

华东理工大学

EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY

药理学

第四十三章 抗结核病药和抗麻风病药

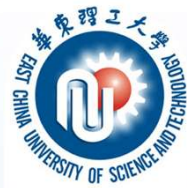


肖婧凡

生物工程学院

2020-4





华东理工大学

EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY

药理学

第一节 抗结核病药



概述



有史以来杀死人类最多的疾病是什么？

结核病——白色瘟疫 人类历史最古老的疾病



十痨九死
“东亚病夫”

费雯丽、莫扎特、雪莱、肖邦均死于结核病

《红楼梦》中林黛玉“每岁至春分至秋分，必犯旧疾”

鲁迅《药》 “人血馒头”



概述

世界范围内结核病的死亡和发病率统计



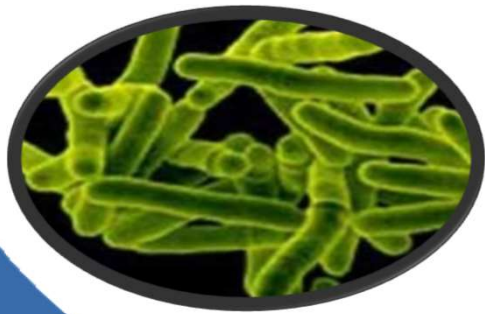
- 罹患结核病的人数不断下降，但全球负担仍然很重
- 估计每年有140万人死于结核病
- 尽管非洲和欧洲区尚不能按计划实现到2015年较1990年死亡率减半，但世界卫生组织所有六个区域的死亡率有所下降

——《2012年全球结核病报告》

概述

结核病——结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)

- 结核病是由结核分枝杆菌引起的慢性感染性疾病。
- 以肺结核最常见，主要为结核结节、浸润等。
- 临床多呈慢性过程，表现为长期低热、咳痰、咳血等。
- 除肺外可侵袭淋巴结、泌尿生殖系统、肠道、肝脏、骨关节和皮肤等。



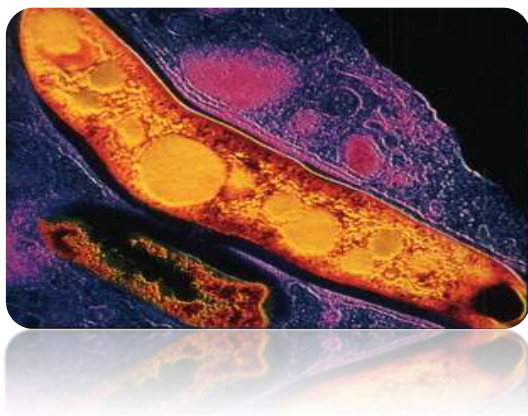
科赫因其发现结核分枝杆菌获1905年诺贝尔医学或生理学奖



第一节 抗结核病药

(一) 结核分枝杆菌病原学

- 结核分枝杆菌属放线菌目，分枝杆菌科，分枝杆菌属
- 包括人型、牛型、鸟型和鼠型
- 对人致病的主要为人型（标准株H37Rv）
- 细菌胞壁含壁酸较其他细菌多，对一般抗菌药不敏感
- 对外界抵抗力较强，耐干燥
- 慢性经呼吸道传染病 飞沫 痰



身体状况良好时



身体抵抗力弱时

第一节 抗结核病药

(一) 结核分枝杆菌病原学

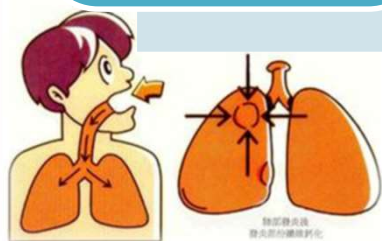
结核病在人体的发生

飞沫、痰

第一阶段
个体感染

第二阶段
结核病

潜伏

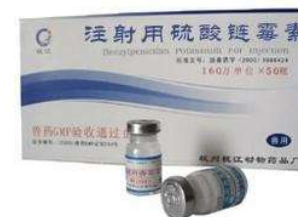


第一节 抗结核病药

(二) 抗结核病药

一线药物

- 异烟肼
- 利福平
- 乙胺丁醇
- 链霉素
- 吡嗪酰胺



二线药物

- 卡那霉素
- 卷曲霉素
- 丁胺卡那
- 喹诺酮类



第一节 抗结核病药

抗结核病药的用药原则

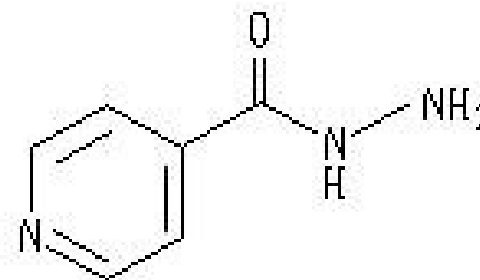
- 早期用药
- 联合用药
- 适量、规律、全程用药
- 短程化学疗法——WHO推荐



第一节 抗结核病药

一线抗结核病药物

1. 异烟肼



抗结核病机制至今尚未完全阐明，目前的几种观点：

- 抑制结核杆菌脱氧核糖核酸（DNA）的合成发挥抗菌作用；
- 抑制分枝菌酸的生物合成，阻止分枝菌酸前体物质长链脂肪酸的延伸,使结核杆菌细胞壁合成受阻而导致细菌死亡；
- 异烟肼与对其敏感的分枝杆菌菌株中的一种酶结合，引起结核杆菌代谢紊乱而死亡。



第一节 抗结核病药

【作用特点】

- 对结核杆菌有高度选择性，疗效好
- 作用机制：抑制分枝菌酸的合成
- 对活动期的结核杆菌有杀菌作用，而对静止期的结核杆菌仅有抑菌作用。
- 单用易产生耐药性，与其他一线药联用可克服这一缺点。



第一节 抗结核病药

【体内过程】

- 口服吸收快而完全，生物利用度高
- 在体内分布广泛，渗透力强，可穿透进入干酪病灶中。
- 大部分在肝脏乙酰化代谢失活，少部分以原型经肾代谢。
- 代谢速度个体差异大

Rate of elimination	Rapid	Slow
$t_{1/2}$	0.5~1.5 h	2~3 h
White people	40~50%	50~60%
Chinese	49.3%	25.6%



第一节 抗结核病药

【临床应用】

- 对各种类型的结核病患者均为**首选药物**
- 对**早期**轻症肺结核或**预防**用药时可**单独使用**
- 应按规定**联合使用其他抗结核病药**，延缓耐药性的产生
- 对粟粒性结核和结核性脑膜炎应加大剂量，延长疗程



第一节 抗结核病药

【不良反应】

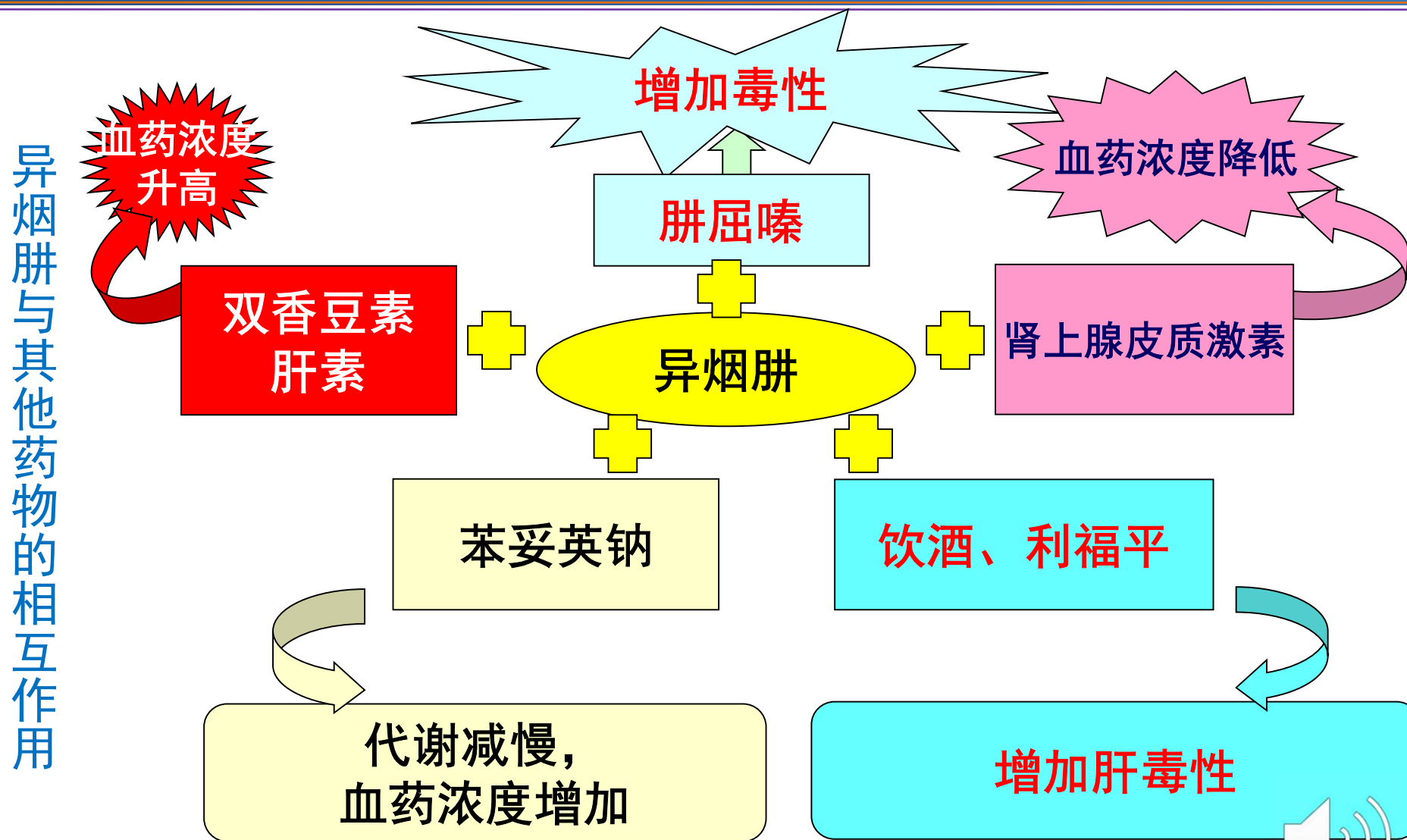
- 周围神经炎（慢代谢性人群多发）
- 中枢神经系统

饮酒、癫痫及精神病人慎用，同服Vit B₆有预防作用

- 严重肝损害多见于高龄患者
- 过敏反应：皮疹、药热或白细胞减少等
- 用药期间偶有产生脉管炎及关节炎综合征



第一节 抗结核病药



第一节 抗结核病药

2. 利福平(Rifampin, RFP)

【抗菌特点】

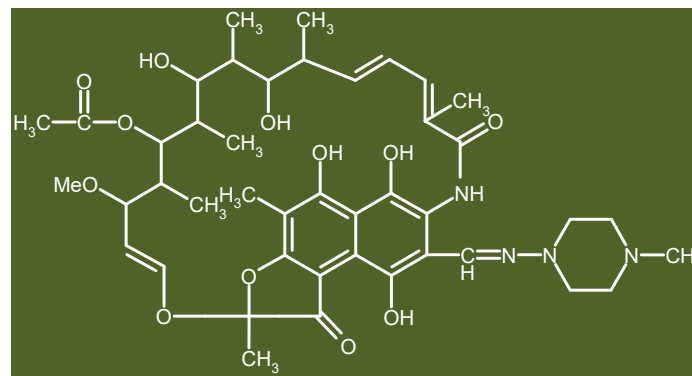
- 广谱抗生素

对G⁺、G⁻、分枝杆菌、衣原体及病毒都有抗菌作用

- 抑制敏感菌的DNA依赖性RNA多聚酶

MIC: 0.005~0.5 mg/L

MBC: 4~16 folds of MIC



第一节 抗结核病药

【体内过程】

- 口服生物利用度高，血浆蛋白结合率高，穿透力较强。
- 主要经肝代谢，是肝微粒体酶诱导剂。

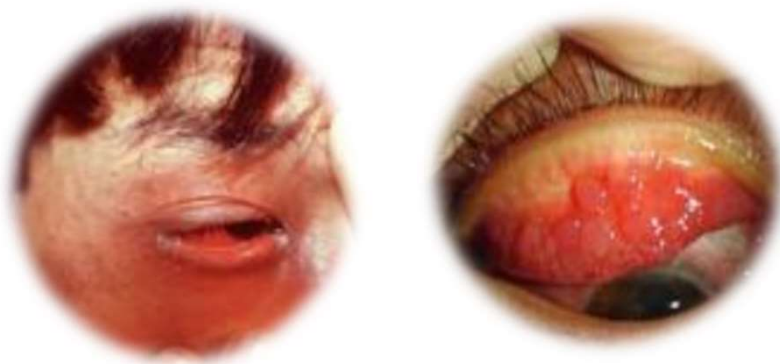
【临床应用】

- 治疗结核病，与其他一线药合用
- 麻风及其他敏感菌感染

第一节 抗结核病药

【不良反应】

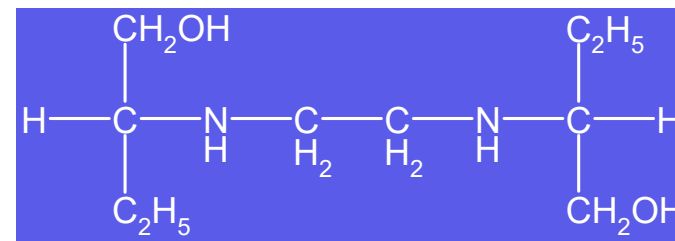
- 胃肠道反应
- 肝毒性
- 诱导肝药酶
- 大小便、唾液、痰、泪液呈橘红色



第一节 抗结核病药

3. 乙胺丁醇 (Ethambutol)

- 选择性抑制结核杆菌
- 口服吸收好，分布广泛，多数经肾排泄
- 常与其他一线药联用
- 不良反应较少，严重的为视神经毒性，其发生与剂量、疗程相关



第一节 抗结核病药

一线抗结核病药比较

	异烟肼(IHN)	利福平(RFP)	乙胺丁醇(EMB)
抗菌谱	Tb	广谱: G [±] , Tb, 衣原体	Tb
抗菌机制	抑制分枝菌酸合成	抑制DDRA	抑制细菌RNA和胞壁合成
穿透力	+++	++	±
抗菌能力	+++++	+++	+++
消除	肝; 快/慢代谢型	肝	肾
不良反应	轻, 多与高剂量长期应用有关	轻	发生率低
其它		诱导肝药酶	球后视神经炎

第一节 抗结核病药

一线抗结核病药

	吡嗪酰胺(PZA)	链霉素(SM)
抗菌谱	人型结核杆菌	G ⁺ 、G ⁻ 、结核菌
抗菌机制	干扰细菌脱氢酶	抑制蛋白合成
抗菌作用	杀灭细胞内结核杆菌	对细胞内结核菌无效
体内过程	吸收快，分布广 经肾代谢	口服无效 肾代谢
不良反应	肝毒性；高尿酸血症，关节症状	多

第一节 抗结核病药

二线抗结核病药

	抗菌机理	抗菌部位	其他
对氨基水杨酸 (PAS)	抑制核酸合成	胞外	能延缓耐药性的产生
乙硫异烟酸	抑制菌体蛋白合成	内/外	不良反应多
氨硫脲 (TB ₁)	抑制核酸合成	外	
环丝氨酸 (C ₃)	抑制粘多糖合成	内/外	无交叉耐药性， 神经毒性大



第一节 抗结核病药

高耐药菌株的产生与开发新一代抗结核病药

耐药菌株:

MDR-TB 和 XDR-TB

新一代抗结核病药

- 利福定
- 利福喷汀
- 司帕沙星



小 结

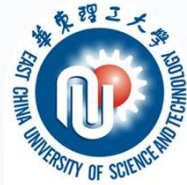
➤ 重点掌握

1. 掌握异烟肼和利福平治疗结核病的机制。
2. 了解异烟肼和利福平使用过程中的不良反应。

➤ 课后思考

查阅文献调研目前结合分枝杆菌产生耐药性的机制，开发抗结核病新药应从什么角度考虑？





华东理工大学

EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY

药理学

第二节 抗麻风病药





概述

麻风病是什么？

麻风是由麻风杆菌引起的一种慢性传染病，主要病变在皮肤和周围神经。临床表现为麻木性皮肤损害，神经粗大，严重者甚至肢端残废。



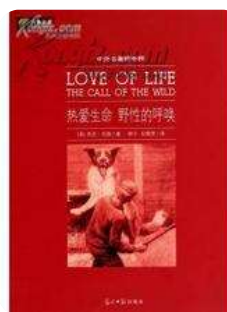
概述

麻风分枝杆菌

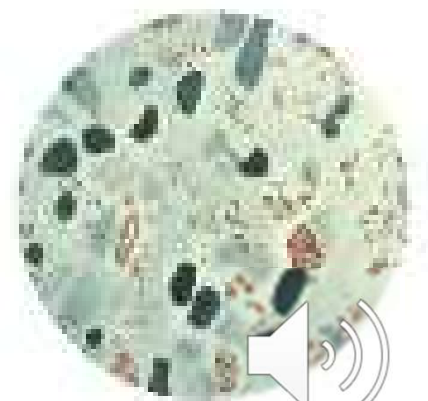
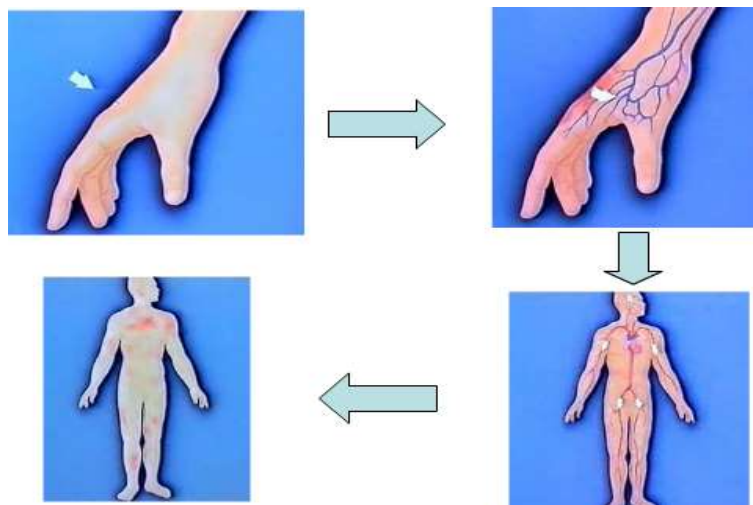
麻风分枝杆菌(*M. leprae*), 俗称麻风杆菌, 引起麻风, 是一种慢性传染病。流行广泛。麻风分枝杆菌的形态、染色与结核分枝杆菌相似。

传染源: 未经治疗的麻风多菌型患者, 其皮肤黏膜含有大量麻风杆菌, 是最重要的传染源。

传染方式: 直接接触传染、间接接触传染。

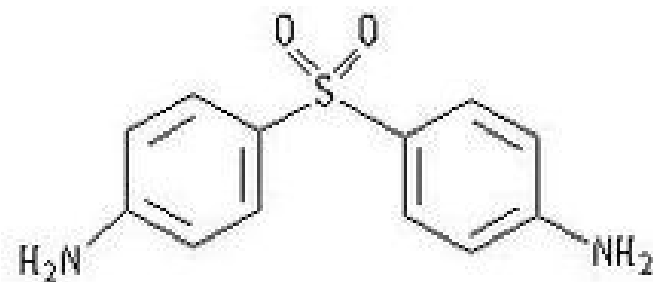


2013-5-31



第二节 抗麻风病药

- 抗麻风病药主要包括**氨苯砷**、**利福平**和**氯法齐明**
- 对全世界的麻风患者，WHO推荐的多药联用治疗策略有明显疗效，发病率降低90%，半数国家此病以灭绝。
- WHO推荐方案，为氨苯砷100 mg/d口服，利福平及氯法齐明每月一次，疗程2年



氨苯砷



氨苯砒

【作用机制】

其作用机制与磺胺类药物相似，作用于麻风杆菌的二氢叶酸合成酶，干扰叶酸的合成。两者的抗菌谱相似，均可为氨基苯甲酸所拮抗。本品亦可作为二氢叶酸还原酶抑制剂。



【药代动力学】

- 口服后吸收迅速而完全
- 蛋白结合率为50%~90%。
- 肝内经N-乙酰转移酶代谢



【不良反应】

1. 初期：恶心、上腹不适、头痛、头晕、失眠、无力
2. 贫血，亦可有粒细胞缺乏、白细胞减少等血液系统反应。
3. 药疹、“氨苯砜综合征”
4. 急性中毒



【药物相互作用】

- 丙磺舒合用可减少肾小管分泌砒类，易发生毒性反应。
- 合用利福平会导致血药浓度降低。
- 不宜与骨髓抑制药物合用，加重白细胞和血小板减少程度。



➤ 重点掌握

目前采用的最常用治疗麻风病的药物是什么？抗麻风病的机制是什么？

➤ 课后思考

调研麻风杆菌感染人类的机制是什么？



Thank you !

肖 婧 凡 jfxiao@ecust.edu.cn

