苷

腺苷(adenosine)为内源性嘌呤核苷酸,腺苷通过与特异性 G 蛋白结合,作用于腺苷受体,激活乙酰胆碱敏感  $K^+$  通道,抑制窦房结传导,降低正常自律性。腺苷还抑制房室传导,延长房室结不应期,以上作用与其促  $K^+$  外流及抑制 cAMP 激活的  $Ca^{2+}$  内流有关。

静脉注射腺苷后起效迅速,其血浆  $t_{1/2}$  极短,约 10 秒。该药可被体内大多数组织细胞所摄取,并被腺苷脱氨酶灭活。使用时需静脉快速注射给药,否则在药物到达心脏前即被

灭活。临床主要用于迅速终止折返性室上性心律失常。静脉注射速度过快可致短暂心脏停搏。治疗剂量下,多数病人会出现胸闷、呼吸困难。合用腺苷摄取抑制剂双嘧达莫的患者,腺苷疗效增强。茶碱和咖啡因能阻断腺苷受体,若合用上述药物或饮用含上述药物的饮料时,需加大腺苷的用药剂量。

## 第四节 快速型心律失常的用药原则及合理用药

### 一、用药原则

抗心律失常药物治疗的一般用药原则是:①先单独用药,然后联合用药;②以最小剂量取得满意的临床效果;③先考虑降低危险性,再考虑缓解症状;④充分注意药物的副作用及致心律失常作用。

### 二、合理用药

1. 窦性心动过速 应针对病因治疗,需要治疗时可采用 $\beta$ 受体阻断剂或维拉帕米。
2. 房性早搏 一般不需要药物治疗,若频繁发生,并引起阵发性房性心动过速,可用 $\beta$ 受体阻断剂、维拉帕米、地尔硫草或使用Ⅰ类抗心律失常药。
3. 心房扑动、心房颤动 转律用奎尼丁(宜先给强心苷)、普鲁卡因酰胺、胺碘酮,减慢心室率用 $\beta$ 受体阻断剂、维拉帕米、强心苷类。转律后用奎尼丁、丙吡胺防止复发。
4. 阵发性室上性心动过速 这类心律失常多由房室结折返引起,故常用具有延长房室结不应期的药物。急性发作时宜首选维拉帕米,亦可选用强心苷类、 $\beta$ 受体阻断剂、腺苷等。慢性或预防发作可选用强心苷类、奎尼丁、普鲁卡因胺等。
5. 室性早搏 首选普鲁卡因胺、丙吡胺、美西律或其他Ⅰ类抗心律失常药以及胺碘酮。心肌梗死急性期通常静脉滴注利多卡因。强心苷中毒者用苯妥英钠。
6. 阵发性室性心动过速 转律用利多卡因、丙吡胺、普鲁卡因胺、美西律、胺碘酮、奎尼丁,维持用药与治疗室性早搏相同。
7. 心室纤颤 转律可选用利多卡因、普鲁卡因胺和胺碘酮。

(杨宝峰)

## 第三十一章 抗慢性心功能不全药

慢性心功能不全又称为充血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF, 以下均简称为 CHF), 是多种病因所致的超负荷心肌病(cardiomyopathy of overload), 也是心功能异常状态下的病理生理反映, 此时心肌储备力明显下降, 收缩和舒张功能出现障碍, 导致动脉系统供血不足, 静脉系统淤血等症状。CHF 的发病率呈上升趋势, 其预后较差。

根据世界卫生组织的 CHF 分级标准, 将其分为四级: I 级, 体力活动不受限制, 一般活动不引起乏力、心悸、气短或心绞痛等; II 级, 活动明显受限制, 一般活动可致乏力、心悸及心绞痛等; III 级, 体力活动明显受限制, 低于一般活动可致上述症状; IV 级, 不能从事任何体力活动, 休息时可有心力衰竭症状, 活动后加重。1994 年修订为 A、B、C、D 四级。A 级: 无心血管疾病症状; B 级: 有心血管疾病的客观症状; C 级: 有中度心血管疾病症状; D 级: 有重度心血管疾病症状。

慢性心功能不全的药物治理仍是一个主要手段, 随着对 CHF 时的心肌结构、功能变化、神经内分泌改变及信号转导等研究的深入, 用于治疗 CHF 的药物在发生着很大的变化。

1785 年英国医师 W. Withering 首次报道了洋地黄可用于水肿的治疗, 20 世纪 20 年代发展为治疗 CHF 的主要药物, 由此进入了具有正性肌力作用的强心苷类药物治理 CHF 的年代。在相当长的一段时间内, 认为心功能不全的主要原因是心肌收缩力不足, 因此强调应用具有正性肌力作用的药物。强心苷类通过抑制  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \cdot \text{ATP}$  酶, 具有正性肌力作用, 但缺少正性松弛作用。因其毒性大, 安全范围小, 对严重的 CHF 疗效不佳。新开发的品种不多, 临床应用的仅 3~5 种。

50 年代后期, 噻嗪类利尿药与强心苷合用治疗 CHF, 使疗效明显提高, 是 CHF 药物治理的一大进展, 但仅用于 II、III 级 CHF, 只是在一定程度上降低 CHF 的死亡率, 久用易产生电解质及酸碱平衡紊乱。70 年代开始, 由于心脏导管术的应用, 对 CHF 时血流动力学参数改变与发病的关系有了较深的认识。合用血管扩张药可减轻心脏前或后负荷、改善血流动力学的变化以提高疗效, 增加运动耐量。临床研究发现, 一般的血管扩张药并不降低 CHF 的死亡率, 而且长期使用疗效降低。70 年代后期, 多巴胺及另外一些  $\beta$  受体激动药如多巴酚丁胺等, 因具有正性肌力作用及一定程度的血管扩张作用, 用于急性心肌梗死后的 CHF, 具有较好的治疗效果。但多巴胺及其同系物不能口服, 不降低心肌耗氧量, 作用短暂又易产生耐受性, 不适于 CHF 的长期治理。继之磷酸二酯酶 III 抑制剂应用于临床, 但此类药物由于不良反应多, 某些毒性反应可致命, 已少用或短期应用。近十年来, 由于认识到神经、激素、神经内分泌系统, 包括交感神经系统、肾素—血管紧张素系统(RAS)、精氨酸加压素(AVP)、心钠肽(ANP)、内皮素(ET)、肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )及前列腺素( $\text{PGI}_2$ 、 $\text{PGE}_2$ )在 CHF 的发生及发展中的重要作用, 由此选择调整神经激素内分泌

的药物用于 CHF 的治疗,收到较好的治疗效果。在 CHF 时,患者血循环中儿茶酚胺水平明显提高,可引起心肌  $\beta_1$  受体下调,从而导致对  $\beta$  受体激动药的敏感性下降,因此近年来应用  $\beta$  受体阻断药以逆转  $\beta_1$  受体下调,同时可抑制过高的交感神经活性。改变了以往  $\beta$  受体阻断药不能用于 CHF 的认识。因此有人提出,在心肌状况恶化之前早期应用  $\beta$  受体阻断药,对改善预后有一定价值。近年钙增敏剂及钙通道阻滞药应用于 CHF 的治疗,其疗效尚有待临床研究。

80 年代中期开始,在血管紧张素 I 转化酶(ACE)抑制剂的实验研究及临床应用中发现,ACE 抑制剂除具有扩张血管作用外,还可防止和逆转心肌肥厚、重构及成纤维化,可降低 CHF 的死亡率,使 CHF 的治疗有较大的进展。ACE 抑制剂的应用改变了以往认为 CHF 的发病与发展难以预防、预后不佳的观念,为寻找具有防治心肌重构的强心药带来了新的启示。近年来,分子生物学及基因工程学理论和实验技术在心血管疾病中的应用,正在揭示心衰的发生与心肌的基因表达异常的关系,不久的将来基因治疗将用于 CHF。

治疗 CHF 的药物分类(见图 31-2):

1. 强心苷类 地高辛等。
2. 利尿药与血管扩张药 噻嗪类、硝普钠等。
3. 血管紧张素 I 转化酶抑制剂 卡托普利等。
4.  $\beta$  受体阻断药 卡维地洛等。
5. 其他抗 CHF 的药物
  - (1)磷酸二酯酶 III 抑制剂:氨力农、米力农等。
  - (2)钙增敏剂:匹莫苯等。
  - (3)钙通道阻滞药:氨氯地平等。
  - (4) $\beta$  受体激动药:多巴酚丁胺、扎莫特罗等。

## 第一节 强心苷类

强心苷是一类具有强心作用的苷类化合物,临床主要用于 CHF 的治疗,也可用于治疗某些心律失常。天然存在于植物中的为一级强心苷,经化学处理分离后的为二级强心苷。常用的药物有地高辛(digoxin)、洋地黄毒苷(digitoxin)、毛花苷 C(lanatoside)、毒毛花苷 K 等(strophanthin K)。

【构效关系】 强心苷由糖和苷元两部分组成(图 31-1)。糖的部分由葡萄糖或稀有糖如洋地黄毒糖等组成,对强心苷的正性肌力作用无根本性影响,但可增加药物的极性。苷元由甾核和不饱和内酯环两部分组成。甾核具有三个重要的取代基。 $C_3$  位具有  $\beta$  构型的羟基,如改为  $\alpha$  构型,则苷元失去强心作用。 $C_{14}$  需有一个  $\beta$  构型的羟基,没有此羟基或差向异构为  $\alpha$  位,则苷元失去强心作用。 $C_{17}$  连接有  $\beta$  构型的内酯环,此环必须是不饱和的,也不能打开,否则会影响作用的强度或使之失去正性肌力作用。近年对强心苷进行化学结构的改造,旨在增加安全范围,减少毒性反应,已取得一些进展。

【药理作用与机制】

### 1. 对心脏的作用

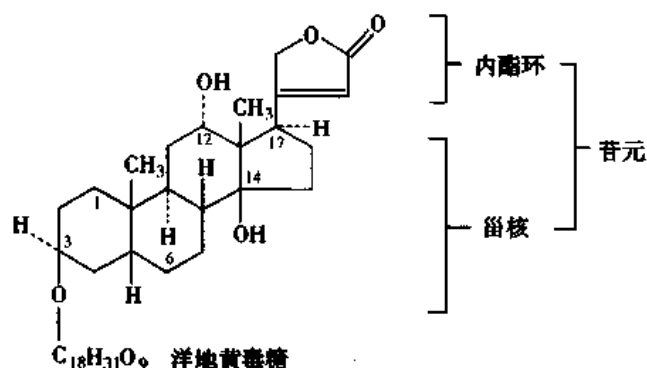


图 31-1 地高辛的化学结构

(1)对心肌收缩力的作用:强心苷对心脏具有直接的选择性作用,可加强心肌收缩力,即正性肌力作用(positive inotropic action)。这一作用可使心肌纤维肌张力上升及缩短速度加快,使心肌收缩有力而敏捷,表现为左室内压最大上升速度  $dp/dt_{max}$  增大,心肌最大缩短速度  $V_{max}$  加快,由此可明显加强衰竭心脏的收缩力,增加心排出量,从而解除心功能不全的症状。强心苷对正常人并不增加心排出量,因强心苷还具有收缩血管而增加外周阻力的作用,限制了心排出量的增加。而在 CHF 状态下,因强心苷可通过间接反射性作用,抑制正处于兴奋状态的交感神经活性,从而使外周阻力并不增加,得以保持心排出量增加。

**正性肌力作用的机制** 强心苷类对心肌收缩过程的作用与收缩蛋白及其调节蛋白无关,也不影响心肌能量供应,但能增加兴奋时心肌细胞内  $Ca^{2+}$  量,这是强心苷正性肌力作用的基本机制。

强心苷可与心肌细胞膜上  $Na^+-K^+ \cdot ATP$  酶结合并抑制其活性(图 31-2)。现认为  $Na^+-K^+ \cdot ATP$  酶就是强心苷的受体。 $Na^+-K^+ \cdot ATP$  酶是一个二聚体,由  $\alpha$  和  $\beta$  亚单位组成。 $\alpha$  亚单位是催化亚单位,贯穿膜内外两侧,分子量 112kD,约含 1021 个氨基酸残基。 $\beta$  亚单位是一糖蛋白,分子量约 35kD,可能与  $\alpha$  亚单位的稳定性有关。现知  $\alpha$  亚单位有 8 个疏水性跨膜  $\alpha$ -螺旋段,即  $H_1 \sim H_8$ ,分属于 N 端和 C 端 1/3,所余中央 1/3 则折叠成巨大的胞溶部结构域,其中包含 ATP 结合水解部位 501 位赖氨酸,ATP 水解成的磷酸则结合于 369 位天冬氨酸。

强心苷与酶的结合位点,曾认为在 N 端  $H_1 \sim H_2$  间的胞外袢上,但未能最后确定,仅知此胞外袢能影响结合过程中的构象变化,使酶活性下降。体内条件下,治疗量强心苷抑制  $Na^+-K^+ \cdot ATP$  酶活性约 20%,结果是细胞内  $Na^+$  量增多, $K^+$  量减少。当细胞内  $Na^+$  量增多时,再通过  $Na^+-Ca^{2+}$  交换机制,使  $Na^+$  内流减少, $Ca^{2+}$  外流减少,或者是使  $Na^+$  外流增加的同时, $Ca^{2+}$  内流增加。其结果是细胞内  $Ca^{2+}$  量增加,肌浆网摄取  $Ca^{2+}$  也增加,储存增多。另外发现,细胞内  $Ca^{2+}$  少量增加时,还能增强  $Ca^{2+}$  的内流,使每一动作电位 2 相内流的  $Ca^{2+}$  增多,此  $Ca^{2+}$  又能促使肌浆网的钙释放,即“以钙释钙”的过程。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(见图 31-3)。

在多种条件下,强心苷的正性肌力作用与  $Na^+-K^+ \cdot ATP$  酶的抑制间显示了一定的相关性。但是当  $Na^+-K^+ \cdot ATP$  酶活性抑制大于 30% 时,可能出现毒性反应,当达到或超

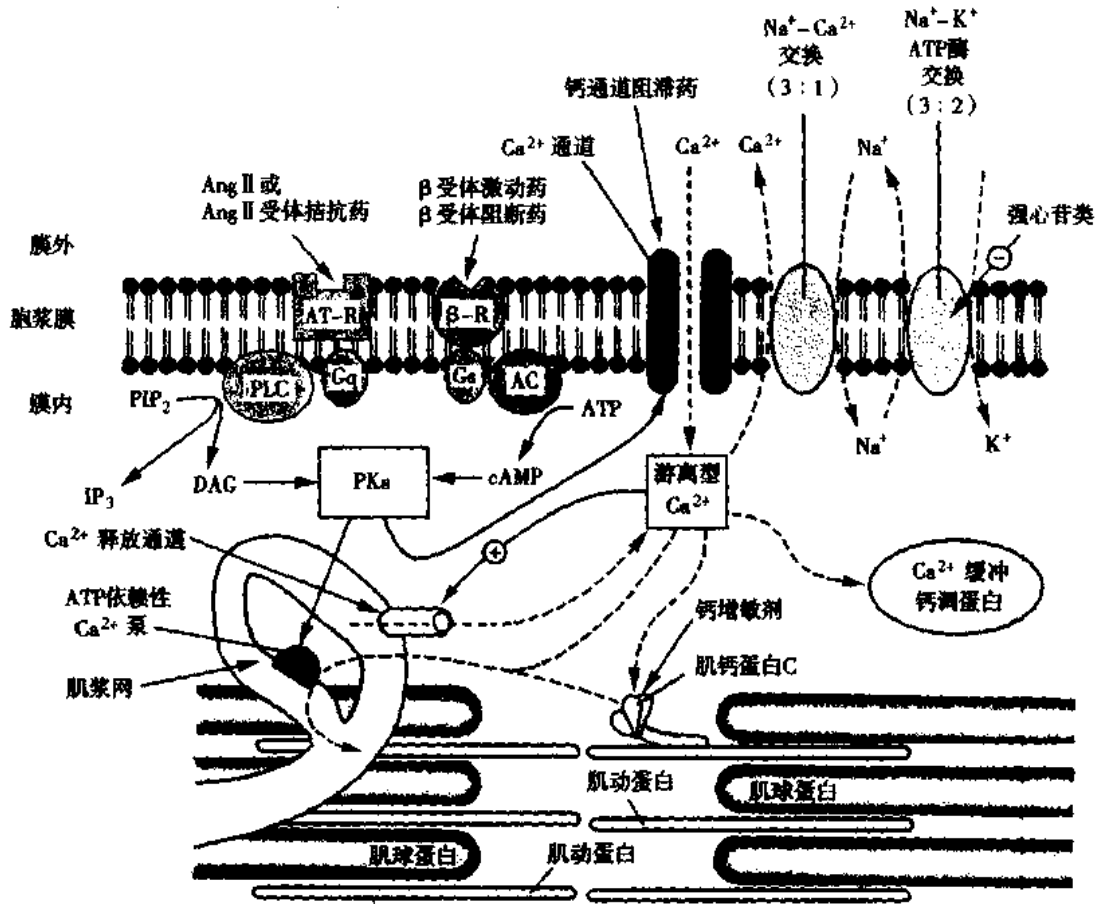


图 31-2 抗 CHF 药物作用靶点及机制模式图

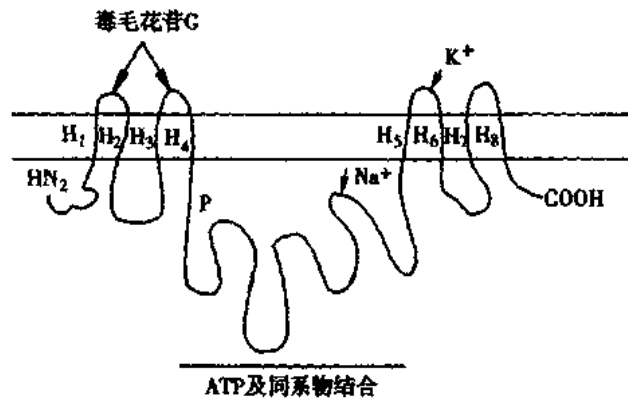


图 31-3 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶 α 亚单位的结构与功能(模式图)

过 60%~80% 时可产生明显的毒性反应。其特点是心肌细胞内的钙超载,使强心甘本身心肌正性松弛作用不足进而加重。另外心肌细胞内明显低钾,使心肌细胞的自律性提高,产生各种心律失常。

(2)对心率的影响:强心甘具有负性频率作用(negative chronotropic action),可使心率加快的 CHF 心率减慢。这一作用是继发于强心甘的正性肌力作用。由于使心排出量增

多,敏化颈动脉窦、主动脉弓,提高迷走神经的兴奋性而使心率减慢。强心苷类的负性频率作用除继发作用外,还可增敏窦弓感受器,直接兴奋迷走神经与结状神经节及增加窦房结对乙酰胆碱的反应性(图 31-4)。在 CHF 时,交感神经活性增高,压力感受器反射的敏感性明显下降,其原因与该部位的  $\text{Na}^+ \text{-K}^+ \text{ATP}$  酶的活性有关,由于该酶活性增高,压力感受器细胞内  $\text{K}^+$  增多,膜电位负性增大,细胞呈超极化,兴奋性被阻抑,敏感性下降,强心苷可抑制  $\text{Na}^+ \text{-K}^+ \text{ATP}$  酶,翻转了上述作用,避免超极化,从而恢复压力感受器的正常敏感性和反射机制,从另一方面参与了 CHF 的治疗作用。

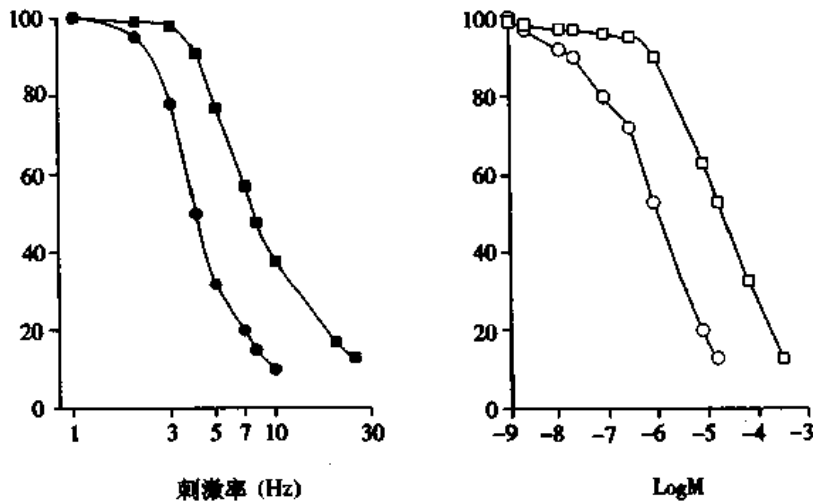


图 31-4 迷走神经刺激(左图)和乙酰胆碱(右图)对豚鼠心脏窦房结起搏点的作用  
对照(■—■, □—□), 毒毛花苷 G  $20\mu\text{M}$ (●—●, ○—○), 注意在毒毛花苷 G 作用下, 两条反应曲线都明显左移, 表明对胆碱能刺激的敏感性增高

负性频率作用对解除心功能不全的症状是有利的,因心率减慢有利于心脏休息,同时又可使舒张期延长,静脉回心血量增多,得以保证心排出量提高,与此同时冠状动脉血液灌注增加,从而有益于心肌的营养供应。

强心苷的负性频率作用并非评价疗效的必要条件,临床应用发现在心率减慢之前或在心率未见明显减慢的情况下,CHF 的一些症状,如呼吸急促、水肿等已有所改善。

(3)对心肌耗氧量的影响:决定心肌耗氧量的主要因素是室壁张力、每分钟射血时间及心肌收缩力和收缩速度。虽然强心苷可使 CHF 的心肌收缩力增强,心肌耗氧量增多,但基于正性肌力作用,使射血时间缩短,心室内残余血量减少,心室容积缩小,室壁张力下降以及负性频率的综合作用,心肌总耗氧量并不增加。这是强心苷类有别于儿茶酚胺类药物的显著特点。这一特点提示对正常人或心室容积未见扩大的冠心病、心绞痛患者,可增加心肌耗氧,并无益处。

(4)对心肌电生理特性的影响:CHF 的病因不同,病变部位各异,心肌电生理特点不尽一致,特别是强心苷用药剂量的改变也会直接或间接影响其电生理特性。因此强心苷对此作用比较复杂,机制也不尽相同。

在治疗剂量下对窦房结、房室传导及心房的作用,可降低窦房结的自律性,减慢房室传导速度及缩短心房有效不应期。此作用与强心苷可增加迷走神经的兴奋性有关。迷走

神经兴奋可加速  $K^+$  的外流,增加最大舒张电位(MDP 绝对值增加),与阈电位距离加大,从而可降低窦房结的自律性。在加速  $K^+$  外流时也可使心房的有效不应期缩短。迷走神经兴奋作用可减慢钙内流,使慢反应电活动的房室结除极减慢,因此可减慢房室传导。

对浦肯野纤维及心室的作用,可提高浦肯野纤维自律性及缩短有效不应期。此作用与强心苷直接抑制心肌细胞膜  $Na^+-K^+ \cdot ATP$  酶有关。由于对该酶的抑制作用,使细胞内缺钾,MDP 负值减少,与阈电位距离接近,从而使自律性提高。由于 MDP 的减少,除极速率降低,动作电位振幅缩小,有效不应期缩短。

治疗剂量对心肌电生理的影响,具有一定的临床意义,为临床应用提供理论基础,但过量中毒时会引起各种不同的电生理改变。

(5)对心电图(ECG)的影响:根据强心苷对心肌电生理特性的影响,ECG 也有相应的变化。治疗剂量强心苷最早引起 T 波的变化,可见幅度减少、低平或倒置。S-T 段成鱼钩状,这与动作电位 2 相缩短有关,也是临床判断是否应用强心苷的依据。P-R 间期延长,反映传导速度减慢;Q-T 间期缩短,说明浦肯野纤维和心室肌动作电位时程缩短;P-P 间期延长,反映心率减慢。中毒剂量可出现各种类型的心律失常,ECG 检查可发现其相应的改变。

## 2. 对神经系统及神经内分泌的作用

(1)对神经系统的作用:在 CHF 时交感神经兴奋性明显提高,血浆中去甲肾上腺素(NA)含量显著增加,可直接产生心脏毒性,是促进 CHF 病情发展的危险因素,NA 的水平变化是判定预后的重要指标。强心苷除由于正性肌力作用间接抑制交感神经活性外,还具有直接作用。地高辛长期应用,可降低循环中 NA 的浓度,抑制交感活性,可改善 CHF 的预后。但强心苷中毒剂量可通过中枢及外周作用,提高交感神经活性,应注意用量。强心苷作用于迷走神经系统的多部位,增加其活性(见负性频率作用)。治疗剂量强心苷对中枢神经系统无明显影响,中毒剂量可兴奋延脑化学催吐感受区(CTZ),可引起呕吐,此作用可由多巴胺受体( $D_2$ )所介导,可被氟丙嗪阻抑。另外,过量中毒也可引起中枢兴奋,出现一些兴奋症状。

(2)对神经内分泌的影响:近年研究发现,CHF 的发生与发展和神经激素失调(neurohormonal disorders)学说,又称神经内分泌失调(neuroendocrine disorder)具有重要关系。地高辛可抑制肾素-血管紧张素系统(RAS),降低血浆肾素的活性,进而减少血管紧张素 II 及醛固酮的分泌,产生对心脏的保护作用。强心苷能促进心钠肽(ANP)的分泌,恢复 ANP 受体的敏感性,从而可对抗 RAS 而产生利尿作用。

## 3. 对血管及肾脏的作用

(1)对血管的作用:强心苷可收缩血管平滑肌,使下肢血管、肠系膜血管及冠状血管收缩,使外周阻力增加,局部血流减少。而 CHF 时,强心苷可直接或间接抑制交感神经活性,超过强心苷的缩血管效应,使外周阻力有所下降,局部血流增加。

(2)对肾脏的作用:在 CHF 时强心苷通过加强心肌收缩力,心排出量增多,肾血流增加,间接产生利尿作用。另外,强心苷可抑制肾小管细胞  $Na^+-K^+ \cdot ATP$  酶,减少肾小管对  $Na^+$  的重吸收,产生直接利尿作用。

【体内过程】 强心苷的体内过程取决于常用药物的极性,而极性的高低又由甾核上



的羟基数目而定。常用药物体内过程的比较见表 31-1。

表 31-1 四种强心苷类药物的药动学参数

项 目	洋地黄毒苷	地高辛	毛花苷 C	毒毛花苷 K
口服吸收(%)	90~100	60~85	20~30	2~5
蛋白结合(%)	97	25	<20	
肝—肠循环(%)	27	7	少	少
代谢转化(%)	70	20	少	
原形经肾排出(%)	10	60~90	90~100	100
分布容积(L/kg)	0.6	5.1~8.1	4.4	—
半衰期(h)	5~7d	36	23	12~19
治疗血浆浓度(ng/ml)	10~35	0.5~2.0	—	
给药途径	口服	口服	静脉注射	静脉注射
起效时间(h)	2	1~2	10~30min	5~10min
T <sub>max</sub> (h)	8~12	4~8	1~2	0.5~2
毒性消失时间(d)	3~10	1~2	1~1.5	6h
作用完全消失时间(d)	2~3周	5~7	4~5	1~3
全效量(mg)	0.8~1.2	0.7~1.2	1~1.2	0.25~0.5
维持量(mg)	0.05~0.3	0.7~1.2	—	—

1. 吸收 强心苷类药物中洋地黄毒苷口服吸收达 100%。地高辛吸收比例波动大,可变动在 20%~80%,生物利用度差异显著,约为 60%~80%,可能与药物颗粒大小及药物溶出度有关。制备工艺的研究将缩小生物利用度差异。洋地黄毒苷经肝与胆管排入肠道而被再吸收,形成肝肠循环,作用时间延长。

2. 分布 强心苷与血浆蛋白结合比例不同,血浆  $t_{1/2}$  各异。其中,洋地黄毒苷、地高辛可分布于全身各种组织,以肾、心及骨骼肌中浓度较高,毛花苷 C 和毒毛花苷 K 以较高的浓度分布于心、肾及肝组织中,各药均可分布于乳汁中。

3. 代谢 洋地黄毒苷主要在肝脏代谢,经 P450 氧化脱糖成苷元, C<sub>3</sub> 位碳羟基转为  $\alpha$  构型而失活,部分在 C<sub>12</sub> 位碳羟基化而转变为地高辛仍保留活性。地高辛在体内代谢较少,主要被还原为双氢地高辛等,其形成过程有赖于肠道细菌的存在。毒毛花苷 K 和毛花苷 C 很少在体内代谢,可能与脂溶性低不易进入肝细胞有关。

4. 排泄 洋地黄毒苷由于脂溶性高,在体内维持时间长,其代谢产物多数从肾脏排出,少量原形物也经肾排泄,有 27% 进入肝肠循环。地高辛以原形从肾脏排出,约占 60%~90%,肾功能不全者易中毒。毒毛花苷 K 和毛花苷 C 几乎全部以原形从肾排泄。

【临床应用】 强心苷的应用已有多年,其优点是作用较持久,无耐受现象,有神经内分泌样作用,又可提供口服制剂,至今仍然为部分 CHF 的首选药物。但由于钙超载,缺乏正性松弛作用,长效作用差,又不能延长生存时间,故使用受限。

1. 治疗 CHF 强心苷对正常及衰竭心脏,无论是心房肌还是心室肌均有正性肌力作用,无脱敏及快速耐受性,因此可用于各种原因所致的心功能不全。其缺点为缺乏心肌正

性松弛作用,不能纠正舒张功能障碍,对供氧及能量代谢无影响,故对不同病因的 CHF 疗效有差异;对伴有心房纤颤和心室率快的 CHF 疗效最好;对高血压、瓣膜病、先天性心脏病所致低排血量的 CHF 疗效良好;对贫血、甲状腺功能亢进及维生素 B<sub>1</sub> 缺乏所致能量产生障碍的 CHF 疗效较差。对肺原性心脏病、心肌炎或风湿活动期的 CHF 因心肌缺氧和能量产生障碍者疗效差。心肌外机械因素影响所致的 CHF,如缩窄性心包炎及严重二尖瓣狭窄者疗效很差或无效。

## 2. 治疗某些心律失常

(1)心房纤颤:是指心房肌发生快速而不规则的纤维颤动,每分钟达 400~600 次,此时可有过多的冲动下传到心室,引起心室率过快,影响心脏排出足够的血液,导致严重循环衰竭。强心苷的作用不在于中止心房纤颤,而是抑制房室传导,使较多的冲动不能穿透房室结下达到心室而隐匿在房室结中,减慢心室率,增加心排出量,改善 CHF 症状。强心苷是治疗心房纤颤的首选药物。

(2)心房扑动:与心房纤颤相比,心房的异位节律相对较规则,但冲动穿透力强,容易传入心室,使心室率过快而难以控制。强心苷可缩短心房的有效不应期,使心房扑动转为颤动,继之减慢心室律,强心苷是治疗心房扑动的常用药物。当停用强心苷后,终止其缩短不应期的作用,相应地延长了有效不应期,可使异位节律落入不应期而停止折返,有可能恢复窦性节律。

(3)阵发性室上性心动过速:对此种心律失常可通过提高迷走神经活性的措施予以终止,在采用压迫颈动脉窦等方法未奏效时,可使用强心苷来治疗。但必须注意强心苷不能用于室性心动过速,强心苷中毒时引起室上性心动过速,当属禁忌,应先予以鉴别。

【不良反应与注意事项】 临床经验证明,受传统给药方式的影响,以往本类药物用药剂量偏大,中毒反应发生率高达 20%。随着制药工艺的改进,剂量的调整,给药方式的改变,临床用药的密切观察及个体化原则,又常与某些药物的联合应用,加之血药浓度的监测,使中毒反应发生率明显下降。在用药过程中如严密注意机体的病理状态,电解质紊乱,药物之间的相互影响等可减少中毒反应的发生率。

### 1. 强心苷的毒性反应

(1)胃肠道反应:是最常见的早期中毒症状,可见厌食、恶心、呕吐及腹泻等。剧烈呕吐可减量或停药,但应注意区别是否是强心苷用量不足、CHF 未被控制所引起的。

(2)中枢神经系统反应:可见眩晕、头痛、失眠、疲倦及谵妄等症状。可见黄视、绿视及视力不佳的症状。视觉障碍属中毒先兆,是停药的指征。

(3)心脏反应:可出现各种不同程度的心律失常,是最严重的中毒反应。①快速型心律失常:强心苷中毒可引起室性早搏、二联律,较早出现而常见(33%),属中毒先兆,停药的指征。也可见房性、房室结性、室性心动过速,甚至发生室颤。②房室传导阻滞:强心苷中毒可引起各种程度的房室传导阻滞。③窦性心动过缓:强心苷可降低窦房结的自律性,使心率降至 60 次/分以下,亦属中毒先兆,是停药的指征之一。

2. 中毒的防治 首先应明确中毒先兆,及时停药,测定强心苷血药浓度有助于及早发现。一般地高辛血药浓度在 3ng/ml,洋地黄毒苷在 45ng/ml 即可诊断为中毒。

(1)快速型心律失常的出现与抑制 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>·ATP 酶引起异位起搏点的自律性提高

有关。静脉滴注氯化钾或苯妥英钠可与强心苷竞争  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \cdot \text{ATP}$  酶,具有解毒作用,是常用的药物。快速型心律失常也与迟后去极化有关,即所谓在完全复极后所产生的异常去极化反应,此反应是由于  $\text{Ca}^{2+}$  内流使心肌细胞膜对  $\text{Na}^+$  的通透性增加,产生低电压的去极化电位,从而诱发异位节律。因此选用苯妥英钠可抑制迟后除极所引起的触发活动,并加速房室传导以抵消强心苷对其的抑制作用。有人主张也可用钙通道阻滞药对抗。

对室性心律失常,如室性心动过速及心室颤动应选用利多卡因解救。对极严重的地高辛中毒者可用地高辛抗体 Fab 片段静脉注射,对抗作用强,显效快,每 80mg Fab 片段能拮抗 1mg 地高辛。

(2) 缓慢性心律失常:如窦性心动过缓和房室传导阻滞可选用阿托品治疗。

### 【给药方法】

1. 经典给药方法 此给药方法分为两步。第一步,在短期内给予足量以达全效量,即“洋地黄化”;第二步,逐日给予维持量以补充每日消除的剂量。例如首次口服给予地高辛 0.25mg~0.5mg,以后每 6~8 小时给予 0.25mg,至总量 1.25mg~2.5mg,达全效量,而后每日给予 0.125mg~0.5mg,称之为维持量(见表 31-1)。此种给药方式可根据病情分为速给法和缓给法。不管给药的哪一步骤,必须认识到个体之间对强心苷的敏感性差异较大,表中提供剂量仅是参考剂量,应根据病情,合并症及毒性反应调整剂量,做到用量个体化。

2. 每日维持量疗法 近年来临床研究证明,为了达到治疗目的,减少毒性反应的发生,对病情不急者,按一级消除动力学的规律,每日给予维持量,经 4~5 个  $t_{1/2}$ ,能使血药浓度达到稳态而发挥疗效。以地高辛为例,其  $t_{1/2}$  为 33~36 小时,如每日给维持量 0.25mg,经过 6~7 天,血药浓度达到稳态而获疗效。目前已广泛采用此给药方法,可明显降低毒性反应的发生率。

【药物相互作用】 强心苷与排钾利尿药合用时,应根据病人肾功能状态适宜补钾。地高辛与钙通道阻滞药维拉帕米、抗心律失常药胺碘酮合用时,可使地高辛的血药浓度升高 70% 引起缓慢性心律失常等,应减少地高辛用量的 50%。地高辛与奎尼丁合用时,能使 90% 患者血药浓度提高一倍,合用时应酌情减少地高辛用量的 1/3~1/2。甲氧氯普胺因促进肠蠕动而减少地高辛的生物利用度约 25%,丙胺太林因抑制肠运动而提高其生物利用度约 25%。

## 第二节 利尿药和血管扩张药

### 一、利尿药

在 CHF 时,体内的钠、水潴留可加重 CHF,二者可形成恶性循环。利尿药促进钠、水排出,减少血容量,减轻心脏的前后负荷,改善心功能,增加心排出量,因而缓解体循环充血、肺淤血。

在 CHF 时,血管壁内  $\text{Na}^+$  含量增加,可通过  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  交换,增加血管平滑肌细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  的水平,促进血管收缩,并增加血管壁对升压物质的反应性。利尿药的促  $\text{Na}^+$  排出

作用,减少血管内的  $\text{Ca}^{2+}$  的含量,使血管壁的张力下降,使外周阻力降低,因此可降低心脏的后负荷,改善心功能,减轻心功能不全的症状。

利尿药尤适用于轻、中重度心功能不全的患者,左、右心室充盈量高的病人。虽然单用利尿药不能延长寿命,但至今还是 CHF 基础治疗不可缺少的药物。

利尿药的选择取决于 CHF 的病情,轻度 CHF 可选用噻嗪类利尿药,如氢氯噻嗪、环戊噻嗪,可间断应用,每周 2~4 次。对严重的 CHF,尤其是急性左心功能不全、肾小球滤过率低下少于每分钟 30ml 时,噻嗪类反应欠佳或无效,可选用强效利尿药静脉注射,如呋塞米、布美他尼等。严重的 CHF 患者因伴有高醛固酮血症,应选用具有抗醛固酮作用的保钾利尿药,如螺内酯不仅能减少钾离子的排出,还能减少心肌钾离子的外流,在预防强心苷中毒引起的心律失常有一定的意义。

应根据病情合理选用利尿药,避免滥用,以免造成电解质紊乱和酸碱平衡失调。特别是噻嗪类与强效利尿药可增加钾的排出,在使用时除配合低盐膳食外,应注意补钾。

有关利尿药的不良反应与注意事项等见第三十五章。

## 二、血管扩张药

可用于 CHF 的血管扩张药有多种,ACE 抑制剂、钙通道阻滞药均具有扩血管的作用,此外硝普钠与肼屈嗪(见第三十四章),有机硝酸盐(见第三十二章)及  $\alpha_1$  受体阻断药如哌唑嗪等也具有此作用。血管扩张药在 CHF 的治疗中已取得一些进展,某些扩血管药不仅能改善 CHF 的症状,还可降低病死率,提高病人的生活质量。

血管扩张药治疗 CHF 是一种辅助疗法,尚不能替代正性肌力作用的药物,一般用于正性肌力作用药物和利尿药治疗无效的 CHF 或顽固性 CHF。药物的选择应根据病因、病情而定,一般肺静脉压明显升高、肺瘀血症状明显者应选用扩张静脉为主的药物,如硝酸盐类;对心排出量低而肺静脉压高者,应选用硝普钠,或合并使用肼屈嗪和硝酸酯类。对心排出量明显减少而外周阻力升高者,宜选用扩张小动脉的药物,如肼屈嗪、哌唑嗪等。

血管扩张药在应用时应注意调整剂量,不宜使动脉血压过度下降,一般不超过 1.3~2.0kPa(约 10~15mmHg),否则会因动脉压下降,冠脉的灌注压降低,对心肌供血不利。另外,在左室充盈压并无异常增加时,也不要过度降低前负荷,否则会使左室充盈不足,影响体循环及冠脉的供血。血管扩张药在 CHF 的治疗中,本身具有正性肌力作用,或与具有正性肌力作用的药物联合应用,可提高疗效。

血管扩张药的减负荷作用,可导致体液的潴留,由此可产生耐受性,因此应合并应用利尿药物。由于血管扩张药种类较多,作用机制不同,对心血管的效应又各异,所以应适当改换药物或联合用药。

### 第三节 血管紧张素 I 转化酶抑制药及相关受体拮抗药

自 80 年代初开始,血管紧张素 I 转化酶(ACE)抑制药卡托普利等用于高血压的治疗(见第三十四章)。近十多年来,发现 ACE 抑制药除具有扩张血管作用外,可缓解 CHF 症

状,改善预后,降低 CHF 的死亡率,而且可逆转心肌肥厚、心室重构(ventricular remodeling)及抑制心肌纤维化。本节中除介绍 ACE 抑制药外,还包括血管紧张素 II 受体拮抗剂。

## 一、血管紧张素 I 转化酶抑制药

### 【抗 CHF 的作用机制】

1. ACE 抑制药对神经、体液调节的影响 ACE 抑制药的基本作用是抑制血液循环及局部组织中 Ang I 向 Ang II 转化,使血浆及组织(如心脏、血管及血管内皮等)中的 Ang II 浓度下降。

(1)抑制局部组织中的 ACE,可明显减少自分泌和旁分泌的 Ang II 量。

(2)用于 CHF 治疗时,ACE 抑制药通过直接或间接作用途径,降低儿茶酚胺的浓度,减少加压素、内皮素的释放。可恢复  $\beta_1$  受体下调的数量,增加腺苷酸环化酶的活性。

(3)ACE 抑制药可使缓激肽降解减少,保留其扩血管作用,同时缓激肽含量的提高又可促进 NO 的释放。

(4)ACE 抑制药减少 Ang II 的生成,可使 Ang II 引起的醛固酮释放减少,可减轻水钠潴留。长期应用利尿药及洋地黄治疗,RAS 被激活,血循环中抗利尿激素增加,ACE 抑制药抑制 RAS,可使抗利尿激素水平下降。

(5)研究证明,ACE 抑制药尚具有恢复心钠肽的含量及清除自由基的作用。

ACE 抑制药通过上述神经体液调节机制有益于改善 CHF 的各种症状。

2. ACE 抑制药对血流动力学的影响 ACE 抑制药通过对上述神经、体液调节的作用,可对血流动力学产生明显影响,其作用取决于对自分泌和旁分泌抑制强度、血容量及电解质平衡状况。

(1)降低外周血管总阻力:ACE 抑制药可降低大小动脉张力和血管阻力,使平均动脉压、肺动脉压及肺楔压下降,从而外周血管总阻力下降,但此作用易受血容量及血钠水平的影响。各药作用强度不同,但长期应用不易产生耐受性。

(2)扩张冠状动脉,改善心功能:ACE 抑制药具有扩张冠状血管的作用,可增加冠状动脉血流量,保护缺血心肌,减轻缺血再灌注损伤,同时可减少心律失常的发生。ACE 抑制药可降低左室充盈压及心室壁张力,改善心脏舒张功能。此抗心肌缺血作用有利于 CHF 及急性梗死的症状缓解,增加运动耐量,提高生活质量。

(3)改善肾功能和肾小球滤过率:ACE 抑制药可降低肾血管阻力,增加肾血流量,增加肾小球滤过率,使尿量增加,达到缓解 CHF 症状的目的。

### 3. ACE 抑制药对心肌肥厚及心室重构的作用及机制

(1)ACE 抑制药的作用:CHF 是一种超负荷的心肌病,在发病的早期就开始出现心肌肥厚和心室重构。心室肥厚是心室对压力负荷过重或缺氧的一种适应性反应,当心肌细胞、间质细胞及血管发生不均一性增加时,此代偿反应在 CHF 的晚期可进一步恶化。具体表现为心肌细胞持续肥大,伴有细胞凋亡,而成纤维细胞增殖,胶原增加,心肌间质纤维化,细胞内线粒体显著减少,血管壁细胞增殖。左心室重构则发生几何形状的改变,即体积和重量的增加。心肌肥厚和心肌纤维化使心脏的泵功能减退,加剧心脏收缩和舒张障

碍,是 CHF 病程中的危险因素。ACE 抑制药可有效阻止和逆转心肌肥厚、心肌成纤维化及冠状动脉输送血管壁的增厚。其作用与血流动力学的调节作用无关,即血压未降前也可发挥作用。ACE 抑制药的这一治疗作用,具有时间依赖性特点,治疗时间不少于半年。

(2)作用机制:ACE 抑制药逆转心肌肥厚和心室重构的机理在于阻断 Ang II 生成,中止 Ang II 的致肥厚、促生长及相关原癌基因的表达。另外 ACE 抑制药增加缓激肽含量可促进 NO 及 PGI<sub>2</sub> 生成,也有助于逆转作用。近年研究表明,ACE 抑制药可阻止和逆转由结扎大鼠主动脉引起的心肌肥厚,与对血管和血压的作用无关。研究证明,Ang II 具有促生长作用,此作用与心肌组织中局部自分泌、旁分泌和细胞内分泌的 Ang II 密切相关,说明 Ang II 在心肌肥厚及心肌成纤维化中起重要作用。

Ang II 的作用与 Ang II 受体有关。研究证明,AT 有四种亚型,在人类心肌中,Ang II 受体有两种亚型,即 AT<sub>1</sub> 和 AT<sub>2</sub>,在 CHF 患者中两种受体的表达增强。Ang II 作用于 AT<sub>1</sub> 受体后,可激活磷脂酶 C 等,增加 IP<sub>3</sub>、DAG 的含量,通过 PLC-IP<sub>3</sub>、DAG-PKC 信号转导通路,增加钙内流,使细胞内钙离子的浓度提高,诱导原癌基因 c-fos、c-myc 转录表达,增加心肌细胞内 DNA、RNA 的含量,增加蛋白质的合成,由此诱发心肌细胞增殖及心室重构。Ang II 作用于受体的信号转导还包括经酪氨酸蛋白激酶通路及丝裂原激活的蛋白激酶通路,这些通路被激活后,均可调节和促进细胞的生长、增生。已知的 Ang II 促心肌成纤维化的作用机制表明,信号转导机制包括信号转导子和激活转录子(signal transducers and activators of transcription,STAT)家族。STAT 是心肌细胞、心肌成纤维细胞和血管平滑肌细胞的转录因子。Ang II 促进心肌成纤维化与相关癌基因 c-fos、c-jun、Egr-1、纤维连接蛋白的基因表达有关。

以上结果提示 Ang II 作用于 AT<sub>1</sub>、AT<sub>2</sub> 受体,通过信号转导系统,诱导原癌基因 c-myc、c-fos 及 c-jun 等转录表达,促进 CHF 时心肌细胞的生长、增殖及重构肥厚。ACE 抑制药通过减少 Ang II 的生成,而发挥上述逆转作用。

常用药物卡托普利(captopril)与依那普利(enalapril)等(见第三十四章)。

## 二、血管紧张素 II 受体(AT<sub>1</sub>)拮抗药

### 氯沙坦与伊白沙坦

【药理作用】 氯沙坦(losartan)、伊白沙坦(irbesartan)对血循环,心肌自分泌,旁分泌部位的 AT<sub>1</sub> 受体具有高度选择性阻断作用,而对 AT<sub>2</sub> 受体的拮抗作用很弱。能拮抗 Ang II 对心血管系统的生物学作用,逆转心肌肥厚、左室重构及心肌纤维化。由于氯沙坦对缓激肽途径无影响,故使用后不引起咳嗽,血管神经性水肿等不良反应。长期应用对心率无明显影响,无耐受性。

【临床应用】 临床除可用于高血压治疗外,尚具有如下作用:

1. CHF 的治疗 适用于血浆肾素活性提高,血管紧张素 II 增多所导致血管壁和心肌肥厚以及纤维化的 CHF。

2. 肾脏的保护作用 本类药物可阻断由 Ang II 所致的肾小球肥大,增殖及肾小球硬化,也可阻断 Ang II 导致的近端肾小管细胞肥大以及肾间质纤维化,同时可解除 Ang II 所

致入球、出球小动脉的痉挛,改善肾血流动力学,具有保护肾脏,减缓肾衰老的作用。

本类药物用于临床时间较短,尚未见明显的不良反应。在开始应用时,可出现低血压症状。老年人的血药浓度高于年轻人。轻、中度肝肾功能不全者无需调整剂量。孕妇及哺乳期妇女禁用。

## 第四节 $\beta$ 受体阻断药

自1975年Wagstein最先报道 $\beta$ 受体阻断药对CHF和左室功能不全者具有治疗作用以来,改变了以往对 $\beta$ 受体阻断药具有心脏抑制作用,将其列为对CHF禁忌的认识,提出在心肌状况严重恶化之前早期应用可降低死亡率,提高生活质量。可选用的 $\beta$ 受体阻断药有卡维地洛(carvedilol)、拉贝洛尔(labetalol)及比索洛尔(bisoprolol)等。

### 【药理作用与机制】

1.  $\beta$ 受体阻断药的 $\beta$ 受体上调作用 在CHF的进程中,交感神经系统被激活,高浓度的儿茶酚胺可直接损伤心肌,同时使心肌细胞表面的 $\beta$ 受体下调, $\beta$ 受体对正性肌力药物的反应逐渐减弱。 $\beta$ 受体阻断药可阻断交感神经张力及儿茶酚胺对心肌的毒性作用,从而可保护心肌。另外,可使CHF的 $\beta$ 受体数量及密度增加,由于 $\beta$ 受体上调,对儿茶酚胺的敏感性随之增加,也可恢复 $\beta$ 受体对正性肌力药的敏感性。

2.  $\beta$ 受体阻断药通过抑制RAS和血管加压素的作用,可使血管扩张,减少钠水潴留,降低心脏的前、后负荷,减少心肌耗氧量,从而改善心肌缺血。 $\beta$ 受体阻断药也可逆转和减慢CHF患者的心肌肥厚、心肌重构及心脏成纤维化。

3.  $\beta$ 受体阻断药可通过减慢心率,延长左室充盈时间,增加心肌血流灌注,减少心肌的耗氧量,对心脏产生有益的作用。

4.  $\beta$ 受体阻断药具有抗心律失常的作用,可减少CHF时心律失常的出现,可改善预后,降低CHF时猝死的发生率。

5. 研究表明,卡维地洛等兼有阻断 $\alpha$ 受体、抗生长及抗氧自由基等作用,长期应用可降低死亡率,提高生存率。

【临床应用】  $\beta$ 受体阻断药可用于心功能比较稳定的II~III级的CHF患者。基础病因为扩张型心肌病者尤为适宜。某些常规治疗CHF方法无效时亦可试用。目前的临床研究表明,尚不能把 $\beta$ 受体阻断药作为CHF治疗的第一线药物及标准治疗,只有在常规治疗无效或合并有应用本类药物的指征时,如高血压、心律失常、冠心病、心肌梗死二级预防时,可谨慎使用。

$\beta$ 受体阻断药的应用应从最小剂量开始,在严密观察下逐渐增加剂量,用药初期可能引起病情加重,但随着用药时间的延长,心功能改善明显,平均奏效时间为三个月。

【不良反应与注意事项】 可见心动过缓等。严重左室功能衰竭,重度房室传导阻滞,低血压及支气管哮喘者慎用或禁用。使用本类药物时,应定期检查血尿素氮、肌酐。避免与非甾体抗炎药物合用。用药过程中可根据病情联合用药,如出现水钠潴留,心功能失代偿等可合用利尿药、ACE抑制药等。 $\beta$ 受体阻断药在CHF中的应用,尚需不断总结经验,进一步探讨。

## 第五节 其他抗 CHF 药物

### 一、磷酸二酯酶Ⅲ抑制剂

磷酸二酯酶Ⅲ抑制剂(phosphodiesterase-Ⅲ inhibitor, PDE-Ⅲ抑制剂)通过抑制 PDE-Ⅲ的活性,减少 cAMP 的灭活,使心肌细胞内的 cAMP 含量增加而产生正性肌力作用,同时,对血管平滑肌具有正性松弛作用,可使血管扩张。兼具两种作用的药物称为强心扩管药(inodilator)或正肌扩管药(inodilating drugs)。从作用机理看,本类药物应为较理想的抗 CHF 药物,但大量的临床研究表明,短期内应用可获得一定的疗效,长期应用时不良反应多,可增加病死率,甚至缩短生存时间。对本类药物的研究尚有待进一步深化,常用的药物有氨力农,米力农及维司利农等。

#### 氨力农与米力农

氨力农(amrinone,氨利酮)是最早应用的 PDE-Ⅲ抑制剂,具有增加心肌收缩力和扩张血管的作用。其作用不受  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $H_1$  及  $H_2$  受体阻断药的影响,与儿茶酚胺及  $Na^+ \cdot K^+ \cdot ATP$  酶的作用无关。通过抑制 PDE-Ⅲ的作用,增加心肌细胞内 cAMP 的含量而发挥作用。临床用于重度的 CHF 的治疗,可明显改善心功能,对心率和平均动脉压无明显的影响。近年研究发现,氨力农治疗 CHF 的机制可能与抑制 NO 过度产生,抑制肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )及影响神经激素调节有关。同时氨力农还具有抗血栓形成,改善外周血微循环,改善肺顺应性及增加冠脉流量等作用,说明该药尚可用于其他疾病的治疗。氨力农的不良反映较多见,常见食欲不振,恶心,呕吐等消化系统的症状,尚可见血压降低,心律失常及肝功能的损伤。长期应用 15% 的患者出现血小板减少,可致死亡。因此仅短期用药。

米力农(milrinone)是氨力农的类似物,作用与氨力农相似,但抑制 PDE-Ⅲ的作用强于氨力农 20 倍以上。现已取代氨力农用于严重 CHF 的治疗。不良反应有心律失常、低血压、头痛及心绞痛等症状。血小板减少症较少见。

维司利农(vesnarinone)具有与米力农相似的作用,所不同的是可增加心肌收缩成分对钙的敏感性。可抑制肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )及干扰素- $\gamma$  等细胞因子的产生和释放,此作用可能也参与 CHF 的治疗。

### 二、钙增敏剂

钙增敏剂(calcium sensitizers)是近年研究发现的新一代用于 CHF 的药物,可作用于收缩蛋白水平,增加肌钙蛋白 C(troponin C, TnC)对钙离子的敏感性,从而具有增强心肌收缩力而不伴有能量消耗的优点,但具有舒张延缓和提高舒张期张力的副作用。大多数钙增敏剂还兼具对 PDE-Ⅲ的抑制作用,可部分抵消钙增敏剂的副作用。钙增敏剂可能通过多种机制调节肌丝对钙的反应。一是,作用于肌钙蛋白 C 水平,增加钙与 TnC 的结合,以增加肌丝对钙离子的反应,如匹莫苯(pimobendan),对肌丝的钙敏感性具有立体选择性的作用。二是,改变钙结合信息传递的机制,levosimendan 的作用在于停靠在 TnC 的氨基末端接近调节钙结合的区域,该区域被认为是 TnC 与肌钙蛋白 I(TnI) 以钙依赖方式



起反应的区域。Levosimendan 占领该区域与钙结合的构型稳定相关,此位点的稳定性被认为能增加细肌丝激活的水平。此钙增敏作用相当于信息的传递。三是,作用于肌动蛋白-肌球蛋白之间的机制。如噻唑嗪酮(thiadiazinone)对肌丝有直接的作用,可直接促进肌动蛋白-肌球蛋白的反应,增加肌丝对钙的敏感性与细肌丝横桥钙依赖的激活有关。

常用药物匹莫苯(pimobendan)、硫马唑(sulmazole,甲磺唑)及噻唑嗪酮(thiadiazinone)。三种药均具有钙增敏作用,同时也具有PDE-III抑制作用。在CHF的治疗中具有正性肌力作用和血管扩张作用,可增加CHF病人的运动耐量及改善症状。然而这些药物和米力农一样,可降低CHF病人的存活率。该类药物均缺乏心肌舒张期的松弛作用。另外,对血管平滑肌收缩性的增强可能会对CHF的病情发展带来不利影响。

钙增敏剂的作用机制尚有待进一步的探讨。其疗效有待于大规模的临床研究。

### 三、钙通道阻滞药

钙通道阻滞药具有较广泛的药理作用(见第二十九章,第三十四章)。同时钙通道阻滞药用于CHF可产生有益的作用,其机制为:①钙通道阻滞药扩张外周动脉作用强,可降低总外周血管阻力,减轻心脏的后负荷,改善CHF的血流动力学障碍;②具有降压和扩冠作用,可对抗心肌缺血;③改善舒张期的功能障碍,可缓解钙超载,改善心室的松弛性和僵硬。由此钙通道阻滞药在CHF的治疗中占有重要地位。但是根据临床观察发现,硝苯吡啶、地尔硫草、维拉帕米等可使CHF恶化,可增加CHF的病死率,出现了令人失望的结果。负性肌力作用被认为是钙通道阻滞药加重CHF的主要原因,尚不能解释长期治疗中的恶化原因。近年来对CHF的病理生理学认识发生了很大的变化,认识到神经激素分泌失调是CHF发生发展的重要因素。硝苯地平、地尔硫草等可使交感神经、RAS及血管加压素等神经内分泌不同程度的激活,因而加重CHF,不适于CHF的治疗。

在众多的钙通道阻滞药中选择心肌抑制作用低,对血管选择性高,同时又对神经激素异常具有抑制作用的药物,可有效用于CHF的治疗。

氨氯地平(amlodipine)是90年代开发的新一代二氢吡啶类钙通道阻滞药,具备上述的作用特点,可用于CHF的治疗。对伴有高血压,心绞痛及心肌缺血的CHF有较好的疗效。氨氯地平的作用出现缓慢,维持时间较长,同时还具有抗动脉粥样硬化,抗TNF- $\alpha$ 及白介素的作用,后者的作用也有益于CHF的治疗。

### 四、 $\beta$ 受体激动药

CHF在发生发展过程中交感神经系统被激活,RAS等也处于相当高的水平。同时心脏的 $\beta_1$ 受体下调, $\beta$ 受体激动药的作用难以奏效,反而可因心率加快,心肌耗氧增多而对CHF不利,不宜使用 $\beta$ 受体激动药。

$\beta$ 受体部分激动药,如扎莫特罗(xamoterol)具有双向作用,在轻度CHF或休克状态时,其交感神经张力较低,能发挥激动药的作用;对重症的CHF或处于激烈运动状态时,其交感神经的张力提高,具有阻断药的作用。对轻、中度CHF具有一定的疗效,但对严重的CHF可增加死亡率,现已不用。

多巴胺类药物中多具有 $\beta$ 受体的选择性激动作用,同时也可扩张外周血管,可用于

CHF 的治疗,常用药物有多巴酚丁胺(dobutamine)、异波帕胺(ibopamine)。两者均可增加 CHF 的死亡率,不宜作常规治疗 CHF 之用。

本章已介绍多种作用于不同靶点、作用机制各异的抗 CHF 药物,其中某些药物的药理作用完全不同,如  $\beta$  受体激动药、 $\beta$  受体阻断药;钙通道阻滞药与钙增敏剂等。某些药物的作用机制尚有待进一步探讨,治疗效果有待大规模的临床研究。

对 CHF 的治疗应根据病因、病情及用药个体化的原则选择不同的药物、不同的给药方法及剂量。药物的治疗目标不能仅限于缓解症状,而在于减少再住院率、提高生活质量及降低死亡率。因此新的抗 CHF 的药物开发及临床应用有待进一步发展。

(杨世杰)

## 第三十二章 抗心绞痛药

心绞痛是由各种原因引起的暂时性心肌缺血所导致的心前区剧痛症候群,最常见的病因是冠状动脉粥样硬化。冠状动脉粥样硬化斑块的形成和(或)冠脉痉挛均可造成冠脉狭窄,使冠脉血流量不足,导致心肌氧的供需平衡失调,从而引起各种不同类型的心绞痛发作。

心脏是机体血液循环的“泵”器官,是保证全身供血、供氧的重要组织,而心脏本身做功所需要的能量和营养物质几乎唯一地由冠脉循环提供。冠脉循环具有其独特的解剖学、生理学及病理状态下的病理生理学特点,这些因素又与药物的作用密切相关。

**冠脉循环的解剖学和生理学特点** 冠脉循环由冠状动脉、毛细血管和静脉组成。左、右冠状动脉均起自升主动脉,其分支的起始部分走行于心脏表面的心外膜下,又称之为输送血管(conductance vessel),其特点是不受心肌收缩压迫的影响,具有调节冠脉血流量的作用。当冠状动脉继续分支为小动脉、微动脉时则呈直角垂直穿入心肌层,贯穿到心内膜下形成交通网,供应心肌和心内膜下的血液。冠脉血管的这种分支方式易受心肌收缩的挤压,使心内膜下区域易于发生缺血、缺氧。当心室内压增加,特别是左室舒张末压(LVEDP)增加时,其缺氧加重。药物如硝酸酯类扩张外周容量血管,减少回心血量,可改善心内膜的缺血。由交通网发出的微动脉对冠脉血流量起到重要的“括约肌”作用。可见,冠脉循环能通过小冠状动脉以及微动脉阻力血管口径的改变,调节冠脉的血流量。在心肌某一区域缺血时,如药物作用能增加冠脉血流量、扩张输送血管、增加侧支的形成及促进血流重新分布,可有效地缓解心肌缺血,如硝酸酯类。但如药物的作用仅能扩张冠脉阻力血管,对输送血管无明显作用,处于缺血区的阻力血管由于缺氧正处于代偿性扩张状态,此时反而使缺血区血流量减少,造成“窃血”现象(如双嘧达莫)(见图 32-1)。

在静息条件下,人体总冠脉血流量为 225ml/min(每 100 克心肌 75ml/min),约占心排出量的 4%~5%。冠脉血流量可随心动周期而改变,在舒张期,冠脉血流量可占冠脉总血流量的 60%~80%。心率加快、舒张期缩短均会影响冠脉血流量,特别在冠脉病变时影响更大。具有降低心肌前负荷或减慢心率的药物如  $\beta$  受体阻断药等,可改善冠脉的血流量。

冠脉血流量受多种因素的调节,如神经调节、激素调节和心肌代谢产物的局部调节等。当心脏做功增多使需氧量增加时,心肌的代谢活动也随之增强,此时局部组织中的氧分压降低,心肌细胞中由 ATP 分解产生了 ADP、AMP,后者在冠脉血管周围的间质细胞中 5'-核苷酸酶的作用下分解产生腺苷,强烈舒张冠脉血管。心肌的其他代谢产物如  $H^+$ 、 $CO_2$ 、乳酸和体液因素如缓激肽、前列腺素 E 等也能使冠脉血管舒张,但在心肌的各种代谢产物中以腺苷的舒张血管作用最强;此外,穿入心室壁的血管受心室肌压力的影响,舒张期时接受灌注,收缩期则形成返流,这种双向的血液流动摩擦血管内皮产生切应

力(shear stress),导致血管活性物质 NO 等的释放,使冠脉舒张;当冠脉血管缺氧时,组织中增多的  $\text{CO}_2$  可弥散至冠脉引起 5-HT 等的释放,也影响冠脉血流量;冠脉血管周围神经含有的血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、P 物质(substance P, SP)、降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide)等为内皮依赖性扩血管的神经多肽(neuropeptide),而神经降肽(neurotensin)、神经肽 Y 等均为收缩血管的神经多肽。可见,心肌组织局部的代谢产物是调节冠脉血流量最重要的因素。某些药物也可直接作用于冠脉,影响冠脉血流量,如钙通道阻滞药等可通过扩张冠脉血管而增加冠脉血流量。

**心绞痛的病理生理学特点** 心绞痛是心肌暂时缺血性疾病,其基本矛盾是心肌氧供需的平衡失调,心肌耗氧量的变化与心绞痛的发生和发展有着密切的关系。正常情况下,心脏所需能量几乎完全由其本身的有氧代谢来供给,只在心肌缺氧的数分钟内依靠心肌糖原的无氧代谢获得能量,因此可用耗氧量作为衡量心脏代谢率的指标。静息时心肌耗氧量为每 100 克心肌 8~10ml/min,占全身耗氧量的 12%。当心肌做功增加时,需氧量增多,此时心肌摄取的氧可达静息状态的 4 倍。心肌通过有氧代谢获得的能量中 80% 用于供应心肌收缩的机械做功,20% 作为心肌基础代谢的消耗及维持心肌电生理活动。整体条件下,心肌耗氧量的决定因素如下:①心室壁张力(wall tension):与心肌耗氧量成正比。按 Laplace 定律,心室壁张力与心室内压力(相当于收缩期动脉血压)、心室容积成正比,与心室壁的厚度成反比。即当收缩期动脉血压增高、心室容积增大时,均可通过心室壁张力的增加引起心肌耗氧量的增多。另外,心室壁张力又与心室舒张期顺应性(diastolic compliance)有关。心室舒张期顺应性是指心室容积改变与压力变化的比值,可用  $dV/dp$  表示。此比值反映整个心室的舒张力学性质,心肌缺血时顺应性降低,心室舒张末期压力升高,如果心室做功未相应增加,不仅使心肌耗氧量增多,也使 LVEDP 增高、心肌顺应性明显下降,减少心内膜下的血流量,加重心肌缺血;②心率(heart rate):与心肌耗氧量成正比。当心肌处于射血期时,心室壁张力最大。如心脏的射血期(即每搏射血时间 $\times$ 心率)延长,可通过增加心室壁的张力而使心肌耗氧量增多;③心肌收缩力(myocardial contractility):与心肌耗氧量成正比。当心肌收缩力增加或收缩速度加快时,均可使心肌的机械做功增加而使心肌耗氧量增多。此外,心脏的基础代谢水平、动作电位生成等因素也能影响心肌的耗氧量,但上述三者为主要影响因素,故临床常将决定心肌耗氧量的因素简化为三项乘积,即收缩压 $\times$ 心率 $\times$ 左心室射血时间。

药物可通过影响心肌耗氧量而产生抗心肌缺血作用,如钙通道阻滞药维拉帕米可通过减慢心率、降低心肌收缩力而减少耗氧量;硝酸酯类药物可扩张容量血管、减少回心血量,使 LVEDP 降低,增加左室舒张期顺应性,改善心肌缺血。

心肌缺血时最早出现的病理生理改变是代谢变化。当心肌发生缺血、缺氧时,能量的供应以糖酵解为主,使组织中乳酸和丙酮酸增多、细胞内  $\text{K}^+$  外移和  $\text{Ca}^{2+}$  增加,且由于儿茶酚胺释放增多等因素促使游离脂肪酸(FFA)形成增加,从而增加心肌耗氧量、加重心肌缺血,导致进行性细胞膜功能减退、离子平衡失调,以致于细胞水肿。继而引起心肌功能的改变,最终引起细胞超微结构的变化,导致心肌中出现不均一的小灶性病变,使心肌缺血发展为不可逆的心肌坏死。 $\beta$  受体阻断药可抑制 FFA 生成,加强糖代谢等,具有调节代谢作用。

心肌缺血的自身保护机制 心肌缺血时,机体自身保护机制的建立已逐渐受到重视。

①冠脉重构(coronary arterial remodeling):研究发现,冠脉具有强大的储备能力,冠脉狭窄到一定程度(>75%)时才出现心肌缺血的变化。冠状动脉粥样硬化形成过程中,冠脉重构可使管腔增大,呈冠脉适应的代偿性反应;②心肌缺血预适应(ischemic preconditioning, IP):近年发现,冠脉经一次或多次短时间闭塞缺血后,可显著减轻随后长时间的心肌缺血,产生保护作用。IP有急性期和延缓期之分,此保护作用的机制尚有待进一步探讨,如能深入了解其机制,挖掘使心肌处于预适应状态的药物,有望达到抗心肌缺血作用;③心肌顿抑(myocardial stunning)和心肌冬眠(hibernating myocardium):前者是指心肌缺血但未坏死,出现短期可逆的机械性功能障碍。此时心肌形态和超微结构仍正常,但可出现生化异常,缺血缓解后心功能障碍可恢复。后者是指冠脉血流量减少引起的静息时左室功能持久性减退,持续时间较长,冠脉血流量恢复,心功能障碍仍可恢复。心肌顿抑和心肌冬眠均可产生心功能障碍,但均可使心肌耗氧量降低,减轻心肌缺血坏死的程度,产生一种心肌自身保护现象。心肌顿抑的发生机制与氧自由基及 $Ca^{2+}$ 超载有关。

## 一、心绞痛的临床分型及常用药物分类

近年对确诊的心绞痛患者主张进行仔细的分型诊断,已提出不下十种分型的命名。对这些不同的类型如何归类尚无一致看法。参照世界卫生组织的“缺血性心脏病的命名及诊断标准”的意见,可作如下归类(参考内科学第五版 叶任高主编):

(一) 劳累性心绞痛 其特点是疼痛由体力劳累、情绪激动或其他足以增加心肌需氧量的情况所诱发,休息或舌下含用硝酸甘油后迅速消失。包括:

1. 稳定型心绞痛(stable angina pectoris)。
2. 初发型心绞痛(initial onset angina pectoris)。
3. 恶化型心绞痛(accelerated angina pectoris)。

(二) 自发性心绞痛 其特点为疼痛发生与体力或脑力活动引起心肌需氧量增加无明显关系,与冠状动脉血流贮备量减少有关。疼痛程度较重,时限较长,不易为含用硝酸甘油所缓解。包括:

1. 卧位型心绞痛(angina decubitus)。
2. 变异型心绞痛(prinzmetal's variant, angina pectoris)。
3. 急性冠状动脉功能不全(acute coronary insufficiency)。
4. 梗死后心绞痛(postinfarction angina pectoris)。

(三) 混合性心绞痛 其特点是患者既在心肌需氧量增加时发生心绞痛,亦可在心肌需氧量无明显增加时发生心绞痛。为冠状动脉狭窄使冠状动脉血流贮备量减少,而这一血流贮备量的减少又不固定,经常波动性地发生进一步减少所致。

近年“不稳定型心绞痛”一词在临床上被广泛应用并被认为是稳定型劳累性心绞痛和心肌梗死之间的中间状态。它包括了除稳定型劳累性心绞痛外的上述所有类型的心绞痛,还包括冠状动脉成形术后心绞痛、冠状动脉旁路术后心绞痛等新近提出的心绞痛类型。此外,恶化型心绞痛和各型自发性心绞痛又被称为“梗死前心绞痛”。

药物作用方式 目前临床上应用的抗心绞痛药物主要通过以下方式产生抗心绞痛作

用:①通过扩张血管、减慢心率和降低左室舒张末期容积而减少心肌耗氧量;②通过扩张冠脉、促进侧支循环和促进血液重新分布等增加心肌氧的供给;③通过促进脂代谢转化为糖代谢而改善心肌代谢。

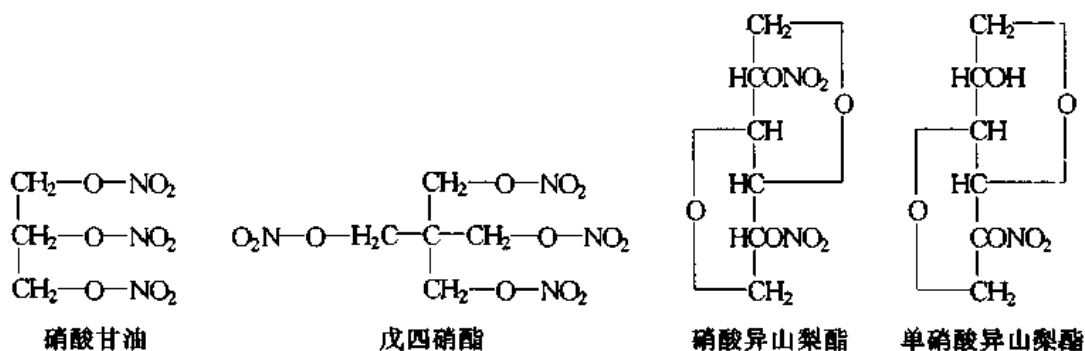
临床上用于治疗心绞痛的药物主要有三类:硝酸酯类, $\beta$ 受体阻断药和钙通道阻滞药,这三类药均可降低心肌耗氧量,其中硝酸酯类及钙通道阻滞药能解除冠脉痉挛而增加心肌的供氧。一些新型的抗心绞痛药,如尼可地尔(nicorandil)可通过促进 $K^+$ 通道开放,扩张血管而产生抗心绞痛作用。常用的抗心绞痛药只能缓解症状,而不能从根本上改变冠状动脉粥样硬化时心血管的病理改变,近年来的研究发现血管紧张素转换酶抑制剂可通过其血管保护作用起到抗冠状动脉粥样硬化、抗血小板聚集作用,另外通过改善心肌张力等环节,在抗心绞痛治疗中也起到很好的作用。冠心病的外科治疗,如冠心病介入治疗—经皮冠状动脉成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)和冠脉搭桥术(coronary artery bypass graft surgery, CABG)等,通过改善心肌的供血也取得较好的疗效。分子生物学的发展,给冠心病的治疗带来了新的希望,如寻找与冠心病发病密切相关的高脂血症的基因,进行针对性的治疗,以及在心脏中直接注入血管内皮生长因子的基因(VEGF165),刺激血管的生长等基因疗法,已初见成效。

本章主要介绍目前临床上常用的三类药物:硝酸酯类, $\beta$ 受体阻断药以及钙通道阻滞药等。

## 二、常见抗心绞痛药物

### (一) 硝酸酯类

硝酸酯类(nitrate esters)药物包括:硝酸甘油(nitroglycerin)、硝酸异山梨酯(isosorbide dinitrate)、单硝酸异山梨酯(isosorbide mononitrate)、戊四硝酸酯(pentaerithrityl tetranitrate)。此类药物作用相似,只是显效快慢和维持时间有所不同,其中以硝酸甘油最为常用。



**【药理作用与机制】** 本类药物于1867年用于临床,已有百余年的历史。最初认为本类药物具有扩张冠脉作用,但近年来对其作用机制有了新的认识,对血管平滑肌的直接松弛作用,是其防治心绞痛的作用基础。

1. 扩张外周血管,改变血流动力学 本类药物通过其对血管平滑肌的直接作用而扩张各类血管,扩张静脉(容量血管)可增加静脉贮备量,使回心血量减少(减轻前负荷),降低心室壁张力而减少心肌耗氧量,但本类药物对卧位心绞痛的效果较差;扩张动脉主要是

大动脉,可减少左心室后负荷和左心室做功。心脏前、后负荷的减少,均可降低心肌耗氧量。虽然扩张血管后由于血压降低,反射性地引起心率加快可增加心肌耗氧量,但上述作用的结果可使心脏的总耗氧量降低,缓解心绞痛。此反射性心率加快作用可合用 $\beta$ 受体阻断药克服。

2. 改变心肌血液的分布,有利于缺血区供血 主要通过以下途径实现:①增加心内膜下的血液供应:冠脉循环的特点是心内膜下区域的血液灌注易受心室壁张力及室内压的影响,故心绞痛急性发作时,左心室舒张末期压力增高,使心内膜下区域缺血最为严重。由于硝酸酯类药物能扩张静脉和动脉,使左室舒张末期的压力降低,改善心肌顺应性,减小了对心内膜下血管的压力,因而增加了心内膜下区域的血液供应;②选择性扩张心外膜较大的输送血管:因心肌缺血时小动脉主要受局部代谢产物的调节,应用本类药物只能对较大的血管产生舒张作用,从而增加对缺血区的血液灌注;③开放侧支循环:可刺激侧支生成或开放侧支循环,以增加缺血区的血液供应;④增加缺血区的血液供应:因本类药物降低心肌的耗氧量,通过冠脉的自身调节机制,增加了非缺血区的血管阻力,而缺血区的血管则由于缺氧呈被动扩张而阻力降低,由此通过侧支循环增加了缺血区血流的灌注,见图 32-1。

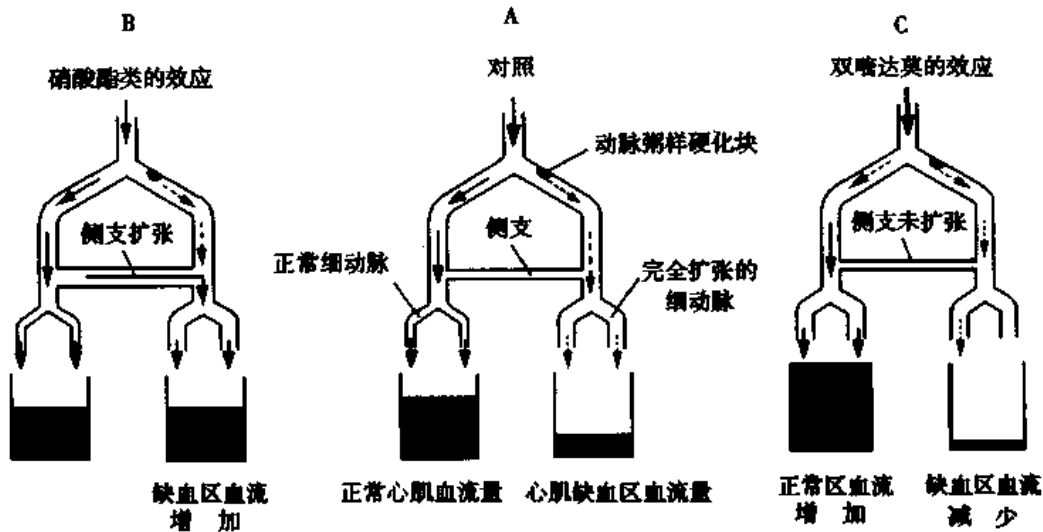


图 32-1 硝酸酯类与双嘧达莫对心肌缺血区血流量的影响(模式图)

**硝酸酯类的作用机制** 本类药物进入机体部分经肝脏代谢后,在血管平滑肌内释放出的一氧化氮(NO),可与NO受体-可溶性鸟苷酸环化酶活性中心的铁离子结合,使之结构改变而活化,促进血管平滑肌细胞内cGMP的生成增多。cGMP具有抑制蛋白激酶的磷酸化作用,激活cGMP依赖性蛋白激酶,从而引起一系列生物学效应:通过抑制 $Ca^{2+}$ 内流、减少细胞内 $Ca^{2+}$ 释放和增加细胞内 $Ca^{2+}$ 排出而降低细胞内 $Ca^{2+}$ 浓度;减弱收缩蛋白对 $Ca^{2+}$ 的敏感性;降低细胞膜上 $K^+$ 通道的活性等。上述作用使血管平滑肌松弛而产生抗心绞痛作用。其作用机制与血管内皮细胞释放的扩血管物质——血管内皮舒张因子(endothelium-derived relaxing factor, EDRF)相同,但硝酸酯类药物本身即是NO的供体,无需借助于血管内皮细胞即可产生扩血管作用,故对病变血管仍可产生扩张作用。此外,

硝酸酯类本身以及释放出的 NO 还能抑制血小板聚集和粘附,具有抗血栓形成的作用,有利于由冠状动脉粥样硬化所引起的心绞痛的治疗。

【体内过程】 硝酸甘油和硝酸异山梨酯的口服生物利用度低,大约为 10%~20%,因口服可被肝脏中的有机硝酸酯还原酶代谢,首过消除强,故不宜口服。舌下含服吸收较好,在数分钟内可达到有效的血药浓度。为避免血药浓度过高,舌下含服所用的剂量较小,作用持续时间短,一般不超过 1 小时。本类药物主要经肝脏代谢后转化为去硝酸代谢产物,后与葡萄糖醛酸结合而代谢。吸收后的代谢产物一部分是未经代谢的硝酸酯化合物,转化速度快, $t_{1/2}$ 短,仅数分钟,另一部分是经脱硝酸方式的代谢物,转化速度慢, $t_{1/2}$ 长,可达数小时。

根据药动学的特点,不同类型的心绞痛可选择不同的硝酸酯类药物制剂,如缓解急性发作,多采用硝酸甘油舌下含服、气雾吸入或口颊片;对发作频繁的重症心绞痛患者,首选硝酸甘油静脉滴注,症状减轻后改为口服给药;预防发作时,则选用硝酸异山梨酯或单硝酸异山梨酯口服,也可选用硝酸甘油贴剂,戊四硝酯含片等。

【临床应用】 硝酸酯类是缓解心绞痛最常用的药物,适用于各种类型心绞痛的治疗。既可用于缓解急性发作,又能作为预防用药,也可用作诊断性的治疗。对稳定型心绞痛者为首选药,控制急性发作时,应舌下含服或气雾吸入,如需多次含服可采用口服制剂,选用硝酸异山梨酯口服、单硝酸异山梨酯缓释片以及透皮制剂;对于发作频繁的心绞痛,宜采用静脉给药的方式;对于急性心肌梗死者提倡早期应用,可缩小心室容积,降低前壁心肌梗死的病死率,减少心肌梗死并发症的发生。如果用药过程中出现耐受性可同时舌下含服硝酸甘油。但必须注意用量,否则过量易造成血压过低,加重心肌缺血,有条件时最好监测肺动脉楔压。此外,尚可用于心功能不全的治疗,急性左心衰时采用静脉给药,慢性心功能不全可采用长效制剂,需与强心药物合用。

本类药物与  $\beta$  受体阻断药比较,无加重心衰和诱发哮喘的危险;与钙通道阻滞药比较,无心脏抑制作用。

常用硝酸酯类的用量和用法:短效制剂硝酸甘油舌下含片每次 0.3mg~0.6mg;硝酸异山梨酯含片每次 5mg;硝酸甘油气雾剂每次 0.4mg;硝酸甘油口颊片每次 1mg~3mg;长效制剂硝酸异山梨酯口服片剂每次 5mg~10mg,每日 2~3 次;单硝酸异山梨酯口服片剂每次 20mg,每日 2 次;硝酸甘油静脉滴注  $5\mu\text{g}\sim 10\mu\text{g}/\text{min}$  起始,每 5 分钟增量,一般剂量 0.6mg~12mg/h;硝酸异山梨酯静脉滴注浓度为  $100\mu\text{g}/\text{ml}$ ,一般剂量 2mg~7mg/h。

【不良反应与注意事项】 硝酸酯类药物不良反应轻,临床应用安全。主要不良反应是由血管扩张作用所继发引起,常见的有搏动性头痛,皮肤潮红,也可使颅内压增高。因此,颅脑外伤、颅内出血者禁用。对眼内压影响不大,但青光眼患者仍应慎用。为减轻上述反应,应用时可从小剂量开始。偶见体位性低血压,故低血容量者禁用。偶见过敏反应,以皮疹多见,主要见于戊四硝酯。

大剂量长期应用常导致耐受现象,限制了本类药物的临床应用,但停药后又能迅速恢复。其耐受机制可能与细胞内生成 NO 过程中需 -SH,使细胞内的 -SH 氧化,造成 -SH 耗竭有关。乙酰半胱氨酸可提供 -SH,能部分抵消其耐受性。另外,鸟苷酸环化酶活性受损以及扩血管后激活具有相反调节作用的神经激素,如肾素及去甲肾上腺素,也可



使其作用减弱而出现耐受性。为减少耐受性的产生,静脉给药或经皮给药应尽量减小剂量。选用大剂量时,要减少给药次数。多次给药时应选用短效制剂、缓释片或贴剂。为避免耐受性产生,可日间用药,夜间停药。

【药物相互作用】 本类药物与抗高血压药物合用,由于其扩张血管作用可使降压作用增强,易发生体位性低血压,合用时宜减量;与肝素同时应用可减弱肝素抗凝作用,合用时应增加肝素用量,而停用硝酸酯类药物时因肝素剂量过大,易致凝血障碍导致出血症状,故停用硝酸酯类药物时应减少肝素用量;与阿司匹林同时应用,可减少硝酸甘油在肝脏的消除,使硝酸甘油血药浓度升高;与乙酰半胱氨酸合用时,因其可提供巯基,能减缓硝酸酯类药物的耐受性产生。

## (二) $\beta$ 受体阻断药

$\beta$ 受体阻断药( $\beta$  receptor blocker)于60年代开始用于心绞痛的治疗,是继硝酸酯类药物之后又一类治疗缺血性心脏病的药物。临床可用于心绞痛治疗的药物有十余种,包括普萘洛尔(propranolol)、氧烯洛尔(oxprenolol)、阿普洛尔(alprenolol)、吲哚洛尔(pindolol)、索他洛尔(sotalol)、美托洛尔(metoprolol)、阿替洛尔(atenolol)、醋丁洛尔(acebutolol)、纳多洛尔(nadolol)、噻吗洛尔(timolol)、艾司洛尔(esmolol)、拉贝洛尔(labetalol)等。其中普萘洛尔、美托洛尔、阿替洛尔是临床最为常用的抗心绞痛药物。

【药理作用与机制】  $\beta$ 受体阻断药因其对 $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 受体的阻断作用而用于心绞痛、高血压和心律失常等多种疾病的治疗(见第三十章、第三十四章),本章只介绍其抗心绞痛作用。其机制如下:

1. 降低心肌的耗氧量 心绞痛发作时交感神经活性增强,心肌局部和血液中儿茶酚胺的含量增高,激动 $\beta$ 受体,增加心肌收缩力、加快心率和收缩血管,使心脏做功增加,上述共同作用的结果增加了心肌耗氧量。应用 $\beta$ 受体阻断药后,其 $\beta_1$ 受体的阻断作用可使心率减慢,心脏舒张期延长;抑制心肌收缩力,降低血压,减少心脏做功,降低心肌耗氧量。这是此类药物抗心绞痛作用的主要机制。

但 $\beta$ 受体阻断药所致的心肌收缩力减弱,使射血时间延长,心排血不完全,心室容积扩大,又增加了心肌耗氧量,这是本类药物的不足之处。临床常将本类药物与硝酸酯类药物合用,以抵消其副作用,并产生协同作用,发挥疗效,见表32-1。

表 32-1 硝酸酯类与 $\beta$ 受体阻断药合用治疗心绞痛的效应

作用	硝酸酯类	$\beta$ 受体阻断药	硝酸酯类 + $\beta$ 受体阻断药
动脉压	↓	↓	↓↓
心率	↑(反射性)	↓	↓
心肌收缩力	↑(反射性)	↓	抑制或不变
射血时间	缩短	延长	不变
舒张期灌注时间	缩短	延长	延长
左室舒张末压	↓	↑	不变或降低
心脏容积	↓	↑	不变或缩小

2. 改善心肌代谢 心肌缺血时,肾上腺素分泌增加,使FFA增多。FFA本身代谢时

需消耗大量的氧,加重心肌缺血、缺氧的程度。应用 $\beta$ 受体阻断药后,对 $\beta$ 受体的阻断作用可使FFA的水平下降,减少心肌对其摄取,通过加强糖代谢,使心肌耗氧量降低。

3. 增加缺血区血液供应 应用 $\beta$ 受体阻断药后减少了心肌耗氧量,通过冠脉血管的自身调节机制,非缺血区的血管阻力增高,而缺血区的血管则由于缺氧呈现代偿性扩张状态,促使血液更多地流向缺血区;本类药物通过减慢心率而延长心脏的舒张期,从而也增加了对冠脉的灌注时间,有利于血液向缺血区流动。

4. 促进氧合血红蛋白解离,增加组织供氧 应用 $\beta$ 受体阻断药可促进氧合血红蛋白解离,从而增加全身组织包括心脏的供氧。

此外,本类药物尚能抑制缺血时由ADP、肾上腺素、胶原和凝血酶诱导的血小板聚集,改善心肌血液循环。

**【临床应用】**  $\beta$ 受体阻断药是治疗心绞痛的有效药物,但对不同类型的心绞痛具有不同的作用。①稳定型心绞痛:主要用于对硝酸酯类不敏感或疗效差的稳定型心绞痛患者,疗效肯定。选择性和非选择性 $\beta$ 受体阻断药对心绞痛的疗效差别不大,可减少心绞痛发作的次数和程度,提高运动耐量,改善生活质量。由于其具有减慢心率和降低血压的作用,特别适用于伴有心率快和高血压的心绞痛患者。与硝酸酯类药物合用可减少硝酸酯类药物的用量,从而减缓硝酸酯类耐受性的产生;②不稳定型心绞痛:其发病机制是冠脉器质性狭窄和痉挛,应用 $\beta$ 受体阻断药可减少心肌耗氧量,改善冠脉血流量,增加缺血心肌供血,在无禁忌证时效果较好。联合用药可提高疗效;③变异型心绞痛:因本类药物阻断 $\beta$ 受体后,使 $\alpha$ 受体作用占优势,易致冠脉痉挛,从而加重心肌缺血症状,不宜应用。

$\beta$ 受体阻断药治疗心绞痛的用法与用量如下:普萘洛尔每日口服40mg~80mg,分3~4次服用,从小剂量开始,逐渐加量,至每日80mg以上。疗效判定指标是静息情况下心率为55~60次/分,活动后无增快,可认为 $\beta$ 受体已被有效地阻断。使用时应注意个体差异,根据症状调整剂量。与硝酸异山梨酯合用时,普萘洛尔每次10mg~40mg口服,硝酸异山梨酯每次5mg于饭后舌下含服,每日3~4次。美托洛尔每次100mg~150mg,分2~3次服用,必要时可增加剂量至150mg~300mg。阿替洛尔每次25mg~50mg,每日二次或每次100mg,每日一次口服。吲哚洛尔每日15mg~60mg,分3次口服。

**【不良反应与注意事项】** 与心脏有关的不良反应为心脏功能抑制,心率减慢,窦房结功能不全者可致心动过缓,房室传导阻滞,心功能不全者可加重心脏抑制,低血压者可使其症状加重。具有内在拟交感活性的药物,对心功能影响较小,但过量也会导致心功能的严重抑制。心动过缓,低血压,严重心功能不全者禁用。本类药物可诱发和加重哮喘,特别是非选择性的 $\beta$ 受体阻断药更为严重,选择性的 $\beta_1$ 受体阻断药以及具有内在拟交感活性的药物相对安全,但较大剂量时仍有诱发哮喘的可能。哮喘或慢性阻塞性肺疾病患者禁用。长期应用 $\beta$ 受体阻断药由于受体向上调节,如果突然停药,可出现反跳现象,使心动过速、心绞痛加重,甚至出现室性心律失常、心肌梗死或猝死。故长期应用 $\beta$ 受体阻断药,应逐渐减量停药。

**【药物相互作用】** 本类药物与维拉帕米合用,可加重对心脏的抑制作用及降压作用;与地高辛合用,可使心率明显减慢,而致心动过缓;吲哚美辛和水杨酸可减弱 $\beta$ 受体阻断药的降压作用;西咪替丁使 $\beta$ 受体阻断药在肝内代谢减少,半衰期延长;本类药物抑制胰

高血糖素升高血糖的作用,可使胰岛素的降低血糖作用增强及延长,合用时可掩盖低血糖的症状,必须引起注意。

### (三) 钙通道阻滞药

钙通道阻滞药( calcium channel blockers )是70年代以来防治缺血性心脏疾病的一类主要药物,可单独应用,也可与硝酸酯类或 $\beta$ 受体阻断药合用。可用于治疗心绞痛的钙通道阻滞药主要有维拉帕米(verapamil)、硝苯地平(nifedipine)、地尔硫草(diltiazem)、普尼拉明(prenylamine)及哌克昔林(perhexiline)等。

【药理作用与机制】 细胞内 $Ca^{2+}$ 浓度的升高可引起一系列反应,如使心肌和血管平滑肌的收缩加强、心脏做功增加等。导致心肌细胞收缩的 $Ca^{2+}$ 来源于细胞外,通过 $Ca^{2+}$ 通道内流而起作用。血管平滑肌细胞的收缩依靠细胞内储存 $Ca^{2+}$ 的释放,同时血管平滑肌细胞外 $Ca^{2+}$ 内流也能促使细胞内的储存 $Ca^{2+}$ 释放。因此, $Ca^{2+}$ 通道开放所致 $Ca^{2+}$ 内流在心肌和血管平滑肌的收缩过程中具有重要作用。应用钙通道阻滞药可发挥抗心绞痛作用,其机制如下:

#### 1. 降低心肌耗氧量

(1)扩张血管,减轻心脏负荷:作用于血管,尤其是小动脉,阻滞其 $Ca^{2+}$ 内流,使血管平滑肌松弛。结果使外周血管扩张,外周阻力降低,减轻心脏后负荷,从而减少心肌耗氧量。硝苯地平扩张血管作用较强,应用后可出现反射性心率加快,使心肌耗氧量增加,维拉帕米、地尔硫草等作用较弱。

(2)抑制心肌收缩力,减慢心率:作用于心肌细胞,阻滞 $Ca^{2+}$ 内流,使心肌收缩力减弱,自律性降低,心率减慢,从而降低心肌的耗氧量,对心脏的抑制作用以维拉帕米最强,地尔硫草次之,硝苯地平较弱。

(3)拮抗交感神经活性:肾上腺素能神经末梢释放递质的过程中需要 $Ca^{2+}$ 参与,钙通道阻滞药阻滞 $Ca^{2+}$ 进入神经末梢,抑制递质释放,从而对抗交感神经活性增高所引起的心肌耗氧量增加,其中维拉帕米的作用较强。

#### 2. 增加心肌的血液供应

(1)扩张冠脉:冠状动脉和脑动脉对钙通道阻滞药最为敏感,钙通道阻滞药是目前作用最强的冠脉扩张药。其机制除直接松弛血管平滑肌外,还可刺激血管内皮细胞合成和释放NO,故应用钙通道阻滞药可扩张冠脉,解除冠脉痉挛,降低冠脉阻力,以增加心肌血液供应。

(2)促进侧支循环开放:钙通道阻滞药通过开放侧支循环,增加了对缺血区的血液灌注。

(3)抑制血小板聚集:钙通道阻滞药可拮抗心肌缺血时儿茶酚胺诱导的血小板聚集,有利于保持冠脉血流通畅。

3. 保护缺血的心肌细胞 心肌缺血或再灌注时细胞内“钙超载”可造成心肌细胞尤其是线粒体功能严重受损。钙通道阻滞药可由于阻滞 $Ca^{2+}$ 内流而减轻“钙超载”,保护线粒体行使氧化磷酸化的功能,特别是在心肌缺血或再灌注早期给予,可起到保护心肌细胞的作用;其次,钙通道阻滞药能减少组织ATP的分解,抑制黄嘌呤氧化酶的激活和继发性的氧自由基产生,进而对缺血心肌产生保护作用;钙通道阻滞药还可抑制心肌缺血时

cAMP 的堆积,因而可对抗 cAMP 过量所诱发的正性肌力作用和心律失常,如在心肌梗死后应用可有效地减少猝死的发生。

**【临床应用】** 钙通道阻滞药对冠状动脉痉挛所致的变异型心绞痛者最为有效,也可用于稳定型和不稳定型心绞痛。本类药物对支气管平滑肌不但无收缩作用,且具有一定程度的扩张,故对伴有哮喘和阻塞性肺疾病患者更为适用。因本类药物能扩张外周血管,故可用于伴有外周血管痉挛性疾病的心绞痛者。但各种钙通道阻滞药又具有不同的特点及不良反应,因此临床选药时应予注意。

**硝苯地平:**以扩血管作用为主。硝苯地平扩张冠脉血管作用强,可解除冠脉痉挛,对变异型心绞痛的效果好;因其降压作用很强,可反射性地加快心率,增加心肌耗氧量,故其对稳定型心绞痛疗效不及普萘洛尔,两者合用会提高疗效,不良反应也相应减少;硝苯地平对房室传导无影响,因而对伴有房室传导阻滞的患者较安全;同时,硝苯地平本身对心肌的抑制作用较弱,而扩张血管作用较强,血压的降低可反射性地引起心肌收缩力加强,故本药一般不易诱发心衰。但应注意其扩张外周血管的作用较强,在血压较低时,可使低血压进一步恶化。且本药可能因反射性心动过速而增加心肌梗死的发生。

**维拉帕米:**可用于稳定型和不稳定型心绞痛。维拉帕米扩张冠脉血管作用也较强,但扩张外周血管作用弱于硝苯地平,较少引起低血压,抗心律失常作用明显,因此,特别适用于伴有心律失常的心绞痛患者。与 $\beta$ 受体阻断药合用可明显抑制心肌收缩力和传导速度,应慎用。维拉帕米可提高地高辛的血药浓度,故洋地黄化患者,合用维拉帕米时易中毒,应慎用维拉帕米。

**地尔硫草:**其作用强度介于硝苯地平和维拉帕米之间,选择性扩张冠脉,对外周血管作用较弱;具有减慢心率和抑制传导作用和非特异性拮抗交感作用。由于减少心率与血压的乘积,故可明显减少缺血性发作。主要用于冠脉痉挛引起的变异型心绞痛的治疗,效果好,且不良反应少。对不稳定型心绞痛疗效较好。应用时较少引起低血压,并且可降低心肌梗死后心绞痛的发病率。

**钙通道阻滞药抗心绞痛的用法与用量** 地尔硫草 30mg~60mg,每日三次,缓释剂 90mg~360mg,每日一次;维拉帕米,每次 40mg~120mg,每日三次,缓释片 240mg~480mg,每日一次,静脉注射,每次 5mg~10mg,于 10 分钟内缓慢注入;硝苯地平口服,10mg~20mg,每日三次,缓释片 30mg~60mg,每日一次,硝苯地平舌下含服,每次 10mg,10 分钟内显效,静注每次 1mg。

**【药物相互作用】** 维拉帕米和硝苯地平能降低地高辛的清除率,使地高辛血药浓度升高约 70%, $t_{1/2}$ 延长,中毒发生率提高,两者合用时,地高辛应减半,或根据血药浓度调整剂量。地尔硫草也可使地高辛血药浓度增加 20~30%,合用时也应减少地高辛剂量。西咪替丁可降低钙通道阻滞药的代谢,使硝苯地平的生物利用度提高到 70%,降低其清除率约 40%,使其降压效应增强。西咪替丁也可增加维拉帕米和地尔硫草的浓度,因此,与西咪替丁合用时,钙通道阻滞药应减量 50%。地尔硫草和维拉帕米可降低卡马西平的代谢,卡马西平、利福平可促进钙通道阻滞药的代谢,地尔硫草,维拉帕米可降低环孢素的代谢。

#### (四) 其他

## 双嘧达莫

双嘧达莫(dipyridamole,潘生丁)是较强的冠脉扩张药。其药理作用如下:

本药是腺苷的增强剂。能抑制心肌细胞对腺苷的摄取,并减少磷酸二酯酶对cAMP的降解,二者的共同作用使冠脉扩张,且主要扩张冠脉的小阻力血管。心肌缺血时,处于缺血区的阻力血管由于缺氧已呈现代偿性的扩张状态,故此时应用本药只能扩张非缺血区的阻力血管,造成“窃血”现象,减少了缺血区的血液供应,不利于心绞痛的治疗。但由于本药具有长期使用后,可促进侧支循环开放,对心脏具有负性肌力和负性频率作用,且能抗血小板聚集(见第三十六章),因此本药现在临床上多用于心绞痛的诊断用药。

## 尼可地尔

尼可地尔(nicorandil)是一新型血管扩张药。通过增加细胞内cGMP的生成和钾通道激活作用,较强地扩张冠脉的输送血管,无“窃血”现象。临床适用于缓解冠脉痉挛引起的心绞痛,不易产生耐受性。较大剂量时能显著扩张外周动脉,可用于轻、中度高血压的治疗。

## 吗多明

吗多明(molsidomine)与硝酸酯类的作用机制相似,能扩张容量血管而降低心脏前负荷,扩张阻力血管而降低心脏后负荷,从而降低心肌耗氧量;本药也能扩张冠脉,促进侧支循环开放,增加缺血区的血液供应。可用于稳定型心绞痛、充盈压较高的急性心肌梗死的治疗。

## 地拉苄

地拉苄(dilazep)具有明显、持久的选择性扩张冠脉作用,可增加冠脉血流量。另外可促进冠脉的侧支循环,并具有抗血小板聚集作用。其作用机理为抑制腺苷分解酶,阻止腺苷的分解代谢,从而发挥腺苷的扩张冠脉作用,临床用于心绞痛的治疗,与强心苷合用可增强对慢性心功能不全等治疗效果。应用中偶见头晕,胃肠不适等。新近心肌梗死患者禁用。

## 三、心绞痛的联合用药

治疗心绞痛的单一用药常常导致疗效不佳,越来越多的研究显示联合用药可提高疗效,并抵消不良反应。因此,联合用药是心绞痛治疗的重要措施,如下联合用药的方案可供参考。

硝酸酯类和钙通道阻滞药合用后扩张血管作用增加,硝酸酯类主要作用于静脉,钙通道阻滞药主要扩张小动脉,且钙通道阻滞药又有较强的扩张冠脉作用,因此这种联合用药合理且有效。但硝苯地平与一般硝酸酯类合用时应慎重,因其可导致反射性心动过速、头痛和皮肤潮红。此种联合用药最好选择作用缓和的钙通道阻滞药或新型钙通道阻滞药,如氨氯地平(络活喜),可取得良好疗效。有报道氨氯地平与硝酸酯类合用可显著增加患

者的运动耐受性和减少 S-T 段的降低。

$\beta$ 受体阻断剂和硝酸酯类合用时,除了两类药物潜在的作用相加外, $\beta$ 受体阻断剂可降低硝酸酯类所致的反射性心率加快,而硝酸酯类可降低 $\beta$ 受体阻断剂引起的外周血管阻力增加及心室容积的扩大,见表 32-1。

钙通道阻滞药与 $\beta$ 受体阻断药合用也是合理的选择,因为二者的药动学作用方式互补,早期应用这种疗法可减少血管再造术和血管成形术的需要。有研究表明,应用 $\beta$ 受体阻断药和硝酸酯类作为维持治疗时,加入氨氯地平(每日 5mg~10mg),使运动致心绞痛发作时间,运动期间 S-T 段降低有显著改善,超声心动图显示运动中射血分数改善,室壁运动数值降低,休息时和运动后左室壁舒张峰速度增加。

钙通道阻滞药、硝酸酯类及 $\beta$ 受体阻断药三类药物合用的意义尚有待进一步临床研究,除使用不方便外,其优点为可减少各自用量,减少给药次数,提高疗效。

(杨世杰)

## 第三十三章 抗动脉粥样硬化药

动脉粥样硬化(atherosclerosis, 简称为 AS)主要表现为受累动脉的内膜部位脂质沉积、单核细胞和淋巴细胞浸润以及血管平滑肌细胞的迁移和增生等,形成泡沫细胞、脂纹和纤维斑块,引起血管壁硬化、管腔缩窄和血栓形成,导致冠心病、脑血管病和周围血管病的发生。AS 的治疗一般早期或轻症者采用饮食疗法,无效或较重者则应用药物治疗,也可采用介入疗法、外科手术和基因治疗等。具有抗 AS 作用的药物统称为抗动脉粥样硬化药(antiatherosclerotic drugs)。

早在一百余年前已发现人的 AS 病变中存在胆固醇(cholesterol)蓄积,随后的动物实验和流行病学调查也证实,血浆胆固醇升高是 AS 发病的主要危险因素。20 世纪 50 年代,首次应用超速离心方法分离血浆脂蛋白,据此 Fredrickson 提出高脂蛋白血症分型学说,对 AS 发生机制的认识随之从血浆脂质水平进展到血浆脂蛋白水平,为寻找具有抗 AS 作用的药物奠定了基础。1955 年 Altschul 等发现烟酸可治疗高胆固醇血症,是第一个广泛用于降低胆固醇水平的药物。1960 年考来烯胺的发现,使胆汁酸螯合剂类药物也成功地用于高脂蛋白血症的治疗。随后第一个苯氧酸类药物氯贝丁酯于 1967 年获准在美国应用。自 50 年代早期,人们已认识到胆固醇合成抑制剂具有降低血浆胆固醇水平的作用。1959 年发现了能阻断胆固醇合成最终步骤的药物,虽降低胆固醇作用明显,但能相应地引起 24-脱氢胆固醇(desmosterol)的积聚,后者具有致家兔 AS 及人白内障的作用。因此,理想的抗 AS 药物应选择性作用于胆固醇合成的早期阶段。1976 年 Endo 等从霉菌的培养液中分离得到了美伐他汀(mevastatin),具有竞争性抑制 3-羟-3-甲-戊二酰辅酶 A(3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA, HMG CoA)还原酶的作用,能减少胆固醇合成而降低血浆胆固醇水平,近年他汀类药物已广泛地用于临床以治疗血浆脂质紊乱引起的疾病。

### 第一节 调血脂药

血脂是血浆中所含脂类的总称,包括游离胆固醇(free cholesterol, FC)、胆固醇酯(cholesterolester, CE)、甘油三酯(triglyceride, TG)及磷脂(phospholipid, PL)等,它们在血浆中分别与载脂蛋白(apoprotein, apo)结合形成血浆脂蛋白,易于进行转运和代谢。应用密度梯度超速离心技术,可将血浆脂蛋白分为乳糜微粒(chylomicron, CM)、极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)、中间密度脂蛋白(intermediate density lipoprotein, IDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)和高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL),以及脂蛋白(a){lipoprotein(a), Lp(a)},其组成和特性见表 33-1。

表 33-1 主要血浆脂蛋白的种类、组成及理化特性

脂蛋白	电泳	水合密度	颗粒直径 (nm)	化学组成(%)				
				FC	PL	蛋白质	TG	CE
CM	原位	<0.95	80~500	2	5	2	88	3
VLDL	前-β	0.95~1.006	30~80	7	18	9	54	12
IDL	β	1.006~1.019	25~30	9	19	17	22	33
LDL	β	1.019~1.063	20~25	9	22	22	6	41
Lp(a)	前-β	1.050~1.082	26	9	18	34	3	36
HDL	α	1.063~1.210	8~10	6	25	44	5	18

注:FC为游离胆固醇;PL为磷脂;TG为甘油三酯;CE为胆固醇酯。

血浆脂蛋白的代谢分为内源性和外源性代谢途径。外源性代谢途径是将饮食摄入的胆固醇和 TG 合成 CM,使 TG 从小肠运输到肝外组织被利用,食物中的胆固醇等则由 CM 残粒(remnant)运载至肝脏;内源性代谢途径是通过肝脏合成的 VLDL 经由 IDL 转变为 LDL,运输内源性 TG 和胆固醇的过程。生理条件下,当 LDL 由 IDL 形成后,其中约 2/3 经 LDL 受体途径代谢,即 LDL 与分布在肝脏、动脉壁等全身组织细胞膜表面的 LDL 受体结合,LDL 颗粒被吞饮进入溶酶体,经酶水解为氨基酸、脂肪酸和 FC 等,而 LDL 受体可循环利用。细胞内 FC 的含量能调控 LDL 受体的合成和表达,也能调节 HMG CoA 还原酶以及将 FC 转化为 CE 的卵磷脂:胆固醇脂酰转移酶(lecithin cholesterol acyl transferase,LCAT)的活性,FC 的含量增高可抑制 HMG CoA 还原酶的活性、阻抑细胞 LDL 受体蛋白质的合成和促进 CE 的形成等;而其余 1/3 的 LDL 通过巨噬细胞等非受体依赖性的途径清除。但在病理情况下,LDL 形成氧化修饰的 LDL(oxidized LDL,Ox-LDL)后,则可通过抑制其本身与受体的结合和巨噬细胞的游走,使 LDL 不能被清除而大量沉积于动脉内膜下。研究发现,Ox-LDL 能引起血管内皮细胞通透性增加、内皮细胞功能受损和促进细胞因子产生,使单核细胞、血小板与内皮细胞粘附,进而导致泡沫细胞形成和平滑肌细胞增殖,发展为粥样硬化斑块。而由肝脏和小肠合成的 HDL 可将胆固醇从肝外组织细胞转运至肝脏,形成胆汁酸排出体外,故 HDL 被称为抗 AS 性血浆脂蛋白。

血浆脂蛋白水平与 AS 的形成有着密切的关系。血浆总胆固醇(total cholesterol,TC)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)和极低密度脂蛋白-胆固醇(VLDL-C)水平的升高,Ox-LDL 形成,LDL 受体活性降低或数量减少,血浆 HDL 或高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)水平的降低均可能导致 AS 发生。近年认为血浆 TG 浓度的升高可通过升高 LDL 和降低 HDL 水平,以及抑制纤溶系统的功能等间接促进 AS 的形成和发展,故 TG 可能也是致 AS 的危险因素。

血浆脂质尤其是 TC 和(或)TG 水平升高达一定程度时即为高脂血症(hyperlipidemia)或高脂蛋白血症(hyperlipoproteinemia)。高脂血症按病因分为原发性和继发性,原发性者为遗传性脂代谢紊乱疾病,继发性者常见于控制不良的糖尿病、甲状腺功能减退和胆道阻塞等;按血浆脂蛋白异常可将高脂血症分为以 TC 升高为主、TG 升高为主和混合型,1970 年世界卫生组织将其分为六型,见表 33-2。调血脂药(lipid regulators)可通过调整血浆脂质或脂蛋白的紊乱治疗高脂蛋白血症,以产生抗 AS 作用。



表 33-2 原发性高脂蛋白血症分型特点

类型	病名	血脂				脂蛋白		
		TC	TG	CM	LDL	VLDL	HDL	
I	家族性高乳糜微粒血症 (家族性高甘油三酯血症)	常升高	升高	明显升高	降低	正常或降低	降低	
II	家族性高胆固醇血症(家族性高 $\beta$ 脂蛋白血症)	II a	升高	正常	无	升高	正常或降低	正常
		II b	升高	升高	无	升高	升高	正常
III	家族性异常 $\beta$ 脂蛋白血症	升高	升高	无或少量		升高		
IV	高前 $\beta$ 脂蛋白血症	正常	升高	无	正常或降低	升高	正常或降低	
V	混合性高甘油三酯血症(混合性高脂血症)	升高	升高	有	降低	升高	降低	

注:引自叶任高主编,内科学(第五版),1999

### 一、HMG CoA 还原酶抑制剂

继 1976 年美伐他汀发现后,分离及合成了一系列的他汀类药物。现临床常用的药物包括:洛伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、阿伐他汀(atorvastatin)和西立伐他汀(cerivastatin)等。

机体合成内源性胆固醇的主要场所在肝脏(约占总量的 70%)。胆固醇的生物合成首先是二分子乙酰 CoA 缩合成乙酰乙酰 CoA,经胞液中羟甲戊二酰单酰 CoA(3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA,HMG CoA)合酶的作用,与一分子的乙酰 CoA 缩合为 HMG CoA。胞液中的 HMG CoA 还原酶可催化具有开环羧酸结构的 HMG CoA 还原为甲羟戊酸,进一步生成鲨烯合成胆固醇。HMG CoA 还原酶是内源性胆固醇生物合成早期阶段的限速酶。抑制此酶活性,使甲羟戊酸形成障碍,阻碍内源性胆固醇的合成,能降低血浆 TC 水平。

HMG CoA 还原酶抑制剂因其本身或其代谢物结构与 HMG CoA 相似(图 33-1),可于胆固醇合成的早期阶段竞争性地抑制 HMG CoA 还原酶活性(本类药物对此酶的亲和力比 HMG CoA 强 10,000 倍),从而减少内源性胆固醇合成,降低血浆 TC 水平。这样,一方面由于肝细胞合成胆固醇减少而阻碍了 VLDL 的合成和释放;另一方面通过自身调节机制,代偿性地增加了肝细胞膜上 LDL 受体的数目和活性以及 LDL 与其的亲和力,使血浆中大量的 LDL 被摄取,经 LDL 受体途径代谢为胆汁酸而排出体外,进一步降低了血浆 LDL-C、VLDL-C 和 TC 水平。

#### 洛伐他汀

洛伐他汀(lovastatin)是从红曲霉(或土曲霉)中提取的霉菌代谢产物,也是第一个应用于临床的 HMG CoA 还原酶抑制剂。

【药理作用】 本药主要通过以下途径实现其抗 AS 作用:

1. 调血脂作用 本药竞争性抑制 HMG CoA 还原酶的活性,口服后能剂量依赖性地

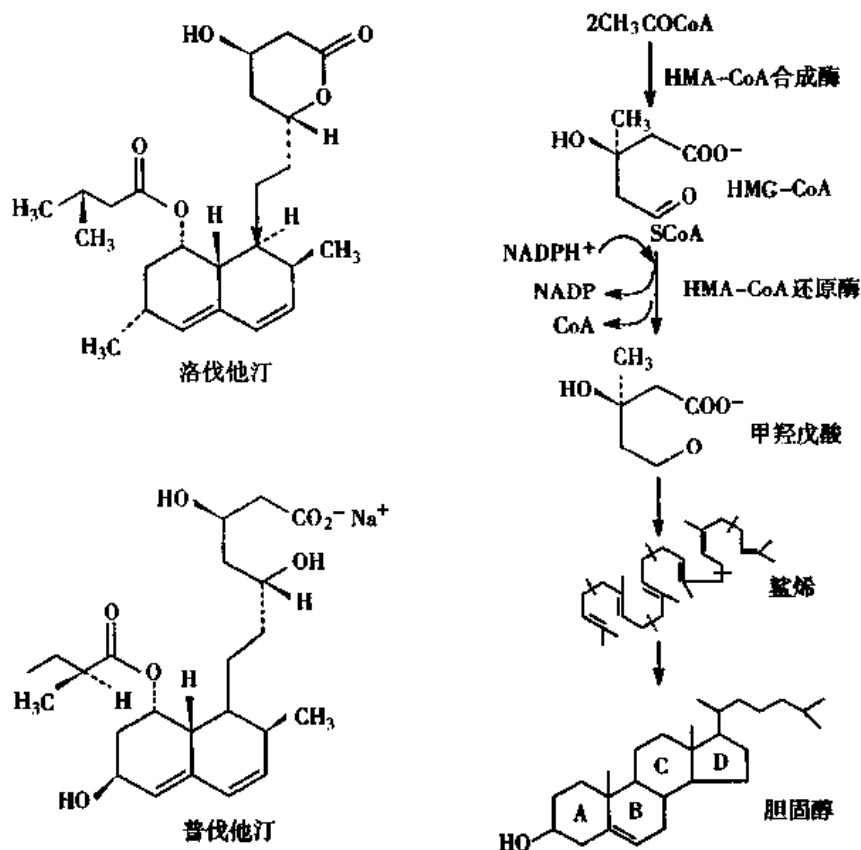


图 33-1 HMG CoA 还原酶抑制剂的化学结构与作用机制示意图

降低血浆 LDL-C 和 TC 水平;大剂量时具有降低血浆 TG 和略升高 HDL-C 水平的作用,呈现较好的调血脂作用。长期服用,可促进 AS 斑块的消退,减轻冠脉狭窄的程度。

2. 对血管平滑肌细胞的作用 血管平滑肌细胞的增殖和迁移是 AS 发生的基本因素。本药能抑制血管平滑肌细胞的增殖、迁移和减少胶原纤维的合成,是此类常用药物中作用最强者。这可能与其增强某些抑制性蛋白的表达、调节血管平滑肌细胞内  $Ca^{2+}$  含量、对迁移信号传导通路的作用以及减少细胞外某些基质蛋白的分泌有关。

【体内过程】 本药为相应开环羟酸的无活性内酯,口服后 30% 被吸收并代谢为具有活性的开环羟酸。2~4 小时作用达高峰,血浆蛋白结合率 95%,主要分布于肝脏,其次为肾、脾、睾丸和肾上腺等组织。 $t_{1/2}$  约为 3 小时。主要经胆汁排泄。

【临床应用】 适用于治疗以胆固醇升高为主的高脂蛋白血症,尤其对伴有 LDL 升高的患者,即杂合子家族性或非家族性 II a 型高脂蛋白血症疗效较好。家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia)是一种常染色体显性遗传性疾病,其发病机制是患者 LDL 受体缺如或异常,导致血浆 TC 和 LDL-C 水平的升高。一般杂合子型患者的 LDL 受体数目只有正常人的 1/2,因此一方面不能完全通过 LDL 受体从血中摄取 LDL,以利用其所包含的胆固醇;另一方面形成的 LDL-LDL 受体复合物少,不能充分抑制 HMG CoA 还原酶活性,导致细胞内胆固醇合成过多,造成胆固醇在细胞内蓄积,形成黄色瘤。此外,尚可用于治疗 II b 型、III 型、混合型 and 继发性高脂蛋白血症。必要时可合用胆汁酸

螯合剂,以增强其降低胆固醇的效应。有报道认为本药能降低经皮冠脉腔内成形术(PTCA)术后的冠脉再狭窄发生率,但对较严重的高甘油三酯血症和乳糜微粒血症疗效差。

**【不良反应】** 一般剂量无严重不良反应。部分患者可有胃肠道反应(约0.5%~1%)、过敏反应等;在每天服用80mg的患者中,约1.5%有轻微的血清转氨酶升高;极少数患者可出现肌痛、磷酸肌酸激酶(CPK)增加等肌病表现,应及时停药。用药初期应监测转氨酶和CPK。活动性肝病、肝功能不全者禁用。

**【药物相互作用】** 与吉非贝齐、烟酸或免疫抑制剂合用时,肌病的发生率增加,此时应减少本药的剂量。与口服抗凝血药合用时,可延长凝血酶原时间,应减少抗凝血药的剂量。不宜用于孕妇和哺乳期妇女。

### 普伐他汀

普伐他汀(pravastatin)是美伐他汀的衍生物,具有亲水性,常用其钠盐。

**【药理作用】** 与洛伐他汀相比,普伐他汀本身为开环羟酸结构(见图33-1),是一种具有亲水性的竞争性HMG CoA还原酶抑制剂。进入体内无需转化即可直接发挥药理作用。其作用机制与洛伐他汀相似,能高度选择性地抑制肝脏内源性胆固醇的合成,降低血浆TC和LDL-C水平,在动物实验中对肝脏胆固醇合成的抑制作用比非肝脏组织强400~1200倍。由于其具有亲水性,不易弥散至其他组织细胞,极少影响其他外周细胞内的胆固醇合成,因而不易引起外周性肌病,也不易透过血脑屏障,可维持中枢和外周细胞的正常生理功能。本药也能降低TG和增加HDL水平。但可能对血管平滑肌细胞增殖和迁移的作用较弱,且不影响细胞外基质的产生。

**【体内过程】** 口服后吸收迅速,约经1~1.5小时达血药浓度高峰,血浆蛋白结合率为43%~48%, $t_{1/2}$ 为1.5~2小时。本药在肝脏代谢,经肝脏、肾脏排泄,对肝脏和肾脏功能不良者可通过代偿性改变排泄途径而清除药物,故轻度肝、肾功能不良者和老年人无需调整给药剂量。

**【临床应用】** 临床用于治疗经饮食控制无效的原发性高胆固醇血症(Ⅱa型、Ⅱb型高脂蛋白血症)、杂合子家族性和以胆固醇升高为主的混合型高胆固醇血症,可明显降低血浆TC、LDL-C水平。因纯合子(homozygous)家族性高胆固醇血症患者的LDL受体几乎完全缺陷,故本药对其疗效差。也可用于冠心病的一级预防和二级预防。

**【不良反应】** 一般耐受性较好,可有轻微、短暂的胃肠道症状,可见过敏反应,也可有轻度的血清转氨酶、CPK升高,用药期间应定期检查肝功。活动性肝病、严重肝功能异常或对本药过敏者禁用,不宜用于孕妇和哺乳期妇女。

**【药物相互作用】** 与胆汁酸螯合剂同时服用,可使本药生物利用度降低40%~50%,应间隔一定时间服用;与口服抗凝血药华法林合用,一般不影响后者的抗凝作用。

### 辛伐他汀

辛伐他汀(simvastatin)是洛伐他汀的甲基化衍生物,为半成品。

本药与洛伐他汀相似,但对HMG CoA还原酶的抑制作用更强,降低血浆TC、LDL-C

的作用也强于洛伐他汀,且呈现剂量依赖性。尚可降低 TG、VLDL-C 和 apoB(LDL、VLDL 的主要载脂蛋白)的浓度,升高 HDL-C、apoA 的水平。也具有抑制血管平滑肌细胞增殖、迁移和减少细胞外基质产生的作用,强度与洛伐他汀相似。

口服后约 85% 经胃肠道吸收,4 小时血药浓度达高峰。入血后被分解成多种代谢产物,其中  $\beta$ -羟酸辛伐他汀对肝脏的 HMG CoA 还原酶具有较强的抑制作用。本药及其代谢产物均具有较高的血浆蛋白结合率(95%),首过消除高。60% 经肠道排出,13% 经肾脏排泄。静脉注射的  $t_{1/2}$  为 1.9 小时。

临床上主要用于原发性、继发性高胆固醇血症的治疗,以预防 AS 的发生、控制冠心病的进展。长期服用辛伐他汀可减轻冠脉的狭窄程度和新的 AS 斑块形成,并减少冠心病病死率和急性心肌梗死的发病率。

长期口服本药的不良反应较轻且短暂,较常见的是胃肠道反应,偶见皮疹和头痛等。可见轻度一过性的血清转氨酶、CPK 升高。活动性肝病或严重肝功能异常者禁用,孕妇和哺乳期妇女不宜应用。

与口服抗凝血药华法林合用,可轻度增强华法林的抗凝血活性,应减少华法林的用量;与地高辛合用,可轻度增高地高辛的血药浓度;与免疫抑制剂环孢素、抗真菌药伊曲康唑等合用,可由于对 HMG CoA 还原酶的抑制作用过强而损伤横纹肌,应避免同时服用。

## 二、胆汁酸螯合剂

胆汁酸螯合剂(bile acid binding resins)为碱性阴离子交换树脂,不溶于水。常用的药物包括:考来烯胺(colestyramine,消胆胺)和考来替泊(colestipol,降胆宁)。

【药理作用与机制】 胆固醇在体内代谢的主要去路是在肝脏转化成胆汁酸,而其中约有 95% 被重吸收形成肝肠循环,以满足机体消化脂类食物的需要。胆固醇生成胆汁酸的过程由  $7\alpha$ -羟化酶催化,胆汁酸能反馈性抑制此酶活性而减少胆汁酸的合成。本类药物作为阴离子交换树脂,口服后不被消化道吸收,在肠道能以氯离子与胆汁酸进行离子交换,形成胆汁酸螯合物,从而阻碍了胆汁酸的重吸收,促进其从肠道排出。于是解除了胆汁酸对  $7\alpha$ -羟化酶的抑制作用,加速胆固醇向胆汁酸的转化,降低血浆和肝脏中胆固醇的含量。这样,一方面代偿性地增加了肝细胞上 LDL 受体的数目,通过 LDL 受体途径使肝脏从血浆摄取 LDL 增多,降低血浆 LDL 水平;另一方面反馈性地增强了 HMG CoA 还原酶的活性,加强内源性胆固醇的合成。二者共同作用的结果又使肝细胞内胆固醇的含量升高,可部分地抵消血浆 LDL 水平的降低。但总的结果是明显降低血浆 TC 和 LDL-C 水平,其作用强度与剂量有关。

【临床应用】 主要用于治疗以 TC 和 LDL-C 升高为主的高胆固醇血症,如杂合子家族性 II a、II b 型高脂蛋白血症,但对纯合子家族性高脂血症无效。临床上主要与其他调血脂药合用,如与 HMG CoA 还原酶抑制剂合用,可起到协同调血脂作用;考来烯胺与普罗布考合用,既有协同降脂作用,又可减少不良反应。

【不良反应】 本类药物不良反应较多,常见胃肠道不适、便秘等。长期应用,可能干扰镁、铁、锌、脂肪、脂溶性维生素(如维生素 A、D、K)以及叶酸的吸收,会出现脂肪痢、骨质疏松和增加出血倾向。考来烯胺长期用药尚可引起高氯性酸血症。

**【药物相互作用】** 可影响多种药物尤其是弱酸性药物的吸收,包括纤维酸类药物、左旋甲状腺素、华法林、地高辛、叶酸、青霉素 G、氯化可的松、铁剂、对乙酰氨基酚、噻嗪类药物、普萘洛尔、甲氨蝶呤、保泰松、万古霉素和巴比妥类药物等。

### 三、烟 酸 类

#### 烟 酸

烟酸(nicotinic acid)是维生素 B 族之一。大剂量烟酸具有的调血脂作用与其维生素作用无关,因其进入体内转化成烟酰胺后则无此作用。现多应用烟酸的衍生物,如阿昔莫司、烟酸肌醇酯等。

**【药理作用与机制】** 烟酸调血脂的作用机制尚未完全阐明,可能为多途径共同作用的结果。

1. 减少肝脏合成 VLDL 和 LDL 烟酸在脂肪组织中可通过降低 cAMP 水平而抑制激素敏感性脂肪酶,直接抑制脂肪的分解代谢,使 TG 不易分解为游离脂肪酸(free fatty acid, FFA),导致血液中 FFA 浓度降低,肝脏合成 TG 的原料缺乏,以致于 VLDL 合成减少,继发性地引起 LDL 产生减少。此外,本药减少 apoB 的产生以及直接抑制肝脏合成 VLDL 也可能是降低 LDL 的原因。

2. 升高 HDL-C 和 apoA I apoA I 是 HDL 的主要载脂蛋白,烟酸可通过降低 apoA I 的代谢而使其浓度增加。但增高 HDL 水平的机理尚未阐明。

3. 抑制 TXA<sub>2</sub>、增加 PGI<sub>2</sub> 合成 二者共同作用的结果,可对抗血小板聚集和产生扩张血管作用。

大剂量烟酸能通过减少 VLDL 产生而降低 LDL、TG 水平,进而减少 TC 水平和 CM 产生,这样烟酸降低具有致 AS 作用的血浆脂蛋白水平,升高具有抗 AS 作用的 HDL 水平。与考来烯胺合用,降低 LDL-C 作用更强。

**【体内过程】** 烟酸为水溶性维生素之一,口服后吸收迅速而完全(几乎达 100%)。约 1 小时达血药峰浓度,血浆蛋白结合率 < 20%,迅速分布于肝、肾和脂肪等组织,治疗剂量时多以原形从肾脏排出。t<sub>1/2</sub> 为 45 分钟。预降低血脂水平所需剂量每日至少为 6.5g (作为维生素每日需要 15mg),但应从小剂量开始,逐渐增加剂量。

**【临床应用】** 烟酸为广谱调血脂药,可作为除 I 型外的各型高脂血症的治疗药物。若与胆汁酸螯合剂或苯氧酸类药物合用,可提高疗效。

**【不良反应】** 最常见的不良反应为面部皮肤潮红、瘙痒等,几乎所有病人治疗开始时即可出现。可能是前列腺素引起的皮肤血管扩张所致,严重者于服药前 30 分钟给予前列腺素合成酶抑制剂阿司匹林可减轻。胃肠刺激症状如恶心、呕吐、腹泻也较常见。大剂量时尚可引起血糖和尿酸浓度增高,肝功能异常和过敏反应等,故此药对痛风、消化性溃疡、肝功能异常和 II 型糖尿病患者禁用,肾功能不良者慎用。

**【药物相互作用】** 本药与树脂类药物或纤维酸类药物合用,可增加疗效;与 HMG CoA 还原酶抑制剂合用,具有潜在引起横纹肌溶解的危险,应慎用。

## 阿昔莫司

阿昔莫司(acipimox)是1980年发现的烟酸异构体。

【药理作用与机制】与烟酸的作用机制相似。不同之处在于：①与烟酸相比，抑制脂肪组织的脂解作用更强、更持久；②因本药的 $t_{1/2}$ 较长，低剂量即可维持血药浓度的稳定，不会因FFA水平的反跳性增高导致血糖升高。可改善糖尿病病人的空腹血糖和糖耐量，故适用于治疗伴有Ⅱ型糖尿病的高脂血症；③不引起尿酸的增高，可用于伴有痛风的高脂血症患者；④还可降低血浆纤维蛋白和全血粘度。

【体内过程】本药口服吸收迅速，2小时即可达血药峰浓度，入血后不与血浆蛋白结合， $t_{1/2}$ 为2小时。大部分以原形从肾脏排泄。

【临床应用】临床主要用于治疗Ⅱb、Ⅲ、Ⅳ型高脂血症，可明显降低血浆TG、TC水平，升高HDL水平。

【不良反应】本药因扩张血管而出现皮肤反应，还可见胃肠道反应、头痛等。如用药后出现皮疹、局部水肿、哮喘和呼吸困难等症状时，应立即停药，并对症处理。

本药禁用于溃疡病和对本药过敏者，不宜用于孕妇和哺乳期妇女。肾功能不良者应调整剂量。

## 四、苯氧酸类

60年代，氯贝丁酯(clofibrate)是最早应用于临床的苯氧酸类(fibric acids)衍生物，但不良反应较多。80年代开发的新苯氧酸类如吉非贝齐(gemfibrozil)、苯扎贝特(bezafibrate)、非诺贝特(fenofibrate)和环丙贝特(ciprofibrate)等，作用强、毒性低。

### 吉非贝齐

【药理作用与机制】吉非贝齐(gemfibrozil)口服后能明显降低血浆TG、VLDL含量；中等度降低血浆TC和LDL-C；能升高HDL水平。对LDL作用与患者血浆中TG水平有关，对单纯高甘油三酯血症患者的LDL无影响或略升高，这种升高可能继发于VLDL分解代谢的增强，以及由于VLDL及其残粒(IDL)清除率增加而产生的肝脏LDL受体向下调节；但对单纯高胆固醇血症患者和TG水平正常者可降低LDL。已有实验证明此药能轻微增强受体介导的LDL分解代谢。通过增加apoAⅠ的产生而使HDL-C和apoAⅠ水平升高，但对胆固醇合成无影响。

苯氧酸类药物通过作用于过氧化物酶增殖激活受体(peroxisomal proliferator activated receptors, PPARs)而发挥作用。此受体属于激素受体超家族的配体激活转录因子，PPAR $\alpha$ 是第一个经鉴定的PPARs家族成员，主要在肝脏、心脏和肌肉组织中表达，脂肪组织中也呈高水平表达。PPAR $\alpha$ 是细胞内、外脂代谢的主要调节者，激活后可作用于TG代谢中的关键步骤，增加脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)和apoAⅠ、apoAⅡ的基因表达，下调apoCⅢ的转录等，LPL能催化CM和VLDL中的TG水解为脂肪酸和甘油；PPAR $\gamma$ 则介导LPL在脂肪组织的表达而降低TG水平。苯氧酸类药物能激动PPARs，影响几种靶基因的表达，如增加LPL和apoAⅠ、apoAⅡ的生成，降低apoCⅢ的转录等。其中LPL

和 apoCⅢ在血浆 TG 代谢中起重要作用,而 apoAⅠ、apoAⅡ是 HDL 的主要载脂蛋白,故本类药物减少了具有致 AS 作用的 VLDL 生成,增加了具有抗 AS 作用的 HDL 生成。同时因增加 LPL 活性,加速 VLDL 的代谢速率而降低 VLDL、TG 水平;还能减少 apoB(在人 apoB 100 几乎是 LDL 唯一的载脂蛋白组分)和 VLDL-TG 的产生,后者可能为吉非贝齐抑制肝脏乙酰辅酶 A 羧化酶(是合成脂肪酸的限速酶)、抑制脂肪分解和 FFA 产生的结果,具体机制尚不清楚。

本药也具有抗血小板聚集、抗凝血和降低血浆粘度,增加纤溶酶活性等作用。

【体内过程】 口服吸收迅速而完全,1~2 小时即达血药浓度高峰,血浆蛋白结合率为 92%~96%, $t_{1/2}$ 为 1.5~2 小时。主要经肾脏排出,肾功能减退者  $t_{1/2}$ 延长。

【临床应用】 临床用于治疗以 TG 或 VLDL 升高为主的高脂血症,如Ⅱb、Ⅲ、Ⅳ型高脂血症,但对家族性高乳糜微粒血症、LDL 升高的患者无效。

【不良反应】 可致腹痛、腹泻、恶心等胃肠道反应,多数耐受性良好。少数患者出现过敏反应。可见轻度一过性肝脏转氨酶的升高,用药早期应监测肝功能。偶见尿氮增高。肝或肾功能不良者、孕妇、哺乳期妇女和胆石症者禁用,小儿慎用。

【药物相互作用】 本药与口服抗凝血药合用,应适当减少抗凝血药的剂量;因其可轻度升高血糖,故对糖尿病者应适当调整胰岛素或口服降糖药的剂量。

## 第二节 其他抗动脉粥样硬化药

### 一、抗氧化药

#### 普罗布考

【药理作用与机制】 普罗布考(probucol)能降低人的血浆 TC 水平,但对 TG 无影响。单用时可降低 LDL-C 和 HDL-C,连续服用 2~3 个月可见最大效应。此药还能阻滞 AS 病变的发展,促进 AS 病变如黄色瘤的消退。

普罗布考调血脂和抗 AS 作用的机理目前尚未完全阐明,但已证明 LDL 水平的下降与 LDL 自血浆的清除增加有关。普罗布考用于 LDL 受体正常者,LDL 通过 LDL 受体途径清除增加;但对于缺乏 LDL 受体的纯合子家族性高胆固醇血症者则通过改变 LDL 组分而加速了 LDL 的清除。

普罗布考能降低 HDL 的主要载脂蛋白 apoAⅠ产生速率,现认为 HDL 降低与 CE 的转运有关。也能增加 CE 转运蛋白(cholesterol ester transfer protein, CETP)的数量和活性。CETP 可使 HDL-C 转化成其它的脂蛋白形式而返回肝脏。

作为最强效的脂溶性抗氧化剂之一,本药可分布于各种脂蛋白,阻止它们被氧化修饰,防止 Ox-LDL 的形成及其致 AS 作用。对 AS 的抑制与保护 LDL 免于氧化的程度密切相关。

【体内过程】 口服吸收不完全(<10%),餐后服用吸收增加。一次服用临床常用剂量时,24 小时达血药浓度高峰。在血浆中 95%以上分布于 LDL、VLDL 和 HDL 等脂蛋

白。 $t_{1/2}$ 为 47 天。脂肪组织中的药物浓度为血药浓度的 100 倍。主要经肠道排出。

**【临床应用】** 主要与其他调血脂药合用治疗高胆固醇血症,可使家族性高胆固醇血症者的肌腱等部位黄色瘤消退。

**【不良反应】** 用药者中约 10% 发生胃肠道反应,还可能有肝功能异常、高血糖、高尿酸、血小板减少等实验室检查改变。本药能延长 Q-T 间期,故禁用于患有 Q-T 间期延长者,也禁忌与能使 Q-T 间期延长的药物合用,如奎尼丁等。

### 维生素 E

维生素 E(vitamine E)又称为生育酚(tocopherol),是 1922 年从植物油中分离得到的成分,1938 年确定了化学结构。根据苯环上的甲基数目等不同,可将其分为 8 种,其中以  $\alpha$ -生育酚的生物活性最强。人工合成者则活性较低。

**【药理作用与机制】** 维生素 E 具有多方面的生理功能和药理作用。维生素 E 是典型的生物抗氧化剂,具有很强的抗氧化作用。本药由于分子结构中苯环上具有羟基,因此能将活泼的氢原子给予自由基,以保持其稳定,而本身则生成维生素 E 的氧化物(维生素 E 自由基);此时还可将另一个活泼的氢原子给予另一个自由基,本身转变为  $\alpha$ -生育醌。维生素 E 和  $\alpha$ -生育醌则能从机体的氧化还原系统或维生素 C 获得氢原子而被还原,继续发挥作用。所以,维生素 E 能抑制磷脂酶  $A_2$  和脂氧酶的活性,以减少自由基的生成;清除自由基;并能防止脂质过氧化,减少脂质过氧化产物丙二醛(MDA)及 MDA-LDL 的生成。这样本药通过抗氧化作用,阻止 Ox-LDL 的形成,减少了由 Ox-LDL 等所引起的 AS 发生,保护了膜结构,减少了对动脉内皮的损伤。

此外,维生素 E 还具有抗血小板聚集的作用。大剂量能促进毛细血管和小血管再生。还能通过使促性腺细胞的分泌增加,促进精子的生成和活动,也可增加卵巢的机能和孕酮的作用。当维生素 E 缺乏时会影响生殖功能。

**【临床应用】** 临床用于 AS 性疾病的辅助用药。

**【不良反应】** 一般基本无不良反应,但大剂量长期服用,一些病人可有胃肠道功能紊乱,皮肤皴裂和肌无力等。剂量过大尚有可能影响生殖功能、导致出血倾向和改变内分泌、代谢等,须注意。

## 二、多烯脂肪酸类

多烯脂肪酸类(polyenoic fatty acid),又称为多不饱和脂肪酸类,根据其不饱和键在脂肪酸链开始出现位置的不同,可分为 n-3 和 n-6 两类。

### n-3 型多烯脂肪酸

70 年代初期,经流行病学调查发现,格陵兰爱斯基摩人很少发生心血管疾病,经证实与他们长期食用海生动物有密切关系。而这些动物中含有丰富的 n-3 型多烯脂肪酸,爱斯基摩人体内 n-3 型多烯脂肪酸的含量也较高,正是因此产生了抗 AS 效应。

n-3 型多烯脂肪酸包括二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)、二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)和  $\alpha$ -亚麻酸( $\alpha$ -linolenic acid,  $\alpha$ -LNA),主要来源于海生



动物的油脂。

【药理作用与机制】 能直接或间接地产生抗 AS 作用,其机制如下:

1. 调血脂作用 能明显降低血浆 VLDL 和 TG,轻度升高 HDL。目前认为,其作用机制是抑制肝脏合成 TG 和 apoB,以减少 VLDL 的生成,并促进 VLDL 转化为 LDL、活化 LPL 等;而 HDL 的升高主要是激活 LCAT 和 LPL、抑制肝脂肪酶活性的结果。LCAT 可催化新生 HDL 中的脂肪酸转移至游离胆固醇以生成 CE 等;而 LPL 能促进 CM、VLDL 分解为脂肪酸,肝脂肪酶能催化 HDL 中的 TG 水解和 IDL 向 LDL 的转化。

2. 抗血小板聚集和改善血液流变学 本药能取代花生四烯酸嵌入血小板的膜磷脂,释放后在环氧酶的作用下生成 PGI<sub>2</sub> 和 TXA<sub>2</sub>,PGI<sub>2</sub> 能扩张血管和抗血小板聚集,TXA<sub>2</sub> 是 PGI<sub>2</sub> 生理性拮抗剂;本药能竞争性抑制花生四烯酸利用环氧酶的过程,减少 TXA<sub>2</sub> 的生成。还能改变白细胞的特性、增强红细胞的可塑性和提高血小板的流动性,从而降低血液粘度,改善血液流变学。

3. 抗血管平滑肌细胞增殖 由于本药的抗血小板作用,使血小板生长因子的释放减少,同时尚能抑制其发挥作用。而血小板生长因子具有促进血管平滑肌细胞向内膜增殖的作用,因此,本药能减少平滑肌细胞的增殖,防止 AS 的发生。

4. 舒张血管、降低血压 本药分布于血管壁的部分在环氧酶作用下生成 PGI<sub>2</sub>,它与花生四烯酸的产物 PGI<sub>2</sub> 和都具有扩张血管和抗血小板聚集的作用;同时,本药还能增强内皮舒张因子(EDRF)的功能,故具有扩张血管的作用。而血管的扩张和血液流变学的改善,能使血压呈下降趋势。

5. 其他作用 本药还能减弱白细胞的粘附和趋化功能、影响细胞因子的作用等。

【临床应用】 目前已作为防治与 AS 有关疾病的药物之一。

【不良反应】 一般无明显不良反应,长期大剂量服用可致免疫功能低下、出血时间延长等,并能产生 Ox-LDL。

n-6 型多烯脂肪酸 主要来源于植物油,包括月见草油、亚油酸等。共同特点是具有降低 TC、LDL-C 和升高 HDL 等调血脂作用,临床可用于防治 AS 及其有关疾病。

### 三、保护动脉内皮药

保护动脉内皮也是防治 AS 的一个重要途径。具有保护动脉内皮作用的药物包括肝素、硫酸软骨素 A 和藻酸双酯钠等,能通过不同的机制增加动脉壁细胞表面的排斥力,减少有害物质与细胞的粘附,防止 AS 的发生。

(陈 霞)

## 第三十四章 抗高血压药

高血压是严重危害人民健康的常见病。世界各国人群高血压的患病率高达 10%~20%，并可引起心、脑、肾等并发症，包括脑卒中、心肌梗死、心功能不全及肾功能不全等。1999 年世界卫生组织—国际高血压学会规定未应用降压药者的血压  $\geq 18.7/12.0$  kPa (140/90 mmHg) 即可诊断为高血压。高血压患者中，绝大多数原因未明，称为原发性高血压；继发性高血压仅占 10% 左右。抗高血压药 (antihypertensive drugs) 能有效地控制血压，防止或减少心、脑、肾等并发症的发生，从而提高病人的生活质量，延长寿命。

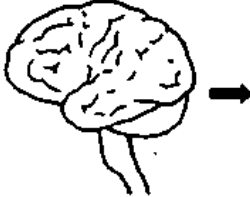


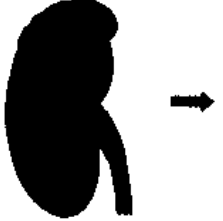
高血压的药物治疗始于 20 世纪 40 年代，应用镇静药与硫氰酸盐类治疗高血压，但降压作用短暂且不稳定。50 年代开始应用神经节阻断药六甲溴铵，以及随后发现的数种神经节阻断药如美卡拉明、樟磺咪芬、潘托铵、潘必啉等，虽然这类药物具有强效降压作用，但因同时阻断副交感神经节，不良反应较多，目前主要用于高血压危象和外科手术中的控制性降压。此时期又发现另外几类重要降压药物：胍屈嗪为血管平滑肌扩张药，降压作用强大；噻嗪类药物排钠利尿，降低心排出量和外周血管阻力，单用或与其他抗高血压药联合应用，目前仍为治疗高血压的基础药物；胍乙啶与利舍平同属交感神经末梢阻断药，虽能有效降低血压，但因神经系统与消化系统不良反应较多，很快被随后问世的不良反应较少的药物替代。60 年代为抗高血压药物研究史上的重要阶段，除出现中枢性降压药 (甲基多巴、可乐定) 和血管扩张药 (二氮嗪) 外，还出现两类重要的抗高血压药物，即  $\beta$  受体阻断药 (普萘洛尔) 和钙通道阻滞药 (硝苯地平、维拉帕米、地尔硫草等)。此后，选择性  $\alpha_1$  受体阻断药 (哌唑嗪等)、钾通道开放药 (米诺地尔等) 以及选择性咪唑啉  $I_1$  受体激动药 (莫索尼定、利美尼定) 相继出现，极大地丰富了抗高血压药物。血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制药的出现使得高血压的药物治疗进入一个新时代，这类药物不仅能有效地降低血压，且能防止和逆转心血管构型重建 (Piepho RW et al, J Clin Pharmacol 2000; 40:967)。近年开发的血管紧张素 II 受体阻断药 (氯沙坦等) 具有良好的降压作用且不良反应少，抗高血压作用优于 ACE 抑制药 (Bumier M et al, Lancet 2000; 355:637)。

抗高血压新药开发研究朝高效、长效、高选择性、多器官保护、低副作用的方向发展。调整神经体液变化仍是寻找防治高血压药物的重要途径，如阻止心血管组织中血管紧张素 II 生成的糜蛋白酶抑制药、选择性内皮素受体 ( $ET_A$  受体) 拮抗药、神经肽 Y 受体拮抗药等。选择性钾通道开放药将成为治疗高血压的一类重要药物。随着分子生物学的迅速发展，基因治疗可能成为高血压治疗的新途径，如转录调节药物通过阻抑基因表达而影响促高血压形成的内源性活性物质 (如血管紧张素 II) 生成或作用于受体及信号转导途径而发挥抗高血压作用。

## 第一节 抗高血压药物的分类

血压形成的基本因素为心排出量和外周血管阻力,参与血压调节的器官主要为脑、心、血管、肾,而心血管活动的调节涉及神经、体液等因素。高血压病发生发展的病理生理过程中涉及多种因素包括神经机制紊乱,外周自身调节机制减弱,激素或局部活性物质异常以及电解质失衡。抗高血压药物通过作用于上述器官,调整神经、体液功能紊乱,减少心排出量或/和降低外周血管阻力而发挥作用(表 34-1)。

表 34-1 抗高血压药作用部位及机制

药 物	器 官	机 制
中枢性降压药 $\beta$ 受体阻断药		减少交感神经放电活动 (减少心排出量) (降低外周阻力)
去甲肾上腺素能神经末梢阻滞药 $\beta$ 受体阻断药		减慢心率和减弱收缩力 (减少心排出量)
$\alpha$ 受体阻断药 钙拮抗药 血管扩张药 肾素-血管紧张素系统抑制药		舒张血管平滑肌 (降低外周阻力)
利尿药 肾素-血管紧张素系统抑制药 $\beta$ 受体阻断药		降低血容量 (减少心排出量)

根据抗高血压药物的作用部位或机制,可将其分为以下几类:

- (一) 利尿药 如氢氯噻嗪等。
- (二) 钙通道阻滞药 如硝苯地平等。
- (三) 肾素-血管紧张素系统抑制药
  1. 血管紧张素转化酶抑制药 如卡托普利等。
  2. 血管紧张素 II 受体阻断药 如氯沙坦等。
  3. 肾素抑制药 如雷米克林等。

#### (四) 交感神经抑制药

1. 中枢性降压药 如可乐定、利美尼定等。
2. 神经节阻断药 如樟磺咪芬等。
3. 去甲肾上腺素能神经末梢阻断药 如利舍平、胍乙啶等。
4. 肾上腺素受体阻断药

(1)  $\beta$ 受体阻断药:如普萘洛尔等。

(2)  $\alpha$ 受体阻断药:如哌唑嗪等。

(3)  $\alpha$ 和 $\beta$ 受体阻断药:如拉贝洛尔等。

(五) 血管扩张药 如肼屈嗪、米诺地尔等。

目前我国临床常用的一线抗高血压药是利尿药、肾上腺素受体阻断药、钙通道阻滞药和血管紧张素转化酶抑制药。中枢性降压药和血管扩张药已较少单独应用,但在联合用药和复方制剂中仍常使用。

## 第二节 常用的抗高血压药

### 一、利尿药

利尿药是治疗高血压的基础药物,包括高效、中效和低效利尿药,但临床以噻嗪类利尿药为主,其中氢氯噻嗪(hydrochlorothiazide)最为常用。

【药理作用与机制】 噻嗪类利尿药降压作用温和、持久,对立位和卧位均有降压作用,长期用药无明显耐受性,大多数病人一般用药2~4周就可以达到最大疗效。大规模临床研究证明噻嗪类利尿药长期用药可降低心、脑血管并发症的发病率和病死率,以及提高病人的生活质量。在老年性高血压患者,长期应用小剂量噻嗪类药物能较好地控制血压,也能降低心、脑血管疾病的发生率。噻嗪类利尿药与扩血管药以及某些交感神经抑制药合用,产生协同或相加作用,并可对抗这些药物所致水、钠潴留。高效利尿药(如呋塞米)的排钠利尿作用显著,激活肾素-血管紧张素系统的作用也较强,因此该类物质虽能显著减少血容量和心排出量,但长期用药其降压作用并不明显。

利尿药降低动脉血压的确切机制尚不清楚。初期降压作用可能是通过排钠利尿,减少细胞外液和血容量,导致心排出量降低。长期应用利尿药,虽然血容量和心排出量可逐渐恢复至用药前水平,但外周血管阻力和血压仍持续降低。利尿药长期降压作用可能因排钠而降低血管平滑肌内 $\text{Na}^+$ 的浓度,并可能通过 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交换机制,使胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 减少,从而降低血管平滑肌细胞表面受体对血管收缩物质的亲和力与反应性以及增强对舒张血管物质的敏感性。利尿药降低动脉血管壁钠、水含量,从而可减轻因细胞内液过度积聚所致血管腔变窄。此外,噻嗪类药物化学结构与舒张血管的药物二氮嗪相似,可能直接舒张血管平滑肌。

【临床应用】 噻嗪类利尿药可单用或与其他抗高血压药联合应用治疗各类高血压。单用特别适用于轻、中度高血压,对老年人高血压、单纯性收缩期高血压和高血压合并心功能不全者降压效果较好。长期大剂量应用常致电解质、糖、脂质代谢改变,并可增高血浆肾素活性,病人适度限钠或与留钾利尿药、 $\beta$ 受体阻断药、血管紧张素转化酶抑制药合

用可避免或减少不良反应。留钾利尿药作用温和,螺内酯适用于低血钾症、高尿酸血症、糖耐受性差的病人或原发性醛固酮增多症;氨苯蝶啶与噻嗪类或袢利尿药合用,可增强疗效,并可对抗这些利尿药排 $K^+$ 、排 $Mg^{2+}$ 作用。肾功能不良者禁用留钾利尿药。高效利尿药不作为轻、中度高血压的一线药,而用于高血压危象及伴有慢性肾功能不良的高血压患者,因其增加肾血流量,并有较强的排钠利尿作用。

## 二、肾上腺素受体阻断药

交感神经在血压的调节中起重要作用,其效应是通过 $\alpha$ 、 $\beta$ 肾上腺素受体所介导。用于治疗高血压的肾上腺素受体阻断药有 $\beta$ 受体阻断药、 $\alpha$ 受体阻断药及兼有 $\alpha$ 与 $\beta$ 受体阻断作用的药物。

**(一)  $\beta$ 受体阻断药**  $\beta$ 受体阻断药最初用于治疗心绞痛,临床应用中偶然发现该类药物能使高血压合并心绞痛患者的血压降低,随后的研究证实普萘洛尔和其他 $\beta$ 受体阻断药均能有效地降低血压,是治疗高血压的常用药物。用于治疗高血压的 $\beta$ 受体阻断药有普萘洛尔、纳多洛尔、美托洛尔、阿替洛尔等。

**【药理作用与机制】**  $\beta$ 受体阻断药虽在脂溶性、 $\beta_1$ 受体的选择性、内在拟交感活性以及膜稳定作用等方面差异很大,但这类药物抗高血压作用相当。无内在拟交感活性的 $\beta$ 受体阻断药初用可致心排出量降低、外周血管阻力反射性增高,而动脉血压可无明显变化,持续用药使心排出量保持低水平,并降低总外周阻力,从而产生降压效应。有内在拟交感活性的药物对心率和心排出量影响较小,外周阻力降低,血压即时下降。短期应用 $\beta$ 受体阻断药大多可致肾血流量减少,非选择性 $\beta$ 受体阻断药可致肾血流量和肾小球滤过率持续轻度降低,但长期用药很少引起肾功能受损。该类药物起效较缓慢,连续用药数周后才出现充分的疗效。长期应用 $\beta$ 受体阻断药可降低心、脑血管并发症的发病率和病死率。

$\beta$ 受体阻断药的降压作用是其阻断 $\beta$ 受体所继发,可能与下述机制有关:①阻断心脏 $\beta_1$ 受体,降低心排出量。然而不少证据不支持此学说,如静脉给予与口服普萘洛尔均同降低心排出量,但仅口服给药才降低血压;服用这类药物不论是否降压但病人心排出量降低的程度是一致的;以及具有内在拟交感活性的 $\beta$ 受体阻断药不降低心排出量,仍能降低外周阻力和血压。②阻断肾小球旁器的 $\beta_1$ 受体,减少肾素分泌,从而抑制肾素-血管紧张素系统活性。但具有较强内在拟交感活性的药物在降压时并不影响肾素分泌。③ $\beta$ 受体阻断药能通过血脑屏障进入中枢,阻断中枢 $\beta$ 受体,使外周交感神经活性降低。④阻断外周去甲肾上腺素能神经末梢突触前膜 $\beta_2$ 受体,抑制正反馈调节作用,减少去甲肾上腺素的释放。⑤促进前列环素的生成。

**【临床应用】**  $\beta$ 受体阻断药适用于各型高血压。 $\beta$ 受体阻断药每日用药2次均可维持满意的降压效应,但老年人一般效果较差。吸烟者服用普萘洛尔效果差,但不影响选择性 $\beta_1$ 受体阻断药美托洛尔的降压效果。一般不引起水钠潴留,与利尿药合用可加强降压作用。 $\beta$ 受体阻断药、利尿药与扩血管药联合用药能有效治疗重度或顽固性高血压。长期应用该类药物不能突然停药,以免诱发或加重心绞痛,停药前10~14天宜逐步减量。

**(二)  $\alpha$ 受体阻断药** 绝大多数高血压患者存在外周阻力增高, $\alpha$ 受体阻断药能阻断儿茶酚胺对血管平滑肌的收缩作用,使收缩状态的小动脉舒张,产生降压效应。但非选择

性 $\alpha$ 受体阻断药(如酚妥拉明)可反射性激活交感神经和肾素-血管紧张素系统,不良反应较多,长期降压效果差,除用于控制嗜铬细胞瘤患者的高血压危象外,不作为抗高血压药应用。选择性 $\alpha_1$ 受体阻断药对 $\alpha_2$ 受体阻断作用较弱,可避免负反馈减弱促神经递质释放作用,因而降低血压时不易引起反射性心率加快与血浆肾素活性增高。现用于临床的该类药有哌唑嗪(prazosin)、特拉唑嗪(terazosin)、多沙唑嗪(doxazosin)等。

【药理作用与机制】 $\alpha_1$ 受体阻断药舒张小动脉和静脉,对立位和卧位血压均有降低作用。大规模临床试验证明 $\alpha_1$ 受体阻断药治疗高血压安全有效。这类药物降压时不影响心率与肾素分泌,其原因除不阻断 $\alpha_2$ 受体外,可能与其负性频率作用有关。 $\alpha_1$ 受体阻断药对肾血流量及肾小球滤过率均无明显影响。长期治疗还可降低血浆甘油三酯、总胆固醇、LDL-胆固醇的浓度,升高HDL-胆固醇浓度。

【体内过程】哌唑嗪口服易吸收,2小时血药浓度达峰值,生物利用度为60%。 $t_{1/2}$ 为2.5~4小时,但降压作用可持续10小时,血浆蛋白结合率约90%,主要在肝脏代谢,10%的原形药经肾排泄。特拉唑嗪、多沙唑嗪的生物利用度分别为90%和65%, $t_{1/2}$ 分别为12小时和10~12小时。

【临床应用】适用于各型高血压,单用治疗轻、中度高血压,重度高血压合用利尿药和 $\beta$ 受体阻断药可增强降压效果。

【不良反应与注意事项】首次给药可致严重的体位性低血压、晕厥、心悸等,称“首剂现象”,多见于首次用药90分钟内,发生率高达50%,尤其已用利尿药或 $\beta$ 受体阻断药者更易发生。其原因可能是阻断交感神经的缩血管效应,扩张容量血管,减少回心血量所致。将哌唑嗪首次剂量减为0.5mg,临睡前服用,可避免发生首剂现象。长期用药可致水钠潴留,加服利尿药可维持其降压效果。

(三)  $\alpha$ 和 $\beta$ 受体阻断药 拉贝洛尔(labetalol)能阻断 $\alpha$ 和 $\beta$ 受体,阻断 $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 受体的作用比阻断 $\alpha_1$ 受体的作用强,对 $\alpha_2$ 受体无作用。本药通过阻断 $\alpha_1$ 、 $\beta$ 受体,降低外周血管阻力而产生降压作用。降压作用温和,对心排出量与心率影响较少,适用于各型高血压,静脉注射可治疗高血压危象。无严重不良反应。

### 三、钙通道阻滞药

钙通道阻滞药临床用于治疗心律失常、高血压、心绞痛、慢性心功能不全等疾病。钙通道阻滞药能选择性地阻断电压门控性 $Ca^{2+}$ 通道,抑制细胞外 $Ca^{2+}$ 内流,松弛血管平滑肌,降低外周血管阻力,使血压下降。二氢吡啶类(硝苯地平)、苯烷胺类(维拉帕米)和苯硫氮草类(地尔硫草)均具有一定的降压作用。各类钙通道阻滞药对心脏和血管的选择性不同,以维拉帕米对心脏作用最强,硝苯地平作用较弱,地尔硫草介于两者之间。二氢吡啶类对血管作用较强,尤以伊拉地平(isradipine)、氨氯地平(amlodipine)、尼莫地平(nimodipine)对血管选择性较高。

#### 硝苯地平

【药理作用】硝苯地平(nifedipine)对各型高血压均有降压作用,但对正常血压者影响不明显。降压作用快而强。口服10分钟起效,30~40分钟达最大效应,作用持续3小

时。舌下给药 5~15 分钟明显降压,灌肠 30 分钟后明显见效。降压时能反射性引起心率增快,心排出量增加,血浆肾素活性增高,但较直接扩血管药作用弱,加用  $\beta$  受体阻断药可避免这些作用并能增强降压效应。对糖、脂质代谢无不良影响。

【临床应用】 用于治疗轻、中、重度高血压,尤以低肾素性高血压疗效好,可单用或与利尿药、 $\beta$  受体阻断药、血管紧张素转化酶抑制药合用。硝苯地平能引起交感神经反射性活动增高,故对伴有缺血性心脏病的高血压病人宜慎用,以免加剧缺血症状。

【不良反应与注意事项】 常见不良反应有头痛、颜面潮红、眩晕、心悸、踝部水肿等。踝部水肿为毛细血管前血管扩张而非水钠潴留所致。

同类药尼群地平与硝苯地平比较,其降压作用起效较慢,维持时间较长,反射性心率加快等不良反应较少。氨氯地平与拉西地平(lacidipine)被称为第三代钙通道阻滞药。氨氯地平  $t_{1/2}$  长达 40~50 小时,拉西地平为亲脂性二氢吡啶类药物,这些药物舒张血管和降压起效较慢,作用持久,不增高交感神经活性。短效钙通道阻滞药血药浓度波动大,缓释与控释剂型钙通道阻滞药使用方便,不良反应较少,适应于高血压病长期治疗。虽然长期应用钙通道阻滞药可减轻心脏肥大,但其作用不及  $\beta$  受体阻断药,在高血压伴有左室肥厚者,钙通道阻滞药不作为首选。

#### 四、肾素-血管紧张素系统抑制药

机体存在循环与局部肾素-血管紧张素系统(RAS),在血压调节和高血压发病中起重要作用。血管紧张素原在肾素(蛋白水解酶)的作用下转变为血管紧张素 I (Ang I),后者在血管紧张素转化酶(ACE)的作用下转变为血管紧张素 II (Ang II)。Ang II 生成除了 ACE 途径外,还可通过非 ACE 途径(糜蛋白酶)生成(图 34-1)。Ang II 或 Ang I 可直接转化为 Ang III,Ang II 还可转化为血管紧张素(1-7)[Ang(1-7)]。Ang III 的生物学效应与 Ang II 相似,其缩血管作用弱于 Ang II,但促醛固酮作用较强。Ang(1-7)表现与 Ang II 相反的效应,产生舒张血管作用。

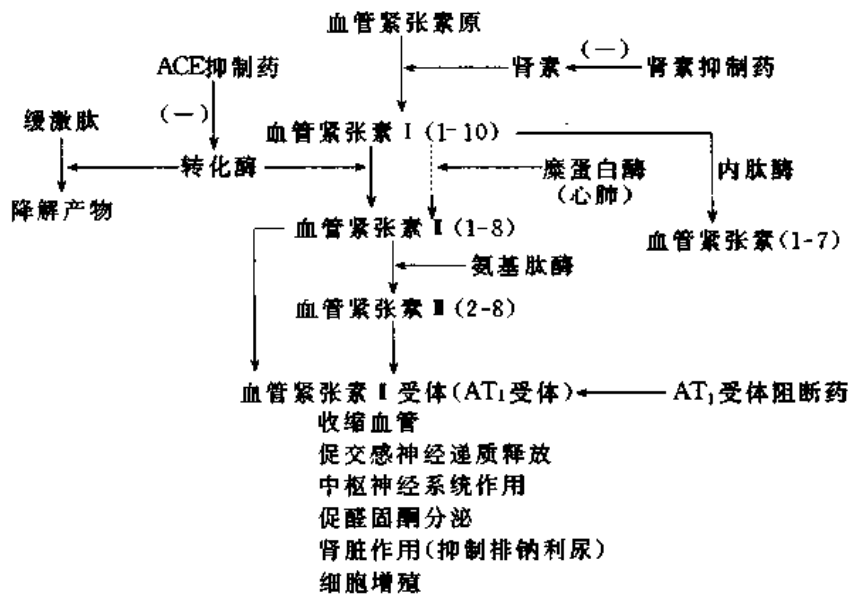


图 34-1 肾素-血管紧张素系统及其抑制药的作用环节

Ang II 具有广泛的心血管作用:①对血管:Ang II 直接与间接作用于血管,增加外周血管阻力。其直接作用为激活血管平滑肌细胞的血管紧张素 II 受体(AT<sub>1</sub>受体),引起血管收缩。Ang II 间接作用是通过促进外周交感神经末梢释放去甲肾上腺素和增加中枢交感神经放电活动,从而导致外周交感神经张力增高。Ang II 作为一种血管生长刺激因子能促原癌基因(c-fos,c-myc, c-jun)的表达,增加血小板衍生生长因子、转化生长因子-B、碱性成纤维细胞生长因子的生成,促细胞外基质蛋白合成,引起血管平滑肌的增生和血管构型重建。②对肾脏:Ang II 直接收缩肾血管平滑肌以及通过增加肾交感神经张力,降低肾血流量;降低肾髓质血流可减少 Na<sup>+</sup> 排泄;作用肾皮质的球状带促进醛固酮的合成与分泌,增加水钠潴留。此外,高浓度的 Ang II 可抑制远曲小管 Na<sup>+</sup> 转运,降低 Na<sup>+</sup> 排泄。③对心脏:循环与局部的 Ang II 可作用于心肌细胞和非心肌细胞。Ang II 作用于心脏交感神经末梢突触前膜 AT 受体,促去甲肾上腺素释放,表现为正性肌力和正性频率作用。Ang II 收缩冠状动脉,并能促进内皮素分泌。Ang II 诱导原癌基因表达促进平滑肌细胞、成纤维细胞增生与心肌细胞肥大,引起心脏构型重建。

作用于 RAS 的抗高血压药有肾素抑制药,血管紧张素转化酶抑制药和血管紧张素 II 受体阻断药。

(一) 血管紧张素转化酶抑制药 卡托普利(captopril)为第一个口服有效的 ACE 抑制药(angiotensin-converting enzyme inhibitor),随后,开发研制了高效、长效、低毒的一系列 ACE 抑制药。根据化学结构分为三类:含巯基(-SH)的有卡托普利、阿拉普利(alacepril),含羧基(-COOH)的有依那普利(enalapril)、赖诺普利(lisinopril)、喹那普利(quinapril)、培哚普利(perindopril)等,含次磷酸基(-POOR)的有福辛普利。目前临床应用的 ACE 抑制药有十余种,这类药物能有效地降低血压,对心功能不全及缺血性心脏病等也有良效。

【药理作用与机制】 体外实验证明,ACE 抑制药对 ACE 具有直接抑制作用。在体实验证明,该类物质显著降低血浆中 Ang II 浓度,并能抑制外源性 Ang I 的升压作用。ACE 抑制药具有较强的降压作用,对肾性高血压和原发性高血压均有效,不仅可治疗高肾素高血压,也能降低正常或低肾素高血压病人的血压。ACE 抑制药治疗老年性高血压、高血压合并脑或外周血管疾病以及高血压合并肾功能衰竭,具有其他抗高血压药物所不及的优点。ACE 抑制药与其他降压药比较,具有以下特点:①降压时不伴有反射性心率加快,对心排出量无明显影响;②可预防和逆转心肌与血管构型重建;③增加肾血流量,保护肾脏;④能改善胰岛素抵抗,不引起电解质紊乱和脂质代谢改变。

ACE 是一大分子含锌酸性糖蛋白,分子量为 15 万。ACE 抑制药与 Ang I 或缓激肽竞争 ACE。以卡托普利为例说明这类药物与 ACE 结合方式,卡托普利有三个基团能与 ACE 的活性部位相结合:①脯氨酸的末端羧基与酶的正电荷部位(精氨酸)呈离子键结合;②肽键的羰基与酶的供氢部位呈氢键结合;③巯基与酶中锌离子结合(图 34-2)。ACE 抑制药与 ACE 结合后使其失去活性。

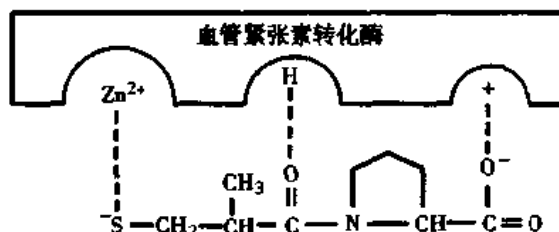


图 34-2 ACE 活性与卡托普利结合的示意图

ACE 抑制药的降压机制是通过抑制 ACE,减少 Ang II 的生成,降低循环与血管组织



RAS 活性。

(1)抑制血浆与组织中 ACE,减少循环与组织中 Ang II,舒张动脉与静脉,降低外周血管阻力。

(2)减慢缓激肽降解,升高缓激肽水平,继而促进一氧化氮(NO)和前列腺素生成,产生舒血管效应。

(3)减弱 Ang II 对交感神经末梢突触前膜 AT 受体的作用,减少去甲肾上腺素释放,并能抑制中枢 RAS,降低中枢交感神经活性,使外周交感神经活性降低。

(4)抑制血管组织 ACE 活性,防止血管平滑肌增生和血管构型重建,降低血管僵硬程度,改善动脉顺应性。

(5)减少肾脏组织中 Ang II,减弱 Ang II 的抗利尿作用以及减少醛固酮分泌,促进水钠排泄,减轻水钠潴留。

【体内过程】不同 ACE 抑制药因化学结构不同,药物体内过程存在较大差异(表 34-2)。食物能影响卡托普利的吸收,宜在餐前 1 小时服用。大多数 ACE 抑制药如依那普利、喹那普利、培哚普利等为前体药,须在体内转化后才能发挥作用。除福辛普利和司派普利通过肝、肾清除外,ACE 抑制药主要通过肾脏清除,肾功能显著降低者大多数 ACE 抑制药血浆清除率降低,应减少用量。

表 34-2 ACE 抑制药的体内过程

药物	前体药	血药峰浓度时间(h)	血浆半衰期(h)	作用持续时间(h)	代谢脏器	蛋白结合率(%)	绝对生物利用度(%)
卡托普利	非	1	2.3	6~12	肝肾	30	70
依那普利	是	1	11	12~24	肝	50	40
赖诺普利	非	2~4	12~24	24~36	?	少	25
喹那普利	是	2	1	24	肾	97	10~12
培哚普利	是	1	24	40	肾	30	65~70
雷米普利	是	1	9~18	>24	肾	36	50~60
福辛普利	是	1	11.5	>24	肝肾	95	36

【临床应用】适用于各型高血压。ACE 抑制药对肾性高血压和原发性高血压均有效,可治疗高肾素高血压,也能降低正常或低肾素高血压病人的血压。ACE 抑制药对缺血心肌与肾脏具有保护作用,可增加胰岛素抵抗患者的胰岛素敏感性,尤其适用于伴有慢性心功能不全、缺血性心脏病、糖尿病肾病的高血压患者,可延缓病情的发展,显著改善生活质量。

【不良反应与注意事项】主要的不良反应有高血钾、肾功能损害、咳嗽、血管神经性水肿等。RAS 高度激活的病人,可能出现“首剂现象”而致低血压,宜从小剂量开始试用,并密切监测。肾功能正常者服用 ACE 抑制药,一般较少见高血钾;肾功能受损时,或与留钾利尿药、非甾体抗炎药、 $\beta$ 受体阻断药合用易致高血钾。正常人应用 ACE 抑制药可使肾灌注压降低,但肾血流量同时增加,因此肾小球滤过率一般无明显影响;肾动脉硬化或肾异体移植时,ACE 抑制药引起可逆性肾功能受损。咳嗽为刺激性干咳,多见于用药开始几周内,可能与抑制肺血管床的缓激肽和 P 物质降解有关。血管神经性水肿多见于颜

面。久用可致血锌降低而引起皮疹、味觉和嗅觉缺损、脱发等。孕妇忌用。

**(二) 血管紧张素Ⅱ受体阻断药** Ang Ⅱ与 Ang Ⅱ受体(AT)相互作用产生药理效应。AT有四种亚型,即 AT<sub>1</sub>,AT<sub>2</sub>,AT<sub>3</sub>,AT<sub>4</sub>。AT<sub>1</sub>主要分布在心血管、肾、肺、神经。AT<sub>2</sub>主要分布于肾上腺髓质、脑组织。Ang Ⅱ的心血管作用主要由 AT<sub>1</sub>介导,AT<sub>2</sub>的生理作用尚未完全清楚,可能有抗增殖作用。

Ang Ⅱ的生成除通过 ACE 代谢途径外,相当部分的 Ang Ⅱ是通过非 ACE 途径形成,如在心脏左心室有 80%、血管有 70%的 Ang Ⅱ为糜蛋白酶(chymase)催化形成。循环中 RAS 以 ACE 作用为主,而组织中的 RAS 则以糜蛋白酶为主。ACE 抑制药不能抑制非 ACE 途径,而 AT<sub>1</sub> 阻断药能特异性与 AT<sub>1</sub> 结合,阻断不同代谢途径形成的 Ang Ⅱ作用于 AT<sub>1</sub>,从而抑制 Ang Ⅱ的心血管作用。此外,ACE 抑制药抑制激肽酶,导致缓激肽、P 物质堆积,引起咳嗽等不良反应。AT<sub>1</sub> 阻断药无上述不良反应。

最初发现的 AT 拮抗药为沙拉新(saralasin),因其属肽类不能口服,且作用时间短以及部分激动活性,限制了其临床应用。非肽类 AT<sub>1</sub> 拮抗药包括氯沙坦(losartan),伊白沙坦(irbesertan),缬沙坦(valsartan)等,具有与受体亲和力高、选择性强、口服有效、作用时间长、无激动作用等优点。

### 氯沙坦

**【药理作用与机制】** 氯沙坦选择性地拮抗 Ang Ⅱ的缩血管作用,抑制交感神经的活性,改善压力感受器的敏感性而发挥降压效应。长期降压作用可能还与调节水、盐平衡,降低血管肥厚和改善血管的反应性有关。大规模临床试验证明氯沙坦能降低心血管疾病的病死率。

**【体内过程】** 氯沙坦口服吸收迅速,首过消除明显,生物利用度大约为 33%,血药浓度达峰时间为 0.25~2 小时, t<sub>1/2</sub> 为 1.3~2.5 小时,血浆蛋白结合率为 98.7%,主要在肝脏被细胞色素 P450 酶代谢,大部分随胆汁排泄,部分随尿液排出,动物实验发现可经乳汁分泌。其活性代谢产物 t<sub>1/2</sub> 为 4~9 小时,每日服药一次降压作用可维持 24 小时。

**【临床应用】** 可用于轻、中度高血压的治疗。初始剂量为 25mg,每日二次。RAS 高度激活与肝功能不良患者宜减量。

**【不良反应与注意事项】** 不良反应较 ACE 抑制药少,主要有眩晕、高血钾等。孕妇和哺乳期妇女禁用。

**(三) 肾素抑制药** 肾素是作用于 RAS 的第一个限制步骤,血管紧张素原是其唯一的底物,抑制肾素的活性,从而降低血浆 Ang Ⅰ和 Ang Ⅱ水平,故可抑制整个 RAS 的功能。肾素抗体(抗血清、单克隆抗体、Fab 片段)虽能有效抑制肾素活性和降低血压,但因口服无效以及反复应用可产生过敏反应,故临床应用受限。

肾素抑制药分为肽类和非肽类。依那吉仑(enalkiren)属肽类肾素抑制药,能降低高血压患者血浆 Ang Ⅱ与醛固酮水平,同时降低外周阻力和血压。但该药口服生物利用度低,临床应用受限。

非肽类肾素抑制药瑞米吉仑(remikiren)口服有效。动物实验证明,瑞米吉仑降压作用强于依那吉仑。瑞米吉仑降低高血压病人血浆 Ang Ⅱ,降低外周血管阻力和血压,并在

降压同时增加有效肾血流量。

### 第三节 其他抗高血压药

#### 一、中枢性降压药

中枢性降压药有可乐定、甲基多巴、利美尼定、莫索尼定等,分别作用于中枢  $\alpha_2$  受体或咪唑啉受体产生降压作用。

##### 可 乐 定

【药理作用与机制】 可乐定(clonidine)降压作用中等偏强,抑制交感神经活性,降压时伴有心率减慢及心排出量减少。口服 30 分钟后起效,2~4 小时作用达高峰,持续约 6~8 小时。对肾血流量和肾小球滤过率无显著影响。可抑制肾素分泌,但其降压作用与血浆肾素活性无关。具有中枢镇静作用,还能抑制胃肠道的分泌和运动。对血脂代谢无明显影响。

动物实验证明,静脉给予可乐定先出现短暂的血压升高,随后产生持久的血压下降。微量可乐定注入椎动脉或小脑延髓池可产生显著降压作用,但等量静脉给药并无降压效应。这表明可乐定作用部位在中枢。分层切除脑组织发现,在脑桥下横断脑干后,可乐定仍产生降压作用,而在延髓下横断则不再引起降压。据此推测,可乐定降压作用部位在延髓。可乐定的降压作用可被  $\alpha_2$  受体阻断药育亨宾所取消,而不被  $\alpha_1$  受体阻断药哌唑嗪或破坏去甲肾上腺素能神经末梢前膜药物 6-羟多巴胺所影响;体外实验证明, $^3\text{H}$ -可乐定能与中枢  $\alpha_2$  受体结合;在缺乏  $\alpha_2$  受体的基因工程小鼠,可乐定无降压作用。这些结果表明可乐定作用于血管运动中枢交感神经突触后膜的  $\alpha_2$  受体。可乐定主要的降压机制是激动延髓孤束核及侧网状核的去甲肾上腺素能神经元(抑制性神经元) $\alpha_2$  受体,降低血管运动中枢的紧张性,使外周交感神经活性降低。近年研究表明,可乐定作用于侧网状核的咪唑啉受体( $\text{I}_1$  受体),可能与其降压作用有关。可乐定还可激动外周去甲肾上腺素能神经末梢突触前膜的  $\alpha_2$  受体,通过负反馈调节,减少去甲肾上腺素的释放,参与降压效应。

大剂量可乐定可激活外周血管平滑肌上的  $\alpha_2$  受体,收缩血管,故降压作用减弱。

【体内过程】 可乐定口服吸收良好,生物利用度约 75%, $t_{1/2}$  为 7.4~13 小时。脂溶性高,易透过血脑屏障,也可经皮肤吸收。约 50% 在肝脏代谢,原形和代谢产物主要经肾排泄。

【临床应用】 适用于中度高血压。本药不影响肾血流量和肾小球滤过率,但能抑制胃肠道分泌和运动,故适用于肾性高血压或兼患消化性溃疡的高血压患者。可乐定与利尿药合用有协同作用。

【不良反应与注意事项】 主要有嗜睡、口干,发生率约 50%,绝大部分病人几周后可消失。其他不良反应有阳痿、恶心、眩晕、鼻粘膜干燥、腮腺痛等。久用可致水钠潴留,合用利尿药能避免。突然停药可出现短时的交感神经亢进现象,表现为心悸、出汗、血压突然升高等。这种停药反应可能与长期服用可乐定后,突触前膜  $\alpha_2$  受体的敏感性降低,负

反馈作用减弱,突然停药而引起去甲肾上腺素大量释放,导致血压升高。出现停药反应时可恢复应用可乐定或用 $\alpha$ 受体阻断药酚妥拉明治疗。

### 甲基多巴

甲基多巴(methyldopa,  $\alpha$ -甲基多巴)的降压作用与可乐定相似,降压时伴有心率减慢,心排出量稍减少,对肾血流量和肾小球滤过率无明显影响。实验证明,全身给予小剂量甲基多巴不产生降压,椎动脉注入引起显著降压反应。甲基多巴易进入中枢,该药降压作用可被中枢性脱羧酶抑制剂苄丝肼或 $\alpha_2$ 受体阻断药所取消。因而推测甲基多巴进入中枢后转变为 $\alpha$ -甲基去甲肾上腺素,后者激动血管运动中枢突触后膜 $\alpha_2$ 受体,使交感神经传出冲动减少,外周阻力降低而降压。治疗中、重度高血压,适用于肾性高血压或肾功能不良的高血压患者。不良反应较重,现已少用。

### 利美尼定与莫索尼定

可乐定、甲基多巴降压时可出现镇静、口干,可乐定突然停药引起反跳现象,因而长期以来一直在寻找新的中枢性降压药物。在研究脑内可乐定样物质时发现咪唑啉受体激动剂,作用于延髓腹上外侧部分的侧网状核咪唑啉受体,其降压作用不被 $\alpha_2$ 受体阻断药所阻断,可被咪唑啉受体阻断药所取消,将这些主要激动于咪唑啉受体的药物如利美尼定、莫索尼定称为第二代中枢性降压药。咪唑啉受体分为咪唑啉 $I_1$ 受体和 $I_2$ 受体, $I_1$ 受体可能属G蛋白耦联受体,三磷酸肌醇(IP<sub>3</sub>)和二酰甘油(DAG)可能是信号转导的第二信使。 $I_1$ 受体仅参与血压的中枢调节,不产生镇静。

利美尼定(rilmenidine)是第一个用于抗高血压的咪唑啉受体激动药,对 $I_1$ 受体的亲和力高于 $\alpha_2$ 受体。该药抑制 $Na^+/K^+$ 交换可能是其降低外周血管阻力机制之一。利美尼定单用降压作用与噻嗪类利尿药、 $\beta$ 受体阻断药、ACE抑制药以及其他中枢降压药相当,与利尿药合用可增强降压作用。长期应用能减轻左室肥厚和改善动脉顺应性。利美尼定口服吸收完全,1~2小时起效, $t_{1/2}$ 为8小时,作用维持14~17小时,60%药物以原形经肾脏排泄。不良反应有口干、嗜睡、便秘,约2%病人出现性功能障碍。该药无停药反应。

莫索尼定(moxonidine)降压作用机制及药理特性与利美尼定相似。临床研究证明,治疗轻、中度高血压的效应与ACE抑制药、钙通道阻滞药、 $\beta$ 受体阻断药以及可乐定相当。该药口服吸收不受食物影响,生物利用度为88%, $t_{1/2}$ 为2~3小时,但降压作用可维持24小时。60%药物以原形肾排泄。不良反应有口干、嗜睡、头晕等,无体位性低血压和停药反跳现象。

## 二、神经节阻断药

神经节阻断药能选择性与神经节细胞的 $N_1$ 胆碱能受体结合,妨碍乙酰胆碱与受体结合,从而阻断神经冲动在神经节中的传递。

神经节阻断药对交感神经节和副交感神经节均有阻断作用。阻断交感神经节引起动脉和静脉血管舒张,降低外周阻力,减少回心血量和心排出量,产生显著降压作用。阻断

副交感神经节导致心率加快、视力模糊、口干、便秘和尿潴留等。

本类药物有樟磺咪芬(trimetaphan,米噻芬)、美卡拉明(mecamylamine)、潘必啉(pemipidine)、潘托安(pentolonium)和六甲溴铵(hexamethonium bromide)。神经节阻断药因同时阻断副交感神经节,副作用较多,且降压作用过强过快导致体位性低血压,仅用于高血压危象、主动脉夹层动脉瘤、外科手术中的控制性降压。

### 三、去甲肾上腺素能神经末梢阻滞药

#### 利 舍 平

利舍平(reserpine,利血平)是印度萝芙木所含的一种生物碱,国产萝芙木所含总生物碱的制剂称为降压灵。利舍平能减少去甲肾上腺素的合成,抑制去甲肾上腺素再摄取,以及促进去甲肾上腺素排出囊泡,使囊泡内递质耗竭而产生降压作用,作用轻微、缓慢而持久。不良反应较多,已被其他抗高血压药物所替代。本药是研究交感神经活动的重要工具药。

#### 胍 乙 啶

胍乙啶(guanethidine)能稳定去甲肾上腺素能神经末梢膨体膜,阻止去甲肾上腺素的释放,也能耗竭去甲肾上腺素能神经末梢囊泡内的递质。本药降压作用主要是通过降低外周血管阻力,也伴有心率减慢,作用强而持久。胍乙啶的不良反应该较多,如体位性低血压,因心排出量减少引起眩晕、乏力以及交感神经功能降低而副交感神经相对占优势所引起一系列副作用,故不单用于轻、中度高血压,与其他抗高血压药合用治疗重度高血压。

### 四、直接扩血管药

本类药的共同特点是直接作用于小动脉,松弛血管平滑肌,降低外周血管阻力,产生降压作用,用于治疗重度高血压。降压时可反射性引起交感神经兴奋、水钠潴留、肾素-血管紧张素系统激活,使降压效果减弱,并可能诱发心绞痛,因此一般不宜单用,常与利尿药和 $\beta$ 受体阻断药等合用,以提高疗效、减少不良反应。

#### 胍 屈 嗪

【药理作用与机制】 胍屈嗪(hydralazine,胍苯吡嗪)通过直接舒张小动脉平滑肌,降低外周阻力而降压,对卧位和立位血压均有效。对静脉的作用影响较弱,一般不引起体位性低血压。降压时能反射性地兴奋交感神经,增高血浆肾素活性。其舒张小动脉的机制未明,可能是通过促进血管内皮细胞NO的生成,增加细胞内cGMP浓度以及血管平滑肌细胞的超极化,降低细胞内 $Ca^{2+}$ 水平而发挥作用。

【体内过程】 口服吸收好,但生物利用度低(16%~35%),主要在肝脏代谢,生成无活性的乙酰化代谢产物,慢乙酰化者降压作用更明显。 $t_{1/2}$ 为1~2小时,作用维持6~12小时。

【临床应用】 适用于中、重度高血压,常与其他降压药合用。老年人或伴有冠心病的

高血压患者慎用,以免诱发或加重心绞痛。

【不良反应与注意事项】 常见不良反应有头痛、眩晕、恶心、颜面潮红、低血压、心悸等,与扩血管作用有关。长期大剂量(超过每日 200mg)应用可引起全身性红斑狼疮样综合征,多见于慢乙酰化的女性患者,停药后可自行痊愈,少数严重者可致死。

### 硝普钠

【药理作用与机制】 硝普钠(nitroprusside sodium)口服不吸收,需静脉滴注给药,30秒内起效,2分钟内可获最大降压效应,停药3分钟内血压回升。对小动脉、小静脉及微静脉均有扩张作用。硝普钠属硝基扩血管药,作用机制与有机硝酸酯类相似,通过释放NO,激活鸟苷酸环化酶,增加血管平滑肌细胞内cGMP水平而起作用。

【临床应用】 主要用于高血压危象,适用于伴有心力衰竭的高血压患者,也用于外科手术麻醉时的控制性降压以及难治性心衰。

【不良反应与注意事项】 呕吐、出汗、头痛、心悸等不良反应,均是过度降压所引起。连续大剂量应用,因血中的代谢产物硫氰酸盐过高而发生中毒。可引起甲状腺功能减退。肝肾功能不全者禁用。

### 米诺地尔

米诺地尔(minoxidil)为 $K^+$ 通道开放药,主要开放ATP敏感性 $K^+$ 通道,产生舒血管降压作用。同类药物还有二氮嗪(diazoxide)、尼可地尔(nicorandil)、吡那地尔(pinacidil)、克洛卡林(chromakalim)等。

【药理作用与机制】 米诺地尔的降压作用较胍屈嗪强而持久。舒张小动脉平滑肌,降低外周血管阻力,从而使血压下降。因强效降压伴反射性交感神经兴奋,引起心动过速和心排出量增加。米诺地尔激活血管平滑肌细胞的ATP敏感性 $K^+$ 通道,促进 $K^+$ 外流,使细胞膜超极化, $Ca^{2+}$ 通道失活, $Ca^{2+}$ 内流减少,导致血管扩张。

【体内过程】 口服吸收好,生物利用度为90%,给药1小时后血药浓度达峰值,在肝脏代谢,主要以代谢产物从尿中排泄, $t_{1/2}$ 约4小时。

【临床应用】 主要用于治疗难治性的严重高血压,不宜单用,与利尿药和 $\beta$ 受体阻断药合用,可避免水钠潴留和交感神经的反射性兴奋。

【不良反应】 主要不良反应有水钠潴留、心悸、多毛症。

### 二氮嗪

二氮嗪(diazoxide)降压机制同米诺地尔,通过激活ATP敏感性 $K^+$ 通道,松弛小动脉平滑肌而降低血压。该药静脉注射降压作用强而快,30秒内起效,3~5分钟降压达峰值。主要用于高血压危象及高血压脑病。该药能抑制胰岛素分泌,可引起高血糖。其它不良反应少见。

## 第四节 抗高血压药的合理应用

高血压药物治疗的目标不仅是降低血压,更重要的是改善靶器官的功能和形态,降低

并发症的发生率和病死率。抗高血压药物种类繁多、各有特点,高血压的病理生理情况也有很大个体差异,因此应根据病情并结合药物特点合理用药。

1. 根据高血压程度选用药物 轻、中度高血压初始药物治疗为单药治疗,世界卫生组织推荐六大类第一线降压药物是利尿药、 $\beta$ 受体阻断药、ACE抑制药、钙通道阻滞药、 $\alpha_1$ 受体阻断药、血管紧张素II受体阻断药。长效抗高血压药物优于短效制剂,降压持续、平稳并有可能保护靶器官。单药治疗效果不好,可采用二联用药,如以利尿药为基础,加用上述其他一线药。若仍无效,则三联用药,即在二联用药的基础上加用中枢降压药或直接扩血管药。

2. 根据病情特点选用药物 ①高血压合并心功能不全或支气管哮喘者,宜用利尿药、ACE抑制药、噻嗪类,不宜用 $\beta$ 受体阻断药;②高血压合并肾功能不良者,宜用ACE抑制药、钙通道阻滞药、甲基多巴;③高血压合并窦性心动过速,年龄在50岁以下者,宜用 $\beta$ 受体阻断药;④高血压合并消化性溃疡者,宜用可乐定,不用利舍平;⑤高血压伴潜在性糖尿病或痛风者,宜用ACE抑制药, $\alpha_1$ 受体阻断药和钙通道阻滞药,不宜用噻嗪类利尿药;⑥高血压伴有精神抑郁者,不宜用利舍平或甲基多巴。⑦高血压危象及脑病时,宜静脉给药以迅速降低血压,可选用硝普钠、二氮嗪,也可用高效利尿药如呋塞米等。⑧老年高血压,上述第一线药物均可应用,避免使用能引起体位性低血压的药物(大剂量利尿药, $\alpha_1$ 受体阻断药等)和影响认知能力的药物(如可乐定、甲基多巴)。

3. 抗高血压药物的联合应用 当一种抗高血压药物无效时,可改用作用机制不同的另一种抗高血压药。单一药物有较好反应,但降压未达到目标,可采用联合用药。联合用药应从小剂量开始并应采用作用机制不同的药物,以提高疗效、减少不良反应。如氢氯噻嗪与ACE抑制药或 $\beta$ 受体阻断药合用,后两者可消除氢氯噻嗪激活RAS的作用。又如 $\beta$ 受体阻断药与胍屈嗪合用, $\beta$ 受体阻断药减慢心率、抑制紧张素分泌,可取消胍屈嗪加快心率与促肾素分泌作用。

4. 避免降压过快、过剧 药物一般宜从小剂量开始,逐步增量,达到满意效果后改维持量以巩固疗效,避免降压过快、过剧,以免造成重要器官灌注不足等。高血压治疗多需长期系统用药,不宜中途随意停药,更换药物时亦应逐步替代。

5. 个体化治疗 高血压治疗应个体化,主要根据患者的年龄、性别、种族、病情程度、并发症等情况制定治疗方案,维持和改善患者的生存质量,延长寿命。在选药个体化的同时,剂量的个体化也非常重要,因不同患者或同一患者在不同病程时期,所需剂量不同,或由于药物可能存在遗传代谢多态性,不同患者病情相似,所需剂量也不同。所以,应根据“最好疗效最少不良反应”的原则,对每一患者选择最适宜剂量。

(李元建)

# 第三十五章 利尿药与脱水药

## 第一节 利尿药

利尿药(diuretics)是一类作用于肾脏,减少肾小管对  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$  等的重吸收,同时也增加水分的排出,产生利尿作用的药物。临床上应用利尿药治疗心、肾、肝脏疾病所引起的水肿,亦用于高血压等非水肿性疾病的治疗。

利尿药的分类尚未统一,按其利尿效能可分为:

1. 高效能利尿药(high efficacy diuretics) 此类利尿药主要作用于肾脏髓袢升支粗段,减少  $\text{Na}^+$  的重吸收 15%~25%,产生强大的利尿作用。

2. 中效能利尿药(moderate efficacy diuretics) 主要作用于髓袢升支粗段皮质部和远曲小管起始部,使  $\text{Na}^+$  的重吸收减少 5%~10%,利尿效能中等。

3. 低效能利尿药(low efficacy diuretics) 主要作用于远曲小管的末段和集合管,使  $\text{Na}^+$  的重吸收减少 1%~3%,利尿作用弱于上述二类药物。

### 一、肾脏的泌尿生理与利尿药作用的生理学基础

尿液生成过程包括肾小球滤过、肾小管的重吸收和分泌三个环节。利尿药通过影响尿液生成过程产生排钠利尿作用,目前常用的利尿药主要通过抑制肾小管和集合管对电解质和水的重吸收而产生利尿作用。

(一) 肾小球滤过 正常成人在安静状态下,每日由肾小球滤过产生的原尿达 180 升,其中含钠约 600g。但正常人 24 小时排出的尿量只有 1~2 升,含钠 3~5g。说明原尿中 99% 的水和钠在肾小管和集合管中被重吸收。提示单纯增加肾小球滤过率的药物,不会产生强大的利尿作用。例如茶碱(theophylline),虽然能扩张肾脏入球小动脉,增加肾血流量和肾小球的滤过率,但只能产生弱的利尿作用。

(二) 肾小管的重吸收 原尿经过近曲小管、髓袢、远曲小管及集合管的过程中,99% 的水、钠被重吸收。如果肾小管和集合管的上皮细胞对  $\text{Na}^+$ 、水的重吸收功能受到抑制,排出的钠和尿量就会明显增加。各段肾小管和集合管对水和电解质的重吸收性能各异,所以不同部位的肾小管和集合管对利尿作用的影响有明显区别(图 35-1、2)。

1. 近曲小管 近曲小管是  $\text{Na}^+$  重吸收的主要部位,原尿中的 65%~70% 的钠在近曲小管被重吸收。 $\text{Na}^+$  的重吸收方式除了以弥散方式通过  $\text{Na}^+$  通道外,还在碳酸酐酶(carbonic anhydrase)的参与下,以  $\text{H}^+$ - $\text{Na}^+$  交换方式重吸收  $\text{Na}^+$ 。碳酸酐酶在近曲小管上皮细胞中催化  $\text{CO}_2$  和水结合成  $\text{H}_2\text{CO}_3$ ,并解离成  $\text{H}^+$  和  $\text{HCO}_3^-$ , $\text{H}^+$  和原尿中的  $\text{Na}^+$  在载体蛋白的参与下,进行交换,在  $\text{Na}^+$  重吸收的同时,也产生了  $\text{Cl}^-$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{K}^+$  和  $\text{Mg}^{2+}$  的重吸收。



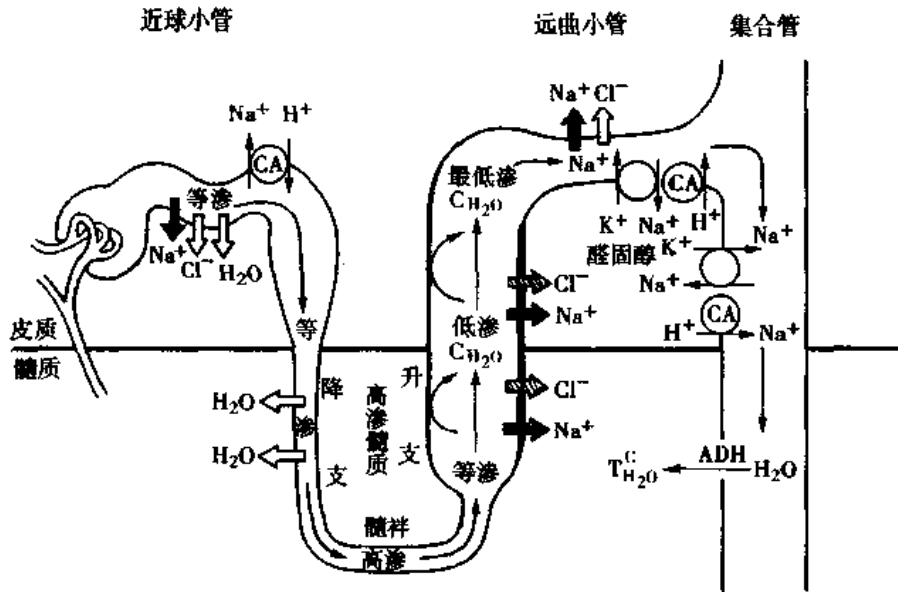


图 35-1 肾小管和集合管对水、电解质重吸收示意图  
 →: 主动重吸收; ○: 被动重吸收; ⇨: 继发性主动重吸收 CA: 碳酸酐酶;  
 ADH: 抗利尿激素  $C_{H_2O}$ : 游离水产生;  $T_{H_2O}$ : 游离水重吸收  
 (引自: 杨藻宸, 2000)

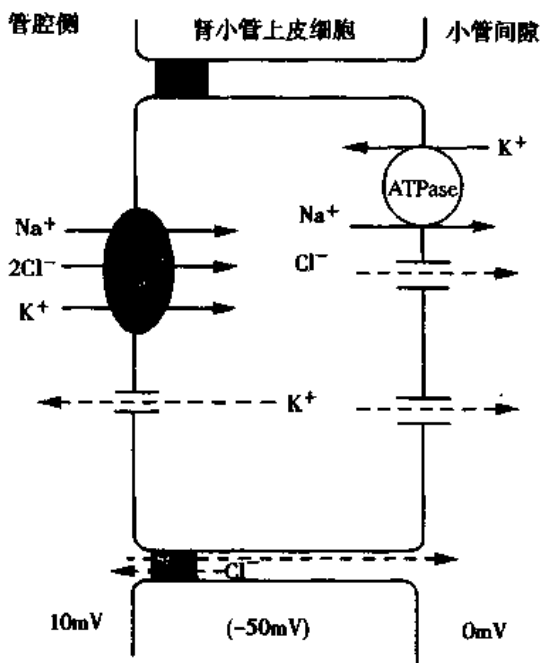


图 35-2 髓祥升支粗段上皮细胞对  $Cl^-$ ,  $Na^+$  重吸收的示意图  
 (引自: Ebadi M. Pharmacology)

抑制近曲小管对  $Na^+$  重吸收的药物并不呈现明显的利尿作用。原因是近曲小管对  $Na^+$  的重吸收被抑制后, 近曲小管管腔内原尿量增多, 小管扩张, 原尿吸收面积增大; 同时也由于代偿性地增加其他部位肾小管对  $Na^+$  和水的重吸收率, 抵消了近曲小管部位的效应, 只能产生弱的利尿作用。例如乙酰唑胺是碳酸酐酶抑制药, 它抑制近曲小管上皮细胞的碳酸酐酶活性, 影响  $H^+$ - $Na^+$  交换, 只产生弱的利尿作用。所以近曲小管不是利尿药产生利尿作用的主要部位。

2. 髓祥升支粗段 大约原尿中 25% 的  $Na^+$  在肾小管髓祥升支粗段被重吸收。  $Na^+$  的主动重吸收以  $Na^+$ - $K^+$ - $2Cl^-$  协同转运方式进行。髓祥升支粗段上皮细胞的管腔膜上有转运的载体蛋白, 承担这三种离子的转运过程, 每转运一个  $Na^+$ , 同时需转运 1 个  $K^+$  和 2 个  $Cl^-$ , 缺少任何一种离子, 都会影响其他两种离子的转运。

上皮细胞基侧膜 (basolateral membrane) 上有多种 ATP 酶, 如  $Ca^{2+}$ -ATP 酶、 $H^+$ -ATP 酶和  $Na^+$ - $K^+$ -ATP 酶。但  $Na^+$ - $K^+$ -ATP 酶是  $Na^+$ - $K^+$ - $2Cl^-$  协

同转运载体启动的驱动力,该酶( $\text{Na}^+$ 泵)首先把肾小管上皮细胞中的 $\text{Na}^+$ 泵出到肾小管外侧间隙,降低细胞内 $\text{Na}^+$ 浓度,使上皮细胞与肾小管管腔液间形成 $\text{Na}^+$ 的浓度差,启动协同转运载体转运 $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ 进入上皮细胞,进入细胞的 $\text{Na}^+$ 再被基侧膜上的 $\text{Na}^+$ 泵泵出,进入细胞的 $\text{K}^+$ 则通过管腔膜上 $\text{K}^+$ 通道再循环回到管腔内原尿中,可再进入 $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ 转运循环。上皮细胞基侧膜上有 $\text{Cl}^-$ 通道,通透性很高。当上皮细胞中的 $\text{Cl}^-$ 浓度超过它的电化学值时, $\text{Cl}^-$ 由此穿出上皮细胞进入周围间隙。由于 $\text{Cl}^-$ 流出和 $\text{K}^+$ 流回管腔,造成髓袢升支粗段管腔内呈正电位状态,有人认为这种正电位状态促进了 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 的重吸收(图 35-2)。

髓袢升支粗段上皮细胞对水的通透性非常低,水几乎不被重吸收。由于管腔尿液中的 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 被重吸收到间质,水未被重吸收,造成管腔中尿液稀释成低渗状态(即所谓肾脏的稀释功能)。肾髓质间液则因 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 等物质的重吸收而呈高渗状态。

髓袢利尿药如呋塞米等对髓袢升支粗段上皮细胞上的 $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ 协同转运载体有抑制作用。

3. 远曲小管和集合管 大约 10% 的 $\text{Na}^+$ 在远曲小管和集合管被重吸收。由于功能上的差异,远曲小管可分二部分:始段远曲小管(early distal tubule)和末段远曲小管(late distal tubule),后者包含了连结小管和初段集合管。在始段远曲小管, $\text{Na}^+$ 通过 $\text{Na}^+-\text{Cl}^-$ 协同转运载体将小管液中的 $\text{Na}^+$ 主动重吸收到细胞内。此段中 $\text{Na}^+-\text{Cl}^-$ 协同转运不受 $\text{K}^+$ 的影响,噻嗪类利尿药可抑制该协同转运载体。末段远曲小管的管腔膜上有 $\text{Na}^+$ 的传导通道(conductive pathway), $\text{Na}^+$ 由此通道从小管液中进入到细胞内。噻嗪类药物对该通道不敏感,阿米洛利等可以阻断此通道。此外,末段远曲小管细胞对水的通透性明显高于始段远曲小管,可能与水通道蛋白有关,在末段远曲小管和集合管中还存在着醛固酮参与的 $\text{Na}^+-\text{K}^+$ 交换作用。

远曲小管和集合管在重吸收 $\text{Na}^+$ 时,对 $\text{Cl}^-$ 和水也有重吸收作用。当集合管腔内尿液流经高渗性的髓质区域时,在抗利尿激素作用下,水被重吸收,尿液被浓缩,此过程称为肾脏的浓缩功能。髓袢利尿药抑制 $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ 重吸收后,降低了髓质区的渗透压,可以影响肾脏的浓缩功能,减少集合管对水的重吸收,呈现强大的利尿作用。

## 二、常用的利尿药

(一) 高效能利尿药 这类药物利尿作用快速而强大,即使肾小球滤过率低于每分钟 10ml 时,在其他利尿药难以奏效的情况下,仍能产生利尿作用。这类药物的作用部位主要在肾小管髓袢升支粗段,所以又称为袢利尿药(loop diuretics)。应用药物有:呋塞米、布美他尼、托拉塞米、依他尼酸、阿佐塞米及吡咯他尼等。

### 呋 塞 米

呋塞米(furosemide,速尿、呋喃苯胺酸)属于氨基磺酰类化合物,是邻氨基苯甲酸衍生物(anthranilic acid derivative)。

#### 【药理作用与机制】

1. 利尿作用 呋塞米可与髓袢升支粗段 $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ 共同转运系统可逆性结合,

抑制其转运能力,使  $\text{NaCl}$  重吸收减少,降低了肾脏的稀释功能,同时使髓质间隙渗透压降低,也降低了肾脏的浓缩功能,从而产生迅速而强大的利尿作用,排出大量等渗尿。呋塞米不仅抑制  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$  的再吸收,也抑制了  $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{K}^+$  再吸收,尿中  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  排出增多, $\text{HCO}_3^-$  排泄也增加。

呋塞米排出的  $\text{Cl}^-$  多于  $\text{Na}^+$ ,长期应用可引起低氯性碱中毒;排  $\text{K}^+$  的增加,可引起低血钾症;大剂量呋塞米抑制近曲小管的碳酸酐酶活性,使  $\text{HCO}_3^-$  排出增加;实验资料证明,原尿中  $\text{Ca}^{2+}$  量的 25%、 $\text{Mg}^{2+}$  量的 50%~60% 在髓袢升支粗段被重吸收,因为呋塞米降低髓袢升支粗段管腔内的正电位,故可降低  $\text{Mg}^{2+}$  和  $\text{Ca}^{2+}$  重吸收的驱动力,增加其排出。长期应用呋塞米,可引起低血镁。虽然  $\text{Ca}^{2+}$  的重吸收也减少,但当尿液流经远曲小管时, $\text{Ca}^{2+}$  仍可被重吸收,所以较少发生低血钙。

2. 扩张血管 呋塞米可扩张肾血管,增加肾血流量;扩张小静脉,减轻心脏负荷,降低左室充盈压,减轻肺水肿。该作用发生在尿量增加之前,与利尿作用无明显关系。推测可能与增加前列腺素合成和抑制前列腺素分解有关。呋塞米能促进花生四烯酸去酯化,增加具有扩血管作用的  $\text{PGE}_2$  的产生,也能抑制  $\text{PGE}_2$  转化为  $\text{PGF}_2$ ,吲哚美辛可减弱呋塞米的扩血管作用。

【体内过程】 本药口服易吸收,生物利用度为 50%~70%,起效快,服后 30 分钟起效,作用维持 2~3 小时,血浆蛋白结合率为 95%~99%;分布容积为 0.1L/kg,主要分布于细胞外液。药物大部分以原形经近曲小管分泌,并随尿排出。

#### 【临床应用】

1. 严重水肿 治疗心、肝、肾等病变引起的各类水肿。因利尿作用强大,一般不宜首选,多用于其他利尿药无效的严重水肿病人。

2. 急性肺水肿 静脉注射呋塞米 20mg~40mg,是治疗急性肺水肿的快捷、有效的急救措施。对伴有左心衰竭的脑水肿病人也有良效。

3. 急性肾功能衰竭 早期使用呋塞米对急性肾功能衰竭有良好的预防作用。呋塞米可利尿、扩张肾血管,增加肾血流量和肾小球滤过率,促进排钠利尿,维持一定尿量,可减轻细胞水肿和肾小管阻塞,对肾脏有保护作用。

4. 高钙血症 呋塞米可抑制  $\text{Ca}^{2+}$  再吸收,降低血钙。高钙血症危象时,可静脉注射呋塞米 40mg~80mg。

5. 加速某些毒物的排泄 应用呋塞米同时配合输液,使尿量在一天内达 5L 以上,可加速毒物排出,这一作用仅对以原形从肾排出的药物中毒有效。

#### 【不良反应与注意事项】

1. 水与电解质失衡 常在过度利尿时产生,表现为低血容量、低血钾、低血钠、低血镁、低氯性碱中毒等。其中以低血钾最为常见,一般在用药后 1~4 周出现,其症状为恶心、呕吐、腹胀、无力及心律失常等。应严密监测血钾浓度,如血钾浓度低于 3.0 mmol/L,应及时补充钾盐。合并应用保钾利尿药有一定的预防作用。当低血钾、低血镁同时存在时,应纠正低血镁,否则单纯补钾不易纠正低血钾。因  $\text{Mg}^{2+}$  有稳定细胞内  $\text{K}^+$  的作用。心功能不全、肝硬化、肾病综合征或老年人用药期间可能发生低血钾反应,此反应与低钠饮食和大量饮水有关。发生低血钠时,应停药,适当补充钠、钾离子。

2. 耳毒性 大剂量呋塞米静脉注射可引起眩晕、耳鸣、听力下降或出现暂时性耳聋等毒性。这可能与内耳淋巴液电解质成分的改变和耳蜗毛细胞损伤有关。必须避免与有耳毒性的氨基糖苷类抗生素合用。

3. 其他 可见恶心、呕吐、上腹部不适等症状,大剂量可引起胃肠道出血。呋塞米和尿酸均通过近曲小管有机酸转运系统分泌排泄,两者有竞争性抑制作用,用药期间可减少尿酸排出。此外,呋塞米利尿作用发挥后,能增强近曲小管对尿酸的吸收,所以长期用药可出现高尿酸血症。

【药物相互作用】 忌与氨基糖苷类抗生素合用,以免加重耳毒性反应。本药碱性较强,宜静脉注射,宜用生理盐水注射液稀释。不宜与肾上腺糖皮质激素、盐皮质激素及雌激素配伍。丙磺舒可减弱呋塞米的利尿作用,吡哌美辛可抑制本药的排钠作用。

### 布美他尼

布美他尼(bumetanide)是间氨基磺氨基衍生物,利尿作用、作用机制以及临床用途与呋塞米相同。布美他尼作用强而持久,利尿作用强度为呋塞米的40~60倍。口服后生物利用度80%~95%,95%与血浆蛋白结合,表观分布容积12~35L。不良反应与呋塞米相似而较轻,耳毒性亦低。大剂量时可出现肌肉疼痛和痉挛。

### 托拉塞米

托拉塞米(torsemide)的化学结构、作用机制与呋塞米相似,利尿作用较强而持久。尿钾、钙的排出作用比呋塞米弱。

### 依他尼酸

依他尼酸(etacrynic acid,利尿酸)的化学结构不同于呋塞米,利尿作用和机制与其相似。利尿作用比呋塞米弱,不良反应较严重,如胃肠道反应较严重,耳毒性的发生率高于其他袢利尿药。

阿佐塞米(azosemide)和吡咯他尼(piretanide)利尿作用的部位、作用机制、临床应用和不良反应等均与呋塞米相似。

表 35-1 噻嗪类利尿药的剂量、作用时间

药 物	剂量(mg/d)	作用维持时间(小时)
氯噻嗪 chlorothiazide	250~1000	6~12
氢氯噻嗪 hydrochlorothiazide	12.5~50	12~18
苄氟噻嗪 bendroflumethiazide	5~10	24~36
环戊噻嗪 cyclopenthiazide	0.25~0.5	24~36
氢氟噻嗪 hydroflumethiazide	50~100	24
环噻嗪 cyclothiazide	1~2	18~24
苄噻嗪 benzthiazide	50~150	18
泊利噻嗪 polythiazide	1~4	48
三氯噻嗪 trichlormethiazide	2~4	24
甲氯噻嗪 methyclothiazide	2.5~10	18~24

(二) 中效能利尿药 噻嗪类(thiazides)是临床上广泛应用的口服中效能利尿药。此类药基本结构相同,在肾小管的作用部位及作用机制相同,但它们作用强度、起效快慢及维持时间各不相同。利尿效能基本一致,只是所需的剂量有所不同(表 35-1)。氢氯噻嗪(hydrochlorothiazide,双氢克尿塞)是此类药中最基本的药物。氯噻酮(chlortalidone)等药物为非噻嗪类药物,利尿作用与噻嗪类相似(表 35-2)。

表 35-2 噻嗪类样利尿药

药 物	基本特性(与氢氯噻嗪比较)
氯噻酮 chlortalidone	利尿强度相当,对碳酸酐酶抑制作用强 70 倍;能升高血中胆固醇和甘油三酯浓度;使男性性欲下降;其他不良反应与氢氯噻嗪相似。
吲达帕胺 indapamide	利尿作用较强(10 倍);对 K <sup>+</sup> 的影响较小;能增强肾素活性;提高血中尿酸水平;减少尿钙排出。
美托拉宗 metolazone	噻嗪酮化合物,利尿作用和机制相似,作用较强(10 倍)且较持久;不良反应除了相似处外,尚可发生心悸、胸痛、寒战、粒细胞减少、肌肉痉挛及癫痫样发作。
喹乙宗 quinethazone	与美托拉宗相似。
希帕胺 xipamide	化学结构似氯噻酮和呋塞米,利尿机制与噻嗪类相同,排钠利尿较强(5 倍);不良反应相似。

### 【药理作用及临床应用】

1. 利尿作用 噻嗪类药物作用于髓袢升支粗段皮质部的远曲小管起始部,抑制 Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> 共同转运系统,使 NaCl 重吸收减少,可降低肾脏的稀释功能,但对浓缩功能没有影响。此类药对碳酸酐酶有轻度抑制作用,使 H<sup>+</sup> 分泌减少,H<sup>+</sup>-Na<sup>+</sup> 交换增加。此外,噻嗪类也可直接增加 K<sup>+</sup> 的分泌,因而服用此类药后,尿中 Na<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>、K<sup>+</sup>、Mg<sup>2+</sup>、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 排出增加,久用可致低血钾、低血镁。但此类药可促进远曲小管对 Ca<sup>2+</sup> 的再吸收,减少钙在肾小管腔内沉积,可抑制因高尿钙所致的肾结石形成,可治疗高尿钙症。噻嗪类应用早期可使肾血流量减少导致肾小球滤过率降低。噻嗪类利尿药适用于轻、中度心源性水肿;对肾性水肿疗效与肾功能损害程度有关,受损较轻者效果较好;肝性水肿慎用,以防低血钾诱发肝昏迷。

2. 降压作用 详见第三十四章。

3. 抗利尿作用 氢氯噻嗪能明显减少尿崩症病人的尿量及口渴等症状,其机制尚未阐明,临床上主要用于肾性尿崩症及加压素无效的垂体性尿崩症。

【体内过程】 氢氯噻嗪口服约 70% 被吸收,其他噻嗪类药脂溶性高,口服后 80% 以上被吸收,一般在 1~2 小时内出现利尿作用,但作用维持时间不同,常有短、中、长效之分。噻嗪类药物主要以原形从肾小管分泌排出。脂溶性高的苯氟噻嗪等进入肾小管腔后,部分可被肾小管再吸收,故作用维持时间超过 24 小时。

### 【不良反应与注意事项】

1. 电解质紊乱 主要包括:①低血钾:较多见,长期用药者或伴有腹泻、呕吐的病人更易产生。为避免发生低钾血症,给药应从小剂量开始,视情况逐渐增加剂量,并宜间歇用药,同时让病人多食含钾丰富的食物。必要时与保钾利尿药合用。②低血镁:多与低血

钾共存,机制不明。③低血钠:低钠饮食、大量饮水、心功能不全、肝硬化及肾病综合征伴有严重水肿而服用噻嗪类利尿药者易发生低血钠。

2. 代谢性障碍 与剂量有关。长期应用噻嗪类可引起高血糖、高脂血症、高尿酸血症、肾功能减退病人的血尿素氮升高等。为减少此不良反应,宜用小剂量而不用大剂量。糖尿病和痛风病人慎用,肾功能不全的病人禁用。

3. 过敏反应 可见皮疹、血小板减少、光敏性皮炎等。此类药物与磺胺药有交叉过敏反应。

注意事项:①应从最小有效剂量开始用药,以减少副作用的发生。采用间歇给药,以减少电解质紊乱的发生。长期服用时适当补充钾盐或与保钾利尿药合用,当与强心苷并用时更应特别注意补钾,以免增加强心苷的毒性。②痛风患者应慎用,以免诱发痛风;因有直接抑制胰岛 $\beta$ 细胞的功能,引起血糖升高作用,糖尿病患者应慎用。③凡严重肝、肾功能不全,高钙血症、胰腺炎、孕妇、哺乳期妇女等应慎用。

(三) 低效能利尿药 低效能利尿药作用于远曲小管远端和集合管,轻度抑制 $\text{Na}^+$ 的再吸收,减少 $\text{K}^+$ 的分泌,具有保钾排钠的利尿作用,又称为保钾利尿药(antikaliuretic agents)。此类药物利尿作用弱,单用效果差,常与其他利尿药合用,可增加利尿效果,减少 $\text{K}^+$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 的排泄。

### 螺内酯

螺内酯(spironolactone, 安体舒通, antisterone)的化学结构与醛固酮相似,二者具有竞争性拮抗作用。

【药理作用与机制】 本药及其代谢物坎利酮(canrenone)结构与醛固酮相似,在远曲小管远端和集合管与醛固酮竞争受体,阻止醛固酮-受体复合物的形成,从而干扰醛固酮的作用,抑制 $\text{Na}^+$ 的重吸收和减少 $\text{K}^+$ 的分泌,表现为保钾排钠的利尿作用。

【体内过程】 螺内酯口服易吸收,因原形药无明显药理活性,需经肝代谢为有活性的坎利酮后才能发挥作用,所以螺内酯起效缓慢,口服后1天左右起效,2~3天出现最大利尿效应。因坎利酮的半衰期约18小时,所以作用时间长,停药后作用可持续2~3天。

【临床应用】 螺内酯利尿作用弱,缓慢而持久,其利尿作用与体内醛固酮的水平有关,对醛固酮增高的水肿病人,作用较好;反之,醛固酮浓度不高时,作用较弱。因抑制 $\text{Na}^+$ 再吸收量不到3%,利尿作用较弱,因而临床上较少单用,常与其他利尿药合用,治疗伴有醛固酮升高的顽固性水肿,如肝硬化、心力衰竭等引起的水肿。

#### 【不良反应与注意事项】

1. 高血钾 久用可引起高血钾,对肾功能不良的病人尤易发生,常表现为嗜睡、极度疲乏、心率减慢及心律失常等。

2. 性激素样作用 男性乳腺发育,女性多毛,月经不调等,停药后可消失。

3. 胃肠道反应 可见恶心、呕吐、腹痛、便秘、腹泻及胃溃疡胃出血,溃疡病患者禁用。

4. 中枢神经系统反应 可见头痛、倦怠、步态不稳及精神错乱。

5. 其他 口渴、皮疹、粒细胞缺乏及肌肉痉挛。

## 氨苯蝶啶和阿米洛利

氨苯蝶啶(triamterene)和阿米洛利(amiloride)化学结构虽不同,却有相同的药理作用,均作用于远曲小管远端和集合小管,阻滞 $\text{Na}^+$ 的再吸收。因为 $\text{Na}^+$ 再吸收与 $\text{K}^+$ 向管腔分泌相耦联, $\text{Na}^+$ 再吸收减少,管腔中的负电位变小,继而使 $\text{K}^+$ 向管腔分泌的驱动力减少,因而产生排钠、保钾、利尿作用。起效较快,服药后2小时即出现。氨苯蝶啶利尿作用可维持16小时,阿米洛利利尿作用可维持22~24小时。临床上常与排钾利尿药合用,治疗顽固性水肿。

两药长期服用,可引起高血钾症,肾功能不全、糖尿病者及老年人较易发生。常见有恶心、呕吐、腹泻等消化系统症状。氨苯蝶啶抑制二氢叶酸还原酶,可引起叶酸缺乏。肝硬化病人服用此药可发生巨幼红细胞性贫血。

用药注意事项:在氨苯蝶啶和阿米洛利用药期间,尿液可为淡蓝色荧光尿。凡高血压病、充血性心衰、糖尿病及严重肝或肾损害、痛风、低钠血症及孕妇慎用。

## 第二节 脱水药

脱水药(dehydrat agents)又称渗透性利尿药(osmotic diuretics),通过静脉注射方式,依靠其物理学性质,提高血浆渗透压,产生组织脱水作用。当其通过肾脏排出体外时,可增加水分和部分离子排出,产生渗透性利尿作用。一般地说,这类药物应具有以下特征:大量静脉注射后,在血液中能提高血浆渗透压;对机体无毒性作用和过敏反应;在体内不易被代谢,是低分子量的非盐类物质,能通过肾小球滤过,但不被肾小管重吸收,可迅速排出体外。

### 甘露醇

甘露醇(mannitol)为一种白色结晶粉末,可溶于水,一般配成20%高渗水溶液静脉注射或静脉滴注。

#### 【药理作用与临床应用】

1. 脱水作用 甘露醇静脉注射后不易通过毛细血管渗入组织,在体内不被代谢,因此可迅速提高血浆渗透压,促使组织间液向血液内转移,对脑、眼前房等具有屏障功能的组织脱水作用更明显,静脉注射后20分钟,颅内压显著下降,2~3小时达最低水平,作用维持6小时以上。是治疗脑水肿、降低颅内压的首选药;青光眼病人急性发作及术前应用可降低眼内压。

2. 利尿作用 本药可经肾小球滤过,但几乎不被肾小管重吸收,使肾小管中尿液保持足够的水分以维持其渗透压,导致水和电解质经肾排出,此外,髓质高渗区渗透压下降,以及肾小球滤过率的增加,也有助于利尿。早期应用可预防和治疗早期肾功能衰竭等。

【不良反应与注意事项】 静脉注射过快可产生一过性头痛、视力模糊、眩晕、畏寒及注射部位疼痛等。心功能不全及活动性颅内出血者禁用。

使用时应注意:①静脉注射切勿漏出血管外,否则可引起局部组织肿胀,严重时可致

组织坏死,一旦外漏应及时给予热敷。②注意病人血压、呼吸、脉搏情况,预防循环血量增加,以免引起急性肺水肿。③气温较低时,本药易析出结晶,可用热水浴(80℃)加温,振摇溶解后使用。忌与其他药物混合静脉滴注。

### 山 梨 醇

山梨醇(sorbitol)是甘露醇的同分异构体。作用较弱,易溶于水,价廉。用途、不良反应及注意事项同甘露醇。

### 高渗葡萄糖

50%的高渗葡萄糖(hypertonic glucose)也有脱水和渗透性利尿作用,因易被代谢,部分葡萄糖能从血管弥散到组织中,故作用不持久,停药后可出现颅内压回升而引起反跳现象,临床上可与甘露醇或山梨醇合用,治疗脑水肿。

(方理本)



## 第三十六章 影响血液和造血器官的药物

机体的血液系统参与多种生理功能的调节,如机体的凝血与抗凝血、物质运输和营养贮备等过程。一旦出现病理情况,将导致出血或凝血功能障碍、血细胞数量和功能的改变等,此时需根据病因的不同选择相应的药物治疗,这些药物统称为影响血液和造血器官的药物。

血液和造血器官疾病的药物治疗历史久远。1916年,McLean首次发现具有抗凝血活性的物质,即为目前广泛应用的肝素。但抗凝血药只能防止血栓的形成和已形成血栓的进一步发展,而对已形成血栓的疗效欠佳。20世纪30年代,纤维蛋白溶解药开始应用,可分为三代:第一代包括链激酶和尿激酶,能溶解循环血液中的血栓;第二代包括组织型纤溶酶原等,能选择性地溶解凝血块,全身纤溶作用小;第三代包括单链尿激酶型纤溶酶原激活剂等,具有对凝血块中纤维蛋白的亲合力较强、半衰期长、再灌率高和无抗原性、全身纤溶作用小等优点。纤溶药物能促进血栓溶解、重建血流和恢复脑功能等,对于急性心肌梗死、脑梗死等血栓性疾病治疗具有重要意义。血栓性疾病中血小板是形成血栓尤其是动脉血栓的主要成分,血小板的粘附和释放又可导致血小板的聚集,促进血栓的形成。因此,抗血小板药物也用于血栓性疾病的治疗。60年代应用于临床的有双嘧达莫和阿司匹林(老药新用),1974年合成了强效的噻氯匹定,近年来血小板Gp II b/III a受体阻断药正成为研究的热点。

抗贫血药铁剂的应用则始于16世纪,1925年发现维生素B<sub>12</sub>能治愈恶性贫血。从70年代开始,陆续发现并获得了一些生长因子的基因重组产品,包括促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte/macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)、粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)等骨髓生长因子(myeloid growth factors),目前已用于临床治疗各种原因引起的血细胞数量减少和(或)功能的降低,开创了药物治疗血液和造血器官疾病的新时期。

### 第一节 抗凝血药

抗凝血药(anticoagulants)是指能通过干扰机体生理性凝血过程的某些环节而阻止血液凝固的药物,临床主要用于防止血栓的形成和已形成血栓的进一步发展。

生理情况下,机体内的血液凝固与抗凝系统之间维持着动态平衡,这样既保持了血管内血流的畅通,又有效地防止了失血。

血液凝固过程是由多种凝血因子参与的一系列蛋白质的有限水解过程,已知的凝血因子共13个,均为蛋白质,多数在肝脏合成,其中凝血因子II、VII、IX、X的合成需要维

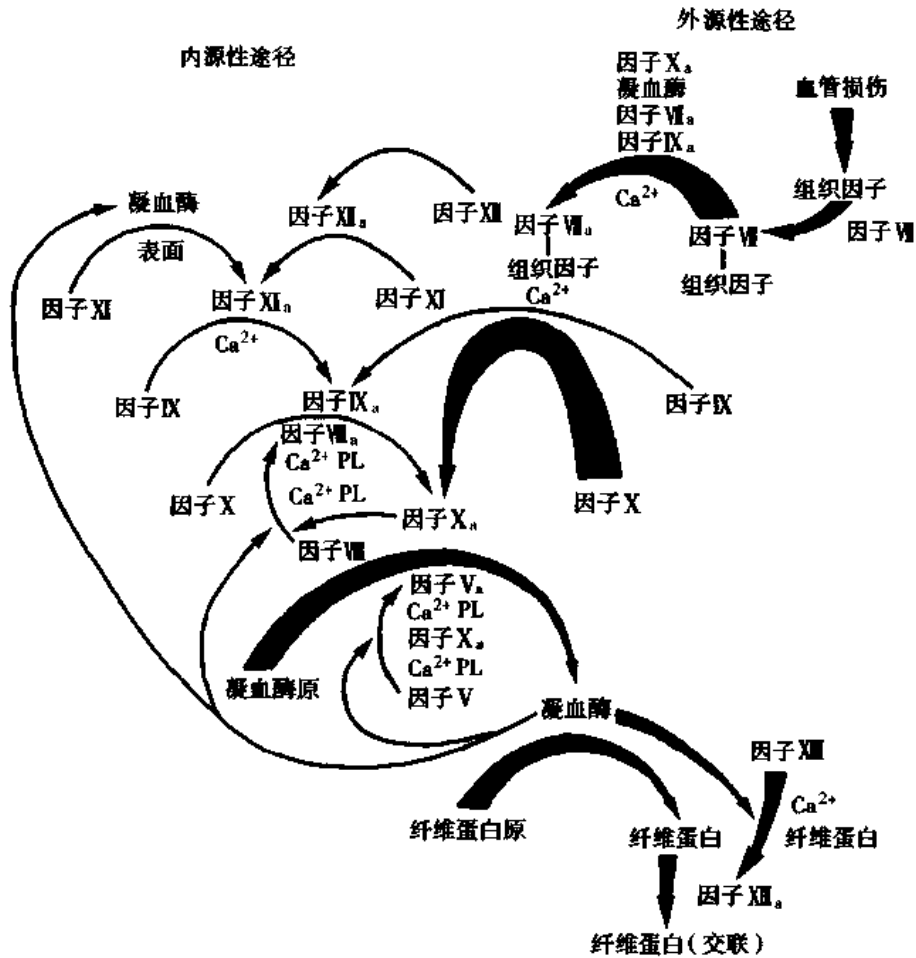


图 36-1 凝血过程示意图

维生素 K 的参与。血液凝固过程可分为三个阶段,第一阶段为因子 X 的激活;第二阶段为因子 II (凝血酶原)激活成具有活性的因子 II a (凝血酶);第三阶段为因子 I (纤维蛋白原)转变成因子 I a (纤维蛋白)。其中第一阶段存在两种途径,即内源性激活途径和外源性激活途径,见图 36-1。因子 X a 生成后的凝血过程是两条途径的共同通路,所生成的因子 X a 与因子 V a 形成凝血酶原复合物,能使凝血酶原转变为凝血酶。凝血酶的作用除催化纤维蛋白原转化为纤维蛋白外,尚具有以下作用:①小剂量激活因子 V、VIII,大剂量则起灭活作用;②激活因子 XIII,促进纤维蛋白的交联,形成不溶性的纤维蛋白;③活化血小板和诱导血小板的聚集;④促进血管内皮细胞释放组织型纤溶酶原激活物,激活纤溶系统。⑤激活因子 XI。通过上述途径,凝血酶可加速血液凝固过程。

**抗凝系统** 机体的血液凝固过程需要抗凝系统的对抗才能维持血液在全身的流动。血浆中的抗凝物质包括抗凝血酶 III (antithrombin III, AT III) 和蛋白质 C (protein C, 又称为抗凝蛋白 C) 等,其中 AT III 是血浆中最重要的抗凝物质。AT III 主要由肝脏细胞合成,肺、脾、肾、心、肠、脑和血管内皮细胞也具有合成 AT III 的能力。AT III 是丝氨酸蛋白酶的抑制剂 (serine protease inhibitor), 其结构中含有精氨酸残基,能作用于以丝氨酸为活性中心的凝血因子 II a、VII a、IX a、X a 和 XIII a 等,与这些因子活性中心的丝氨酸残基结合,形成

1:1的复合物,从而使上述凝血因子失活,产生抗凝作用。生理条件下,ATⅢ能与内皮细胞表面的硫酸乙酰肝素结合,加速本身对凝血因子的灭活过程。

## 肝 素

肝素(heparin)存在于哺乳动物的许多脏器中,但以肺脏和肠粘膜的含量最高,现药用肝素多自猪肠粘膜或牛肺脏中提取。肝素是一种带负电荷的硫酸化糖胺聚糖,因与硫酸和羧酸共价结合而具有酸性。普通肝素的分子量为3~30kD,平均分子量15kD。

### 【药理作用与机制】

1. 抗凝作用 肝素是直接抗凝血药物,体内、体外均具有抗凝作用,作用迅速,能延长凝血酶原时间。

普通肝素是由分子量不均一的组分所组成,其抗凝机制由ATⅢ介导。带负电荷的肝素可与带正电荷的ATⅢ的赖氨酸残基形成可逆性复合物,使ATⅢ发生构型的改变,更充分地暴露出其活性中心,ATⅢ则以精氨酸残基迅速与丝氨酸蛋白酶活性中心的丝氨酸残基结合,从而加速ATⅢ对凝血因子Ⅱa、Ⅶa、Ⅸa、Ⅹa和Ⅺa等的灭活。肝素可加速此过程达1000倍以上。

目前认为,肝素加速ATⅢ对凝血因子Ⅱa、Ⅶa、Ⅸa、Ⅹa和Ⅺa的灭活机制,存在一定的差异。对Ⅱa、Ⅸa的灭活,必须是肝素同时与这些因子及ATⅢ形成三元复合物,这就要求肝素链必须达到一定的长度(一般为18个单糖),才能同时结合ATⅢ和凝血酶等,因此高分子量肝素能抑制凝血酶活性,阻止纤维蛋白原转化为纤维蛋白;而肝素对Ⅹa、Ⅺa等因子的灭活,只需与ATⅢ形成复合物,一般含有8个或8个以上单糖的短链制剂即可加速ATⅢ对凝血因子Ⅹa等的灭活,所以肝素中低分子量组分能阻止凝血酶原转化为凝血酶。由于因子Ⅹa的激活促进因子Ⅴ、Ⅷ的活化,故肝素抑制因子Ⅹa对凝血过程的正反馈作用。

此外,肝素具有抗血小板聚集的作用,能抑制由凝血酶诱导的血小板聚集。近年认为,肝素分子上存在着分别与ATⅢ和血小板结合的部位,前者对ATⅢ的亲合力较高,与ATⅢ结合后明显减弱结合血小板的能力;后者与血小板的亲合力较高。肝素的高分子量组分中拥有充足的部位与血小板结合,可引起血小板功能的改变。

2. 抗动脉粥样硬化作用 ①具有调血脂作用:低于抗凝剂量时,即能释放毛细血管管壁上的脂蛋白脂肪酶和肝脂肪酶,加速甘油三酯、极低密度脂蛋白和乳糜微粒的分解代谢,增加高密度脂蛋白的含量;②具有保护动脉内皮作用:肝素尤其是其低分子量组分与血管内皮的亲合力较高,能使血管内皮细胞的负电荷增加,阻止血小板和其他物质与内皮细胞的粘附,保护动脉内皮细胞的功能;③具有抗平滑肌细胞增殖的作用:此作用与其抗凝活性无关,在较低浓度下即可存在。因此,肝素通过调血脂、保护动脉内皮和抗平滑肌细胞增殖等作用而产生抗动脉粥样硬化效应。

3. 其他作用 还具有抗补体、降低血液粘度和抗炎等作用,能中和多种致炎因子、增强机体的吞噬功能、减少氧自由基生成和灭活多种毒素等。

【体内过程】 肝素是大分子物质,不易透过细胞膜,因此口服无效。肌肉注射易引起局部刺激和出血症状,应予避免。皮下注射20~60分钟起效,1~2小时达血药峰浓度。

临床多采用静脉给药的方式。80%与血浆蛋白结合,主要在肝脏经肝素酶代谢为低抗凝活性的尿肝素(uroheparin)。部分肝素可经肾脏排泄,其余部分经肝网状内皮系统等清除。 $t_{1/2}$ 为1~2小时,但可随剂量增加而延长。本药不能通过胸膜、腹膜、胎盘屏障,不经乳汁分泌,也不透过透析膜。

#### 【临床应用】

1. 主要用于防治血栓栓塞性疾病,尤其适用于快速抗凝治疗,如静脉血栓、无明显血流动力学改变的肺栓塞和外周动脉血栓形成等。

2. 用于缺血性心脏病,如不稳定型心绞痛一般可有冠脉内血栓形成,目前认为此时除应用抗心绞痛药(见第三十二章)外,抗凝血药和抗血小板药的疗效也较好。经皮冠状动脉成形术(PTCA)术中给予肝素能防止急性冠脉闭塞的发生。

3. 治疗早期弥散性血管内凝血(DIC)。

4. 用于体外抗凝 如心血管手术、血液透析和心导管检查时防止血栓形成。

#### 【不良反应】

1. 出血 是最常见的不良反应,发生率为5%~10%,表现为皮肤瘀点或瘀斑、血肿、咯血、血尿、呕血、便血以及颅内出血等,多见于静脉注射给药、60岁以上病人或女性患者。因肝素过量而引起的轻度自发性出血,停药即可自行恢复,但严重出血需缓慢静脉注射硫酸鱼精蛋白(protamine sulfate)解救,1mg硫酸鱼精蛋白约中和1mg的肝素,每次用量不能超过50mg。

2. 血小板减少症 发生率约为5%~6%。发生在用药后1~4天者,程度多较轻,不需中断治疗即可恢复,一般认为是肝素引起一过性的血小板聚集作用所致;如发生在用药后5~9天左右,则一般是患者产生了肝素依赖性抗体,引起血小板聚集的结果,同时可伴有新的血栓形成。停药后约4天可恢复。一般应用牛肺脏制品的发生率较高,曾用过肝素者可提早发生。故应用肝素期间应监测血小板计数。

3. 其他 尚可引起过敏反应、皮下注射的局部坏死等,长期应用可引起脱发、骨质疏松等。

禁忌证:具有出血素质、严重肝或肾功能不全、胆囊疾病、溃疡病、恶性高血压、内脏肿瘤、脑出血病史、血友病、亚急性细菌性心内膜炎、围生期妇女、近期外伤或手术、胃肠持续导管引流、腰椎留置导管者。

【药物相互作用】 肝素为酸性药物,与碱性药物同时应用则失去抗凝活性;与阿司匹林、非甾体类抗炎药、右旋糖酐、双嘧达莫合用,可增加出血的危险;与肾上腺皮质激素类、依他尼酸合用,可致胃肠道出血;与胰岛素或磺酰脲类药物合用,能导致低血糖;静脉同时给予肝素和硝酸甘油,可降低肝素活性;与血管紧张素转化酶抑制剂合用,可能引起高血钾。

### 低分子量肝素

低分子量肝素(low molecular weight heparin, LMWH)是20世纪70年代发展起来的一种新型抗凝血药物,是普通肝素经化学分离方法制备的一种短链制剂,平均分子量为1~12kD。

LMWH是普通肝素制剂中的低分子量组分,与普通肝素相比,具有以下特点:①对因子Ⅹa、Ⅺa的抑制作用强于对Ⅱa因子等的作用,对血小板的影响较小;②抗凝血作用强。体内激活的血小板释放的血小板因子4(PF4)可抑制普通肝素的作用,而LMWH则由于分子量小而较少受PF4的抑制。③生物利用度高、半衰期长。LMWH皮下注射的 $t_{1/2}$ 为200~300分钟,是普通肝素的2~4倍;④所引起的出血并发症少,一般无需监测抗凝活性等。

目前临床常用的LMWH制剂有依诺肝素、替地肝素、那屈肝素等,由于来源不同、制备方法不同,LMWH制剂的分子量、药代动力学参数等也不尽相同,故临床应用的剂量存在一定差别,应予以注意。

### 香豆素类

香豆素类是一类含有4-羟基香豆素基本结构的药物,为口服抗凝血药。包括华法林(warfarin)、双香豆素(dicoumarol)和醋硝香豆素(acenocoumarol)等,它们的药理作用与应用等基本相同。

【药理作用与机制】 香豆素类是一类口服的间接抗凝血药,体外无抗凝作用。

本类药物是维生素K的拮抗剂。肝脏合成的凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ的前体物质,必须在氢醌型维生素K存在的条件下,经羧化酶作用,才能使谷氨酸的残基 $\gamma$ 羧化而活化上述凝血因子。经过羧化反应,氢醌型维生素K转变为环氧型维生素K,后者可经环氧还原酶作用还原为氢醌型,继续参与羧化反应。本类药物能抑制肝脏的维生素K环氧还原酶,阻止维生素K的环氧型向氢醌型的转变,从而阻碍维生素K的再利用,影响凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ的活化,产生抗凝作用(图36-2)。机体肝脏存在两种维生素K的环氧还原酶,而香豆素类只能抑制其中一种,故给予大剂量维生素K,可使维生素K的转化继续进行,逆转香豆素类药物的作用。

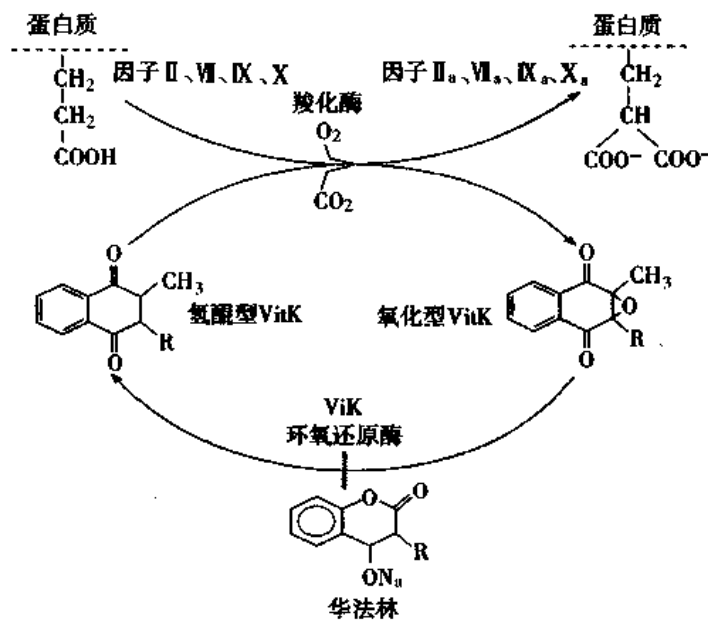


图 36-2 香豆素类抗凝机制示意图

本类药物口服后只能阻止凝血因子的活化过程,但对已具活性的凝血因子无作用,需待血液循环中具有抗凝活性的凝血因子耗竭后才出现临床疗效,因此药物显效慢,停药后凝血因子恢复正常水平尚需一定时间,故药物作用维持时间长。

此外,本类药物还具有抑制凝血酶诱导的血小板聚集作用。

【体内过程】 华法林和醋硝香豆素口服吸收迅速而完全,双香豆素的吸收易受食物的影响;三药的血浆蛋白结合率高,均经肾脏排泄。 $t_{1/2}$ 为10~60小时。能透过胎盘屏障,双香豆素和醋硝香豆素还可见于母乳中。

【临床应用】 本类药物临床主要用于防治血栓栓塞性疾病,如静脉血栓栓塞、外周动脉血栓栓塞、心房纤颤伴有附壁血栓、肺栓塞、心脏外科手术和冠状动脉闭塞等。由于本药起效慢,对需快速抗凝者应先选用肝素,再应用香豆素类进行长期抗凝。

#### 【不良反应】

1. 出血 是本类药物的主要副作用,发生率为9%~10%,可累及机体的所有脏器。表现为牙龈出血、血尿、皮肤和粘膜瘀斑以及胃肠道、泌尿系统、呼吸和生殖系统的出血症状,可引起颅内血肿等。对轻度出血者减量或停药即可缓解,但中度或严重出血者,应给予维生素 $K_1$ (phytomenadione,植物甲萘醌)治疗,维生素 $K_3$ 对香豆素类过量引起的出血无效。严重出血应立即同时输注新鲜血、血浆或凝血酶原复合物以迅速恢复凝血因子的功能,因维生素 $K_1$ 需数小时后才能发挥作用。

2. 皮肤和软组织坏死 一般发生于给药后2~10天,多累及皮肤、肌肉和软组织,可出现局部疼痛、紫绀、皮疹和缺血性坏死等,机制不清。此时如能除外其他原因则应立即停药,应用维生素 $K_1$ 和肝素治疗能阻止病变的发展。

3. 其他 可有胃肠道反应、粒细胞增多等,华法林可能引起肝脏损害,并有致畸作用。

【药物相互作用】 本类药物与某些非甾体抗炎药(如保泰松等)合用可增加出血危险;胺碘酮、红霉素、头孢菌素类、喹诺酮类、青霉素和西咪替丁等药物能增强本类药物的作用;而利福平、灰黄霉素、巴比妥类、卡马西平等可减弱其作用。此外,能干扰维生素K合成、吸收及代谢的药物也会影响本类药物的作用。

## 第二节 抗血小板药

血小板的基本生理功能是粘附、聚集、释放和分泌颗粒内容物(如ADP、5-羟色胺等),静息状态的血小板转变为生理功能的状态即为血小板的活化。血小板活化后能提供磷脂表面,促进血液凝固的进行,形成由纤维蛋白包绕血小板组成的血栓。

抗血小板药是指能抑制血小板的粘附、聚集和释放功能,阻止血栓的形成,用于防治心脏或脑缺血性疾病、外周血栓栓塞性疾病的药物。根据其作用机制可分为:①抑制血小板代谢的药物:包括环氧酶抑制药、 $TXA_2$ 受体阻断药和 $TXA_2$ 合成酶抑制药、腺苷酸环化酶活化药和磷酸二酯酶抑制药等;②干扰ADP介导的血小板活化的药物;③抑制凝血酶的药物;④血小板 $G_p II b/III a$ 受体阻断药等。

## 一、抑制血小板代谢的药物

血小板与机体的绝大多数细胞一样,均具有花生四烯酸的代谢途径(见第二十七章图27-1)。血小板内游离的花生四烯酸经环氧酶-1的作用可生成PGH<sub>2</sub>,在血栓素A<sub>2</sub>(thromboxane A<sub>2</sub>,TXA<sub>2</sub>)合成酶作用下进一步生成TXA<sub>2</sub>,TXA<sub>2</sub>是目前已发现的最强的血管收缩剂和血小板聚集剂之一。而在血管内皮细胞等部位经环氧酶-1和前列环素(prostacyclin,PGI<sub>2</sub>)合成酶的作用生成的PGI<sub>2</sub>,则是血小板功能的抑制剂,可拮抗TXA<sub>2</sub>的生理功能。PGI<sub>2</sub>能较强地刺激腺苷酸环化酶,迅速增加血小板内cAMP浓度,降低血小板的敏感性。相反,ADP、TXA<sub>2</sub>、肾上腺素和凝血酶等可使升高的cAMP水平降低而诱导血小板的聚集。

### (一) 磷酸二酯酶抑制药

#### 双嘧达莫

双嘧达莫(dipyridamole),又名潘生丁,60年代发现其具有抗血小板作用。

【药理作用与机制】 本药能通过多种机制抑制血小板粘附和聚集。

1. 能抑制血小板的粘附性,防止其粘附于血管壁的损伤部位。

2. 能通过以下途径增加cAMP含量,抑制血小板聚集:①抑制血液中的腺苷脱氢酶,减少腺苷的分解;②抑制腺苷的再摄取;以上两种作用的结果为增加腺苷的含量,从而激活腺苷酸环化酶,使血小板内cAMP的含量增加;③抑制磷酸二酯酶的活性,减少cAMP水解为5'-AMP。

3. 抑制血小板生成TXA<sub>2</sub>,降低其促进血小板聚集的作用;并可直接刺激血管内皮细胞产生PGI<sub>2</sub>,增强其活性。

此外,本药尚有扩张冠脉阻力血管、增加冠脉血流量的作用,但其并不能增加缺血区的血液供应(见第三十二章)。

【体内过程】 本药口服不能完全吸收,一般较静脉给药的达峰时间延迟2~2.5小时,在组织中分布广泛。经肝脏代谢,可经胆汁分泌、肠道和肾脏排泄,少量通过胎盘、乳汁分泌。口服血浆t<sub>1/2</sub>为10~12小时。

【临床应用】 一般与口服抗凝血药香豆素类合用,治疗血栓栓塞性疾病,可增强疗效,如人工瓣膜者、口服香豆素类仍有血栓栓塞者或同服阿司匹林不能耐受者等。

【不良反应】 可表现为胃肠道症状、头晕和外周血管扩张所致的面红、皮疹、乏力等。长期治疗时症状消失,但少数患者不能耐受。上述不良反应多与剂量有关,过量或快速静脉注射时可致血压下降。少数心绞痛患者应用后能引起“窃血”现象而导致心绞痛发作。孕妇、哺乳妇女和12岁以下儿童慎用;低血压、心肌梗死后血流动力学指标不稳定者禁用。

【药物相互作用】 本药与其他抗血小板药物或肝素等抗凝血药合用时易导致出血倾向,应注意避免或减量应用。

### (二) 环氧酶抑制药

## 阿司匹林

本药具有解热、镇痛、抗炎、抗风湿和影响血栓形成等药理作用(见第二十七章)。其抗血栓的作用机制为本药能不可逆地抑制血小板环氧酶的活性,使花生四烯酸生成的TXA<sub>2</sub>减少,抑制血小板的聚集和血栓形成。但对血管内皮细胞的环氧酶作用弱,对PGI<sub>2</sub>的生成几乎无影响。这是由于血小板本身不能合成环氧酶,当环氧酶的活性受抑制时,必须待新生的血小板进入循环血液中才能继续合成TXA<sub>2</sub>。而血管内皮细胞具有合成环氧酶的能力,所以应用低剂量的阿司匹林只能抑制血小板内环氧酶的活性,对血管内皮细胞的环氧酶则作用弱。临床上可用于心绞痛、心肌梗死等疾病的预防和治疗。

(三) TXA<sub>2</sub>受体阻断药和TXA<sub>2</sub>合成酶抑制药 包括利多格雷(ridogrel)和匹可托安(picotamide),可直接抑制TXA<sub>2</sub>合成酶,并阻断TXA<sub>2</sub>与受体的作用。临床用于血栓性疾病的治疗,利多格雷的作用强于匹可托安,尤其对新形成血栓的疗效较好。

(四) 腺苷酸环化酶活化药 PGI<sub>2</sub>的制剂依前列醇(epoprostenol)具有较强的抗血小板聚集和松弛血管平滑肌作用,可用于体外循环和某些心血管疾病以防止血栓形成(见第四十四章)。

## 二、干扰ADP介导血小板活化的药物

### 噻氯匹定

噻氯匹定(ticlopidine)是1974年合成的强效抗血小板药物。

【药理作用与机制】 本药在体内转化为活性代谢产物,具有不可逆地抑制ADP诱导的血小板聚集作用,对其他诱导剂如胶原、花生四烯酸等引起的血小板聚集也有一定程度的抑制作用。还可抑制血小板的粘附,延长出血时间。

Gp II b/III a是血小板上含量最多的膜糖蛋白,在每个静息的血小板表面约有50000个分子,是由二个不同的糖蛋白Gp II b和Gp III a在Ca<sup>2+</sup>的参与下以1:1的比例构成的功能单位。Gp II b/III a的功能是作为纤维蛋白原的受体,还可与纤维连接蛋白(fibronectin)、玻璃连接蛋白(vitronectin)和 vonWillebrand 因子(简称vW因子)结合。在正常循环中的血小板不能与血浆纤维蛋白原结合,只有当生理性诱导剂如ADP、胶原等使血小板活化后,血小板膜表面的Gp II b/III a发生构型改变,暴露出Gp II b/III a上纤维蛋白原的识别位点,才能使纤维蛋白原与其结合引起跨膜信息传递,进一步活化血小板,引起释放反应,加速血小板血栓的形成。可见,纤维蛋白原与Gp II b/III a的结合是生理性诱导剂引起血小板聚集的最后共同通路,是第一相血小板聚集的始动因素,也是第二相血小板聚集的机制之一。

噻氯匹定可抑制由生理性诱导剂,尤其是ADP引起的Gp II b/III a上纤维蛋白原的识别位点暴露,因而对ADP等诱导的血小板聚集具有抑制作用。但进一步的研究发现,噻氯匹定所影响的是纤维蛋白原与Gp II b/III a上低亲和力部位的结合,而对更具重要生理作用的高亲和力部位无影响。所以,目前只能证明噻氯匹定可减少血小板与纤维蛋白原的结合,从而产生抗血小板聚集作用,但无直接证据表明噻氯匹定是血小板Gp II b/III a



受体的阻断药。

此外,本药对肝脏合成纤维蛋白原具有一定的抑制作用,可降低血液粘滞度。还具有剂量依赖性地抑制白细胞活化及其与血管壁粘附的作用,可减少血液透析和体外循环患者白细胞的丢失,以提高透析效果。

【体内过程】 本药口服吸收良好,1~3小时达血药峰浓度。经肝脏转化,其代谢产物中2-酮代谢物的抗血小板作用比原药强5~10倍。60%从肾脏排出,23%从胆汁和肠道排泄。 $t_{1/2}$ 为12~22小时。连续口服本药常用量(250mg,每日二次),一般24小时出现抗血小板作用,7天达作用高峰,停药后4~8天抗血小板作用和出血时间恢复。

【临床应用】 临床主要用于防治动脉血栓栓塞性疾病,如缺血性心脏病、脑血管病等,特别适用于不宜应用阿司匹林治疗的患者。此外,还可改善慢性血管闭塞性脉管炎、闭塞性动脉硬化患者的临床症状。并可用于尿毒症需血液透析者,对糖尿病的微血管病变也有一定的防治作用。

【不良反应】 最常见的不良反应是胃肠道症状,约20%的患者发生腹泻;最严重的是骨髓抑制,表现为中性粒细胞等血细胞的减少。还可见皮疹、皮肤瘀点和瘀斑等。

### 三、血小板 Gp II b/III a 受体阻断药

#### 阿昔单抗

阿昔单抗(abciximab,C7E3Fab)是于1994年获准进入临床应用的第一个 Gp II b/III a 受体阻断药。能与纤维蛋白原竞争 Gp II b/III a 受体上的结合位点,抑制血小板的聚集。本药体内消除快,易致出血并发症,临床主要用于不稳定型心绞痛、急性心肌梗死等严重患者,也可用于PTCA后的急性冠状动脉血管的再闭塞。

## 第三节 纤维蛋白溶解药

当机体的生理性止血或病理因素引起小血管内形成血凝块时,需要纤维蛋白溶解(简称纤溶)系统使之溶解,以防止血栓形成,保证血流畅通。

纤溶系统包括纤维蛋白溶解酶原(plasminogen,纤溶酶原)、纤维蛋白溶解酶(plasmin,纤溶酶)以及纤溶酶原激活物和抑制物,它们的生理功能在于溶解生理性情况下血管壁上形成的血栓,以保持血流通畅。在机体的纤溶过程中,首先是肝脏等部位合成的纤溶酶原以其结构中的赖氨酸结合部位与纤维蛋白结合,经纤溶酶原激活物的作用活化为纤溶酶,后者作用于纤维蛋白的精氨酸和赖氨酸肽链而使之降解,溶解血凝块。当某些病理因素导致机体形成血栓时,则需要给予外源性的纤溶药物(又称为溶栓药,thrombolytic drugs),直接或间接地激活纤溶酶原,溶解纤维蛋白,使已形成的血栓溶解,治疗血栓性疾病。

#### 链激酶

链激酶(streptokinase,SK)于1959年应用于临床,是从C组 $\beta$ -溶血性链球菌提取的

一种非酶性蛋白质,其分子量为 47kD,由一条含有 414 个氨基酸的多肽链组成。现已用基因工程方法制备出重组链激酶(recombinant streptokinase,r-SK)。

【药理作用与机制】 是间接纤溶酶原激活剂,能与纤溶酶原结合,形成 SK-纤溶酶原复合物,引起纤溶酶的构型改变而转化成具有活性的 SK-纤溶酶复合物,激活血液中纤维蛋白表面的纤溶酶原转变成纤溶酶,间接发挥溶解纤维蛋白的作用。本药对多种原因引起的血管内新形成的血栓均有溶解作用,特点是选择性作用差,呈现全身纤溶状态。

【体内过程】 链激酶本身为蛋白质,口服在胃肠道易被破坏,故临床多采用静脉给药的方式,也可经导管直接冠状动脉内给药。此药入血后即可与纤溶酶原形成复合物,部分可由蛋白酶水解、失活。对曾感染过 $\beta$ -溶血性链球菌的机体,其血液中可产生抗链激酶的抗体,少量链激酶会因此而失活。 $t_{1/2}$ 为 23 分钟。主要在肝脏蓄积,其代谢产物经肾脏排泄。

【临床应用】 临床主要用于血栓栓塞性疾病的治疗。在冠脉血栓形成 2~4 小时内,静脉或冠状动脉内注射本药可缩小急性心肌梗死的面积,使病变血管重建血流。但在血栓形成 24 小时后给药则无此作用。对深静脉血栓、肺栓塞、眼底血管栓塞均具有一定的疗效。但须尽早给药,疗效较好。

【不良反应】 由于特异性低,易致全身性纤维蛋白溶解反应而引起出血,包括穿刺部位的出血、颅内出血等,出血发生率约为 5%。SK 具有抗原性,能引起过敏反应,可出现发热、寒战、头痛等过敏反应症状。还能引起血压降低,必要时可应用升压药。

禁忌证:活动性出血、中枢神经系统病灶或损伤、有脑出血或近期手术史者、具有出血倾向者、胃或十二指肠溃疡患者;严重高血压(舒张压 $>125\text{mmHg}$ )和急、慢性肾功能不全患者。

## 尿 激 酶

尿激酶(urokinase,UK)可取自胚胎肾细胞培养液,也可由基因重组技术制备。药理作用与链激酶相似,但尿激酶是纤溶酶原直接激活剂,能直接作用于凝血块表面的纤溶酶原,使纤溶酶原分子中的精氨酸-缬氨酸肽键断裂,形成纤溶酶,产生纤溶作用,但也缺乏选择性。此外,UK 还能促进血小板聚集。 $t_{1/2}$ 为 15 分钟,经肝、肾排出。临床应用同 SK,但 UK 不具有抗原性、不引起过敏反应和血压降低。主要不良反应为出血、呕吐等。禁忌证同 SK。

## 组织型纤溶酶原激活剂

组织型纤溶酶原激活剂(tissue-type plasminogen activator,t-PA)存在于机体的血管壁、心脏等组织中,分子量约为 70kD。于 1980 年从人的胎盘中提取纯化,1982 年应用基因工程方法制备重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue type plasminogen activator,rt-PA)。

t-PA(或 rt-PA)能选择性地作用于血栓中的纤维蛋白,使其发生构型的改变,更易于和纤溶酶原结合,激活为纤溶酶,溶解血栓。t-PA 对血浆中游离的和已形成复合物的纤溶酶原以及纤维蛋白原的作用很弱。所以,t-PA 的溶栓作用较强,对血栓具有选择性,作

用出现迅速,再灌注率高。而与链激酶比较,引起出血的副作用较小。本药  $t_{1/2}$  为 3~8 分钟。

### 阿尼普酶

阿尼普酶(anistreplase)为第三代溶栓药,是链激酶与乙酰化纤溶酶原的复合物。其特点是:①此复合物进入体内缓慢去除酰基而生效,因此,其发挥作用存在潜伏期,故应短时间内一次给予全部剂量;②与链激酶相比,更易进入凝血块中与纤维蛋白结合;③半衰期长,约为 90~105 分钟;④具有选择性作用,全身纤溶作用弱。临床主要用于急性心肌梗死患者,能改善症状,降低病死率。不良反应为出血并发症。

### 葡萄球菌激酶

葡萄球菌激酶(staphylokinase,简称葡激酶)是从金黄色葡萄球菌中提取的一种能够激活纤溶酶原的蛋白质。应用基因工程方法已能制备重组葡激酶,葡激酶本身不具有酶的活性,能以 1:1 的比例与纤溶酶原形成复合物,转变为葡激酶-纤溶酶原激活物,间接地激活纤溶酶原。具有特异性溶栓、对富含血小板的血栓和已收缩血栓的溶栓作用强于其他溶栓药、抗原性弱于链激酶等优点。出血并发症少。

## 第四节 促凝血药

促凝血药是用于治疗凝血因子缺乏、纤溶功能过强或血小板减少等原因所致凝血功能障碍的一类药物,按其作用机制可分为促进凝血因子活性的药物、凝血因子制剂和抗纤溶药等。

### 维生素 K

维生素 K(vitamine K)是一族具有甲萘醌基本结构的物质,其中  $K_1$  存在于绿色植物中, $K_2$  是由肠道细菌产生的代谢产物或由腐败鱼粉制得,以上二者均为脂溶性维生素,需胆汁协助吸收; $K_3$ (menadione sodium bisulfate,亚硫酸氢钠甲萘醌)、 $K_4$ (menadiol,甲萘氢醌)系人工合成品,为水溶性维生素。

【药理作用与机制】 属于促进凝血因子活性的药物。因子 II、VII、IX、X 和蛋白质 C 等是在肝脏内合成的,为依赖维生素 K 的凝血因子。维生素 K 是肝脏中羧化酶的辅酶。在肝脏首先合成了包括前肽( $\gamma$  羧化作用识别部位)在内的凝血因子 II、VII、IX、X 和蛋白质 C 等的前体物质,在氢醌型维生素 K 存在条件下,羧化酶可与前肽结合并进行识别,促使这些凝血因子氨基末端谷氨酸残基的  $\gamma$  羧化,使这些凝血因子经过加工修饰转变为成熟的凝血因子,与  $Ca^{2+}$  结合而具有凝血活性。经过羧化反应,氢醌型维生素 K 转变为环氧型维生素 K,后者又可经环氧还原酶的作用还原为氢醌型,继续参与羧化反应(见图 36-2)。

当维生素 K 缺乏或环氧型维生素 K 的还原反应受阻(香豆素类药物作用)时,这些凝血因子的合成停留于无活性的前体状态,导致凝血酶原时间延长,引起出血。

【体内过程】口服维生素 K<sub>1</sub> 经近端小肠吸收,肌内注射和静脉注射的 K<sub>1</sub> 则由 β 脂蛋白转运,经肝脏代谢后以氧化衍生物、葡萄糖醛酸结合形式和少量游离型从胆汁排泄,少部分经肾脏排出。一般给药后 12~24 小时可改善凝血酶原时间。维生素 K<sub>3</sub>、K<sub>4</sub> 口服吸收不依赖于胆汁,可直接吸收入血,均在肝脏被利用。

【临床应用】用于治疗维生素 K 缺乏引起的出血。一般在情况紧急或急性出血时多选用维生素 K<sub>1</sub>,主要用于口服抗凝血药、广谱抗生素、梗阻性黄疸、胆瘘、慢性腹泻和广泛肠段切除后因吸收不良所致的低凝血酶原血症,以及新生儿因维生素 K 产生不足所致出血。可口服、肌内注射和静脉注射给药。但对先天性或严重肝病所致的低凝血酶原血症无效。

【不良反应】维生素 K<sub>1</sub> 的不良反应最少,但静脉注射速度过快可出现颜面潮红、呼吸困难、胸闷、血压剧降等类似过敏反应的症状,故应避免静脉注射而缓慢输注。维生素 K<sub>3</sub> 的不良反应较多,口服易出现胃肠道反应,肌内注射引起疼痛。较大剂量维生素 K<sub>3</sub> 可引发新生儿、早产儿溶血性贫血和高胆红素血症等。对葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏的病人也可诱发溶血。

### 凝血因子制剂

凝血因子制剂是从健康人体或动物血液中提取并经分离提纯、冻干而制得的、含有各种凝血因子的制剂,主要用作凝血因子缺乏时的替代或补充疗法。

凝血酶(thrombin) 是从牛、兔或猪血中提取、加工制得的无菌冻干剂或粉末。局部应用后,凝血酶使纤维蛋白原转化成纤维蛋白,可使病灶表面的血液很快形成稳定的血凝块,可有效地用于控制小血管或毛细血管的局部渗血。外科治疗常与明胶海绵同用。本药必须直接接触创面才能起止血作用,切忌进入血管内。因其具有抗原性,可产生过敏反应。

抗血友病球蛋白(globulin antihemophilia, VIII 因子) 由新鲜冰冻健康人血浆或新鲜血浆制得,主要成分为凝血因子 VIII。经活化后的凝血因子 VIIIa 是加速凝血因子 Xa 生成的辅因子,能在血小板磷脂表面参与促使凝血酶原向凝血酶转化的过程。临床主要用于甲型血友病(先天性凝血因子 VIII 缺乏症)的治疗,也可用于多种疾病,如严重肝脏疾病、弥散性血管内凝血和系统性红斑狼疮等所致的获得性凝血因子 VIII 缺乏症。本药滴注过速能引起头痛、眩晕、发热、荨麻疹、紫绀和呼吸困难等症状。

凝血酶原复合物(prothrombin complex, 因子 II、VII、IX、X) 是由健康人静脉血分离和浓缩而制得,含有凝血因子 II、VII、IX、X 的混合制剂。上述四种凝血因子均在肝脏合成,生理功能的发挥有赖于维生素 K 的存在。临床可用于补充凝血因子的缺乏,促进血液凝固。主要治疗乙型血友病(先天性凝血因子 IX 缺乏)及严重肝脏疾病、口服抗凝血药过量和维生素 K 依赖性凝血因子缺乏而引起的出血,也可用于预防。

抑肽酶(aprotinin, 抑胰肽酶, 胰蛋白酶抑制剂) 是从牛胰腺中提取制得的单链多肽,含有 58 个氨基酸,分子量为 6500,属于天然多肽类抗纤溶药物。抑肽酶的多肽结构中第 15 位是赖氨酸,能与各种丝氨酸蛋白酶包括胰蛋白酶、纤溶酶、激肽释放酶和糜蛋白酶等结合,形成复合物而使之失活。此外,对纤溶酶原激活因子、活化的凝血因子 VII、IX、

XI、XII和凝血酶原向凝血酶的转化具有抑制作用。临床主要用于治疗各种纤溶亢进引起的出血,如创伤或手术、弥散性血管内凝血等所致继发性纤溶亢进症,也可用于减少心脏外科术后渗血和休克型胰腺炎、死胎综合征、妊娠后期子宫收缩无力的治疗。应用时本药原则上禁止与其他药物配伍,宜单独给药。不良反应较轻,常见皮疹、支气管痉挛、心动过速等过敏反应,严重者可致休克。

氨甲环酸(tranexamic acid) 属于合成的氨基酸类抗纤溶药。口服吸收良好,分布于血管内外间隙,能通过血脑屏障。在体内不与血浆蛋白结合,不被代谢,给药后2~5小时血药浓度达高峰,多数以原形经肾脏排泄。 $t_{1/2}$ 为61~102分钟。本药的化学结构与赖氨酸相似,低剂量时能竞争性抑制纤溶酶原与纤维蛋白的结合,阻止纤溶酶原的活化;高剂量时则直接抑制纤溶酶的活性,减少纤维蛋白的降解,产生止血作用。临床主要用于预防和治疗由纤溶亢进而引起的出血,如含有纤溶酶原激活物的器官(肝、肺、前列腺、尿道和肾上腺等)手术或创伤后、应用组织型纤溶酶原激活物(t-PA)或纤溶药物过量等。尚可用于血友病患者手术前后的辅助治疗。由于本药主要经尿路排出,还可抑制尿激酶对尿路中血凝块的作用,故前列腺和泌尿系统手术时慎用。最常见的不良反应是恶心、腹泻等胃肠道反应,还可出现头晕、耳鸣、瘙痒、红斑等症状。快速静脉给药可引起体位性低血压、多尿、心律失常、惊厥以及心脏或肝脏的损伤。本药可致血栓形成,严重时可为全身性。

## 第五节 抗贫血药

贫血是指循环血液中红细胞数量或血红蛋白含量低于正常。临床常见贫血为缺铁性贫血、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降低所致,难于治疗;缺铁性贫血可补充铁剂;巨幼红细胞性贫血可用叶酸和维生素 $B_{12}$ 治疗。

### 一、铁 剂

常用的口服铁剂为硫酸亚铁(ferrous sulfate)、枸橼酸铁铵(ferric ammonium citrate)、富马酸亚铁(ferrous fumarate)等;注射铁剂为右旋糖酐铁(iron dextran)、山梨醇铁(iron sorbitex)等。

【药理作用与机制】 铁是人体必需的微量元素,机体内的铁一方面可用于合成血红蛋白等含血红素的蛋白质和参与过氧化氢酶等含铁酶的构成;另一方面以铁蛋白等形式构成人体储存铁。人体每日至少需要15mg铁,所需的铁有二个来源:①内源性铁:即来源于衰老的红细胞(每克血红蛋白含铁3.4g)释出的铁,是机体的重要铁来源;②外源性的铁:即从食物中摄取的铁,正常时它与机体丢失的铁之间保持着动态平衡。当机体铁缺乏时可影响血红蛋白的合成而引起贫血,含铁酶活性降低导致代谢紊乱,及时补充铁剂能予以纠正。

【体内过程】 铁主要由十二指肠和空肠上段的肠粘膜细胞吸收。食物中的铁和枸橼酸铁铵、右旋糖酐铁、山梨醇铁等铁剂均为高价铁或有机铁,胃酸、食物中果糖、半胱氨酸和抗坏血酸等可使其还原成二价铁而促进吸收,合用维生素C虽然能促进铁剂的吸收,但不能使药理作用增强。胃酸缺乏和植物中的磷酸盐、草酸盐、鞣酸等物质可减少铁的吸收。

收;抗酸药和能与铁结合的四环素等药物也不利于铁的吸收。铁剂的吸收率与体内储存铁有关,正常机体为10%,缺铁性贫血者可增加至30%。

体内铁的转运有赖于转铁蛋白(transferrin)。进入血浆中的铁经氧化后以转铁蛋白为载体,输送到骨髓与幼红细胞膜上与转铁蛋白受体结合,经胞膜内陷作用进入细胞,用于合成血红蛋白,而去铁的转铁蛋白被释出细胞外继续发挥作用。

铁的排泄主要通过肠粘膜和皮肤细胞的脱落而排出体外,每日约1mg。

【临床应用】 用于缺铁性贫血,尤其对营养不良、生长发育期需求增加和慢性失血引起者,在病因治疗的基础上选用铁剂疗效较好。口服铁剂一般4~5天血液中网织红细胞数即可上升,7~12天达到高峰,血红蛋白于用药第4周时明显增加,但恢复正常值常需4~12周。而体内储存铁恢复正常一般需至血红蛋白正常后继续服药2~3个月。

治疗缺铁性贫血口服铁剂一般首选硫酸亚铁,因二价铁易于吸收;富马酸亚铁的含铁量较高,刺激性小;而枸橼酸铁铵为三价铁制剂,含铁量少,吸收差,但刺激性小,可制成糖浆应用于儿童。注射用铁剂可迅速增加体内储存铁,但血液中网织红细胞和血红蛋白的上升与口服制剂相类似,且副作用较多,主要用于胃肠道吸收障碍或不能耐受口服制剂的严重患者。右旋糖酐铁可用于肌肉注射和静脉注射,但山梨醇铁禁用于静脉注射,仅用作深部肌肉注射。

【不良反应】 口服铁剂最常见的不良反应是胃肠道刺激症状,可引起恶心、呕吐、上腹部不适、腹痛和腹泻等,与剂量有关,减小给药剂量和餐后服用可以减轻。铁与肠腔中硫化氢的结合减少了硫化氢对肠壁的刺激作用可引起便秘。

注射用铁剂可有注射局部刺激症状、皮肤潮红、头昏和荨麻疹、发热和关节痛等过敏反应,严重者可发生心悸、胸闷和血压下降。

急性中毒可由小儿误服铁剂1g以上引起,中毒症状表现为急性循环衰竭、休克和胃粘膜凝固性坏死。急救时可应用去铁胺(deferoxamine)灌胃或肌肉注射以结合残存的铁。

## 二、叶酸类和维生素 B<sub>12</sub>

(一) 叶酸类 叶酸(folic acid)属水溶性B族维生素,由蝶啶、对氨基甲酸及谷氨酸组成。广泛存在于动、植物性食品中,少量也可由结肠细菌合成,但吸收极微,故人体必须从食物中获得叶酸。正常时每日叶酸的最低需要量为50μg~100μg。

【药理作用与机制】 食物中的叶酸和叶酸类制剂(除甲酰四氢叶酸钙外)进入体内后,需在二氢叶酸还原酶作用下形成具有活性的四氢叶酸,作为甲基(-CH<sub>3</sub>)、甲酰基(-CHO)等一碳基团的传递体。这些一碳基团由丝氨酸、组氨酸、甘氨酸和蛋氨酸等产生后,即以叶酸作为载体,参与嘌呤、嘧啶等物质的合成。当叶酸缺乏时,叶酸作为载体介导的一碳基团代谢障碍,影响了核苷酸的合成,其中最为明显的是胸腺嘧啶核苷酸的合成受阻,导致细胞核中DNA合成减少,细胞分裂与增殖减少。但由于对RNA和蛋白质合成影响较少,使细胞的DNA/RNA比值降低,出现细胞增大、胞浆丰富、细胞核中染色质疏松分散。这些改变在红细胞系最为明显,表现为巨幼红细胞性贫血。对消化道粘膜细胞也有一定影响,可致舌炎、腹泻等。

【体内过程】 食物中的叶酸多以聚谷氨酸形式存在,吸收前必须在肠粘膜水解成单谷氨酸叶酸的形式才易于吸收。口服叶酸制剂经肠粘膜主动转运吸收后,部分被还原和甲基化成甲基四氢叶酸,后者与大部分未经还原的叶酸均可经血液循环而进入肝脏等组织中。经细胞膜上叶酸蛋白受体的介导进入细胞内,其中80%以 $N^5$ -甲基四氢叶酸的形式贮存。但 $N^5$ -甲基四氢叶酸需经 $N^5$ -甲基四氢叶酸转甲基酶作用转化为四氢叶酸才能发挥作用,此酶的辅酶是脱氧腺苷维生素 $B_{12}$ ,当维生素 $B_{12}$ 缺乏时,可使四氢叶酸合成受阻。叶酸及其代谢物主要经肾脏排出,也可由胆汁和肠道排出。

【临床应用】 治疗各种原因所致的巨幼红细胞性贫血,尤其对营养性巨幼红细胞性贫血、妊娠期和婴儿期巨幼红细胞性贫血等疗效好。一般可选用口服制剂,如因胃肠道因素而影响吸收时可采用肌肉注射的方法,但不宜静脉注射。一般于治疗开始后2~3日内症状改善,骨髓内巨幼红细胞消失。网织红细胞数于5~7日上升达高峰。血象和骨髓象完全恢复正常约需4周。对应用叶酸拮抗剂甲氨蝶呤、肝脏因素等造成二氢叶酸还原酶功能或产生障碍所致的巨幼红细胞性贫血,应用一般叶酸制剂无效,需直接选用甲酰四氢叶酸钙(calcium folinate)治疗。对恶性贫血、维生素 $B_{12}$ 缺乏所致的巨幼红细胞性贫血,应用叶酸治疗可改善血象,但不能减轻甚至可加重神经症状。

(二) 维生素 $B_{12}$  维生素 $B_{12}$ (vitamin  $B_{12}$ )是一类含钴的水溶性B族维生素,由于其钴原子所带基团不同,故维生素 $B_{12}$ 的同类物包括氰钴胺(cyanocobalamin)、羟钴胺(hydroxycobalamin)、甲基钴胺(methylcobalamin)和腺苷钴胺(adenosylcobalamin)等,现临床应用的多为氰钴胺、羟钴胺。化学性质稳定,在碱性和强酸溶液中渐失效。

人体所需维生素 $B_{12}$ 必须从外界摄取,一般来源于动物性食品,如动物的肝、肾、心脏等以及蛋、乳类食物。成人每日需 $1\mu\text{g}\sim 2\mu\text{g}$ ,体内贮存的维生素 $B_{12}$ 约为 $2\mu\text{g}\sim 5\text{mg}$ ,可供机体应用数年之久。

【药理作用与机制】 维生素 $B_{12}$ 参与体内核酸、胆碱、蛋氨酸的合成以及脂肪、糖的代谢过程。在幼红细胞的成熟、肝脏功能和神经组织髓鞘完整性方面发挥着重要作用。

维生素 $B_{12}$ 参与叶酸的代谢过程,维生素 $B_{12}$ 从5-甲基四氢叶酸获得甲基,促进四氢叶酸的循环利用。因此,维生素 $B_{12}$ 缺乏会导致叶酸的缺乏;而由维生素 $B_{12}$ 转化而来的5'-脱氧腺苷 $B_{12}$ 使甲基丙二酰辅酶A代谢为琥珀酰辅酶A,当维生素 $B_{12}$ 缺乏时,将使甲基丙二酰辅酶A积聚,合成异常脂肪酸,从而影响正常神经鞘磷脂合成而出现神经症状,由此,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 $B_{12}$ 治疗。

【体内过程】 口服维生素 $B_{12}$ 必须与胃粘膜壁细胞分泌的内因子(一种分子量为5万的糖蛋白)结合,才能避免被胃液消化,通过与回肠粘膜上皮细胞的特异性受体结合而吸收入血。某些疾病可致胃粘膜萎缩,引起内因子缺乏而影响维生素 $B_{12}$ 的吸收。

维生素 $B_{12}$ 进入血液后由转钴蛋白Ⅱ(transcobalamine Ⅱ)转运至肝脏,部分在肝脏贮存,其余则由胆汁排泄,可形成肝肠循环。口服维生素 $B_{12}$ 主要从肠道排出,注射时则大部分自肾脏排泄。

【临床应用】 主要用于治疗恶性贫血及巨幼红细胞性贫血。

(三) 促红细胞生成素(EPO) 红细胞生成素是由肾脏近曲小管管周间质细胞产生的糖蛋白激素,分子量约34kD。现临床应用的为重组人促红细胞生成素(rhEPO)。EPO

能通过位于肾脏的感受器感受氧运输的变化来调节自身的生成和分泌。释放入血的EPO与红系祖细胞的表面受体结合,刺激红系干细胞生成,促成红细胞成熟,使网织细胞从骨髓中释出以及提高红细胞抗氧化功能,以增加红细胞数量,并提高血红蛋白含量。临床主要用于肾功能衰竭需进行血液透析的贫血患者。还可治疗肾性贫血、慢性肾功能不全、恶性肿瘤、化疗及艾滋病药物治疗等引起的贫血。不良反应有流感样症状,慢性肾功能不全者的红细胞压积上升过快可致血压上升和癫痫发作,某些患者可有血栓形成。

## 第六节 促白细胞生成药

### 粒细胞集落刺激因子

粒细胞集落刺激因子(G-CSF)是由血管内皮细胞、单核细胞和成纤维细胞合成的糖蛋白。现临床应用的为经基因重组技术生产的含有174个氨基酸的糖蛋白造血因子,又称为重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)。其分子量为2万。本药能通过受体机制促进粒细胞集落的形成,促使造血干细胞向中性粒细胞增殖、分化;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等功能。本药可采用静脉滴注或皮下注射的方式给药。本药用于肿瘤化疗、放疗引起骨髓抑制,也用于自体骨髓移植,以促进减少的中性粒细胞恢复。可升高中性粒细胞数量,减少感染发生率。患者耐受良好,可有胃肠道反应、肝功能损害和骨痛等。长期静脉滴注可引起静脉炎。有药物过敏史以及肝、肾、心功能严重障碍者慎用。

### 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(GM-CSF,生白能)在T-淋巴细胞、单核细胞、成纤维细胞和血管内皮细胞均可合成。本药是水溶性、非糖基化蛋白质,为基因重组产品,也称为人重组粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子(rhGM-CSF)。通过作用于粒系、单核巨噬细胞系的前体细胞表面的受体,刺激粒细胞、单核细胞、巨噬细胞等多种细胞的集落形成和增生,促进成熟细胞的释放,并增加粒细胞的功能。对红细胞增生也有间接影响。临床主要用于预防恶性肿瘤放疗、化疗引起的白细胞减少以及并发的感染等。不良反应有发热、骨及肌肉疼痛、皮下注射部位红斑。首次静脉滴注时可出现潮红、低血压等。严重的不良反应为心功能不全、支气管痉挛、室上性心动过速、颅内高压、肺水肿和晕厥等。

## 第七节 血容量扩充剂

本类药物主要用于大量失血或血浆导致血容量降低、休克等紧急情况,以扩充血容量,维持器官的血液灌注。其共同特点是:具有一定的胶体渗透压、体内消除慢、不具有抗原性等。

### 右旋糖酐

右旋糖酐(dextran)是高分子葡萄糖聚合物,按其分子量可分为右旋糖酐10、右旋糖酐



40 和右旋糖酐 70, 临床常用后两种。

本药静脉注射后可提高血浆胶体渗透压, 扩充血容量, 通过稀释血液等机制降低血液的粘滞度, 减少血小板的粘附和聚集。临床主要用于休克的抢救和预防术后的血栓形成以及某些血栓栓塞性疾病的治疗。

右旋糖酐 40 与右旋糖酐 70 比较, 特点为: ①前者改善微循环作用强; 后者扩充血容量作用强, 可维持 12 小时; ②前者能使已聚集的红细胞和血小板解聚, 从而降低血液粘度; ③后者能降低某些凝血因子和血小板的活性; ④前者还具有渗透性利尿作用。

两药的不良反应均表现为过敏、出血倾向等, 偶见发热、寒战、淋巴结肿大和关节炎。还可导致红细胞聚集, 此作用随分子量增大而加重。重度休克时如输注药量过大, 则可由血液过度稀释、携氧功能降低而导致组织供氧不足、影响凝血过程和出现低蛋白血症, 故每日用量应少于 1500ml。充血性心衰和血容量过多者禁用, 严重血小板减少、凝血障碍者慎用。

本药不能与维生素 C、维生素 K、维生素 B<sub>12</sub>、双嘧达莫混合给药; 含盐的右旋糖酐不能与 ACTH、氢化可的松、琥珀酸钠混合使用; 与庆大霉素等合用会增加肾毒性。

(陈霞)



## 第六篇 作用于内脏系统的药物

### 第三十七章 镇咳、祛痰及平喘药

呼吸系统疾病包括上呼吸道感染、支气管炎、支气管哮喘、慢性支气管炎及其并发的肺炎、阻塞性肺气肿和肺源性心脏病等。呼吸系统疾病的药物治疗问题涉及面很广,所用的药物种类较多,一方面是对因治疗的药物如抗菌药物、抗真菌药物、抗病毒药物、抗结核病药物、抗寄生虫药物和抗肿瘤药物等;另一方面是对症治疗的药物。呼吸系统疾病的常见症状有咳嗽、咳痰、喘息与呼吸衰竭等。本章主要讨论镇咳药、祛痰药和平喘药。

#### 第一节 镇 咳 药

咳嗽是呼吸系统疾病的主要症状之一。因为咳嗽是一种保护性反射,能促进呼吸道的痰液和异物排出,保持呼吸道清洁与通畅,所以呼吸道细菌性感染时抑制咳嗽是不合适的,应使用抗菌药物控制感染。在应用镇咳药前,应寻找引起咳嗽的原因,并针对病因进行治疗。

对于剧烈无痰的咳嗽,为了减轻病人的痛苦,使其更好地休息,防止原发疾病的发展或避免剧烈咳嗽引起的并发症(腹直肌撕裂、肋骨骨折、纵隔积气与气胸、一过性意识丧失、反射性心动过缓、尿失禁、咳嗽性晕厥等),应该采用镇咳药物进行治疗。若咳嗽伴有咳痰困难则应使用祛痰药,慎用镇咳药,否则痰液坠积,易继发感染,并且阻塞呼吸道,引起窒息。

目前常用的镇咳药(antitussives),根据其作用机制分为两类:①中枢性镇咳药,直接抑制延脑咳嗽中枢而发挥镇咳作用;②外周性镇咳药,通过抑制咳嗽反射弧中的感受器、传入神经、传出神经或效应器中任何一环节而发挥镇咳作用。有些药物兼有中枢和外周两种作用。

#### 一、中枢性镇咳药

中枢性镇咳药(central antitussives)分为依赖性和非依赖性两类。

(一) 依赖性中枢性镇咳药 主要指阿片类生物碱,其中镇咳作用最强的是吗啡

(morphine),它对咳嗽中枢有很强的抑制作用,目前临床仅用于:①支气管癌或主动脉瘤引起的剧烈咳嗽;②急性肺梗死或急性左心衰竭伴有剧烈咳嗽。

## 可待因

**【药理作用与机制】**可待因(codeine,甲基吗啡)对延脑咳嗽中枢有选择抑制作用,镇咳作用强而迅速,镇咳强度约为吗啡的 $1/4$ ,亦具镇痛作用,镇痛强度为吗啡的 $1/7\sim 1/10$ ;呼吸抑制作用、便秘、耐受性及依赖性等均弱于吗啡。目前在筛选镇咳新药时,常以可待因作为标准镇咳药进行对比评价。

**【体内过程】**口服或注射均可吸收,其生物利用度为 $40\%\sim 70\%$ 。口服后约20分钟起效, $0.75\sim 1$ 小时达峰值血药浓度;肌内注射后 $0.25\sim 1$ 小时达峰值血药浓度。表观分布容积 $3\sim 4\text{L/kg}$ 。血浆蛋白结合率约为 $20\%$ , $t_{1/2}$ 为 $3\sim 4$ 小时。在体内经肝脏代谢,主要经尿排出,其中 $10\%$ 为原形药物。约 $10\%$ 在体内脱甲基而成吗啡,这可能就是可待因发挥其作用的形式。致死病例的血药浓度为 $1.4\mu\text{g}\sim 5.6\mu\text{g/ml}$ 。

**【临床应用】**用于各种原因引起的剧烈干咳,对胸膜炎干咳伴胸痛者尤其适用。镇咳剂量为镇痛剂量的 $1/3\sim 1/2$ 。常用制剂为磷酸可待因片和磷酸可待因注射剂。

**【不良反应与注意事项】**本药在一般剂量时耐受良好,偶有恶心、呕吐、便秘及眩晕等。大剂量( $60\text{mg}$ )时明显抑制呼吸中枢,并可发生烦躁不安等中枢兴奋症状。小儿用量过大可致惊厥。此药为麻醉药品,长期用药可产生耐受性及依赖性。本药能抑制支气管腺体分泌和纤毛运动,可使痰液粘稠度增高,对粘痰且量多的病例易造成呼吸道阻塞及继发感染,不宜应用。在呼吸不畅及支气管哮喘性咳嗽的病例,由于其对支气管平滑肌有轻度收缩作用,故应慎用。

双氢可待因(dihydrocodeine)是可待因的氢化物,镇咳作用较可待因强 $1$ 倍,作用持续 $4\sim 5$ 小时,也有较强的镇痛作用。可作为镇咳药和镇痛药使用。毒性较可待因低,其他与可待因类似。

羟蒂巴酚(drotebanol,羟甲吗啡)是吗啡的衍生物。属强效中枢性镇咳药。口服作用较可待因强 $5\sim 14$ 倍,皮下注射作用较可待因强 $10\sim 25$ 倍。临床用药剂量为磷酸可待因的 $1/10$ 。作用迅速持久,口服后 $20\sim 30$ 分钟起效,作用维持 $6\sim 8$ 小时。皮下注射后 $10\sim 30$ 分钟起效,维持 $4\sim 8$ 小时。抑制呼吸、催吐、便秘、缩瞳作用及依赖性均较可待因弱。

福尔可定(pholcodine,吗啉吗啡)中枢镇咳作用与可待因相似,亦有镇静和镇痛作用,但依赖性较可待因小。适用于干咳和中度疼痛的镇痛。可用于新生儿和儿童患者,不易引起便秘和消化紊乱。个别患者可见恶心、嗜睡反应。久用有依赖性,故应控制使用。痰多者禁用。

**(二)非依赖性中枢性镇咳药** 由于可待因类镇咳药有依赖性等不良反应,近年人们在分析了吗啡类生物碱的构效关系后,经过化学结构改造或合成的办法,得到了许多非依赖性的镇咳药。这类药物对呼吸中枢抑制作用很弱,逐渐取代了易产生依赖性的阿片类镇咳药。非依赖性镇咳药也不可滥用,在对因治疗无效时,下列情况可使用:①咳嗽剧烈而频繁,痰量很少或无痰;②患者已有较严重疾患,咳嗽可使病情加剧或带来难以忍受的

痛苦。对体弱无力、肺功能明显减退或(和)痰量较多或呈脓性的患者应忌用或慎用,以免出现窒息或脓痰引流不畅而致炎症迁延不愈。

1. 吗啡南类镇咳药 代表药物有右美沙芬和二甲啡烷。

### 右美沙芬

右美沙芬(dextromethorphan,美沙芬)是目前临床上应用最广泛的镇咳药物。该药有多种剂型上市,如氢溴酸右美沙芬口服液、胶囊、颗粒、糖浆、溶液和片剂以及盐酸右美沙芬片。

【药理作用与机制】 镇咳作用与可待因相似或较强,起效快。不具镇痛或催眠作用,治疗量对呼吸中枢无抑制作用,亦无依赖性和耐受性。本药尚有阿托品样抗胆碱作用及解除肌肉痉挛的作用。除镇咳作用外,近年大鼠动物实验发现,右美沙芬与吗啡合用可增强吗啡的镇痛效应,且可预防吗啡依赖性及耐药性的发生。在大鼠急性硬膜下血肿模型中发现,右美沙芬还有神经保护作用。

【临床应用】 主要用于干咳。适用于上呼吸道感染、急或慢性支气管炎、支气管哮喘及肺结核所致咳嗽。亦可用于吸入刺激物引起的刺激性干咳。常与抗组胺药合用。

【不良反应与注意事项】 安全范围广,超过成人常用量的100倍也无致命反应。偶有头晕、轻度嗜睡、口干、便秘、恶心、呕吐等。孕妇、哮喘、肝病及痰多病人慎用。青光眼病人,妊娠3个月内妇女及有精神病史者禁用。

二甲啡烷(dimemorphan,astomin,二甲吗南) 镇咳作用较右美沙芬强,约为可待因的2~3倍,无依赖性及镇痛效应。可用于各种原因引起的咳嗽。本药毒性低,安全范围大,仅少数人有嗜睡、口干、食欲不振、腹泻、恶心等不良反应。

布托啡诺(butorphanol,环丁吗南醇) 镇咳强度是可待因的10倍,作用持久,亦有较强的镇痛作用,为喷他佐新的20倍。用于各种原因所致干咳。主要不良反应为嗜睡。

2. 含胺基的镇咳药 含胺基镇咳药中,喷托维林(pentoxyverine,咳必清)问世较早,国内外早已普遍应用。

### 喷托维林

【药理作用与机制】 镇咳作用约为可待因的1/3。对咳嗽中枢具有直接抑制作用,尚有轻度阿托品样作用和局部麻醉作用。可轻度抑制支气管内感受器及传入神经末梢,使痉挛的支气管平滑肌松弛,减轻呼吸道阻力,因此兼具外周性镇咳作用。

【临床应用】 用于上呼吸道炎症引起的干咳、阵咳。对于小儿百日咳效果尤好。

【不良反应】 因具阿托品样作用,偶有轻度头痛、头晕、口干、恶心、腹胀和便秘等不良反应,故青光眼、前列腺肥大者及心功能不全伴咳嗽病人慎用。

其他含胺基镇咳药:

氯苯达诺(clofedanol,敌退咳) 抑制咳嗽中枢强度与可待因相似,尚有抗组胺和阿托品样作用,能减轻支气管痉挛和粘膜充血性水肿。适用于呼吸道急性感染引起的干咳和阵咳。不良反应有荨麻疹、头晕、恶心、呕吐。

地美索酯(dimethoxanate) 镇咳作用略弱于可待因,兼具局麻作用和微弱的平滑肌

解痉作用,另外具有轻度祛痰和平喘作用。对呼吸道急性炎症引起的咳嗽较好,对慢性或严重的咳嗽效果较差。

### 3. 含哌啶基的镇咳药

#### 氯哌斯汀

【药理作用与机制】 氯哌斯汀(cloperastine,咳平)为苯海拉明的衍生物,镇咳作用弱于可待因,主要抑制咳嗽中枢,兼具  $H_1$  受体阻断作用,能轻度缓解支气管痉挛、充血和水肿,并可使末梢支气管平滑肌松弛,有助于止咳。无耐受性。常用制剂为盐酸氯哌斯汀片。

【临床应用】 用于急性上呼吸道感染、慢性支气管炎、结核、肺癌所致的频繁无痰的干咳,口服后 20~30 分钟起效,维持 3~4 小时。

【不良反应】 较轻,偶有口干和嗜睡等。

本类药物尚有:

替培啶(tipepidine) 有较强的镇咳作用和祛痰作用。能兴奋迷走神经,促进支气管分泌及纤毛运动,使痰液稀释,易于咳出。适用于急或慢性支气管炎、肺炎、肺结核所致咳嗽。偶见头晕、食欲不振、胃部不适、便秘、嗜睡及皮肤瘙痒等。

匹考哌林(picoperine) 镇咳作用类似可待因,兼有阿托品样解痉和抗组胺作用,安全范围较可待因大。适用于感冒、支气管炎、咽喉炎、肺炎和肺结核所致咳嗽,对干咳者效果尤佳。可能引起食欲减退、恶心、便秘、头痛、昏倦和轻微心悸。常用制剂为盐酸匹考哌林片。

哌美立特(pemerid) 该药镇咳作用较可待因强,毒性及不良反应甚微,无苦味,适用于小儿镇咳。

4. 含吗啉基的镇咳药 含吗啉基的镇咳药主要是普罗吗酯(promolate)和福米诺苯(fominoben)。

5. 其他 如依普拉酮(eprazinone),齐培丙醇(zipeprol)。

## 二、外周性镇咳药

抑制咳嗽反射弧中的末梢感受器、传入神经或传出神经的传导而起镇咳作用。此类药物镇咳作用方式有以下几方面:

1. 局部麻醉 那可丁、苯佐那酯、奥索拉明等药物在呼吸道对局部感受器和神经末梢有麻醉作用,从而消除或减弱局部的刺激作用。

2. 镇咳 如甘草流浸膏等,口服后部分残留覆盖在咽部粘膜上,减弱对咽粘膜的刺激,并促进唾液分泌和吞咽动作,起到轻度止咳作用。

3. 解除支气管痉挛 支气管痉挛时增加呼吸道呼气的阻力,使肺泡过度充气,从而刺激肺牵张感受器,引起咳嗽反射。一旦支气管痉挛解除,咳嗽即可缓解。

4. 消除呼吸道炎症 增加痰液排出。

常用的药物有:

苯佐那酯(benzonatate, tessalon, 退嗽) 化学结构与丁卡因相似,对呼吸道粘膜有较

强的局麻作用,抑制肺牵张感受器与感觉神经末梢,从而抑制咳嗽反射的传入冲动,产生镇咳作用。本药的镇咳疗效较可待因差,可待因 32mg 可使病人咳嗽频率减少 50%,而苯佐那酯 100mg 使病人咳嗽频率减少 20%。不良反应有轻度嗜睡、头痛、鼻塞、眩晕、皮疹。服药时若将药丸嚼碎,可引起口腔麻木。

那可丁(noscapine) 本药为阿片所含的异喹啉类生物碱,能解除支气管平滑肌痉挛,从而产生镇咳作用。那可丁无镇痛、镇静作用,不抑制呼吸,无依赖性。不良反应有嗜睡、头痛及恶心等。

莫吉司坦(moguisteine) 本药是一种外周性非麻醉性镇咳药物,能减轻不同刺激引起的豚鼠呼吸道炎症,许多动物模型研究表明,本药有强大的镇咳作用,但作用机制尚不清楚。

## 第二节 祛痰药

祛痰药(expectorants)是一类能使痰液变稀,粘滞度降低,或能加速呼吸道粘膜纤毛运动,使痰液易于咳出的药物。祛痰药物促进呼吸道内积痰的排出,减少对呼吸道粘膜的刺激,间接起到镇咳和平喘作用,也有利于控制继发感染。所以合理应用祛痰药是治疗呼吸系统疾病的重要措施之一。

按作用机制不同,祛痰药可分为两大类:

1. 粘液分泌促进药 如氯化铵、碘化钾、吐根、酒石酸锑钾、愈创甘油醚、桔梗、远志等,口服后刺激胃粘膜引起恶心,反射性促进支气管腺体分泌增加;碘离子还可以由呼吸道腺体排出,直接刺激呼吸道腺体分泌增加。由于分泌物主要是浆液,故使痰液稀释,易于咳出。这类药物空腹服用效果明显,剂量太大可引起呕吐。适用于急性呼吸道炎症痰稠难于咳出者。

2. 粘痰溶解药 痰液稠厚咳痰困难者,粘液分泌促进药几无疗效,必须使用粘痰溶解药。粘痰溶解药是一类能改变痰中粘性成分,降低痰的粘滞度使之易于咳出的药物。

痰中粘性成分主要是粘蛋白和 DNA。粘蛋白是白色粘痰的主要成分,由气管、支气管腺体及杯状细胞分泌。每一个粘蛋白分子的多肽链上接有许多低聚糖侧链,侧链上酸性基团即为酸性粘蛋白。痰液的粘稠度增加主要是由于痰中的酸性粘蛋白含量增加,粘蛋白分子依靠不同的键(如二硫键、氢键)交叉连接,形成一种凝胶网。痰液含有电解质,其中  $\text{Ca}^{2+}$  含量增高可以增加粘稠度。呼吸道感染时,由于大量炎症细胞核的破坏,所产生的 DNA 亦使痰液的粘稠度显著提高,形成所谓脓痰,不易排出。大多数粘痰溶解药是使粘痰中的粘蛋白、DNA 分解,从而降低其粘稠度,使之易于咳出。

按作用机制不同,粘痰溶解药大体可分为四类:①使痰液中的酸性粘蛋白纤维断裂,从而降低痰液粘稠度,代表药是溴己新(bromhexine,必漱平)及其有效代谢产物氨溴索(ambroxol)与溴凡克新(brovanexine)。②通过药物结构中的巯基与粘蛋白的二硫键互换作用,使粘蛋白分子裂解而产生降低痰液粘稠度的效果,代表药是乙酰半胱氨酸(acetylcysteine)、美司坦(methylcysteine)、羧甲司坦(carbocysteine)、厄多司坦(endosteine)和美司钠(mesna)。③酶制剂可溶解纤维蛋白与坏死组织,能使痰液粘稠度降低。④表面活性

剂,代表药是泰洛沙泊(tyloxapol),用其水溶液雾化吸入可降低痰液的表面张力,从而降低痰的粘度,使之易于咳出。

祛痰药按临床用法不同,可分为吸入药物与口服药物。吸入给药有时可收到较好的疗效,因药物在呼吸道内浓度高,并能直接发挥作用。常用的吸入祛痰药有水蒸气吸入及水雾化吸入。高渗性氯化钠溶液(1.8% NaCl)雾化吸入可增加凝胶层的水分,使痰粘稠度降低;并能激活蛋白水解酶,加速粘蛋白的分解;与粘蛋白分子中的钙离子进行交换,可降低粘蛋白分子间的结合力;并能刺激呼吸道粘膜的感受器,反射性地引起咳嗽,为一疗效满意的吸入制剂。高渗碳酸氢钠溶液(2%~7.5% NaHCO<sub>3</sub>)雾化吸入除有上述高渗性氯化钠溶液雾化吸入的作用外,还有使呼吸道腔呈碱性,从而降低痰的粘稠度。因为痰的pH值也影响其粘稠度,酸性液体中痰的粘稠度增加,而碱性液体中痰粘稠度降低。但须注意,2% NaHCO<sub>3</sub>溶液几无刺激性,适用于气雾吸入;而5%~7.5% NaHCO<sub>3</sub>溶液对呼吸道有一定刺激性,适用于气管滴入。

### 第三节 平喘药

哮喘是一种以呼吸道炎症和呼吸道高反应性为特征的疾病。凡能够缓解喘息症状的药物统称为平喘药(antiasthmatic drugs),其主要用于支气管哮喘(简称哮喘)或喘息性支气管炎。

哮喘曾被认为是一种呼吸道平滑肌功能异常的疾病,近年来认为哮喘是一种继发于抗原过敏的慢性呼吸道炎症。即使在轻度的、间歇性哮喘患者的呼吸道上皮活检标本与支气管肺泡灌洗液(BALF)中也存在炎症的表现。基于对哮喘发病机制的新认识,使哮喘的治疗目标由过去的控制哮喘急性发作,转变为防治慢性呼吸道炎症,最终消除哮喘症状的目标。哮喘的发病机制包括了呼吸道壁的炎症、支气管平滑肌痉挛性收缩、支气管粘膜充血水肿与呼吸道腺体分泌亢进等多个环节。治疗哮喘一方面要应用 $\beta_2$ 肾上腺素受体激动药、茶碱类、抗胆碱药物等松弛呼吸道平滑肌,另一方面应使用糖皮质激素与其他抗炎药控制呼吸道炎症,以及应用抗过敏平喘药来预防哮喘的发作。近年来选择性磷酸二酯酶抑制剂、抗白三烯类药物的研究有了一定的进展,与吸入性激素类药物合用对难治性哮喘取得了较好疗效。

#### 一、 $\beta_2$ 肾上腺素受体激动药

【药理作用与机制】 人呼吸道中 $\beta$ 肾上腺素受体主要是 $\beta_2$ 受体。 $\beta_2$ 受体广泛分布于呼吸道的不同效应细胞上,当 $\beta_2$ 受体激动药兴奋呼吸道 $\beta_2$ 受体时,呼吸道平滑肌松弛、并抑制肥大细胞与中性粒细胞释放炎症介质与过敏介质、增强呼吸道纤毛运动、促进呼吸道腺体分泌、降低血管通透性、减轻呼吸道粘膜下水肿等,这些效应均有利于缓解或消除喘息。 $\beta_2$ 激动药和平滑肌细胞膜上的 $\beta_2$ 受体结合后,引起受体构型改变,激活兴奋性G蛋白(Gs),从而活化腺苷酸环化酶,催化细胞内ATP转变为cAMP,引起细胞内cAMP水平增加,转而激活cAMP依赖性蛋白激酶(PKA),通过细胞内游离钙浓度的下降、肌球蛋白轻链激酶失活、钾通道开放三个途径,最终引起平滑肌松弛反应。

【临床应用】 常用的药物有:



肾上腺素(adrenaline) 对 $\alpha$ 、 $\beta$ 受体均有强的兴奋作用,皮下或肌内注射能迅速控制支气管哮喘的急性发作。但因作用持续时间短暂,易产生心血管系统不良反应,多次使用易产生耐受性等缺点,已不作为平喘的常用药物。

麻黄碱(ephedrine) 能激动 $\alpha$ 、 $\beta$ 受体,与肾上腺素相似,作用缓慢、温和、持久,口服有效,可用于轻症哮喘或预防哮喘发作。

异丙肾上腺素(isoprenaline) 是经典的 $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 受体激动剂。平喘作用强大,可以口服或吸入给药。但由于它的 $\beta_1$ 受体兴奋作用,可引起严重的心脏反应,可致病人心率增快,严重时引起心律失常,甚至心室颤动而突然死亡。

选择性 $\beta_2$ 受体激动剂对 $\beta_2$ 受体有较强的兴奋作用,对 $\alpha$ 受体无作用,对 $\beta_1$ 受体的亲和力低,常规剂量口服或吸入给药时很少产生心血管反应。

常用的选择性 $\beta_2$ 受体激动剂有:沙丁胺醇(salbutamol,舒喘灵)、特布他林(terbutaline,博利康尼,间羟舒喘灵,叔丁喘宁)、克仑特罗(clenbuterol,氨哮素,克喘素)、福莫特罗(formoterol)、沙美特罗(salmeterol),前三者为中效 $\beta_2$ 受体激动药(作用维持4~8小时),后二者为长效 $\beta_2$ 受体激动剂(作用维持8~12小时)。

$\beta_2$ 激动药的口服疗效比吸入差,不良反应多,起效慢,所以常用其吸入制剂。吸入短效的 $\beta_2$ 肾上腺素受体激动剂是治疗急性支气管痉挛和预防运动性哮喘的最有效的药物。短效 $\beta_2$ 受体激动剂常规使用与需要时使用比较并无优势,前者出现耐受性。一日2次吸入长效 $\beta_2$ 肾上腺素受体激动剂沙美特罗,在维持治疗中有效,特别是对夜间哮喘病人。增加沙美特罗的常规用量,对于依赖于糖皮质激素的患者比加大后者用量更有效。

【不良反应与注意事项】 主要不良反应包括:①心脏反应: $\beta_2$ 受体激动剂对心脏的作用弱,但在大剂量或注射给药时,仍可引起心率加速,特别是原有心律失常的病人易发生心脏反应。②肌肉震颤:本类药物可激活骨骼肌慢收缩纤维的 $\beta_2$ 受体,引起肌肉震颤,好发部位为四肢与面颈部。气雾吸入时发生率较全身给药为低。③代谢紊乱: $\beta_2$ 受体激动剂增加肌糖原分解,能引起血乳酸、丙酮酸升高,并出现酮体。糖尿病应用时应注意易引起酮症酸中毒或乳酸中毒。由于 $\beta_2$ 受体激动剂兴奋骨骼肌细胞膜上 $\text{Na}^+ \cdot \text{K}^+ \cdot \text{ATP}$ 酶,使 $\text{K}^+$ 进入细胞内引起血钾降低;过量应用时或与糖皮质激素合用时,可能引起低血钾症,从而导致心律失常。

## 二、茶碱类

【药理作用与机制】 茶碱(theophylline)在血浆浓度达到10mg~20mg/L时,对呼吸道平滑肌有直接松弛作用,其作用机制是多环节的,包括:①抑制磷酸二酯酶(PDE):茶碱为非选择性PDE抑制剂,包括抑制主要水解cAMP的PDE<sub>3</sub>、PDE<sub>4</sub>,使cAMP、cGMP不易分解,细胞内cAMP、cGMP水平升高,cAMP和cGMP分别激活蛋白激酶A(PKA)与蛋白激酶G(PKG),从而舒张支气管平滑肌。但血浆治疗浓度的茶碱对PDE活性的抑制仅达5%~20%,提示茶碱可能有其他的作用环节。②阻断腺苷受体:腺苷能使呼吸道肥大细胞释放组胺和白三烯而引起呼吸道收缩。茶碱在治疗浓度时为腺苷受体阻断剂,可预防腺苷对哮喘患者的呼吸道平滑肌收缩作用。③增加内源性儿茶酚胺的释放:治疗浓度茶碱可使肾上腺髓质释放儿茶酚胺,但儿茶酚胺水平的增高有限,不足以引起明显的支气管

舒张作用。④干扰呼吸道平滑肌的钙离子转运:茶碱对电压依赖性钙通道无影响,但可能通过受体操纵的钙通道,影响细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  内流和细胞内质网贮存  $\text{Ca}^{2+}$  释放,或影响磷脂酰肌醇代谢,从而产生呼吸道平滑肌的松弛作用。

近年发现茶碱在较低的血浆浓度(5mg~10mg/L),即具有免疫调节作用与抗炎作用,表现为抑制抗原诱发的迟发哮喘反应、减少呼吸道内 T 淋巴细胞、增加外周血中的抑制性 T 淋巴细胞( $\text{CD}_8^+$ ),减少支气管肺泡灌洗液中  $\text{CD}_3^+$  淋巴细胞以及极迟表达抗原(VLA-1)的  $\text{CD}_4^+$  淋巴细胞,而外周血中  $\text{CD}_4^+$  淋巴细胞增加。这些作用也是茶碱发挥其抗哮喘作用,改善慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者肺功能的药理基础。此外,茶碱还能增加膈肌收缩力,减轻膈肌疲劳,这方面的作用也有利于对 COPD 的治疗。

【临床应用】 目前临床应用的茶碱类药物,除茶碱片剂外,有以下三类:

1. 茶碱与不同盐或碱基形成复盐 如氨茶碱(aminophylline)、胆茶碱(choline theophyllinate)分别是茶碱与乙二胺或胆碱形成的复盐,水溶性明显增加,但生物利用度并未增加,药理作用也未见加强。

2. 茶碱 N-7 位以不同基团取代的衍生物 如丙羟茶碱(proxyphylline)与二羟丙茶碱(diprophylline,喘定),它们的水溶性均增加,但支气管扩张作用较茶碱为弱,生物利用度较低,半衰期亦短,临床疗效不及茶碱。

3. 茶碱缓释剂 其主要优点是血浓度波动小,服药后能维持有效血浓度,适用于慢性病例,特别是夜间频繁发作的病例。

口服茶碱的扩张支气管作用不如吸入  $\beta_2$  受体激动药强,且起效较慢。虽然茶碱对急性哮喘无效,但可能有中度的抗炎作用,且能降低持续性哮喘病人的发作频率和严重程度,尤其对夜间哮喘病人,还能减少糖皮质激素的用量。由于茶碱的吸收和清除速度多变,治疗指数小,因此对茶碱血药浓度的监测有助于选择最佳用量。

【不良反应与注意事项】 茶碱血药浓度低于  $10\mu\text{g/ml}$  时几乎无不良反应发生,浓度高于  $20\mu\text{g/ml}$  时,易发生不良反应。包括胃肠道症状(恶心、呕吐)、心血管系统症状(心动过速、心律失常、血压下降)、神经系统症状(不安、失眠、易激动、严重者惊厥、昏迷、甚至呼吸心跳停止死亡)。氨茶碱的不良反应较多,尤其静脉滴注大剂量时;二羟丙茶碱、胆茶碱、缓释片的不良反应较轻。有些药物可影响茶碱的血药浓度。

### 三、M 胆碱受体阻断药

目前常用的 M 胆碱受体阻断药有异丙托品(ipratropine)、异丙托溴铵(ipratropium bromide)、溴化氧托品(oxitropium bromide)和溴化泰乌托品(tiotropium bromide)。

【药理作用与机制】 M 胆碱受体阻断药能阻断乙酰胆碱作用,缓解哮喘的症状。

异丙托品是一种吸入性抗胆碱药物,单独或与沙丁胺醇合用均可奏效,具有扩张气管的作用,可解除支气管痉挛。对痰量与痰粘稠度均无明显影响,对支气管的清除能力也无明显改变。呼吸道松弛作用强度:异丙托品<溴化氧托品<溴化泰乌托品;作用持续时间:异丙托品>溴化氧托品>溴化泰乌托品。

【临床应用】 异丙托溴铵、溴化氧托品对 M 胆碱受体亚型  $M_1$ 、 $M_2$ 、 $M_3$  无明显选择性,溴化泰乌托品对  $M_3$  胆碱受体有一定的选择性,对胆碱能神经突触前  $M_2$  胆碱受体阻

断作用弱,不会增加胆碱能神经释放乙酰胆碱而减轻药物的平喘作用,故该药的作用较异丙托品强3倍。此类抗胆碱药不同于阿托品,它们对呼吸道平滑肌具有较高的选择性,有较强的呼吸道平滑肌松弛作用,而对心血管系统的作用不明显。临床上主要采用气雾吸入给药。

本类药比短效 $\beta_2$ 受体激动剂起效慢,对 $\beta_2$ 受体激动剂耐受的病人有效,对老年性哮喘更为有效。还可用于治疗由 $\beta$ 受体阻断药引起的支气管痉挛。对于哮喘急性发作,本类药和短效 $\beta_2$ 受体激动剂合用有更强的支气管舒张作用,优于单用 $\beta_2$ 受体激动剂。

【不良反应与注意事项】 不良反应少见,可长期应用,未见耐药性与明显不良反应,少数病人有口干、口苦感。在老年病例不会引起尿潴留。

#### 四、肾上腺皮质激素

【药理作用与机制】 糖皮质激素(glucocorticoids, GCs)用于哮喘的治疗已有近50年历史。糖皮质激素的强大的抗炎作用和抗免疫作用(详见第四十章)是其发挥疗效的基本作用。长期以来,由于糖皮质激素对各种类型的哮喘具有良好的疗效,被大量地以全身用药方式在临床应用,从而导致了許多严重的不良反应。近年认识到哮喘主要是由嗜酸性粒细胞、淋巴细胞及肥大细胞参与的慢性呼吸道炎症,发现了一些新型吸入用的糖皮质激素品种,其药效学与药动学研究显示出它们具有强大的局部抗炎作用,而全身性不良反应轻微的优点。目前除了重症哮喘或其他药物不能控制的严重哮喘病人需要糖皮质激素全身给药外,吸入性糖皮质激素已成为治疗哮喘的第一线药物。

【临床应用】 常用的吸入用GCs有5种:丙酸氟替卡松(fluticasone propionate, FP)、二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate, BDP)、布地奈德(budesonide, BUD, 丁地去米松, 布地缩松)、曲安奈德(triamcinolone acetonide, TAA, 丙酮化曲安西龙)、氟尼缩松(flunisolide, FNS)。GCs在吸入后,80%~90%药物沉积在咽部并吞咽到胃肠道,这部分GCs与咽部或全身的不良反应用有关。仅10%~20%药物沉积到肺内呼吸道产生治疗作用。这一部分可全部经肺再吸收进入全身循环,因为目前所用的吸入GCs在肺内没有发现任何灭活代谢。为了减少吸入GCs的全身不良反应,理想的吸入GCs应具有能在肝脏中被快速而完全地灭活代谢的特性。由于BUD在肝内代谢灭活要比BDP快3~4倍,故BUD的全身不良反应,特别对下丘脑-垂体-肾上腺轴的抑制作用要比BDP小。

【不良反应与注意事项】 吸入常用剂量GCs时几乎不产生不良反应。吸入GCs的很大部分因撞击而沉积在口咽部的表面和上呼吸道,沉积量随吸入制品、吸入工具与吸入技术的不同而不同。因此,吸入GCs的主要不良反应是局部不良反应,包括声音嘶哑、口咽部念珠菌病。减少GCs的每日吸入次数以及加用贮雾器(位于气雾剂小瓶与口腔之间),用后及时漱口等措施可以减少局部不良反应。此外,气雾剂中的添加剂(抛射剂)可引起咽部刺激与咳嗽,采用干粉吸入器(不含载体粉的)消除了这些不良反应。长期吸入高剂量GCs(BDP或BUD)的儿童与成人,剂量分别达到每日0.4mg与大于每日1.0mg也会引起全身不良反应,与全身用GCs引起的不良反应相同,但程度要轻。

## 五、过敏介质释放抑制药

过敏介质释放抑制药(inhibitors of mediator release 抗过敏平喘药)是指具有炎症细胞膜稳定作用或炎症介质阻断作用的药物,由于其平喘作用起效较慢,不适用于哮喘急性发作期的治疗,临床上主要用于预防哮喘的发作。本类药物包括炎症细胞膜稳定剂,如色甘酸钠(cromolyn sodium),奈多罗米钠(sodium nedocromil)以及  $H_1$  受体阻断剂如酮替芬(ketotifen)。

【药理作用与机制】 色甘酸钠无支气管扩张作用与抗组胺作用,也不具有  $GCs$  样作用与拟肾上腺素作用。它对哮喘患者由抗原诱发的早期哮喘反应(EAR)与迟发哮喘反应(LAR)均有抑制作用。其作用机制有以下三个环节:①稳定肥大细胞膜,色甘酸钠抑制大鼠、狗、猴与人肺组织的肥大细胞由抗原诱发的过敏介质释放,但不阻断豚鼠肺肥大细胞与人皮肤肥大细胞的过敏介质释放。本药可能在肥大细胞的细胞膜外侧的钙通道部位与  $Ca^{2+}$  形成复合物,加速钙通道的关闭,使钙内流受阻,从而阻止肥大细胞脱颗粒。②抑制呼吸道感觉神经末梢与呼吸道神经源性炎症,色甘酸钠抑制二氧化硫、缓激肽、冷空气、甲苯二异氰酸盐、运动等引起的支气管痉挛;色甘酸钠也抑制犬无髓鞘的 C 纤维神经末梢放电。③对其他炎症细胞的作用,色甘酸钠既阻断肥大细胞介导的 EAR,也抑制巨噬细胞与嗜酸性粒细胞介导的 LAR,长期应用可减轻呼吸道高反应性。色甘酸钠为非脂溶性药物,口服吸收极少(仅 1%),临床必须采用粉剂定量雾化(MDI)方式吸入。不良反应少见,偶有咽部与气管刺痛感或支气管痉挛,必要时可同时吸入  $\beta_2$  受体激动剂预防。

奈多罗米钠的作用与色甘酸钠相似,但强于色甘酸钠,具有减少激素用量的作用;当吸入激素的局部不良反应影响患者继续使用时,可配合奈多罗米钠吸入以减少激素的吸入次数。奈多罗米钠的不良反应少见。

酮替芬又称噻哌酮,除了具有类似色甘酸钠的作用外,还有:①强大的  $H_1$  受体阻断作用,即直接抗组胺作用;②预防和逆转  $\beta_2$  受体的“向下调节”,加强  $\beta_2$  受体激动剂的平喘作用。临床上本药可单独应用或与茶碱类、 $\beta_2$  受体激动剂合用来防治轻、中度哮喘,不良反应有短暂的镇静、疲倦、头晕及口干等。

(方理本)

## 第三十八章 抗消化性溃疡及消化功能调节药

胃肠疾病种类繁多,用于其治疗的药物是临床最常用的药物之一,尤其是抗消化性溃疡药物应用更为广泛。随着胃肠生理和病理生理研究的深入,治疗胃肠疾患的新药不断涌现。如20世纪70年代 $H_2$ 受体阻断药问世,80年代后期开发了对 $H^+-K^+$ ·ATP酶有特异性抑制作用的质子泵抑制剂,明显提高了治疗高胃酸相关性疾病的疗效,也加深了对胃壁细胞泌酸机制的了解。与此同时,一些新的胃粘膜保护剂、促进及抑制胃肠动力药、止吐剂、胃肠道激素类药物等相继出现,使得治疗消化系统疾病的药物(drugs affecting gastrointestinal function)疗效得到明显提高。

### 第一节 抗消化性溃疡药

消化性溃疡(peptic ulcer)是一种常见病,发病率约10%~12%。溃疡病的发病机制尚未完全阐明,现在认为溃疡病的发生是“攻击因子”如胃酸、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染等的作用增强;“防御因子”如胃粘液、 $HCO_3^-$ 的分泌、胃粘膜等受损所引起。这类药物的作用主要是:①降低胃液中胃酸浓度,减少胃蛋白酶活性,从而减少“攻击因子”的作用;②增强胃肠粘膜的保护功能,修复或增强胃的“防御因子”。

胃酸增多与溃疡病的发生密切相关,壁细胞分泌胃酸受到多种因子调节,如:①胆碱能神经节后纤维末梢释放乙酰胆碱作用于壁细胞上的 $M_3$ 受体,促进胃酸分泌;②组胺作用于壁细胞 $H_2$ 受体,增加胃酸分泌;③胃泌素、胆囊收缩素作用于相应受体后促进组胺释放,而后增加胃酸分泌。

抗溃疡病药是一类能减轻溃疡病症状,促进溃疡愈合、防止和减少溃疡病复发或并发症的药物。目前常用的抗溃疡病药物的主要作用是减少胃酸浓度。按药物的来源和作用机制可分为以下几类:

1. 抗酸药 如氧化镁、氢氧化铝等;
2. 抑制胃酸分泌药 ①胆碱受体阻断药,如哌仑西平等;② $H_2$ 受体阻断药,如西咪替丁、雷尼替丁等;③ $H^+-K^+$ ·ATP酶抑制药,如奥美拉唑、兰索拉唑等;④胃泌素受体阻断药,如丙谷胺;
3. 增强胃粘膜屏障功能药物 ①前列腺素衍生物,如米索前列醇;②硫糖铝、胶体次枸橼酸铋、替普瑞酮、麦滋林、思密达、丙谷胺等;
4. 抗幽门螺杆菌药物 如阿莫西林、庆大霉素、甲硝唑、呋喃唑酮、克拉霉素等抗菌药物。

## 一、抗酸药

抗酸药(antacids)为弱碱性物质,口服后在胃内直接中和胃酸,升高胃内容物 pH 值。中和胃酸 90%,可使胃内 pH 值由 1.3 升至 2.3;中和 99%的胃酸,可使 pH 值升至 3.3。随着胃内 pH 值升高,胃蛋白酶活性降低,pH 值达到 4 时,胃蛋白酶活性已极低,从而缓解溃疡病的症状。此外,有些抗酸药如氢氧化铝、三硅酸镁等还能形成胶状保护膜,覆盖于溃疡面和胃粘膜,起保护溃疡面和胃粘膜作用。

抗酸药的作用与胃内充盈度有关,当胃内容物为食物充盈时,抗酸药不能充分发挥作用,而当胃内容物将近排空或完全排空后,抗酸药才能充分发挥抗酸作用,故抗酸药应在餐后 1、3 小时和晚上临睡前服用,一天用七次,可能达到较好的抗酸疗效。

碳酸钙(calcium carbonate) 抗酸作用较强、作用快而持久。可产生 CO<sub>2</sub> 气体。进入小肠的 Ca<sup>2+</sup> 可促进胃泌素的分泌,引起反跳性胃酸分泌增加。

氧化镁(magnesium oxide) 中和胃酸作用强,作用缓和而持久,不产生 CO<sub>2</sub>,肠道难吸收,不会引起碱血症。产生的氯化镁可引起轻度腹泻。

氢氧化镁(magnesium hydroxide) 抗酸作用较强、较快,Mg<sup>2+</sup> 有导泻作用,少量吸收后经肾排出,如肾功能不良可引起血镁过高。

三硅酸镁(magnesium trisilicate) 抗酸作用较弱,作用慢而持久,在胃内生成胶状二氧化硅对溃疡面有保护作用。

氢氧化铝(aluminum hydroxide) 抗酸作用较强、起效缓慢,作用持久。作用后产生的氧化铝有收敛、止血和致便秘作用。长期服用可影响肠道对磷酸盐的吸收。

碳酸氢钠(sodium bicarbonate) 俗称小苏打,作用强,起效快而作用短暂。中和胃酸时产生 CO<sub>2</sub>,可引起暖气、腹胀,继发性胃酸分泌增加。口服后可被肠道吸收,导致碱血症和碱化尿液。

目前,抗酸药物较少单药应用,大多组成复方制剂,复方制剂可增强抗酸作用,减少不良反应,如胃舒平等。

## 二、抑制胃酸分泌药

### (一) 胆碱受体阻断药

【药理作用与机制】 抗胆碱药物阻断胃壁细胞上的 M<sub>3</sub> 受体,抑制胃酸分泌;也阻断乙酰胆碱对胃粘膜中的嗜铬细胞、G 细胞表面 M 受体的作用,减少组胺和胃泌素等物质释放,间接减少胃酸的分泌。此外,这类药尚有解痉作用。

#### 【临床应用】

阿托品(atropine)和溴丙胺太林(propantheline bromide) 可减少胃酸分泌,解除胃肠痉挛,但不良反应较多。

哌仑西平(pirenzepine) 主要阻断 M<sub>1</sub> 受体,同时也有 M<sub>2</sub> 受体阻断作用。每天服用 100mg~150mg 能显著抑制胃酸分泌,对唾液腺、平滑肌和心房 M 受体亲和力低。能明显缓解溃疡病的症状,用于治疗胃、十二指肠溃疡。不良反应以消化道症状多见,主要是口干,其次可有视物模糊、头痛、眩晕、嗜睡等。

替仑西平(telenzepine) 与哌仑西平相似,作用较强,持续时间较长, $t_{1/2}$ 约 14 小时。不良反应较少。

(二)  $H_2$  受体阻断药  $H_2$  受体阻断药( $H_2$ -antagonists)通过阻断壁细胞上的  $H_2$  受体,抑制基础胃酸和夜间胃酸分泌,对胃泌素及 M 受体激动药引起的胃酸分泌也有抑制作用。

常用的  $H_2$  受体阻断药抑制胃酸分泌作用较抗胆碱药强而持久,治疗溃疡病疗程短,溃疡愈合率较高,不良反应较少。

### 西咪替丁

西咪替丁(cimetidine,甲氰咪胍) 抑制基础胃酸、夜间胃酸和各种刺激(如组胺、五肽胃泌素、氨甲酰胆碱)引起的胃酸分泌,单次口服西咪替丁 300mg,使胃液 pH 值升至 5.0,并保持 2 小时。胃蛋白酶分泌也减少,对胃粘膜有保护作用。

口服后吸收迅速而完全,生物利用度为 58%~89%,血药峰浓度约  $1.44\mu\text{g/ml}$ ,达峰时间 1~2 小时,有效血浓度为  $0.5\mu\text{g/ml}$ ,一次服用后,有效血浓度可维持 3~4 小时。体内分布广,可经胎盘到达胎儿体内,血浆蛋白结合率约 19%。部分在体内代谢,代谢物及原药经肾排出, $t_{1/2}$ 约 1.9 小时,肾功能受损时  $t_{1/2}$ 延长。

用于溃疡病患者能缓解症状,促进溃疡愈合,也可用于预防复发。

不良反应发生率约为 1%~5%。一般反应表现为头痛、头晕、乏力、腹泻、便秘、肌肉痛、皮疹、皮肤干燥、脱发。中枢神经系统反应可见嗜睡、焦虑、定向力障碍、幻觉。内分泌系统表现为抗雄激素分泌,促催乳素分泌作用,出现精子数减少,性功能减退,男性乳腺发育,女性溢乳等;此外还偶见心动过缓、肝肾功能损伤、白细胞减少等。西咪替丁抑制肝药酶,抑制苯二氮草类、华法林、苯妥英、普萘洛尔、茶碱、奎尼丁等的体内转化,使上述药物血药浓度升高。与四环素、酮康唑、阿司匹林同服,可使上述药物吸收减少。

### 雷尼替丁

雷尼替丁(ranitidine,呋喃硝胺) 为非咪唑类  $H_2$  受体阻断药,选择性比西咪替丁高,抑制胃酸分泌作用和胃粘膜保护作用与西咪替丁相似,较大剂量对  $H_1$  受体和胆碱受体无明显作用。但抗酸作用较强,为西咪替丁的 4~10 倍,对肝药酶的抑制作用较西咪替丁轻,治疗量不改变血催乳素、雄激素浓度。

口服后易吸收,生物利用度为 52%,一次服用 150mg 后,有效血药浓度  $100\text{ng/ml}$ ,维持 8~12 小时,血药峰浓度约  $400\text{ng/ml}$ ,达峰时间 1~2 小时,血浆蛋白结合率约 15%。分布广,表观分布容积为  $1.9\text{L/kg}$ ,可经胎盘到达胎儿体内,乳汁内浓度高于血药浓度,脑脊液内药物浓度约为血浓度的  $1/30\sim 1/20$ 。体内部分代谢,原药及代谢物经肾排出, $t_{1/2}$  1.6~3.1 小时,肾功能不全时, $t_{1/2}$ 延长。

可缓解溃疡病症状,促进溃疡愈合。可减少溃疡的复发。常见的不良反应有头痛、头晕、幻觉、躁狂等,静脉注射可致心动过缓,偶见白细胞、血小板减少、血清转氨酶升高、男性乳房发育等,停药后恢复。

## 法莫替丁

法莫替丁(famotidine) 法莫替丁作用与西咪替丁相似,但抑制胃酸分泌作用较强,约为西咪替丁 40~50 倍,为雷尼替丁的 7~10 倍,不抑制肝药酶,无抗雄激素作用,也不影响血催乳素浓度。

本药口服易吸收,显效时间约 1 小时,达峰时间 2~3 小时,作用持续时间约 12 小时以上,血浆  $t_{1/2}$  约 3 小时,生物利用度约 50%。吸收后广泛分布于胃肠道及肝、肾等组织,多以原形经肾排泄。

口服用于胃和十二指肠溃疡、应激性溃疡以及反流性食管炎,对溃疡活动期病人,每天晚饭后服 40mg 次,连用 8 周,可促进溃疡愈合;已治愈者可减至每天 20mg;对严重胃酸分泌亢进的卓-艾综合征以及上消化道出血病人可采用静脉给药。

不良反应发生率约 2.5%,偶见口干、恶心、食欲不振、腹泻及血清转氨酶异常;极少数病人可见头痛、心率加快、血压升高和月经不调等。在减量或停药后可恢复正常。对  $H_2$  受体阻断剂过敏者、肝或肾功能不良、孕妇、哺乳期妇女以及 8 岁以下小儿慎用。

尼扎替丁(nizatidine)和罗沙替丁(roxatidine) 两药作用与雷尼替丁相似,均用于治疗溃疡病。尼扎替丁抑制胃酸分泌与其它药无明显差别,剂量与雷尼替丁相似,可促进胃的收缩功能,缩短胃排空时间,可能与其抑制胆碱酯酶活性有关。尼扎替丁生物利用度较高,大部分以原形从肾排出。副作用较少,对内分泌和血液系统无影响。

(三)  $H^+ - K^+ \cdot ATP$  酶抑制药 胃  $H^+ - K^+ \cdot ATP$  酶又称质子泵,由  $\alpha$  和  $\beta$  两亚单位组成。 $\alpha$ 、 $\beta$  亚单位形成异二聚体,发挥转运离子的作用。酶合成后贮存于壁细胞,当壁细胞处于相对静止状态时, $H^+ - K^+ \cdot ATP$  酶主要在胞浆内的小管囊泡上,当壁细胞受到刺激后, $H^+ - K^+ \cdot ATP$  酶由胞浆移至壁细胞的分泌小管膜上并被激活,当有  $H^+$ 、 $Mg^{2+}$  和 ATP 存在时, $H^+ - K^+ \cdot ATP$  酶被磷酸化,将  $H^+$  转移至胞外,又与胞外  $K^+$  结合,将  $K^+$  转运至胞内。

$H^+ - K^+ \cdot ATP$  酶抑制药为弱碱性物质,其 pKa 约为 4,进入壁细胞分泌小管并在酸性环境转化为亚磺酰胺类化合物,与酶的  $\alpha$  亚单位巯基结合,使酶失活,从而起到抑制胃酸分泌作用。其作用强,可使胃内 pH 值升高至 7,抑酸作用持久,一次用药后 24 小时,大部分胃酸分泌仍受抑制,胃蛋白酶分泌也同时减少。并能预防无水乙醇等因子对胃粘膜的损伤,达到胃粘膜保护作用。此外,体内、外实验证明, $H^+ - K^+ \cdot ATP$  酶抑制药对幽门螺杆菌有抗菌作用。

## 奥美拉唑

【药理作用与机制】 奥美拉唑(omeprazole, losec 渥米哌唑,洛塞克)可使正常人及溃疡病患者的基础胃酸分泌及由组胺,五肽胃泌素等刺激引起的胃酸分泌均受到明显抑制,抑制胃酸作用强,每天 40mg,连服 8 天,24 小时胃液 pH 值平均升高至 5.3。抑制胃酸作用持久,一次口服 40mg,3 天后胃酸分泌仍部分受抑制,连续服用抑制胃酸分泌效应强于单次服用。由于胃内 pH 值升高,反馈性地使胃粘膜中的 G 细胞分泌胃泌素,从而使血中胃泌素水平升高。动物实验证明奥美拉唑对阿司匹林、乙醇、应激所致的胃粘膜损伤有预



防保护作用。体外试验证明奥美拉唑有抗幽门螺杆菌作用,体内试验证明能增强抗菌药对 Hp 的根除率。

【体内过程】 口服易吸收,单次用药的生物利用度约 35%,反复用药的生物利用度可达 60%,达峰时间 1~3 小时,一次服用 30mg 血药峰浓度为 0.56mg/L,若服用 60mg,峰浓度可达 1.67mg/L,胃内食物充盈时,可减少吸收,故应餐前空腹服。

【临床应用】 可缓解溃疡病症状,亦促进溃疡愈合。本药还用于根除 Hp 的治疗方案。

【不良反应与注意事项】 不良反应发生率为 1.1%~2.8%,症状有头痛、头晕、失眠、外周神经炎等神经系统症状;消化系统可见口干、恶心、呕吐、腹胀;其他可见男性乳腺发育、皮疹、溶血性贫血等。

用药时应注意:①与华法林、地西洋、苯妥英等药合用,可使上述药物体内代谢减慢;②慢性肝病有肝功能减退者,用量宜酌减;③长期服用者,应定期检查胃粘膜有无肿瘤样增生。

兰索拉唑(lansoprazole) 其抑制胃酸分泌、升高血胃泌素、胃粘膜保护作用及抗 Hp 作用与奥美拉唑相似。口服易吸收,但抑制胃酸作用不稳定,生物利用度约 85%。

泮他拉唑(pantoprazole)与雷贝拉唑(rebeprazole) 两药的抗溃疡病作用与奥美拉唑相似,但泮他拉唑在 pH 值 3.5~7 条件下较稳定,雷贝拉唑体外抗 Hp 作用较强。

### 三、增强胃粘膜屏障作用药物

胃粘膜屏障包括细胞屏障和粘液-HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 盐屏障。细胞屏障由胃粘膜细胞顶部的细胞膜和细胞间的紧密连接组成,有抵抗胃酸和胃蛋白酶的作用。胃粘膜上皮细胞能迅速重建和再生,可使受损部位得以迅速修复。粘液-HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 盐屏障由粘液和 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 盐组成,粘液由胃粘膜中一些细胞合成、分泌的糖蛋白构成,富含氨基己糖和丝氨酸、苏氨酸和脯氨酸。存在于胃液中的粘液称为可溶性粘液;位于粘膜细胞表面的粘液称可见性粘液。可见性粘液厚度约 0.2mm~0.6mm,覆盖于粘膜细胞表面,对粘膜细胞起保护作用。HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 盐亦由胃粘膜中一些细胞分泌,HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 与可见性粘液相混合,在胃粘膜表面形成粘液不动层,构成粘液-HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 盐屏障,使粘液不动层形成 pH 梯度,接近腔面的 pH 值约为 1~2,而近粘膜细胞面的 pH 值为 7,故能防止胃酸、胃蛋白酶损伤胃粘膜细胞。当胃粘膜屏障功能受损时,可导致溃疡病发作。增强胃粘膜屏障的药物,就是通过增强胃粘膜的细胞屏障,粘液-HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 盐屏障,或两者均增强而发挥抗溃疡病作用。本类药物主要为前列腺素衍生物。

#### 米索前列醇

米索前列醇(misoprostol) 为前列腺素衍生物,有抑制胃酸分泌作用,对基础胃酸分泌,组胺、五肽胃泌素等刺激引起的胃酸分泌均有抑制作用,一次给予 200μg,抑酸作用持续 3~5.5 小时,胃蛋白酶分泌亦受到抑制。在低于抑制胃酸分泌的剂量时,有促进粘液和 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 盐分泌,增强粘液-HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 盐屏障;增强粘膜细胞对损伤因子的抵抗力;促进胃粘膜受损上皮细胞的重建和增殖,增强细胞屏障;还有增加胃粘膜血流等作用。

不良反应发生率约 13%，主要表现为恶心、腹部不适、腹痛、腹泻；也有头痛、头晕等。孕妇及前列腺素类过敏者禁用。

恩前列素(enprostil) 作用似米索前列醇，其特点是作用持续时间长，一次用药，抑制胃酸作用持续 12 小时；能明显抑制胃泌素释放，对长期服用奥美拉唑引起的高胃泌素血症有明显减轻作用。

硫糖铝(sucralfate) 硫糖铝在胃内能粘附于胃、十二指肠粘膜表面，增加粘膜表面不动层厚度、粘性、疏水性，与溃疡面的亲和力是正常粘膜的 6 倍，在溃疡面形成保护屏障。促进胃、十二指肠粘膜合成前列腺素  $E_2$ ，从而增强胃、十二指肠粘膜的细胞屏障和粘液- $HCO_3^-$  盐屏障。增强表皮生长因子、碱性成纤维细胞生长因子的作用，使之聚集于溃疡区，促进溃疡愈合。抑制 Hp 的繁殖，使粘膜中的 Hp 密度降低，阻止 Hp 产生的蛋白酶、酯酶对粘膜的破坏。用药时应注意：①本药在酸性环境中起保护胃、十二指肠粘膜作用，故不宜与碱性药合用；②与布洛芬、吡罗美辛、氨茶碱、四环素、地高辛合用，能降低上述药物的生物利用度；③能减少甲状腺素的吸收，服药期可使 24 小时血  $T_4$  降低，促甲状腺激素分泌增加。

胶体次枸橼酸铋(colloidal bismuth subcitrate, 三钾二枸橼酸铋, 枸橼酸铋钾) 本药中和胃酸作用弱，能抑制胃蛋白酶活性。在胃及十二指肠内覆盖于溃疡面起保护作用。促进粘膜合成前列腺素，增加粘液和  $HCO_3^-$  盐分泌，增强胃粘膜屏障能力。能抑制 Hp 的致病作用，延缓 Hp 对抗菌药耐药性的产生。

替普瑞酮(teprenone) 本药能增加胃粘液合成、分泌，使粘液层中的脂类含量增加，疏水性增强，防止胃液中  $H^+$  回渗损伤粘膜细胞。增加胃粘膜前列腺素  $E_2$  合成，促进粘膜细胞再生，增加胃粘膜血流量。从而发挥抗溃疡病作用。

麦滋林(marzulene) 麦滋林由 99% 的谷氨酰胺(glutamine)和 0.3% 的水溶性奥(azulene)组成，前者增加胃粘膜前列腺素  $E_2$  合成，促进粘膜细胞增殖，增加粘液合成，增强粘膜屏障；后者有抑制致炎物质的致炎作用，抑制胃蛋白酶活性。可减轻溃疡病症状，促进溃疡愈合。不良反应发生率低于 0.55%，常见恶心、呕吐、便秘、腹泻、腹痛，个别患者表现为面部潮红。

思密达(smectite) 本药系八面体氧化铝组成的多层结构，对消化道粘膜有很强覆盖能力，增加胃粘液合成，使胃粘膜中磷脂含量增加，提高粘液层的疏水性，增强粘液屏障作用，促进胃粘膜上皮修复，增加胃粘膜血流量。近年证明本药尚有抗 Hp 作用。

丙谷胺(proglumide) 丙谷胺有抑制胃酸分泌作用，这可能是由于与胃泌素竞争受体所致；也促进粘液合成，增强胃粘膜的粘液- $HCO_3^-$  盐屏障，从而发挥抗溃疡病作用。

#### 四、抗幽门螺杆菌药

幽门螺杆菌(Hp)寄居于胃及十二指肠的粘液层与粘膜细胞之间，对粘膜产生损伤作用，引发溃疡，据国外统计资料表明，十二指肠溃疡病者的 Hp 阳性率约 93%~97%，胃溃疡病者 Hp 阳性率为 70%；国内资料表明 Hp 阳性率分别为 73.1%和 71.9%，且 Hp 阳性与溃疡病的复发有关。

常用的抗 Hp 药分为两类，第一类为抗溃疡病药，如含铋制剂、 $H^+ - K^+ \cdot ATP$  酶抑制

药、硫糖铝等,抗 Hp 作用较弱,单用疗效较差。第二类为抗菌药,如阿莫西林、庆大霉素等。

## 第二节 消化功能调节药

胃肠道具有分泌、吸收和运动功能。如有功能异常或不平衡可引起胃肠道症状甚至可致病。本节将简要叙述助消化药、止吐药与胃肠推动药、止泻药与吸附药、泻药、利胆药和胆石溶解药等。

### 一、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,能促进食物消化,有利于增进食欲。

胃蛋白酶(pepsin) 常取自动物胃粘膜。临床上常与稀盐酸同服,辅助治疗胃酸、消化酶分泌不足引起的消化不良和其他胃肠疾病。不能与碱性药物配伍。

胰酶(pancreatin) 含蛋白酶、淀粉酶、胰酯酶。口服用于消化不良。为防止胃酸破坏,可与抗酸药同用。

乳糖酶(lactasin) 系干燥活的乳酸杆菌制剂,能分解糖类产生乳酸,提高肠道内酸性,抑制肠内腐败菌繁殖,减少发酵和产气。可用于小儿消化不良,腹泻。不宜与抗菌药或吸附药同时服用,以免降低疗效。

卡尼汀(carnitine) 系一种氨基酸衍生物,是脂肪酸代谢必需的辅助因子。缺乏时影响线粒体氧化游离脂肪酸,造成脂质蓄积,不仅使脂肪酸不能有效地进入三羧酸循环,蓄积在线粒体中的酰基辅酶 A 酯可产生细胞毒作用。内源性卡尼汀可自饮食获得,也可在肝脏合成。卡尼汀缺乏疾病有原发和继发二种。卡尼汀是食欲兴奋药,有调整胃肠功能作用,除治疗消化不良、食欲减退及慢性胃炎外,尚可用于高脂血症。

长期应用液体制剂有恶心、呕吐、腹泻等胃肠道症状,一些病人可产生体臭。慢性胰腺炎患者服后可加重病情,故禁用。

### 二、止吐药与胃肠推动药

(一) 止吐药 恶性肿瘤的化学治疗、胃肠疾病、内耳眩晕症、晕动病及外科手术等可引起恶心、呕吐。呕吐是呕吐中枢调整的一种复杂过程,有多种药物具有止吐作用。

H<sub>1</sub>受体阻断药 如苯海拉明(diphenhydramine)、茶苯海明(dimenhydrinate,晕海宁、乘晕宁)、美克洛嗪(meclozine)等有中枢镇静作用和止吐作用,可用于预防和治疗晕动病,内耳性眩晕病等。

东莨菪碱(scopolamine) 通过降低迷路感受器的敏感性和抑制前庭小脑通路的传导,产生抗晕动病,预防恶心呕吐的作用。

氯丙嗪(chlorpromazine) 具有阻断延髓催吐化学感受区(CTZ)的多巴胺(D<sub>2</sub>)受体作用,降低呕吐中枢的神经活动,能有效地减轻轻度化学治疗引起的恶心、呕吐,但不能有效地控制强致吐化疗药物(如顺铂、阿霉素、氮芥等)引起的恶心、呕吐。

硫乙拉嗪(thiethylperazine) 属于吩噻嗪类药物,能抑制 CTZ 和呕吐中枢,有显著止吐作用,仅作止吐药应用。

昂丹司琼(ondansetron) 选择性阻断中枢及迷走神经传入纤维 5-HT<sub>3</sub> 受体,产生明显止吐作用。对一些强致吐作用的化疗药(如顺铂、环磷酰胺、阿霉素等)引起的呕吐有迅速强大的抑制作用,但对晕动病及去水吗啡引起的呕吐无效。临床用于化疗、放疗引起的恶心呕吐。不良反应有头痛、疲劳、便秘或腹泻。

格拉司琼(granisetron) 选择性 5-HT<sub>3</sub> 受体阻断剂,作用类似于昂丹司琼,但作用更强。

托烷司琼(tropisetron) 高度的 5-HT<sub>3</sub> 受体选择性阻断作用,作用和用途与昂丹司琼相同。

## (二) 胃肠推动药

### 甲氧氯普胺

甲氧氯普胺(metoclopramide)具有如下作用:

1. 中枢神经系统作用 阻断中枢 CTZ 多巴胺(D<sub>2</sub>)受体发挥止吐作用,较大剂量时也作用于 5-HT<sub>3</sub> 受体,产生止吐作用。

2. 胃肠道作用 阻断胃肠多巴胺受体,增加胃肠运动,可引起从食道直到近端小肠的平滑肌运动增强,增加贲门括约肌张力,松弛幽门,加速胃的正向排空。因其推动和改善胃功能的作用,临床用于治疗慢性功能性消化不良引起的胃肠运动障碍,如恶心、呕吐等症。

普通治疗剂量时,20%病人有中枢性不良反应,多为嗜睡、疲倦等轻微反应。其他有锥体外系反应、焦虑、抑郁和男性乳房发育等。

### 多潘立酮

多潘立酮(domperidone)属于苯并咪唑衍生物,是多巴胺受体阻断剂,不易通过血脑屏障,具有胃肠推动和止吐的作用。它对胃肠运动的作用类似甲氧氯普胺,但不能被 M 胆碱受体阻断药降低。它阻断胃肠 D<sub>2</sub> 受体,加强胃肠蠕动,促进胃的排空,协调胃肠运动,防止食物返流,该药对结肠作用很小。口服后吸收迅速,但生物利用度低,约 15%,t<sub>1/2</sub> 7~8 小时,主要经肝脏代谢转化。

治疗各种轻度胃瘫,有效加速胃排空,尤其用于治疗慢性进食后消化不良、恶心、呕吐和胃潴留;对偏头痛、颅外伤、放射治疗及具有轻中度致吐作用的化疗药物引起的恶心、呕吐有效。

不良反应可见头痛,促进催乳素释放及胃酸分泌。中枢作用较小,不干扰帕金森病治疗。

### 西沙必利

西沙必利(cisapride)对胃和小肠作用类似甲氧氯普胺,但也能增加结肠运动,引起腹泻。能促进肠壁肌层神经丛释放乙酰胆碱,促进食管、肾、小肠直至结肠的运动。无锥体

外系、促催乳素释放和胃酸分泌的不良反应。口服生物利用度 30%~40%。

用于胃运动减弱和各种胃轻瘫;可以治疗胃肠返流性疾病、返流性食管炎,也可治疗慢性自发性便秘和结肠运动减弱。不良反应可能有暂时性的肠痉挛和腹泻。

### 三、止泻药与吸附药

多种疾病有腹泻症状,对于腹泻病人治疗应采用对因治疗为主,但腹泻剧烈而持久病人,可适当给以止泻药物。

#### (一) 止泻剂

阿片制剂(opium preparation) 可用于较严重的非细菌感染性腹泻,其作用和机制参见第二十六章。临床使用的制剂有:阿片酊(opium tincture),复方樟脑酊(tincture camphor compound),后者是阿片酊的复方制剂。

地芬诺酯(diphenoxylate, 苯乙哌啶) 为人工合成的哌替啶衍生物,对肠道运动的影响类似于阿片类,作用于 $\mu$ 阿片受体,较少引起中枢神经系统作用。临床用于急、慢性功能性腹泻,减少排便的次数。不良反应轻而少见,可能有嗜睡、恶心、呕吐、腹胀和腹部不适。大剂量(40mg~60mg)长期应用可引起依赖性。过量时导致严重中枢抑制甚至昏迷。

洛哌丁胺(loperamide) 是氟哌啶醇衍生物,有类似哌啶的结构。主要作用于胃肠道的 $\mu$ 阿片受体,很少进入中枢,止泻作用比吗啡强 40~50 倍。洛哌丁胺还可与钙调蛋白结合,降低许多钙依赖性酶的活性,还可阻止乙酰胆碱和前列腺素释放,拮抗平滑肌收缩而抑制肠蠕动和分泌,止泻作用快、强、持久。不良反应较少,类似地芬诺酯,大剂量时对中枢有抑制作用,儿童更敏感,过量时可用纳洛酮治疗。

#### (二) 收敛剂(astringents)

鞣酸蛋白(tannalbin) 含鞣酸 50%左右,口服后在肠内分解释放,使肠粘膜表面蛋白质凝固、沉淀,从而减轻刺激,降低炎性渗出物,发挥收敛、止泻作用。临床上用于各种腹泻的治疗。

次水杨酸铋(bismuth subsalicylate),碱式碳酸铋(bismuth subcarbonate) 也有收敛作用。用于治疗非特异性腹泻;与抗生素合用可治疗与幽门螺杆菌感染有关的消化性溃疡。服用后可能引起便秘,舌苔和粪便呈灰黑色改变。

#### (三) 吸附药(adsorbants)

药用炭(medical charcoal) 又称活性炭,白陶土(kaolin)以及复方的矽炭银(agysical)均为吸附剂,能吸附肠道内气体、毒物等,具有止泻和阻止毒物吸收的作用。

### 四、泻 药

促进粪便排泄的药物,按作用机制可分三类:

(一) 刺激性泻药 又称为接触性泻药(contact laxatives)通过刺激结肠推进性蠕动产生作用。

酚酞(phenolphthalein) 口服后酚酞与碱性肠液形成可溶性钠盐,刺激结肠肠壁蠕动,同时具有抑制肠内水分吸收作用。服药后 6~8 小时排出软便,作用温和,适用于慢性便秘。该药口服后 15%被吸收后经肾排泄,可使碱性尿液呈现红色;部分吸收药物随胆

汁排泄,并有肝肠循环现象,一次服药可维持3~4天。高敏病人可发生皮炎等反应,偶致肠绞痛、紫癜、心、肺、肾损害;长期使用可致水、电解质丢失和结肠功能障碍。

比沙可啶(bisacodyl) 与酚酞同属二苯甲烷类刺激性泻药,口服或直肠给药后,转换成有活性的代谢物,在结肠产生较强刺激作用。一般口服6小时内、直肠给药后15~60分钟起效,可排软便。有较强刺激性,可致肠痉挛、直肠炎等。

蒽醌类(anthraquinones) 大黄(rhubarb)、番泻叶(senna)等中药含有蒽醌苷类物质,它在肠道内分解出蒽醌,刺激结肠推进性蠕动,4~8小时可排软便或引起腹泻。丹蒽醌(danthron)是游离的蒽醌,口服6~12小时后出现导泻作用。

(二) 渗透性泻药(osmotic laxatives) 口服后在肠道很少吸收,增加肠容积而促进肠道推进性蠕动,产生泻下作用。

硫酸镁(magnesium sulfate)和硫酸钠(sodium sulfate) 又称盐类泻药。大量口服后硫酸根离子、镁离子在肠道难吸收,产生肠内容物高渗而抑制肠内水分的吸收,增加容积,扩张肠道,刺激肠道蠕动。此外,硫酸镁还有利胆作用。

主要用于外科手术前或结肠镜检查前排空肠内容物;辅助排除一些肠道寄生虫或肠内毒物。通常用10~15g加250毫升温水服用,1~4小时发生较剧烈的腹泻。

大约20%镁离子可能被肠道吸收,肾功能障碍病人或中枢抑制的病人可能发生毒性反应。妊娠妇女,月经期妇女、体弱和老年人慎用。

乳果糖(lactulose) 口服乳果糖不吸收,到结肠后被细菌分解成乳酸,刺激结肠局部渗出增加,引起粪便容积增加致肠蠕动增快而促进排便。乳酸还可抑制结肠对氨的吸收,所以有降低血氨作用。

甘油(glycerol)和山梨醇(sorbitol) 有轻度刺激导泻作用,直肠内给药后起效快,适用于老年体弱和小儿便秘患者。

纤维素类(celluloses) 如植物纤维素、甲基纤维素(methylcellulose)等,口服后不被肠道吸收,增加肠内容积,保持粪便湿度,产生良好的通便作用。

(三) 润滑性泻药 通过局部润滑并软化粪便发挥作用。如液体石蜡(liquid paraffin)有明显润滑作用;此外,甘油、纤维素类等也有此作用。

## 五、利胆药

利胆药是具有促进胆汁分泌或胆囊排空的药物。胆汁的基本成分是胆汁酸,胆汁酸的主要成分是胆酸,其中鹅去氧胆酸和去氧胆酸占95%。次要成分为石胆酸和熊去氧胆酸。胆汁酸具有多项生理功能,如反馈性抑制胆汁酸合成,引起胆汁流动,调节胆固醇合成与消除,促进脂质和脂溶性维生素吸收等。常用利胆药的作用多数涉及到胆汁酸。

### 去氢胆酸

去氢胆酸(dehydrocholic acid)系半合成的胆酸氧化的衍生物,能增加胆汁中的水分含量,使胆汁稀释,数量增加,流动性提高,发挥胆道内冲洗作用。可用于胆石症、急性慢性胆道感染,胆囊术后促进T管清洗。禁用于胆道空气梗阻和严重肝肾功能减退者。

### 鹅去氧胆酸

鹅去氧胆酸(chenodeoxycholic acid)为天然的二羟胆汁酸。可降低胆固醇分泌及合成(抑制 HMG-CoA 还原酶),因而降低胆汁中胆固醇含量和促进胆固醇结石溶解,对有些病人,它能增加胆汁酸分泌。

治疗剂量时常引起腹泻,可减半量使用,待腹泻减轻后,再加量至原始水平。用药 6 个月期间,一些病人转氨酶活性升高(可逆性)。该药禁用于胆管或肠炎性疾病、梗阻性肝胆疾病。

可能有致畸性等,故妊娠妇女、哺乳者禁用。

### 熊去氧胆酸

熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid)具有以下特点:

1. 降低胆汁的胆固醇饱和指数 熊去氧胆酸作用类似鹅去氧胆酸能降低胆汁中胆固醇含量,降低饱和指数(即胆汁中胆固醇相对于胆汁的浓度),导致胆固醇从结石表面溶解。熊去氧胆酸溶解胆石机制与鹅去氧胆酸不同,它不能有效地溶解微粒溶液中胆固醇或增加胆汁酸分泌,而是通过在结石表面形成卵磷脂-胆固醇液态层,促使结石溶解。

2. 抑制肠道吸收食物和胆汁中的胆固醇 熊去氧胆酸降低胆固醇分泌,进入胆汁中的胆固醇量减少,它不抑制胆固醇合成,但能减弱胆固醇降低时正常补偿的合成。

熊去氧胆酸不良反应较鹅去氧胆酸发生少且不严重,血清转氨酶和碱性磷酸酶升高现象少见,少于 5% 病人可发生难忍的腹泻,应用注意类似鹅去氧胆酸。

### 硫酸镁

口服或将硫酸镁(magnesium sulfate)溶液灌入十二指肠,药物刺激十二指肠粘膜,分泌缩胆囊素,反射性引起胆总管括约肌松弛、胆囊收缩,促进胆道小结石排出。临床用于治疗胆囊炎、胆石症、十二指肠引流检查。

### 桂美酸

桂美酸(cinametic acid)为苯丙酸型利胆剂,有显著而持久的利胆作用,能促进胆汁排泄,并能松弛胆总管括约肌,有解痉止痛作用。因能促进血中胆固醇分解成胆酸排出,故有降低胆固醇作用。可用于胆石症、慢性胆囊炎或作为胆道感染的辅助用药。

### 牛胆酸钠

牛胆酸钠(sodium tauroglycocholate)自牛胆汁或猪胆汁提取制成,主要含牛磺胆酸钠和甘氨酸胆酸钠。

口服牛胆酸钠吸收后能刺激肝细胞分泌胆汁,促进脂肪乳化和吸收,帮助脂溶性维生素的吸收。临床用于长期胆瘘所致胆汁丧失的病人,可补充胆盐的不足,也可用于脂肪消化不良和慢性胆囊炎等。

### 茴 三 硫

茴三硫(anethol trithione)能增加胆酸、胆色素及胆固醇等成分的分泌,特别是增加胆色素分泌,还能直接兴奋肝细胞,改善肝脏解毒功能。此外能促进尿素的生成和排泄,有明显的利尿作用。

用于胆囊炎、胆石症、急慢性肝炎、肝硬化等,可引起尿液变色,有时发生过敏反应,有腹胀、腹泻、皮疹、发热等不良反应,大剂量长期应用可引起甲亢。胆道阻塞者禁用。

(方理本)



## 第三十九章 作用于子宫平滑肌的药物

作用于子宫的药物种类很多,雌激素、孕激素和雄激素均可影响子宫的收缩功能。雌激素可使子宫保持兴奋状态,增加缩宫素对子宫的敏感性,有利于分娩;孕激素则可使子宫兴奋性降低,对维持妊娠有重要意义(见第四十三章)。作用于子宫平滑肌药物分为子宫兴奋药和子宫抑制药;子宫兴奋药是一类选择性兴奋子宫平滑肌的药物,包括缩宫素、麦角生物碱和前列腺素;子宫抑制药可抑制子宫平滑肌收缩,包括 $\beta_2$ 肾上腺素受体激动药、钙通道阻滞药、硫酸镁和前列腺素合成酶抑制剂等。

### 第一节 子宫兴奋药

根据子宫的状态不同,所使用的子宫兴奋药的制剂和剂量不同,分别可产生子宫节律性收缩或强直性收缩。子宫兴奋药引起的子宫节律性收缩用于催产和引产;引起的强直性收缩用于产后止血或产后子宫复原,而禁用于催产与引产。

#### 缩 宫 素

缩宫素(oxytocin,催产素)的前体物质(前激素)由丘脑下部生成,沿下丘脑-垂体束以每日3mm速度转运至垂体后叶,并储存在神经末梢。在转运过程中,前激素转化为两种含有二硫键9肽的垂体后叶激素——缩宫素和加压素(抗利尿激素)。缩宫素和加压素释放后,由毛细血管进入血循环,到达远隔器官发挥作用。目前临床应用的缩宫素为人工合成品或从牛、猪的垂体后叶提取分离的制剂,一个单位(U)相当于2 $\mu$ g缩宫素,也含有微量的加压素。

#### 【药理作用与机制】

1. 子宫 能直接兴奋子宫平滑肌,加强子宫的收缩力,增加收缩频率,稍提高肌张力。其收缩强度取决于剂量及子宫的生理状态。小剂量(2~5 U)加强子宫(特别是妊娠末期子宫)的节律性收缩,其收缩性质和正常分娩相似,对子宫底部产生节律性收缩,而对子宫颈产生松弛作用,促使胎儿顺利娩出;大剂量(5~10 U)使子宫产生持续性强直收缩,不利于胎儿娩出。子宫平滑肌对缩宫素的敏感性受性激素的影响,雌激素能提高子宫平滑肌对缩宫素的敏感性,孕激素则降低其敏感性。在妊娠早期,孕激素水平高,子宫平滑肌收缩较弱,可保证胎儿安全发育;在妊娠后期,雌激素水平高,特别在临产时子宫对缩宫素的反应更敏感,有利于胎儿娩出,故此时只需小剂量缩宫素即可达到引产、催产的目的。

人体子宫平滑肌胞浆膜存在特异性缩宫素受体,不同妊娠期其受体密度不同。缩宫素的宫缩作用是和缩宫素受体结合所致。此外,动物实验证明,缩宫素可促使子宫内腺和

蜕膜产生并释放前列腺素,这可能也与其子宫收缩效应有关。

2. 其他 大剂量缩宫素能直接扩张血管,引起血压下降,但易产生快速耐受性,催产剂量的缩宫素不引起血压下降。乳腺小叶分支被平滑肌和肌上皮细胞所包绕,其中肌上皮细胞对缩宫素高度敏感,因此缩宫素能收缩乳腺小叶周围的肌上皮细胞,促进排乳,而儿茶酚胺类药物抑制排乳。

【体内过程】 口服易被酶破坏而失效,肠外给药有效。喷雾剂经鼻腔给药和锭剂经口腔粘膜给药使用方便,均较易吸收;肌内注射 3~5 分钟起效,效果维持 20~30 分钟;静脉注射作用快,维持时间更短,故需静脉滴注维持疗效。大部分经肝及肾破坏,少部分以结合的形式由尿排出。在妊娠期间血浆中出现缩宫素酶,能使缩宫素的键断裂而失活。缩宫素  $t_{1/2}$  较短,只有 5~12 分钟。

### 【临床应用】

1. 催产和引产 对胎位正常、头盆相称、无产道障碍的产妇,由于宫缩乏力难产时,可用小剂量缩宫素,以增强子宫节律性收缩,促进分娩而用于催产。对于死胎、过期妊娠或患有心脏病、肺结核等疾病的孕妇需提前终止妊娠者,可用其引产。用电子泵进行缩宫素静脉输注,逐渐增加输注速度,当速度达到每分钟 6 mU 时,即可产生达到自然分娩的宫缩反应。

2. 产后止血 产后出血时,立即皮下或肌内注射较大剂量(5~10U)缩宫素,迅速引起子宫强直性收缩,压迫子宫肌层内血管而止血。但作用短暂,常需加用麦角生物碱制剂维持疗效,也可辅助给予缩宫素滴鼻剂。

### 【不良反应与注意事项】

1. 催产和引产时,缩宫素剂量过大可发生胎儿宫内窒息或子宫破裂,故需严格掌握剂量及禁忌证,凡产道异常、胎位不正、头盆不称、前置胎盘及三次妊娠以上的经产妇或有剖腹产史者禁用。对于高敏感产妇可造成子宫强烈收缩、甚至子宫破裂及广泛性软组织撕裂,可引起胎儿窒息死亡。

2. 缩宫素的人工合成品不良反应较少,而提取制成的缩宫素则因含有杂质,偶见过敏反应。在大量使用缩宫素时,可导致抗利尿作用。如果病人输液过多或过快,可出现水潴留和低血钠体征。

3. 缩宫素禁用于高张力型子宫功能障碍、子宫破裂倾向、产道异常、胎位不正、头盆不称和前置胎盘等。

## 垂体后叶素

垂体后叶素 (pituotrin) 是从牛、猪的垂体后叶中提取的粗制品,内含缩宫素及抗利尿激素二种成分。二者的化学结构及组成基本相似,均为含有二硫键的 9 个氨基酸的多肽。抗利尿激素较大剂量时,可收缩血管,特别是收缩毛细血管及小动脉,升高血压,故又称加压素,临床用于治疗尿崩症及肺出血。垂体后叶素兴奋子宫的作用已逐渐被缩宫素代替。不良反应有面色苍白、心悸、胸闷、恶心、腹痛及过敏反应等。

## 麦角生物碱

麦角(ergot)是寄生在黑麦及其他禾木科植物上的一种麦角菌的干燥菌核,它在麦穗上突出似角,故名麦角。早在 2000 多年前因妊娠妇女误服麦角而发现其药理作用。400 年前开始以子宫兴奋药用于临床。

麦角中含有多种生物碱,均为麦角酸的衍生物,按化学结构可分为两类:①胺生物碱类:以麦角新碱(ergometrine, ergonovine)、甲麦角新碱(methylergometrine)为代表,易溶于水,对子宫的兴奋作用强而快,维持时间较短。②肽生物碱类:以麦角胺(ergotamine)及麦角毒(ergotoxine)为代表,难溶于水,对血管作用显著,起效缓慢,但维持时间较长。麦角生物碱除了激动或阻断 5-HT 受体外,还可作用于  $\alpha$  肾上腺素能受体和 DA 受体,麦角生物碱的分类和作用受体见第四十四章中表 44-3。

### 【药理作用与机制】

1. 子宫 麦角生物碱类均有选择性兴奋子宫平滑肌的作用,其中以麦角新碱最为显著。其作用强度取决于子宫的生理状态,妊娠子宫较未孕子宫敏感,在临产前后则更敏感。与缩宫素比较,其作用强而持久,剂量稍大即引起子宫强直性收缩,且对子宫体和子宫颈的作用无显著差异,因此只适用于产后止血及子宫复原,不能用于催产和引产。

2. 血管 麦角胺及麦角毒能收缩末梢血管,损伤血管内皮细胞,大剂量反复应用引起血栓和肢端坏疽。麦角胺亦能使脑血管收缩,减少脑动脉搏动幅度,从而减轻偏头痛。

3. 阻断  $\alpha$  受体 氨基酸麦角碱类尚有阻断  $\alpha$  肾上腺素受体作用,能使肾上腺素的升压作用翻转,具有中枢抑制作用,使血压下降。

### 【临床应用】

1. 子宫出血 产后或其他原因引起的子宫出血,均可用麦角新碱治疗。利用其对子宫平滑肌持久的强直性收缩作用,机械地压迫肌纤维间血管而止血。可有效治疗产后、刮宫或其他原因引起的子宫出血和子宫复旧不良。

2. 子宫复原 产后子宫复原缓慢时,易引起失血过多或感染,因此需促进子宫收缩,加速子宫复原。

3. 偏头痛 麦角胺能收缩脑血管,减少脑动脉搏动幅度,可用于偏头痛的诊断和治疗。咖啡因也具有收缩脑血管的作用,且能促进麦角胺的吸收,两药合用增强疗效。

4. 冬眠合剂 麦角毒的氢化物,如氢麦角毒(dihydroergotoxine)具有阻断  $\alpha$  受体及中枢抑制作用,可与异丙嗪、哌替啶组成冬眠合剂。

【不良反应与注意事项】 注射麦角新碱可引起恶心、呕吐及血压升高等,伴有妊娠毒血症的产妇应慎用。偶见过敏反应,严重者出现呼吸困难、血压下降。麦角流浸膏中含有麦角毒和毒角胺,长期应用可损害血管内皮细胞。

麦角制剂禁用于催产及引产,血管硬化及冠心病患者忌用。

## 前列腺素

前列腺素(prostaglandins, PGs)广泛存在于人体的多种组织和体液中,种类很多,现已人工合成。PGs 对机体的作用极为广泛,主要作用于心血管系统、消化系统和生殖系统。

PGs 是一族含有二十个碳原子的不饱和脂肪酸,其基本结构为前列腺烷酸,由一个五碳环和两条侧链组成。各种 PG 就是根据五碳环的构型和侧链的双键数目而命名。作为子宫兴奋药应用的 PGs 类药物有:地诺前列酮(dinoprostone, PGE<sub>2</sub>, 前列腺素 E<sub>2</sub>)、地诺前列素(dinoprost, PGF<sub>2α</sub>, 前列腺素 F<sub>2α</sub>)、硫前列酮(sulprostone)和卡前列素(carboprost, 15-Me-PGF<sub>2α</sub>, 15-甲基前列腺素 F<sub>2α</sub>)等。前列地尔(alprostadil, prostavasin, PGE<sub>1</sub>, 前列腺素 E<sub>1</sub>)还具有扩张血管作用,可用于心血管疾病;米索前列醇(misoprostol)尚具有抗消化道溃疡作用。有关前列腺素的合成和分类见第四十四章。

【药理作用与机制】 PG 对子宫有收缩作用,其中以 PGE<sub>2</sub> 和 PGF<sub>2α</sub> 在分娩中具有重要意义。

1. PGE<sub>2</sub> 和 PGF<sub>2α</sub> 对妊娠各期子宫都有兴奋作用,分娩前的子宫尤为敏感,妊娠初期和中期效果较缩宫素强。

2. PGE<sub>2</sub> 和 PGF<sub>2α</sub> 引起子宫收缩的特性与生理性的阵痛相似,在增强子宫平滑肌节律性收缩的同时,尚能使子宫颈松弛。

【临床应用】 对子宫平滑肌有兴奋作用的 PGs 可用于抗早期或中期妊娠和足月引产。由于 PGs 对妊娠中期子宫的兴奋作用也较强,故妊娠中期引产效果较好。

PGE<sub>2</sub> 在整个孕期可引起子宫收缩,作为阴道栓剂高位送入阴道,应用于 2~3 月妊娠的流产,一般使用剂量是 20mg,每隔 3~5 小时一次,流产预计时间为 17 小时。PGF<sub>2α</sub> 静脉注射不良反应发生率较高,用注射剂羊膜腔内注入,仅用于过期妊娠、葡萄胎和死胎的引产,对妊娠早期引产需用较大剂量,易导致严重不良反应。15-Me-PGF<sub>2α</sub> 活性较 PGF<sub>2α</sub> 高 10 倍,作用时间长,副作用小,安全而简便,终止妊娠后能很快恢复月经和生育功能,主要用于终止妊娠和宫缩无力导致的产后顽固性出血。15-Me-PGF<sub>2α</sub> 对下丘脑-垂体-卵巢轴几乎无影响,是一种很有希望的避孕药。

【不良反应与注意事项】 因同时兴奋胃肠平滑肌,可引起恶心、呕吐、腹痛、腹泻等。PGF<sub>2α</sub> 能收缩支气管平滑肌,诱发哮喘,不宜用于支气管哮喘患者。PGE<sub>2</sub> 能升高眼压,不宜用于青光眼患者。用于引产时的禁忌证和注意事项与缩宫素相同。

## 第二节 子宫抑制药

子宫抑制药可抑制子宫平滑肌收缩,使收缩力减弱,收缩节律减慢,临床主要用于防治早产。

### 一、β<sub>2</sub> 肾上腺素受体激动药

β<sub>2</sub> 肾上腺素受体激动药具有平滑肌松弛作用,主要用于防治支气管哮喘,少数药物同时具有较明显的抑制子宫平滑肌作用,用于防治早产。

#### 利托君

【药理作用与机制】 利托君(ritodrine, 利妥特灵)为选择性 β<sub>2</sub> 肾上腺素受体激动药,

可特异性抑制子宫平滑肌。能减弱妊娠和非妊娠子宫的收缩强度,减少频率,并缩短子宫收缩时间。

【体内过程】 口服易吸收,但首过消除明显,生物利用度为 30% 左右;血浆蛋白结合率约为 32%,能通过胎盘屏障。本药在肝脏代谢后经尿排泄,部分以原形随尿排出。

【临床应用】 早产妇女使用本药后,可延缓分娩,使妊娠时间接近正常,用于防治早产,一般先采用静脉滴注,取得疗效后,口服本药维持疗效。

【不良反应与注意事项】 静脉给药不良反应较严重,多与  $\beta$  受体激动有关,表现为心率加快,收缩压升高及舒张压下降。有些病人可见血红蛋白降低、血糖升高、血钾降低及游离脂肪酸升高。个别妇女可出现肺水肿,甚至有生命危险。

【药物相互作用】 本药与糖皮质激素合用时可使血糖明显升高。与硫酸镁合用可引起心律失常。

特布他林(terbutaline)用于防治早产,静脉滴注的初始剂量为  $5\mu\text{g}/\text{min}$ ,以后每隔 20 分钟剂量可增加  $2.5\mu\text{g}/\text{min}$ ,通常剂量增至  $10\mu\text{g}/\text{min}$ 。子宫收缩停止后逐渐减少剂量,然后可改用口服给药维持 12 小时,剂量为  $2.5\text{mg}\sim 5\text{mg}/\text{次}$ ,3 次/日。

沙丁胺醇(salbutamol)用于防治早产,开始时用  $10\mu\text{g}/\text{min}$  速率静脉滴注,每隔 10 分钟增加剂量,直至出现反应,而后缓慢增量,直至子宫收缩停止(常用量为  $10\mu\text{g}\sim 45\mu\text{g}/\text{min}$ ),连续给药 1 小时,以后每隔 6 小时减少 50% 用量。口服维持剂量为  $4\text{mg}/\text{次}$ ,3~4 次/日。

海索那林(hexoprenaline)其作用及防治早产方面的应用与沙丁胺醇相似,但剂量较少,通常以  $0.1\mu\text{g}/\text{min}$  静脉滴注治疗早产。

## 二、其他子宫抑制剂

硫酸镁(magnesium sulfate)可明显抑制子宫平滑肌收缩。妊娠期间应用硫酸镁可以防治早产和妊娠高血压综合征及子痫发作,对于  $\beta_2$  受体激动剂禁用的产妇,可用本药治疗早产。

钙通道阻滞剂可松弛离体子宫平滑肌,明显拮抗缩宫素所致的子宫兴奋作用。硝苯地平可作为防治早产的钙通道阻滞剂。

前列腺素合成酶抑制药,如吲哚美辛(消炎痛)已被用于早产,但由于前列腺素能维持胎儿的动脉导管开放,故吲哚美辛可使胎儿动脉导管过早关闭,临床应用时应慎重。本药限于妊娠三十四周之内的妇女使用。

(袁秉祥)



## 第七篇 作用于内分泌系统的药物

### 第四十章 肾上腺皮质激素类药物

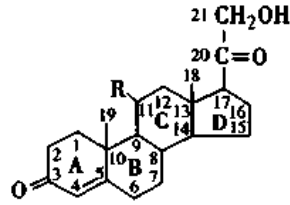
肾上腺皮质(以下简称皮质)由外向内依次分为球状带、束状带及网状带三层。球状带因缺乏 $17\alpha$ -羟化酶只能合成醛固酮等盐皮质激素;束状带是合成氢化可的松等糖皮质激素的重要场所;网状带主要合成性激素类。肾上腺皮质激素(adrenocortical hormones)是肾上腺皮质所分泌的激素的总称,属甾体类(steroid,类固醇)化合物,可分为三类:①盐皮质激素,有醛固酮和去氧皮质酮。②糖皮质激素,有氢化可的松和可的松等,其分泌和生成受促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)的调节,而ACTH的分泌受昼夜节律的影响。③性激素,在第四十三章论述。

近年有关皮质激素快速作用及膜受体的新认识,使激素的作用机制得到了新的解释,也为临床应用提供了良好的理论基础。诸如在对激素敏感的某些严重疾病,大剂量激素治疗可获得良好的疗效,并非仅是剂量增加的效果,而可能是另一些性质不同的、非基因效应在起重要作用。相信随着对激素作用机制进一步深入全面的了解,将会使该类药物的临床合理使用水平提高到一个崭新的高度。

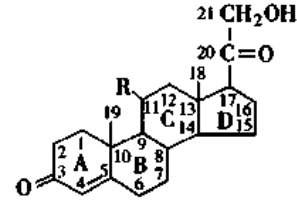
【化学结构与构效关系】糖皮质激素类的结构特征是在甾核C环的 $C_{11}$ 上有氧(如可的松)或羟基(如氢化可的松),而在D环的 $C_{17}$ 上有 $\alpha$ 羟基,这类皮质激素对糖代谢的作用较强,而对水、盐代谢的作用较弱,故称糖皮质激素;因其同时具有显著的抗炎作用,又称之为甾体类抗炎药。皮质激素类药物共同的结构特点为甾核A环的 $C_{4-5}$ 之间为一双键, $C_3$ 上有酮基, $C_{20}$ 上有一个羰基,系保持生理功能所必需。天然存在的皮质激素及个别人工合成的药物(如氟氢可的松),第1、2位碳原子之间以单键结合;而绝大部分人工合成的药物,都为不饱和的双键,后者在机体内的加氢还原灭活反应程度降低,故作用更强。为了提高临床疗效,降低副作用,曾对该类药物的结构进行了改造,合成了一系列的糖皮质激素类衍生物(见图40-1)。盐皮质激素类结构的特征是在甾核C环的 $C_{11}$ 无氧(如去氧皮质酮),或虽有氧但与18位碳结合(如醛固酮)及D环的 $C_{17}$ 无 $\alpha$ -羟基。这类皮质激素对水、盐代谢有较强的作用,而对糖代谢的作用很弱,故称为盐皮质激素。

现将该类药物的构效关系简要总结如下:

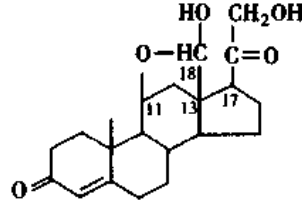
1. 双键的引入 如果把1位和2位碳之间改成不饱和的双键,则可的松变为泼尼松(prednisone,强的松),而氢化可的松变为泼尼松龙(prednisolone,强的松龙),其抗炎作用及对糖代谢的影响增加4~5倍,而对电解质代谢的影响减小。



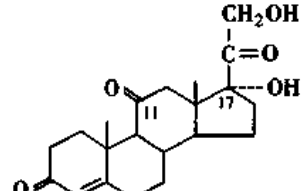
肾上腺皮质激素的基本结构



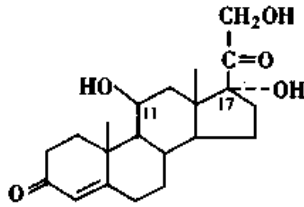
去氧皮质酮 desoxycortone



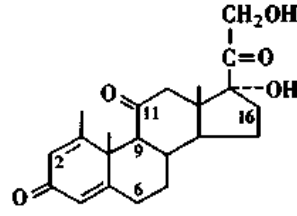
醛固酮 aldosterone



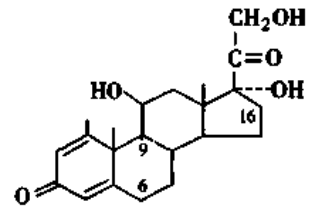
可的松 cortisone



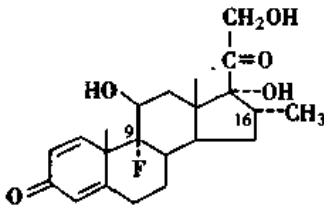
氢化可的松 hydrocortisone



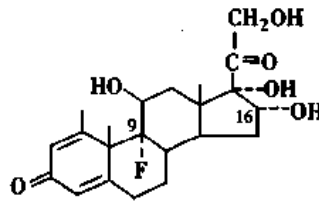
泼尼松 prednisone



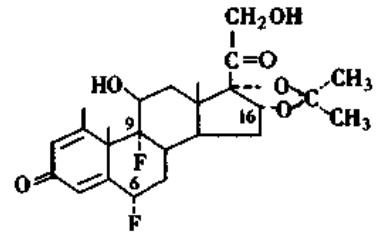
泼尼松龙 prednisolone



地塞米松 dexamethasone



曲安西龙 triamcinolone



氟轻松 fluocinolone acetonide

图 40-1 肾上腺皮质激素类药物的化学结构

2. 羟基的引入 若在 16 $\alpha$  位引入羟基, 如 9 $\alpha$ -氟-16 $\alpha$ -羟强的松即曲安西龙, 其抗炎作用加强, 水、钠潴留作用几无变化。

3. 甲基的引入 若在 6 $\alpha$  位引入一甲基, 抗炎作用增强, 体内分解延缓, 如 6 $\alpha$  甲基强的松抗炎作用比泼尼松龙更强。在氟氢可的松的 16 $\beta$  位引入甲基, 即成为倍他米松; 在其 16 $\alpha$  位引入一甲基, 则变成地塞米松; 二者的抗炎作用显著增强, 但对水、钠潴留几无影响, 持续时间延长。

4. 氟的引入 若在氢化可的松 9 $\alpha$  位上引入氟, 即成为氟氢可的松 (fludrocortisone), 其抗炎作用较氢化可的松提高约 10 倍, 水、钠潴留的作用同时增强。若在 6 $\alpha$  和 9 $\alpha$  位上都引入氟, 如氟轻松, 其抗炎作用与水、钠潴留作用也显著增加。



## 第一节 糖皮质激素

【药理作用与机制】糖皮质激素(glucocorticoids, GC)类药物,如氢化可的松(hydrocortisone)和可的松(cortisone)等,作用广泛而复杂,且随剂量不同而异。在生理情况下所分泌的糖皮质激素主要影响正常物质代谢过程。缺乏时,将引起代谢失调以致死亡。当应激状态时,机体分泌大量的糖皮质激素,通过允许作用等,使机体适应内外环境所产生的强烈刺激。超生理剂量(药理剂量)时,糖皮质激素除影响物质代谢外,还有抗炎、免疫抑制和抗休克等药理作用。

### 1. 对代谢的影响

(1)糖代谢:糖皮质激素在维持血糖的正常水平和肝脏与肌肉的糖原含量方面有重要作用。能增加肝、肌糖原含量和升高血糖,其原因是:①促进糖原异生(gluconeogenesis),特别是利用肌肉蛋白质代谢中的一些氨基酸及其中间代谢物作为原料合成糖原;此外,氢化可的松对诸如丙酮酸羧化酶、果糖-1,6-二磷酸酶、葡萄糖-6-磷酸酶等糖原异生的多种酶有激活作用,从而增加肝糖原和肌糖原。②减慢葡萄糖分解为 $\text{CO}_2$ 的氧化过程,有利于中间代谢产物如丙酮酸和乳酸等在肝脏和肾脏再合成葡萄糖,增加血糖的来源。③减少机体组织对葡萄糖的利用。

(2)蛋白质代谢:糖皮质激素制剂能加速胸腺、淋巴腺、肌肉、皮肤、骨等组织的蛋白质分解代谢,增高血清氨基酸和尿中氮的排泄量,造成负氮平衡;而且,大剂量糖皮质激素还能抑制蛋白质合成。因此用药后可引起胸腺、淋巴腺萎缩,肌肉和皮肤中蛋白质含量降低,成骨细胞活力减退,骨质形成障碍等。故在用药期间应多进食高蛋白食物和少进食糖类,在严重损失蛋白质的肾病患者及多种影响蛋白质代谢的疾病中,采用此类激素治疗时,必须合用蛋白质同化类激素。

(3)脂质代谢:短期使用对脂质代谢无明显影响。大剂量长期使用可增高血浆胆固醇,激活四肢皮下的酯酶,促使皮下脂肪分解,而重新分布在面部、上胸部、颈背部、腹部和臀部,形成向心性肥胖。

(4)核酸代谢:糖皮质激素对各种代谢的影响,主要是通过影响敏感组织中的核酸代谢来实现的。在淋巴细胞的实验中发现,氢化可的松可诱导合成某种特殊的mRNA,转录出一种抑制细胞膜转运功能的蛋白质,从而抑制细胞对葡萄糖、氨基酸等能源物质的摄取,以致细胞合成代谢受到抑制,而分解代谢增强。但是又能促进肝细胞中多种RNA及某些酶蛋白的合成,进而影响糖和脂肪的代谢。

(5)水和电解质代谢:糖皮质激素也有一定盐皮质激素样作用,能够保钠排钾,但作用较弱。长期大量应用,作用才较明显。它对水的平衡也有重要作用,能增加肾小球滤过率和拮抗抗利尿激素的作用,减少肾小管对水的重吸收,有利尿作用。皮质激素过多时,还可引起低血钙,而肾上腺皮质功能不全时,则常伴有高血钙。这可能与其减少小肠对钙的吸收和抑制肾小管对钙的重吸收,从而促进尿钙排泄有关。长期用药将造成骨质脱钙。

2. 允许作用 糖皮质激素对有些组织细胞无直接效应,但可给其他激素发挥作用创造有利条件,称为允许作用(permissive action)。例如糖皮质激素可增强儿茶酚胺的血管收缩作用和胰高血糖素的血糖升高作用。

3. 抗炎作用 糖皮质激素具有很强的抗炎作用,能抑制感染性(如细菌、病毒)、物理性(如烧伤、创伤)、化学性(如酸、碱)、免疫性(如各型变态反应)及无菌性(如缺血性组织损伤)炎症。在急性炎症初期,本类药物能增高血管的紧张性,减轻充血,降低毛细血管的通透性,因此减轻渗出、水肿;同时抑制白细胞浸润及吞噬反应,减少各种炎性介质的释放,从而缓解红、肿、热、痛等症状。在炎症后期糖皮质激素类药物通过抑制毛细血管和纤维母细胞的增生,抑制胶原蛋白、粘多糖的合成及肉芽组织增生,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性反应,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,也一定程度地降低机体的防御功能,若使用不当可致感染扩散、阻碍创面愈合。

糖皮质激素抗炎作用的基本机制是基因效应。激素作为一种磷脂类物质,易于通过细胞膜进入细胞,与胞浆内普遍存在的激素受体(glucocorticoid receptor, GR)结合。GR由约800个氨基酸构成,存在GR $\alpha$ 和GR $\beta$ 两种亚型。GR $\alpha$ 活化后产生经典的激素效应,而GR $\beta$ 不具备与激素结合的能力,作为GR $\alpha$ 拮抗剂起作用。未活化的GR $\alpha$ 在胞浆内与热休克蛋白(heat shock proteins, HSPs)等结合成一种大的复合体。这是一种三维结构,防止GR $\alpha$ 对DNA产生作用。这种复合体与激素(配基)结合后,发生结构变化,HSPs与GR $\alpha$ 分离,随之激素-受体复合体易位进入细胞核,在细胞核内与特异性DNA位点即靶基因的启动子(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)相结合,启动基因转录,相应地引起转录增加或减少,影响介质相关蛋白合成,继之对炎症反应所必需的细胞和分子产生影响而发挥抗炎作用,具体表现为:

(1)对炎症抑制蛋白及某些靶酶的影响:①诱导炎症抑制蛋白脂皮素1(lipocortin 1)的生成,进而抑制磷脂酶A<sub>2</sub>,影响花生四烯酸代谢的连锁反应,减少炎症介质中具有扩血管作用的前列腺素如PGE<sub>2</sub>、PGI<sub>2</sub>等和具有趋化作用的白三烯类(LTA<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>和LTD<sub>4</sub>)等炎症介质,从而产生抗炎作用;②诱导其他多种炎症抑制蛋白的合成如分泌性白细胞蛋白激酶抑制因子与Vasocortin蛋白等。分泌性白细胞蛋白激酶抑制因子是一种重要的蛋白激酶抑制剂,可抑制多种白细胞炎症蛋白酶的生成,从而减轻炎症损害;Vasocortin蛋白与GC抗渗透作用有关;③抑制磷脂酶A<sub>2</sub>、环氧酶-2和诱生型NO合成酶的基因表达,减少酶的生成,从而阻断相关介质的产生,发挥抗炎作用。

(2)对细胞因子的作用:细胞因子的异常与炎症性疾病的发生、发展密切相关。GC不仅能抑制多种炎性细胞因子如TNF $\alpha$ 、IL-1、IL-2、IL-5、IL-6和IL-8的产生,而且还影响其生物效应的发挥。

(3)对粘附分子的作用:GC能在转录水平上直接抑制粘附分子如E-选择素和ICAM-1(intercellular adhesion molecule 1)等的表达;也能通过改变细胞对细胞因子的反应性而间接抑制粘附分子的表达。

(4)对炎症细胞凋亡的影响:在多种细胞系中,GC的处理可引起C-myc、C-myb等细胞增殖相关基因表达下调,特异性核酸内切酶表达增加,随后发生细胞凋亡。进一步研究证实,GC诱导的细胞凋亡是GR依赖性的,可被GR拮抗剂RU38486所阻断。目前认为,诱导和保护正常的细胞凋亡作用是内源性和外源性GC抗炎作用的重要分子机制

之一。

快速效应也是糖皮质激素的作用机制之一,主要包括非基因的受体介导效应和生化效应两类。非基因效应的主要特点为起效迅速,对转录和蛋白质合成抑制剂不敏感。诸如大剂量激素的抗过敏作用,这一效应在数分钟内发生,并且对放线菌素 D 抵抗,提示为类固醇非基因效应的结果。初步的研究表明,除了类固醇核受体外,尚存在细胞膜类固醇受体,而类固醇的快速非基因效应与细胞膜类固醇受体相关(Chen YZ. Mol Cell Biol Res Commun. 1999;2:145)。关于细胞膜类固醇受体的克隆正在进一步的研究之中。

近年也证实了激素对细胞能量代谢的直接影响。如甲基泼尼松龙溶解于细胞膜,并影响细胞膜的生化特性,其对线粒体内膜的直接影响将导致离子通透性增加,并继而导致氧化磷酸化耦联的解离。此外,激素还可以不通过减少细胞内 ATP 的产生而直接抑制阳离子循环。

**4. 免疫抑制与抗过敏作用** 对于免疫反应,糖皮质激素有多方面的抑制作用。糖皮质激素类能解除许多过敏性疾病的症状,抑制因过敏反应而产生的病理变化,如过敏性充血、水肿、渗出、皮疹、平滑肌痉挛及细胞损害等,能抑制组织器官的移植排异反应,对于自身免疫性疾病也能发挥一定的近期疗效。

(1)对免疫系统的抑制作用:糖皮质激素类药物对免疫系统(主要是淋巴组织)的抑制作用,随动物种属不同而有很大差异。小鼠、大鼠、家兔等较敏感,能使胸腺缩小,脾脏淋巴结减少,血中淋巴细胞溶解;而豚鼠、猴和人的敏感性则较差。如糖皮质激素不能使正常人淋巴细胞溶解,也不能使免疫球蛋白合成或补体代谢明显下降,更不能抑制特异性抗体的合成。但糖皮质激素能明显减少急性淋巴细胞白血病患者成淋巴细胞数量,也能抑制人体成淋巴细胞 DNA 和蛋白质的合成,干扰淋巴组织在抗原作用下的分裂和增殖。还能阻断敏感化 T 淋巴细胞所诱发的单核细胞和巨噬细胞的募集,从而抑制皮肤迟发性过敏反应。目前认为糖皮质激素抑制免疫的机制与下列因素有关:①诱导淋巴细胞 DNA 降解;②对淋巴细胞物质代谢的影响:抑制淋巴细胞中 DNA、RNA 和蛋白质的生物合成,减少淋巴细胞中 RNA 聚合酶的活力和 ATP 的生成量;③诱导淋巴细胞凋亡:体内和体外用药均能诱导 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞凋亡;④抑制核转录因子 NF- $\kappa$ B 活性:NF- $\kappa$ B 过度激活可导致多种炎性细胞因子的生成,与移植物排斥反应、炎症等疾病密切相关。糖皮质激素一方面通过其受体直接与 NF- $\kappa$ B 异源二聚体的 p65 亚基相互作用,抑制 NF- $\kappa$ B 与 DNA 结合,阻断其调控作用;另一方面增加 NF- $\kappa$ B 抑制蛋白 I $\kappa$ B $\alpha$  基因的转录,促进 I $\kappa$ B $\alpha$  的合成,I $\kappa$ B $\alpha$  于胞核内与激活的 NF- $\kappa$ B 结合,使 NF- $\kappa$ B 脱离靶基因  $\kappa$ B 位点回至胞浆中,进而在胞浆内重新配置;从而发挥免疫抑制作用。

(2)抗过敏作用:在免疫过程中,由于抗原-抗体反应引起肥大细胞脱颗粒而释放组胺、5-羟色胺、过敏性慢反应物质、缓激肽等,从而引起一系列过敏性反应症状。糖皮质激素能减少上述过敏介质的产生,因而减轻过敏性症状。

**5. 抗休克作用** 常用于严重休克,特别是中毒性休克的治疗。一般认为大剂量糖皮质激素抗休克的作用与下列因素有关:①扩张痉挛收缩的血管和兴奋心脏,加强心脏收缩力;②抑制某些炎性因子的产生,减轻全身炎症反应综合征及组织损伤,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(myocardial depressant

factor, MDF)的形成。MDF 具有抑制心肌收缩力,收缩内脏血管等促进休克发生的作用。糖皮质激素阻止 MDF 的产生,故有助于中止或延缓休克的发展;④提高机体对细菌内毒素的耐受力。对败血症中毒性休克患者,糖皮质激素类能对抗细菌内毒素对机体的刺激,减轻细胞损伤,缓解毒血症症状,发挥保护机体的作用;但对外毒素则无防御作用。

## 6. 其他作用

(1)退热作用:用于严重的中毒性感染如肝炎、伤寒、脑膜炎、急性血吸虫病、败血症及晚期癌症的发热,常具有迅速而良好的退热作用。可能与其能抑制体温中枢对致热原的反应、稳定溶酶体膜、减少内源性致热原的释放有关。但是在发热诊断未明前,不可滥用糖皮质激素类药物,以免掩盖症状使诊断困难。

(2)血液与造血系统:能刺激骨髓造血机能,使红细胞和血红蛋白含量增加,大剂量可使血小板增多、提高纤维蛋白原浓度,并缩短凝血时间;刺激骨髓中的中性白细胞释放入血而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。糖皮质激素可使血液中淋巴细胞减少,但存在明显的动物种属差异。对皮质激素敏感的动物,淋巴细胞的减少主要是由于细胞的溶解或死亡,而在不敏感的种属,则与血液中淋巴细胞向其他组织如骨髓的分布等有关。临床上可见,肾上腺皮质功能减退者的淋巴组织增生,淋巴细胞增多;而肾上腺皮质功能亢进者的淋巴细胞减少,淋巴组织萎缩。

(3)骨骼:糖皮质激素增多症患者或长期大量应用本类药物时可出现骨质疏松,特别是脊椎骨,故可有腰背痛,甚至发生压缩性骨折、鱼骨样及楔形畸形。因糖皮质激素可以抑制成骨细胞的活力,减少骨中胶原的合成,促进胶原和骨基质的分解,使骨盐不易沉着,骨质形成发生障碍。此外,大量糖皮质激素可促进钙自尿中排泄,使骨盐进一步减少。

(4)中枢神经系统:氢化可的松可减少脑中  $\gamma$ -氨基丁酸的浓度,提高中枢的兴奋性。有些患者因大量长期应用,或由于较敏感即使用小剂量时亦可引起欣快、激动、失眠等,偶可诱发精神失常;且能降低大脑的电兴奋阈,促使癫痫发作,故精神病患者和癫痫患者宜慎用。大剂量对儿童能导致惊厥。

【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。

氢化可的松进入血液后约 90% 与血浆蛋白结合,其中约 80% 与皮质激素结合蛋白(corticosteroid-binding globulin, CBG, transcortin)结合,10% 与白蛋白结合,结合者都无生物活性。具有活性的游离型约 10%。CBG 在肝中合成,雌激素可以促进其合成。妊娠过程中雌激素增加,血中 CBG 浓度增高 2~3 倍。用雌激素治疗的病人血中 CBG 也同样增高,但正常月经周期中雌激素的含量变动不大,不会影响 CBG 的浓度。通常认为糖皮质激素与 CBG 结合后不易进入细胞,因此失去了激素的作用。另外,当 CBG 增高时,游离型氢化可的松减少,反馈性地引起 ACTH 释放,又使游离型达到正常水平。肝、肾疾病时 CBG 减少,游离型增多。

糖皮质激素类药物都在肝脏中转化,首先是第 4 位碳( $C_4$ )与第 5 位碳( $C_5$ )的双键被加氢还原。随后第 3 位碳原子上的酮基由羟基取代,进而羟基与葡萄糖醛酸或硫酸结合,而由尿中排出。故肝、肾功能不全时,糖皮质激素类药物的血浆  $t_{1/2}$  可以延长。可的松与

泼尼松等第 11 位碳原子(C<sub>11</sub>)上的氧,转化为羟基,生成氢化可的松和泼尼松龙才能发挥作用,此反应主要在肝脏进行,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。肝药酶诱导剂如苯巴比妥、苯妥英钠和利福平等与皮质激素合用时,则加快其分解,故合用时须增加后者的用量。

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。显然,其生物学  $t_{1/2}$  比血浆  $t_{1/2}$  长。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。

### 【临床应用】

#### 1. 自身免疫性疾病、器官移植排斥反应和过敏性疾病

(1) 自身免疫性疾病:如严重风湿热(累及心脏时)、风湿性心肌炎、风湿性及类风湿性关节炎(使用其他药物的疗效欠佳时)、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。皮质激素的分泌具有昼夜节律性,每日上午 8~10 时为分泌高峰,随后逐渐下降,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性影响较小。

(2) 过敏性疾病:如荨麻疹、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,临床治疗主要应用肾上腺素受体激动药和抗组胺药物。对严重病例或其他药物无效时,可应用本类激素作辅助治疗,目的是抑制抗原-抗体反应所引起的组织损害和炎症过程。倍氯松(二丙酸氯地米松)气雾剂,平喘疗效好,但应将剂量控制在每天 0.4mg 以下,否则易出现不良反应。

(3) 器官移植排斥反应:异体器官移植手术后所产生的免疫性排斥反应也可使用皮质激素。与环孢素等免疫抑制剂合用,疗效更好,并可减少两药的剂量。

#### 2. 严重感染或预防炎症后遗症

(1) 严重急性感染:主要用于中毒性感染或同时伴有休克者,如中毒性菌痢、暴发型流行性脑膜炎、中毒性肺炎、重症伤寒、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。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。

对于多种结核病的急性期,特别是渗出为主的结核病,如结核性脑膜炎、胸膜炎、心包炎、腹膜炎,在早期应用抗结核药物的同时辅以糖皮质激素短程应用,可迅速退热,减轻炎症渗出,使积液消退,减少愈合过程中发生的纤维增生及粘连。

(2) 治疗炎症及防止某些炎症的后遗症:糖皮质激素类药物能减少炎性渗出,防止组织过度破坏,抑制粘连及瘢痕的形成。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、睾丸炎以及烧伤后瘢痕挛缩等,早期应用皮质激素可减少炎性渗出,减轻愈合过程中纤维组织过度增生及粘连,防止后遗症的发生。对眼科疾病如虹膜炎、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。局部滴眼后,房水内药物可达到有效浓度,因此眼前部炎症只需局部用

药,眼后部炎症则需全身给药。有角膜溃疡者禁用。局部滴眼可使眼压升高。对药物性皮炎仍可使用,用药原则以开始剂量大,以后逐渐减小为好。

3. 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;24小时内至少应予相当于1~2g氢化可的松的量或更多,用药24~48小时,最多不超过72小时,待微循环改善、脱离休克状态时停用,且尽可能在抗菌药物之后使用,停药则在撤去抗菌药物之前。

4. 血液病 糖皮质激素多用于治疗儿童急性淋巴细胞性白血病,但用于急性非淋巴细胞性白血病的疗效较差。此外,还可用于再生障碍性贫血、粒细胞减少症、血小板减少症和过敏性紫癜等的治疗。停药后易复发。

5. 局部应用 对于一般性皮肤病,如湿疹、肛门瘙痒、接触性皮炎、牛皮癣等均有疗效,多采用氢化可的松、氢化泼尼松或氟氢松等软膏、霜剂或洗剂局部用药。当肌肉韧带或关节劳损时,可将醋酸氢化可的松或醋酸氢化泼尼松混悬液加入1%普鲁卡因注射液做肌肉注射,也可注入韧带压痛点或关节腔内以消炎止痛。

6. 某些肿瘤 如乳腺癌、前列腺癌等(详见第十五章)。

#### 【不良反应与注意事项】

##### 1. 长期大剂量应用引起的反应

(1)医源性肾上腺皮质功能亢进:又称类肾上腺皮质功能亢进综合征,这是过量激素引起物质代谢和水盐代谢紊乱的结果。表现为满月脸、水牛背、向心性肥胖、皮肤变薄、多毛、浮肿、低血钾、高血压、糖尿病等,停药后症状可自行消失。必要时可加用抗高血压药、抗糖尿病药治疗,并采用低盐、低糖、高蛋白饮食及加用氯化钾等措施。高血压、动脉硬化、水肿、心或肾功能不全及糖尿病患者禁用或慎用。

(2)诱发或加重感染:糖皮质激素可抑制机体免疫功能,故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的白血病、再生障碍性贫血、肾病综合征等患者更易发生。还可使原来静止的结核病灶扩散恶化。故肺结核、淋巴结核、脑膜结核、腹膜结核等患者,必要时应并用抗结核药。

(3)消化系统并发症:刺激胃酸、胃蛋白酶的分泌并抑制胃粘液分泌,降低胃黏膜的抵抗力,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,由于钠、水潴留和血脂升高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、绝经妇女和老人;严重者可产生自发骨折。由于抑制生长激素的分泌和造成负氮平衡,还可影响生长发育。孕妇应用,偶引起胎儿畸形。

(6)其他:精神失常、有癫痫或精神病史者禁用或慎用。

##### 2. 停药反应

(1)医源性肾上腺皮质功能不全:长期应用尤其是连日给药的病人,减量过快或突然停药时,可引起肾上腺皮质萎缩和机能不全。这是由于长期大剂量使用糖皮质激素,反馈

性抑制垂体-肾上腺皮质轴所致。多数病人可无表现。也有少数患者特别是当遇到感染、创伤、手术等严重应激情况时,可发生肾上腺危象,表现为恶心、呕吐、乏力、低血压和休克等,需及时抢救。防治方法:停药须经缓慢的减量过程,不可骤然停药,停用激素后连续应用 ACTH 7 天左右;在停药一年内如遇应激情况(如感染或手术等),应及时投予足量的激素。

肾上腺皮质功能的恢复时间与剂量、用药时间长短和个体差异等有关。停用激素后,垂体分泌 ACTH 的功能一般需经 3~5 个月才恢复;肾上腺皮质对 ACTH 起反应的机能恢复约需 6~9 个月,甚至 1~2 年才能恢复。

(2)反跳现象:其发生原因可能是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,待症状缓解后再缓慢减量、停药。

(3)禁忌证:糖皮质激素对人体有有利和不利两方面。当适应证和禁忌证并存时,应全面分析,权衡利弊,慎重决定。一般病情危急的适应证,虽有禁忌证存在,仍不得不用,待危急情况过后,尽早停药或减量。对慢性疾病,尤其需要大量激素时,必须严格掌握适应证。皮质激素的禁忌证有:严重的精神病(过去或现在)和癫痫,活动性消化性溃疡病、新近胃肠吻合术,创伤修复期,骨折,角膜溃疡,肾上腺皮质机能亢进症,糖尿病,严重高血压,孕妇,抗菌药物不能控制的感染。

3. 注意事项 与强心苷和利尿药合用,应注意补钾。儿童和绝经期妇女应用糖皮质激素易致骨质疏松甚至自发性骨折,可补充蛋白质、维生素 D 和钙盐。苯巴比妥和苯妥英钠等肝药酶诱导剂能加速糖皮质激素代谢,合用需要调整剂量。糖皮质激素可升高血糖,因而降低口服降血糖药或胰岛素的作用。糖皮质激素可使口服抗凝血药的效果降低,两药合用时抗凝血药的剂量需加大。糖皮质激素可使水杨酸盐的消除加快,降低其疗效,两药合用,可使消化性溃疡的危险性加大。

#### 【用法与剂量】

1. 大剂量冲击疗法 适用于急性、重度、危及生命的疾病的抢救,常用氢化可的松静脉给药,首剂 200mg~300mg,一日量可超过 1g,以后逐渐减量,疗程不超过 3~5 天。例如,抑制器官移植急性排斥危象时,可采用氢化可的松静脉给药,3 天序贯用量为 3、2 和 1g,必要时加用环磷酰胺,常可迅速见效。大剂量应用时宜并用氢氧化铝凝胶等以防止急性消化道出血。

2. 一般剂量长期疗法 多用于结缔组织病和肾病综合征等。常用泼尼松口服,开始每日 10mg~30mg,每日三次,获得临床疗效后,逐渐减量,每 3~5 天减量一次,每次按 20%左右递减,直到最小维持量。最小维持量应比生理上分泌的皮质激素量稍高,按泼尼松计算,生理量应为 7.5mg(相当于氢化可的松 37.5mg)。维持量用法有两种:①每日晨给药法:即每晨 7~8 时一次给药,用短效的糖皮质激素,如可的松,氢化可的松等。②隔晨给药法:即每隔一日,早晨 7~8 时给药一次。此法应当用中效的皮质激素如强的松、强的松龙,而不用长效的激素,以免引起对下丘脑-垂体-肾上腺轴的抑制。

在长期应用激素治疗过程中,出现下列情况之一者,应停用皮质激素:①维持量已减至正常基础需要量,如泼尼松每日 5mg~7.5mg,经过长期观察,病情已稳定不再活

动者。②因治疗效果差，不宜再用激素，应改药者。③因严重副作用或并发症，难以继续用药者。

3. 小剂量替代疗法 适用于治疗急、慢性肾上腺皮质功能不全症(包括肾上腺危象、阿狄森病)、脑垂体前叶(腺垂体)功能减退及肾上腺次全切除术后。用一般维持量,可的松为每日 12.5mg~25mg,或氢化可的松为每日 10mg~20mg。

## 第二节 盐皮质激素类

盐皮质激素(mineralocorticoids)主要有醛固酮(aldosterone)和去氧皮质酮(desoxycortone, desoxycorticosterone)两种。它们对维持机体正常的水、电解质代谢起着重要作用。

去氧皮质酮与糖皮质激素类如可的松或氢化可的松合用作为替代疗法,治疗慢性肾上腺皮质机能减退症,以纠正病人失钠、失水和钾潴留等,恢复水和电解质的平衡。对于较轻型的病人,可不必用药,只要多进食一些食盐,就可恢复钠钾的平衡。在替代疗法中,有人单用糖皮质激素类即可见效,较重的病人或单用糖皮质激素类无效的病人,可加用去氧皮质酮治疗。替代疗法的同时,每日须补充食盐 6~10g。如伴有其他疾病如活动性结核病者,尚应积极进行抗结核等原发疾病的治疗。

## 第三节 促肾上腺皮质激素及皮质激素抑制剂

### 一、促肾上腺皮质激素

促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH, corticotrophin, 促皮质激素)是维持机体肾上腺正常形态和功能的重要激素。它的合成与分泌是垂体前叶在下丘脑促皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)的作用下,在腺垂体嗜碱细胞内完成的。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的动态平衡之中,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。

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 时约为 22pg/ml,晚 10 时约为 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 小时肾上腺皮质才开始分泌氢化可的松。临床可用于诊断脑垂体前叶-肾上腺皮质功能水平状态及长期使用皮质激素的停药前后的皮质功能水平,以防止因停药而发生皮质功能不全。由于 ACTH 制剂多来自牛、羊、猪垂体提取,临床应用易引起过敏反应,应予注意。

### 二、皮质激素抑制药

盐皮质激素类抑制药物,如抗醛固酮类药物中的螺内酯等详见第三十五章。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等。



## 米托坦

米托坦(mitotane),又称双氯苯二氯乙烷,为杀虫剂滴滴涕(DDT)类化合物。它能相对选择性地作用于肾上腺皮质细胞,对肾上腺皮质的正常细胞或瘤细胞都具有损伤作用;尤其是选择性地作用于肾上腺皮质束状带及网状带细胞,使其萎缩、坏死,但不影响球状带,故醛固酮分泌不受影响。

口服后,约有40%的药物被吸收。停止给药后6~9周,在血浆中仍能测到微量的原形药双氯苯二氯乙烷。此药能分布于全身各部,但脂肪是其主要贮藏器官,约占给药量25%的水溶性代谢产物,由尿中排出。口服量的60%以不变的原形药形式由粪中排出。

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、复发癌以及皮质癌术后辅助治疗。可有厌食、恶心、腹泻、皮疹、嗜睡、头痛、眩晕、乏力、中枢抑制及运动失调等反应,减小剂量这些症状可以消失。若由于严重肾上腺功能不全而出现休克,或严重的创伤时,可给予肾上腺皮质激素类。

## 美替拉酮

美替拉酮(metyrapone, metopirone, 甲吡酮)能抑制11 $\beta$ -羟化反应,干扰11-去氧皮质酮转化为皮质酮,抑制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;又能反馈性地促进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。

## 氨鲁米特

氨鲁米特(aminoglutethimide, 氨基苯哌啶酮)能抑制胆固醇转变成20 $\alpha$ -羟胆固醇,而阻断类固醇生物合成的第一步反应,从而对氢化可的松和醛固酮的合成产生抑制作用。能有效减少肾上腺皮质肿瘤和ACTH过度分泌时氢化可的松的增多。它也能与甲吡酮合用,治疗由垂体所致ACTH过度分泌诱发的柯兴综合征。为了防止肾上腺功能不足,可给予生理剂量的氢化可的松。

(李晓辉)

## 第四十一章 甲状腺激素及抗甲状腺药

甲状腺激素是维持机体正常代谢、促进生长发育所必需的激素,分泌过少或过多均可引起疾病。自从1891年Murray报道用绵羊甲状腺提取物治疗粘液性水肿(myxedema)后不久,治疗甲状腺激素分泌过少所引起疾病的方法即甲状腺疗法开始流行。1914年Kendall提得结晶化的甲状腺素(thyroxine,  $T_4$ ),1926年Harington证明了 $T_4$ 的分子结构,1952年Gross及Pitt-Rivers报道了另一种活性更强的甲状腺激素三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine,  $T_3$ )。至此,甲状腺激素的组成得到阐明。

甲状腺功能亢进症(hyperthyroidism),简称甲亢,是多种原因所致的以甲状腺激素分泌过多引发代谢紊乱为特征的一种综合征,其中以毒性弥漫性甲状腺肿(Graves病)最为常见。治疗甲亢可用手术切除,也可用药物来暂时或长期消除甲亢症状。这类药物统称为抗甲状腺药。目前常用的有硫脲类,碘化物,放射性碘和 $\beta$ 肾上腺素受体阻断药等。

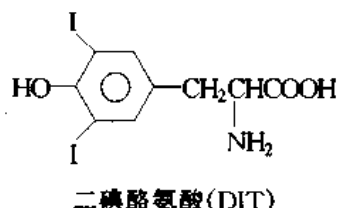
### 第一节 甲状腺激素

甲状腺激素包括 $T_4$ 和 $T_3$ (结构如图41-1),其结构独特,都含有无机碘。构效关系研究表明,两个苯环以醚键或硫醚键相连,环I和环II相互垂直,环I有带羧基的侧链,环II有酚羟基,是维持活性的基本结构;环I 3位和5位的碘很重要,此部位参与和受体的结合。环II的3'位碘较不重要,而5'位碘则妨碍和受体结合,使活性降低,例如,3,3',5'-三碘甲状腺原氨酸,又称反向 $T_3$ (reverse  $T_3$ ,  $rT_3$ )。构效关系的阐明有利于竞争性抑制物的研究。

#### 【甲状腺激素的合成、贮存、分泌与调节】

1. 碘的摄取 甲状腺腺泡细胞有高度摄碘和浓集碘的能力,甲状腺中碘化物的浓度在正常时为血浆中浓度的25倍,甲亢时可达250倍,故摄碘是一种主动转运,依靠碘泵进行。

2. 碘的活化和酪氨酸碘化 摄入的碘化物在腺泡上皮细胞顶端微绒毛处被过氧化物酶氧化成活化状态的碘,活化碘与甲状腺球蛋白(thyroglobulin, TG)分子中的酪氨酸残基结合,生成一碘酪氨酸(monoiodotyrosine, MIT)和二碘酪氨酸(diiodotyrosine, DIT)。



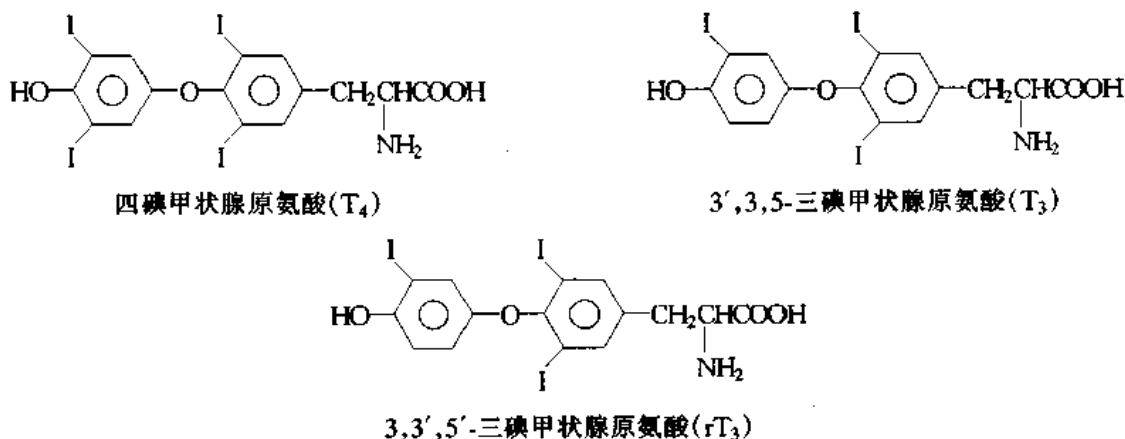


图 41-1 甲状腺激素类的化学结构

3. 耦联 在过氧化物酶作用下,一分子 MIT 和一分子 DIT 耦联生成 T<sub>3</sub>,或二分子 DIT 耦联成 T<sub>4</sub>。合成的 T<sub>4</sub> 和 T<sub>3</sub> 仍在 TG 分子上,贮存在腺泡腔内胶质中。T<sub>4</sub> 和 T<sub>3</sub> 的比例视碘的供应情况而定,缺碘时大鼠甲状腺中 T<sub>4</sub>:T<sub>3</sub> 的比例可从正常时的 4:1 变为 1:3,这样可以更有效地利用碘,使甲状腺激素活性维持平衡。

4. 释放 在蛋白水解酶作用下,TG 分解并释放出 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 进入血液。正常人每日分泌 T<sub>4</sub> 约 75μg,T<sub>3</sub> 约 25μg。

5. 调节 下丘脑分泌促甲状腺激素释放激素(thyrotropin releasing hormone, TRH)后,能促进垂体前叶分泌促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH),TSH 可促进甲状腺细胞增生及 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 的合成、释放。血中游离 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 的浓度过高时,又可对下丘脑及垂体前叶产生负反馈调节作用。食物含碘量高时,甲状腺摄碘能力下降,缺碘时摄碘能力增高,从而影响甲状腺激素的合成与释放。

#### 【药理作用与机制】

1. 维持生长发育 甲状腺激素分泌不足或过量都可引起疾病。如在脑发育期间,缺碘、母体用抗甲状腺药或先天性缺陷而致甲状腺功能不足,均可使神经细胞轴突和树突形成发生障碍,神经髓鞘形成延缓,由此产生智力低下,身材矮小的呆小病(cretinism)。甲状腺激素对胎儿肺脏的发育也很重要,实验发现切除动物胎儿的甲状腺则胎肺发育不全。

2. 促进代谢 促进物质氧化,增加耗氧,提高基础代谢率,使产热增多。甲状腺功能亢进时有怕热、多汗等症状。成人甲状腺功能不全时,病人畏寒,其他代谢活动也降低,严重时可引起粘液性水肿。

3. 提高交感神经系统的敏感性 甲状腺功能亢进时病人对交感神经递质及肾上腺髓质激素的敏感性增高,出现神经过敏、急躁、震颤、心率加快、心排出量增加及血压增高等现象。

甲状腺激素的作用机制与甲状腺激素受体有关。甲状腺激素受体具有与 DNA 结合能力,分子量为 52kD,在细胞膜、线粒体、核内等均有分布。很多因素可以影响其数目,如饥饿、营养不良与肥胖、糖尿病时受体数目减少。受体对 T<sub>3</sub> 的亲合力比 T<sub>4</sub> 大 10 倍,T<sub>3</sub> 占与此受体结合激素的 85%~90%,故此种受体又称为 T<sub>3</sub> 受体。T<sub>4</sub>、T<sub>3</sub> 可与膜上受体

结合,也可被动转运进入胞内,与胞浆结合蛋白(cytosol binding protein,CBP)结合并与游离的 $T_4$ 、 $T_3$ 形成动态平衡。甲状腺激素通过调控由核内 $T_3$ 受体所中介的基因表达,增加某些 mRNA 及蛋白质合成而发挥作用。

【体内过程】 $T_4$ 口服后约 50%~75%被吸收,吸收率因肠内容物等的影响而不恒定。 $T_3$ 约有 90%~95%被吸收,且吸收率较恒定。严重的粘液性水肿时口服吸收不良,故须肠外给药。两者与血浆蛋白结合率均高,可达 99%以上。但 $T_3$ 与蛋白质的亲和力低于 $T_4$ ,其游离量可为 $T_4$ 的 10 倍。 $T_3$ 的 $t_{1/2}$ 为 2 天,用药后 6 小时内起效,24 小时左右作用达高峰。 $T_4$ 的 $t_{1/2}$ 为 5 天,用药后 24 小时内无明显作用,最大作用在用药后 7~10 天。因 $T_4$ 和 $T_3$ 的 $t_{1/2}$ 均超过一天,故每天只须用药一次。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,妊娠和哺乳期应注意。

### 【临床应用】

1. 治疗甲状腺功能减退 ①呆小病:甲状腺功能减退始于胎儿或新生儿,应尽早诊治。常用甲状腺片口服,开始先用小剂量,逐渐增加,至症状明显好转时即以此量维持,并随时调整剂量。若治疗过晚,则智力仍然低下。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。儿童和青年可迅速采用足量。而老年、循环系统严重疾病及垂体功能减退者则须谨慎用药,以防过量诱发或加重心脏病;垂体功能低下的病人宜先用皮质激素,再给予甲状腺激素,以防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 $T_3$ ,同时给予足量氢化可的松,待患者苏醒后改为口服。如无静脉注射制剂时可将 $T_3$ 片剂研细加水搅匀后鼻饲给予。

2. 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。临床上未发现明显原因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。结节常不能消失,须进行手术。

【不良反应】甲状腺激素过量时可出现心悸、手震颤、多汗、体重减轻、失眠等不良反应,重者可腹泻、呕吐、发热、脉搏快而不规则,甚至有心绞痛、心力衰竭、肌肉震颤或痉挛。一旦发现这些反应必须立即停药,用 $\beta$ 受体阻断药对抗。

## 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 $\beta$ 肾上腺素受体阻断药。

### 一、硫脲类

硫脲类(thioureas)是最常用的抗甲状腺药。它分为硫氧嘧啶类(thiouracils)和咪唑类(imidazoles)两类。前者包括甲硫氧嘧啶(methylthiouracil,MTU)和丙硫氧嘧啶(propylthiouracil,PTU),后者包括甲巯咪唑(thiamazole,TAPAZOLE,他巴唑)和卡比马唑(carbimazole,甲亢平)。它们的化学结构见图 41-2。

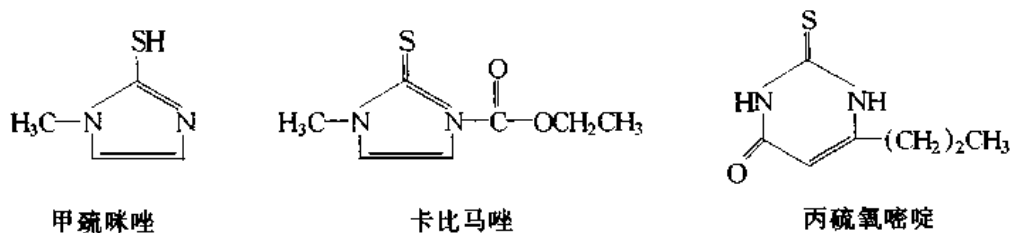


图 41-2 硫脲类抗甲状腺药的化学结构

### 【药理作用与机制】

1. 抑制甲状腺激素的合成 体外实验证明,提纯的甲状腺过氧化物酶系统所催化的酪氨酸碘化和耦联反应可为硫脲类所抑制;因而认为硫脲类作用的发挥是通过抑制甲状腺过氧化物酶所中介的酪氨酸的碘化及耦联,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。近年进一步的研究认为,硫脲类如他巴唑,对甲状腺过氧化物酶并没有直接的抑制作用,其抑制甲状腺激素合成的机制是夺去碘化反应中的活性氧(本身被氧化),从而影响酪氨酸的碘化及耦联。但因不影响碘的摄取,也不影响已合成的激素释放和发挥作用,故须待体内储存的激素消耗后才能显效,症状改善常须用药后 2~3 周,基础代谢率恢复须 1~2 个月。

2. 减弱由  $\beta$  受体介导的糖代谢活动 用硫氧嘧啶类处理的大鼠,其心肌和骨骼肌内  $\beta$  肾上腺素受体数目减少,腺苷酸环化酶活性降低。

3. 丙硫氧嘧啶还能抑制外周组织的  $T_4$  转化为  $T_3$ ,迅速控制血清中生物活性较强的  $T_3$  水平,因此在重症甲亢、甲状腺危象时该药可列为首选。

4. 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)含量下降,因此对甲亢患者除能控制高代谢症状外,对病因治疗也有一定的作用。

【体内过程】 硫氧嘧啶类药物口服吸收迅速,20~30 分钟开始出现于血中,达峰时间为 2 小时。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,但在甲状腺集中较多。主要在肝脏代谢,约 60% 被破坏,部分结合葡萄糖醛酸后排出, $t_{1/2}$  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,每次 30mg,与每日给药三次,每次 10mg 给药方案一样,都可发挥较好的疗效。卡比马唑为甲硫咪唑的衍生物,在体内转化成甲硫咪唑而发挥作用。

### 【临床应用】

1. 甲亢的内科治疗 适用于轻症和不宜手术或<sup>131</sup>I 治疗者,如儿童、青少年、术后复发及中、重度患者而年老体弱或兼有心、肝、肾、出血性疾患等病人。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。内科治疗可使约 40%~70% 患者获得痊愈。疗程过短则易复发。

2. 甲亢手术治疗的术前准备 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。用硫脲类后 TSH 分泌增多,致使腺体增生,组织脆而充血,须在手术前两周左右加服大量碘剂,使腺体坚实,减少充血,以利手术进行。

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。对此,除须消除诱因、对症治疗外,主要应给大剂量碘剂以抑制甲状腺激素释放,并同时应用硫脲类阻止甲状腺激素合成以作辅助,用量约为一般治疗量的 2 倍。

#### 【不良反应与注意事项】

1. 过敏反应 最常见,多为瘙痒、药疹等,少数伴有发热,发生此类反应即应密切观察,多数情况下不需停药也可消失。

2. 消化道反应 有厌食、呕吐、腹痛、腹泻等。

3. 粒细胞缺乏症 为严重不良反应,发生率约 0.3%~0.6%。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,立即停药进行相应检查。特别要注意与甲亢本身所引起的白细胞总数偏低相区别。

4. 甲状腺肿 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。

因该类药物易进入乳汁和通过胎盘,妊娠时慎用或不用,哺乳妇女禁用;结节性甲状腺肿合并甲亢及甲状腺癌病人禁用。

【药物相互作用】 磺胺类、对氨基水杨酸、对氨基苯甲酸、保泰松、巴比妥类、酚妥拉明、磺酰脲类等都能程度不同地抑制甲状腺功能,如与硫脲类同用,可能增强抗甲状腺效应,应予注意。碘剂可明显延缓硫脲类起效时间,一般不应同用。

## 二、碘和碘化物

碘(iodine)和碘化物(iodide)常用的有碘化钾、碘化钠和复方碘溶液等,都以碘化物形式从胃肠道吸收,以无机碘离子形式存在于血中,除为甲状腺摄取外,也可见于胆汁、唾液、汗、泪及乳汁中。

【药理作用与机制】 碘和碘化物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。大剂量碘化物对甲亢患者和正常人都能产生抗甲状腺作用,主要是抑制甲状腺激素的释放,还可抑制甲状腺激素的合成,且作用迅速。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。大剂量碘剂还能抑制 TSH 使腺体增生的作用,使腺体缩小变硬、血管减少,对其机制了解尚少。

由于在 TG 水解时需要足够的还原型谷胱甘肽(GSH)使 TG 中的二硫键还原,大剂量碘剂能抑制谷胱甘肽还原酶,因而认为大剂量碘剂抑制甲状腺激素释放的机制与其减少 GSH,从而使 TG 对蛋白水解酶不敏感有关。此外,大量碘化物能抑制提纯的甲状腺过氧化物酶,进而抑制酪氨酸碘化和  $T_3$ 、 $T_4$  合成,又称 Wolff-Chaikoff 效应。在动物和人类也都发现大剂量碘剂能抑制甲状腺激素合成。但长期使用大剂量碘剂时 Wolff-Chaikoff 效应发生“脱逸”而不再有效。

### 【临床应用】

1. 防治单纯性甲状腺肿 缺碘地区在食盐中按 1:100,000~1:10,000 的比例加入碘化钾或碘化钠,可取得满意效果。预防剂量应视缺碘情况决定,一般每日用 100 $\mu$ g 即可。早期患者用碘化钾(每日 10mg)或复方碘溶液(每日 0.1~0.5ml)疗效好,晚期病例疗效差。如腺体太大或已有压迫症状者应考虑手术治疗。

2. 大剂量碘的应用只限于以下情况 ①甲状腺机能亢进的手术前准备,一般在术前两周给予复方碘溶液(Lugol's solution,卢戈液)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。

### 【不良反应与注意事项】

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。

碘化物有时可能对甲状腺功能产生严重影响。近年来几个国家相继报道了在不缺碘地区给甲状腺功能正常的人和非毒性结节性甲状腺肿患者应用碘化物后诱发甲亢的病例,引起了普遍重视。此外,在缺碘地区用碘化物治疗单纯性甲状腺肿患者,也可能诱发甲亢。应用抗甲状腺药治疗的甲亢病人在甲状腺功能恢复正常后数月,投用少量碘化物有时也引起甲亢复发,值得注意。另一方面碘化物也可诱发甲状腺功能减退和甲状腺肿大。慢性阻塞性肺疾病患者应用大剂量碘剂治疗时可发生伴有或不伴有甲状腺功能减退的甲状腺肿。这种病例以女性多见。原有慢性淋巴细胞性甲状腺炎或其他甲状腺炎症者更易发生。

## 三、放射性碘

放射性碘(radioiodine)的放射性同位素有<sup>131</sup>I、<sup>125</sup>I、<sup>123</sup>I等。<sup>125</sup>I的 $t_{1/2}$ 长(60天),<sup>123</sup>I的 $t_{1/2}$ 短(13小时),均不便于应用。<sup>131</sup>I的 $t_{1/2}$ 约8天,用药后一个月可消除其放射性的90%,56天消除99%,因而作用时间比较适中。

【药理作用与机制】 利用甲状腺高度摄碘能力,<sup>131</sup>I可被甲状腺摄取,并可产生 $\beta$ 射线(占99%),在组织内的射程0.5~2mm,因此其辐射作用只限于甲状腺内。因增生组织对射线的敏感性大,故 $\beta$ 射线主要破坏甲状腺实质,而很少波及周围组织。<sup>131</sup>I还产生 $\gamma$ 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. 甲状腺机能亢进的治疗 放射性物质对人体的广泛影响使多数学者主张严格限制适应症,<sup>131</sup>I仅适用于不宜手术或手术后复发及硫脲类无效或过敏者。<sup>131</sup>I的剂量通常按估计的甲状腺重量和最高摄碘率计算。但个体对射线作用的敏感性有差异,故剂量不易准确掌握,相当数量的病人需作第二或第三次治疗,但每次治疗后至少观察半年才可考虑下一次治疗。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. 甲状腺摄碘功能试验 试验前两周停用一切可能影响碘摄取和利用的药物和食物,试验当日空腹服小量<sup>131</sup>I,服药后1、3及24小时(或2、4、24小时)分别测定甲状腺的放射性,计算摄碘的百分率。甲状腺功能亢进时,3小时摄碘率超过30%~50%,24小时超过45%~50%,摄碘高峰前移。甲状腺功能减退病人相反,摄碘最高不超过15%,高峰在24小时以后。

【不良反应与注意事项】 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。卵巢也是碘的集中场所,可能对遗传产生影响。用<sup>131</sup>I治疗后可能产生异常染色体。虽有报道认为,应用<sup>131</sup>I后甲状腺癌变和白血病的发生率与自然发生率比无明显升高,但仍宜慎重对待。

#### 四、β肾上腺素受体阻断药

β肾上腺素受体阻断药(β adrenoceptor blockers)如普萘洛尔等,也是甲亢及甲状腺危象时有价值的辅助治疗药,用于不宜应用抗甲状腺药、不宜手术及<sup>131</sup>I治疗的甲亢患者。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。

β受体阻断药的治疗作用与其阻断β受体有关:①阻断心脏β<sub>1</sub>受体,降低心率;②β受体阻断药能通过血脑屏障进入中枢,阻断中枢β受体,减轻焦虑;③阻断外周去甲肾上腺素能神经末梢突触前膜β<sub>2</sub>受体,抑制正反馈调节作用,减少去甲肾上腺素的释放,对抗儿茶酚胺的作用等。

(李晓辉)



## 第四十二章 胰岛素及口服降糖药

糖尿病的发病率在全球范围内呈上升趋势,已成为全世界发病率和死亡率最高的疾病之一。糖尿病有两种类型:Ⅰ型,即胰岛素依赖性糖尿病(insulin-dependent diabetes mellitus, IDDM),是由于自身免疫机制引起β细胞破坏,胰岛素分泌缺乏;Ⅱ型,即非胰岛素依赖性糖尿病(non-insulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM),是由于β细胞功能低下,胰岛素相对缺乏与胰岛素抵抗(insulin resistance, INR)。NIDDM占患者总数的95%以上。

IDDM的常规治疗是定期注射普通胰岛素,不良反应如过敏、低血糖等多见;口服胰岛素的研究开发,克服了诸多缺陷;近年更有胰岛素基因工程细胞的出现,为重建患者的胰岛素分泌能力、治疗糖尿病开辟了新的领域。NIDDM的通常用药是磺酰脲类、双胍类、α-葡萄糖苷酶抑制剂,近年胰岛素增敏剂罗格列酮、吡格列酮及餐时血糖调节剂瑞格列奈等新型药物的上市,为NIDDM的治疗提供了新的用药选择。目前试图用一些基因工程细胞替代人β细胞的功能。首先利用异种胰岛或β细胞系;其次是对非胰岛细胞作基因工程处理使其分泌胰岛素。移植能分泌具有生物活性胰岛素的细胞以取代注射胰岛素,将是未来Ⅰ型糖尿病治疗的一个主要研究方向。然而,以基因工程的方法建立一种新型“β细胞”较为复杂,要作为临床治疗手段,尚需进行许多改进并得到更多的临床验证。

### 第一节 胰岛素及胰岛素增敏剂

#### 一、胰岛素

##### 注射用普通胰岛素

注射用普通胰岛素(insulin, Ins)是由两条多肽链组成的酸性蛋白质,A链含21个氨基酸残基,B链含30个氨基酸残基,通过两个二硫键以共价相联,一般多由猪、牛胰腺提得。其结构有种属差异,虽不直接妨碍在人体发挥作用,但可成为抗原,引起过敏反应。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替代而获得人胰岛素。

【药理作用与机制】胰岛素作用主要有:①可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能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,增加脂肪酸和葡萄糖的转运,使其利用增加;③增加氨基酸的转运和核酸、蛋白质的合成,抑制蛋白质的分解;④可加快心率,加强心肌收缩力和减少肾

血流。

胰岛素可能是通过多种途径发挥作用的。一般认为,多肽类激素分子较大,不易进入靶细胞而只作用于膜受体,通过第二信使而产生生理效应。但对于胰岛素作用的第二信使问题,多年来未取得统一看法。胰岛素受体(insulin receptor, InsR)是由两个 $\alpha$ 亚单位及两个 $\beta$ 亚单位组成的大分子蛋白复合物。 $\alpha$ 亚单位在胞外,含胰岛素结合部位, $\beta$ 亚单位为跨膜蛋白,其胞内部分含TPK。胰岛素与胰岛素受体的 $\alpha$ 亚基结合后迅速引起 $\beta$ 亚基的自身磷酸化,进而激活 $\beta$ 亚基上的酪氨酸蛋白激酶(tyrosine protein kinase, TPK),由此导致对其他细胞内活性蛋白的一系列磷酸化(phosphorylation cascade),最终发生生物效应。同时,胰岛素可使葡萄糖转运蛋白(glucose transporter)从胞内重新分布到胞膜,增加转运蛋白的合成并提高其活性,从而加速葡萄糖的转运。近年发现,胰岛素受体上含有胰岛素激活的TPK,若用单克隆抗胰岛素受体抗体阻碍TPK激活,或使用选择性TPK抑制剂均能抑制胰岛素的生物效应,由此认为TPK磷酸化反应是胰岛素作用的关键。

【体内过程】注射用普通胰岛素制剂易为消化酶破坏,口服无效,因此必须注射给药。皮下注射吸收快,尤以前臂外侧和腹壁更快。 $t_{1/2}$ 仅9~10分钟,但作用可维持数小时。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。严重肝肾功能不良者能影响其灭活。

【临床应用】注射用普通胰岛素制剂目前仍是治疗I型糖尿病的最重要药物,对胰岛素缺乏的各型糖尿病均有效。主要用于下列情况:①I型糖尿病;②II型糖尿病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性高渗性昏迷。酮症酸中毒治疗原则是立即给予足够的胰岛素,纠正失水、电解质紊乱等和去除诱因。高渗性非酮症性糖尿病昏迷治疗原则是纠正高血糖、高渗状态及酸中毒,适当补钾,但不宜使用大剂量胰岛素,以免血糖下降过快,细胞外液中水分向高渗的细胞内转移,导致或加重脑水肿;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;⑤细胞内缺钾者,胰岛素与葡萄糖同用可促使钾内流。

普通胰岛素制剂常见的有:①正规胰岛素(regular insulin; RI)及结晶锌胰岛素(crystalline zinc insulin; CZI):国内产品多为酸性溶液,皮下注射起效迅速,作用时间短(短效类),每天须给药3~4次,也可静脉给药,适用于重症糖尿病病人初治及有酮症酸中毒等严重并发症时;②低精蛋白锌胰岛素(neutral protamine hagedorn; NPH):精蛋白含量较少,中性溶液,属中效类,临床应用最广;③精蛋白锌胰岛素(protamine zinc insulin; PZI):由CZI与鱼精蛋白结合而成,近乎中性,注射后逐渐释出胰岛素,作用延长(长效类),但不能静脉给药。精蛋白有抗原性,且可在注射局部生成不溶物,堵塞淋巴管;④单组分胰岛素(monocomponent insulin; Mcl):为高纯度胰岛素,纯度大于99%。单组分牛胰岛素仍有一定抗原性;单组分猪胰岛素抗原性很弱。应用过一般胰岛素的病人改用Mcl后体内胰岛素抗体可逐渐减少,胰岛素的需要量也可减少。

#### 【不良反应与注意事项】

1. 过敏反应 因普通胰岛素制剂具有抗原性而产生相应抗体所致。可用其他种属动物的胰岛素代替,高纯度制剂或人胰岛素更好。一般反应轻微而短暂,偶可引起过敏性

休克。可用 H<sub>1</sub> 受体阻断药治疗,重症时可用糖皮质激素。

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. 胰岛素抵抗:

(1)急性型:并发感染、创伤、手术、情绪激动等所致应激状态时血中拮抗胰岛素作用的物质增多;酮症酸中毒时血中大量游离脂肪酸和酮体妨碍葡萄糖的摄取、利用;pH 值降低能减少胰岛素与受体结合;诸如这些因素等使胰岛素的作用明显降低,需短时间内增加胰岛素剂量达数百乃至数千单位。充分认识急性抵抗对临床应用很重要。只要正确处理诱因,调整酸碱和电解质平衡,加大胰岛素剂量,常可取得良好疗效。诱因消除后抵抗可自行消失,即可恢复正规治疗。

(2)慢性型:临床指每日需用胰岛素 200U 以上,且无并发症的糖尿病患者。慢性抵抗的原因复杂,主要有:①受体前异常:主要因胰岛素抗体与胰岛素结合后妨碍胰岛素向靶部位转运所致。换用其他种属动物的胰岛素制剂,并适当调整剂量,常可有效。②受体调节变化:高胰岛素血症时靶细胞上的胰岛素受体数目减少;老年、肥胖、肢端肥大症及尿毒症时胰岛素受体数目也减少;酸中毒时受体与胰岛素的亲和力减低,因此,要注意控制体重,防治有关疾病。尤应指出,医生要准确掌握胰岛素用量,避免人为地造成高胰岛素血症。③受体后异常:靶细胞膜上葡萄糖转运系统及某些酶系统失常及某些微量元素含量异常都可能妨碍胰岛素的作用而表现为胰岛素抵抗。微量元素在糖尿病治疗中的辅助作用正在受到重视。

4. 脂肪萎缩 见于注射部位,女性多于男性。应用较纯胰岛素制剂后已较少见。

## 二、胰岛素增敏剂

改善患者的胰岛素抵抗状态对糖尿病治疗具有重要意义。胰岛素抵抗有获得性及遗传性两种,Ⅰ型糖尿病病人仅有获得性胰岛素抵抗,在控制血糖后胰岛素抵抗可消失,Ⅱ型病人的胰岛素抵抗是遗传性的,需给予提高机体胰岛素敏感性的药物进行治疗。

噻唑烷酮类化合物(thiazolidinediones, TDs)为一类具有 2,4-二酮噻唑烷(thiazolidine-2,4-dione)结构的化合物,包括罗格列酮(rosiglitazone)、吡格列酮(pioglitazone)、曲格列酮(troglitazone)、Ciglitazone、Englitazone 等,是一类新型的胰岛素增敏剂(insulin action enhancer),能显著改善胰岛素抵抗及相关代谢紊乱,对Ⅱ型糖尿病及其心血管并发症均有明显疗效。其中,罗格列酮、吡格列酮等已获准上市。

### 【药理作用与机制】

1. 改善胰岛素抵抗、降低高胰岛素血症和高血糖 动态平衡模型是以空腹血糖和胰岛素水平计算胰岛β细胞功能及胰岛素抵抗的数学模型。该模型评估表明,单用罗格列

酮每日 4~8mg 使胰岛素抵抗较治疗前显著下降 16%~25%, $\beta$  细胞功能增加 50%~65%;与磺酰脲类或二甲双胍联合治疗也可降低胰岛素抵抗约 17%~20%,改善胰岛  $\beta$  细胞功能 72%~94%;而接受安慰剂、磺酰脲类或甲福明单一治疗的患者胰岛素抵抗加重或无改善。

罗格列酮治疗 II 型糖尿病,可使患者空腹血糖、餐后血糖、血浆胰岛素及游离脂肪酸水平明显降低;罗格列酮能较格列苯脲最佳剂量更有效地降低血糖,低血糖的发生率也明显降低。在已有磺酰脲类药物基础上加用罗格列酮可使糖化血红蛋白进一步降低。对使用最大剂量甲福明仍控制不佳的患者加用罗格列酮或吡格列酮也能显著改善血糖控制。在口服常规降糖药失效而改用胰岛素仍控制欠佳的患者中加用罗格列酮也可明显减少每日所需的胰岛素用量,使血糖和糖化血红蛋白稳定地维持于理想水平。

2. 纠正脂质代谢紊乱 胰岛素抵抗的脂质代谢异常表现为甘油三酯、游离脂肪酸水平增高,高密度脂蛋白(HDL)降低,低密度脂蛋白(LDL)氧化修饰增强。TDs 能显著降低患者血浆中游离脂肪酸、甘油三酯水平,增加 HDL-C 的水平,增强 LDL 对氧化修饰的抵抗能力。

3. 改善高血压 可使患者收缩压、平均血压、舒张压降低。在体外还具有血管舒张活性,其机制可能与阻断血管平滑肌  $Ca^{2+}$  和  $K^{+}$  内流有关。

4. 对 II 型糖尿病血管并发症的防治作用 ①抗动脉粥样硬化,减少心血管疾病病死率。其机制与抑制血小板内磷酸肌醇信号通路而明显降低二磷酸腺苷、胶原蛋白和血栓诱导的最大血小板聚集反应,以及抑制内皮生长因子诱导的内皮细胞有丝分裂和增生有关。②明显减轻肾小球的病理改变,延缓蛋白尿的发生,并使尿 N-乙酰- $\beta$ -D-葡萄糖胺酶活性恢复正常。

TDs 改善胰岛素抵抗及降糖的机制 竞争性激活过氧化物酶-增殖体受体  $\gamma$ (Peroxisomal proliferator activated receptor  $\gamma$ , PPAR  $\gamma$ ),调节胰岛素反应性基因的转录。PPAR- $\gamma$  激活后通过下列途径改善胰岛素抵抗:①活化的 PPAR  $\gamma$  与几种核蛋白形成杂化二聚体复合物,导致脂肪细胞分化产生大量小脂肪细胞,增加了脂肪细胞总量,提高和改善胰岛素的敏感性;②增强胰岛素信号传递。一为增加胰岛素受体数量,二为阻止或逆转高血糖对酪氨酸蛋白激酶的毒性作用,促进胰岛素受体底物-1 的磷酸化;③降低脂肪细胞瘦素(Leptin)和肿瘤坏死因子  $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )的表达;因为 TNF  $\alpha$  通过干扰胰岛素受体酪氨酸磷酸化和增加对抗酪氨酸磷酸化的作用,能引起体内外胰岛素抵抗;④改善胰岛  $\beta$  细胞功能;⑤增加外周组织葡萄糖转运体 1 等的转录和蛋白合成,增加基础葡萄糖的摄取和转运。激活糖酵解关键酶、抑制 1,6-二磷酸果糖激酶,使肝糖元合成减少,分解增强。

【临床应用】 主要用于产生胰岛素抵抗的糖尿病病人和 II 型糖尿病。

【不良反应与注意事项】 TDs 具有良好的安全性和耐受性,低血糖发生率低。副作用主要有嗜睡、水肿、血液稀释、肌肉和骨骼痛、头痛、消化道症状(腹泻、恶心、呕吐)及上呼吸道感染等。值得注意的是曲格列酮已被发现具有明显的肝毒性,可使小部分病人出现肝功能衰竭甚至死亡,可能与曲格列酮及其代谢中间产物影响肝脏微粒体 P450 3A4、2C9、2C8 的氧化作用有关,应予注意。而罗格列酮和吡格列酮目前尚未发现具肝毒性的

任何证据。



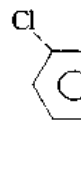


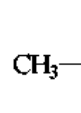
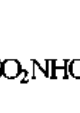


## 第二节 口服降糖药

常用的口服降糖药:包括磺酰脲类、双胍类、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂及餐时血糖调节剂等。

### 一、磺酰脲类

甲苯磺丁脲(tolbutamide, 甲磺丁脲, 甲糖宁, D<sub>860</sub>)是在磺胺类基础上发展而来,与氯磺丙脲(chlorpropamide)同属第一代磺酰脲类降糖药;若在苯环上接一有芳香环的磺酰胺即成为第二代磺酰脲类如格列本脲(glibenclamide, 优降糖)及格列吡嗪(glipizide, 吡磺环己脲),作用可加强数十至上百倍;若在磺酰脲的尿素部分加一个二环杂环,则不仅降血糖,且能改变血小板功能,对糖尿病人容易凝血和有血管栓塞倾向的问题可能有益,此即第三代,代表药有格列齐特(gliclazide, 达美康)。化学结构见表 42-1。

表 42-1 磺酰脲类药物的化学结构

制剂名	R <sub>1</sub>	母核	R <sub>2</sub>
甲苯磺丁脲	CH <sub>3</sub>		-SO <sub>2</sub> NHC(=O)NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>
氯磺丙脲	Cl		-SO <sub>2</sub> NHC(=O)NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
格列本脲			-SO <sub>2</sub> NHC(=O)NH- 
格列吡嗪	CH <sub>3</sub>		-SO <sub>2</sub> NHC(=O)NH- 
格列齐特	CH <sub>3</sub>		-SO <sub>2</sub> NHC(=O)NH-N 

#### 【药理作用与机制】

1. 降血糖作用 该类药降低正常人血糖,对胰岛功能尚存的病人有效,而对 I 型或严重糖尿病病人及切除胰腺之动物则无作用。胰岛  $\beta$  细胞膜含有磺酰脲受体及与之相耦联的 ATP 敏感的钾通道,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 ATP 敏感的钾通道而阻止钾外流,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。

2. 对水排泄的影响 格列本脲、氯磺丙脲有抗利尿作用,但不降低肾小球滤过率及渗透清除率,这是促进 ADH 分泌和增强其作用的结果,可用于尿崩症。

3. 对凝血功能的影响 为第三代磺酰脲类的特点。能使血小板粘附力减弱,代谢旺盛的血小板数减少,刺激纤溶酶原的合成。

【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。甲苯磺丁脲口服后 3~5 小时达峰值, $t_{1/2}$  约 5 小时,作用维持 6~12 小时,每日给药三次。代谢产物可使尿蛋白测定出现假阴性。氯磺丙脲相当部分以原形由肾小管分泌排出,排泄缓慢, $t_{1/2}$  长达 33~36 小时,每天只须给药一次。格列本脲口服后 2~6 小时血药浓度达高峰,作用快而强,作用维持 15 小时,每天用药 1~2 次。格列吡嗪服后 1~2 小时达峰浓度, $t_{1/2}$  约 2~4 小时,作用维持 6~10 小时,灭活及排泄快,产生低血糖的危险较小。格列齐特吸收速度因人而异, $t_{1/2}$  为 10~12 小时,95% 在肝内代谢,5% 原形自尿排泄。

#### 【临床应用】

1. 糖尿病 用于胰岛功能尚存的 II 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. 尿崩症 只用氯磺丙脲,可使病人尿量明显减少。

【不良反应与注意事项】 常见不良反应为胃肠不适,皮肤过敏,嗜睡、眩晕、神经痛,也可致黄疸和肝损害,氯磺丙脲尤较多见。少数病人有白细胞和血小板减少及溶血性贫血。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。老人及肝、肾功能不良者较易发生,故老年糖尿病人及肾功能不良者忌用。新型磺酰脲类较少引起低血糖。

【药物相互作用】 由于磺酰脲类的血浆蛋白结合率高,表观分布容积小,因此在蛋白结合位点与其他药物(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。消耗性病人血浆蛋白低,黄疸病人胆红素也能竞争血浆蛋白结合部位,更易发生低血糖。乙醇抑制糖异生和肝葡萄糖输出,故病人饮酒会导致低血糖。本类药有类似双硫醒的抑制乙醛脱氢酶作用,可致不耐酒精现象。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。须予注意。

## 二、双胍类

国内常用的有甲福明(metformin,二甲双胍)、苯乙双胍(phenformin,苯乙福明)。甲福明  $t_{1/2}$  约 1.5 小时,作用较短,在体内不与蛋白结合,大部以原形从尿中排出。苯乙双胍  $t_{1/2}$  约 3 小时,约 1/3 以原形从尿排出,作用维持 4~6 小时。糖尿病人用后血糖明显降低,但对正常人血糖无明显影响。其作用机制可能是促进脂肪组织摄取葡萄糖,降低葡萄糖

等在肠的吸收及糖原异生,抑制胰高血糖素释放等。主要用于轻症糖尿病患者,尤适用于肥胖及单用饮食控制无效者。

因为本类药有乳酸性酸血症、酮血症等严重不良反应,宜严格控制其应用,只在必须用药而由于各种原因不能应用胰岛素或磺酰脲类时用之。美国等国家则已禁止使用双胍类。其他不良反应尚有食欲下降、恶心、腹部不适、腹泻及低血糖等,发生率较磺酰脲类为高。

### 三、其他类

#### 阿卡波糖

$\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂是一类新型口服降血糖药,其中阿卡波糖(acarbose)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糖苷水解酶(glycoside-hydrolase),从而减慢水解及产生葡萄糖的速度并延缓葡萄糖的吸收。单独应用或与其他降糖药合用,可降低病人的餐后血糖。也有报道认为可降低空腹血糖及糖化血红蛋白。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。

#### 瑞格列奈

瑞格列奈(repaglinide)是苯甲酸类衍生物,为一种促胰岛素分泌剂,1998年作为“第一个餐时血糖调节剂”上市。它的最大优点是可以模仿胰岛素的生理性分泌。其结构完全不同于已知的各类降糖药物和抗高血糖药物。其作用机制是通过与胰岛 $\beta$ 细胞膜上的特异性受体结合来促进胰岛细胞膜上ATP敏感性 $K^+$ 通道关闭,抑制 $K^+$ 从 $\beta$ 细胞外流,使细胞膜去极化,从而开放电压依赖的 $Ca^{2+}$ 通道,使细胞外 $Ca^{2+}$ 进入胞内,促进储存的胰岛素分泌。瑞格列奈对功能受损的胰岛细胞能起到保护作用。低血糖较磺酰脲类药物少见。口服给药后迅速经胃肠道吸收入血,15分钟起效,1小时内达峰值浓度, $t_{1/2}$ 约1小时,通过肝药酶P450系统代谢成3种无降糖活性的代谢产物,其中92%随胆汁进入消化道经粪便排出,其余8%经尿排泄。

该药主要适用于II型糖尿病患者,老年糖尿病患者也可服用,且适用于糖尿病肾病者。它和双胍类药物合用有协同作用。

#### 胰岛素降解抑制剂

胰岛素降解抑制剂是通过抑制胰岛素酶活性及抑制胰岛细胞外途径的降解,从而改善胰岛素抵抗,降低高血糖及高胰岛素血症。这类药物较有应用价值的是氯喹及羟基氯喹,它们可改善糖尿病患者的血糖、血脂和胰岛素水平,短期服用可见效。这类药物长期服用对人体的影响尚在研究中。

#### 钒

钒是一种微量元素。实验证明钒的化合物在体内、外均有胰岛素样作用,可有效降

低血糖，并有降血脂作用，对于高血压也有一定疗效，实际有效物包括钒酸盐、钒氧化物和有机钒等，单一成分吸收效果差，且毒性大，常制成复合物可改善吸收并进一步增强疗效，降低毒性。I、II型糖尿病患者均适用（Thompson-KH.Biofactors.1999；10：43）。

（李晓辉）



## 第四十三章 性激素类与避孕药物

性激素(sex hormones)是性腺分泌的激素,包括雌激素、孕激素和雄激素,属甾体化合物。临床应用的人工合成品及其衍生物,大多数也属甾体化合物。性激素除用于治疗某些疾病外,目前主要用作避孕药物。

50年代发现,甾体激素的作用机制是首先在胞浆与其受体结合形成复合物,再进入核内作用于DNA,影响mRNA转录和蛋白质合成。随着分子生物学的飞速发展,对甾体激素影响基因表达的过程更加明确。性激素受体只存在于细胞核内(Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology(7E)Appleton & Lange 1999:714),而糖皮质激素受体存在于细胞浆内。有关甾体激素的作用机制见第三十九章。

### 第一节 生殖过程及其调控

生殖过程包括精子和卵子的发生、成熟、排卵、受精、着床及胚胎发育等环节,每个环节均有赖于下丘脑-垂体-性腺轴复杂而精细的神经内分泌调控。

(一) 性激素的分泌及调节 女性激素的产生和分泌受下丘脑和垂体前叶调节,体内性激素的水平又通过正/负反馈影响下丘脑和垂体前叶的功能(图43-1)。

在男性体内,垂体前叶释放的LH可促进睾丸间质细胞生长和增加睾酮的分泌,故LH又称之谓间质细胞刺激激素(interstitial cell stimulating hormone, ICSH)。FSH则能促进男性睾丸曲精细管的成熟和精子的生成。雄激素同样可通过反馈机制抑制促性腺激素的释放。

(二) 女性激素与性周期 卵巢具有重要的配子形成和分泌雌激素功能,在幼年快速发育期,卵巢处于相对静止状态;在青春期来临后,下丘脑产生的GnRH以脉冲式分泌,刺激FSH和LH周期性分泌,卵巢逐渐开始周期性变化和产生及分泌雌激素,促使子宫内膜出现周期性变化而形成月经周期;月经周期持续30~40年;随后,卵巢对

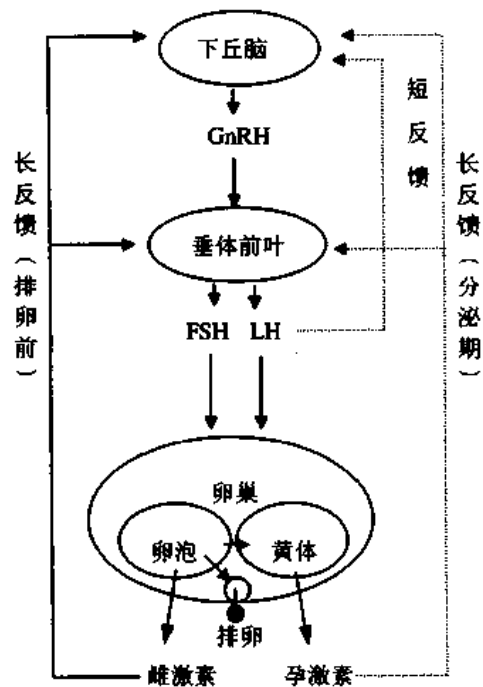


图43-1 女性激素的分泌与调节  
(长反馈和短反馈)

——正反馈    - - - -负反馈

下丘脑分泌促性腺激素释放激素(gonadotropin releasing hormone, GnRH) 促卵泡素(卵泡刺激素, follicle stimulating hormone, FSH) 黄体生成素(luteinizing hormone, LH)

垂体前叶分泌的促性腺激素逐渐停止反应,月经周期停止,进入更年期。

每一个月经周期开始时,FSH 刺激卵泡开始增大,5~6 天后,其中一个卵泡快速发育,其颗粒细胞快速增殖,并在 LH 作用下,加速合成雌激素。在月经中期,雌激素分泌达高峰,颗粒细胞开始分泌孕激素,从而正反馈刺激 LH、FSH 分泌峰值出现,促进卵泡破裂而排卵。破裂的卵泡膜细胞和颗粒细胞增殖形成黄体,并继续产生雌激素和孕激素维持月经周期。如果受孕,黄体持续分泌以维持妊娠,胎盘开始合成雌激素,并释放到母体;如未受孕,黄体逐渐退化形成白体,停止分泌激素。在卵泡期,子宫内膜逐渐增殖;在黄体期(分泌期),子宫内膜出现腺体结构;在月经期,子宫内膜逐渐脱落(图 43-2)。

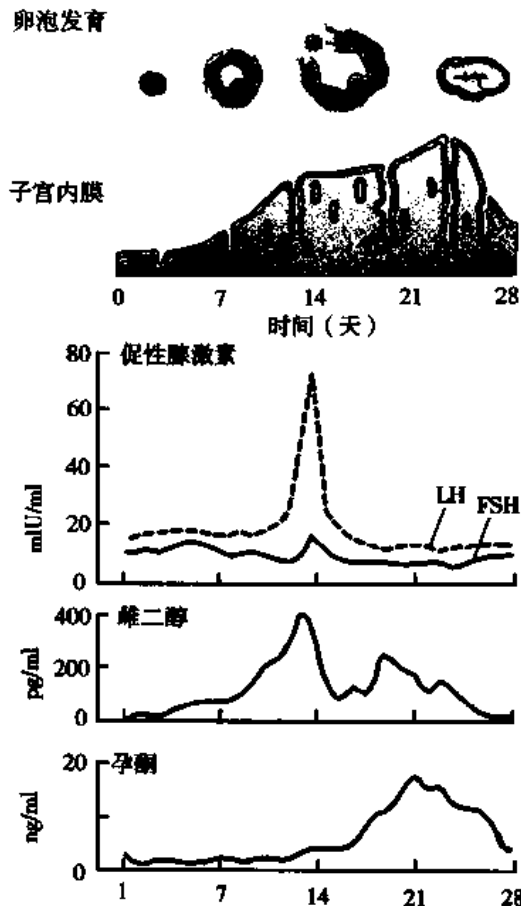


图 43-2 月经周期、垂体和卵巢激素的血浆水平及组织学变化

## 第二节 雌激素类药及抗雌激素类药

### 一、雌激素类药

卵巢分泌的天然雌激素(estrogens)主要是雌二醇(estradiol,  $E_2$ ),从孕妇尿中提出的雌酮(estrone,  $E_1$ )、雌三醇(estriol,  $E_3$ )及其他雌激素,多为雌激素的肝脏代谢产物。其中雌二醇活性最强,但口服效果稍差。

近年以雌二醇为母体,人工合成许多能口服的高效、长效甾体衍生物。17位引入乙炔基,即为口服强效雌激素炔雌醇(乙炔雌二醇,ethinyl estradiol,EE);3位再引入环戊醚结构,即为口服长效雌激素炔雌醚(炔雌醇环戊醚,quinestrol)。此外,又合成了非甾体类结构简单的同型物,如己烯雌酚(stilboestrol,diethylstilbestrol,乙蔗酚),口服有效,作用维持时间也长。

**【药理作用与机制】** 雌激素的作用机制与其他甾体类激素相似,但雌激素的受体存在于细胞核内,与稳定受体的蛋白(热休克蛋白,HSP90)结合。雌激素进入核内与雌激素受体结合,受体与HSP90分离。受体与雌激素结合后分子构型改变,形成二聚体复合物,与特殊序列的核苷酸(雌激素反应元件EREs)结合,并调节基因转录RNA,进而合成表达蛋白,产生生物活性,发挥各种药理作用。

1. 女性成熟 促进女性性器官的发育和成熟,维持女性第二性征。

2. 子宫内膜反应 促使子宫肌层和内膜增殖变厚,雌激素引起的内膜异常增殖可引起子宫出血;在正常月经周期,与孕激素共同形成月经周期。雌激素刺激阴道上皮增生,浅表层细胞角化,并增加子宫平滑肌对缩宫素的敏感性。

3. 排卵 小剂量雌激素,特别在孕激素配合下,促进促性腺激素分泌,促进排卵,但大剂量通过负反馈机制能减少其释放,从而抑制排卵。此外,雌激素具有抗雄激素作用。

4. 乳腺发育和分泌 小剂量雌激素能刺激乳腺导管及腺泡的生长发育,大剂量能抑制催乳素对乳腺的刺激作用,减少乳汁分泌。

5. 其他 雌激素激活肾素-血管紧张素系统,使醛固酮分泌增加,能促进肾小管对水、钠的重吸收,故有轻度的水钠潴留作用,使血压升高;能增加骨骼的钙盐沉积,促进长骨骨骺愈合;大剂量能升高血清甘油三酯和磷脂,降低血清胆固醇和低密度脂蛋白,但可增加高密度脂蛋白;有研究表明雌激素可使糖耐量降低。雌激素还可增加凝血因子II、VII、IX、X的活性,促进血液凝固。

**【体内过程】** 雌二醇口服吸收后,在肝内迅速代谢成雌酮与雌三醇,这些代谢产物大部分形成葡萄糖醛酸酯或硫酸酯,随尿排出。部分通过胆汁排出,形成肝肠循环。

人工合成的乙炔衍生物(炔雌醇、炔雌醚)吸收后贮存于体内脂肪组织,然后缓慢释出,不易在肝内代谢,故口服疗效高,维持时间长。酯类衍生物在注射局部吸收缓慢,作用时间延长。己烯雌酚口服后在肝内代谢减慢,故口服疗效好,维持时间亦长。

#### **【临床应用】**

1. 绝经期综合征 更年期妇女由于卵巢功能降低,雌激素分泌不足,而垂体促性腺激素分泌增多,产生内分泌平衡失调现象,因而出现一系列症状,如面颈红热、恶心、失眠、情绪不安等,也称更年期综合征。每个月经周期前21~25日每天补充10 $\mu$ g~50 $\mu$ g的雌激素可抑制垂体促性腺激素分泌,减轻各种症状。

2. 卵巢功能不全 用于卵巢功能不全引起的子宫、外生殖器及第二性征发育迟缓、闭经等。

3. 功能性子宫出血 由于体内雌激素水平低、子宫内膜创面修复不良,引起持续少量阴道出血,雌激素能促进子宫内膜增生,修复出血创面而止血。

4. 乳房胀痛及退乳 妇女停止授乳后引起乳房胀痛,大剂量雌激素能干扰催乳素对

乳腺的刺激作用,使乳汁分泌减少而退乳消痛。

5. 晚期乳腺癌 能缓解绝经期五年后的乳腺癌患者症状,有研究认为,乳腺癌的发生与内源性雌酮有关,因为绝经期妇女卵巢停止分泌雌二醇,而肾上腺分泌的雄烯二酮在周围组织可转化为雌酮,它对乳腺的持续作用,可引起乳腺癌。用大剂量雌激素可抑制垂体前叶分泌促性腺激素,而减少雌酮的产生。但绝经期以前的患者禁用,因为可能促进肿瘤的生长。

6. 前列腺癌 大剂量雌激素抑制垂体促性腺激素的分泌,可使睾丸萎缩及雄激素分泌减少,且雌激素能拮抗雄激素的作用,故能治疗前列腺癌。

7. 痤疮 多见于青年男女,由于过多的雄激素使皮脂腺分泌过多所致。雌激素能抑制雄激素分泌,并有抗雄激素作用。

8. 避孕 与孕激素合用可避孕。

9. 其他 应用雌激素对老年性阴道炎及女阴干燥症有效。雌激素合用雄激素对绝经期和老年性骨质疏松症可有一定疗效。近年来发现,小剂量雌激素长期应用可有效预防冠心病和心肌梗死等心血管系统疾病。

【不良反应与注意事项】 常见厌食、恶心、呕吐及头昏等。减少剂量或从小量开始逐渐增量的方法可减轻症状;注射用药也可减轻症状。长期大量应用可使子宫内膜过度增生,发生子宫出血,故患有子宫内膜炎者慎用。长期大量应用可引起高血压、水肿及加重心力衰竭。雌激素对前列腺癌及绝经期后乳腺癌患者有治疗作用,但禁用于其他肿瘤患者。研究表明,更年期雌激素替代疗法可明显增加子宫内膜癌的危险性,如同时辅用孕激素可减少其危险性。雌激素或口服避孕药增加乳腺癌的发生是目前研究的焦点,低剂量的口服避孕药并不增加乳腺癌的发病率。在妊娠期不宜使用雌激素,以免引起胎儿发育异常。本药在肝灭活,故肝功能不良者慎用。

## 二、抗雌激素类药

抗雌激素类药为一类具有抑制或减弱雌激素作用的化合物,目前供临床应用的药物有氯米芬及他莫昔芬。

### 氯米芬

氯米芬(clomifene, 克罗米酚)与己烯雌酚的化学结构相似,为三苯乙烯衍生物。

本药具有较弱的雌激素活性和中等程度的抗雌激素作用,能与雌激素受体结合而又有竞争性拮抗雌激素的作用。氯米芬能促进人的促性腺激素释放,诱发排卵,这与它能在下丘脑水平竞争雌激素受体,阻断雌激素的负反馈作用有关。

临床用于功能性不孕症、功能性子宫出血、月经不调、晚期乳腺癌及长期应用避孕药后发生的闭经等。

长期大剂量应用可引起卵巢肥大,一般停药后能自行恢复。卵巢囊肿者禁用。

### 三苯氧胺

三苯氧胺(tamoxifen, 他莫昔芬)能与乳腺癌细胞的雌激素受体结合,对于某些依赖

雌激素才能持续生长的肿瘤细胞具有抑制作用。用于姑息治疗已绝经的晚期乳腺癌患者,一般疗效较好。

### 第三节 孕激素及抗孕激素类药物

#### 一、孕激素类

天然孕激素主要是由黄体分泌的黄体酮(progesterone,孕酮),妊娠3~4个月后,黄体即萎缩,随后由胎盘分泌。临床应用多为人工合成品,按化学结构可分为两类:①17 $\alpha$ -羟孕酮类:由黄体酮衍生而得,如乙酸甲羟孕酮(medroxyprogesterone acetate,安宫黄体酮,甲孕酮)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、氯地孕酮(chlormadinone)及长效的己酸孕酮(17-hydroxyprogesterone caproate);②19-去甲基睾酮类:其结构与睾酮相似,19位甲基被氢原子取代,如炔诺酮(norethisterone, norethindrone, norlutin)、双醋炔诺酮(ethynodiol diacetate)、炔诺孕酮(甲炔诺酮,18-甲炔诺酮, norgestrel)等。

#### 【药理作用与机制】

##### 1. 对生殖系统作用

(1)在雌激素作用的基础上,促进子宫内膜由增殖期转化为分泌期,有利于孕卵的着床和胚胎发育。在妊娠期能降低子宫对缩宫素的敏感性,抑制子宫收缩活动,故有保胎作用。

(2)大剂量能抑制垂体前叶LH的分泌,抑制卵巢的排卵过程,有避孕作用。

(3)能促进乳腺腺泡发育,为哺乳作准备。

2. 对代谢的影响 孕激素与醛固酮结构相似,有竞争性抗醛固酮作用,促进Na<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>排出而利尿。此外,孕激素是肝药酶诱导剂,促进药物代谢;孕激素可促进蛋白分解,增加尿素氮的排泄。

3. 对体温的影响 黄体酮通过下丘脑体温调节中枢影响散热过程,使月经周期的黄体相基础体温轻度升高。

【体内过程】 黄体酮需肌肉注射或舌下给药。其代谢产物主要是孕二醇,多与葡萄糖醛酸结合,从肾排出。人工合成高效的炔诺酮、甲地孕酮等,在肝脏破坏较慢,可以口服。甲孕酮和甲地孕酮的微结晶混悬液和己酸孕酮的油溶液肌肉注射,由于局部吸收缓慢而发挥长效作用。

【临床应用】 孕激素主要用于激素替代治疗和避孕。

1. 功能性子宫出血 由于黄体功能不足,引起子宫内膜不规则的成熟与脱落,导致子宫持续性的出血。应用孕激素可使子宫内膜同步转为分泌期,停药后3~5天发生撤退性出血。

2. 痛经和子宫内膜异位症 常采用雌、孕激素复合避孕药,抑制排卵和抑制子宫痉挛性收缩,故可治疗痛经。采用长周期、大剂量孕激素,使异位的子宫内膜腺体萎缩退化,治疗子宫内膜异位症。

3. 子宫内膜腺癌 大剂量孕激素可使子宫内膜瘤体萎缩,部分患者病情缓解,症状

改善。常用制剂为长效的己酸孕酮和甲地孕酮注射液。

4. 前列腺肥大和前列腺癌 大剂量孕激素可反馈地抑制垂体前叶分泌 ICSH, 减少睾酮分泌, 促使前列腺细胞萎缩退化, 故有一定治疗作用。

5. 先兆流产与习惯性流产 对黄体功能不足所致流产, 可用大剂量孕激素治疗, 但治疗效果不确切。

6. 避孕(见本章第四节)

【不良反应与注意事项】 用药过程中偶见恶心、呕吐及头痛等。有时可致乳房胀痛、腹胀。孕激素的不良反应有些与雄性激素活性有关, 如性欲改变、多毛、脱发及痤疮。大剂量使用 19-去甲基睾酮类可致肝功能障碍, 可使女性胎儿男性化。大剂量黄体酮可引起胎儿生殖器畸形。

## 二、抗孕激素类

抗孕激素类药物可干扰孕酮的合成和影响孕酮的代谢, 包括: ①孕酮受体阻断药, 如孕三烯酮(gestrinone)、米非司酮(mifepristone); ② $3\beta$ -羟甾脱氢酶( $3\beta$ -SDH)抑制剂, 如曲洛司坦(trilostane)、环氧司坦(epostane)和阿扎斯丁(azastene)。

### 米非司酮

米非司酮(mifepristone)是炔诺酮的衍生物, 炔诺酮的  $17\alpha$  位上的乙炔基由丙炔基取代, 提高了与孕激素受体的亲和力;  $11\beta$  位连接二甲胺苯基增加了与受体结合的稳定性; 米非司酮几乎无孕激素活性, 因而是孕激素受体的阻断剂。米非司酮同时具有抗孕激素和抗皮质激素活性, 还具有较弱的雄激素活性。

米非司酮口服有效, 生物利用度高, 血浆蛋白结合率高, 血浆  $t_{1/2}$  长, 因此可延长下一个月经周期, 不宜持续给药。由于米非司酮可对抗黄体酮对子宫内膜的作用, 具有抗着床作用, 单用可作为房事后避孕的有效措施; 具有抗早孕作用, 可用于终止早期妊娠, 能引起子宫出血延长, 但一般无须特殊处理。

## 第四节 雄激素类及抗雄激素类药物

### 一、雄激素类药

天然雄激素睾酮(testosterone, 睾丸酮)主要由睾丸间质细胞分泌。临床多用人工合成的睾酮衍生物, 如甲睾酮(methyltestosterone, 甲基睾酮)、丙酸睾酮(testosterone propionate)、美睾酮(mesterolone, 甲二氢睾酮)、氟甲睾酮(flouxymesterone)及苯乙酸睾酮(testosterone phenylacetate)等。

睾酮不仅有雄激素活性, 还有促进蛋白质合成作用(同化作用)。某些人工合成的睾酮衍生物雄激素活性明显减弱, 其同化作用保留或增强, 这些药物被称为同化激素, 如苯丙酸诺龙(nandrolone phenylpropionate, durabolin, 多乐宝灵), 美雄酮(metandienone, 去氢甲睾酮, dianabol, 大力补)、司坦唑醇(stanozolol, 司坦唑、康力龙)。

**【药理作用与机制】** 睾酮进入精囊、附睾、前列腺、肾脏、骨骼肌和皮肤等组织的靶细胞内,在5 $\alpha$ -还原酶作用下转化为5 $\alpha$ -双氢睾酮后发挥生理或药理活性。与其他甾体激素一样;5 $\alpha$ -双氢睾酮与细胞内受体结合发挥作用。

#### 1. 生殖系统作用

(1)促进男性器官及副性器官的发育和成熟,促进男性性征形成,促进精子的生成及成熟。睾丸间质细胞在LH的作用下合成和分泌睾酮,睾酮和FSH共同作用于生精细胞,使精子成熟,并在附睾中保持活性。因此,曲精管中精子的成熟有赖于LH、FSH和雄激素的协调作用。

(2)大剂量反馈抑制垂体前叶分泌促性腺激素,卵巢雌激素分泌减少,并有直接抗雌激素作用。

2. 能明显促进蛋白质合成(同化作用),减少蛋白质分解(异化作用),减少尿素生成,使尿素排泄减少,造成正氮平衡,因而促进生长发育,使肌肉发达,体重增加。同时有水、钠、钙、磷潴留现象。

3. 提高骨髓造血机能 较大剂量的雄激素,可直接刺激骨髓造血,特别是红细胞的生成。此外,睾酮还能刺激肾脏分泌促红细胞生成素(erythropoietin)、直接兴奋骨髓合成亚铁血红素(heme),故使红细胞生成增加。

4. 其他 促进免疫球蛋白合成,增强机体免疫功能及抗感染能力,尚有糖皮质激素样抗炎作用。近有报道,还有降胆固醇作用。

**【体内过程】** 睾酮口服易被肝脏破坏,故口服无效,一般用其油溶液肌内注射或植入皮下。睾酮的各种酯类化合物吸收缓慢,作用时间延长。甲睾酮不易被肝脏破坏,口服有效。

#### **【临床应用】**

1. 男性雄激素替代疗法 无睾症(两侧睾丸先天或后天缺损)或类无睾症(睾丸机能不足)、男子性功能低下,用睾酮及其酯类进行替代治疗。

2. 妇科疾病 用于更年期综合征及功能性子宫出血 通过对抗雌激素作用,使子宫血管收缩,内膜萎缩,对更年期综合征更为合适。由于睾酮具有抗雌激素和抑制垂体促性腺激素分泌的作用,并能对抗催乳素刺激乳腺癌组织的作用,因此对晚期乳腺癌及卵巢癌有缓解作用。使用丙酸睾酮还可制止子宫肌瘤的生长。

3. 贫血 对于再生障碍性贫血可使骨髓功能得到改善,特别是红细胞生成加速。起效缓慢,一般在用药2~4个月才起效,疗程为5~8个月。停药后病情复发,再次用药仍然有效。使用丙酸睾酮也可用于其他贫血的治疗。目前,重组红细胞生成素已基本替代了雄激素在治疗贫血方面的临床应用。

4. 虚弱 由于雄性激素的同化作用,各种消耗性疾病、骨质疏松、肌肉萎缩、生长延缓、长期卧床、损伤、放疗等状况,可用小剂量雄激素治疗,使病人食欲增加,加快体质恢复。雄激素可明显增加体育比赛成绩,特别是对女运动员,应在各种体育比赛中禁止使用。

**【不良反应与注意事项】** 雄激素过量可引起女性男性化、男性女性化和毒性反应。

1. 女性病人长期应用可引起男性化现象,如痤疮、多毛、声音变粗等。男性病人可发

生性欲亢进,也可出现女性化,如乳房肿大,这是由于雄激素在性腺外组织转化为雌激素所致;长期用药后的负反馈作用使睾丸萎缩,抑制精子生成。

2. 甲基睾酮等 17 $\alpha$  位有烷基的睾酮类药物对肝脏有一定毒性,如发现黄疸应立即停药。孕妇及前列腺癌患者禁用。肾炎、肾病综合征、高血压及心力衰竭患者慎用。

## 二、抗雄激素类药

凡能对抗雄激素生理效应的药物称为抗雄激素药,包括雄激素合成抑制剂、5 $\alpha$ -还原酶抑制剂、雄激素受体阻断剂。

### 环丙孕酮

环丙孕酮(cyproterone,环甲氟地孕酮,色普龙)为 17 $\alpha$ -羟孕酮类化合物,具有较强的孕激素作用,反馈抑制下丘脑-垂体系系统,使血浆 LH、FSH 水平降低,进而使睾酮分泌水平下降。环丙孕酮又可阻断雄激素受体,阻断内源性雄激素的作用。用于抑制男性严重性功能亢进。在前列腺癌治疗中,当其他药物无效或病人无法耐受时,也可服用环丙孕酮治疗。与雌激素合用治疗女性严重痤疮和特发性多毛症。环丙孕酮 2mg 与炔雌醇 35 $\mu$ g 组成复方避孕片,即 Diane-35,不但避孕效果良好,而且使服药妇女的 HDL-胆固醇水平增加。由于本药抑制性功能和性发育,禁用于未成年青年。因本药影响肝功能、糖代谢、血象和肾上腺皮质功能,用药期间应严密观察病人。

## 第五节 避 孕 药

生殖是一个复杂的生理过程,包括精子及卵子的形成、成熟、排放、受精、着床及胚胎发育等多个环节,阻断其中任何一个环节均可达到避孕或终止妊娠的目的。计划生育是我国的一项基本国策,使用避孕药(contraceptives)是行之有效的避孕措施之一。避孕药是指阻碍受孕或防止妊娠的一类药物,现有的避孕药大多为女用药,男用药较少。女用避孕药主要为复方甾体激素制剂。

### 一、甾体避孕药

甾体激素避孕药自 1959 年上市以来,对其药理作用、药动学、临床药效学 and 安全性评价等方面进行了极为广泛和深入的研究。目前,全世界约有一亿二千多万妇女在使用由雌激素和孕激素配伍组成的甾体激素避孕药,其中最常用的是短效口服复方甾体避孕药。这类避孕药的优点是:①高度有效;②使用方便;③停药后可迅速恢复生育能力;④月经正常,并对月经有调节作用;⑤可降低卵巢癌、子宫内膜癌、乳腺癌的发病率。

70 年代初有报道,雌激素可能与血栓性疾病有关,大量孕激素可能降低高密度脂蛋白。虽然这些研究未被公认,为了安全起见,甾体避孕药中的雌激素和孕激素含量都已显著减少,对于雌/孕激素的比例也做了大量研究。

#### 【药理作用与机制】



1. 抑制排卵 甾体避孕药对排卵有显著的抑制效应,用药期间避孕效果达 90% 以上。其机制为外源性雌激素和孕激素通过反馈作用,抑制下丘脑促性腺激素释放激素(GnRH)的分泌,促使卵泡素(FSH)分泌减少,从而抑制卵泡的成熟和排卵过程。但停药后可很快恢复排卵功能。

2. 抗着床作用 该类药物含大量孕激素,干扰子宫内膜正常发育,使之不利于孕卵着床。

3. 使宫颈粘液粘稠度增加,不利于精子运行,从而影响卵子受精。

4. 其他 甾体激素避孕药还可以影响子宫和输卵管平滑肌的正常活动,使受精卵不能及时地被输送至子宫内着床。还可抑制黄体内甾体激素的生物合成等。

本类药物应用不受月经周期的限制,排卵前、排卵期及排卵后服用,都可影响孕卵着床。

【临床应用】 现用避孕药可分为口服剂、注射剂及缓释剂三类,各制剂的成分见表 43-1。

表 43-1 国内常用短效甾体避孕制剂的组成成分

制剂名称	成 分	
	孕激素	雌激素
短效口服避孕药		
复方炔诺酮片(口服避孕药片 I 号)	炔诺酮 0.625mg	炔雌醇 35 $\mu$ g
复方甲地孕酮片(口服避孕药片 II 号)	甲地孕酮 1mg	炔雌醇 35 $\mu$ g
复方炔诺孕酮甲片	炔诺孕酮 0.3mg	炔雌醇 30 $\mu$ g
长效口服避孕药		
复方炔诺孕酮乙片(长效避孕片)	炔诺孕酮 12mg	炔雌醚 3mg
复方氯地孕酮片	氯地孕酮 12mg	炔雌醚 3mg
复方次甲氯地孕酮片	16 次甲氯地孕酮 12mg	炔雌醚 3mg
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 250mg	戊酸雌二醇 5mg
复方甲地孕酮注射液	甲地孕酮 25mg	环戊丙酸雌二醇 5mg
探亲避孕药		
甲地孕酮片(探亲 1 号)	甲地孕酮 2mg	
炔诺酮片(探亲避孕片)	炔诺酮 5mg	
双炔失碳酯(53 号避孕片)	双炔失碳酯 7.5mg	

### 1. 口服制剂

(1)短效避孕药:有复方炔诺酮(口服避孕药片 I 号)、复方甲地孕酮(口服避孕药片 II 号)、复方炔诺孕酮甲片(口服避孕药片)等,可任选一种。服用后可形成人工月经周期,阻止孕卵着床。从月经周期第 5 天开始,每晚服 1 片,连续 22 天,不能间断,停药后 2~4 天即发生撤退性出血。下次服药仍从月经周期第 5 天开始。如停药 7 天仍无月经来潮者,则应立即开始服下一周期的药物。偶尔漏服时,应在 24 小时内补服 1 片。短效避孕药避孕效果

好,避孕成功率达 99.5%

(2)长效避孕药:是一种以长效雌激素炔雌醚为主,配伍各种孕激素的口服避孕药,国内常用的有复方炔诺孕酮乙片、复方氯地孕酮片和复方次甲基氯地孕酮片。每月只服一次,避孕成功率达 98%。有报道,复方甲孕环酯片避孕效果好,且不良反应较小。其服法是从月经来潮当天算起的第五天口服 1 片,最初两次间隔 20 天,以后每月服 1 次,每次 1 片。

(3)探亲避孕药:多是我国自行研制,用大剂量孕激素组成,如炔诺酮(5mg)、甲地孕酮(2mg)、双炔失碳酯(7.5mg)、三烯高诺酮(2.5mg)、醋炔诺醚(80mg)、炔诺孕酮(3mg)等。优点是服法较灵活,可在探亲期间临时服用,避孕效果良好,成功率在 99.5%~99.9%。

## 2. 长效注射剂

(1)单纯孕激素长效注射剂:将甲孕酮(150mg)做成微晶水混悬液,首次在月经周期第 5 天注射,每 3 个月注射 1 次。将庚炔诺酮(200mg)做成油注射液,首次在月经周期第 5 天注射,每 2 个月注射 1 次。避孕有效率高达 99.7%。

(2)复方甾体长效注射剂:复方甲地孕酮注射液(己酸孕酮 250mg,戊酸雌二醇 5mg)为微晶水混悬液;复方己酸孕酮注射液(己酸孕酮 250mg,戊酸雌二醇 5mg)为油溶液。首次在月经周期第 5 天注射,7 天注射第 2 次,以后每 1 个月在月经周期 10~12 天注射 1 次,按期给药不能间断。

3. 缓释剂 将孕激素(黄体酮、甲孕酮、甲地孕酮、炔诺孕酮和三烯高诺酮等)放在以聚二甲基硅氧烷(PDS)或其他类型硅橡胶为材料制成的胶囊、阴道环、宫内避孕器内,分别植入皮下,或置入阴道和宫腔内,使甾体激素以相当恒定的速度缓慢释出,从而具有长效避孕作用。如一种含有黄体酮的宫内避孕器一次放环避孕效果可保持 1~2 年,每日释放量虽微,但生物利用度高,且不良反应也较少。

4. 多相制剂 为了模拟正常性周期雌/孕激素的分泌规律,使患者的性激素水平近似正常月经周期,减少经期出血的发生率,近年来出现炔诺酮双相片、三相片和炔诺孕酮三相片。在这些剂型中,雌激素的含量相对固定,孕激素的总含量减少,并按 2~3 个时相递增。炔诺酮双相片是开始 10 天每日一片含炔诺酮 0.5mg 和炔雌醇 0.035mg,后 11 天每日一片相应含炔诺酮 1mg 和炔雌醇 0.035mg。如此服用突破性出血很少发生是其优点。炔诺酮三相片则分开始 7 天每日一片含炔诺酮 0.5mg,中期 7 天和最后 7 天相应含 0.75mg 和 1mg,而炔雌醇均含 0.035mg,其效果较双相片更佳。炔诺孕酮三相片,开始 6 天每天一片含炔诺孕酮 0.05mg 和炔雌醇 0.03mg,中期 5 天每片相应含药 0.075mg 和 0.04mg,后 10 天每片相应含药 0.125mg 和 0.03mg,因更符合人体内源性激素变化规律,故临床效果更好。

【不良反应与注意事项】 常见的症状有头晕、恶心、择食、乳房胀痛等轻微的类早孕反应,坚持用药 2~3 个月后减轻或逐渐消失。少数妇女在用药期间可发生突破性出血、闭经、子宫不规则出血等。少数哺乳期妇女用药可使乳汁减少。长效针剂在最初用药的几个月经周期内,易引起经期缩短或经期延长、突破性出血等。长期应用后则出现闭经。甾体激素避孕药可增加血液内某些凝血因子而易发生血栓性静脉炎、肺栓塞等,应予

注意。

急慢性肝炎、肾炎、乳房肿块者禁用。充血性心力衰竭、糖尿病需用胰岛素者、高血压、子宫肌瘤者慎用。

【药物相互作用】 用药期间,如同时服用利福平、苯巴比妥、苯妥英钠、甲丙氨酯、氯氮卓等肝药酶诱导剂时,可加速甾体避孕药在肝内的代谢,从而降低避孕效果,甚至导致突破性出血。

## 二、男用避孕药

目前,世界上还没有一个成熟的男用避孕药可供广泛应用,下面介绍国内外研究较多的几种男用避孕药。

### 棉 酚

棉酚(gossypol)是从棉花的根、茎、种籽中提取的一种黄色酚类物质。临床应用的制剂有乙酸棉酚、普通棉酚、甲酸棉酚等。

动物实验证明,棉酚作用部位在睾丸曲细精管的生精上皮细胞。用药4~5周后大部分曲细精管萎缩,生精上皮细胞几乎消失,管中可见大量脱落细胞和死精子。故棉酚是通过抑制精子生成而达到抗生育作用的。停药后逐渐恢复。起效量每日20mg,服75天后用维持量40mg,每周一次,连服二个月可达节育标准,有效率90%以上。

不良反应有胃肠刺激症状、心悸、肝功改变等。少数服药者发生低血钾无力症状。

### 孕激素-雄激素复合剂

孕激素和雄激素在较大剂量时可反馈性抑制垂体前叶促性腺激素的分泌,从而抑制精子的发生。将两者合用,有协同作用,可减少各药剂量,从而减少副作用。雄激素可补充体内睾酮的不足,用以维持正常性功能。目前这种类型的男用避孕药正处于研究阶段。

### 环丙氯地孕酮

环丙氯地孕酮(cyproterone acetate, 1, 2-环次甲基氯地孕酮)是一种强效孕激素,为抗雄激素药物,可在雄激素的靶器官竞争性对抗雄激素作用。大剂量时可抑制促性腺激素的分泌,减少睾丸内雄激素结合蛋白的产生,抑制精子生成,干扰精子的成熟过程。

## 三、外用避孕药

目前常用的外用避孕药多是一些具有较强杀精作用的药物,可制成胶浆、片剂或栓剂等。将此类药放入阴道后,药物可自行溶解而散布在子宫颈表面和阴道壁,发挥杀精作用,从而达到避孕目的。这种避孕方法的副作用小,很少有全身反应。

常用的杀精子剂有壬苯醇醚(nonoxynol-9(10)(NP9),辛苯醇醚(octoxynol-9)及苯醇醚(menfoigel)等。苯醇醚有较强的杀精作用,毒性小,又不杀伤阴道杆菌。将苯醇醚用聚

乙烯醇(PVA)作赋形剂制成半透明药膜,可供男女兼用。此种药膜进入阴道后迅速溶解,释放出苯醇醚而发挥杀精作用。药膜溶解后的粘稠性状,又可阻碍精子运动,避孕效果良好,副作用小。

棉酚从阴道给药也具有较强的杀精子活性。

(袁秉祥)

## 第四十四章 影响自体活性物质的药物

自体活性物质(autacoids),或称局部激素(local hormones)是具有明显和广泛生物活性的内源性活性物质,它们广泛存在于体内许多组织,作用于局部或附近的多种靶器官,产生特定的生理效应或病理反应。自体活性物质包括:组胺、5-羟色胺、前列腺素、白三烯和血管活性肽类(P物质、激肽类、血管紧张素、利尿钠肽、血管活性肠肽、降钙素基因相关肽、神经肽Y和内皮素等),本章亦纳入一氧化氮和腺苷。自体活性物质不同于递质,它们不是由特定的神经组织释放;自体活性物质不同于激素,它们不需由血液循环运送到远处的靶器官发挥作用。

### 第一节 组胺和抗组胺药

#### 一、组胺及组胺受体激动药

##### 组 胺

组胺(histamine)广泛存在于生物体内,哺乳动物以心肌、肥大细胞、嗜碱性粒细胞、皮肤、胃肠道和肺脏含量为多,也存在于中枢神经系统,可能是组胺能神经元的递质。组胺在生理功能调节、炎症和变态反应等病理过程中均有重要作用,是体内非常重要的自体活性物质。本身无治疗用途,但其阻断药却广泛用于临床。

【药理作用与机制】 位于靶细胞膜上组胺受体有  $H_1$ 、 $H_2$  和  $H_3$  三种亚型。组胺激活  $H_1$  受体,通过  $IP_3$ 、DAG 介导产生支气管及胃肠道平滑肌兴奋,毛细血管通透性增加和部分血管扩张作用。2-甲基组胺(2-methyl histamine)是特异的  $H_1$  受体激动剂。组胺激活  $H_2$  受体,由 cAMP 介导产生胃酸分泌、部分血管扩张和心脏的正性频率作用,甲双咪唑(impromidine)是特异的  $H_2$  受体激动剂。近年研究发现中枢及外周神经末梢存在有  $H_3$  受体,参与组胺合成与释放的负反馈调节。在大脑, $H_1$ 、 $H_2$  受体主要分布于突触后膜, $H_3$  受体主要分布于突触前膜。

组胺的药理作用主要有:

1. 促进腺体分泌 组胺激动胃壁细胞  $H_2$  受体,激活腺苷酸环化酶,细胞内 cAMP 水平增加,使壁细胞顶端的囊泡膜上  $H^+ - K^+ \cdot ATP$  酶激活,泵出  $H^+$ ,具有强大的刺激胃酸分泌作用。组胺尚可引起人的胃蛋白酶分泌增加。另外,也能促进唾液腺、胰腺和支气管腺体的分泌,但作用较弱。

2. 兴奋平滑肌 组胺激动平滑肌细胞  $H_1$  受体,使支气管平滑肌收缩,引起呼吸困难,支气管哮喘者对此尤为敏感,而健康人支气管对其敏感性较低。组胺对多种动物胃肠

道平滑肌都有兴奋作用,豚鼠回肠最为敏感,可作为组胺生物检定的标本。对子宫平滑肌的作用有种属差异,豚鼠子宫收缩,大鼠子宫松弛,人子宫不敏感。

3. 扩张血管 组胺激动血管平滑肌细胞  $H_1$ 、 $H_2$  受体,使小动脉、小静脉扩张,外周阻力降低,回心血量减少,引起血压下降。激动  $H_1$  受体可使毛细血管扩张,毛细血管通透性增加,引起局部水肿和全身血液浓缩。注射大剂量组胺,可发生强而持久的血压下降,甚至休克。组胺引起的心率加快是由于反射和组胺对心脏的直接作用引起的,后者主要是通过  $H_2$  受体介导的。

小剂量组胺皮内注射,可出现“三重反应”:毛细血管扩张出现红斑;毛细血管通透性增加,在红斑上形成丘疹;最后,通过轴索反射致小动脉扩张,丘疹周围形成红晕。麻风病人由于皮肤神经受损,“三重反应”常不完全,可作为麻风病的辅助诊断。

【临床应用】 主要用于鉴别真假胃酸缺乏症。晨起空腹皮下注射磷酸组胺 0.25mg~0.5mg,若仍无胃酸分泌,即为真性胃酸缺乏症,见于胃癌病人和恶性贫血。由于五肽胃泌素的应用,组胺的应用日见减少。

【不良反应与注意事项】 颜面潮红、头痛、体位性低血压。支气管哮喘者禁用。

### 倍他司汀

倍他司汀(betahistine,抗眩啉,盐酸甲氨乙基吡啶)是组胺  $H_1$  受体激动剂,能导致血管扩张,但不增加毛细血管通透性。可促进脑干和迷路的血液循环,纠正内耳血管痉挛,减轻膜迷路积水。尚有抗血小板聚集及血栓形成作用。临床上用于:①内耳眩晕病,能消除眩晕、耳鸣、恶心及头痛等症状,近期治愈率较高;②慢性缺血性脑血管病;③多种原因引起的头痛。不良反应较小,偶有恶心、头晕、心悸、胃部不适等症状,溃疡病患者慎用。对原有哮喘者、嗜铬细胞瘤患者应避免使用。

### 倍他唑与英普咪定

倍他唑(betazole,氨乙吡唑)和英普咪定(impromidine,甲双咪胍)均为选择性  $H_2$  受体激动药,刺激胃酸分泌,用于胃功能检查。英普咪定对  $H_2$  受体具有高度选择性,还可增强人心室收缩功能,试用于治疗心力衰竭。

## 二、抗组胺药

拮抗组胺的作用可通过多种途径实现,肾上腺素具有许多与组胺相反的作用,因此用于组胺及其他内源性活性物质释放引起的过敏性休克和支气管哮喘的治疗。色甘酸钠可抑制肥大细胞脱颗粒,减少组胺释放。 $\beta_2$  肾上腺素受体激动药也具有减少组胺释放的作用。

(一)  $H_1$  受体阻断药  $H_1$  受体阻断药大多具有组胺分子中的乙基胺结构,组胺为乙基伯胺,而  $H_1$  受体阻断药则为乙基叔胺,这是与组胺竞争结合受体的必需结构。常用的药物有:①乙醇胺类:苯海拉明(diphenhydramine,苯那君)、茶苯海明(dimenhydrinate,乘晕宁)等;②吩噻嗪类:异丙嗪(promethazine,非那根)、阿利马嗪(alimemazine,异丁嗪)等;③乙二胺类:曲吡那敏(tripelennamine,吡苻明,去敏灵,扑敏宁)、美吡拉敏(mepyramine,

吡拉明)等;④烷基胺类:氯苯那敏(chlorphenamine, 氯苯吡胺, 扑尔敏)、溴苯那敏(brompheniramine)、二甲苄定(dimetindene)等;⑤哌嗪类:布克力嗪(bucizine, 氯苯丁嗪, 安其敏)、美克洛嗪(meclozine, 氯苯甲嗪, 敏克静)等;⑥哌啶类:阿司咪唑(astemizole, 息斯敏)、赛庚啶(cyproheptadine)、苯苄胺(phenindamine, 抗敏胺)等;⑦其他类:阿伐斯汀(acrivastine, 新敏乐)、氮卓斯汀(azelastine)。

H<sub>1</sub>受体阻断药药理作用和临床应用基本相似,但有第一代和第二代之分,哌啶类等第二代H<sub>1</sub>受体阻断药不具备中枢镇静作用,其中某些药物作用较持久。主要H<sub>1</sub>受体阻断药的作用和应用特点如表44-1。

表 44-1 H<sub>1</sub>受体阻断药的药理作用和临床应用特点的比较

药 物	持续(小时)	镇静催眠	防晕止吐	主要应用	单次剂量(mg)
乙醇胺类					
苯海拉明	4~6	+++	++	皮肤粘膜过敏、晕动病	25~50
茶苯海明	4~6	+++	+++	晕动病	25~50
吩噻嗪类					
异丙嗪	6~12	+++	++	皮肤粘膜过敏、晕动病	12.5~50
乙二胺类					
曲吡那敏	4~6	++		皮肤粘膜过敏	25~50
烷基胺类					
氯苯那敏	4~6	+		皮肤粘膜过敏	4
哌嗪类					
布可立嗪	16~18	+	+++	防晕止吐	25~50
美可洛嗪	12~24	+	+++	防晕止吐	25
哌啶类					
赛庚啶	3	++		过敏,偏头痛(抗5-HT)	4
苯苄胺	6~8	-(兴奋)	-	皮肤粘膜过敏	25~50
阿司咪唑	10(天)	-	-	皮肤粘膜过敏	10

### 【药理作用与机制】

1. 抗H<sub>1</sub>受体作用 可完全对抗组胺引起的支气管、胃肠道平滑肌的收缩作用。小剂量的组胺即可引起豚鼠呼吸抑制而死亡,如事先给H<sub>1</sub>受体阻断药,可保护豚鼠耐受数倍甚至千倍以上致死量的组胺而不死亡。亦可保护豚鼠以支气管痉挛为主要症状的过敏性休克。在人类,过敏性休克除组胺外,还有其他介质参与,因此H<sub>1</sub>受体阻断药对人的过敏性休克无保护作用。但对组胺引起的毛细血管扩张和通透性增加(局部水肿)有很强的抑制作用;对组胺引起的血管扩张和血压降低,此类药仅有部分对抗作用,需同时应用H<sub>1</sub>和H<sub>2</sub>受体阻断药才能完全对抗。

2. 中枢抑制作用 此类药物多数可通过血脑屏障,有不同程度的中枢抑制作用,表现有镇静、嗜睡。苯海拉明和异丙嗪抑制作用最强,氯苯吡胺作用最弱,阿司咪唑不易透过血脑屏障,故无中枢抑制作用,苯苄胺则有中枢兴奋作用;苯海拉明、异丙嗪、氯苯甲嗪和

氯苯丁噻止吐和防晕作用较强,可能与中枢抗胆碱作用有关。中枢抑制作用的产生,可能是由于中枢  $H_1$  受体被阻断,拮抗脑的内源性组胺介导的觉醒反应。

3. 其他作用 多数具有抗胆碱作用,产生较弱的阿托品样作用;还有较弱的局麻作用和对心脏的奎尼丁样作用。

【体内过程】  $H_1$  受体阻断药口服或注射均易吸收,大部分在肝内代谢,代谢物从肾排出,药物极少以原形经肾排泄。口服后多数在 15~30 分钟起效,1~2 小时作用达高峰,一般持续 4~6 小时。美可洛噻的  $t_{1/2}$  长达 12~24 小时。阿司咪唑口服后达峰时间约 2~4 小时,由于其去甲基代谢产物仍具有  $H_1$  受体阻断活性,且排泄缓慢,存在肝肠循环,其原形和代谢物的  $t_{1/2}$  可长达 10 天以上。

#### 【临床应用】

1. 皮肤粘膜变态反应性疾病 对荨麻疹、枯草热、过敏性鼻炎等疗效较好, $H_1$  受体阻断药可作为首选药物,通常选用镇静作用弱的第二代  $H_1$  受体阻断药。对昆虫咬伤所致的皮肤瘙痒和水肿亦有良效。对血清病、药疹和接触性皮炎也有一定疗效。对变态反应性支气管哮喘效果很差,对过敏性休克无效。由于氮草斯汀和酮替芬(哌啶类)可抑制肥大细胞和嗜碱性粒细胞释放组胺和白三烯等炎性介质,尚用于支气管哮喘的预防性治疗。

2. 防晕止吐 用于晕动病、放射病等引起的呕吐,最有效的药物是茶苯海明、苯海拉明和异丙噻。

3. 镇静催眠 某些具有明显镇静作用的  $H_1$  受体阻断药可短期用于治疗失眠。

#### 【不良反应与注意事项】

1. 中枢神经系统反应 多见镇静、嗜睡、乏力等中枢抑制现象,以苯海拉明和异丙噻最为明显,但不严重。驾驶员或高空作业者工作期间不宜用。第二代  $H_1$  受体阻断药(苯茚胺、阿司咪唑)无中枢抑制作用。

2. 消化道反应 口干、厌食、恶心、呕吐、便秘或腹泻等。

3. 其他反应 偶见粒细胞减少及溶血性贫血。美克洛噻及布克力噻可致动物畸胎,孕妇不宜用。阿司咪唑也禁用于孕妇及哺乳期妇女。过量阿司咪唑还可引起心律失常。

(二)  $H_2$  受体阻断药 最早发现的咪唑类  $H_2$  受体阻断药,布立马胺(burimamide)和甲硫咪胺,由于毒性较大,现已不用。目前有 4 种  $H_2$  受体阻断药应用于临床:西咪替丁(cimetidine,甲氰咪胍)、雷尼替丁(ranitidine,呋喃硝胺)、法莫替丁(famotidine)和尼扎替丁(nizatidine)。它们均可选择性地阻断  $H_2$  受体,不影响  $H_1$  受体。雷尼替丁、法莫替丁和尼扎替丁的药理作用及其在治疗消化道溃疡方面的临床应用见第三十八章(抗消化性溃疡及消化功能药)。

### 西咪替丁

#### 【药理作用与作用机制】

1. 抑制胃酸分泌 见第三十八章。

2. 心血管系统 西咪替丁能拮抗组胺对离体心脏的正性肌力作用和正性频率作用。整体实验中可部分对抗组胺的扩张血管和降压作用。但在抑制胃酸分泌的剂量,对心血



管系统影响很小。

3. 免疫调节作用 现已知组胺对免疫系统有抑制作用,细胞免疫和体液免疫功能均有所降低。组胺作用于免疫活性细胞(特别是T细胞)的H<sub>2</sub>受体,使之产生一种组胺诱生的抑制因子(histamine induced suppresser factor,HSF),HSF是组胺产生免疫抑制作用的主要原因。

西咪替丁由于阻断T细胞的H<sub>2</sub>受体,减少HSF的产生,从而逆转组胺的免疫抑制作用,其表现为:①促进有丝分裂原引起的人或动物淋巴细胞的增殖反应;②增强人的皮肤迟发型变态反应和移植物抗宿主反应(GVHR)。病理性GVHR阴性者,用药后有明显的恢复作用;③促进淋巴因子如白细胞介素2(IL-2)、 $\gamma$ -干扰素和巨噬细胞移动抑制因子(MIF)的产生;④促进抗原引起的B细胞增殖,增加抗体的产生;⑤对动物移植性肿瘤和人黑色素瘤有一定抑制作用;⑥使免疫功能低下的动物,如荷Lewis肺癌的小鼠和获得性表皮免疫缺陷症的病人(细胞免疫反应基本消失)的免疫功能得以恢复。

【体内过程】口服易吸收,生物利用度约为75%,血浆峰值浓度于口服后1~2小时出现,血浆t<sub>1/2</sub>为2小时。单次剂量作用约维持4小时。主要经肾排泄,其中一半以上为原形药,15%经肝脏代谢。西咪替丁可透过胎盘进入胎儿循环,亦可透过血脑屏障。

【临床应用】用于治疗胃和十二指肠溃疡,能减轻疼痛,促进愈合。对于胃肠道出血,特别是胃肠粘膜糜烂引起的出血,西咪替丁对此有效,多采用静脉滴注给药。也可治疗胃酸分泌过多症(卓-艾综合征,Zolinger-Ellison syndrome,ZES)和食道炎。还能用于各种原因引起免疫功能低下的治疗和肿瘤的辅助治疗。

【不良反应与注意事项】易于耐受,不良反应少。可有恶心、呕吐、腹泻和便秘等胃肠道反应;还有头痛、眩晕、语言不清和幻觉等中枢神经系统反应;如有肾功能不良的老年患者应用较大剂量时,可出现精神紊乱,甚至昏迷;少数病人有粒细胞缺乏和再生障碍性贫血。因西咪替丁有抗雄性激素作用,所以男性病人可有乳腺增生,女性病人可发生溢乳症。

【药物相互作用】西咪替丁可抑制细胞色素P450药物氧化途径,使肝药酶活性降低,并使肝脏血流量减少,因而药物代谢减慢,药理作用和毒性增强。受影响的药物有:华法林、苯妥英钠、普萘洛尔、拉贝洛尔、奎尼丁、咖啡因、利多卡因、钙通道阻滞药、苯二氮䓬类、磺酰脲类、三环类抗抑郁药和乙醇等。

## 第二节 5-羟色胺和抗5-羟色胺药

5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,serotonin,5-HT,血清素)的作用是通过多种受体介导的,已发现7种5-HT受体亚型。5-HT<sub>3</sub>受体与配体门控性离子通道耦联;其余6种与G蛋白耦联,它们的结构包括7个跨膜区段,3个胞浆环和3个细胞外环。5-HT受体是分型最多的一种受体,5-HT<sub>5-7</sub>受体亚型还缺乏公认的作用和特异性结合配体。有关5-HT<sub>1-4</sub>受体亚型的分布、功能及其选择性激动药和阻断药见表44-2。

表 44-2 5-HT 受体主要亚型的特征

分型	分布	主要效应	激动药	阻断药
5-HT <sub>1</sub>				
5-HT <sub>1A</sub>	海马,中缝核	行为变化,血压降低	8-OH-DPAT	WAY 100635
5-HT <sub>1B</sub>	黑质,基底神经节	抑制递质释放	CP-93129	CR 55562
5-HT <sub>1D</sub>	皮层,脑动脉	脑血管收缩,感觉	舒马普坦	-
5-HT <sub>1E</sub>	皮层,纹状体	抑制腺苷酸环化酶	-	-
5-HT <sub>1F</sub>	皮层,海马	抑制腺苷酸环化酶	LY 334370	-
5-HT <sub>2</sub>				
5-HT <sub>2A</sub>	外周血管,血小板,CNS	血管收缩,血小板聚集	α甲基 5-HT	酮色林
5-HT <sub>2B</sub>	胃底	肌肉收缩	α甲基 5-HT	SB 204741
5-HT <sub>2C</sub>	脉络膜丛,黑质	激活磷脂酶 C	α甲基 5-HT	美舒麦角
5-HT <sub>3</sub>	极后区,孤束核	痛觉,呕吐反射	m-氯苯双胍	昂丹司琼
5-HT <sub>4</sub>	上、下丘脑,海马	胃肠分泌,蠕动	BIMU 8	GR 113808

## 一、5-羟色胺和 5-羟色胺受体激动药

### 5-羟色胺

5-HT 作为自体活性物质,绝大多数(占全身 90%)合成和分布于肠嗜铬细胞内,并与 ATP 等物质一起储存于颗粒内;从颗粒内释放的 5-HT 弥散到血液,并被血小板摄取和储存,储存量约占全身 5-HT 的 8%。5-HT 作为神经递质,主要存在于松果体和下丘脑,可能参与睡眠、体温、痛觉和血压等多种生理功能的调节。脑内 5-HT 异常可能与精神病、偏头痛等多种脑功能和行为异常有关。

#### 【药理作用与机制】

1. 心血管系统的作用 5-羟色胺激动 5-HT<sub>2</sub> 受体,对血管主要表现为收缩反应,引起肾、肺血管平滑肌收缩;5-HT 可使心脏血管和骨骼肌血管扩张,这需要血管内皮细胞参与。静脉注射数微克可引起血压的三相反应:①短暂的降低,这与 5-HT 激动 5-HT<sub>3</sub> 受体,引起心脏负性频率作用有关;②持续数分钟血压升高,这是血管收缩反应所致;③长时间的低血压,是骨骼肌血管舒张所致。

2. 兴奋平滑肌 5-HT 激动 5-HT<sub>2</sub> 受体引起胃肠道平滑肌收缩,激动 5-HT<sub>4</sub> 受体兴奋肠壁内神经节细胞也可引起胃肠道平滑肌收缩,胃肠道张力增加,肠蠕动加快;5-HT 可兴奋支气管平滑肌,对正常人作用小,但哮喘病人对其特别敏感。

3. 促进血小板聚集 5-HT 激动血小板 5-HT<sub>2</sub> 受体,引起血小板聚集。

4. 神经系统 5-HT 刺激感觉神经末梢,引起瘙痒。虫咬和某些植物的刺可刺激 5-HT 释放,引起痒、痛。5-HT 是中枢递质,但不能通过血脑屏障;5-HT 注入动物侧脑室后,可引起镇静、嗜睡和一系列行为反应,并影响体温调节和运动功能。

【临床应用】 5-HT 本身无临床应用,但一些选择性 5-HT 受体亚型激动剂却有一定临床价值。5-HT 受体激动药可激动不同的 5-HT 受体亚型,具有不同的药理作用和用

途。常见 5-HT 受体激动药如下：

舒马普坦(sumatriptan) 是 5-HT<sub>1D</sub>受体激动剂,可引起颅内血管收缩,是治疗急性偏头痛最有效的药物。每次服用 100mg,30 分钟头痛开始缓解。舒马普坦最常见的不良反应是感觉异常,最严重的不良反应是心肌缺血,因此禁用于缺血性心脏病患者。

西沙必利(cisapride)和伦扎必利(renzapride) 选择性激动肠壁神经节丛神经细胞上的 5-HT<sub>4</sub>受体,促进神经末梢释放 ACh,具有促胃肠动力作用,临床用于治疗胃食道反流症等胃肠动力失调疾病。

右芬氟拉明(dexfenfluramine) 是另外一种 5-HT<sub>1</sub>受体选择性激动剂,由于其强大的抑制食欲作用而被广泛用于控制体重和肥胖症的减肥治疗。其作用是芬氟拉明消旋体的 2 倍,可见只有右旋体具有活性。与苯丙胺相比,右芬氟拉明对肥胖病人的抑制食欲作用比非肥胖者更明显。

丁螺环酮(buspirone)、吉哌隆(gepirone)、伊沙匹隆(ipsapirone) 可选择性激动 5-HT<sub>1A</sub>受体,是一种有效的非苯二氮草类抗焦虑药。

氟西汀(flouxetine) 抑制 5-HT 再摄取,发挥拟 5-HT 作用,被广泛用于抑郁症治疗。

## 二、5-羟色胺拮抗剂

### 赛庚啶和苯噻啶

赛庚啶(cyproheptadine)和苯噻啶(pizotifen,新度美安)均有抗 5-HT 作用,选择性阻断 5-HT<sub>2</sub>受体,并可阻断 H<sub>1</sub>受体和具有较弱的抗胆碱作用。均可用于荨麻疹、湿疹、接触性皮炎、皮肤瘙痒和过敏性鼻炎。也可用于预防偏头痛发作,机制尚不清楚。两药不良反应相似,均可致口干、恶心、乏力、嗜睡。由于兴奋下丘脑摄食中枢,使食欲增加,体重增加。青光眼、前列腺肥大及尿闭患者忌用。驾驶员及高空作业者慎用。

### 酮色林

酮色林(ketanserin,凯坦色林)选择性阻断 5-HT<sub>2</sub>受体,对 5-HT<sub>2A</sub>受体作用强;此外,还有较弱的阻断  $\alpha$ 肾上腺素能受体和 H<sub>1</sub>受体作用。酮色林可对抗 5-HT 引起的血管收缩、支气管收缩和血小板聚集。酮色林扩张阻力血管和毛细血管,降低血压,主要是因为阻断  $\alpha$ 肾上腺素能受体。酮色林口服主要用于治疗高血压病;静脉或肌肉注射治疗高血压危象。不良反应是镇静、头昏、眩晕、口干、胃肠功能紊乱和体重增加。

### 昂丹司琼

昂丹司琼(ondansetron)选择性阻断 5-HT<sub>3</sub>受体,具有强大的镇吐作用,主要用于癌症病人手术和化疗伴发的严重恶心、呕吐。

### 麦角生物碱

食入有霉菌生长的谷物发生中毒可见剧痛、惊厥、幻觉或缺血坏疽,系麦角中毒的表现。麦角生物碱按化学结构分为 2 类:胺生物碱和肽生物碱,除激动或阻断 5-HT 受体

外,还可作用于  $\alpha$  肾上腺素能受体和 DA 受体(表 44-3)。

表 44-3 麦角生物碱的分类和作用受体

麦角生物碱	$\alpha$ 受体	DA 受体	5-HT 受体	子宫平滑肌	应用
麦角二乙胺	0	+++	+	0	(致幻作用)
麦角新碱	+	+	-(PA)	+++	产后出血
甲基麦角酰胺	+ / 0	+ / 0	---(PA)	+ / 0	偏头痛
麦角胺	-(PA)	0	+(PA)	+++	偏头痛
溴隐亭	-	+++	-	0	帕金森病

注: + 表示激动作用; - 阻断作用; PA 部分激动作用; 0 无作用

胺生物碱包括:经典的 5-HT 竞争性拮抗剂麦角二乙胺(lysergide, LSD)可激动多种 5-HT 受体,因具有致幻、情绪极度改变、极度恐惧、思维障碍等不良反应,已少应用。美西麦角(methysergide, 甲基麦角酰胺, 二甲基麦角新碱)是 5-HT<sub>2</sub> 受体阻断药,用于偏头痛的预防治疗,作用机制可能与抑制血小板聚集,减少花生四烯酸释放,减轻炎症反应有关,美西麦角并可缓解偏头痛初期的血管强烈收缩。麦角新碱(ergotametrine)明显兴奋子宫平滑肌而被广泛用于产后出血。麦角新碱的药理作用、应用和不良反应可参阅本书第三十九章。

肽生物碱包括:麦角胺(ergotamine)明显收缩血管,减少动脉搏动,可显著缓解偏头痛,用于偏头痛的诊断和治疗;溴隐亭(bromocriptine)能选择性激动 DA 受体,用于治疗帕金森病,还可抑制催乳素和生长激素的释放。

### 第三节 廿碳烯酸类药物

磷脂膜可衍生两类自体活性物质:廿碳烯酸类(eicosanoids)和血小板活化因子(PAF),其中廿碳烯酸类具有广泛、高效的生物活性,构成了庞大的化合物家族。

#### 一、花生四烯酸的生物合成和转化

廿碳烯酸类(eicosanoids)主要包括:前列腺素类(prostaglandins, PGs)、血栓素类(Thromboxans, TXs)和白三烯类(Leukotrienes, LTs)。花生四烯酸(arachidonic acid, AA, 廿碳四烯酸)是廿碳烯酸类(eicosanoids)最丰富、最重要的前体化合物,AA 是含有 4 个双键的 5、8、11、14-廿碳烯酸(图 44-1)。

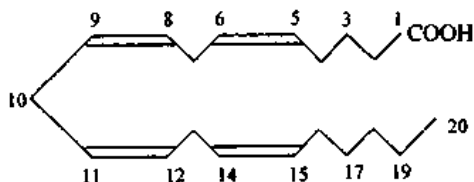


图 44-1 花生四烯酸(AA)的结构

细胞受到刺激,磷脂酶 A<sub>2</sub>(PLA<sub>2</sub>)被激活,细胞膜磷脂释放出 AA,游离 AA 经两条途

径被转化见第二十七章。

1. 环氧酶(cyclooxygenase, CO)途径 AA 经 CO 途径主要生成 PG 和 TX<sub>s</sub> 等类似物。PG<sub>S</sub> 是一类具有 20 个碳原子的不饱和脂肪酸。基本骨架是廿碳烯酸的前列烷酸,由五碳环(环戊烷核心)和两条侧链组成(见图 44-2)。

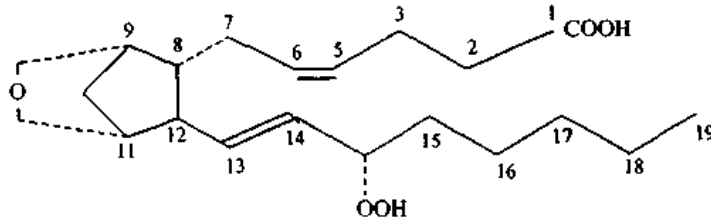


图 44-2 前列烷酸的基本结构

CO 存在于细胞内质网内,AA 在其作用下先形成不稳定的环内过氧化物 PGG<sub>2</sub> 和 PGH<sub>2</sub>,很快被不同的酶作用而产生其他各种 PG<sub>S</sub> 及其类似物;在异构酶和合成酶作用下,形成较稳定的 PGE<sub>2</sub>、PGF<sub>2 $\alpha$</sub> 和 PGD<sub>2</sub>;在血栓素合成酶或前列环素合成酶作用下分别生成 TXA<sub>2</sub> 及前列环素(prostacyclin, PGI<sub>2</sub>)。PGI<sub>2</sub> 和 TXA<sub>2</sub> 均不稳定,很快水解变成几乎无活性的 TXB<sub>2</sub>;AA 在不同组织形成的最终代谢产物不同,例如,血小板中由于 TXA<sub>2</sub> 合成酶丰富,是体内合成 TXA<sub>2</sub> 主要部位;血管壁内皮细胞中含有丰富的 PGI<sub>2</sub> 合成酶,主要合成 PGI<sub>2</sub>;肾脏的环氧酶代谢途径主要生成 PGE<sub>2</sub> 及 PGF<sub>2 $\alpha$</sub> 。

2. 脂氧酶(lipoxygenase, LO)途径 AA 经过 5—、12—和 15—三种脂氧酶催化生成氧化廿碳烯酸(hydroperoxy eicosatetraenoic acids, HPETE),并迅速转化为羟基衍生物(hydroxyeicosatetraenoic acids, HETE)和 LTs。其中 LTs 是 5-LO 途径产生的。5-LO 在体内分布较局限,主要存在于白细胞、肺和气管等组织。LTs 因其化学结构不同而分为 LTA、LTB、LTC、LTD、LTE 等类。

## 二、前列腺素和血栓素

### (一) 本类药物的共性

【药理作用与机制】 前列腺素和血栓素的作用复杂多样,对血管、呼吸道、消化道和生殖器官平滑肌有明显作用;对血小板、单核细胞、传出神经和中枢神经系统有明显影响(见表 44-4)。

1. 血管平滑肌 TXA<sub>2</sub> 和 PGF<sub>2 $\alpha$</sub> 具有缩血管作用,对静脉血管尤为明显;TXA<sub>2</sub> 还是平滑肌细胞的有丝分裂原,具有促进血管平滑肌细胞增生作用。PGI<sub>2</sub> 主要由内皮细胞合成, PGE<sub>2</sub> 和 PGI<sub>2</sub> 通过激活腺苷酸环化酶,使 cAMP 升高,松弛小动脉。

#### 2. 内脏平滑肌

(1)胃肠道:多数前列腺素和血栓素具有胃肠平滑肌收缩作用, PGE<sub>2</sub> 和 PGF<sub>2 $\alpha$</sub> 收缩纵肌; PGI<sub>2</sub> 和 PGF<sub>2 $\alpha$</sub> 收缩环肌;而 PGE<sub>2</sub> 松弛环肌。给予 PGE<sub>2</sub> 或 PGF<sub>2 $\alpha$</sub> 可致结肠痉挛性疼痛。

(2)呼吸道: PGE<sub>1</sub>、PGE<sub>2</sub> 和 PGI<sub>2</sub> 使平滑肌松弛, TXA<sub>2</sub> 和 PGF<sub>2 $\alpha$</sub> 则可使其收缩。

(3)子宫: PGE<sub>2</sub> 和 PGF<sub>2 $\alpha$</sub> 收缩子宫平滑肌。

表 44-4 PG<sub>S</sub> 的主要作用

组织器官	PG <sub>S</sub>	效 应
血管	PGD <sub>2</sub> , PGE <sub>2</sub> , PGI <sub>2</sub> PGF <sub>2α</sub> , TXA <sub>2</sub>	扩张血管 收缩血管
胃肠道	PGE <sub>2</sub> 和 PGI <sub>2</sub> PGE <sub>2</sub> 和 PGF <sub>2α</sub>	抑制胃酸分泌(粘膜保护作用) 增强平滑肌收缩
肾脏	PGE <sub>2</sub> 和 PGI <sub>2</sub>	血管扩张, 利尿, 利钠, 肾素分泌
肺	PGE <sub>2</sub> 和 PGI <sub>2</sub> PGD <sub>2</sub> , PGF <sub>2α</sub> , TXA <sub>2</sub>	支气管扩张, 血管扩张 支气管收缩
血小板	TXA <sub>2</sub> PGD <sub>2</sub> 和 PGI <sub>2</sub>	聚集 抑制聚集
生殖器官	PGE <sub>2</sub> 和 PGI <sub>2</sub> PGE <sub>2</sub> PGF <sub>2α</sub>	未妊娠子宫松弛 妊娠子宫收缩 妊娠、非妊娠子宫都收缩, 溶解黄体
心脏	PGE <sub>2</sub> PGE <sub>1</sub>	正性肌力作用 负性频率作用
内分泌	PGE <sub>2</sub>  PGF <sub>2α</sub>	GH, ACTH, LH 释放 TSH 由垂体释放 垂体激素由肾上腺皮质释放 胰岛素由胰岛释放 促性腺激素和催乳素释放 黄体溶解: 抑制黄体酮分泌和黄体萎缩
下丘脑	PGE <sub>2</sub> , PGE <sub>1</sub>	致热原

3. 血小板 PGE<sub>1</sub>, 特别是 PGI<sub>2</sub> 抑制其聚集, 而 TXA<sub>2</sub> 则有强烈促聚集作用。

#### 4. 中枢和外周神经系统

(1) 发热: PGE<sub>1</sub> 和 PGE<sub>2</sub> 使体温升高, 特别是脑室给药。致热原使白细胞介素 1 (IL-1) 释放, IL-1 又可促进 PGE<sub>2</sub> 的合成和释放。

(2) 睡眠: 多种动物, 包括灵长类, 脑室注入 PGD<sub>2</sub> 可产生自然睡眠。

(3) 神经传递: PGE 抑制 NA 从节后交感神经末梢释放。

(4) 神经内分泌: PGE 促进生长激素、催乳素、促甲状腺激素 (TSH)、ACTH、卵泡刺激素 (FSH) 和黄体生成素 (LH) 等释放。PGE 的临床应用尚未见报道。

【临床应用】天然 PG<sub>S</sub> 药物具有合成难、代谢快、作用广泛、易致不良反应等缺点。一些合成药在心血管系统、消化系统和生殖系统有一定的应用价值。

#### (二) 本类药物的临床应用特点

1. 作用于心血管的 PG<sub>S</sub> 类药物 PGE<sub>1</sub> 结构较稳定, 已作为药物用于临床。PGI<sub>2</sub> 及其结构类似物也多有临床应用。

### 前列地尔

前列地尔 (alprostadil, prostavasin, PGE<sub>1</sub>) 具有直接扩张血管和抗血小板聚集作用, 可增加血流量, 改善微循环。静脉滴注后经肺循环迅速被代谢, 经肾脏排泄, 血浆 t<sub>1/2</sub> 为 5~10 分钟。静脉或动脉给药可治疗动脉导管未闭和急性心肌缺血。PGE<sub>1</sub> 与抗高压药和血小板聚集抑制剂有协同作用。阴茎注射 10~20μg 诊断和治疗阳痿。不良反应有头痛、食欲减退、腹泻、低血压、心动过速、可逆性骨质增生和注射局部红肿热痛等, 禁用于妊娠和

哺乳期。

### 依前列醇

依前列醇(epoprostenol, cycloprost, PGI<sub>2</sub>, 前列环素)具有明显的舒张血管和抑制血小板聚集作用,可抑制血小板与非生物表面粘附,是最强的抗凝血药。PGI<sub>2</sub>的 t<sub>1/2</sub>为 2~3 分钟,经肺循环时不被代谢。静脉滴注给予 3μg~15μg 抗凝作用可持续到滴注后数分钟,较高剂量可使血小板凝块解聚。替代肝素用于体外循环和肾透析时防止血栓形成;尚可用于缺血性心脏病、多器官衰竭、外周血管病和肺动脉高压。高剂量时可有降压、心搏徐缓、潮红、头痛和胃肠道反应等副作用。

### 伊洛前列素

伊洛前列素(iloprost)是 PGI<sub>2</sub> 衍生物,作用、应用与 PGI<sub>2</sub> 相同,但性质稳定。

2. 抗消化性溃疡的 PG<sub>S</sub> 类药物 PG<sub>S</sub> 分布于整个消化道,特别是胃和十二指肠,人主要合成的是 PGE。溃疡病时,粘膜 PG<sub>S</sub> 含量或合成能力显著下降,特别在急性期,胃体及胃窦粘膜以及胃液中 PGE 和 PGI<sub>2</sub> 较正常显著减少,而在溃疡愈合时则升高。PGE 对胃有良好的保护作用,但口服无效,作用时间短,选择性差,副作用多。目前多用其结构类似物。

### 米索前列醇

米索前列醇(misoprostol)为 PGE<sub>1</sub> 衍生物,能抑制基础胃酸分泌和组胺、五肽胃泌素等引起的胃酸分泌。口服吸收迅速。用于十二指肠溃疡和胃溃疡,治愈率与 H<sub>2</sub> 受体阻断剂近似,对 H<sub>2</sub> 受体阻断剂无效者也有效。对促进吸烟者的溃疡愈合有良好疗效。它不升高血清胃泌素水平,对防止溃疡复发较其他抗溃疡药更佳。

### 罗沙前列醇

罗沙前列醇(rosaprostol)对胃、十二指肠粘膜细胞有保护作用,并减少胃酸分泌,对心血管功能、子宫收缩、胃肠道活动和血小板聚集皆无影响。

### 恩前列素

恩前列素(enprostil)为 PGE<sub>2</sub> 衍生物,可抑制胃液分泌,有细胞保护作用。每次口服 35~70μg,减少胃酸程度与 600mg 西咪替丁相当。本药能增进结肠和子宫的收缩,故孕妇慎用或禁用。

3. 作用于生殖系统的 PG<sub>S</sub> 类药物 PGE<sub>2</sub> 和 PGF<sub>2α</sub> 药物及其衍生物可用于催产、引产和人工流产。

地诺前列酮(dinoprostone, PGE<sub>2</sub>)在整个孕期 PGE<sub>2</sub> 可引起子宫收缩,作为阴道栓剂催产药被批准应用于 2~3 月妊娠的流产。

硫前列酮(sulprostone)用于终止妊娠。

卡前列素(carboprost, 15-Me-PGF<sub>2α</sub>, 15-甲基-PGF<sub>2α</sub>)活性较 PGF<sub>2α</sub> 高 10 倍,作用时间

长,副作用小,安全而简便,终止妊娠后能很快恢复月经和生育功能,对下丘脑-垂体-卵巢轴几乎无影响,是一种很有希望的避孕药,主要用于终止妊娠和宫缩无力导致的产后顽固性出血。

### 三、白三烯及其拮抗药

#### 白 三 烯

1. 对呼吸系统作用 早年在致敏动物肺灌流液中发现一种能引起呼吸道平滑肌收缩的物质,称为慢反应物质(slow reacting substances-Anaphylaxis, SRS-A)。经鉴定, SRS-A就是白三烯(leukotrienes, LTs)类化合物的总称,包括  $LTA_4$ 、 $LTB_4$ 、 $LTC_4$ 、 $LTD_4$  和  $LTE_4$  等。LTs可引起支气管收缩、粘液分泌增加和肺水肿。具有半胱氨酰基团的 LTs( $LTC_4$ 、 $LTD_4$ 、 $LTE_4$ )对呼吸道都有强大的收缩作用,为组胺的 1000 倍,且持续时间较长;没有半胱氨酰基团的  $LTA_4$  和  $LTB_4$  则作用很弱。哮喘病人的哮喘症状的严重程度与血浆中 LTs 含量成正比。

2. 对心血管系统作用 静脉注射 LTs 先短暂升压,是其直接收缩外周血管之故;而后持久降压,是 LTs 引起的心排出量和血容量减少所致,LTs 具有负性肌力作用。 $LTC_4$ 、 $LTD_4$  和  $LTE_4$  是心肌损害最主要的一类介质,可引起冠脉持久收缩、冠脉流量明显减少,导致心肌缺血性损害,作用强度为  $LTD_4 > LTC_4 > LTE_4$ ,LTs 可能是缺血性心脏病的诱发因素之一。LTs 可增敏心脏对组胺的作用,引起快速心律失常,并可能与脑血管痉挛和脑缺血有关。

3. 过敏反应的重要介质 LTs 在急性炎症中具有重要作用,并对其他介质产生诱导和促进作用。 $LTC_4$  和  $LTD_4$  使小动脉收缩,减低血流速度;使小静脉扩张,微血管通透性增加,血浆外渗,引起水肿。其中  $LTD_4$  的渗出作用最强,为组胺的 1000 倍,并与 PGs 有协同作用。 $LTB_4$  对单核细胞和巨噬细胞具有趋化作用,促进白细胞向炎症部位游走聚集,产生炎性介质,释放溶酶体酶,引起病理性炎症。

4. 炎性肾脏疾病的病理介质 LTs 使肾血管和肾小球血管收缩,减少肾小球滤过率,增强血管通透性,引起蛋白尿,因而是炎性肾脏疾病的病理介质。

#### 白三烯拮抗药

白三烯(LTs)受体组织分布广泛,但种属间差异较大,目前对  $LTB_4$ 、 $LTC_4$ 、 $LTD_4$ 、 $LTE_4$  受体及其阻断剂的研究较为深入。一般认为  $LTD_4$  与  $LTE_4$  受体的特性极为相似,甚至认为是同一受体。这些药物的研究大多数尚处于初始阶段,已发现的 LTs 拮抗药有:

羟乙酰苯类(EPL-55712) 主要阻断  $LTD_4$  或  $LTE_4$  受体,使平滑肌松弛,可对抗  $LTD_4$  或  $LTE_4$  引起的豚鼠支气管和回肠收缩,抑制  $LTD_4$  引起的皮肤毛细血管通透性增加。有些药物(Ro23-3544)也可对抗  $LTC_4$ 、 $LTB_4$  引起的豚鼠支气管收缩。

$LTD_4$  结构类似物 可竞争性阻断  $LTD_4$  受体,使支气管平滑肌松弛。



**LTB<sub>4</sub>受体阻断剂** LTB<sub>4</sub>受体阻断剂的作用主要与抑制炎症过程有关,可抑制白细胞趋化、游走和聚集,具有抗氧化作用和缓解细胞损伤作用。

**白三烯合成抑制药** 齐留通(zileuton)属铁离子干扰型5-脂氧酶(5-LO)抑制剂,可预防或减轻支气管哮喘病人的发作,使严重病人的糖皮质激素用量明显减少。

除PGs类药和白三烯拮抗药外,其他影响花生四烯酸代谢的药物还有:①抑制AA从细胞膜释放药物,主要为PLA<sub>2</sub>抑制剂,使PGs、LTs分泌减少。这一类药主要有糖皮质激素、米帕林(mepacrine)和溴苯酰甲基(bromophenacyl bromide);②CO抑制剂,多为非甾体类抗炎药物,如阿司匹林、吲哚美辛(见第二十七章)等;③选择性血栓素合成酶抑制剂,可通过抑制血栓素合成酶,使血栓素生成减少,这类药有咪唑类的哒唑氧苯(dazoxiben)和吡啶类;④LTs合成酶抑制剂,近年才起步,尚未见临床应用。

## 第四节 血小板活化因子

血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)是一类强生物活性磷脂,由许多细胞和组织产生,如白细胞、血小板、巨噬细胞、单核细胞、肥大细胞、肺、肝、肾和内皮细胞。由于首先发现这类磷脂具有血小板聚集作用而命名,现发现PAF可产生广泛病理作用。

1. PAF的生物效应 PAF的合成始于对细胞的刺激。PAF的生物效应非常广泛,可引起血小板聚集,中性粒细胞聚集和释放;产生大量活性氧、白三烯等炎性介质。可引起低血压、血管通透性增加、肺动脉高压、支气管收缩、呼吸抑制、过敏反应、炎症反应等。PAF作用强大,有些效应只要达 $10^{-12}$ mol/L浓度即可发生。PAF也是最强的内源性促溃疡形成介质。PAF对支气管哮喘、中毒性休克、动脉粥样硬化、心脑血管缺血、肾脏疾病、变态反应、消化道溃疡、牛皮癣等疾病过程具有重要的影响。

2. PAF拮抗剂 PAF与许多病理过程密切相关,寻找和研究PAF的选择性拮抗剂对防治这些疾病有重要意义。

一些结构上与PAF类似的天然药物具有PAF选择性抑制作用,如CV3988、银杏甙B(ginkgolid B)及其同类物海风藤酮(kadsurenone)等已相继发现。近年来合成了许多PAF受体阻断药,目前正处于研究中。

## 第五节 多肽类

### 一、血管紧张素

肾素-血管紧张素系统(RAS)是与循环功能密切相关的调节系统,在心脏、血管壁和肾上腺等局部均发现了完整的RAS的存在。血管紧张素转化酶抑制剂的研制和在抗高血压及抗CHF中的广泛应用是最重要的研究成果(见第三十一章及第三十四章)。

### 二、激肽类

1. 生成和代谢 激肽(kinin)是一类强扩血管9肽,由激肽原(单链糖蛋白)经激肽释

放酶催化裂解而成。激肽分为缓激肽(bradykinin)和胰激肽(kallidin)两种,缓激肽由血浆中高分子量激肽原(HMW)经血浆激肽释放酶催化裂解而成;低分子量的激肽原(LMW)可透过毛细血管壁成为组织中激肽原,胰激肽由 LMW 经组织激肽释放酶催化裂解而成。激肽释放酶-激肽系统与肾素-血管紧张素系统有相同的合成和代谢特点。血浆中主要存在的是缓激肽,组织腺体主要存在的是胰激肽,它们可统称为缓激肽。

激肽被激肽酶水解而失活,激肽酶有两种:激肽酶 I 存于血浆中;激肽酶 II 存在于血浆和组织中。激肽酶 II 即血管紧张素转化酶,可将无活性的 ANG I 转化成有活性的 ANG II。激肽酶可使激肽(血管扩张剂)失活,同时使血管紧张素(血管收缩剂)激活。

2. 作用 激肽有许多类似组胺的作用,主要包括扩张血管、收缩平滑肌和提高毛细血管通透性等。激肽可使心、肾、肠、骨骼肌和肝内的血管扩张,其强度 10 倍于组胺。静脉注射激肽,使小动脉扩张,循环血量减少,造成血压迅速下降。血压降低持续时间短,因为血压降低可引起反射性交感神经兴奋,迅速使血压回升。

激肽使大多数内脏平滑肌收缩,可引起呼吸道平滑肌、子宫平滑肌和大多数胃肠平滑肌收缩,因此激肽是引起哮喘的因素之一。

激肽是皮肤和内脏感觉神经末梢的强烈激活剂,可引起剧烈疼痛。PGE 则能增强和延长其致痛作用,激肽还可促进白细胞的游走和聚集,参与炎症反应,为炎症介质之一。

激肽依赖于靶细胞膜表面的激肽受体 B<sub>1</sub> 和 B<sub>2</sub> 产生作用。它的作用可能一方面是对靶组织的直接作用,另一方面是激活 PLA<sub>2</sub>, 释出 AA, 产生 PGs, 然后间接产生作用。

3. 影响激肽释放酶-激肽系统的药物 激肽的合成可被激肽释放酶抑制剂-抑肽酶(aprotinin)抑制。抑肽酶提自牛肺,为一种由 58 个氨基酸组成的激肽释放酶抑制剂,也抑制胰蛋白酶、糜蛋白酶等蛋白水解酶,使激肽原不能形成激肽。临床用于治疗急性胰腺炎、中毒性休克等血浆激肽过高症和减轻肿瘤症状。

激肽受体阻断药研究已有 20 多年,已发现许多 B<sub>1</sub> 和 B<sub>2</sub> 受体阻断药。如 B<sub>2</sub> 受体肽类阻断药——艾替班特(icatibant),通过阻断 B<sub>2</sub> 受体治疗支气管哮喘,已进入 II 期临床试验;一些非肽类 B<sub>2</sub> 受体阻断药正加紧研究,但尚未进入临床试验。

血管紧张素转化酶抑制药阻断激肽酶 II,减少激肽的降解,增强激肽的作用。

### 三、利尿钠肽

哺乳动物的心房和其他组织有一肽家族,称之为利尿钠肽(natriuretic peptides),包括:心房利尿钠肽(ANP)、脑利尿钠肽(BNP)和 C 型利尿钠肽(CNP)。这些肽具有排钠利尿、舒张血管等作用。ANP 可使肾小球滤过率增加,近曲小管 Na<sup>+</sup> 重吸收减少,具有很强的利尿、利钠、舒张血管、降低血压等作用,并能抑制肾素、加压素和醛固酮的分泌。肾、血管平滑肌、肾上腺和交感神经节等组织中均存在 ANP 受体,ANP 可能通过与靶器官内的 ANP 受体结合,兴奋鸟苷酸环化酶,使 cGMP 增加而产生作用。内源性 ANP 在防止高血压的发展中具有重要作用。临床试验表明,ANP 对轻、中度高血压和肾功能衰竭等有潜在治疗价值,但剂量大时可产生恶心、呕吐、潮红、低血压和心动过缓等副作用。

### 四、P 物质

P 物质(substance P, SP) SP 是一种由 11 个氨基酸组成的多肽。在中枢作为神经

递质;在胃肠道等外周组织为一局部激素。SP 是一种强大的血管舒张剂,特别是对小动脉,产生显著的降压作用,与其他血管舒张剂不同,SP 可收缩静脉血管。SP 具有强烈的内脏平滑肌兴奋作用,引起胃肠道及子宫平滑肌的节律性收缩和支气管平滑肌强烈收缩。SP 具有刺激唾液分泌和排钠利尿作用,亦可引起肥大细胞脱颗粒以及可刺激巨噬细胞合成和释放溶解酶和 LTC<sub>4</sub>、PGD<sub>2</sub>、TXB<sub>2</sub> 等花生四烯酸代谢物。SP 还参与炎症反应中组织修复过程,使成纤维细胞、平滑肌细胞和内皮细胞增殖。

## 五、内皮素

内皮素(endothelins,ETs)是近来发现由内皮细胞释放的 21 个氨基酸多肽,具有很强的缩血管作用。

1. ETs 的合成与释放 在内皮细胞核糖体内,根据内皮素基因转录的 mRNA 合成前内皮素原(prepro-ET,ppET)。ppET 在内肽酶作用下生成大内皮素(big ET),然后再在内皮素转化酶(endothelin converting enzyme,ECE)作用下水解生成 ETs。某些化学(凝血酶、肾上腺素)和机械(血流)因素通过调控 ETs 的合成过程来促进 ETs 的非脱颗粒释放。

2. ETs 的药理作用 ET 受体分为 2 种亚型:ET<sub>A</sub> 和 ET<sub>B</sub> 受体。心肌和血管平滑肌(动、静脉)以 ET<sub>A</sub> 受体为主;在肝、肾、子宫和脑以 ET<sub>B</sub> 受体为主;肺和胎盘 2 种受体亚型表达都很高。

(1)收缩血管作用:静脉注射 ETs 先出现短暂降压,然后是持久的升压。ETs 是迄今为止发现的最强缩血管物质,升高血压作用强大而持久。在重度原发性高血压、妊娠高血压、肺动脉高压和各种高血压动物模型均发现血浆 ETs 浓度的升高,因此 ETs 可能与高血压的产生和维持有关。ETs 收缩血管作用可能还与其他心血管疾病(心肌缺血、心肌梗死)、脑血管疾病(脑缺血,脑卒中)和肾功能衰竭等疾病有关。

(2)正性肌力作用:增强心肌(心房肌、心室肌)收缩力作用强大持久,使心肌耗氧量增高,加重心肌缺血。ETs 可激发慢反应细胞动作电位,使电位幅度增大,平台期延长,因此推论 ETs 的正性肌力作用与电压依赖性钙通道有关。

(3)收缩内脏平滑肌:ETs 对多种平滑肌(支气管、消化道、泌尿生殖道)有强大收缩作用。ETs 与支气管哮喘和消化道溃疡的发病机制有密切关系。

(4)促进平滑肌细胞分裂:ETs 可促进血管平滑肌细胞 DNA 的合成,促进有丝分裂,增加血管平滑肌的增殖,从而促进动脉粥样硬化。研究发现,血浆 ETs 浓度的高低与动脉粥样硬化灶的数目和动脉硬化病人的症状呈正相关。

### 3. 内皮素抑制剂

(1)内皮素转化酶抑制剂(ECE inhibitor,ECEI):ECEI 是一类具有良好开发前景的心血管类药物,但是现在还无特异性较高、疗效满意的药物在临床使用。

(2)内皮素受体阻断剂:最近对内皮素受体阻断剂的研究取得了一些进展,一些选择性阻断 ET<sub>A</sub> 和 ET<sub>B</sub> 受体的药物正处于试验阶段,还未出现供临床选用的内皮素受体阻断剂。

## 六、其他神经肽类

降钙素基因相关肽(CGRP)广泛存在于外周和中枢神经系统,中枢作用为抑制食欲

和血压升高,外周表现为具有强大的血管舒张作用。神经紧张素(NT)作用广泛,包括:血管舒张、血管通透性增加和抑制消化功能。神经肽 Y(NY)在外周和中枢神经系统分布浓度很高,经常与 NA 一起存在于去甲肾上腺素能神经元。突触前作用是减少 NA 的释放;突触后作用是血管收缩效应。

## 第六节 一氧化氮

许多细胞具有合成一氧化氮(NO)的能力,NO 在调节心血管、免疫和神经功能方面发挥重要作用。

### 一、NO 的合成

体内 L-精氨酸经一氧化氮合酶(NOS)催化转变成 L-胍氨酸,并释放出 NO,生理条件下 NO 与谷胱甘肽结合生成稳定的亚硝基谷胱甘肽,作为内源性 NO 载体;病理条件下(糖尿病、动脉硬化)血管内谷胱甘肽减少,内源性 NO 载体减少;缺血再灌时氧自由基增多,使内皮功能损伤,NO 生成减少。某些药物可作为 NO 供体,如:硝普钠、硝酸甘油、咪唑啉酮、有机硝酸盐和亚硝酸盐,在体内可释放出 NO。

### 二、一氧化氮的作用和应用

NO 与铁有亲和力,释放的 NO 与可溶性鸟苷酸环化酶的血红素部分结合,使细胞内的 GTP 转化为 cGMP。

1. 血管 NO 使细胞内 cGMP 含量增加,使血管平滑肌舒张;NO 具有内皮细胞保护作用,可对抗缺血再灌对血管内皮的损伤;NO 可抑制血小板粘附于内皮细胞,进而抑制中性粒细胞的粘附。研究表明,妊娠高血压综合征尤其先兆子痫患者的内皮细胞功能失调,血管内 NO 的含量降低。通过补充营养和提高 L-精氨酸的水平来增加 NO 有一定疗效。

2. 呼吸系统 由于 NO 降低肺动脉压和扩张支气管平滑肌,吸入 NO 可对新生儿的肺动脉高压和呼吸窘迫综合征进行治疗,对成年呼吸窘迫综合征也有疗效。

3. 动脉硬化 NO 载体和供体以及 cGMP 可抑制血管平滑肌细胞增生,另外 NO 还可作为抗氧化剂,抑制低密度脂蛋白的氧化,防止泡沫细胞的产生。

4. 血小板功能 NO 具有明显的抑制血小板粘附和聚集的作用,进而抑制血小板活化,减少血栓素 A<sub>2</sub> 和生长因子的释放。因此,NO 具有防止血栓形成的作用。

5. 神经系统 在中枢神经系统,NO 作为神经递质或受体配体的调质发挥重要作用。但 NO 的作用部位和性质尚不清楚。有资料表明,突触后释放的 NO 导致使突触前兴奋性谷氨酸释放,可能对脑发育和学习记忆发挥短时程或长时程的增强效应。高浓度的 NO 也可引起神经元退化,视网膜感光细胞退化。NO 和 cGMP 还可能与癫痫发病过程有关。在外周组织,神经元释放的 NO 可使阴茎海绵体血管平滑肌舒张,引起阴茎勃起。NOS 抑制剂可抑制勃起反应。某些 NO 供体在治疗阳痿时有一定价值。

6. 炎症 NO 可增加血管通透性,促进水肿等急性炎症过程;也对慢性炎症过程有明

显影响。NOS 抑制剂对关节炎有治疗作用,饮食中大量 L-精氨酸可使关节炎恶化。

近十多年,对 NO 的作用进行了大量基础研究,积累了丰富的资料,但尚有待进一步研究。

## 第七节 腺苷与缺血预适应

在短暂缺血之后,心肌细胞和血管内皮细胞释放出腺苷(adenosine),腺苷通过激动腺苷受体调节心肌细胞代谢,对随后的缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IR)产生保护作用,即发挥心肌缺血预适应作用(见第三十二章)。腺苷受体可分为 4 种亚型: $A_1$ 、 $A_2$ ( $A_{2A}$ 、 $A_{2B}$ )、 $A_3$ ,其中  $A_1$ 、 $A_2$  受体与预适应关系密切。

**腺苷  $A_1$  受体**  $A_1$  受体参与激活  $I_{k(ATP)}$ ,  $K^+$  内流增加,使膜电位超极化,  $Ca^{2+}$  通道关闭,自律性降低,发挥抗心律失常和对缺血再灌注损伤的保护作用,其作用机制是:①激活百日咳毒素敏感性 G 蛋白( $G_i$ ),使与  $G_i$  耦联的  $I_{k(ATP)}$  开放;②通过激活  $G_i$  和磷脂酶 C,激活蛋白激酶 C(PKC)。激活 PKC 的急性(第一时相)效应后,出现第二时相的延迟保护效应,延迟效应可能有热休克蛋白(HSP)介导。

**腺苷  $A_2$  受体**  $A_2$  受体参与调节以下效应:①抑制内皮素释放,抑制血小板聚集;②扩张冠脉血管,增加冠脉流量;③减少超氧阴离子生成;④减少中性粒细胞激活。

预适应的心肌保护机制是多方面的,有关腺苷预适应的学说包括:①腺苷  $I_{k(ATP)}$  学说,  $I_{k(ATP)}$  阻滞剂格列本脲可取消腺苷诱导的预适应效应;②腺苷/神经介导学说,去甲肾上腺素的释放可激动心肌细胞  $\alpha_1$  受体,并促进腺苷的释放和发挥作用,用利舍平耗竭递质后,腺苷的预适应效应消失。乙酰胆碱也介导了预适应效应。③腺苷/5'-核苷酸酶学说,腺苷受体激动剂(美速胺)可使 5'-核苷酸酶活性增加,发挥预适应效应;5'-核苷酸酶抑制剂可取消美速胺的心肌保护作用。

用药物诱导体内心肌抗损伤机能,激活或释放体内抗心肌缺血和抗损伤物质,称之为药理性预适应。一些药物或物质,如去甲肾上腺素、血管紧张素 II、缓激肽、ACEI、CGRP (Song Q-J. Acta Pharmacol Sin 2001;3)等均具有一定的预适应保护效应。一些具有促进腺苷合成和激动腺苷受体的药理性预适应药物正在进行临床试验,但是,安全有效并且有实际治疗意义的药理性预适应药物尚未应用于临床。

(袁秉祥)



## 第八篇 基因工程药物、基因治疗及作用于免疫系统的药物

### 第四十五章 基因工程药物和基因治疗

20世纪中叶以来,分子生物学特别是基因工程(gene engineering)技术的迅猛发展,推进了整个生物医药领域的巨大进步。基因工程又称DNA重组技术,是指把不同生物的基因或DNA分子进行人工剪切、组合及拼接,通过病毒、质粒或噬菌体等载体导入到宿主细胞(如大肠杆菌、酵母、哺乳动物细胞、昆虫细胞等)内繁殖扩增,使目的基因在宿主细胞内表达,产生所需的基因片段及蛋白质产物。基因工程技术已成为以基因工程、蛋白质工程、酶工程和微生物工程为主体的生物技术的核心。

基因工程技术的进步使基因工程药物的研究成为最先起步的领域之一。运用基因工程技术,将已知编码蛋白质的基因导入宿主细胞表达系统中,使得蛋白质能够在其中大量表达,理论上可以获得大量药用活性蛋白质和活性多肽。这些产物多数用常规方法不能制备,或者不能充分纯化,或者不能获得足量供应。自1982年第一个基因工程药物重组人胰岛素问世以来,迄今全世界已有近30种基因工程药物上市,其主要种类包括细胞因子、激素、酶和基因工程疫苗。

1990年人类历史上首次成功地进行了腺苷脱氨酶(ADA)缺陷患儿的人体基因治疗(gene therapy),掀起了人类医学上的一次革命。基因治疗是指在基因水平上将正常有功能的基因或其他外源基因通过基因转移方式导入到患者体内,并使之表达功能正常的基因,或表达患者原来不存在或表达水平很低的基因,使其获得治疗效果。因此,基因治疗不同于基因工程药物治疗,前者是将基因重组于表达载体并直接导入患者体内,而后者是将重组基因导入宿主细胞后所获得的表达产物蛋白质或多肽应用人体。由于基因治疗的实际效果是通过基因在体内产生特定的功能分子(核酸或蛋白质),实质上可以看作是导入一个具有治疗作用的给药系统,甚至将基因看作药物。因此,基因工程药物和基因治疗的出现为一些难治性疾病的治疗带来新的契机,也使传统的药物概念和范畴产生新的突破。

#### 第一节 基因工程药物

基因工程和蛋白质工程技术的应用,使得利用细菌或培养细胞生产和纯化大量蛋白质

或多肽类基因工程药物成为可能,如干扰素、白细胞介素、集落刺激因子、促红细胞生成素、生长因子、生长激素、组织纤溶酶原激活剂等一大批人体细胞因子和激素;链激酶、葡激酶等一些外源性酶;以及重组乙肝表面抗原疫苗等基因工程疫苗已在临床上成功应用。此外,基因工程抗体正在开发之中。预计今后将会有大量基因工程药物从临床试验走向市场。

### 干扰素类

干扰素(interferon, IFN)是一组多功能的细胞因子,根据其结构和来源可分为3种:干扰素 $\alpha$ 、干扰素 $\beta$ 、干扰素 $\gamma$ 。干扰素 $\alpha$ 和 $\beta$ 的结构和功能很相似,在氨基酸组成上有29%的同源性,并结合同一受体,故在临床上的作用较为接近,而干扰素 $\gamma$ 则同他们有很大的差异,它是一种免疫干扰素。主要作用是参与免疫调节,并与干扰素 $\alpha$ 和 $\beta$ 有协同作用。干扰素 $\alpha$ 和 $\beta$ 分别主要由白细胞和成纤维细胞产生,干扰素 $\gamma$ 主要由活化的T细胞、NK细胞产生。

目前生产的基因工程干扰素有重组人干扰素 $\alpha$ -2a(human recombinant interferon  $\alpha$ -2a, rHIFN $\alpha$ -2a)、重组人干扰素 $\alpha$ -2b(human recombinant interferon  $\alpha$ -2b, rHIFN $\alpha$ -2b)、重组人干扰素 $\gamma$ (human recombinant interferon  $\gamma$ , rHIFN $\gamma$ )。其药理作用、临床应用和不良反应见第四十六章。

### 白细胞介素类

白细胞介素(interleukin, IL)是由白细胞或其他体细胞产生并介导白细胞间相互作用的一类细胞因子。我国已批准生产基因工程白细胞介素-2,正在进行开发性研究的有IL-3、IL-4、IL-6等。其药理作用、临床应用和不良反应见第四十六章。

### 集落刺激因子

集落刺激因子(colony stimulating factors, CSF)是一组控制粒细胞、单核-巨噬细胞和某些有关的造血细胞的繁殖和分化的糖蛋白。有四种不同的集落刺激因子,包括粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)及多潜能集落刺激因子(multi-CSF,又称白细胞介素-3)。四种集落刺激因子的DNA序列和氨基酸序列无同源性,它们作用的细胞受体也各不相同。

我国已上市的重组人集落刺激因子(recombinant human granulocyte colony stimulating factor)包括G-CSF、GM-CSF等,见第三十六章。

### 促红细胞生成素

促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)是由肾脏近曲小管管周细胞产生的糖蛋白激素,重组人促红细胞生成素(recombinant human erythropoietin)能刺激红系干细胞生成,促成红细胞成熟,使网织细胞从骨髓中释出,见第三十六章。

### 生长激素

生长激素(growth hormone, GH)对人体所有组织(神经组织除外)都有促生长功能,



还能促使脂肪、糖类的降解,促使蛋白质和核酸的合成,这种生理功能不是生长激素直接作用细胞的结果,而是通过细胞释放生长因子发挥作用。重组人生长激素(recombinant human growth hormone)主要用于内源性生长激素缺乏的儿童以及治疗烧伤、创伤、骨折、出血性溃疡、肌肉萎缩症、骨质疏松等疾病。偶有不良反应,如鼻炎、喉炎、低热及头痛等。

### 表皮生长因子

表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)能刺激表皮细胞、内皮细胞、成纤维细胞以及毛细血管的生长。重组人表皮生长因子(recombinant human epidermal growth factor)主要用于促进烧伤、创伤、外科伤口的愈合,加速移植的表皮生长,也用于治疗外伤性角膜炎、角膜溃疡、角膜损伤及加速移植的角膜生长。

### 溶栓剂

血液中纤溶系统的主要功能是去除沉积的纤维蛋白,此系统由纤溶酶原-纤溶酶活化物、抑制物组成。纤溶酶降解纤维蛋白,使血凝块水解,而纤溶酶是通过纤溶酶原活化物(PA)激活其前体纤溶酶原而形成的。重组溶栓剂包括重组人组织纤溶酶原激活剂(recombinant human tissue type plasminogen activator, rt-PA)、重组链激酶(recombinant streptokinase, r-SK)及重组葡激酶(recombinant staphylokinase, r-SAK),见第三十六章。

### 基因工程疫苗

基因工程疫苗的出现标志着免疫学领域新纪元的开始。基因工程疫苗分为重组病毒载体疫苗、植物基因工程疫苗、亚单位基因工程疫苗等,主要通过基因工程技术构建重组载体,表达保护性抗原分子(如乙肝表面抗原 HBsAg),然后经过分离制备疫苗,如重组酵母或中国地仓鼠卵巢(Chinese Hamster ovary, CHO)细胞生产的重组乙肝表面抗原疫苗(recombinant HBsAg vaccine)。核酸疫苗(nucleic acid vaccine)广义上可归属于基因工程疫苗,是将外源基因片段插入具有高效表达能力的启动子和不复制的质粒载体上,构建的质粒作为 DNA 疫苗以合适的途径和方法注入宿主细胞中。

### 基因工程抗体

单克隆抗体在临床疾病的诊断和治疗中发挥了很大作用,但临床使用的单克隆抗体为鼠源性,可诱导人抗鼠抗体产生,应用受限。基因工程抗体(gene engineered antibodies, GEAs)用人抗体的氨基酸序列代替某些鼠源性抗体的氨基酸序列,保留其结合抗原的特异性部位,再经修饰而成,因此又称人源性单克隆抗体。基因工程抗体可分为嵌合抗体、互补决定区(complementary determining region, CDR)移植抗体和小分子抗体。利用单克隆抗体特异性导向靶细胞的特点,把单克隆抗体与放射性同位素、毒素、药物结合形成导向药物又称生物导弹,用于肿瘤的导向治疗及早期诊断,还可利用抗体特异结合靶组织,靶组织中的酶将前药代谢为细胞毒产物,选择性杀死靶细胞。另外,还可用于传染病如 AIDS,乙型肝炎,疱疹病毒以及自身免疫性疾病的诊断和治疗。

## 第二节 基因治疗

基因治疗这一全新的医学治疗方法的问世,在短短 20 余年里,已为广大学者所接受,并从基础实验研究过渡到临床试验阶段。研究对象已从遗传病扩展到肿瘤、感染性疾病和心血管疾病等。迄今世界上已有 200 余宗基因治疗项目获准临床试验,可以预见人类基因治疗将极大地改变人体疾病治疗的历史进程,也必将对制药产业产生巨大的影响。

### 一、基因治疗概论

**(一)基因治疗类型** 按基因操作方式分为两类,一类为基因修正(gene correction)和基因置换(gene replacement),即将缺陷基因的异常序列进行矫正,对缺陷基因精确地原位修复,不涉及基因组的其他任何改变。通过同源重组(homologous recombination),即基因打靶(gene targeting)技术将外源正常的基因在特定的部位进行重组,从而使缺陷基因在原位特异性修复,但目前同源重组频率太低而无法用于临床。另一类为基因增强(gene augmentation)和基因失活(gene inactivation),前者是指不去除异常基因,而通过导入外源基因使其表达正常产物,从而补偿缺陷基因的功能,后者特异封闭某些基因的翻译或转录,以达到抑制某些异常基因表达的目的。

按靶细胞类型又可分为生殖细胞(germ-line cell)基因治疗和体细胞(somatic cell)基因治疗。广义的生殖细胞基因治疗以精子,卵子和早期胚胎细胞作为治疗对象。从理论上讲,直接对生殖细胞进行基因治疗具有可行性,并能彻底根除遗传病,但由于当前基因治疗技术问题还不成熟,以及涉及一系列伦理学问题,生殖细胞基因治疗仍属禁区。在现有的条件下,基因治疗仅限于体细胞,基因型的改变只限某一类体细胞,其影响也只限于某一个体的当代。

**(二)基因治疗条件** 基因治疗是通过外源性遗传物质(目的基因)导入机体靶细胞而治疗疾病的方法。因此,基因治疗的条件包括:目的基因的准备,靶细胞选择以及基因治疗的途径。

1. 目的基因的准备 基因治疗首先必须获得目的基因,并对表达调控进行详细研究。根据基因治疗不同的需要,目的基因可以选择互补 DNA(complementary DNA, cDNA),也可以选择染色体基因组 DNA(genomic DNA);可以是人体正常的基因,也可以是人体基因组所不存在的野生型基因。供转移的目的基因必须保持结构及功能的完整性以确保在靶细胞中正常表达其功能。目的基因本身一般不含启动子等调控序列,导入靶细胞后很难进行表达。因此,必须将目的基因重组于含有调控序列的质粒或病毒的表达载体(expression vector)的合适位置,再导入细胞,在特定调控序列指导下进行表达。

2. 靶细胞的选择 根据基因治疗目的选择不同的体细胞作为靶细胞。目前生殖细胞作为基因转移的靶细胞仅在动物中进行,用于转基因动物(transgenic animal)来生产治疗药物或建立疾病模型等。基因治疗的合适靶细胞应容易从体内取出和回输,能在体外增殖并经得起体外基因操作,能高效表达外源基因以及具有较长的存活期。目前常用的靶细胞有骨髓干细胞,肝细胞,成纤维细胞,淋巴细胞,肿瘤细胞,肌细胞,内皮细胞等。近年来已越来越多将外源基因直接导入体内相应的靶组织器官,如脑,肺,肝及骨骼肌等。

3. 基因治疗的途径 基因治疗能否成功很大程度上取决于能否建立一套安全、有效、简便的基因转移方法和治疗途径。实施基因治疗的途径有两种:in vivo法(体内直接转移法或一步法)和 ex vivo法(回体转移法)。前者将含有外源目的基因重组的病毒、脂质体或裸露 DNA 直接导入试验个体或组织内;后者是将试验对象的细胞取出,体外培养并导入外源目的基因,然后将这些遗传修饰的细胞重新回输入试验个体体内。ex vivo法比较经典、安全,而且效果较易控制,但是步骤多、技术复杂、难度大,不容易推广;in vivo法操作简便,类似传统给药方法,容易推广,这类基因转移途径目前虽然尚未成熟,存在疗效持续时间短,免疫排斥及安全性等一系列问题,但这是基因转移的研究方向,只有 in vivo法基因治疗的途径成熟了,基因治疗才能真正走向临床,同时意味着“基因作为药物”时代的到来。

## 二、基因转移方法

基因转移是指用适当手段将外源目的基因导入体外或体内细胞中的分子生物学技术。常用基因转移方法包括逆转录病毒、腺病毒、腺病毒相关病毒、其他病毒等病毒介导的生物方法,以及脂质体介导法、受体介导法、直接注射法等非病毒介导理化方法。近年来,将上述两类方法结合起来,又发展了病毒-受体介导法,病毒-脂质体介导法等新方法,一些新的基因转移载体如能包装含调控原件的基因组 DNA 的酵母人工染色体(yeast artificial chromosome, YAC)或哺乳动物细胞人工染色体(mammalian artificial chromosome, MAC)载体正在进一步探索。理想的基因转移方法应符合以下要求:①高效的基因转移效率;②外源基因能定向导入靶细胞,且能转染非分裂相的细胞;③能稳定地定点整合到宿主染色体上,最好是同源重组;④较高的安全性,对人体不构成较严重的危害;⑤容易操作,易为临床推广应用。目前采用的各种基因转移方法各有优缺点,尚缺少真正理想的基因转移方法。逆转录病毒载体仍是目前应用最广泛、转基因效率最高的基因转移方法,腺病毒载体和阳离子脂质体载体越来越受到广泛重视。

### (一)病毒介导基因转移

1. 逆转录病毒(retrovirus, RV)载体 逆转录病毒载体系统是最常使用的基因转移系统。由重组逆转录病毒载体和包装细胞(packaging cell)两部分组成。目前研究最多的是 Moloney 鼠白血病病毒 MoMLV 改建而成逆转录病毒载体,以外源基因(标记基因和目的基因等)取代野生型 MoMLV 的结构基因(gag, pol 和 env),只保留病毒内的 LTR(长末端重复序列)和包装信号,由于不含病毒包装蛋白,故需一种能产生包装蛋白的包装细胞。根据安全性的不同,包装细胞可分为:第一代包装细胞 PA<sub>12</sub>;第二代包装细胞 PA<sub>317</sub>和第三代包装细胞 Ψ-CRIP。

此类载体优点是:①转染谱广,可以感染各种类型细胞,如淋巴细胞、成肌细胞、肝细胞等;②一次可感染大量细胞,转染率高达 100%;③能整合至宿主细胞基因组中,使靶细胞成为稳定表达目的基因的转化细胞,故称之为转导(transduction,含义不同于受体信号转导)。缺点是:①只能整合至分裂相的细胞;②外源基因的容量较小(<10kb),不利于较大基因或需较长调控元件的基因插入;③随机插入细胞染色体基因组中,有可能影响某些调节基因的功能;④病毒滴度较低( $10^6 \sim 10^7$ CFU/ml),常常达不到临床肿瘤基因治疗的

要求(应超过  $10^{10}$ CFU/ml);⑤重组载体稳定性较差,给纯化和浓缩处理带来了困难,且操作程序相当复杂。

2. 腺病毒(adenovirus, AD)载体 腺病毒系引起上呼吸道感染的普遍双链 DNA 病毒。目前所用腺病毒载体是通过腺病毒的 36kb 基因 DNA 的 E1 和 E3 区域缺失代之以外源目的基因而获得,重组腺病毒的包装是由一种稳定转染了腺病毒 E1 和 E2 基因的细胞系(如 293 细胞)完成的。腺病毒载体主要优点是:①有广宿主范围特性,尤其是能有效感染非分裂相细胞;②病毒滴度高,易于制备、纯化、浓缩;③外源基因的容量大,最多可达 36kb;④安全性好,腺病毒 DNA 并不能整合于靶细胞基因组中。缺点是:①基因表达短暂和不够稳定;②可诱导免疫反应,限制其重复使用。为克服第一代腺病毒载体的这种缺点,现已发展出第二、三代腺病毒载体。

3. 腺病毒相关病毒(adeno-associated virus, AAV)载体 腺病毒相关病毒是一种复制缺陷性细小病毒,必须与腺病毒或单纯疱疹病毒或痘苗病毒等辅助病毒共感染时才能进行有效复制和产生溶细胞性感染。其特点是:①能特异地整合于人类第 19 对染色体的长臂中,从而减少重组 AAV 插入突变的危险性;②AAV 基因组可克隆到一个质粒中,载体构建简单;③无致病性,安全性高;④宿主范围广,可感染多种细胞;⑤稳定性好,便于浓缩、纯化和灭活辅助病毒。但 AAV 基因组整合宿主细胞 DNA 效率比逆转录病毒低,这可能与病毒基因组的部分缺失或重排或两者同时存在有关。

4. 其他病毒载体 单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)具有神经细胞的嗜向性,为外源基因转染于中枢神经细胞提供了一种独特方法。可是,由于该病毒复制规律复杂,构建一株完全无复制能力和无细胞毒作用的重组 HSV 病毒载体在目前还比较困难。其他病毒载体如牛痘病毒(vaccinia virus)、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)成为基因转移载体的可能性也正在积极探索。

## (二)非病毒介导基因转移

1. 脂质体介导法 脂质体种类较多,其中阳离子脂质体(cationic liposome)最为常用。这类脂质体由表面带正电荷的双层脂质体分子组成,它与质粒 DNA(双螺旋的磷酸骨架带负电荷)自发而迅速结合形成复合体,通过与带负电荷(唾液酸残基)细胞膜融合或受体介导的内吞(endocytosis)作用将质粒 DNA 转移入细胞。在胞浆中释放的质粒 DNA 转移入核内,一般以非整合方式(unintegrated form)存在。

脂质体介导的基因转移方法的优点是方法简便,可以携带较大的 DNA 分子,比较安全,能转染(transfection,通常指将目的基因导入靶细胞的过程)的细胞类型也较多,而且靶细胞不需要处于分裂状态(增殖细胞的转染率较高)。主要缺点是转染率相对较低,缺乏细胞选择性,静脉注射时易被网状内皮系统吞噬而不能有效地到达靶组织,进入细胞后易被溶酶体中核酸酶降解,且脂质体本身亦不够稳定,这些因素限制了脂质体的应用。随着脂质体稳定性、靶向性和转染率进一步改进,其推向临床研究的前景越来越大。

2. 受体介导法 细胞表面受体与特异性配体结合后,发生内化(internalization)或内吞,使配体转移入细胞。因此,将外源基因与配体连接,形成配体-DNA 复合体,通过与相应受体结合,也可以达到向细胞转移基因的目的。一般用多聚赖氨酸(polylysine, PL)或鱼精蛋白作为配体与 DNA 的交联剂。受体介导的基因转移最早是利用肝细胞表面的特

异性去唾液酸糖蛋白受体(asialo-glycoprotein receptor, ASGPr),将配体去唾液酸血清类粘蛋白(asialoorosmucoid, ASOR)与 DNA 通过 PL 形成 ASOR-PL-DNA 复合物,进行肝细胞特异性的基因转移。受体介导的基因转移方法比较简便、安全,有些配体还有一定的细胞靶向性或其本身就有一定的治疗作用,但一般持续时间较短。

3. 直接注射法 将外源基因插入高效基因表达质粒中,然后选择合适的方法和部位将其直接注入宿主组织或细胞中。这种质粒 DNA 以非整合方式存在,但能在相当长一段时间内稳定地表达所编码的蛋白质。此方法仅对具有特殊结构的肌细胞效果较好(可能与肌细胞溶酶体酶系活性很低有关),而其他组织细胞效果很差,限制其应用。不过,若通过经此法遗传修饰的肌细胞后再行移植,有可能扩大其应用。

### 三、基因治疗应用

(一) 遗传病基因治疗 遗传病是遗传物质(DNA)发生变化而引起的疾病,分为单基因病、多基因病和染色体病。现已发现的遗传病有 6457 种,绝大多数缺乏有效治疗手段。基因治疗则是将具有正常功能的外源基因导入遗传病患者的细胞里取代或补充缺陷基因,使其恢复正常功能而达到治疗遗传病的目的。目前遗传病基因治疗的首选病例,是某些单基因遗传病,这是因为其缺损的基因已确定,对致病基因的结构、功能(如定位、测序、调控)及蛋白质产物等都有较深入的研究和认识。迄今正式获准 5 种遗传性疾病基因治疗临床试验均属单基因遗传病,包括 ADA 缺陷所致的严重联合性免疫缺陷症(SCID),家族性高胆固醇血症,囊性纤维变性, Gaucher 症,血友病 B。尽管生殖细胞基因治疗是根治遗传病的最终目标,但由于目前基因治疗理论和技术尚不完备以及伦理学问题,遗传病基因治疗仍限于体细胞。

(二) 恶性肿瘤基因治疗 基因治疗除矫正单基因缺陷所致遗传病外,首推恶性肿瘤的治疗。由于肿瘤发生率和死亡率高,目前尚缺乏有效的治疗手段,对于基因治疗这类新型医治方法,临床迫切性较强,患者和家属易于接受,伦理学问题较少,故肿瘤基因治疗的研究最为热门,且最受瞩目。肿瘤基因治疗方法尚未统一分类,常见基本策略包括:免疫性基因治疗、病因性基因治疗、自杀基因疗法、辅助性基因治疗。

1. 免疫性基因治疗 免疫性基因治疗包括两个方面:①细胞因子基因治疗,可由免疫效应细胞、肿瘤细胞和其他细胞介导。免疫效应细胞介导的细胞因子基因治疗的主要原理是以过继性免疫疗法为基础,即将细胞因子基因导入抗肿瘤免疫效应细胞中,增强抗肿瘤作用,并随免疫效应细胞携带至体内靶部位,使表达的细胞因子局部浓度提高,从而更有效地激活肿瘤局部及周围的抗肿瘤免疫功能。目前可用于肿瘤基因治疗的免疫效应细胞主要有 TIL、淋巴细胞激活杀伤细胞(LAK)、细胞毒淋巴细胞(CTL)、巨噬细胞。每种细胞用于基因治疗各有其特点。肿瘤细胞介导的细胞因子基因治疗是将细胞因子基因转染的肿瘤细胞接种体内后,可在肿瘤局部产生较高浓度的细胞因子并可持续较长时间,一方面可使肿瘤细胞表达 MHC 等抗原分子增加,使免疫原性增强,为激活免疫反应打下了基础,起到肿瘤疫苗作用;另一方面能促使多种免疫效应细胞包括 T 细胞、巨噬细胞、NK 细胞等的大量浸润并激活其功能,通过这些免疫细胞相互作用完成抗原提呈(presentation)过程,并通过直接或间接机制杀伤肿瘤细胞;此外,亦可在局部诱导其他细胞因子产

生,使相关细胞如成纤维细胞、内皮细胞等表达的 MHC 分子和粘附分子增加,促进细胞之间相互作用,从而促进免疫功能进一步增强。应用该方法时须考虑:细胞因子作用的双重性;细胞因子分泌水平的差别和荷瘤机体免疫抑制状态。其他如成纤维细胞等载体细胞介导或直接体内途径的细胞因子基因治疗以及肿瘤细胞的细胞因子受体基因治疗的研究亦已开展。②T 细胞活化共刺激因子基因治疗是近年来根据“淋巴细胞活化的双信号模型”假设所发现的令人鼓舞的肿瘤基因治疗新途径。肿瘤之所以能逃逸宿主免疫系统的监视,尤其是在一个有免疫应答能力的宿主体内,其主要原因之一是缺乏 T 细胞活化所需要的共刺激因子,如 B 细胞分化抗原(B7/CD80)。若将 B7 基因转染肿瘤细胞有可能促进机体的抗肿瘤作用,达到治疗和预防肿瘤的目的。目前 T 细胞分化共刺激因子基因治疗肿瘤已进入临床试验阶段,为肿瘤基因治疗及预防开辟新的途径。

2. 病因性基因治疗 目前肿瘤病因性基因治疗主要针对癌基因和抑癌基因,其策略是抑制、阻断癌基因的表达或者替代、恢复抑癌基因的功能。①针对癌基因治疗:几乎所有的肿瘤细胞都具有一个共同的特点,即与细胞增殖有关的基因被开启或激活,而与细胞分化有关的基因被关闭或受抑制,从而使肿瘤细胞表现为不受机体约束的无限增殖状态。肿瘤细胞这种异常基因表达调控的出现和维持的最直接原因是癌基因的级联高效表达,因此抑制癌基因的表达将有可能使肿瘤基因表达调控回复到正常并使细胞重新分化或者诱发其凋亡(apoptosis)。其基因治疗的策略包括反义(antisense)寡核苷酸、核酶(ribozyme)、三链结构寡核苷酸(triplex-forming oligonucleotides, TFO)。反义寡核苷酸能与 mRNA 的互补序列结合;核酶使具有催化特性的 RNA 分子能与 mRNA 的互补序列结合,并对 mRNA 的分子进行剪切,从而抑制翻译过程;TFO 则通过寡核苷酸与双链 DNA 结合形成局部的三链结构,从而抑制基因转录。由于转录是遗传信息放大的过程,因此对于癌基因的表达抑制来说更为有效,该方法又称反基因(antigene)策略。②针对抑癌基因治疗:抑癌基因(tumor suppressor gene)又称抗癌基因(antioncogene)、肿瘤易感基因(tumor susceptibility gene)。目前已分离克隆的抑癌基因有很多,包括 Rb, P<sub>53</sub>等。抑癌基因及其编码产物的功能可概括为:稳定染色体;调节细胞分化;控制细胞增殖和抑制肿瘤转移。因此,替代或恢复由于缺失或突变而丢失的抑癌基因的正常功能是肿瘤病因性治疗的策略之一。利用抑癌基因治疗肿瘤的研究,在体外常能取得较好的疗效。在体内由于肿瘤体积较大,内环境又十分复杂以及基因转移效率的限制,其确切疗效尚有待进一步观察。

3. 自杀基因疗法 一些来自病毒或细菌的基因具有一些特殊的功能,其表达产物可将原先对哺乳动物细胞无毒的或毒性极低的前药(prodrug)转换成毒性产物,导致这些细胞的死亡。这类基因即称为“自杀基因”(suicide gene)。由于自杀基因表达的产物多是能将前药代谢为毒性产物的酶,故又称为“前药转换酶基因”或“药物敏感基因”。根据细胞自杀机制,将自杀基因作为治疗性目的基因应用于肿瘤治疗的研究称为肿瘤的自杀基因疗法。由于当前对肿瘤形成的分子机制尚未完全阐明以及治疗中目的基因表达调控研究滞步不前,设计肿瘤细胞特异性自杀机制的基因治疗方案对于肿瘤治疗仍具有重大的理论和实际应用价值。

(1)自杀基因疗法中的酶和前药:目前研究较多的自杀基因疗法中的酶、前药和毒性

产物见表 44-1。

表 44-1 自杀基因疗法中酶和前药

酶	前药	毒性产物
I 型单纯疱疹病毒胸苷激酶 (HSV-TK)	更昔洛韦(GCV)	三磷酸更昔洛韦
水痘带状疱疹病毒胸苷激酶	6-甲氧基嘌呤阿拉伯核苷(araM)	三磷酸阿拉伯核糖腺苷(araATP)
胞嘧啶脱氨酶	5-氟胞嘧啶	5-氟尿嘧啶
黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶	6-巯基黄嘌呤(6-TX)	一磷酸 6-巯基鸟嘌呤(6-TGMP)
肝细胞色素 P450	环磷酰胺	醛磷酰胺
碱性磷酸酶	磷酸阿霉素	阿霉素
碱性磷酸酶	磷酸丝裂霉素	丝裂霉素

(2)自杀基因的特异性控制:肿瘤自杀基因疗法的应用首先解决的问题是自杀基因在肿瘤细胞中的高效及特异表达。自杀基因必须局限于肿瘤细胞以选择性杀伤肿瘤细胞。解决这一问题的方案有三种:利用免疫脂质体,受体介导法等进行定向基因转移或直接瘤内注射;利用肿瘤细胞和正常细胞分裂的差别。逆转录病毒介导 HSV-TK 基因治疗脑肿瘤选择性就是利用逆转录病毒只能转染分裂相的肿瘤细胞,而神经细胞相对静止;肿瘤特异性转录,因为某些肿瘤细胞含有特异性转录调节序列如黑色素瘤表达酪氨酸酶,肝癌表达甲胎蛋白(AFP),结肠癌、直肠癌表达癌胚抗原(CEA)等。如在自杀基因的上游安插这些特异的转录调节序列,则可实现自杀基因的特异性表达,从而较好地克服了传统化疗药物非选择性问题。

(3)旁观者效应(bystander effect):旁观者效应指在用外源自杀基因转染肿瘤细胞后,未被转染的肿瘤细胞可因邻近的少数肿瘤细胞携带有自杀基因而被前体药物杀伤,此效应产生与自杀基因的种类、肿瘤细胞的类型和数量有关。TK/GCV 系统的旁观者效应比较明显和确定,其机制可能为:①磷酸化的 GCV 在细胞间通过缝隙连接(gap junction)从 TK+ 到 TK- 的细胞,导致后者死亡。因此细胞之间的接触是绝对必要的。某些药物能够促进连接蛋白(conexin)的表达,有可能增强旁观者效应;②细胞凋亡后产生的凋亡小泡(apoptotic vesicle)可以包裹前药代谢产物,这些小泡被邻近的 TK- 细胞吞噬后导致后者死亡;③肿瘤细胞中外源基因的导入及表达增强了其自身的免疫原性,诱导机体产生一定的抗肿瘤免疫反应,同时细胞凋亡也可诱发免疫反应;④肿瘤内的新生血管内皮细胞由于转染 TK 基因同样可以产生细胞死亡,造成肿瘤因缺血坏死而加速肿瘤的消退过程。由于目前基因转移效率不够高,探讨提高旁观者效应的手段有可能为自杀基因疗法提供一个新思路,当然这有赖于旁观者效应机制的最终阐明。

4. 辅助性基因治疗 骨髓细胞毒作用是化疗药物应用中的主要毒性反应,并限制其应用。此方面的对策之一就是增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性和增强骨髓细胞的抗药性。另一方面,利用抗药性基因 *mdr1* 保护正常组织免受化疗药物的毒性,如多药抗药性基因导入骨髓前体细胞或干细胞,然后将这些细胞输入到体内。其他化疗敏感组织如肝

同样可以通过导入 *mdr1* 基因达到保护作用。

**(三)其他疾病的基因治疗** 多基因遗传病包括临床常见的冠心病、高血压、糖尿病、帕金森病、消化道溃疡、精神分裂症等,对多基因遗传病的基因治疗主要是通过基因转移赋予细胞一个新的功能,由于多基因遗传病涉及的基因尚不完全清楚,因此难以达到根本性的治疗目的。很值得人们进行探索性研究的是病毒感染性疾病如艾滋病的基因治疗。艾滋病的基因治疗基本的战略包括:①将艾滋病毒抗原基因导入靶细胞,激活机体的免疫系统提高对艾滋病毒的免疫能力;②在靶细胞内表达类似物(decoy)基因,如 HIV 在靶细胞表面的受体蛋白 CD4,突变的 *rev* 蛋白(M10)和 *tat* 蛋白,TAR 序列,RRE 序列等,目的在于结合进入机体的 HIV(如 CD4 蛋白),降低病毒进入靶细胞的机会;或竞争性地与 HIV 的 TAR 或 RRE 序列结合,降低野生型蛋白的结合机会,从而降低 HIV 的复制增殖(如突变的 *rev* 蛋白和 *tat* 蛋白);或竞争性与野生型 *rev* 蛋白和 *tat* 蛋白结合,阻止后者与 TAR,RRE 结合,同样可降低 HIV 的复制增殖;③在靶细胞内表达反义核酸或者核酶,从而直接阻断 HIV 的复制增殖或破坏 HIV 基因组。

#### 四、基因治疗的问题和前景

虽然基因治疗的发展十分迅速,但还面临着许多急需解决的问题。

**(一)提供更多可供利用的有治疗价值的目的基因** 基因治疗是导入外源目的基因以达到治疗疾病的新型医学方法。以恶性肿瘤为例,可以提供能抑制肿瘤生长的基因为数不多。

**(二)设计定向整合的载体** 一个理想的载体需要有高效的转移率,能将外源基因定向导入靶细胞,并且又能转导不分裂的细胞,能稳定整合到宿主染色体上。目前已有的手段,均属低效和无导向性。因此,即使导入的基因有治疗效果,但由于不能有效地导入,效果也会大受影响。

**(三)解决基因治疗的靶向问题** 外源基因能否在体内被准确、有效地导入特定的细胞组织并在其中有效表达,即基因在体内表达的空间、时间的精确定位和表达水平的调控。这是基因治疗应用中的关键问题,因而也成为基因治疗领域的一个研究热点。

**(四)基因治疗简便性** 除了考虑病种特殊性外,临床应用的可能性和简便性也是重要因素。在体细胞基因治疗中,*ex vivo* 法是当前的主要途径,但在临床应用中必须把病人的靶细胞取出,在离体情况下进行遗传加工,然后输回病人体内,重复处理病人所产生的免疫反应问题也必须解决。人体细胞在体外进行长期培养和繁殖,细胞的生物行为是否会改变是值得研究的问题。

**(五)充分估计导入外源基因对机体的不利影响** 目前采用最多的是逆转录病毒载体,它进入细胞内整合至宿主细胞染色体的部位是随机的,虽然产生插入突变几率很低,但仍有潜在的可能性。此外,外源基因产物对宿主的危害性,若体内出现大量原来缺乏的蛋白质,有可能引起严重免疫反应。

**(六)伦理学问题** 人体基因治疗作为一种医疗手段,存在着普遍意义上的伦理学问题,同时,由于对基因结构及其变化规律的复杂性的认识还有待深化,特别是基因治疗对基因组的改变、补充、修复,直接关系到人的健康,由于基因治疗的诊断、定位、重组等都具



有不同于其他手段的特殊性,因此它又存在着特殊的伦理学问题。

尽管目前对于基因治疗还有许多技术难题有待解决,但可以相信:随着破译人体数万个基因的全部核苷酸序列及搞清它的结构和功能的人类基因组计划(human genomic project,HGP)的完成、基因表达调控机制的阐明以及基因转移技术的发展和完善,基因治疗必将成为 21 世纪人类攻克疑难病的一种常规治疗手段。

(陈红专)

## 第四十六章 作用于免疫系统的药物

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、淋巴结、脾、扁桃体以及分布在全身体液和组织中的淋巴细胞和浆细胞。这些组分及其功能正常是机体免疫功能的基本保证,任何一方面的缺陷都将导致免疫功能障碍,丧失抵抗感染能力或形成免疫性疾病。

影响免疫功能的药物的两类:①免疫抑制药(immunosuppressive drugs),能抑制免疫活性过强者的免疫反应;②免疫调节药(immunomodulator),能上调免疫功能低下者的免疫功能。

作用于免疫系统的药物其应用始于免疫抑制剂,1960年首次报道6-巯基嘌呤使犬的移植肾存活时间延长。1962年硫唑嘌呤与肾上腺皮质激素合用防治移植器官的排异反应。虽然当时异体肾移植的存活率尚未超过50%,但免疫抑制剂(包括烷化剂)的使用对器官移植的成功起了决定性作用。1967年抗淋巴细胞血清用于临床。80年代初期环孢素的面市使免疫抑制剂研究取得了较大突破。随着对自身免疫性疾病发病机制认识的深化,使得免疫抑制剂亦试用于这类疾病。近年他克罗姆、雷帕霉素及霉酚酸酯等新药的研制成功,使免疫抑制剂的发展步入了一个新的历史时期。CTLA-4Ig等则是基因工程技术在该领域新进展的体现。

卡介苗为第一个受到重视的免疫调节剂,它的免疫调节作用的发现促使人们自细菌制剂中发掘更多的免疫调节剂。但鉴于细菌制剂有抗原性强、副作用多等缺点,又使人们想到分离细菌内具有佐剂作用的活性部分,如分枝杆菌的最小活性部分胞壁酰二肽。自从Renoux(1971年)首先发现左旋咪唑的免疫调节作用后,一批新的化合物如异丙肌苷、二乙基二巯基甲酸钠及丙半胱氨酸等,逐渐取代了第一代天然大分子免疫调节剂。继之,胸腺素、干扰素、转移因子、免疫球蛋白及白细胞介素-2等新型免疫调节剂的诞生,使免疫调节剂的研究进入一个新的高潮。目前,我国及西德、日本等多国学者正努力探索从天然植物中提取有效的免疫调节剂,这将是未来免疫调节剂发展的又一方向。

### 第一节 免疫抑制剂

临床常用的免疫抑制剂大多是非特异性免疫抑制剂,因而缺乏较强的选择性和特异性,对正常和异常的免疫反应均呈抑制作用。长期应用后,除了各药的特有副作用外,尚易出现机体抵抗力降低而诱发感染、增加肿瘤发生率等不良反应。

#### 抗代谢药类

常用的药物有硫唑嘌呤(azathioprine, Aza)、氨甲蝶呤(methotrexate, MTX)与6-巯基

嘌呤等。其中 AZa 最为常用,它通过干扰嘌呤代谢的所有环节,抑制嘌呤核苷酸合成,进而抑制细胞 DNA、RNA 及蛋白质的合成而发挥抑制 T、B 两类母细胞及 NK 细胞的效应,故能同时抑制细胞免疫和体液免疫反应,但不抑制巨噬细胞的吞噬功能。T 细胞较 B 细胞对该类药物更为敏感,但不同亚群 T 细胞敏感性有差别。主要用于肾移植的排异反应和类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮等多种自身免疫性疾病的治疗。

### 烷化剂

常用的有环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)、白消安、噻替派等。其中 CTX 最为常用,它不仅杀伤增殖期淋巴细胞,而且亦影响某些静止细胞,故使循环中淋巴细胞数目减少;B 细胞较 T 细胞对本药更为敏感,因而能选择性地抑制 B 淋巴细胞;还可明显降低 NK 细胞的活性,从而抑制初次和再次体液与细胞免疫反应。但在免疫抑制剂量下不影响已活化 M $\phi$  的细胞毒性;临床常用于防止排斥反应与移植物抗宿主反应和糖皮质激素不能长期缓解的多种自身免疫性疾病。

### 抗淋巴细胞球蛋白

将人的胸腺细胞、胸导管淋巴细胞、周围血淋巴细胞或培养的淋巴母细胞免疫牛、羊、马等动物获得抗淋巴细胞血清,其提纯的 IgG 制剂为抗淋巴细胞球蛋白(antilymphocyte globulin, ALG)。采用人胎儿胸腺细胞免疫接种动物,可获得高效价的抗血清,其提纯制剂为抗胸腺细胞球蛋白(antithymocyte globulin, ATG)。因制备 ALG 所使用的淋巴细胞来源不同,故临床疗效不稳定。效价及毒性取决于制备方法。

【药理作用与机制】 ALG 选择性地与 T 淋巴细胞结合,在血清补体的参与下,使外周血淋巴细胞裂解。对 T、B 细胞均有破坏作用,但对 T 细胞的作用较强。可非特异性抑制细胞免疫反应(如迟发性超敏反应、移植排斥反应等),亦可抑制抗体形成(限于胸腺依赖性抗原),还可通过结合到淋巴细胞表面,抑制淋巴细胞对抗原的识别能力。能有效抑制各种抗原引起的初次免疫应答,对再次免疫应答作用较弱。在抗原刺激前给药作用更明显。

【临床应用】 用于防治器官移植的排斥反应。与其他免疫抑制剂如 AZa 及糖皮质激素等联合使用,可使同种异体肾移植的一年存活率提高 10%~15%,还可明显减少糖皮质激素的用量。对糖皮质激素耐受的病人,用本药的效果更好。在使用本药时应监测 T 细胞数,以便调节剂量。本药临床主要试用于白血病、多发性硬化症、重症肌无力及溃疡性结肠炎、类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮等疾病。

【不良反应与注意事项】 常见的不良反应有寒战、发热、血小板减少、关节疼痛和血栓性静脉炎等,静脉注射可引起血清病及过敏性休克。如重复肌内注射,肌注局部可发生剧烈疼痛,为减少此种副反应,可以少量多次深部肌内注射,或加用局部麻醉药,亦可用理疗、超声波按摩等加速本药的分布及缓解疼痛。本药还可引起血尿、蛋白尿,停药后消失。

### 肾上腺皮质激素类

常用的有地塞米松、泼尼松及泼尼松龙等品种。它们对免疫反应的多个环节均有影

响,机制复杂(见第四十章)。

## 环孢素

环孢素(cyclosporin),又名环孢菌素 A,是由真菌的代谢产物中分离的中性环多肽,含 11 个氨基酸。1972 年发现它的抗菌力微弱,但有免疫抑制作用。1978 年起用于临床防治排异反应获满意疗效。1980 年环孢素的化学全合成成功,因其毒性较小,是国际上最受重视的免疫抑制剂之一。本药溶于橄榄油中可以肌内注射。

**【药理作用与机制】** 环孢素对细胞免疫和胸腺依赖性抗原的体液免疫有较高的选择性抑制作用,主要抑制 T 细胞,T 辅助性细胞(T helper cell, Th) 为其主要靶细胞,可使 Th 细胞明显减少,并降低 Th 和抑制性 T 细胞比例。该药作用于 T 细胞活化的早期,对 B 细胞抑制作用较弱。抑制巨噬细胞产生白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1),并可抑制 Th 细胞表达 IL-1 受体,使之不能对 IL-1 起反应;亦可抑制抗原或致有丝分裂素激活的淋巴细胞表达 IL-2 受体。此外,还抑制 T 细胞产生干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )。本药对巨噬细胞的影响较弱,抑制巨噬细胞吞噬功能的浓度要比其抑制 T 细胞反应的浓度高 100~1000 倍。环孢素本身对 NK 细胞活力无明显抑制作用,但可间接通过干扰 IFN- $\gamma$  的产生而影响 NK 细胞的活力。

**【体内过程】** 口服吸收慢而不完全,口服绝对生物利用度为 20%~50%,首过消除可达 27%。单次口服后 3~4 小时血药浓度达峰值。本药在血中约 50% 被红细胞摄取,4%~9% 结合于淋巴细胞,30% 结合于血浆脂蛋白和其他蛋白质,血浆中游离药物仅 5%。 $t_{1/2}$  约 14~17 小时。大部分经肝代谢自胆汁排出,其中自尿排出的原形药物仅约 0.1%。

### 【临床应用】

1. 器官移植 临床研究表明,环孢素可使器官移植后排异反应与感染发生率降低,存活率增加。近年主要用于肾、肝、心、肺、角膜和骨髓等组织器官的移植手术,以防止排斥反应,常单独应用。新的方案则主张环孢素联合应用小剂量糖皮质激素。

2. 自身免疫病 环孢素临床用于治疗大疱性天疱疮及类天疱疮,能使皮肤损害改善,自身抗体下降。因环孢素为脂溶性,局部用药治疗接触性过敏性皮炎、牛皮癣亦有效。

3. 其他 环孢素可治疗血吸虫病,对雌虫的作用更明显;且可防治某些植物病害,如苹果腐烂病。

**【不良反应与注意事项】** 环孢素的安全范围较大。最常见不良反应是肾毒性。可致血清肌酐和尿素氮水平呈剂量依赖性升高,但为可逆性,可用甘露醇等利尿药预防。其次可见一过性肝损害、厌食、嗜睡、多毛症、震颤、齿龈增生、恶心与腹泻等症状。淋巴瘤发生率有增加趋势。与两性霉素 B 合用时,骨髓移植患者的血清肌酐水平明显升高;与氨基糖苷类抗生素合用时可加重肾脏毒性;与酮康唑或苯巴比妥类药物合用,可能提高本药血药浓度,宜予注意。

## 他克莫司

他克莫司(tacrolimus),又名 FK506,是一种强效免疫抑制剂,由日本学者于 1984 年

从筑波山土壤链霉菌属(*Streptomyces tsukubaensis*)分离而得,其化学结构属 23 元大环内酯类抗生素。

#### 【药理作用与机制】

1. 抑制淋巴细胞增殖 FK506 作用于细胞  $G_0$  期,能抑制不同刺激所致的淋巴细胞增殖,包括刀豆素 A、T 细胞受体的单克隆抗体、 $CD_3$  复合体或其他细胞表面受体诱导的淋巴细胞增殖等,但对 IL-2 刺激而引起的淋巴细胞的增殖无抑制作用。

2. 抑制  $Ca^{2+}$  依赖性 T 和 B 淋巴细胞的活化。

3. 抑制 T 细胞依赖的 B 细胞产生免疫球蛋白的能力。

4. 预防及治疗器官移植时的免疫排斥反应。在多种动物、多种器官的移植模型上观察到,能延长移植植物生存时间,具有良好的抗排斥作用。一般移植后立即开始用药,用药途径多样。个别情况将用药推迟到移植后 45 天,仍能延长器官存活时间,因而被认为具有治疗排斥反应的作用。

5. 对多种实验性自身免疫性疾病具有治疗作用。

FK506 的免疫抑制机制与 Calcineurin 及 T 淋巴细胞特异的核转录因子亚基 (nuclear factor of activated T cells, NF-AT) 等分子有关。Calcineurin 是一种  $Ca^{2+}$  及钙调素 (calmodulin, CaM) 依赖性、由 A(61KD) 及 B(15KD) 二个亚单位组成的异二聚体酶。A 亚单位含有 CaM 的结合及催化位点,而 B 亚单位有 4 个与  $Ca^{2+}$  结合的位点。NF-AT 包括 NF-ATc 及 NF-ATn 等,其中 NF-ATc 为 Calcineurin 的底物。目前认为 FK506 与其细胞内结合蛋白(FK506 binding protein, FKBP) 结合形成复合物后,方可与  $Ca^{2+}$  及钙调素依赖性的丝氨酸/苏氨酸酶 Calcineurin 结合,从而抑制原有的 NF-ATc 的脱磷酸化,进而抑制它移入核内与 NF-ATn 的结合。而这种结合才能使 IL-2 促进子活化、启动 IL-2 基因转录而产生 IL-2,因此阻止了 IL-2 的产生,以发挥强大的免疫抑制作用。

【体内过程】 FK506 口服吸收很快,但因受首过消除效应影响而吸收不完全。吸收部位主要在肠道上段,胆汁对吸收无明显影响。血药浓度达峰所需时间( $T_{max}$ )为 0.5~3 小时, $t_{1/2}$  为 5~8 小时,有效浓度持续达 12 小时。在体内经肝细胞色素 P450 3A4 异构酶代谢后,进入肠道,由粪便排泄。在肝、肾移植病人,血管重建后开始静脉给药,直到可以口服用药。静脉用药时,每日剂量小于 0.1mg/kg,或 0.035~0.075mg/kg,每 12 小时一次。FK506 使用的最佳剂量范围较窄,全血药物浓度为 15~20 $\mu$ g/L。

#### 【临床应用】

1. 肝脏移植 由于 FK506 的亲肝效应,以及可促进肝细胞的再生和修复,故将其应用于原发性肝脏移植及肝脏移植挽救性病例,疗效显著,且使用 FK506 治疗的患者,可使急性排斥反应的发生率、再次移植率和糖皮质激素的用量减少。

2. 其他器官移植 包括肾脏移植及骨髓移植等,取得了满意的疗效。与环孢素相比,在减少急性排斥反应的发生率、增加移植植物存活率和延长病人生存期方面具有更大的优越性。

【不良反应与注意事项】 主要不良反应为:①静脉注射 FK506 最常发生的是神经毒性,轻者可出现头痛、震颤、失眠、畏光、感觉迟钝等,重者可出现运动不能、缄默症、癫痫发作、脑病等,大多在减量或停用 FK506 后消失;②由于 FK506 可直接或间接地影响肾小

球滤过率与肾小球对电解质的转运,在临床上可发生急性和慢性肾毒性;③FK506对胰岛细胞具有毒性作用,可导致高血糖;④大剂量时还对生殖系统产生毒性。

## 霉酚酸酯

霉酚酸酯(mycophenolate mofetil, MMF),又名Rs-61443,是霉酚酸(mycophenolic acid,MPA)的酯类衍生物,具有独特的免疫抑制作用和较高的安全性,自从1995年5月美国FDA批准开始用于肾移植以来,已广泛用于其他器官心、肝和小肠移植等。

【药理作用与机制】MMF口服后在体内迅速水解为活性代谢产物MPA而发挥免疫抑制作用,主要体现在以下两个方面:

1. 对淋巴细胞的作用 ①能明显抑制淋巴细胞DNA的合成,抑制体外T、B淋巴细胞对抗原刺激的反应及混合淋巴细胞反应,鸟苷或脱氧鸟苷能逆转这种抑制效应;②无论在培养开始或培养期间加入MMF均能抑制B细胞增殖和抗体的分泌,抑制的强弱与剂量成正相关,说明MMF既能防止又能逆转排斥反应中的体液免疫效应;③与环孢素不同,MMF能抑制EB病毒诱导的B淋巴细胞增殖,降低淋巴瘤的发生。因此,MMF没有增加淋巴瘤发生的潜在危险性。

2. 对其他细胞的作用 ①治疗剂量的MPA能快速抑制单核巨噬细胞的增殖,减轻炎症反应,且抑制作用完全可逆;②MPA对有丝分裂原活化的血管平滑肌细胞和系膜细胞的增殖有抑制作用。用MMF代替传统三联治疗环孢素+Aza+甲泼尼松龙中的Aza时,移植心脏存活改善,冠脉的增生改变消失;③MPA相对不影响中性粒细胞功能,可能与中性粒细胞嘌呤合成不依赖经典途径及主要表达I型次黄嘌呤核苷磷酸脱氢酶(inosine 5-monophosphate dehydrogenase, IMPDH)从而对MPA反应敏感性较差有关。

MMF免疫抑制作用的机制涉及以下几个方面:

1. 机体细胞合成嘌呤核苷酸主要包括两个途径:从头合成途径(de novo pathway)及补救途径(salvage pathway)。IMPDH是鸟苷酸从头合成途径的关键限速酶,有两种同分异构体即I型和II型,MPA对II型IMPDH的抑制作用较I型强4~5倍。人T、B淋巴细胞不同于其他细胞可通过补救途径合成嘌呤,它们高度依赖于从头合成途径合成鸟嘌呤核苷酸,而且活化的淋巴细胞大量表达II型IMPDH,因此MMF活性成分MPA通过选择性、可逆性地作用于催化鸟苷酸从头合成途径的关键限速酶IMPDH,从而抑制经典途径中嘌呤的合成,导致鸟嘌呤核苷酸减少,从而选择性阻断T和B淋巴细胞的增殖,这是其主要机制。

2. 诱导活化T细胞的凋亡。

3. MMF能抑制淋巴细胞表面岩藻糖和甘露糖的表达及整合素的形成,从而使得募集单核细胞及淋巴细胞至炎症及移植排异位点的部分粘附分子的糖基化受到抑制。

4. “延迟性”抑制细胞因子的产生 用超抗原刺激细胞因子产生的试验中,除了粒-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage colony stimulating factors, GM-CSF)产生受抑制外,其他细胞因子在24小时内均不受MMF的影响,仅在48小时后才对其他细胞因子产生起抑制作用。

【体内过程】MMF经口服后自胃肠道迅速吸收,平均相对生物利用度为94.1%。

单剂口服后约 40 分钟~1 小时血浆药物浓度达高峰,在血浆中的 MPA 大多以结合形式存在,血浆蛋白结合率高达 98%,只有少量游离的 MPA 发挥生物学活性。MPA 在肝脏经葡萄糖醛基转移酶作用转化为无活性的 MPA-葡萄糖醛酸苷(MPAG),绝大部分经胆汁排泄,在小肠细菌作用下重新转化为 MPA,经门脉入血形成肝肠循环,约 10~12 小时出现第二次血药浓度高峰, $t_{1/2}$ 为 16~17 小时。MMF 代谢后主要经肾脏排出,单剂 MMF 口服后,24 小时内 90% 以 MPAG 形式自尿中排出,极少量的 MMF 排泄到粪便中。MPAG 经肾小球滤过及肾小管分泌,因此肾功能不全的患者可出现血浆 MPA 及 MPAG 浓度的改变。严重肾功能不全的患者口服单剂 MMF 后,平均 MPA 血浆曲线下面积(AUC)增加约两倍,而 MPAG 则增加近 3~6 倍。因此,严重肾功能不全时应减少 MMF 用量。

#### 【临床应用】

1. 器官移植 MMF 近年来主要被应用于肾脏和心脏移植,能显著减少急性排斥反应的发生。

2. 自身免疫性疾病 MMF 应用于银屑病和类风湿关节炎已取得了较好疗效。此外,对系统性红斑狼疮血管炎、重症 IgA 肾病病人也取得了一定效果。

3. 卡氏肺囊虫 由于 MMF 抑制了卡氏肺囊虫生长需要的 IMPDH 的活性,因此,MMF 有预防卡氏肺囊虫感染的作用。

【不良反应与注意事项】 MMF 与 Aza 和环孢素相比,最大的优点是无明显的肝脏和肾脏毒性。其常见副作用是胃肠道症状、血液系统损伤、机会感染和有可能诱发肿瘤。胃肠道症状,包括恶心、呕吐、腹泻、腹痛等,通过调整剂量即可减轻;血液系统损伤包括贫血和白细胞减少,但多为轻度,通常发生在 30~120 天,大部分病例在停用 MMF 一周后即可得到缓解。机会感染轻度增高。动物试验已观察到 MMF 有致畸作用,并显示 MMF 可分泌到乳汁中,因而育龄妇女应用 MMF 时要注意避孕。

【药物相互作用】 高浓度咪塞米、大剂量阿司匹林以及血清白蛋白水平降低均可增加游离 MPA 的水平。丙磺舒及其他自肾小管分泌的制剂如无环鸟苷可能改变 MPAG 的血清浓度。应避免将考来烯胺及其他改变肝肠循环的制剂与 MMF 联合使用,因其可使 MMF 的 AUC 减少。MMF 的吸收可因同时服用含氢氧化镁和氢氧化铝的抗酸剂而下降,应间隔服药时间。肾移植患者 MMF 与苯磺唑酮合用可增加 MPA 的毒性,可能为干扰肾小管分泌 MPA,应予注意。建议不与 Aza 合用。

### 雷帕霉素

雷帕霉素(rapamycin, Rapa)是加拿大 Ayerst 研究所从 Easter 岛土壤吸水链霉菌(streptomyces hygroscopicus)中分离出来的一种抗真菌药物,其化学结构属 31 元大环内酯类;是一种白色结晶状固体,熔点为 183~185℃,很难溶于水。1988 年发现 Rapa 具有免疫抑制作用,单独或与环孢素联合应用,能延长移植物的存活时间,而且其结构类似于 FK506,使各国研究者对 Rapa 的免疫抑制作用产生了极大的兴趣。

Rapa 能治疗多种器官和皮肤移植物的急性排斥反应,尤对慢性排斥反应疗效更为明显。与环孢素有协同抑制作用,能延长移植物存活时间,减轻环孢素的肾毒性,扩大两种

药物的治疗指数。而 Rapa 与 FK506 均与胞浆内 FKBP 结合,因而,这两种药物以低剂量联合使用,也能达到有效的免疫抑制作用。

Rapa 是疏水分子,易进入细胞。P70 S6 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,它能催化 40S 核糖体蛋白 S6 高度磷酸化,促进蛋白质合成。T 细胞中含有丰富的 FKBP, Rapa 进入细胞后与胞浆内 FKBP 结合,从而抑制 P70 S6 激酶的活性,进而抑制 T 细胞和 B 细胞的活化。此外,尚能抑制 IL-2 及 IFN- $\gamma$  的产生及膜抗原表达,抑制 IL-2 和 IL-4 及生长因子诱导的成纤维细胞、内皮细胞、肝细胞和平滑肌细胞等的增殖,阻断 IL-2 与 IL-2 受体结合后的信号转导。

Rapa 有一定的副作用,可引起厌食、呕吐和腹泻,严重者可出现消化性溃疡、间质性肺炎和脉管炎。联合用药和监测血药浓度是减少副作用并发挥最大免疫抑制作用的有效措施。

## 第二节 免疫调节剂

### 卡介苗

卡介苗(Bacillus Calmette-Guerin-Vaccine, BCG)又名结核菌苗,是牛结核杆菌的减毒活菌苗。

本药有免疫佐剂作用,能增强与其合用的各种抗原的免疫原性,加速诱导免疫应答,提高细胞和体液免疫的功能;刺激多种免疫细胞如巨噬细胞、T 细胞、B 细胞和 NK 细胞活性,从而增强机体的非特异性免疫水平。给动物预先或早期应用本药,可增强小鼠对病毒或细菌感染的抵抗力,延长荷瘤动物的生存时间,减少死亡率;减慢肿瘤增长速度及减少转移。BCG 的疗效与肿瘤的抗原性强弱、宿主的免疫状态以及给 BCG 的途径有关。瘤内注射或向引流的淋巴结内注射效果较好。临床最常用于恶性黑色素瘤、白血病及肺癌,亦用于治疗乳腺癌、消化道肿瘤,可延长患者的存活期。黑色素瘤是用 BCG 治疗最多的一种实体瘤。

注射局部可见红斑、硬结和溃疡,亦可出现寒战、高热、全身不适等。反复瘤内注射可发生过敏性休克或肉芽肿性肝炎。严重免疫功能低下的患者,可致播散性 BCG 感染;剂量过大,可降低免疫功能,甚至促进肿瘤生长。

### 左旋咪唑

左旋咪唑(levamisole, LMS)原是一个广谱驱虫药。1971 年发现它可增强布氏菌苗对小鼠的预防作用,并注意到 LMS 治疗线虫感染的动物时可同时治愈其他无关的感染。LMS 是第一个化学结构明确的免疫调节剂,它结构中的咪唑环与含硫部分为主要活性基团。LMS 对抗体产生有双向调节作用,能使之恢复到正常水平,但对免疫功能正常人或动物的抗体形成无影响。可使抑制的细胞免疫功能恢复正常,如增强或恢复低或无反应性病例对各种抗原的迟发型超敏反应,提高 T 细胞的 E 花结形成率,增强 PHA 诱导淋巴细胞的增殖反应。此外, LMS 还能增强巨噬细胞和中性多形核白细胞的趋化与吞噬功



能,以及杀菌作用等。可能与激活环核苷酸磷酸二酯酶,从而降低淋巴细胞和巨噬细胞内 cAMP 含量有关。LMS 用药后在体内产生一种血清因子,可在体外模拟胸腺素促使前 T 细胞分化,能诱导 IL-2 的产生。其免疫调节的机制尚待进一步阐明。

LMS 可从消化道、肌内或皮下注射给药,吸收良好。成人口服后 2~4 小时内,血药浓度达峰值。主要在肝内代谢,经肾排泄的原形不到口服量的 5%。本药及其代谢产物的  $t_{1/2}$  为 4 小时和 16 小时,但单剂的免疫药理作用往往可持续 5~7 天,故目前常用每周一次的治疗方案。

LMS 可降低免疫缺陷患者感染的发病率、严重程度和对抗菌药物的依赖性。对慢性反复发作的细菌感染如麻风及布氏菌感染亦有益。LMS 对类风湿性关节炎的作用与青霉胺及金制剂相仿。其机理可能与它刺激抑制性 T 细胞的功能,使类风湿因子的滴度及循环免疫复合物的水平下降有关。LMS 还作为化疗药物的辅助疗法治疗多种肿瘤。在肿瘤进行手术及放射治疗后用 LMS 可以延长缓解期,减低复发率、延长寿命。对鳞状上皮细胞癌的疗效较好。亦可减轻抗癌药所致的骨髓抑制、出血与并发感染。

不良反应发生率较低(<5%),主要有消化道、神经系统反应(如头晕、失眠)和过敏反应(如荨麻疹)。长期连续用药时,可出现粒细胞减少症,停药后可恢复。偶见肝功能异常。肝炎活动期患者忌服。

### 白细胞介素-2

Morton 报道,丝裂原刺激的淋巴细胞培养液中存在一种因子,能维持激活后 T 细胞在体外长期生长,故称为 T 细胞生长因子(T cell growth factor, TCGF)。1979 年统一命名为 IL-2。现可通过找出 IL-2 基因,移入大肠杆菌中,生产基因重组性 IL-2。IL-2 与相应细胞的 IL-2 受体结合后,具有广泛的免疫增强和调节功能。它能诱导 Th 细胞和 Tc 细胞增殖、激活 B 细胞产生抗体、活化巨噬细胞、增强 NK 细胞和淋巴因子活化的杀伤细胞(LAK)活性及诱导干扰素产生。从癌症患者体内取出白细胞与 IL-2 体外培养诱导,激活细胞毒性淋巴细胞后再输入体内,能摧毁癌细胞,临床效果显著。晚期癌症病人常有典型的抑郁感,但注射 IL-2 后,病人反应“良好”,甚至“异常欣快”。但其抗肿瘤的确切疗效有待进一步评价。此外,本药还试用于免疫缺陷病、自身免疫病及抗衰老等。

不良反应有全身性反应如寒战发热,用非甾体抗炎药可减轻;胃肠道反应如恶心、呕吐、腹泻、食欲不振等;皮肤弥漫性红斑,可伴灼热或痒感;精神神经症状如幻觉、妄想、失定向、辨认错误等。

### 干 扰 素

干扰素(interferon, IFN)是一族可诱导的分泌性糖蛋白,主要分为  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  三类。对酸、碱、热有较强的抵抗力,但易被蛋白酶等破坏。各种哺乳动物的细胞包括淋巴细胞、巨噬细胞与成纤维细胞均可因病毒感染或其他刺激而产生 IFN。目前已有基因重组生产的高纯度 IFN。IFN 具有高度的种属特异性,故动物的 IFN 对人无效。

本药静脉注射后,可迅速从血中清除,其  $t_{1/2}$  为 2~4 小时。肌内注射本药后,5~8 小时内可达峰浓度。人类 IFN- $\alpha$  与 IFN- $\gamma$  的药动学相似,但肌内注射 IFN- $\beta$  后的血药浓度

较低。本药不易透过血脑屏障。IFN- $\alpha$  和 IFN- $\beta$  分别在肾和肝内代谢。IFN 尚可抑制细胞色素 P450,故与化疗药物配伍用药时应谨慎。

在抗病毒方面,它是一个广谱抗病毒药,其机制可能是作用于蛋白质合成阶段,临床可用于病毒感染性疾病,如疱疹性角膜炎、病毒性眼病、带状疱疹等皮肤疾患、慢性乙型肝炎等。除抗病毒作用外,可调节抗体生成,增加或激活单核巨噬细胞的功能、特异性细胞毒作用和 NK 细胞的杀伤作用等。IFN 对免疫应答的总效应,随应用的剂量与时间不同而异,小剂量增强免疫(包括细胞与体液免疫),大剂量则有抑制作用。IFN 的抗肿瘤作用在于它既可直接抑制肿瘤细胞的生长,又可通过免疫调节发挥作用。临床试验表明,它对成骨肉瘤病人的疗效较好,对肾细胞癌、毛细胞白血病、黑色素瘤、乳癌等有效;而对肺癌、胃肠道癌、及某些淋巴瘤无效。

大剂量可致可逆性血细胞减少,以白细胞和血小板减少为主。偶见过敏反应、肝肾功能障碍及注射局部疼痛、红肿等。过敏体质、严重肝肾功能不全、白细胞及血小板减少患者慎用。

### 转移因子

转移因子(transfer factor, TF)是从正常人的淋巴细胞或淋巴组织、脾、扁桃体等提取的一种核酸肽,不被 RNA 酶、DNA 酶及胰酶所破坏,无抗原性。

TF 可将供体的细胞免疫信息转移给受体,使受体的淋巴细胞转化并增殖分化为致敏淋巴细胞,由此获得供体的特异性和非特异性的细胞免疫功能。其作用机制可能是 TF 的 RNA 通过逆转录酶(reverse transcriptase)的作用渗入到受者的淋巴细胞中,形成含有 TF 密码的特异 DNA 所致。TF 能提高免疫缺陷病人的皮肤迟发过敏反应,防止感染;对细胞免疫有增强和抑制的双向调节作用。本药还能促进干扰素的释放。

主要用于原发或继发性细胞免疫缺陷的替代疗法,但对原发性淋巴细胞障碍、胸腺发育不全或 T 细胞活性完全缺如的患者,单用无效。先天性低丙种球蛋白血症患者经 TF 治疗后,IgG 的生成能得到改善。还可用于治疗自身性免疫缺陷病如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎及免疫抑制或各种细胞内寄生微生物,如乙型脑炎、乙型肝炎、带状疱疹、角膜炎、病毒性心肌炎、流行性腮腺炎等,有一定疗效。其抗病毒作用可能与其诱导产生干扰素有关。试用于黑色素瘤、骨肉瘤、平滑肌瘤、肾母细胞瘤等肿瘤的治疗。

不良反应少,注射局部有酸、胀、痛感,个别病例出现风疹性皮炎、皮肤瘙痒,少数人有短暂发热。慢性活动性肝炎用药后可见肝功能损害加重,然后逐渐恢复。

### 胸腺素 $\alpha_1$

胸腺素  $\alpha_1$ (thymosin  $\alpha_1$ , T $\alpha_1$ )是一种多肽,含 28 个氨基酸,等电点 4.2,无二硫键与糖基化,唯一的修饰就是 N 端乙酰化。T $\alpha_1$  的氨基酸序列与前胸腺素  $\alpha$  的 N 端一致,不同种属、不同组织来源的前胸腺素  $\alpha$  基因序列略有异。T $\alpha_1$  是一种免疫活性肽,它主要作用于胸腺细胞成熟的早期和晚期,在体外促进 T $_h$  细胞成熟,增加老年小鼠活动能力。T $\alpha_1$  还可在体外调节胸腺细胞的末端脱氧核苷酸转移酶(TdT)水平,刺激 IFN、IL-2 及其受体产生,纠正实验或临床免疫缺陷,与其他生物反应调节剂,如 IL-2、IFN- $\alpha$ 、胸腺因子等具

协同作用。临床上主要作为肿瘤病人和慢性活动性肝炎病人的免疫调节剂。如辅助放疗防止肺癌复发,增加老年人使用的流感疫苗的滴度,增强对慢性乙肝病毒的抵抗力等。对于 HBsAg 和 HBeAg 阳性的慢性活动性肝炎病人,  $T_{\alpha_1}$  可通过升高 CD3 和 CD4 的绝对数而缓解症状,并抑制 HBV 复制,其作用与单独使用 IFN- $\alpha$  同样有效。除单独使用外,在某些情况下,  $T_{\alpha_1}$  与其他药物合用疗效更显著。例如,单独使用  $T_{\alpha_1}$  或氟康唑能恢复吗啡抑制的小鼠 NK 细胞活性及 PMN 对胞内寄生的念珠菌属杀伤活性,两者合用效果显著增强。通过直接抗真菌作用和激发免疫应答,延长免疫抑制小鼠的存活时间,减少真菌感染对肾脏毒性,其作用机制主要是调节淋巴因子的产生。

### 异丙肌苷

异丙肌苷(isoprinosine)诱导 T 细胞分化成熟,并促进其功能,因而增强细胞免疫功能;对 B 细胞无直接作用,但可增加 T 细胞依赖性抗原的抗体产生。在一定条件下,可诱导抑制性 T 细胞的活性,呈现双向免疫调节作用。

主要用于病毒性疾病的治疗,疗效较佳。如急性病毒性脑炎患者,经用异丙肌苷治疗,恢复较快,且多数患者无神经系统后遗症。并发现凡是临床有效者,其细胞免疫功能均有改善。与化疗、放疗或 IFN 配伍治疗肿瘤,可提高疗效,并恢复患者低下的免疫功能。类风湿性关节炎患者经用异丙肌苷治疗后症状缓解迅速,关节肿胀减退,血沉下降。对青霉胺及金制剂无效者亦能显效,且副作用小,故可与左旋咪唑、金制剂及青霉胺交替治疗。不良反应少,安全范围大。

### 云芝多糖 K 与牛膝多糖

云芝多糖 K(krestin, PS-K)为一种新的免疫增强剂,是从担子菌的杂色云芝(*polystictus versicolor*) 深层液体培养所得菌丝体内提取的一种蛋白多糖。能增加食欲,保护肝细胞;提高网状内皮系统的吞噬功能。可促进小鼠肝 Kupffer 细胞吞噬功能,防止静脉注射流感和疱疹病毒所引起的 Kupffer 细胞的吞噬功能抑制,并诱生血清干扰素。临床用于慢性肝炎的治疗。本药也能直接作用于肿瘤细胞,可改善癌症患者的症状。

牛膝多糖(achyranthan)是从中药牛膝中分离得到的一种小分子量多糖化合物。它能升高血清溶血素和脾脏内抗体形成细胞数,提高血清 IgG 水平,激活网状内皮系统的吞噬功能,促进 TNF 和 IL-2 的生成及淋巴细胞增殖,增强 NK 细胞和 CTL 细胞的活性。对于因化疗和放疗引起的白细胞下降的促恢复作用临床有效率可达 97%,并同时可恢复肿瘤患者免疫系统的损伤;对慢性肝炎患者能恢复其肝功能,并能显著改善胃纳差、乏力及黄疸症状等。

(李晓辉)

## 附录一 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 ( $\text{L}/\text{kg}$ )	半衰期 (h)
醋丁洛尔	37	40	26	6.8	1.2	2.7
阿昔洛韦	15~30	75	15	3.37	0.69	2.4
阿昔洛尔	8.6	0.2	85	15	3.3	2.5
金刚烷胺	50~60	50~90	67	4.8	6.6	16
两性霉素 B	-	2~5	>90	0.46	0.76	18
阿米卡星	-	98	4	1.3	0.27	2.3
胺碘酮	46	0	100	1.9	66	25
阿米替林	48	<2	94.8	11.5	15	21.5
氨苄西林	62	82	18	1.7	0.28	1.3
阿司匹林	68	1.4	49	9.3	0.15	0.25
阿替洛尔	56	94	<5	2.4	0.95	6.1
阿托品	50	57	14~22	5.9	1.7	4.3
硫唑嘌呤	60	<2	-	57	0.81	0.15
博莱霉素	-	68	-	1.1	0.27	3.1
布美他尼	81	62	99	2.6	0.13	0.8
布比卡因	-	2	95	7.1	0.9	2.4
咖啡因	100	1.1	36	1.4	0.61	4.9
卡托普利	65	38	30	12	0.81	2.2
卡马西平	>70	<1	74	1.3	1.4	15
羧苄西林	-	82	50	0.68	0.18	1.0
氯霉素	75~90	25	53	2.4	0.94	4.0
氯唑	89	61	61	1.8	115	41
氯丙嗪	32	<1	95~98	8.6	21	30
西咪替丁	62	62	19	8.3	1.0	2.0
环丙沙星	60	65	40	6.0	1.8	4.1
顺铂	-	23	-	6.3	0.28	0.53
氯硝西洋	98	<1	86	1.55	3.2	23
可乐定	95	62	20	3.1	2.1	12
丁卡因	57	<2	91	32	2.0	0.8
可待因	50	0	7	11	2.6	2.9
环磷酰胺	74	6.5	13	1.3	0.78	7.5
环孢素	23	<1	93	5.9	1.2	5.5
氨基甙	93	15	73	0.6	1.0	2
地西洋	100	<1	98.7	0.38	1.1	4
洋地黄毒苷	>90	32	97	0.055	0.54	6.7d

续表

药物	生物利用度 (%)	尿排泄 (%)	血浆蛋白结合 (%)	清除率 (ml·min <sup>-1</sup> ·kg <sup>-1</sup> )	分布容积 (L/kg)	半衰期 (h)
地高辛	70	60	25	0.88	-	39
地尔硫草	44	<4	78	12	3.1	3.7
苯海拉明	72	1.9	78	6.2	4.5	8.5
丙吡胺	83	55	-	1.2	0.59	6.0
多巴酚丁胺	-	-	-	59	0.2	2.4
多柔比星	5	<5	79~85	17	25	30
多西环素	93	41	88	0.53	0.75	16
依那普利	41	88	<50	4.9	1.7	11
红霉素	35	12	84	9.1	0.78	1.6
艾司洛尔	-	<1	55	170	1.9	0.13
乙胺丁醇	77	79	<5	8.6	1.6	3.1
炔雌醇	40	-	98	6.3	1.5~4.3	6~20
法莫替丁	45	67	17	7.1	1.3	2.6
芬太尼	-	8	84	13	4.0	3.7
氟卡尼	70	43	61	5.6	4.9	11
氟尿嘧啶	28	<10	8~12	16	0.25	11
氟奋乃静	-	-	-	-	20	14.7~15.3
吠噻米	61	66	98.8	2.0	0.11	92
庆大霉素	-	>90	<10	0.82	0.31	2~3
格列本脲	90	1	99	1.5	0.12	1.6
胍乙啶	35	43	0	-	60	120
氟哌啶醇	61	1	92	11.8	18	18
肝素	-	0	-	-	0.058	12
胍屈嗪	16~35	1~15	87	56	1.5	0.96
氢氯噻嗪	71	>95	58	4.9	0.83	2.5
布洛芬	>80	<1	>99	0.75	0.15	2
丙米嗪	40	<2	90.1	15	23	18
吡哌美辛	98	15	90	2.0	0.26	2.4
胰岛素	-	<2	5	-	0.08	0.1~0.3
异烟肼	-	7~29	0	3.7~7.4	0.67	1.1~3.1
硝酸异山梨酯	22~30	<1	28	45	1.5	0.8
卡那霉素	-	90	0	1.4	0.26	2.1
酮康唑	-	<1	99	8.4	2.4	3.3
拉贝洛尔	18	<5	50	25	9.4	4.9
左旋多巴	-	-	-	7.7~13	0.8~1.1	2.2
利多卡因	35	2	70	9.2	1.1	1.8
林可霉素	100	20	72	-	0.44	5
洛伐他汀	5	<10	95	5~21	-	1.1~1.7
硫嘌呤	12	22	19	11	0.56	0.9
美沙酮	92	24	89	1.4	3.8	35
甲氨蝶呤	70	48	34	2.1	0.55	7.2

续表

药物	生物利用度 (%)	尿排泄 (%)	血浆蛋白结合 (%)	清除率 (ml·min <sup>-1</sup> ·kg <sup>-1</sup> )	分布容积 (L/kg)	半衰期 (h)
甲氧氯普胺	76	20	40	6.2	3.4	5.0
美托洛尔	38	10	11	15	4.2	3.2
甲硝唑	99	10	10	1.3	0.74	8.5
美西律	87	4~15	63	6.3	4.9	9.2
米诺环素	95~100	11	76	1.0	1.3	16
米诺地尔	-	20	0	24	2.7	3.1
吗啡	24	6~10	35	24	3.3	1.9
纳多洛尔	34	73	20	2.9	1.9	16
纳洛酮	2	0	-	22	2.1	1.1
萘普生	99	<1	99.7	0.13	0.16	14
新斯的明	-	67	-	8.4	0.7	1.3
尼卡地平	19~38	<1	89~99.5	13.4	1.1	1.3
硝苯地平	50	0	96	7.0	0.78	1.8
硝西洋	78	<1	87	0.86	1.9	26
硝酸甘油	<1	<1	-	230	3.3	2.3min
快诺酮	65	-	80	-	1.5~4.3	5~14
诺氟沙星	30~40	26~32	15~20	7.2	3.2	5
奥美拉唑	-	<1	95	-	0.19~0.48	1~2.3
昂丹司琼	60	<10	70~76	10~12	2.3	3~3.5
对乙酰氨基酚	88	3	0	5.0	0.95	2.0
青霉素 G	22	70	60	-	0.2	0.6
青霉素 V	60~73	26~65	75~89	-	0.5	0.5
戊巴比妥	>90	<1	35~45	0.8	1	35~45
哌替啶	52	1~25	58	17	4.4	3.2
苯巴比妥	100	24	51	0.062	0.54	99
保泰松	80~100	1	96.1	0.023	0.097	56
苯妥英钠	90	2	89	-	0.64	6~24
吲哚洛尔	75	54	51	8.3	2.3	3.6
哌拉西林	-	71	16~48	2.6	0.18	0.93
哌唑嗪	68	<1	95	3.0	0.6	2.9
泼尼松龙	82	26	90~95	8.7	1.5	2.2
泼尼松	80	3	75	3.6	0.97	3.6
普鲁卡因胺	83	67	16	2.7	1.9	3.0
异丙嗪	-	-	70~80	18	13	12
普罗帕酮	3~40	<1	97	-	-	9~25(PM)
普萘洛尔	26	<0.5	87	16	4.3	3.9
乙胺嘧啶	-	65	87	0.41	2.9	83
奎尼丁	80	18	87	4.7	2.7	6.2
雷尼替丁	52	69	15	10.4	1.3	2.1
利福平	-	7	89	3.5	0.97	3.5
东莨菪碱	27	6	-	16	1.4	2.9

续表

药物	生物利用度 (%)	尿排泄 (%)	血浆蛋白结合 (%)	清除率 (ml·min <sup>-1</sup> ·kg <sup>-1</sup> )	分布容积 (L/kg)	半衰期 (h)
索他洛尔	60	60	54	—	0.7	9
链激酶	—	0	—	0.15	0.016	1.4
链霉素	—	50~60	48	1.2	0.25	2.6
磺胺嘧啶	100	57	54	0.55	0.29	9.9
磺胺异噁唑	96	49	91.4	0.33	0.15	6.6
磺胺甲噁唑	100	14	62	0.32	0.21	10.1
舒林酸	—	0	99.4	1.5	2	15
特布他林	14	56	20	3.4	1.8	14
硫喷妥	—	<1	85	3.9	2.3	9.0
替卡西林	—	92	65	2.0	0.21	1.3
噻吗洛尔	50	15	60	7.3	2.1	4.1
妥布霉素	—	90	<10	0.98	0.33	2.2
甲苯磺丁脲	93	0	96	0.24	0.10	5.9
氨苯蝶啶	54	52	61	63	13.4	4.2
筒箭毒碱	—	63	50	1.9	0.39	2.0
万古霉素	—	79	30	1.4	0.39	5.6
维拉帕米	22	<3	90	15	5	4.0
华法林	93	<2	99	0.045	0.14	37

## 附录二 注射用头孢菌素的药代动力学参数

分代	药名	肌内注射(IM)			静脉注射(IV)			蛋白结合率(%)	Vd (L)	CLP (ml/min)	CLr (ml/min)	半衰期 $t_{1/2\beta}$ (h) (肾衰 $T_{1/2\beta}$ )	尿中排出量(%)
		剂量(g)	血药峰浓(mg/L)	达峰(h)	剂量(g)	血药峰浓(mg/L)	蛋白结合率(%)						
一代	头孢噻吩	0.5	7.3	0.5	3.0	150~200	62~65	55.8	111.6	65	0.65~0.85	65	
	头孢噻啶	0.5	15.9	0.5	1.0	60	20				1.5	80	
	头孢唑啉	0.5	31.5	1.0	0.5	118	70~85	10.0	51	48	1.8	90	
	头孢乙腈	1.0	15.0	1.0	1.0	60	38~50	22.5			1.0	75	
	头孢匹林	1.0	15.0	1.0	2.0	>100	50~60	13.8		81.6	0.4	72	
二代	头孢呋辛	0.5	25.3	0.5	0.5	82.7	33	18.9	36.6	33.3	1.16~1.5	91	
	头孢孟多	1.0	20.0	0.75	1.0	88	70~75	16.2	50.0	43.3	0.8~1.0	75	
	头孢尼西	1.0	83.0	1.5	1.0	133		10.4	27.1	25.7	4.4	88	
	头孢雷特	0.5	38.0	1.0	0.5	71		15.7	42.3	35.3	2.9	85	
	头孢西丁	1.0	22.5	0.3	2.0	222	20	11.2	80	66.6	0.8	85~90	
	头孢美唑	30*	90.1	0.7	30*	354		18	83~128		1.3~1.8	70	
	头孢替坦	1.0	71.0	1.0	1.0	158	88	13~15	45~49	31.3	3.0~4.0	90	
	头孢噻肟	1.0	25.09	0.5	1.0	120	35~45	24.7	270	121.1	1.3	45~52	
	头孢他啶	1.0	37~43	1.0	1.0	108~140	5~22	16~19	78~114	96.3	1.93	80~90	
	头孢曲松	1.0	91.17	0.5	1.0	212	84~95	8.5~9	15~36	5.6~6.7	7~8	35~44	
三代	头孢哌酮	1.0	65.0	1.23	1.0	131	87	10.2	80	28.5	1.7	20~30	
	头孢唑肟	0.5	14~18	1.0	0.5	58~73	30	15~28			1.3~1.6	>90	
	头孢磺啶	1.0	20.1	1.5	1.0	140~330		9.0	140	75.0	1.6	52.4	
四代	头孢匹胺	0.5	50	1.0	0.5	152		85.9	15.6	3.66	4.4	25	
	头孢吡肟				2.0	193	20					2.0	
	头孢匹罗				1.0	80~100	10					2.0	

注：\*：单位为mg/kg体重。



### 附录三 口服头孢菌素药代动力学参数

分代	药名	英文名	剂量(g)	服药时间		血液峰值 (mg/L)	达峰时间 (h)	T <sub>1/2β</sub> (h)	半衰期 肾衰 (T <sub>1/2β</sub> )	AUC mg/(Lh)	蛋白结 合率 %	尿中排 出率 %	生物利 用度F (%)
				空腹	饭后								
一代	头孢氨苄	Cephalexin	1.0	√		31.0	1.0	0.9	20~30		15	90	90
	头孢羟氨苄	Cefadroxil	1.0		√	20.9	2.0						73
	头孢拉定	Cephadrine	0.3	√		10.0	1.0	1.4			20	93	94
	头孢曲秦	Cefatrizine	0.5	√		15.0	1.0	0.7	19		10	92	90
二代	头孢唑啉	Cefuroxime axetil	0.25		√	4.1	2.4	1.3		37.2	33	53.7	51
	头孢克洛	Cefaclor	0.5	√	√	6.4~7.7	2~3						55
	氯碳头孢	loracarbef	0.5	√		12.4	1.0	1.0	3		25	70	90
	头孢普罗	Cefprozil	0.2	√		6.0							
三代	头孢克肟	Cefixime	0.4	√		14~19.2	1~1.5	1.2		33.0	35	85.3	
	头孢泊肟酯	Cefepime	0.5	√		9.6		1.4		26.1	42	63.6	
	头孢妥仑酯	Ceftolozan	0.4	√		3.5~4.4	4.0	3.1		14.9	70	21.2	60
	头孢吡肟	Ceftazidime	0.2	√		2.7		2.3					
三代	头孢泊肟酯	Cefepime	0.2	√		2.5		2.8		14.9	40	39.7	
	头孢妥仑酯	Ceftolozan	0.2	√		2.57	1.45	1.22					
	头孢吡肟	Ceftazidime	0.2	√	√	2.72	1.78	1.41					
	头孢布坦	Ceftibuten	0.3	√		3.64		1.27		12.75			
三代	头孢布坦	Ceftibuten	0.2	√		11.6		1.9		48.3	63	67.5	
	头孢他美酯	Cefetamet	0.5	√	√	4.1		2.3		24.6	22	51.3	

# 中文索引

## A

阿苯达唑 139  
阿昔单抗 380  
阿度西林 56  
阿伐斯汀 456  
阿卡波糖 440  
阿可乐定 199  
阿拉普利 355  
阿利马唑 455  
阿米卡星 76,115  
阿米洛利 370  
阿米替林 258  
阿莫沙平 260  
阿莫西林 57  
阿尼普酶 382  
阿普洛尔 206,332  
阿奇霉素 67  
阿司咪唑 456  
阿司匹林 273  
阿糖胞苷 146  
阿糖腺苷 107  
阿替洛尔 206  
阿托品 179  
阿昔莫司 345  
阿昔洛韦 107  
阿扎斯丁 447  
阿佐塞米 367  
埃托啡 264  
艾司洛尔 332  
艾司唑仑 222  
安贝氯铵 174  
安非他酮 262  
氨苯蝶啶 370  
氨苯砜 115

氨苄西林 57  
氨茶碱 396  
氨甲蝶呤 482  
氨甲环酸 384  
氨力农 323  
氨鲁米特 151,426  
氨氯地平 291,324,354  
氨曲南 62  
胺碘酮 307  
昂丹司琼 406,460  
奥芬溴铵 183  
奥美拉唑 402  
奥沙西洋 221  
奥西那林 201  
奥昔布宁 183  
奥硝唑 134

## B

巴比妥 224  
巴龙霉素 136  
白三烯 465  
白细胞介素-2 489  
白消安 147  
保泰松 279  
贝美格 231  
贝那替秦 183  
倍他洛尔 206  
倍他司汀 455  
倍他唑 455  
贲昔洛韦 107  
苯巴比妥 224,235  
苯丙砜 115  
苯丙酸诺龙 447  
苯醇醚 452  
苯海拉明 405,455

苯海索 243  
苯噻啉 460  
苯妥英钠 233,303  
苯乙肼 262  
苯乙双胍 439  
苯乙酸睾酮 447  
苯苄胺 456  
苯扎托品 243  
苯佐那酯 392  
比沙可啶 408  
比索洛尔 321  
吡格列酮 436  
吡啶酮 137,140  
吡咯他尼 367  
吡那地尔 295,361  
吡哌酸 91  
吡嘧酰胺 114  
吡斯的明 174  
苜蓿地尔 291  
苄丝肼 242  
丙吡胺 302  
丙泊酚 285  
丙谷胺 404  
丙环定 243  
丙萘洛尔 206  
丙匹西林 56  
丙羟茶碱 3  
丙酸氟替卡松 397  
丙酸睾丸酮 151,447  
丙戊茶碱 246  
丙戊酸钠 237  
伯氨喹 132  
泊利噻嗪 367  
博莱霉素 148  
布比卡因 216  
布地奈德 397  
布可利嗪 456  
布拉洛尔 206  
布立马胺 457  
布洛芬 276  
布美他尼 367  
布托啡诺 391

## C

茶苯海明 405,455  
茶碱 228,395  
长春地辛 149  
长春碱 149  
长春瑞宾 149  
长春新碱 149  
垂体后叶素 412  
雌二醇 443  
雌酮 443  
次水杨酸铋 407  
促红细胞生成素 386  
促肾上腺皮质激素 425  
醋氨苯酚 115  
醋丁洛尔 206,332  
醋甲胆碱 168  
醋硝香豆素 376

## D

哒唑氧苯 466  
单硝酸异山梨酯 329  
胆茶碱 396  
氮芥 146  
氮草斯汀 456  
地泊溴铵 183  
地尔硫草 291,334  
地芬诺酯 407  
地氟烷 283  
地高辛 311  
地拉草 336  
地美索酯 391  
地美溴铵 175  
地诺前列素 414  
地诺前列酮 414,464  
地西洋 218,236,284  
地昔帕明 259  
碘 432  
碘苷 107  
碘化钾 431  
碘化钠 431  
碘解磷定 177

丁卡因 216  
丁螺环酮 227,460  
东莨菪碱 182,405  
毒扁豆碱 174  
毒毛花苷 K 311  
毒蕈碱 170  
对氨基水杨酸 114  
对乙酰氨基酚 275  
多巴胺 195  
多巴酚丁胺 200,325  
多潘立酮 406  
多柔比星 149  
多塞平 258  
多沙唑嗪 204,352  
多西环素 83  
多粘菌素 B 77  
多粘菌素 E 77

## E

鹅去氧胆酸 409  
厄多司坦 393  
恩波吡维胺 140  
恩氟烷 283  
恩卡尼 305  
恩前列素 404,464  
二丙酸倍氯米松 397  
二氮嗪 361  
二甲啡烷 391  
二甲弗林 231  
二甲基苯哌嗪 171  
二甲基睾丸酮 151  
二甲茚定 456  
二氯尼特 135  
二氯异丙肾上腺素 206  
二羟丙茶碱 396

## F

法莫替丁 402,457  
钒 440  
反苯环丙胺 263  
放射性碘 432  
放线菌素 D 149

非洛地平 291  
非那西丁 275  
非奈西林 56  
芬布芬 276  
芬太尼 269  
酚苄明 204  
酚酞 407  
酚妥拉明 203  
奋乃静 252  
呋喃咪酮 138  
呋喃妥因 97  
呋塞米 365  
氟胞嘧啶 101  
氟苯布洛芬 276  
氟奋乃静 252  
氟桂利嗪 238  
氟甲睾酮 447  
氟卡尼 305  
氟康唑 104  
氟罗沙星 93  
氟马西尼 223  
氟尼缩松 397  
氟尿嘧啶 145  
氟哌啶醇 253  
氟哌利多 253  
氟哌噻吨 253  
氟氢可的松 417  
氟烷 280  
氟西洋 222  
氟西汀 261,460  
氟氧头孢 62  
福尔可定 390  
福莫特罗 395  
福辛普利 356  
复方碘溶液 432  
复方新诺明 96  
富马酸亚铁 384

## G

干扰素 472,489  
甘露醇 370  
甘油 408

肝素 374  
高三尖杉酯碱 150  
高渗葡萄糖 371  
睾酮 447  
格拉司琼 406  
格列本脲 438  
格列吡嗪 438  
格列齐特 438  
格隆溴铵 183  
更昔洛韦 108  
枸橼酸铁铵 384  
孤啡肽 266  
胍乙啶 360  
桂美酸 409

## H

哈伯因 245  
海风藤酮 466  
海洛因 265  
海索那林 415  
蒿甲醚 132  
丙硫氧嘧啶 429  
红霉素 66  
后马托品 183  
琥珀胆碱 185  
华法林 376  
环嗪嗪 367  
环孢素 484  
环丙氯地孕酮 452  
环丙沙星 91  
环丙孕酮 449  
环己西林 56  
环磷酰胺 146,483  
环氯胍 133  
环喷托酯 183  
环丝氨酸 115  
环戊噻嗪 367  
环氧司坦 447  
磺胺醋酰 96  
磺胺二甲嘧啶 95  
磺胺甲噁唑 95  
磺胺间甲氧嘧啶 95

磺胺米隆 96  
磺胺嘧啶 95  
磺胺嘧啶银 96  
磺胺异噁唑 95  
磺苄西林 58  
灰黄霉素 105  
茴三硫 410

## J

吉非贝齐 345  
吉哌隆 460  
己酸孕酮 451  
己烯雌酚 444  
加兰他敏 174,245  
甲氨蝶呤 145  
甲苯达唑 138  
甲苯磺丁脲 438  
甲丙氨酯 227  
甲氟喹 131  
甲福明 439  
甲基多巴 359  
甲基麦角新碱 413  
甲喹酮 227  
甲硫咪唑 457  
甲硫氧嘧啶 429  
甲羟孕酮 151  
甲萘咪唑 429  
甲硝唑 134  
甲氧苄啶 97  
甲氧氯普胺 406  
甲氧明 199  
甲状腺素 427  
间羟胺 198  
碱式碳酸铋 407  
次枸橼酸铋 404  
金刚烷胺 106,243  
胍屈嗪 360  
酒石酸锑钾 137  
卷曲霉素 115  
咖啡因 228

## K

卡介苗 488

- 卡巴胆碱 168  
 卡比多巴 242  
 卡比马唑 429  
 卡波洛尔 206  
 卡铂 147  
 卡芦莫南 62  
 卡马西平 237  
 卡莫司汀 147  
 卡那霉素 74  
 卡尼汀 405  
 卡前列素 414,464  
 卡托普利 355  
 卡维地洛 322  
 抗淋巴细胞球蛋白 483  
 抗痛灵 238  
 抗胸腺细胞球蛋白 483  
 抗血友病球蛋白 383  
 考来替泊 343  
 考来烯胺 343  
 柯柯碱 228  
 可待因 265,390  
 可乐定 285,358  
 克拉霉素 67  
 克拉维酸 62  
 克林霉素 67  
 克仑特罗 201,395  
 克罗米酚 445  
 克洛卡林 361  
 克霉唑 103  
 奎尼丁 300  
 奎宁 130  
 喹乙宗 368  
 喹碘方 135  
 喹那普利 355
- L**
- 拉贝洛尔 206,322,332,353  
 拉米夫定 109  
 拉西地平 354  
 拉氧头孢 62  
 赖诺普利 355  
 兰索拉唑 403  
 劳拉西泮 223,284  
 雷贝拉唑 403  
 雷尼替丁 401,457  
 雷帕霉素 487  
 利巴韦林 108  
 利多格雷 379  
 利多卡因 215,303  
 利福定 114  
 利福喷汀 114  
 利福平 112,116  
 利美尼定 359  
 利培酮 255  
 利舍平 360  
 利托君 414  
 利托那韦 110  
 粒细胞集落刺激因子 387  
 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 387  
 链激酶 380  
 链霉素 74,114  
 两性霉素 B 99  
 林可霉素 67  
 硫马唑 324  
 硫喷妥 225  
 硫喷妥钠 283  
 硫前列酮 415,464  
 硫酸镁 239,409,415  
 硫酸钠 408  
 硫酸亚铁 384  
 蔗糖铝 404  
 硫乙拉嗪 406  
 硫唑嘌呤 482  
 柳氮磺吡啶 96  
 六甲溴铵 360  
 咯萘啶 131  
 氯胺酮 284  
 氯贝胆碱 168  
 氯苯达诺 392  
 氯苯那敏 456  
 氯丙嗪 248,405  
 氯氮平 254  
 氯氮卓 221  
 氯地孕酮 446

氯碘羟唑 135  
氯法齐明 116  
氯胍 133  
氯磺丙脲 438  
氯解磷定 177  
氯唑 129  
氯霉素 84  
氯米帕明 258  
氯哌斯汀 393  
氯普噻吨 253  
氯噻酮 368  
氯沙坦 258  
氯碳头孢 60  
氯硝柳胺 140  
氯硝西洋 221,236  
氯酯醒 230  
伦扎必利 460  
罗格列酮 436  
罗沙前列醇 464  
罗沙替丁 402  
罗通定 270  
螺内酯 319,369  
洛贝林 171,231  
洛伐他汀 340  
洛美沙星 92  
洛哌丁胺 407  
洛沙平 255

## M

麻黄碱 194,395  
马普替林 259  
吗多明 336  
吗啡 264,389  
吗氯贝胺 263  
吗茛酮 255  
麦角胺 413,461  
麦角毒 413  
麦角二乙胺 461  
麦角新碱 413,461  
麦滋林 404  
毛果芸香碱 168  
毛花苷 C 311

萘酚酸酯 486  
美吡拉敏 455  
美芬丁胺 196  
美芬妥英 235  
美睾酮 447  
美卡拉明 184,360  
美可洛嗪 456  
美乐昔康 278  
美罗培南 62  
美洛西林 57  
美曲膦酯 245  
美沙酮 269  
美司钠 393  
美司坦 393  
美替拉酮 426  
美托拉宗 368  
美托洛尔 206,332  
美西林 58  
美西律 304  
美雄酮 447  
L-门冬酰胺酶 150  
咪达唑仑 218,284  
咪康唑 102  
米安舍林 262  
米氮平 262  
米非司酮 447  
米力农 323  
米诺地尔 361  
米诺环素 84  
米帕林 129,466  
米帕明 256  
米索前列醇 403,414,464  
米托坦 426  
棉酚 452  
莫吉司坦 393  
莫普洛尔 206  
莫索尼定 359

## N

内啡肽 266  
内皮素 468  
那可汀 393

纳多洛尔 206,332  
纳洛酮 265,270  
奈多罗米钠 398  
奈非地韦 110  
奈替米星 76  
萘普生 276  
萘替芬 105  
脑啡肽 266  
尼卡地平 291  
尼可地尔 336,361  
尼可刹米 230  
尼莫地平 291,353  
尼莫唑 134  
尼群地平 291  
尼扎替丁 402,457  
尿激酶 381  
凝血酶 383  
牛胆酸钠 409  
牛膝多糖 491  
诺芬昔布 278  
诺氟沙星 91

## P

帕罗西汀 261  
帕尼培南 62  
哌克昔林 334  
哌嗪 132  
哌拉西林 57  
哌仑西平 184,400  
哌美立特 392  
哌嗪 139  
哌替啶 208  
哌啶嗪 204,353  
派甲酯 229  
潘必啶 360  
潘托安 360  
泮他拉唑 403  
培哌普利 355  
培高利特 244  
喷噻溴铵 183  
喷他佐辛 269  
喷托维林 391

匹氨西林 57  
匹考哌林 392  
匹可托安 379  
匹莫苯 323  
匹莫林 230  
匹莫齐特 254  
泼尼松 151,416  
泼尼松龙 151,416  
扑米酮 235  
普伐他汀 340  
普拉地平 291  
普拉洛尔 206  
普鲁卡因 215  
普鲁卡因胺 301  
普罗布考 346  
普罗吗酯 392  
普罗帕酮 304  
普罗替林 260  
普萘洛尔 205,306,332,352  
普尼拉明 334  
普瑞特罗 201

## Q

七氟烷 284  
齐多夫定 109  
齐留通 466  
前列地尔 414,463  
前列腺素 413  
强啡肽 266  
羟苯利明 183  
羟蒂巴酚 390  
羟基脲 146  
羟甲叔丁肾上腺素 201  
羟甲唑啉 199  
羟嗪 227  
5-羟色胺 458  
羟喜树碱 148  
青蒿琥酯 132  
青蒿素 132  
青霉素 G 52  
青霉素 V 56  
氢氟噻嗪 367



氢氯噻嗪 319,351,368  
氢氧化铝 400  
氢氧化镁 400  
庆大霉素 75  
6-巯基嘌呤 482  
硫嘌呤 145  
曲安奈德 397  
曲吡那敏 455  
曲格列酮 436  
曲洛司坦 447  
曲马朵 270  
曲米帕明 258  
曲唑酮 262  
去甲丙咪嗪 256  
去甲肾上腺素 197  
去甲替林 259  
去甲万古霉素 68  
去氢胆酸 408  
去氢依米丁 135  
去氧皮质酮 425  
去氧肾上腺素 198  
醛固酮 425  
炔雌醇 444  
炔雌醚 444  
炔诺酮 446  
炔诺孕酮 446

## R

壬苯醇醚 452  
柔红霉素 149  
鞣酸蛋白 407  
乳果糖 408  
乳酶生 405  
瑞格列奈 440  
瑞米吉仑 357

## S

塞来昔布 278  
塞替派 147  
噻氯匹定 379  
噻吗洛尔 206,332  
噻啉啉 139

噻唑酮 324  
赛庚啉 456,460  
三碘甲状腺原氨酸 427  
三氟拉嗪 252  
三硅酸镁 400  
三尖杉碱 150  
三唑巴坦 62  
三唑仑 223  
色氨酸 261  
色甘酸钠 398  
色满卡林 297  
沙丁胺醇 201,395,415  
沙奎那韦 110  
沙美特罗 201,395  
山莨菪碱 182  
山梨醇 371,408  
山梨醇铁 384  
舍曲林 360  
肾上腺素 188,395  
生长激素 472  
舒巴坦 62  
舒必利 254  
舒林酸 276  
舒马普坦 460  
双醋炔诺酮 446  
双碘喹啉 135  
双复磷 178  
双环维林 183  
双氟芬酸 278  
双嘧达莫 336,378  
双氢可待因 390  
双脱氧胞苷 109  
双脱氧肌苷 109  
双香豆素 376  
水合氯醛 226  
水杨苷 272  
顺铂 147  
丝裂霉素 148  
司可巴比妥 224  
司来吉兰 242  
司帕沙星 93  
司他夫定 109

司坦唑醇 447  
思密达 404  
四环素 83  
四甲铵 171  
羧苄西林 57  
竣甲司坦 393  
缩宫素 411  
索他洛尔 206,307,332

## T

他克林 175,244  
他克莫司 484  
他莫昔芬 151,445  
泰洛沙泊 394  
碳酸钙 400  
碳酸锂 255  
碳酸氢钠 400  
特比萘芬 105  
特布他林 201,395,415  
特拉唑嗪 204,353  
替卡西林 57  
替考拉宁 69  
替仑西平 184,401  
替莫西林 58  
替尼泊苷 148  
替培啉 392  
替普瑞酮 404  
替硝唑 134  
酮布芬 276  
酮康唑 102  
酮色林 460  
筒箭毒碱 186  
头孢氨苄 59  
头孢吡肟 61  
头孢呋辛 60  
头孢克洛 60  
头孢拉定 59  
头孢来星 59  
头孢孟多 60  
头孢匹林 59  
头孢匹罗 61  
头孢羟氨苄 59

头孢曲秦 59  
头孢曲松 61  
头孢噻啉 59  
头孢噻吩 59  
头孢沙定 59  
头孢他定 61  
头孢替唑 59  
头孢乙腈 59  
头孢唑林 59  
褪黑素 228  
托吡卡胺 183  
托拉塞米 367  
托利洛尔 206  
托烷司琼 406  
妥布霉素 75  
妥拉洛尔 206  
妥拉唑啉 204  
拓扑特肯 148

## W

万古霉素 68  
维A酸 141  
维拉帕米 291,308,334,353  
维生素B<sub>12</sub> 386  
维生素E 347  
维生素K 382  
维司力农 323  
伪麻黄碱 196  
胃蛋白酶 407  
五氟利多 254  
戊巴比妥 224  
戊沙溴铵 183  
戊四硝酯 329

## X

西咪替丁 401,457  
西沙必利 406,460  
西索米星 76  
希帕胺 368  
烯丙吗啡 265  
喜树碱 148  
腺苷 308

硝苯地平 291,334,353  
硝苯洛尔 206  
硝普钠 361  
硝酸甘油 331  
硝酸异山梨酯 331  
硝替卡朋 242  
硝西洋 222,236  
缬沙坦 357  
辛苯醇醚 452  
辛伐他汀 342  
新霉素 77  
新斯的明 173  
胸腺素 $\alpha_1$  489  
熊去氧胆酸 409  
溴苯那敏 456  
溴苯酰甲基 466  
溴苄铵 307  
溴丙胺太林 183,400  
溴凡克新 393  
溴化泰乌托品 396  
溴化氧托品 396  
溴己新 393  
溴隐亭 244,461

## Y

亚胺培南 62  
烟碱 171  
烟酸 344  
盐酸乙酰L肉碱 246  
洋地黄毒苷 311  
氧氟沙星 92  
氧化镁 400  
氧化亚氮 280  
氧烯洛尔 206,332  
叶酸 385  
液体石蜡 408  
伊白沙坦 321  
伊白沙坦 357  
伊拉地平 353  
伊洛前列素 464  
伊曲康唑 102  
伊沙匹隆 460

依酚氯胺 174  
依林特肯 148  
依米丁 135  
依那吉仑 357  
依那普利 355  
依匹西林 57  
依前列醇 464  
依他尼酸 367  
依托泊苷 148  
依托咪酯 284  
胰岛素 434  
胰酶 405  
乙胺丁醇 113  
乙胺嘧啶 133  
乙胺嘧 138  
乙苯妥英 236  
乙琥胺 236  
乙硫异烟胺 114  
乙炔雌二醇 444  
乙酸甲地孕酮 446  
乙酸甲羟孕酮 446  
乙酰半胱氨酸 393  
乙酰胆碱 166  
乙酰肿胺 136  
己烯雌酚 151  
异丙噻 455  
异丙肾上腺素 199,395  
异丙托品 396  
异丙托溴胺 396  
异丙肌苷 491  
异波帕胺 325  
异氟烷 283  
异卡波肼 263  
异戊巴比妥 224  
异烟肼 111  
抑肽酶 383,467  
益康唑 102  
吲达帕胺 368  
吲哚洛尔 206,332  
吲哚美辛 276  
英地那韦 106  
英普咪定 455

罂粟 264  
尤卡托品 183  
有巴氨西林 57  
右芬氟拉明 460  
右美沙芬 391  
右旋糖酐 387  
右旋糖酐铁 384  
育亨宾 205  
云芝多糖 K 491  
孕三烯酮 447

## Z

扎莫特罗 201,324

樟磺咪芬 184,360  
占诺美林 245  
制霉菌素 101  
转移因子 490  
紫霉素 115  
紫杉醇 150  
紫杉特尔 150  
组胺 454  
组织型纤溶酶原激活剂 381  
左旋多巴 241  
左旋咪唑 139,488  
左氧氟沙星 92

# 英文索引

## A

abciximab 380  
acarbose 440  
acebutolol 206,332  
acedapsone 115  
acenocoumarol 376  
acetarsol 136  
acetylcholine 166  
acetylcysteine 393  
achyranthan 491  
aciclovir 107  
acipimox 345  
acrivastine 456  
adenosine 308  
adrenaline 188,395  
adrenocorticotrophic hormone 425  
AIT 082 246  
alacepril 355  
albendazole 139  
ALCAR 246  
aldosterone 425  
alimemazine 455  
alprenolol 206,332  
alprostadiol 414,463  
aluminum hydroxide 400  
amantadine 106,243  
ambenonium chloride 174  
amfebutamone 262  
amikacin 76,115  
amiloride 370  
aminoglutethimide 151,426  
aminophylline 397  
amiodarone 307  
amitriptyline 258

amlodipine 291,324,353  
amoxapine 260  
amoxicillin 57  
amphotercin B 99  
ampicillin 57  
amrinone 323  
anethol trithione 410  
anisodamine 182  
anistreplase 382  
antiepilepsin 238  
antilymphocyte globulin 483  
antimony potassium tartrate 137  
antithymocyte globulin 483  
apraclonidine 199  
aprotinin 383  
aprotinin 467  
artemether 132  
artemisinin 132  
artesunate 132  
aspirin 273  
astemizole 456  
atenolol 206,332  
atropine 179,400  
azastene 447  
azathioprine 482  
azelastine 456  
3'-azido-3'-deoxythymidine 109  
azidocillin 56  
azithromycin 67  
azosemide 367  
aztreonam 59

## B

bacampicillin 57  
Bacillus Calmette-Guerin-Vaccine 488

beclomethasone dipropionate 397  
 benactyzine 183  
 bendrofluazide 367  
 benserazide 242  
 benzatropine 243  
 benzonatate 392  
 benzylpenicillin 52  
 bepridil 291  
 betahistine 455  
 betaxolol 206  
 betazole 455  
 bethanechol chloride 168  
 bisacodyl 408  
 bismuth subcarbonate 407  
 bisoprolol 322  
 bleomycin 148  
 bretylium 307  
 bromhexine 393  
 bromocriptine 244,461  
 bromophenacyl bromide 466  
 brompheniramine 456  
 brovanexine 393  
 buclizine 456  
 budesonide 397  
 bumetanide 367  
 bupivacaine 216  
 bupranolol 206  
 burimamide 457  
 buspirone 227  
 busulfan 147  
 butorphanol 391

**C**

caffeine 228  
 calcium carbonate 400  
 camptothecin 148  
 capreomycin 115  
 captopril 355  
 carbachol 168  
 carbamazepine 237  
 carbenicillin 57  
 carbidopa 242  
 carbimazole 429  
 carbocysteine 393  
 carbonolol 206  
 carboplatin 147  
 carboprost 414,464  
 carmustine 147  
 carnitine 405  
 carumonam 62  
 carvedilol 322  
 cefacetrile 59  
 cefaclor 60  
 cefadroxil 59  
 cefalexin 59  
 cefaloglycin 59  
 cefaloridine 59  
 cefalothin 59  
 cefamandole 60  
 cefapirin 59  
 cefatrizine 59  
 cefazolin 59  
 cefepime 61  
 cefpirome 61  
 cefradine 59  
 cefroxadine 59  
 ceftazidime 61  
 ceftazole 59  
 ceftriaxone 61  
 cefuroxime 60  
 celecoxib 278  
 cephalotaxin 150  
 chenodeoxycholic acid 409  
 chiniofon 135  
 chloral hydrate 226  
 chloramphenicol 84  
 chlordiazepoxide 221  
 chlormadinone 446  
 chlormethine 146  
 chloroguanide 133  
 chlorpromazine 248,405  
 chloroquine 129  
 chlorphenamine 456  
 chlorpromazine 248

chlorpropamide 438  
chlorprothixene 253  
chlorthalidone 368  
cholinetheophyllinate 397  
chromakalim 361  
ciglitazone 436  
cimetidine 401,457  
cinametic acid 409  
ciprofloxacin 91  
cisapride 406,660  
cisplatin 147  
clarithromycin 67  
clavulanic acid 62  
clenbuterol 201,395  
clindamycin 67  
clioquinol 135  
clofazimine 116  
clofedanol 391  
clomiphene 445  
clomipramin 258  
clonazepam 221,236  
clonidine 285,358  
cloperastine 392  
clotrimazole 103  
clozapine 254  
codein 265,267  
codeine 390  
colestyramine 343  
colestipol 343  
colistin E 77  
colloidal bismuth subcitrate 407  
co-trimoxazole 96  
cromakalim 295  
cromolyn sodium 398  
cyclacillin 56  
cyclochloroquanide 133  
cyclopenthiiazide 367  
cyclopentolate 183  
cyclophosphamide 146,483  
cycloserine 115  
cyclosporin 484  
cyclothiazide 367

cyproheptadin 456,460  
cyproterone acetate 452  
cyproterone 449  
cytarabine 146

## D

dactinomycin 149  
dapsona 115  
daunorubicin 149  
dazoxiben 466  
dehydrocholic acid 408  
dehydroemetine 135  
demecarium bromide 175  
desflurane 280  
desipramine 256,259  
desoxycortone 425  
detran 387  
dexfenfluramine 460  
dextromethorphan 391  
diazepam 218,236,284  
diazoxide 361  
dichloroisoprenaline 206  
diclofenac 279  
dicoumarol 376  
dicycloverine 183  
2',3'-didehydro-2',3'-dideoxythymidine 109  
2',3'-dideoxycytidine 109  
dideoxycytidine 109  
diethylcarbamazine 138  
diethylstilbestrol 151  
digitoxin 311  
digoxin 311  
dihydrocodeine 390  
diiodohydroxyquinoline 135  
dilazep 336  
diloxanide 135  
diltiazem 291,334  
dimeflin 231  
dimemorphan 391  
dimenhydrinate 405,455  
1,1-dimethyl-4-phenylpiperazinium 171  
dimethoxanate 391

dimetindene 456  
dinoprost 414,464  
dinoprostone 405,455  
diphenhydramine 405,455  
diphenoxylate 407  
diponium bromide 183  
diprophylline 396  
dipyridamole 336,378  
disopyramide 302  
dobutamine 200  
domperidone 406  
dopamine 195  
doxazosin 204,353  
doxepin 258  
doxorubicin 149  
doxycycline 83  
droperidol 253  
drotebanol 390  
d-tubocurarine 186  
dynorphins 266

## E

edrophonium chloride 174  
emetine 135  
enalapril 355  
enalkiren 357  
encainide 305  
enconazole 102  
endorphins 266  
endothelins 468  
enflurane 280  
englitazone 436  
enkephalins 266  
enprostil  
ephedrine 194  
epicillin 57  
epoprostenol 464  
epostane 447  
erdosteine 393  
ergometrine 413  
ergotamine 413,461  
ergotoxine 413

erythromycin 66  
erythropoietin 472  
esmolol 332  
estazolam 222  
estradiol 443  
estriol 443  
estrone 443  
ethacrynic acid 367  
ethambutol 113  
ethinyl estradiol 444  
ethionamide 114  
ethosuximide 236  
ethotoin 236  
ethynodiol diacetate 444  
etomidate 284  
etoposid 148  
etorphine 264  
eucatropine 183

## F

famotidine 402,457  
fampridine 178  
felodipine 291  
fenoprofen 276  
fentanyl 269  
ferric ammonium citrate 384  
ferrous fumarate 384  
ferrous sulfate 384  
flavoxate 183  
flecainide 305  
fleroxacin 93  
flomoxef 62  
fluconazole 104  
flucytosine 101  
fludrocortisone 417  
flunarizine 238  
flunisolide 397  
fluorouracil 145  
fluoxetine 261,460  
fluoxymesterone 151,447  
flupentixol 253  
fluphenazine 252



flurazepam 222  
flurbiprofen 276  
flurnazenil 228  
fluticasone propionate 397  
folic acid 385  
fominoben 392  
formoterol 395  
furaprimidone 138  
furosemide 365

## G

galanthamine 174,245  
ganciclovir 108  
gemfibrozil 345  
gentamicin 75  
gepirone 460  
gestrinone 447  
ginkgolid B 466  
glibenclamide 438  
gliclazide 438  
glipizide 438  
globulin antihemophilia 383  
glycerol 408  
glycopyrronium bromide 183  
gossypol 452  
granisetron 406  
griseofulvin 105  
growth hormone 472  
guanethidine 360

## H

haloperidol 253  
halothane 280  
heparin 374  
heroin 265  
hexamethonium bromide 360  
hexoprenaline 415  
histamine 454  
homatropine 183  
homoharringtonine 150  
huperzine 245  
hydralazine 360

hydrochlorothiazide 319,351,368  
hydrochlorothiazide 367  
hydroflumethiazide 367  
hydroxycamptothecin 148  
hydroxycarbamide 146  
17-hydroxyprogesterone caproate 446  
5-hydroxytryptamine 458  
hydroxyzine 227  
hypertonic glucose 371

## I

ibopamine 325  
ibuprofen 276  
idoxuridine 107  
iloprost 464  
imipenem 62  
imipramine 256  
impromidine 455  
indapamide 368  
indinavir 110  
indomethacin 276  
insulin 434  
interferon 472,489  
iodine 431  
ipratropine 396  
ipratropium bromide 396  
ipsapirone 460  
irbesartan 321  
irbesertan 357  
irinotecan 148  
iron dextran 387  
iron sorbitex 384  
isocarboxazid 263  
isoflurane 280  
isoniazid 111  
isoprenaline 199,395  
isoprinosine 491  
isosorbide dinitrate 329  
isosorbide mononitrate 329  
isradipine 353  
itraconazole 102

## K

kadsurenone 466  
kanamycin 74  
ketamine 284  
ketanserlin 460  
ketoconazole 102  
ketoprofen 276  
ketotifen 398  
krestin 491

## L

labetalol 206,321,332,353  
lactasin 405  
lactulose 408  
lamivudine 109  
lanatoside C 311  
lansoprazole 403  
L-asparaginase 150  
latamoxef 62  
leukotrienes 465  
levamisole 139,488  
levodopa 241  
levofloxacin 92  
lidocaine 215,303  
lincomycin 67  
liquid paraffin 408  
lisinopril 355  
lithium carbonate 255  
lobeline 171,231  
lomefloxacin 92  
loperamide 407  
loracarbef 60  
lorazepam 223  
lorazepam 284  
lorsartan 321,357  
losartan 321  
lovastatin 340  
loxapine 255  
lysergide 461

## M

mafenide 96

magnesium hydroxide 400  
magnesium oxide 400  
magnesium sulfate 239,409,415  
magnesium trisilicate 400  
malaridine 131  
mannitol 370  
maprotiline 259  
marzulene 404  
mebendazole 138  
mecamylamine 184,360  
meccillinam 58  
meclofenoxate 230  
meclozine 405,456  
medroxyprogesterone 151,446  
mefloquine 131  
megestrolacetate 446  
megimide 231  
melatonin 228  
meloxicam 278  
menfogel 452  
mepacrine 129,466  
mephentermine 196  
mephentoin 235  
meprobamate 227  
mepyramine 455  
mercaptapurine 145  
meropenem 62  
mesna 393  
mesterolone 447  
metandienone 447  
metaraminol 198  
metformin 439  
methacholine 168  
methadone 269  
methaqualone 227  
methotrexate 145,482  
methoxamine 199  
methyleysteine 393  
methyldopa 359  
methylergometrine 413  
methylphenidate 229  
methyltestosterone 151,447

methylthiouracil 429  
methysergide 461  
metoclopramide 406  
metolazone 368  
metoprolol 206,332  
metrifonate 245  
metronidazole 134  
metyrapone 426  
mexiletine 304  
mezlocillin 57  
mianserin 262  
miconazole 102  
midazolam 284  
mifepristone 447  
milrinone 323  
minocycline 84  
minoxidil 361  
mirtazapine 256  
misoprostol 403,414,464  
mitomycin C 148  
mitotan 426  
moclobemide 263  
moguisteine 392  
molindone 255  
molsidomine 336  
morphine 264,389  
morprolol 206  
moxonidine 359  
muscarine 170  
mycophenolate mofetil 486

## N

nadolol 206,332  
naftifine 105  
nalorphine 265  
naloxone 265,270  
naltrexone 270  
nandrolone phenylpropionate 447  
naproxen 276  
nelfinavir 110  
neomycin 77  
neostigmine 173

netilmicin 76  
nicardipine 291  
niclosamide 140  
nicorandil 295  
nicorandil 336,361  
nicotine 171  
nifedipine 291,334,353  
nifenalol 206  
nikethamide 230  
nimodipine 291,353  
nimorazole 134  
nitecapone 242  
nitrazepam 222,236  
nitrendipine 291  
nitrofurantoin 97  
nitroglycerin 329  
nitroprusside sodium 361  
nitrous oxide 280  
nizatidine 402,457  
nonoxynol-9(10) 452  
noradrenaline 197  
norethisterone 446  
norfloxacin 91  
norgestrel 446  
nortriptyline 259  
norvancomycin 69  
noscapine 393  
nystatin 101

## O

obidoxime chloride 178  
octoxynol-9 452  
ofloxacin 92  
omeprazole 402  
ondansetron 406,460  
orciprenaline 201  
ornidazole 134  
orphanin 266  
oxazepam 221  
oxitropium bromide 396  
oxprenolol 206,332  
oxybutynin 183

oxymetazoline 199  
oxyphencyclimine 183  
oxyphenonium bromide 183  
oxytocin 411

## P

paclitaxel 150  
pancreatin 405  
panipenem 62  
pantoprazole 403  
papaver somniferum 264  
para-aminosalicylic acid 114  
paracetamol 275  
paromomycin 136  
paroxetine 261  
pemerid 392  
pemoline 230  
pempidine 360  
penciclovir 107  
penfluridol 254  
penicillin G 52  
pentaerythrityl tetranitrate 329  
pentazocine 269  
penthienate bromide 183  
pentolanium 360  
pentoxyverine 391  
pepsin 405  
pergolide 244  
perhexiline 334  
perindopril 355  
perphenazine 252  
pethidine 268  
phenacetin 275  
phenelzine 262  
pheneticillin 56  
phenformine 439  
phenindamine 456  
phenobarbital 235  
phenolphthalein 407  
phenoxybenzamine 204  
phenoxyethylpenicillin 56  
phentolamine 203  
phenylbutazone 279  
phenylephrine 198  
phenytoin sodium 303  
pholcodine 390  
physostigmine 174  
picoperine 392  
picotamide 379  
pilocarpine 168  
pimobendan 323  
pimozide 254  
pinacidil 295,361  
pindolol 206,332  
pioglitazone 436  
pipemidic acid 91  
piperacillin 57  
piperazine 132  
piperazine 139  
pirenzepine 184,399  
piretanide 365  
pituiridin 412  
pivampicillin 57  
pizotifen 460  
polymyxin B 77  
polythiazide 367  
practolol 206  
pralidoxime chloride 177  
pralidoxime iodide 177  
pranidipine 291  
pravastatin 340  
praziquantel 137,140  
prazosin 204,353  
prednisolone 151,416  
prednison 151,416  
prenalterol 201  
prenylamine 334  
primaquine 132  
primidone 235  
probucol 346  
procainamide 301  
procaine 215  
procyclidine 243  
proglumide 404

promethazine 455  
promolate 392  
pronethalol 206  
propafenone 304  
propantheline bromide 183,400  
propentofylline 246  
propicillin 56  
propofol 285  
propranolol 205,306,332,352  
propylthiouracil 429  
prostaglandins 413  
protriptyline 260  
proxiphylline 397  
pseudoephedrine 186  
pyrantel 139  
pyrazinamide 114  
pyridostigmine 174  
pyrimethamine 133  
pyrvinium embonate 140

## Q

quinapril 355  
quinestrol 444  
quinethazone 368  
quinidine 300  
quinine 130

## R

radioiodine 432  
ranitidine 401,457  
rapamycin 487  
rebeprazole 403  
remikiren 357  
renzapride 460  
repaglinide 440  
reserpine 360  
ribavirin 108  
ridogrel 379  
rifampicin 112  
rifandin 114  
rifapentine 114  
rilmeclidine 359

risperidone 255  
ritodrine 414  
ritonavir 110  
rofenxib 278  
rosaprostol 464  
rosiglitazone 436  
rotundine 270  
roxatidine 402

## S

sabcomedine hydrochloride 246  
salbutamol 201,395  
salicin 272  
salmeterol 201,395  
saquinavir 110  
scopolamine 182,405  
selegiline 242  
sertraline 261  
sevoflurane 280  
simvastatin 342  
sisomicin 76  
smectite 404  
sodium bicarbonate 400  
sodium nedocromil 398  
sodium phenytoin 233  
sodium sulfate 408  
sodium tauroglycocholate 409  
sodium valproate 237  
solasulfone 115  
sorbitol 371,408  
sotalol 206,307,332  
sparfloxacin 93  
spironolactone 369  
stanozolol 447  
stilboestrol 444  
streptokinase 380  
streptomycin 74,114  
strophanthin K 311  
sucralfate 404  
sulbactam 62  
sulbenicillin 58  
sulfacetamide 96

sulfadiazine silver 96  
sulfadiazine 95  
sulfadimidine 95  
sulfafurazole 95  
sulfamethoxazole 95  
sulfamonomethoxine 95  
sulfasalazine 96  
sulindac 276  
sulfmazole 324  
sulpride 254  
sulprostone 414,464  
sumatriptan 460  
suxamethonium 185

## T

tacrine 175,249  
tacrolimus 484  
tamoxifen 151,445  
tannalbin 407  
taxotere 150  
tazobactam 62  
teicoplanin 69  
telenzepine 184  
telenzepine 401  
temocillin 58  
teniposide 148  
teprenone 404  
terazosin 204,353  
terbinafine 105  
terbutaline 201,395,415  
testosterone phenylacetate 447  
testosterone propionate 151,447  
tetracaine 216  
tetracycline 83  
tetra-methyl-ammonium 171  
thebaine 264  
theophylline 228  
theophylline 228,395  
thiadiazinone 324  
thiamazole 429  
thiethylperazine 406  
thiopenta sodium 283

thiotepa 147  
thrombin 383  
thymosin  $\alpha_1$  490  
thyroxine 427  
ticarcillin 57  
ticlopidine 379  
timolol 206,332  
tinidazole 134  
tiotropium bromide 396  
tipepidine 392  
tissue-type plasminogen activator 381  
tobramycin 75  
tolamolol 206  
tolazoline 204  
tolbutamide 438  
toliprolol 206  
topotecan 148  
torasemide 367  
tramadol 270  
tranexamic acid 384  
transfer factor 490  
tranlycypromine 263  
trazodon 262  
tretinoin 141  
triamcinolone acetonide 397  
triamterene 370  
triazolam 223  
trifluoperazine 252  
trihexyphenidyl 243  
triiodothyronine 427  
trilostane 447  
trimetaphan camsilate 184,360  
trimethoprim 97  
trimipramine 258  
tripeleennamine 455  
troglitazone 436  
tropicamide 183  
tropisetron 406  
tryptophan 261  
tyloxapol 394

## U

urokinase 381

ursodeoxycholic acid 409

## V

valethamate bromide 183

valsartan 357

vancomycin 68

verapamil 291,308,334

vesnarinone 323

vidarabine 107

vinblastin 149

vincristin 149

vindesine 149

vinorelbine 149

viomycin 115

vitamin B<sub>12</sub> 386

vitamine E 347

vitamine K 382

## W

warfarin 376

## X

xamoterol 201

xamoterol 324

xanomeline 245

xipamide 368

## Y

yohimbine 205

## Z

zileuton 466