# 题型

单选50个\*1分（全单选，能对应“最”值即可）

简答5个\*4分（作用机制特点>临床作用。如果点太多，可能会考某个比较细的。特别注意有4个点或者5个点的药物或者题目，容易出题。优先背常见药物。高频多次背诵采分标题点。）

论述3个\*10分（通常分小问，按照上面回答就行。）

注意英文。

罗逸杰 2025年1月1日

98%的知识点是屈展学长整理的，感谢他！罗逸杰按照历年真题标注了大题和选择题内容。Word的导航功能可以迅速导航到所有的大题（真题见<https://github.com/Loboqui/Clinical-Medicine-Notes>）。药理的考题复现率挺高。

# 第一章 药物作用的基本原理

药理学：是研究药物与机体（包括病原体）相互作用规律的一门学科

1、**药物**：预防、治疗和诊断疾病的物质。特点：安全、有效、质量可控

2．**食物**：安全，不一定有效。

3．**毒物**：有效，但不安全。

但三者之间无绝对界限，药物与毒物仅存在用量的差异。

**▲药效学Pharmacodynamics：**研究药物对机体的作用及其作用机制

**▲药动学Pharmacokinetics：**研究机体对药物的吸收、分布、代谢及排泄等体内过程

# 第二章 药物对机体的作用——药效学

**药物作用：**严格地说是指药物与机体细胞间的初始作用或原发作用，是动因，是分子反应机制

**药物效应：**也称药理效应，是药物作用的结果，实际上是机体器官原有功能水平或形态的改变

药物作用的类型

1．根据用药**目的**可分为：

▲⑴**对因治疗**：针对病因所进行的治疗。（治本）如：用抗生素消除体内致病菌。

▲⑵**对症治疗**：改善症状所进行的治疗。（治标）如：用阿司匹林的解热作用。

2．按药物作用的**部位**来分

**▲⑴局部作用：**指药物在吸收入血以前对其所接触组织的直接作用，如局麻药对感觉神经的麻醉作用，滴眼药水的扩瞳作用，口服硫酸镁的导泻作用及某些外用药的作用

**▲⑵全身作用：**指药物吸收进入血循环后引起全身多种器官系统的反应，又称为吸收作用

3、按药物的**作用**产生的先后来分

**▲⑴原发作用：**又称直接作用，是指药物对机体最先产生的作用，如洋地黄直接加强心肌收缩力的作用

**▲⑵继发作用：**又称间接作用，是由直接作用所引起，如：洋地黄强心后使心输出量↑→肾血流量↑→尿量↑，有利于消除心性水肿。洋地黄的利尿作用就为间接作用。

药物的基本作用：

1.**调节功能**：使机体原有机能活动↑称为兴奋；使机体原有机能活动↓称为抑制

2.**抗病原体及抗肿瘤**

3.**补充不足**：补充机体代谢所需的激素、维生素、微量元素等

▲**药物作用的选择性**：药物效应的专一性称为选择性。选择性决定药物引起机体产生效应的范围。

选择性高 ≠ 疗效好

选择性 ！= 特异性

特点：⑴选择性是相对的，与剂量有关。如咖啡因在小剂量时主要兴奋大脑皮层，剂量加大可兴奋延脑呼吸中枢，使呼吸加深加快。

⑵选择性高的药物针对性强，作用单纯；选择性低的药物作用广泛，针对性差，副作用多。

**剂量：**药物每天所的用量。是决定血药浓度和药物效应的主要因素。

在一定范围内，药物的剂量与其在血液中的浓度（血药浓度）的高低和药理效应的强弱成正比。

**无效量→最小有效量→常用量→极量→最小中毒量→中毒量→最小致死量→致死量**

**量效曲线**

**1.量反应**：药理效应的强弱可用连续增减的数量来表示。如心率、血压、血糖浓度、尿量、平滑肌的舒缩等（或用最大反应的百分率表示）。

**2.质反应**：有些药理效应只能以阴性或阳性表示。故又称全或无反应。如死亡、睡眠、惊厥、麻醉等，必需使用多个动物或多个实验标本以阳性率表示。

**★效能：**指药物可产生的最大效应，在量效曲线上指曲线的最高点，也就是药理效应的极限。

**★效价：**指的是产生一定效应时药物所需剂量。

**效能与强度的区别**：强度高的药用量小，效能高的药效应强。一般说来，效能高比强度高更有实际意义。（？）

**3.量效变化速度：**常用直线化后的斜率表示。斜率较陡，提示药效较剧烈；斜率较平坦，提示药效较温和。

量效曲线的对称点在50％处，此处斜率最大，对于剂量变化的反应最灵敏，称之ED50，可以代表药物的效价强度。

**量效曲线反应以下规律**

①药物必须达到一定剂量才能产生效应；

②在一定范围内，效应随剂量增加而增加；

③效应的增加有一定极限，此极限称为药物的最大效应或效能，超过此极限，剂量再增加，效应不再增加；

④阈剂量与最大效应间的差距反映曲线坡度。

**4.质反应量效曲线**

**★半数有效量：**引起50％阳性反应（质反应）或50％最大效应（量反应）的剂量或浓度。分别用半数有效剂量（ED50 ）及半数有效浓度（EC50 ）表示。

如果效应指标为中毒或死亡则改为半数中毒剂量（TD50 ）、半数中毒浓度（TC50 ）或半数致死剂量（LD50 ）及半数致死浓度（LC50 ）表示。

**5.药物安全性的指标**

★**（1）治疗指数（therapeutic index,TI）大题：以动物半数致死量LD50和半数有效量ED50的比值来衡量,即TI=LD50/ED50。反映药物安全性。一般治疗指数越大，安全性越高；但也不绝对，如青霉素。**

**▲（2）安全指数（SI）：**对于治疗效应和致死效应量效曲线不平行（或曲线斜率交平坦）的药物，可用安全指数，即**LD1/ED99**来评价药物的安全性。

**▲（3）安全范围:** **安全范围 (margin of safety,SM) LD5∕ED95的值或LD5~ED95之间的距离**

安全系数：LD1/ED99,比值大于1,药物较安全。

**构效关系**：药物化学结构与药理活性或毒性之间的关系。

意义：⑴深入认识药物作用；⑵ 定向设计药物结构；⑶研制开发新药

**▲药物的不良反应：**药物所产生的不利于机体的作用统称。

**▲（1）副作用：**指药物在治疗剂量时出现的与治疗目的无关的作用,是与治疗作用同时发生的药物固有的作用。副作用可给病人带来不适或痛苦，一般较轻微，多为可以自行恢复的功能性变化，但难以避免。

**特点：**①可知性：是药物固有的药理作用，可预知；

②可变性：随着治疗目的不同而改变；

③可逆性 ：停药后多可以自行恢复。

**▲（2）毒性反应：**主要指用药剂量过大或时间过长以及个体敏感性过高时所发生的机体损害性反应

急性毒性 ：服用剂量过大，立即发生 ；慢性毒性 ：长期服用蓄积后逐渐发生

**（3）变态反应：**是少数过敏体质的病人受某些药物刺激后发生的病理性免疫反应，也称为过敏反应。

特点：①反应性质与药物原有效应无关，用药理拮抗药解救无效；

②反应严重度差异很大，可能只有一种症状，也可能多种症状同时出现；

③与剂量无关（青霉素的例子）； ④过敏反应不易预知。

**▲（4）后遗效应：**指停药后血药浓度已降至最低有效浓度（阈浓度）以下时残存的药理效应。

如：①服用巴比妥类引起的“宿醉现象”；②大剂量呋塞米（速尿）、链霉素引起永久性耳聋。

**▲（5）继发反应：**指药物发挥治疗作用后产生的不良后果，又称治疗矛盾。

如长期使用广谱抗生素（二重感染）后继发的葡萄球菌性肠炎。

**（6）特异质反应（剂量正比）：**是一类药理遗传异常所致的反应，与个体生化机制异常或基因缺陷有关。少数特异体质病人对某些药物极敏感或极不敏感，反应性质也可能与常人不同，但多与药物固有药理作用基本一致。如*：*①先天性血浆胆碱酯酶缺乏的人对骨骼肌松驰药司可林特别敏感。②先天性G6-PD缺乏者服用磺胺及伯氨喹啉后可发生溶血。

**（7）药物的“三致作用”：**

①**致癌——**导致肿瘤发生；②**致畸胎**——影响胚胎的正常发育

③**致突变**——使DNA分子中的碱基对排列顺序发生改变(基因突变).

**（8）药物依赖性**

**①躯体依赖性也称生理依赖性：**是由于反复用药造成的身体适应状态，一旦中断用药，可出现强烈的戒断症状。

**②精神依赖性也称心理依赖性：**是指用药后产生愉快满足的感觉，使用药者存在精神上要周期性或连续用药的欲望以达到舒适感 。

**（9）停药反应：**指突然停药后原有疾病的加剧，又称回跃反应

如: 长期服用可乐定降血压，停药次日血压将剧烈回升。

药物作用的受体机制：

**★受体：**是存在于细胞膜上、或胞浆内或细胞核内的具有特殊功能的大分子蛋白质，它们能选择性地识别和结合配体，并通过中介的信息转导与放大系统触发生理反应或药理效应。

**受点：**受体分子中与配体的结合位点称为受点。

**▲配体：**是指能与受体匹配结合的内源性递质、激素、自体活性物质或结构特异的药物。

受体特点：①特异性：只能与化学结构特异的配体结合；②饱和性：说明受体有限；③可逆性：解离成受体和原药；④敏感性：药物易与之结合，小量即引起明显效应。

药物与受体结合：

**★1．亲和力和内在活性**

**亲和力：**药物与受体结合的能力

**内在活性：**药物与受体结合后能进一步引起生物效应的能力

**★2．激动药**：与受体有较强亲和力，又有较强内在活性的药物称为**受体的激动药**,或者说**有内在活性的配体称为激动药。**

**★ 3．拮抗药**：与受体有较强亲和力，但无内在活性，即本身不引起生理效应，却能阻断激动药与受体结合的药物称为**受体的拮抗药**或**阻滞药**,或者说**无内在活性的配体称为拮抗药。**

▲⑴**竞争性拮抗药**：可与激动药竞争相同受体，阻断激动药与受体结合，其与受体结合是可逆的。激动药通过增加剂量和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。

▲⑵**非竞争性拮抗药**：与受体的结合较牢固，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，增加激动药的剂量不能使量效曲线达到单独使用时的最大效应。

**▲4．部分激动药：**有较强的亲和力，但内在活性较弱，当其单独作用时呈现较弱的激动作用,而当另有激动药存在时，则呈对抗其他激动药作用，这种药物称为**受体的部分激动药**

**受体储备：**药物只需占领小部分受体即可产生最大效应，未被占领的受体称为储备受体，储备受体与非储备受体之间并无质的差异

受体调节：

▲**1．衰减性调节：**指长期使用激动剂后受体的数量减少，又称向下调节。

**▲2．上增性调节:** 指长期使用拮抗剂后受体的数目增加，又称向上调节。

# 第三章 药物的体内变化——药动学

**1、药动学的概念、内容**

药物代谢动力学是研究药物在机体内变化规律的一门学科，简称药动学。

药动学主要研究药物的吸收、分布、转化、排泄的规律及影响因素，以及上述变化随时间变化的动力学（或速率）过程。

2、药物的吸收和影响因素

概念：药物从用药部位进入血液循环的过程。

意义：吸收快——显效快；吸收慢，起效慢；

吸收多——作用强。

注意：静脉注射和静脉滴注（血管内给药），药物直接进入血液，例如输液，药物直接进入静脉，没有吸收过程（危重急症）。

吸收速度：静脉（无吸收过程）＞吸入（雾化吸入）＞舌下（药物可以直接经过舌下黏膜渗入舌下小血管中）＞肌内注射（打针，臀大肌）＞皮下注射＞口服＞直肠＞皮肤。

影响吸收的因素：

绝大部分药物空腹状态吸收更佳（胃肠道中没有食物）

若某些药物对胃肠道粘膜有强烈的刺激，可以考虑饭后给药减缓刺激效果

（1）消化道给药

①口服给药（最主要）

主要吸收部位：小肠（所有的营养物质主要吸收部位都在小肠）

优势：吸收面积大、血流量大、运输条件好，肠腔内pH4.8～8.2

（pH值范围非常宽泛，酸酸碱碱促吸收）

吸收途径：肠粘膜→肝门静脉→ 肝(导致首关消除) →肝静脉→体循环

核心考点：

首过效应（首关效应/首关消除first pass elimination）（大题）：

**指某些药物经胃肠道给药，在尚未吸收进入血循环之前，在肠黏膜和肝脏被部分代谢灭活而使进入体循环的有效药量减少，药效降低的现象。舌下含化或直肠给药可避免首关效应。**

生物利用度

如：硝酸甘油（生物利用度只有1%，所以硝酸甘油不能口服给药，只能舌下给药）

②舌下给药（急救用，小分子水溶性药物，效价低）：

吸收途径：经口腔黏膜吸收。

特点：速度快，无首过效应。

③直肠给药：

吸收途径：经直肠粘膜吸收入血。

特点：血流较丰富，首过消除<口服（取决于深度，直肠上静脉会经过肝）

缺点：吸收不规则、不完全；药物可对直肠黏膜有刺激。

（2）注射给药（肌肉注射）的吸收

①特点：吸收迅速、完全。

②影响因素：

·注射部位血流量——越丰富，吸收越快且完全；

·疾病状态——影响注射部位血流，影响药物吸收；

·剂型：水溶液——吸收迅速；油剂、混悬剂——可在局部滞留，吸收慢。

③与口服给药相比，注射给药具有以下特点：

适用于在胃肠中易破坏或不易吸收的药物；

如：青霉素G（会被胃酸破坏）、庆大霉素（不被胃肠道吸收）

适用于肝脏首过消除明显的药物

如：利多卡因。

使药物的效应产生更快。

注射给药对少数药物吸收反而比口服差。

一般原则：能口服不肌肉注射，能够肌肉注射不静脉

（3）呼吸道吸收：

吸收途径：经肺泡上皮细胞或呼吸道黏膜吸收。

特点：速度快（似静脉给药）；

颗粒直径3～5μm的药物可达细支气管；

小于2μm才可进入肺泡；

较大雾粒的喷雾剂只能用于鼻咽部或气管的局部治疗

（如：抗菌、消炎、祛痰、通鼻塞等）。

缺点：剂量难控制，药物可能对肺泡上皮有刺激性。

适用的物质：小分子脂溶性、挥发性药物或气体（例如乙醚）。

（4）皮肤和黏膜吸收：

吸收速度与程度：破损皮肤＞完整皮肤；

黏膜＞皮肤。

起效：局部作用 如：膏药、创可贴

吸收作用（透皮吸收剂）（全身作用）如：硝苯地平贴皮剂、硝酸甘油缓释贴皮剂等。

**2.药物转运的方式、特点、影响脂溶扩散的因素**

一、被动转运 脂溶扩散：不耗能，顺浓度差，不需载体，无竞争性与饱和性

膜孔扩散：特点同脂溶扩散

A black and yellow text

Description automatically generated

绝大多数简单扩散（脂溶），肾小球滤过（水溶）

二、载体转运 主动转运：逆浓度差，耗能，需载体，有竞争和饱和性

易化扩散：顺浓度差，不耗能，需载体，有竞争和饱和性

影响脂溶扩散的因素：a、膜面积和膜两侧的浓度差

b、药物的脂溶性，脂溶性高，易吸收

c药物的解离度，解离度低，易吸收

d、药物的pKa及药物所在环境的pH

**3.影响药物分布的因素**

a与血浆蛋白结合率 原型高的药，作用强，快；结合型高的药，作用弱，维持时间长

b细胞膜屏障 脂溶性高，小分子 血脑屏障 胎盘屏障

c体液的pH值 弱酸性药，在细胞外液浓度较高；弱碱性药，在细胞内液浓度较高

d其他：再分布；局部器官的血流量（心脏＞脑＞其它）；药物与某些组织器官的亲和力（碘——甲状腺）

**4.药物代谢的主要部位，代谢的结果，影响代谢的因素，药酶诱导剂或抑制剂**

主要部位——肝，其次是肠、肾、肺等

代谢结果——主要是灭活，使药物的水溶性、极性增高；小部分是活化。

影响因素——药酶诱导剂 增强药酶活性的药物 eg:安眠药 使药物作用下降

药酶抑制剂 减弱药酶活性的药物 eg:氯霉素、西咪替丁 使药物作用上升  
○肝药酶诱导剂：苯巴比妥、**苯妥英钠**、卡马西平、利福平、地塞米松等。  
○肝药酶抑制剂：红霉素、氯霉素、异烟肼、保泰松、**西咪替丁等**。

**5.药物排泄的部位，影响肾排泄的作用**

部位——肾脏（胆汁，其它）

影响因素——a肾功能 b尿液的pH c药物间的竞争抑制

**7.半衰期的概念、意义、主要影响因素（大题）**

**血浆半衰期：血药浓度下降一半所需要的时间**

**意义：**

**反映药物消除速度（肝肾功能，调整给药剂量）**

**指导给药的间隔时间（t1/2）**

**预测停药后基本消除或达到Css的时间（5\*）**

|  |  |
| --- | --- |
| **一级动力学，定比消除** | **零级动力学消除 (定量消除)** |
| **恒定比例** | **消除等量（超过能力）** |
| **V与血药浓度有关** | **速度与浓度无关** |
| **半衰期恒定为T1/2=0.693/Ke** | **半衰期c/2k** |

**一级动力学（定比消除）消除T1/2=0.693/Ke;一次用药，经过4-5个半衰期，体内药物基本消除完全，连续给药经5个t1/2体内药物达到稳态血药浓度。**

影响因素：肝肾功能

**8.生物利用度的概念、意义（21级考了大题）**

**药物进入血循环的程度和速度，用F表示，F=A/D\*100%。经血管外途径给药后吸收进入全身血液循环的相对量和速度。评价吸收情况和反映制剂质量。分、绝对生物利用度和相对生物利用度。**

A screenshot of a computer

Description automatically generated

意义：判断两种制剂的生物等效性

1.从制剂方面而言，剂量和剂型相同的药物，如果厂家地制剂工艺不同，甚至同一药厂生产的同一制剂的药物，仅因批号不同，都可以因药物的晶型、颗粒大小或其他物理特性，以及药物的生产质量控制等发生改变，从而使药物的生物利用度发生明显的改变，导致时间-药物浓度曲线的改变2.从机体方面而言，剂量、剂型甚至制剂都完全相同的药物，因为在不同生理或病理条件下应用，也可引起生物利用度的改变，使时间-药物浓度曲线发生改变。

表观分布容积（押题）

**表观分布容积（apparent volume of distribution，Vd）是指**

**当血浆和组织内药物分布达到平衡时，体内药物按血浆药物浓度在体内分布所需体液容积。**

**A 为体内药物总量，C0 为血浆和组织内药物达到平衡时的血浆药物浓度**

A screenshot of a computer screen

Description automatically generated

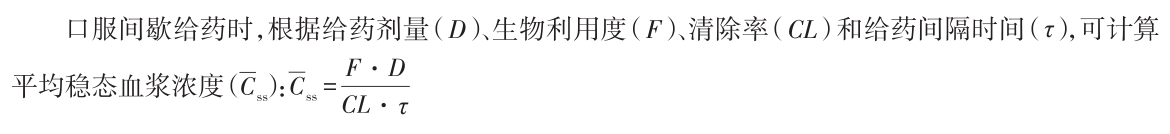
**清除率**

A white paper with black text and yellow text

Description automatically generated

稳态血药浓度Steady-state concentration,Css（押题）

**药物以一级动力学消除时,恒速或多次给药,使血药浓度逐渐升高,当给药速度和消除速度达平衡时, 血药浓度稳定在一定的水平的状态。约需经4-5个半衰期达到Css**



**每隔1个半衰期给予维持剂量,首剂加倍(口服) 1.44倍首剂(静滴)**

# 第六章 胆碱受体激动药

1. M胆碱受体激动药
2. **胆碱酯类**

乙酰胆碱（acetylcholine）

* 1. 药理作用：
     1. **心血管系统**：血管舒张，负性变时变力变传导；
     2. **胃肠道**：蠕动增强；
     3. **泌尿道**：平滑肌收缩增强；
     4. **腺体**：分泌增强；
     5. **眼**：瞳孔缩小。

1. **拟胆碱生物碱**

毛果芸香碱（pilocarpine，匹鲁卡品）

毛果芸香碱/匹鲁卡品【药理作用】（大题）

作用于副交感（包括支配汗腺的交感神经）节后纤维支配的M受体

1、对眼睛的作用，大题：

(1)**缩瞳**：兴奋虹膜的瞳孔括约肌上的M受体，使虹膜括约肌收缩，瞳孔缩小。

(2)**降低眼内压**：（房水产生量＞回流→眼内压↑）缩瞳→虹膜向中心拉动，根部变薄→前房角间隙扩大→房水回流↑

(3)**调节痉挛**：睫状肌中环状肌向瞳孔中心方向收缩,悬韧带松弛,晶状体由于其本身弹性变凸,屈光度增大,近物清楚,远物模糊称调节痉挛。

2、对腺体作用:明显增加汗腺、唾液腺的分泌。

3、对平滑肌的作用: 肠道、支气管、子宫、膀胱、胆囊和胆道平滑肌兴奋性增加。

【临床应用】（大题）

* + 1. **虹膜睫状体炎：与扩瞳药交替使用在虹膜炎中防止虹膜粘连；**
    2. **青光眼（闭角型青光眼&早期开角型青光眼）**；
    3. **口腔干燥；**
    4. **阿托品中毒解救。**

# 第七章 抗胆碱酯酶药和胆碱酯酶复活药

1. 抗胆碱酯酶药
2. **易逆性抗AchE药**
3. **一般特性**
   1. **药理作用：**
      1. **眼**：缩瞳，**针尖样大小**；眼压下降；
      2. **胃肠道**：活动增强；
      3. **骨骼肌神经接头**：逆转竞争性神经肌肉阻滞引起的肌肉松弛，骨骼肌收缩力↑。
   2. 临床应用：
      1. **青光眼；**
      2. **腹气胀和尿潴留；**
      3. **重症肌无力；**
      4. **阿尔兹海默病（他克林、多奈哌齐、加兰他敏）；**
      5. **阿托品等的解毒。**

新斯的明（neostigmine）

* 1. **吸收特点**：口服不吸收，**不易透过血脑屏障**；

新斯的明治疗肌无力机制，大题）

与AchE竞争性结合抑制AchE对Ach的水解，从而起到**拟胆碱作用：骨骼肌**＞胃肠、膀胱平滑肌＞心血管等；

* 1. **临床应用**：皮下或肌内注射给药
     1. **重症肌无力；（一是与AchE结合抑制AchE活性，降低其对Ach的水解，从而起到拟胆碱作用，即通过Ach兴奋M、N胆碱受体；二是新斯的明能直接激活骨骼肌运动终板上的NM受体，对骨骼肌兴奋作用较强）**
     2. **肌松药解毒；**
     3. **腹部手术后的肠麻痹、尿潴留；**
     4. **阵发室上速；**
  2. 不良反应：胆碱能神经过度兴奋（胆碱能危象）；
  3. **禁忌症**：**机械性肠或泌尿道梗阻**病人

毒扁豆碱（physostigmine）/依色林（eserine）

* 1. **药理作用：**
     1. 眼：缩瞳、降眼压，效果较毛果芸香碱强而持久；
     2. 中枢：**可进入中枢**。
  2. **临床应用：**
     1. **急性青光眼**：奏效快，毒性偏强。引起调节痉挛、可引起头痛，滴眼时压迫内眦，以免药液流入鼻腔后吸收中毒。全身毒性反应比新斯的明严重，大剂量中毒可致呼吸麻痹。

4）**吡斯的明**：类似新斯的明、起效缓慢，作用时间较长。

1. **难逆性抗胆碱酯酶药**

有机磷酸酯类

* 1. **中毒原理**：AchE与有机磷酸酯类生成磷酰化AchE，丧失活性。Ach水解若不及时抢救，磷酰化AchE老化生成更稳定的单烷氧基磷酰化AchE，AchE复活药也无法使其复活。
  2. **急性中毒表现**
     1. **M样症状：**

① **心血管**：心跳减慢减弱、血管舒张；（但是是以N样症状为主）

② **眼**：瞳孔缩小、视力降低；

③ **腺体**：泪腺、唾液腺、鼻腔腺体、呼吸道腺体、汗腺等分泌增加，流泪、流涕、流涎、大汗。呼吸道分泌物增多加上支气管平滑肌收缩导致呼吸困难。

④ **胃肠道**：腺体分泌增多，胃肠道平滑肌收缩，恶心、呕吐、腹痛、腹泻等；

⑤ **泌尿道**：松弛膀胱括约肌，小便失禁。

* + 1. **N样症状：**

① 骨骼肌接头N2受体：全身骨骼肌肌束震颤；→肌无力、呼吸麻痹；

② 节前纤维N1受体：M样症状如前述，N样症状：心血管以交感神经为主，心脏兴奋、心率加快，血管平滑肌收缩导致血压升高。（？）

* + 1. **中枢神经系统**：非脂溶性极低的药物能进入血脑屏障，前期表现为兴奋，后期表现为抑制，并可造成中枢性呼吸麻痹、血压下降。

有机磷酸酯类中毒的预防和解救，大题）

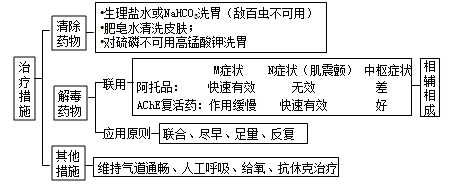
* + 1. 诊断：疑似病人测定红细胞和血浆中AchE活性；
    2. **预防：严格执行农药生产、管理制度，并加强生产和使用农药人员的保护措施和安全知识教育**
  1. **急性中毒的治疗**
     1. 消除毒物：移出中毒现场，去除污染衣物；皮肤吸收者清洗皮肤；  
        口中毒者碳酸氢钠/盐水反复洗胃，硫酸镁导泻。  
        美曲磷酯/敌百虫口服不用碱性溶液洗胃（转化为敌敌畏）。  
        眼中毒者用生理盐水冲洗。
     2. 解毒药物：

① **阿托品**：Ach受体阻断药。迅速对抗**M样**症状，对N样症状无效。静脉或肌内注射。中重度病人必须采用阿托品和AchE复活药合用。

② **AchE复活药：氯解磷定**（PAM-Cl）、碘解磷定（派姆PAM）

1. **作用原理；**
   1. **恢复AchE活性**：与磷酰化AchE结合成复合物，复合物再裂解出AchE；
   2. **直接解毒作用**：直接与体内有机磷酸酯类结合。
2. **作用特点**：**N样**症状减轻明显，中枢系统一定作用，M样症状影响小。与阿托品合用。
3. **不良反应**：注射过快时中枢神经系统症状、剂量过大时抑制AchE。

**联合、尽早、足量、重复。气道通畅，地西泮控制惊厥，抗休克。**

****

# 第八章 胆碱受体阻断药 — M胆碱受体阻断药

1. 阿托品和阿托品类生物碱

阿托品（Atropine）

1. **体内过程**：**吸收迅速**，F为50%；分于于全身，胎盘，血脑屏障。代谢、排泄快，但眼局部用药可持续72h或更久。
2. **敏感性：随着剂量增大，依次出现腺体分泌减少、瞳孔扩大和调节麻痹、心率加快、胃肠道及膀胱平滑肌抑制,大剂量可出现中枢症状**

阿托品的药理作用，大题：

竞争性拮抗Ach或胆碱受体激动药，对Ach受体的激动作用，内在活性小，不产生激动作用。对M受体有较高选择性，但对M受体各亚型选择性较低。**大剂量时对神经节N受体也有阻断作用。**

随剂量增大：腺眼、循消泌、中

* 1. 抑制腺体分泌（**阿托品作用最先敏感**）：作用唾液腺、汗腺＞泪腺、呼吸道腺体＞胃肠（弱），**麻醉前给药**
  2. 眼（时间长）
     1. 扩瞳
     2. 升眼内压
     3. 调节麻痹：远物清晰、近物模糊
  3. 心脏：加快心率和传导；
  4. 心脏：解除迷走神经活性且对血压影响不大（阻断窦房结M2受体）→心率加快
  5. 血管：**治疗量阿托品对血压无显著影响**，大剂量引起皮肤血管舒张改善微循环（感染性休克），可能与代偿性散热反应和直接扩张血管有关。；
  6. 解痉：**松弛**作用**，胃肠道＞膀胱＞输尿管**＞胆道、支气管、子宫（弱）
  7. 大剂量CNS：主要为兴奋，增大剂量，兴奋→抑制（中毒剂量）→呼吸麻痹

治疗剂量（0.5mg）兴奋作用不明显；较大剂量（1～2mg）可轻度兴奋延脑和大脑，**产生轻度兴奋迷走神经的作用**；

1. **临床应用**

a）心血管：

**i.缓慢性心率失常**（**窦性心动过缓**、窦房阻滞、房室传导阻滞）；

**ii.抗休克：**大剂量舒张外周血管，改善微循环，用于治疗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**。**但休克伴有高热或心率过速时禁用**；

b）眼

i.虹膜睫状体炎：与缩瞳药（毛果芸香碱）交替使用，避免虹膜粘连；

ii.验光、眼底检查；

c）抑制腺体分泌：全麻前给药；严重盗汗、重金属中毒、帕金森病流涎症。

d）解除平滑肌痉挛：胃肠绞痛、膀胱刺激症状如尿频尿急。

胃肠绞痛>膀胱刺激症>胆绞痛和肾绞痛**(胆/肾绞痛时与阿片类镇痛药合用)**

e）解救有机磷酸酯类中毒。

1. **不良反应**：应用某种作用时，其它作用成为副作用。
   1. 一般不良反应：口干、便秘、皮肤干燥。
   2. 过量中毒：M症状→中枢症状→昏迷、呼吸麻痹。
2. **禁忌证 青光眼、前列腺肥大者（阿托品加重排尿困难**）、
3. **中毒解救**
   1. 洗胃。
   2. 给新斯的明、毒扁豆碱、毛果芸香碱。
   3. 对抗兴奋，用地西泮或短效巴比妥类。

山莨菪碱(Anisodamine)（山珍海胃中毒休克，解除小血管痉挛6542）

1、**解除平滑肌痉挛与改善微循环作用明显较阿托品强**，已广泛代替阿托品用于胃绞痛；解除小血管痉挛，对血管选择性高。

2、抑制腺体分泌、扩瞳较阿托品弱。

3、不易通过血脑屏障，中枢兴奋作用很少。

4、用于**中毒性休克、眩晕症、血管神经性头痛、内脏平滑肌绞痛**。

东莨菪碱(Scopo1amine)

1、外周抗胆碱作用与阿托品同。**抑制腺体分泌强于阿托品**。扩瞳、调节麻痹、心脏作用较弱。

2、**中枢抑制作用较强**，小剂镇静，大剂催眠，用于**麻醉前给药（**抑制腺体分泌作用强**），**可用来进行**中药麻醉**。

3、抗晕止吐：有抗**晕动病**作用，妊娠呕吐及放射病呕吐，与**苯海拉明（H1）**合用可增强疗效。

**4、**中枢抗胆碱作用：**对帕金森有一定疗效，抗震颤麻痹、肌肉强直、流涎；**

5、禁忌证同阿托品。

阿托品合成代用品

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 合成扩瞳药 | 后马托品  尤卡托品  **托吡卡胺**  环喷托酯 |  |  | **扩瞳作用快，维持时间较阿托品短** | **眼科**扩瞳、验光、眼底检查 |
| **合成解痉药** | **溴丙胺太林（普鲁本辛）** | **季胺类**，不易通过血脑屏障，无中枢作用 | 口服 | 对**胃肠道**M-R选择性高，减少胃液分泌 | **胃、十二指肠溃疡**；  胃肠、泌尿道痉挛 |
| 异丙托溴铵 | 气雾吸入 | 对**支气管**MR选择性高，松弛平滑肌作用强 | **慢性阻塞性肺病COPD、支气管痉挛、喘息** |
| 贝那替秦（胃康复） | 易通过血脑屏障 |  | 中枢镇静作用；  缓解平滑肌痉挛、抑制胃酸分泌 | **兼有焦虑症**的溃疡患者 |
| **选择性M受体阻断药** | **哌仑西平**  **替仑西平** |  |  | **选择阻断**M1-R，抑制胃酸、胃蛋白酶分泌 | **消化性溃疡** |

# 第九章 胆碱受体阻滞药（Ⅱ）--N胆碱受体阻断药

骨骼肌松弛药：一类作用于神经肌肉接头后膜的N胆碱受体，而产生神经肌肉阻滞的药物，故亦称为神经肌肉阻断药。

**(一)除极化型肌松药**

（1）作用机制：**琥珀胆碱相当超量Ach**，进入机体，与运动终板上N2受体结合，**产生持久的去极化**，使运动终板对Ach不产生反应，骨骼肌因而松弛。

（2）作用特点（2021级大题）

1）骨骼肌松弛前常出现短暂的肌肉颤动。

**2）抗胆碱酯酶药不仅不能拮抗其肌松作用，反能加强之，故过量不能用新斯的明解救。**

3）**治疗量无N节阻断作用**。

4）连续用药可产生快速耐受性。

5）目前临床应用的除极化肌松药只有琥珀胆碱。

6）该类**骨骼肌松弛药起效快，持续时间短**。

琥珀胆碱(succinylcholine)(司可林)

**（1）体内过程**

**可被血液和肝脏中的假性胆碱酯酶（丁酰胆碱酯酶）迅速水解。**

**（2）药理作用**

1）产生短时的肌肉颤动。

2）松弛顺序：颈部→肩胛→腹部肌肉→四肢→喉。持续5-8min。

3）中毒时不能用新斯的明解救，用人工呼吸机。

**（3）临床应用**

1）用于气管内插管、气管镜、食道镜等短时操作。

2）全麻时辅助用药。

**（4）不良反应**

1）窒息：过量致呼吸肌麻痹，用时**需备有人工呼吸机**；

2）肌束颤动

3）血钾升高：肌肉持久除极化，释放钾离子，血钾升高；病人本身患有血钾升高性疾病如烧伤、恶性肿瘤等应禁用本药；

4）眼压增高：眼外肌短暂收缩使眼压增高，故青光眼白内障手术禁用。

5）心血管反应：可兴奋迷走神经及副交感神经节，产生心动过缓、心脏骤停以及室性节律障碍；**亦可兴奋交感神经节使血压升高**；

6）恶性高热：属于遗传病

5）其他：腺体分泌增加和组胺释放。

**（4）药物相互作用**

1）琥珀胆碱在碱性溶液中易分解，不宜与硫喷妥纳混合注射。

2）胆碱酯酶抑制药、环磷酰胺、普鲁卡因等降低血浆假性胆碱酯酶活性而增强琥珀胆碱的作用。

3）卡那霉素、多粘菌素B等氨基糖苷类和多肽类抗生素有肌松作用，合用易导致呼吸麻痹。

**(二)非除极化型肌松药**

（1）**作用机制**：又称竞争性神经肌肉阻滞药。能与ACh竞争神经肌肉接头的N2胆碱受体结合，**能竞争性阻断ACh的除极化作用**，使骨骼肌松弛。

（2）**特点**

1）**肌松作用**：快速运动肌如眼部肌肉>四肢、颈部、躯干肌>肋间肌（出现腹式呼吸）>大剂量引起呼吸机麻痹（**膈肌**），过量中毒可用新斯的明解救。

2）同类阻断药之间有相加作用。

3）乙醚和链霉素类能加强并延长此类药物的肌松作用。

4）**组胺释放作用。**

5）**N节阻滞作用**

e.g.

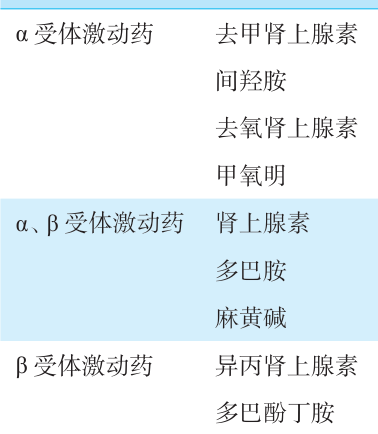
**筒箭毒碱（d-tubocurarine）：口服难吸收；临床作麻醉辅助药，用于胸腹手术和气管插管；**作用时间较长不易逆转，副作用多，临床已少用。

**(三)神经节阻断药**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| NN受体阻断药  （神经节阻断药） | 美卡拉明 | **阻断神经节**传递神经冲动；  对交感、副交感均阻断，综合效应视支配优势而定 | **麻醉时控制血压** |

# 第十章 肾上腺素受体激动药

肾上腺素受体激动药：又称拟肾上腺素药，也称拟交感胺类（或儿茶酚胺类）。与肾上腺素受体有很高亲和力并激动受体，产生与兴奋交感神经相似的效应。



A group of black text

Description automatically generatedA screenshot of a cell phone

Description automatically generated

A blue and white striped table with black text

Description automatically generated

**一、α受体激动药**

去甲肾上腺素(noradrenaline NA 、norepinephrine NE)

（1）**化学性质**：

化学性质不稳定，见光、遇热易分解；在中性，碱性中氧化失效，酸性溶液较稳定，常用其酒石酸。

（2）**体内过程**

1）吸收：口服因局部血管收缩而影响吸收（胃肠道止血），肠内易被破坏；皮下注射和肌内注射局部血管收缩吸收很少且易发生局部组织坏死，临床上静滴给药。

2）分布：不易透过血脑屏障。

3）摄取：神经细胞摄取，进入囊泡贮存（摄取1），非神经细胞摄取代谢失活（摄取2）

4）代谢：**COMT和MAO**代谢为间甲去甲肾上腺素，再形成3—甲氧-4-羟扁桃酸。

5）排泄：以代谢产物VMA从尿中排出。

6）作用时间：由于去甲肾上腺素进人体内后迅速被摄取和代谢，故作用短暂。

（3）**药理作用** 为α受体激动药，也能弱激动β1受体。

1）**血管**：激动血管α1受体，使小动脉及小静脉**收缩**。

* 收缩作用：**皮肤粘膜**＞**肾**血管＞脑、肝、肠、骨骼肌血管。
* 动脉收缩：血流量↓；静脉收缩：外周阻力↑。
* 冠状血管舒张（β2或腺苷），冠脉流量增加，由心肌代谢产物增加所致。

1. **心脏**：较弱激动心脏β1受体。

* 心脏兴奋：**正性**变时变力变传导作用：收缩力↑，心率↑，传导↑。
* **心率：整体情况下，心率由于BP升高而反射性减慢（不同于肾上腺素之处）。**
* 心输出量：外周阻力↑→ 心输出量↓或不增加。

1. **血压（升压）**

* 小剂量静脉滴注：心脏兴奋，外周阻力上升不明显—→收缩压↑、舒张压上升不多→脉压↑。
* **大剂量静脉滴注**：心脏兴奋，外周阻力上升显著—→**收缩压↑↑、舒张压↑↑→脉压↓**。

4）其它作用：大剂量使血糖升高，增加孕妇子宫收缩频率。

**（4）临床应用**

1）**早期神经源性休克**：在补充血容量基础上使用。

2）嗜铬细胞瘤切除后或**药物中毒时的低血压**（氯丙嗪）

3）**上消化道出血**：**稀释后口服**，使食管和胃内血管收缩而止血。

**（5）不良反应**

1）**局部组织缺血坏死**：**静脉滴注时间过长、浓度过高或药液露出血管，可引起局部缺血坏死**。发现后立即停止注射或换部位，用普鲁卡因、酚妥拉明作局部浸润注射，扩张血管。

2）**急性肾衰竭：滴注时间过长或剂量过大**，可使肾血管剧烈收缩，产生少尿、无尿、肾实质损伤。（无尿休克绝对禁用）

**高血压、动脉硬化症、器质性心脏病、少尿、无尿、严重微循环障碍、孕妇禁用。**

间羟胺（metaraminol，阿拉明aramine）

特点：激动α受体，弱激动β1受体，作用较去甲肾上腺素弱而持久，**临床上作为去甲肾上腺素的代用品**。

兴奋心脏,收缩血管,升压作用弱而持久。收缩肾血管较弱。

因此**常代替NA**用于各型休克早期及手术后或药物中毒或脊髓麻醉后引起的低血压。

**（α1受体激动药）**

去氧(苯)肾上腺素和甲氧明（不是重点）

**α1受体激动剂**

**二者均能通过血管收缩、升高血压，使迷走神经反射性兴奋而减慢心率，临床**

**除此之外，去氧肾上腺素：**

**①**血管收缩药；②**激动瞳孔开大肌α1受体**，散瞳。

**一般不引起眼压升高（老年人虹膜角膜角狭窄者可能引起眼压升高）和调节麻痹**，在眼底检查时作为快速短效的扩瞳药。

**二、α、β肾上腺素受体激动药**

肾上腺素（adrenaline，epinephrine）（救命不治病）

AD是肾上腺髓质的主要激素，理化性质类似NE。

1. **体内过程**
2. 口服：在肠肝内被破坏失效。
3. 皮下注射：因收缩血管作用吸收缓慢，维持1小时。
4. **肌内注射**：吸收较快，维持10—30分钟。
5. 摄取与代谢：类似NE。

**（2）药理作用：激动α和β受体。**

1）**心脏**：作用于心脏β1、β2受体，全面激活心脏功能，正性变时变力变传导作用，兴奋性↑，心排出量↑，心肌的代谢↑，心肌的氧耗量↑，舒张冠脉，冠脉血流量↑。

2）**血管**：小动脉和毛细血管前括约肌收缩作用强，静脉和大动脉作用较弱。（血流重分布）

* 皮肤、黏膜血管、**肾血管收缩显著**。
* 脑、肺血管收缩微弱。
* 骨骼肌、肝脏小剂量时舒张。
* 冠脉舒张。

1. **血压**：**升压作用**（**氯丙嗪导致低血压能不能用肾上腺素解救，为什么，大题**）

* 小剂量：心脏兴奋，收缩压升高，缩血管作用＜骨骼肌血管的舒张，舒张压不变或下降，脉压加大。
* 大剂量：心脏兴奋，收缩压升高，缩血管作用＞骨骼肌血管的舒张，舒张压升高，在升压后往往伴随微弱的降压反应，持续时间较长。
* 肾上腺素作用的翻转(adrenaline reversal)：α受体阻断药能选择性地与α肾上腺素受体结合,其本身不激动或较弱激动肾上腺素受体，却能阻碍去甲肾上腺素能神经递质及肾上腺素受体激动药与α受体结合,从而产生**抗肾上腺素作用**。它们能将肾上腺素的升压作用翻转为降压作用，这个现象称为肾上腺素作用的翻转。

机制：α受体阻断药选择性地阻断了与血管收缩有关的α受体，与血管舒张有关的β受体未被阻断，所以**肾上腺素的血管收缩作用被取消**，而**血管舒张作用得以充分地表现出来**。对于主要作用于血管α受体的去甲肾上腺素,它们只取消或减弱其升压效应而无“翻转作用"。对于主要作用于β受体的**异丙肾上腺素的降压作用则无影响**。

1. **平滑肌 ：**

* 激动支气管平滑肌的β2受体，发挥强大的舒张支气管作用。
* 激动支气管黏膜血管上的α受体，使之收缩，降低毛细血管通透性，**消除哮喘时的支气管黏膜水肿。**
* **妊娠末期能抑制子宫张力和收缩。（NA可增加子宫收缩频率）**

1. **代谢** ：提高机体代谢，促进肝糖原分解和糖原异生，降低外周组织对葡萄糖的摄取，升高血糖；促进脂肪分解，使血脂肪酸增加。
2. CNS：不易透过血脑屏障，治疗量无反应，大剂量出现CNS兴奋症状。

（3）临床应用（肾上腺素的临床应用，大题）

1. **过敏性休克首选**：改善心功能，扩张冠脉、血管收缩、降低毛细血管通透性，**减少过敏介质释放**、支气管松弛。肌内或皮下注射。
2. **心脏骤停**：心内注射可抢救麻醉、手术意外、药物中毒、溺水和房室传导阻滞等原因所致心脏骤停。配合人工呼吸、心脏按压、纠正酸中毒。
3. **支哮急性发作**：皮下或肌内注射。
4. **局麻配伍、局部止血**：与局麻药配伍，延缓局麻药的吸收，延长局麻作用的时间，减少局麻药中毒的可能性。
5. **青光眼**：促进房水流出及β受体介导的眼内反应脱敏感化，降低眼内压。

（4）**不良反应**：心悸，不安，面色苍白，头痛和震颤等。**剂量过大可引起血压骤升和室颤（常见）**，并可导致脑溢血，故老年人慎用，禁用于高血压、器质性心脏病、糖尿病和甲状腺功能亢进等。

多巴胺 (dopamine，DA)

合成去甲肾上腺素的前体，药用多巴胺为人工合成品。

（1）**体内过程**：口服易破坏，一般静滴注，迅速被体内的MAO和COMT代谢，故作用时间短暂，不易透过血脑屏障，故外源性多巴胺对中枢神经系统无作用。

（2）**药理作用**：激动**D1, B1, A1**，并**促进神经末梢释放NA**。

1. **血管：**
   1. 低浓度：作用于**D1**受体，肾、肠系膜、冠状血管舒张，血压降低。
   2. 高浓度：作用于心脏**β1**受体，收缩压升高，外周阻力基本不变，舒张压不变或轻微上升，脉压增大。
   3. 更高浓度：作用于血管**α**受体，血管收缩，收缩压、舒张压均升高。
2. **心脏**：高浓度兴奋心脏，正性变时变力变传导作用，心输出量↑。
3. **肾**：
   1. 低浓度：作用于D1受体，**肾血管舒张**，肾血流量增加，肾小球滤过率增加，同时有**保钾排钠**的作用。
   2. **高浓度：肾血管明显收缩。**
4. **临床应用**：**结合补充血容量**、**纠正酸中毒用于各种休克（感染中毒性休克、心源性休克、出血性休克）**；**联合利尿药（利尿药）用于急性肾衰**。

（4）**不良反应**：恶心、呕吐。剂量过大或滴速过快，引起心动过速、心律失常和肾功能下降等。可用酚妥拉明拮抗。嗜铬细胞瘤患者慎用。

麻黄碱（ephedrine）

1. **特点**：与肾上腺素比较
2. **化学性质稳定，口服有效，可通过血脑屏障**；
3. 既可直接激动α、β-R，又可促进去甲肾上腺素能神经末梢释放递质；
4. 拟肾上腺素作用弱而持久，较**肾上腺素升压作用弱、持久**；
5. **中枢兴奋作用较显著；**
6. **易产生快速耐受性**。（受体饱和或递质损耗）
7. **临床应用**
8. **预防支气管哮喘发作**和轻症治疗，重症急性发作疗效差，目前已少用；
9. **消除鼻粘膜充血引起的鼻塞。**
10. **防治硬膜外和蛛网膜下腔麻醉（腰麻）引起的低血压；**
11. **缓解荨麻疹和血管神经性水肿的皮肤粘膜症状。**
12. **不良反应**：中枢兴奋所致的不安、失眠等。

**四、β肾上腺素受体激动药**

异丙肾上腺素（isoprenaline、isoproterenol）

（1）**体内过程：**口服无效。可作气雾给药或舌下给药。不通过血脑屏障，吸收后不易被神经末梢摄取，也很少被MAO破坏，被肝、肺等组织的COMT代谢，作用维持时间较长。

（2）**药理作用**：激动β受体

1）**心脏**：激动心脏**β1**受体，心肌收缩力↑，心率↑、传导↑、兴奋性↑、心排出量↑。加快心率、加快传导作用强于肾上腺素。

2）**血管和血压**：激动血管**β2**受体，血管舒张，骨骼肌血管作用最明显，对肾血管和肠系膜血管也有较弱的舒张作用，**收缩压↑，舒张压↓，脉压差↑**。冠状动脉舒张，血流量增加。

3）**平滑肌**：激动**β2**受体，支气管平滑肌明显松弛，胃肠道等平滑肌也有松弛作用。

4）**其他**：能抑制组胺等炎症介质的释放。糖原分解↑（升高血糖，不强），脂肪分解↑（**升高血中游离脂肪酸**），组织耗氧量↑。

**（3）临床应用**

1）**支气管哮喘**：气雾给药可**控制支气管哮喘的急性发作**。轻症可舌下给药。

2）**房室传导阻滞**：**Ⅱ、Ⅲ度房室传导阻滞。**

3）心脏骤停：可用于心室自身节律缓慢、高度房室传导阻滞或**窦房结功能衰竭并发的骤停**，常与NE或间羟胺合用作心室内注射。

4）休克：用于中心静脉压高和心排出量低的感染性休克。

（4）**不良反应**：心悸、头痛、皮肤潮红等，过量可致室颤（较肾上腺素少见）。

禁用于冠心病、心肌炎和甲状腺功能亢进症等。

# 第十一章  肾上腺素受体阻断药

肾上腺素受体阻断药又称抗肾上腺素药，与肾上腺素受体有很高的亲和力，无内在活性不能激动受体，产生相抗肾上腺素效应。

1. **α肾上腺素受体阻断药**

（1）肾上腺素作用的【**翻转】**：**α受体阻断剂**选择性的阻断了与血管收缩相关的α受体，而与血管舒张相关的β受体未被阻断，故肾上腺素的血管收缩作用消失，血管舒张作用表现，故能将肾上腺素的升压作用翻转为降压作用。**对去甲肾上腺素只取消其升压作用，对异丙肾上腺素无影响。**

**短效类α受体阻断药**

酚妥拉明(phentolamine)

（1）**体内过程**：口服生物利用度低，作用维持约3-6h，肌内注射可维持30-50分钟。大部分以代谢产物形式从尿中排出。

**（2）药理作用**

1）**血管**：选择性**阻断α受体**，**舒张**血管的作用较强。一般剂量直接舒张血管，外周阻力↓，肺动脉压↓，BP↓。

2）**心脏**：**兴奋**心脏，收缩力↑，心率↑，心排出量↑，血压下降反射性兴奋交感神经引起；

3）**拟胆碱作用**：胃肠平滑肌兴奋；

4）**组胺样作用**：胃酸分泌增加，皮肤潮红。

**（3）临床应用**

1）**抗休克**：与去甲肾上腺素合用，用于心排出量低，外周阻力高的休克。

2）肾上腺嗜铬细胞瘤的诊断与治疗

3）**外周血管痉挛性疾病**

4）静脉滴注去甲肾上腺素外漏时，**用本品作局部皮下浸润注射**。

5）顽固性充血性心力衰竭和急性心肌梗死

6）肾上腺素等拟交感胺药物过量所致的高血压

（4）**不良反应**：低血压，心动过速、心律失常、心绞痛。胃肠平滑肌兴奋所致的腹痛、恶心、呕吐等症状。冠心病或有消化道溃疡病史者慎用。

**长效类a受体阻断药：酚苄明(phenoxybenzamine)**

**选择性α1受体阻断药**

哌唑嗪（prazosin）

特点：用于治疗高血压，不引起反射性心率增加，首次使用有首剂效应（低血压）。

**选择性α2受体阻断药**

**育亨宾**

二、β**肾上腺素受体阻断药**

* **[药理作用]**

**（1）β受体阻断作用**

1）**心脏**：对正常平静人作用弱，仅在心脏交感神经张力增高时（运动和病理情况），对心脏**抑制**作用较明显，阻断心脏β受体，负性变时变力变传导作用，心肌耗氧量↓，心排出量↓。

2）**血管**：血管**收缩**，外周阻力↑，冠状动脉、肝、肾、骨骼肌血流量↓。

3）**血压**：正常人的血压无影响，高血压病人有降压作用。

4）**支气管**：收缩支气管平滑肌，增加气道阻力，诱发或加重哮喘。

5）**代谢**：

* 脂肪代谢：抑制β3受体，抑制脂肪分解；
* 糖代谢：抑制低血糖引起儿茶酚胺释放所致的糖原分解。

6）**肾素**：抑制肾素的释放，有助于降血压。

（2）【**内在拟交感活性(ISA)】**：某些β肾上腺素受体阻断剂有较低内在活性，故有部分激动受体作用，称为内在拟交感活性。ISA较强的药物抑制心肌收缩力，减慢心率和收缩支气管作用较弱，同时也能避免相应不良反应。（部分激动药）

（3）**膜稳定作用**：有些β受体阻断剂有局部麻醉作用，与其降低细胞膜对离子的通透性有关。

（4）其他：抗血小板聚集，降低眼内压。

* **临床应用**

1. **高血压**
2. **心绞痛和心梗**
3. **心律失常**
4. **充血性心力衰竭**
5. 甲亢辅助用药
6. 其它：偏头痛、青光眼

* **不良反应**

1. 心脏抑制；（重度心功能不全）
2. 诱发或加重支气管哮喘；
3. 停药反跳现象：长期应用β受体阻断剂突然停药，可引起原来病情加重。

**禁用**于心功能不全、窦性心动过缓、重度房室传导阻滞和支气管哮喘患者。心肌梗死和肝功不良者慎用。

普萘洛尔propranolol，心得安

* **特点**

1）口服吸收完全，首关消除高，易透过血脑屏障和胎盘屏障。

2）对β2、β2受体无选择性，临床用于**心律失常、心肌梗死、心绞痛、高血压、甲亢、青光眼**等；

3）无内在拟交感活性，膜稳定作用强。

# 第十四章 局部麻醉药（SPOC）

暂时、完全、可逆地阻断神经冲动的产生和传导，在意识清醒的条件下可使局部痛觉等感觉暂时消失，作用消失后，神经功能完全恢复，对各类组织无损伤性影响。

感觉消失的顺序：**持续性钝痛→短暂性钝痛→冷→热→触→压。**

* **作用机制**

**阻断神经细胞膜上电压门控Na+通道，抑制Na+内流，使传导阻滞**，产生局麻作用。

对任何神经都有阻断作用，具有使用依赖性（频率依赖性）。

* **不良反应**

1. **吸收作用（毒性作用）：**
2. **中枢神经系统**：先兴奋后抑制；
3. **心血管系统**：对心肌细胞有膜稳定作用，心脏功能下降。小动脉扩张，血压下降。
4. **变态反应：较少。**

* **临床应用**

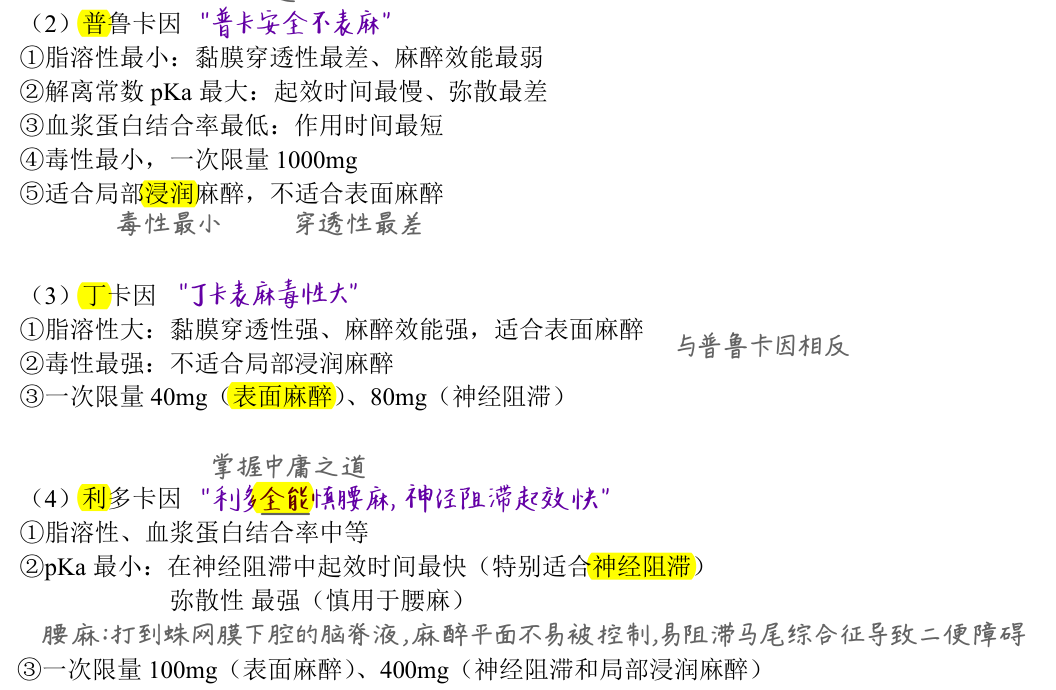
1. **表面**麻醉：黏膜表面，丁卡因。
2. **浸润**麻醉：加少量肾上腺素减缓吸收，利多卡因，普鲁卡因。
3. **传导**麻醉：利多卡因，普鲁卡因，布比卡因。
4. **蛛网膜下腔**麻醉：使用时注意比重与体位，麻黄碱防治BP下降，利多卡因，普鲁卡因，丁卡因。
5. **硬脊膜外**麻醉：**麻黄碱防治BP下降**，利多卡因，布比卡因，罗哌卡因。
6. **区域**镇痛：罗哌卡因首选。

影响局麻药作用的因素：

普京（浸润麻醉）

丁T表面

利多（多能全能，神经阻滞起效快）



普鲁卡因（Procaine）

（1）用途：短效酯类局麻药，黏膜穿透力弱，**不用于表面麻醉**，常用于浸润麻醉、传导麻醉、蛛网膜下腔麻醉、硬膜外麻醉；损伤部位局部封闭。

（2）不良反应

1）毒性反应：中枢、循环系统。

2）过敏反应：询问过敏史，做皮试。

丁卡因（Tetracaine）

（1）特点：酯类局麻药，**穿透力最强**的局麻药、作用强、易吸收。**主要用于表面麻醉**，不宜浸润麻醉（毒性大）。

利多卡因（Lidocaine）

（1）特点：酰胺类局麻药，强于普鲁卡因、穿透力强、作用快、安全范围较大，同时无扩张血管，对组织几乎没有刺激性。

（2）目前应用最多的局麻药，有全能麻醉药之称，用于各种局麻，多用于传导麻醉和硬膜外麻醉。

（3）也可用于抗**室性心律失常**的治疗。

# 第十五章 镇静催眠药

**苯二氮卓类**

长效类：T1/2：24-72h，**地西泮**（安定）、氯氮卓、氟西泮；

中效类：T1/2：10-20h，硝西泮；

短效类：T1/2：3-8h，**三唑仑（口服后吸收最快，维持时间最短）**、奥沙西泮 、艾司唑仑

地西泮（diazepam，安定）

1. **体内过程**
2. 吸收：口服吸收快而安全；肌注吸收不规则。临床上急需发挥疗效时应静脉注射给药。
3. 分布：地西泮脂溶性高，**易透过血脑屏障（脑）**和胎盘屏障。
4. 代谢：肝代谢，部分代谢物仍有活性。

地西泮药理作用/临床应用（大题）

**焦虑(首选)、**

**镇静、催眠(首选, 延长NREMS 2)、**

**惊厥、癫痫（癫痫持续状态首选）、**

**中枢性肌肉松弛(剂量递增)**

地西泮作用机制（苯二氮卓Cl频率）

中枢神经系统中的苯二氮卓结合位点结合，增强了r-氨基丁酸（GABA）的传递功能和突触抑制效应，并增强了GABA和GABAa受体结合产生突触后抑制效应

BZ药物 + BZ位点(结合)

GABA+GABAA受体(结合)

Cl-通道开放频率增加(Cl-内流)

超极化(中枢抑制

1）**抗焦虑首选**：作用快，选择性高，小剂量；**边缘系统BZ受体**。

2）**镇静催眠**：随着剂量增大而出现镇静催眠作用；主要延长非快动眼睡眠（NREMS)的第2期，**对快动眼睡眠（REMS）影响较小**。（巴比妥类缩短REMS）

3）**抗惊厥。癫痫首选**：抗各种惊厥，**地西泮静脉注射是治疗癫痫持续状态的首选药物**。

4）**中枢性肌肉松弛**：缓解去大脑僵直、大脑损伤所致的肌肉僵直。

**（3）作用机制：**

苯二氮卓类的中枢作用主要与**药物加强中枢抑制性神经递质γ-氨基丁酸（GABA）功能**有关，还可能和药物作用于不同部位的**GABA受体**密切相关。

GABA与突触后膜GABA受体结合，引起突触后膜Cl-内流，引起突触后膜超极化，使神经元兴奋性降低。

苯二氮卓类能使GABA受体活化而易与GABA结合，也通过增加Cl-开放**频率**促进Cl-内流，产生中枢抑制效应。（巴比妥类主要延长Cl-开放**时间**）

1. **不良反应**：**安全范围大**，不良反应较小
2. 一般不良反应：嗜睡、头昏、乏力和记忆力下降。
3. 静脉注射过快：呼吸循环抑制，严重者可致呼吸、心跳停止；
4. **长期使用可产生耐受性**，需增加剂量，久服可发生依赖性和成瘾，停用有戒断症状和反跳现象。

巴比妥类

1、脂溶性越大作用越快越强，**苯巴比妥（长效）**＜巴比妥＜戊巴比妥＜异戊巴比妥＜可可巴比妥＜**硫喷妥钠（超短效，可做静脉麻醉）**；

2、容易产生依赖性及耐受性；

3、过量易导致呼吸麻痹；

4、主要用于抗惊厥治疗

5、**可缩短REMS**，改变正常睡眠模式，停药REMS易反跳性延长，伴多梦，引起睡眠障碍。

**苯二氮卓类与巴比妥类的比较**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | 苯二氮卓类 | 巴比妥类 |
| 缩短REM | + | +++ |
| 后遗作用 | ± | ++ |
| **麻醉作用** | **无** | **有** |
| **抗焦虑作用** | **有** | **无** |
| 安全度 | 大 | 较小 |
| 依赖性 | 较轻 | 较大 |
| 诱导肝药酶 | 无 | ++ |

**临床上如何抢救巴比妥类药物(弱酸性)中毒?**

**口服NaHCO3可升高血液pH值,加速弱酸性药物巴比妥类由胞内向胞外,进而向血浆、尿液中转移,有利于其排出体外。**

**三、其他镇静催眠药**

水合氯醛

最早治疗失眠药物之一

➢白色或无色结晶，易溶于水，溶液口服

➢优点：服后15min即可入睡，NREM2,3期延长，不缩短REM，维持6～8h

➢缺点：**胃刺激（不宜用于胃炎及溃疡者，直肠给药以减少刺激性）**，服用不便，久用耐受、依赖成瘾，戒断症状较严重。

➢用途：少用于安眠药，小儿高热惊厥用10％水合氯醛灌肠

催眠——维持6～8h；抗惊厥——用于各种惊厥，如小儿高热、子痫、破伤风。

不良反应：胃肠反应

# 第十六章 抗癫痫药（SPOC）和抗惊厥药（硫酸镁）（不在进度表）

癫痫是由脑局部病灶神经元兴奋性过高而产生的阵发性异常高频放电，并向周围组织扩散，导致大脑功能短暂失调的综合征。

抗癫痫药主要抑制病灶区神经元异常过度放电或遏制病灶异常放电向周围正常神经组织扩散。

持续：地西泮

局限：苯妥英钠（精神）

大发作：苯妥英钠

小发作：乙琥胺（失神发作，粒缺、再障）

大合并小、各型癫痫：丙戊酸钠

三叉/舌咽神经痛：卡马西平>苯妥英钠

肌阵挛性癫痫及婴儿痉挛：硝西泮

硫酸镁抗惊厥，有机磷中毒导泄。

苯巴比妥对大发作及癫痫持续状态疗效最好（但不是首选），对精神运动性发作有一定疗效

*P122表格*

苯妥英钠（phenytion sodium，大仑丁dilantin）

非镇静催眠性抗癫痫药

1. **作用机制**
2. **不能抑制癫痫病灶异常放电，但能阻止病灶异常放电扩散**。PTP指反复高频刺激（强直刺激）突触前神经纤维，引起突触传递易化，使突触后纤维反应较未经强直刺激前增强的现象。**苯妥英钠能选择性的抑制PTP形成**。
3. 神经细胞膜稳定作用：
   1. **阻滞电压依赖性钠通道，使Na+依赖性动作电位不能形成（同利多卡因）**，抗惊厥主要机制；
   2. 阻滞电压依赖性钙通道；
   3. 对钙调素激酶系统的影响，抑制钙调素激酶活性，增强膜稳定性。
4. **临床应用**
5. 抗癫痫：**治疗大发作（即强直-阵挛性发作）和局限性发作的首选药物**，**小发作（失神性发作）**无效，有时甚至使病情恶化。
6. 治疗外周神经痛如三叉神经痛、舌咽神经痛等中枢疼痛综合症。
7. **抗室性心律失常（同利多卡因）**（后述）。
8. **不良反应**

1）与剂量有关的毒性反应：心率失常、血压下降。神经系统反应如眩晕、共济失调、精神紊乱、昏迷等。局部刺激大（胃肠反应）。

1. 慢性毒性反应：
   1. **牙龈增生**；
   2. 外周神经炎，神经异常；
   3. **骨骼系统**：加速VD代谢，出现低钙血症，软骨症和佝偻病等；**需补维生素D、钙。**
   4. **血液系统**：长期用药导致叶酸缺乏症，可致巨幼红细胞性贫血等。**补充甲酰四氢叶酸可治疗**。
2. 过敏反应：皮肤瘙痒、皮疹，粒细胞减少、血小板减少、再生障碍性贫血等。
3. 致畸反应：妊娠早期用药偶致畸胎，称为“胎儿妥因综合症”；
4. 停药反应：骤停药使癫痫发作加剧。
5. **体内过程**
6. 口服吸收**慢而不规则**，**具有明显的个体差异**；
7. 疗效缓慢。因呈强碱性，**刺激性大，不宜肌注**。
8. **血浆结合率高**，代谢具“饱和性”：低浓度按一级动力学消除，高浓度按零级动力学消除。
9. 药酶诱导与药酶抑制剂的影响：自身可被肝药酶代谢，而其本身又是肝药酶诱导剂，能加速多种药物的代谢而降低药效。

卡马西平/酰胺咪嗪（carbamazepine）

（1）**治疗单纯性局限性发作和大发作的首选药物之一**，同时还有抗**复合型局限性发作（即精神运动性发作首选）**和小发作作用，对癫痫并发的精神症状亦有效。

1. 抗神经痛：三叉和舌咽神经痛，**治疗三叉神经痛和舌咽神经痛的首选药物**。
2. **具有很强的抗抑郁作用，对锂盐无效的躁狂症、抑郁症也有效。**
3. **临床上还可以用于治疗尿崩症。**

苯巴比妥（phenobarbital）

（1）既能抑制病灶异常放电，又能抑制异常放电扩散。

（2）大发作及癫痫持续状态疗效最好，小发作疗效差。

（3）镇静催眠药，用药初期常出现嗜睡、精神萎靡等副作用，长期使用耐受消失。

（4）中枢抑制作用明显，**不作为首选**。

（5）肝药酶诱导剂，合用注意影响。

（6）**中毒用碳酸氢钠或者乳酸钾碱化尿液促排泄。还有KMnO4洗胃、Na2SO4导泻。**

乙琥胺（ethosuximide）

防治**小发作（即失神性发作）的首选药**

丙戊酸钠

广谱抗癫痫药，对各型癫痫都有一定疗效，是**大发作合并小发作时的首选药。**

地西泮（diazepam）

**地西泮静脉注射**是治疗**癫痫持续状态的首选药物**

**硝西泮**

适于治疗**癫痫不典型小发作和婴儿痉挛（肌阵挛性发作）**的药物

**抗惊厥药：硫酸镁**

惊厥:各种原因引起的中枢神经系统过度兴奋的一种症状，表现为全身骨骼肌不自主地强烈收缩，呈强直性和阵挛性抽搐。

发生原因：小儿高热、破伤风、癫痫大发作、子痫和中枢兴奋药中毒等。

抗惊厥药:巴比妥类（最给力）、**水合氯醛（直肠给药最方便）**、地西泮（最安全）、硫酸镁（最好玩）

硫酸镁（magnesium sulfate）

【给药方式】：

（1）口服：

1）导泻（急性便秘、中毒解救）

2）利胆（胆石症、急性胆囊炎）

（2）注射：

1）扩张血管、降低血压（高血压危象、高血压脑病）

2）中枢抑制、骨骼肌松弛（子痫、破伤风等惊厥）

（3）**外用热敷：消炎去肿**

硫酸镁(静脉给药)

【药理作用与临床应用】

1、**抗惊厥作用**

【机制】

①**Mg2+拮抗Ca2+的作用抑制ACh释放**，从而阻断神经肌肉接头的传递过程，使肌肉松弛。此作用可被Ca2+拮抗**（静脉推注葡萄糖酸钙解救硫酸镁中毒）**。

②抑制中枢神经系统，引起感觉和意识消失。

2、**降压作用（常用于高血压危象）**

【机制】

①松弛血管平滑肌，血管扩张，血压下降；

②中枢抑制，镇静作用；

③可能减少交感神经释放NA；

④用于重症高血压和子痫病人。

【不良反应】：中毒与解救

过量时：引起呼吸抑制、血压骤降以至死亡。

中毒表现：**膝跳反射消失**、呼吸<16次/min、24h尿量<600ml

中毒解救：**静脉缓慢注射氯化钙或葡萄糖酸钙**，可立即消除Mg2+的作用。

# 第十七章 治疗中枢神经系统退行性疾病药（SPOC）

1. **帕金森病的药理机制**
2. 帕金森病（PD）：又称震颤麻痹，一种主要变现为进行性锥体外系功能障碍的中枢神经系统退行性疾病，典型症状为静止震颤、肌肉强直、运动迟缓和共济失调。
3. 发病机制：黑质中多巴胺能神经元以多巴胺（DA）为递质，对脊髓前角运动神经元起抑制作用；尾核中的胆碱能神经元以乙酰胆碱（Ach）为递质，对脊髓前角运动神经元起兴奋作用；两条神经通路共同调节运动功能。帕金森病人**黑质纹状体内多巴胺神经元退行性病变**，使上述平衡被打破，**胆碱能神经元相对占优势**，因而**出现肌张力增高**的症状。
4. 药物种类：拟多巴胺药和抗胆碱药。
5. **治疗帕金森病的药物**
6. **拟多巴胺类药**
7. **多巴胺前体药**

左旋多巴（L-DOPA，levodopa）

* 1. **体内过程**：DA的前体，少量透过血脑屏障，**口服后极大部分在外周组织被AADC（L-芳香族氨基酸脱羧酶）脱羧成为多巴胺**，易引起不良反应，合用AADC抑制剂，可减少外周DA的形成，增大入脑量。
  2. **临床应用**：

**抗帕金森病**

患者黑质-纹状体通路中残存的多巴胺能神经元仍有储存多巴胺的能力。

纹状体多巴脱羧酶仍有足够的酶活性可使左旋多巴转变为多巴胺。

**【抗帕金森病作用特点】**

①对轻症、较年轻患者疗效>重症及老弱患者；

②**肌肉僵直、运动困难**>**肌肉震颤**症状；

③作用较慢：2～3周改善，1～6月最大疗效；

**④对吩噻嗪类等抗精神病药引起锥体外系症状无效；**

⑤L-dopa明显延长生命时间，提高生活质量。但服药6年后，约半数病人失效，只有25%患者仍可获得良好效果。

* 1. **不良反应**

**早期反应：**

* + 1. 胃肠道反应：DA刺激胃肠道和延髓**催吐化学感受区CTZ**的D2受体（D2受体阻断药**多潘立酮**是消除呕心呕吐的有效药）
    2. 心血管反应：直立性低血压；此外，多巴胺对β受体有激动作用，引起**心动过速或心律失常**；

**长期反应：**

* + 1. **运动过多症**：持续服药2年以上，多巴胺受体过度兴奋，出现手足、躯体、舌的不自主运动。

高龄：多种头面部不自主运动；

年轻：出现舞蹈样异常运动（纹状体内DA浓度过高有关）

* + 1. 症状波动：与随PD的发展**多巴胺储存能力下降**有关。

“开−关现象”：持续服药3-5年以上，突然多动不安，而后又现肌强直运动不能（关），持续10min至数小时后又突然恢复良好状态（开状态）。一旦发生应减量或停用。

* + 1. 精神症状：失眠、焦虑、幻觉、夜间谵妄和精神错乱等（可能DA作用边缘叶）。需减量或停药。
  1. 药物相互作用：

**VitB6**为**AADC（多巴胺脱羧酶）**的辅基，**加速L-DOPA在外周组织转化成DA**，增强L-DOPA副作用；

不宜合用吩噻嗪类，利血平：因**吩噻嗪类阻断中枢DA受体**、**利血平通过耗竭DA储存**而引起**药源性帕金森氏综合征**,它们可拮抗L-dopa的作用；

**抗抑郁药引起直立性低血压**，加强L-DOPA的副作用；

以上不能与L-DOPA合用。

1. **左旋多巴增效药**
   1. **AADC抑制剂：卡比多巴（carbidopa）**

卡比多巴（Carbidopa）

**➢α-甲基多巴肼的左旋体，不能通过血脑屏障，抑制外周芳香氨基酸脱羧酶（AADC），和L-dopa合用使较多的L-dopa到达黑质－纹状体而发挥作用，从而提高L-dopa的疗效。**

**➢左旋多巴治疗PD的重要辅助药**

**➢心宁美（卡比多巴:左旋多巴（1:10）——使左旋多巴用量减少75%）**

**➢同类美多巴（苄丝肼:左旋多巴（1:4））**

* 1. **MAO-B（降解DA的酶）抑制药**：**司来吉兰（selegiline）**

1. **多巴胺受体激动药**

溴隐亭（bromocriptine）

D2类受体激动剂。

➢激动黑质-纹状体的D2受体，用于帕金森病。主用于左旋多巴疗效差或不能耐受者。

➢**激动结节-漏斗通路的D2受体**，**抑制催乳素和生长激素释放**，用于治疗催乳素分泌过多引起的乳溢、闭经、经前期综合征，缓解周期性乳房痛和乳房结节的症状，也可治疗肢端肥大症和女性不孕症；

➢不良反应较多（外周多巴胺受体，α-受体）

1. **促多巴胺释放药**

金刚烷胺（amantadine）

**合成类抗病毒药，抗帕金森病的特点：**

**➢疗效不及L-dopa和溴隐亭，优于M受体阻断药；**

**➢多机制:促进纹状体中残存的多巴胺能神经元释放DA；抑制DA再摄取；直接激动DA受体；较弱的抗胆碱作用，也与抑制NMDA受体有关；**

➢用药后显效快，作用持续时间短，应用数天即可获得最大疗效，但连用6-8周后疗效逐渐减弱；

➢长期用药时常见下肢皮肤出现网状青斑，精神不安、失眠和运动失调等；惊厥，癫痫患者禁用；

1. **抗胆碱药**

苯海索（benzhexol，安坦）

**抗震颤效果好**，**加重痴呆**。

**中枢性M胆碱受体阻断剂**，**禁用于青光眼和前列腺肥大**。

1.轻症早期

2.不能耐受 L-dopa 或禁用者

3.与L-dopa合用

4.**对抗精神病药引起的锥体外系反应**

1. **阿尔兹海默病的发病机制**
2. 阿尔兹海默病（AD）：进行性认知障碍和记忆力损害为主的中枢神经退行性疾病，表现为记忆力、判断力、抽象思维等一般智力的丧失，但视力、运动能力不受影响。
3. 发病机制：海马组织结构萎缩，功能基础主要表现为**胆碱能神经兴奋传递障碍和中枢神经系统内Ach受体变性，神经元数目减少**等，
4. 药物种类：**胆碱酯酶抑制药**

抗阿尔兹海默病药

**1）胆碱酯酶抑制药：他克林（tacrine）：**极易透过血脑屏障；**多奈哌齐（donepezil）、利斯的明（rivastigmine)、石杉碱甲（huperzine）、加兰他敏（galantamine）、美曲膦酯（metrifonate，敌百虫）等**

**2）M受体激动药：占诺美林（xanomeline）**

**3）NMDA受体的非竞争性拮抗药：美金刚（memantine）**

# 第十八章 抗精神失常药

**抗精神病药**

氯丙嗪（chlorpromazine，冬眠灵wintermine）

氯丙嗪【药理作用】

阻断DA(2)：对中枢神经系统的作用（前三条是应用）

（1）精分（安定）：通过阻断中脑-边缘系统和中脑-皮质通路的D2受体发挥疗效。（精分I型阳性）

（2）镇吐：小剂量 阻断延髓催吐化学感受区的D2受体；大剂量 直接抑制呕吐中枢。

（3）体温：抑制下丘脑体温调节中枢，使体温调节失灵（机制）。（低温麻醉）

（4）神经内分泌：阻断结节-漏斗D2，增加催乳素；抑制促性腺激素和糖皮质激素的分泌

阻断α, M：血压下降，口干

【临床应用】①精神分裂症 ②呕吐和顽固性呃逆 ③低温麻醉与人工冬眠

（冬眠合剂=氯丙嗪、哌替啶（镇痛）、异丙嗪（H1））

氯丙嗪【不良反应】

氯丙嗪，第一个吩噻嗪抗精神病药。能阻断DA 受体、5-HT2 受体、α 肾上腺素受体、M 胆碱受体、H1 受体，因此作用广泛，在产生治疗作用的同时也会带来多种不良反应。

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（视物模糊、口干、无汗、便秘、眼内压升高等）
* α受体阻断症状（鼻塞、血压下降、直立性低血压及反射性心悸等）

药源性精神异常；惊厥与癫痫；过敏反应；心血管和内分泌系统反应；急性中毒；神经阻滞剂恶性综合征

**锥体外系反应：**

* **帕金森综合症最常见（不给左旋多巴）；**
* **静坐不能；**
* **急性肌张力障碍**。

**机制**: 氯丙嗪阻断黑质-纹状体DA受体, 胆碱能神经功能相对占优势所致。

**迟发性运动障碍**（tardive dyskinesia，TD）

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。其机制可能是因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，用抗胆碱药反而使症状加重，抗DA 药使此反应减轻。TD 尤易侵袭器质性脑疾病和老年患者，该类患者应尽量避免使用这类药物

**阻断多巴胺受体、肾上腺素α受体、M胆碱受体。**

**分布于全身，药浓度最高的部位是脑。**

**首过消除明显的药物：普纳洛尔、吗啡、氯丙嗪、硝酸甘油、利多卡因、维拉帕米、丙米嗪。**

**（1）药理作用与作用机制**

**1）中枢神经系统**

* **抗精神病**：对CNS有较强抑制作用，也称神经安定作用。阻断**中脑-边缘系统和中脑-皮层系统的D2受体**。

**正常人服用后：安静、活动变少、感情淡漠、注意力下降、对周围事物不感兴趣、答话滞缓，而理智正常。**

* **镇吐**：小剂量对抗**DA受体激动剂阿扑吗啡**引起的呕吐反应（拮抗**延髓第四脑室底部**的**催吐化学感受器**），**大剂量直接抑制呕吐中枢**；对**前庭刺激**引起的呕吐无效（**晕动症如晕车**等）。
* **影响体温**：下丘脑体温调节中枢强抑制作用，不但降低发热机体，也降低正常体温，环境温度越低，其作用越显著，在炎热天气，反而体温升高。

1. **植物神经系统：**

* 阻滞α-R：助降温、血管扩张，降血压，但负作用过多，不用于高血压的治疗。
* 阻滞M-R：弱，无治疗意义，引起口干，便秘，视力模糊等。

1. **内分泌系统**：结节-漏斗系统D2受体促使下丘脑分泌多种激素分泌。氯丙嗪使**催乳素分泌增加**；**促性腺激素、糖皮质激素、生长素分泌减少**等。**可试用于巨人症的治疗**。
2. **临床应用**
3. **精神分裂症**：缓解精神分裂症阳性症状，如进攻、亢进、妄想、幻觉等，但对冷漠等阴性症状效果不显著。I型精神分裂症。
4. **呕吐、顽固性呃逆**：对多种药物（**洋地黄、吗啡、四环素**）和疾病（**尿毒症、恶性肿瘤**）引起的呕吐有显著镇吐作用，对**顽固性呃逆**有显著疗效，对**晕动症无效**。
5. **低温麻醉、人工冬眠**：物理降温配合氯丙嗪可降低患者体温，用于低温麻醉。与其它**中枢抑制药（哌替啶、异丙嗪）合用**，使患者深睡，体温、基础代谢降低，对缺氧耐受上升，对刺激性反应降低，自主神经传导阻滞及中枢神经系统反应性降低，称为“**人工冬眠**”，有助于机体度过危险的缺氧缺能状态。
6. **不良反应**

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）、a受体阻断症状（鼻塞、低血压等）、**局部刺激性强（一般不做皮下注射而是深部肌内注射）**

**2）锥体外系反应（最常见）（锥体外系副反应，大题）**

* **帕金森综合征**：主要表现为肌张力增高、面容呆板、动作迟缓、肌肉震颤、流涎等。
* **静坐不能**：表现为坐立不安、反复徘徊等。
* **急性肌张力障碍**：一般出现于用药后1～5天，表现为强迫性张口、伸舌、斜颈、呼吸运动障碍及吞咽困难等。

**以上3种反应机制是：阻断黑质-纹状体通路的D2受体**，使纹状体中DA功能减弱、Ach功能增强而引起，可以通过减少药量、停药来减轻或消除，也可通过抗胆碱药（**苯海索**、金刚烷胺）

* 迟发性运动障碍（TD）：出现口-舌-颊三联症。长期服用氯丙嗪后可出现一种特殊而持久的运动障碍，表现为**口-面部不自主的刻板运动**如吸吮、舔舌、咀嚼等刻板运动以及广泛性舞蹈样手足徐动症，停药后仍长期不消失。

**机制：长期阻断受体，导致黑质-纹状体通路D2受体上调；**

**处理：用抗胆碱药反而使症状加重；停药；对抗药物是氯氮平。**

1. 精神异常：意识障碍、幻觉等。
2. 惊厥与癫痫
3. 过敏反应：皮炎、黄疸、再障等。
4. 心血管和内分泌系统反应：直立性低血压（**氯丙嗪引起的低血压不能用肾上腺素纠正，用去甲肾上腺素。）、内分泌紊乱（乳腺增大、闭经泌乳、抑制儿童生长发育）**
5. 急性中毒：休克、心脏损害等。

（4）禁忌证：有**癫痫及惊厥史者禁用**，**青光眼禁用**，乳腺增生症和乳腺癌患者禁用，冠心病患者慎用。

**硫杂蒽类**

氯普噻吨(chlorprothixene, tardan 泰尔登)

**➢抗精神分裂作用，抗幻觉、妄想作用弱**

**➢镇静作用强**

**➢弱的抗抑郁作用**

**➢抗肾上腺素和抗胆碱作用弱**

**➢用于焦虑、抑郁型精神分裂症，神经官能症及更年期综合症**

**丁酰苯类**

氟哌啶醇（haloperidol）

**➢ 抗精神病作用、抗躁狂、幻觉、妄想作用强**

**➢ 镇吐作用强**

**➢ 锥体外系副作用强**

**同类药氟哌利多（droperidol）：与镇痛药芬太尼用于神经阻滞镇痛术**

舒必利（sulpiride）

**➢紧张型精神分裂症效果好，“D2 药物电休克”；对难治性精神分裂症有效**

**➢锥体外系副作用轻**

**➢有抗抑郁作用**

氯氮平（clozepine）5-HT-DA4受体阻断药；可致粒细胞减少

**➢几乎无锥体外系副作用**

**➢对其它药物无效的病人可试用**

**➢对精神分裂的负性症状也有效**

**利培酮risperidone 5-HT 受体和 D2受体**

**抗躁狂症药**

碳酸锂（lithium carbonate）

药理作用机制不明确，主要与抑制DA和儿茶酚胺有关。

**临床应用：**

（1）**主要用于治疗躁狂症**，有时**也对抑郁症有效**；

（2）改善精神分裂症患者的燥狂状态；

（3）**情绪稳定药。**

**体内过程：**

➢po口服吸收好，快

➢广泛分布于体液进入脑内需要一定的时间

➢以原型从肾排泄，与Na+竞争重吸收

**不良反应：**

➢一般副作用：胃肠道刺激症状，引起甲状腺功能低下，甲状腺肿大；

➢**安全范围窄：>2mmol/L中毒**。

中毒表现：肌张力↑，**共济失调**、**惊厥**、震颤、癫痫、昏迷、死亡。

**抗抑郁症药**

**抗抑郁症药的分类、常用药**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 类型 | 代表药 | 机制 |
| 非选择性5-HT和NA再摄取抑制剂（三环类抗抑郁药,TCAs） | 米帕明（丙米嗪）、阿米替林、多塞平、氯米帕明 | **5-HT和NA的再摄取抑制剂**，升高突触间隙5-HT和NA。 |
| 选择性NA再摄取抑制剂 | 马普替林、米安色林、去甲替林、普罗替林 | NA再摄取抑制剂，升高突触间隙NA。 |
| 选择性5－HT再摄取抑制剂（SSRI） | **氟西汀、帕罗西汀、**舍曲林 | 升高突触间隙中5-HT含量 |
| 单胺氧化酶抑制药（MAOI） | **吗氯贝胺、**溴法罗明 | 抑制MAOI，使NA、5－HT和DA等胺类不被降解，升高突触间隙中NA、5－HT和DA  **◆任何其它抗抑郁药不能与它联用！**  **否则，易产生血清素综合征/5-羟色胺综合征。**  **◆MAOI停药14天后才能换用其它抗抑郁药物！**  **（氟西汀需停药5周才能换MAOIs）** |

丙咪嗪（imipramine，米帕明）

（1）药理作用

1）CNS：**非选择性阻断NA，5-HT的神经末梢的再摄取**，从而使突触间隙递质浓度增加，促进突触传递功能。

2）植物神经系统：阻断M受体，引起口干、视力模糊、便秘、尿潴留。

3）心血管：NA浓度增高，**降血压**，心律失常。**对心肌有奎尼丁样直接抑制效应，心血管病患者慎用**。

正常人服用——以镇静为主的症状

抑郁症病人——出现精神振奋，情绪提高。但**疗效缓慢**，连续用药2～3周后才显效。

**（2）临床应用**

1）治疗抑郁症：主要用于各种原因引起的抑郁症，对**内源性、更年期抑郁症效果较好**，也可用于强迫症。

2）**治疗小儿遗尿症**：对小儿遗尿可试用丙米嗪治疗，睡前口服，疗程以3个月为限。

3）**焦虑和恐惧症**：对伴有焦虑的抑郁症疗效显著，对恐惧症也有效。

**（3）不良反应**

口干、扩瞳、视力模糊、便秘、排尿困难、心动过速等抗胆碱作用。因致尿潴留和增高眼内压，故前列腺肥大和青光眼禁用。

**丙米嗪最常见的副作用是（A）**

A.阿托品样作用 B.变态反应 C.中枢神经症状 D.造血系统损害 E.奎尼丁样作用

『答案解析』：丙咪嗪最常见的副作用不良反应：①阻断M受体：阿托品样作用；②中枢反应：镇静作用；③心血管反应。

马普替林(maprotyline)

选择性抑制NA的再摄取

氟西汀(fluoxetine)（百忧解）

选择性5-HT再摄取抑制药，用于抑郁和神经性贪食症的治疗。

不良反应少而轻（对α-R、M-R、GABA受体、组胺受体等影响小），较安全，抗抑郁效果与TCAs相仿或略优。

【应用】

①用于抑郁症，能明显改善抑郁心情及伴随的焦虑症状，提高睡眠质量。

②也可用于强迫症和贪食症。

【不良反应】

主要有口干、食欲减退、恶心、失眠、乏力等，少数患者可见焦虑、头痛。

肝肾功能不良者应慎用。

**禁止合用单胺氧化酶抑制剂。**

全球处方量最大的抗抑郁药

**舍曲林**

# 第十九章 镇痛药

**阿片受体激动药**

**疼痛：**伤害性刺激引起的不愉快的主观体验，常伴有自主神经活动、运动反射与情绪反应，对机体起保护作用；

**伤害性刺激引起组织释放一些致痛物质**(如K+、H+、5-HT、组胺、缓激肽、前列腺素等），这些物质作用于神经末梢，产生痛觉传入冲动而致疼痛。

**镇痛药：**是一类在不影响意识和其它感觉的情况下，能选择性地缓解或消除疼痛及伴有的不愉快情绪（恐惧、紧张、不安等）的药物。

**一、阿片生物碱类镇痛药**

**阿片：**是罂粟未成熟蒴果浆汁的干燥物，含有20多种生物碱，其中包括**吗啡、可待因和罂粟碱。**

**阿片受体**：①**丘脑内侧、脑室及导水管周围灰质**密度较高---这些结构与痛觉的感受和整合有关。

②**边缘系统及蓝斑核**密度最高---与情绪、精神活动有关。

**耐受性：**是指长期用药后中枢神经系统对其敏感性降低，需要增加剂量才能达到原来的效应。剂量越大，给药间隔越短，耐受发生越快越强。

吗啡（morphine）（药理作用、中毒特征、呼吸抑制解救大题）

1. **来源：**阿片中的主要生物碱。
2. **体内过程**

1）吸收：口服易吸收，**首过消除强**。常**注射**给药；

1. 分布：分布广，1/3与血浆蛋白结合，血流丰富的组织肺、肝、肾、脾中浓度最高，脂溶性较低，仅**少量通过血脑屏障**，但足以发挥中枢性药理作用；可通过胎盘。
2. 代谢：在肝内与葡萄糖醛酸结合，形成吗啡-6-葡萄糖醛酸，药理活性比吗啡强。
3. 排泄：主要经肾脏排出，少量药**可经乳汁排出**。
4. **作用机制**

阿片类药物与**阿片受体**结合，模拟内源性阿片样物质，提高痛阈而发挥作用。

吗啡【药理作用】（痛静呼咳瞳，温吐乳；泻绞潴，禁用哮娩，压疫）

1. **中枢神经系统（吗啡的中枢神经系统药理作用及临床应用，大题）：**

**镇痛 -脊髓胶质、丘脑内侧、脑室及导水管周围灰质；**

**镇静欣快 -边缘系统和蓝斑核；**

**呼吸抑制 -降低脑干呼吸中枢对血液CO2张力的敏感性&脑桥呼吸调节中枢；**

**镇咳 -孤束核；**

**缩瞳 -外周副交感**

* 1. **镇痛作用**：**强大的镇痛作用，主要与其激动脊髓胶质区、丘脑内侧、脑室及导水管周围灰质的阿片受体有关。**
     1. 选择性：持续性慢性钝痛＞间断性锐痛>神经性疼痛（作用较差）。
     2. 时间久：**持续4-6h**
  2. **镇静和欣快作用**：
     1. 镇静作用：提高对疼痛的耐受力。
     2. 欣快作用：表现为满足感和飘然欲仙，镇痛效果良好的重要因素，也是其成瘾性的重要因素。
  3. **抑制呼吸**：治疗量即抑制呼吸，中毒常致死，**是吗啡急性中毒致死的主要原因**。吗啡不伴有对延髓心血管中枢的抑制，**降低呼吸中枢对CO2的敏感性**，减弱过敏的反射性呼吸兴奋，使急促浅表的呼吸得以缓解，也有利于心源性哮喘的治疗。
  4. **镇咳**：直接抑制延髓咳嗽中枢。（临床常用可待因代替）
  5. **缩瞳**：**兴奋支配瞳孔的副交感神经**，产生缩瞳作用，**针尖样瞳孔为其中毒体征**。
  6. 其他：

**①作用于下丘脑体温调节中枢，改变体温调定点**，使体温略有下降，但长期大剂量使用，体温反而升高。

**②催吐：兴奋延髓催吐化学感受区（CTZ）**，引起恶心、呕吐。纳洛酮（阿片拮抗）可对抗之。

**③抑制下丘脑释放：促性腺释放激素&促肾上腺皮质激素释放因子**

**2）平滑肌兴奋作用：**

1）胃肠道：**提高胃窦部和十二指肠起始部、小肠及大肠平滑肌、回盲瓣及肛门括约肌张力**。**抑制蠕动，胃排空延缓**，胃酸分泌抑制，用于止泻，引起便秘。

2）胆道：**引起胆道奥迪扩约肌痉挛性收缩**，阻止胆汁排空，使**胆道内压增加**。故在**胆绞痛时宜与阿托品**合用。

3）泌尿道：膀胱括约肌张力增加，引起尿潴留。

4）支气管：**大剂量引起支气管收缩**，禁用于支气管哮喘。

5）子宫：延长分娩时程，禁用于分娩止痛。

3）扩血管，**直立低血压**

4）免疫系统：抑制

①抑制血管运动中枢，**促进组胺释放，能扩张血管**、降压，可致体位低压；

②**扩张脑血管**，脑脊液压力升高更明显，颅内占位病变及颅脑损伤**致颅内压增高**的病人禁用；

③治疗量对卧位血压、心率无明显影响。易**致体位性低血压**；

④对缺血心肌有保护作用；

⑤**中毒量**因呼吸严重抑制致**低氧血症**血压剧烈下降。

➢淋巴细胞增殖及细胞因子释放↓

➢NKC的细胞毒作用↓

➢HIV蛋白诱导的免疫反应↓

吗啡 临床应用（痛、心源哮喘、腹泻）

1）**镇痛**：多种原因疼痛有效，因易成瘾，**仅短期应用于其它镇痛药无效时**，或癌症剧痛。急性锐痛；晚期癌症疼痛；**内脏绞痛（＋阿托品）**；心肌梗死引起的剧痛；对神经压迫性疼痛疗效差；镇痛效果与个体敏感性差异有关；分娩止痛、颅脑损伤不用

吗啡治疗心源性哮喘 药理机制 大题：

左心衰竭突发急性肺水肿所致呼吸困难（心源性哮喘），静脉注射吗啡可迅速缓解患者的气促与窒息感，促进肺水肿液的吸收。

**③其镇静作用有利于消除患者的焦虑、恐惧情绪。**

**②抑制呼吸，降低呼吸中枢对CO2敏感性，减弱过度反射性呼吸兴奋。**

**①血管舒张，降低外周阻力，减轻心脏负荷，利于肺水肿的消除；**

**综合治疗包括：强心苷、氨茶碱、利尿及吸氧外，静注吗啡可产生良好效果。**

3）**止泻**：减轻**急、慢性消耗性腹泻症状（阿片酊、复方樟脑酊）**。

**（6）不良反应**

1）一般不良反应：眩晕、恶心、呕吐、便秘、呼吸抑制、少尿、排尿困难、胆绞痛、直立性低血压、免疫抑制等。

**2）耐受性及依赖性：耐受性**指长期用药后中枢神经系统对其敏感性降低，需要增大剂量才能达到原来药效；包括生理依赖性（physical dependence）和精神依赖性（psychological dependence）。治疗：**替代递减脱毒疗法：美沙酮——小毒替大毒**

吗啡急性中毒（大题）：

昏迷、深度**呼吸抑制**、针尖瞳孔三联征。常伴有血压下降、体温降低、皮肤湿冷以及尿潴留。**呼吸麻痹常为致死主因**。

抢救措施为**人工呼吸、适量给氧，静注阿片受体拮抗药纳洛酮**。

（7）禁忌症：对抗**缩宫素**对子宫的兴奋作用**延长产程**，禁用于**分娩止痛和哺乳期妇女止痛；支气管哮喘及肺心病患者**；**颅脑损伤所致颅内压增高的患者**；肝功能严重减退患者和**新生儿和婴儿**禁用。

可待因（codeine）甲基吗啡

**镇痛作用为吗啡的1/12～1/10**

**无明显的镇静作用。欣快症及成瘾性也低于吗啡，为最常用的吗啡代替品但仍属限制性应用的麻醉药品。**

**抑制呼吸作用也较轻**

**镇咳作用为吗啡的1/4。临床上用于轻至中度疼痛和剧烈干咳。**

**无明显便秘、尿潴留及直立性低血压等副作用，**

**二、人工合成镇痛药**

哌替啶（pethidine/度冷丁dolantin/麦啶meperidine）

【药理作用】**（激动μ受体）**

作用性质与吗啡相似；

但**有显著的M受体阻断作用**，导致口干和心悸；

其代谢产物**去甲哌替啶具有中枢兴奋作用**，**可产生幻觉甚至惊厥**。

1、中枢神经系统

1）镇痛：较弱

镇痛效力约为吗啡的1/10～1/7。

镇静、欣快感较吗啡弱；成瘾较慢，戒断症状持续时间较短；

2）抑制呼吸：较弱。

3）**无明显镇咳、缩瞳作用；**

4）兴奋延脑催吐化学感受区：恶心呕吐；

2、平滑肌（**中度↑胃平滑肌张力，少引起便秘，无止泻作用**）

①胃肠道平滑肌——作用短暂，不引起便秘，**亦无止泻作用**。

②引起胆道括约肌痉挛——但比吗啡弱。

③对支气管平滑肌——治疗量无影响，大剂量可引起支气管平滑肌收缩。

④对妊娠末期子宫——不对抗催产素的作用，故不延缓产程，**可用于分娩镇痛**。

3、心血管系统：同吗啡

**【**哌替啶（pethidine**药理作用】镇静致欣快、呼吸抑制、和扩血管作用与吗啡相当**

1. 类似吗啡，镇痛作用弱于吗啡，但成瘾性较轻而慢。
2. **无镇咳、少便秘**。
3. 不延缓产程，可用于**分娩止痛**。

**【临床应用】**

1. **镇痛**：**取代吗啡用于各种原因剧痛**（**创伤、术后、癌症晚期**），用于内脏绞痛需合用阿托品，新生儿对哌替啶抑制呼吸作用敏感，故**产妇临产前2-4h不宜使用**。
2. **心源性哮喘**
3. **麻醉前给药及人工冬眠**：麻醉前给药镇静作用，与**氯丙嗪、异丙嗪**合用诱导人工冬眠。
4. **不良反应**：类似吗啡，久用可产生耐受性和依赖性。
5. **禁忌症：同吗啡。**
6. **用量过大——可抑制呼吸；反复大量使用引起震颤、肌肉挛缩、反射亢进甚至惊厥等中枢兴奋症状。**

**故：对出现中枢兴奋症状的中毒患者，除应用纳洛酮外，还应配合使用抗惊厥药药物。**

1. **应用单胺氧化酶抑制药的患者，同时使用本药可干扰去甲哌替啶的代谢而使之蓄积，导致中枢兴奋、高热、惊厥；**

**故：禁止与单胺氧化酶抑制剂合用。**

美沙酮（methadone）

1、镇痛作用与吗啡相当，**可口服**

2、耐受性、成瘾性发生慢，戒断症状略轻，且易于治疗

3、适用于各种剧痛，也适用于吸毒成瘾者的脱毒治疗，**用于治疗吗啡和海洛因成瘾。**

芬太尼（fentanyl）

超短效镇痛药，适用于外科小手术**。**

**镇痛作用较吗啡强100倍。用于各种剧痛**

**➢快效、短效**

**➢与氟哌利多合用产生神经阻滞镇痛作用**

**➢成瘾性小**

**超短效镇痛药**

**舒芬太尼(sufentanil)：强效（吗啡1000倍）**

**阿芬太尼(alfentanil)——心血管手术麻醉**

二氢埃托啡（dihydroetorphine）

为我国生产的强镇痛药，其**镇痛作用是吗啡的500～1000倍**。本品**激动μ受体，对δ、κ受体作用弱**。临床用于哌替啶、吗啡等无效的**慢性顽固性疼痛**和晚期癌症疼痛。**依赖性强。**

**罗通定：**无明显成瘾性，对慢性持续性钝痛效果好**。**

**纳洛酮：**阿片受体拮抗剂，用于阿片类药物的急性中毒。

喷他佐辛Pentazocine（镇痛新）

**激动k，****部分激动μ**，阿片受体部分激动药。**成瘾性小**。

**主要经肝脏代谢，代谢速率个体差异较大**，是其**镇痛效果个体差异大的主要原因**。60%-70%以代谢物形式和少量以原形经肾排泄。

1、主要作用于κ，对μ受体有微弱的拮抗作用

2、镇痛效力弱（1/3），呼吸抑制作用亦弱，且不随用药剂量加大而增强

3、平滑肌兴奋作用弱，胆道压力增高不明显，**心血管作用与吗啡相反，使心率增加，血压升高，心脏做功增加**

4、不拮抗吗啡呼吸抑制，但催发吗啡戒断症状

5、大剂量致精神症状

6、**用于各种慢性痛**，**成瘾性较少发生**，为非麻醉药品

**三、其他镇痛药**

罗通定（rotundine）——为延胡索乙素的左旋体

有镇静、安定、镇痛和中枢肌松作用，镇痛作用较哌替啶弱；对慢性持续性钝痛效果较好，对创伤性和癌性疼痛效果较差；用于胃肠系统钝痛、一般性头痛、脑震荡后头痛。

**四 、阿片受体阻断药**

纳洛酮（naloxone）、纳曲酮

对各型阿片受体都有竞争性阻断作用：μ>κ>δ；

用于治疗阿片类药物中毒；

阿片类药成瘾者的鉴别诊断，对阿片类药物依赖者，**肌内注射本品可诱发严重戒断症状**，**结合用药史和尿检结果**，可确认为阿片类药物成瘾。

# 第二十章 解热镇痛抗炎药与抗痛风（没有进度表）药

**一、解热镇痛抗炎药的作用机制**

1. **解热镇痛抗炎药：非甾体抗炎药（****NSAIDs）**
2. **作用机制：**抑制体内**环氧化酶（COX）**活性而减少局部组织**前列腺素（PG）**的合成。

阿司匹林（NSAID药理）抑制前列腺素的生物合成之后有哪些后果？

1. **解热** 
   1. 发热机制：外热原→内热原→体调中枢合成PG→调定点↑→产热增加、散热减少。
   2. 解热机制：抑制PG合成酶从而抑制下丘脑PG生成。**对正常体温无明显影响**。
   3. 应用注意：发热是防御反应，确诊前不宜用；为对症治疗；防止解热过度。
2. **镇痛** 
   1. 致痛机制：PG有致痛作用和痛觉增敏效应。
   2. 镇痛机制：抑制局部PG合成，减轻PG致痛作用及痛觉增敏效应。
   3. 镇痛特点：强度中等，弱于哌替啶；主要用于慢性钝痛，对创伤性剧痛、内脏绞痛无效；为非麻醉性（非成瘾性）镇痛药，无欣快感、耐受性、呼吸抑制。
3. **抗炎**
   1. 炎症机制：PG在炎症反应过程中致血管扩张和组织水肿，与缓激肽等协同致炎。
   2. 抗炎机制：通过抑制PG和致炎物质合成，减少炎症因子和细胞因子产生等抗炎。

**非选择性环氧酶抑制药**

**水杨酸类**

阿司匹林（aspirin）乙酰水杨酸

**（1）体内过程**

1）吸收：**口服**，胃肠道吸收迅速；易被酯酶水解为水杨酸，阿司匹林、水杨酸均有药理活性。

2）分布：可广泛分布，能分布到关节腔、脑脊液、胎盘，血浆蛋白结合率高，可通过竞争与白蛋白结合提高游离血药浓度，而引起药物相互作用。

3）代谢：主要经肝代谢且有饱和性。一般剂量按一级动力学代谢，半衰期2～3小时；大剂量时按零级动力学代谢，半衰期长达15～30小时，易致毒性反应。

4）排泄：酸性，受PH影响大，**碱性尿利于药物解离，排出加快**。

非甾体抗炎药（NSAIDs）抑制COX减少局部组织PG合成

阿司匹林（乙酰水杨酸）药理作用与临床应用（解热镇痛抗炎抗风湿，抗板，川崎病）

1）**解热镇痛（中剂量）、抗炎抗风湿（大剂量）**：适用于慢性钝痛及多种原因引起的发热；临床常用于感冒发热、头痛、偏头痛、牙痛、神经痛、关节痛、肌肉痛和痛经等。

**风湿和类风湿首选药，**大剂量使用后风湿热症状在用药后24-48h内好转**可用作急性风湿热的鉴别诊断依据，最好用至最大耐受量**。

2）**抗板（小剂量）**：**小剂量**可**抑制血小板COX1**，减少血小板中血栓素A2（TXA2）形成，抑制血栓形成达到抗凝作用；**大剂量**能**抑制血管壁内前列环素（PGI2）合成**，可能促进血栓形成。

**临床上采用小剂量治疗缺血性心脏病、人工心脏瓣膜等的血栓形成。**

3）儿科用于**皮肤黏膜淋巴结综合征（川崎病）治疗。**

阿司匹林不良反应（为您杨明义肾）

1）**胃肠道反应（最为常见）：**①直接刺激胃粘膜，引起上腹不适、恶心、呕吐，能诱发或加剧胃溃疡及胃出血。②可能与抑制胃粘膜组织COX-1生成前列腺素如PGE2有关，而PGE2对胃黏膜有保护作用有关。

2）**凝血障碍：**①影响血小板凝集②大剂量**抑制凝血酶原形成**，引起出血倾向，**维生素K**可防治。严重肝损害、低凝血酶原、维K缺乏、血友病等禁用；常规术前、产前一周应停用。

3）**水杨酸反应：剂量过大，头痛、恶心、呕吐、*耳鸣*及听力减退等**，重者呼吸加快、酸碱平衡失调甚至精神错乱，**严重者立即停药，静脉滴入碳酸氢钠以碱化尿液，加速其排泄。**

4）**过敏反应：**荨麻疹、血管神经性水肿、哮喘等；可诱发哮喘。**与PG合成受阻导致白三烯合成增多有关**，**鼻息肉、慢性荨麻疹、过敏及哮喘史者禁用**。

阿司匹林哮喘：**非抗原-抗体反应为基础的过敏反应**，而是**PG合成受到抑制**，由**花生四烯酸生成的白三烯以及其他脂氧酶代谢产物增多**，**内源性支气管收缩物质居于优势**，**导致支气管痉挛收缩诱发哮喘**，**肾上腺素治疗无效，可用抗组胺药和糖皮质激素治疗**。

5）**瑞夷综合征：儿童感染某些病毒性疾病**时使用阿司匹林退热时，引起急性肝脂肪变性-脑病综合征（瑞夷综合征），罕见但预后恶劣。病毒感染患儿不宜用阿司匹林，应用**对乙酰氨基酚（扑热息痛）**代替。

6）老年人**肾脏损害：对正常肾功能无明显损害，**老年人易发生。

**阿司匹林与氯丙嗪解热作用比较**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | 氯丙嗪 | 解热镇痛抗炎药 |
| 作用特点 | 异常T—>正常  正常T—>正常以下(配合物理降温) | 异常体温—>正常  正常体温无影响 |
| 作用部位 | 中枢 | 中枢 |
| 机理 | **抑制体温调节中枢** | **抑制PG合成酶** |
| 应用 | 人工冬眠 | 发热病人退热 |

**常用解热镇痛抗炎药比较**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 药 物 | **乙酰水杨酸**  （阿司匹林） | **对乙酰氨基酚**  **（扑热息痛）** | **保泰松**  **（布他酮）** | **吲哚美辛**  （消炎痛） |
| 解热作用 | **+++** | **++** | **+** | **+++** |
| 镇痛作用 | **+++** | **++** | **+** | **++++** |
| 抗炎/风湿 | **+++** | **—** | **+++** | **++++** |
| 临床应用 | 类风湿性关节炎、发热、慢性钝痛、风湿热、脑血栓 | **解热镇痛** | **急性风湿性及类风湿性关节炎、强直性脊柱炎** | 其他药不能耐受或疗效不显著者、癌性发热 |
| 不良反应 | 胃肠道、凝血障碍等 | 皮疹、肾毒性、中毒致肝坏死 | **不良反应较多，已少用** | 胃出血（偶发）  过敏反应 |

吗啡与阿司匹林的镇痛作用比较（阿司匹林和吗啡的镇痛特点，大题）

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 项目 | 吗啡 | 阿司匹林 |
| 镇痛部位 | 中枢 | 外周 |
| 作用机理 | 激动阿片受体干扰痛觉传入 | 抑制PG合成，减轻炎性疼痛 |
| 作用特点 | 强大镇痛，伴镇静及欣快感 | 中等镇痛，无镇静及欣快感 |
| 创伤剧痛 | 强效 | 无效 |
| 内脏绞痛 | 强效 | 无效 |
| 慢性钝痛 | 效果好 | 效果良好 |
| 应用 | 各种剧痛 | 广泛，多用于慢性钝痛 |
| 成瘾性 | 易产生 | 无 |
| 不良反应 | 抑制呼吸 | 胃肠道反应，凝血障碍 |

**非那西丁：**对乙酰氨基酚前体药**；**

对乙酰氨基酚（acetaminophen，扑热息痛）

仅扑热、息痛，无抗炎抗风湿。

仅解热镇痛作用与阿司匹林相当，**无抗炎抗风湿作用**。（在中枢起作用）

作用特点：

▲**解热作用和镇痛作用**与阿司匹林相似

**▲几乎不具有抗炎抗风湿作用；**

**▲对血小板和凝血时间无影响。**

应用：

①临床用于感冒发热、关节痛、头痛、神经痛和肌肉痛等。

②阿司匹林过敏、消化性溃疡病、阿司匹林诱发哮喘的患者，可选用**对乙酰氨基酚代替阿司匹林**。

③**WHO推荐儿童因病毒感染引起发热、头痛需使用NSAIDS时，应首选对乙酰氨基酚。**

④本药不能单独用于抗炎或抗风湿治疗。

不良反应：

▲治疗量、疗程短时，很少产生不良反应。

▲**长期大剂量服用可能造成肾毒性**，如慢性肾炎和肾乳头坏死。

▲过量中毒可造成肝坏死。

▲对于中毒的患者及时使用**蛋氨酸（甲硫氨酸）**或**乙酰半胱氨酸**可防止肝损伤。

布洛芬:解热镇痛抗炎抗风湿

作用特点：

▲解热、镇痛和抗炎作用强。

▲**主要用于风湿及类风湿关节炎**，也可用于**一般解热镇痛**，疗效与阿司匹林相似。

▲严重不良反应发生率明显低于阿司匹林、吲哚美辛等其他多数NSAIDs。

▲少数患者出现过敏、血小板减少和视力模糊。一旦出现视力障碍应立即停药。

吲哚美辛（indomethacin，消炎痛）

人工合成药，最强的PG合成酶抑制药之一；

烯醇酸类：

吡罗昔康（piroxicam炎痛喜康）：血浆半衰期较长（36～45h）；主要用于治疗风湿性和类风湿性关节炎。

美洛昔康(meloxicam)：对COX-2有一定选择性

**选择性环氧化酶2抑制剂**

**塞来昔布、尼美舒利**

二、抗痛风药（未出现进度表）

**痛风：是一种以高尿酸血症和关节炎为特征的疾病。**

用于治疗急性痛风的药物——**止疼抗炎**

秋水仙类——**秋水仙碱（首选，抑制白细胞游走进入关节）**:抑制急性发作时的粒细胞浸润

非甾体抗炎药**（禁用阿司匹林，阿司匹林是酸）**——吲哚美辛、布洛芬、萘普生等：抑制炎症和疼痛

甾体抗炎药：只用于上述抗痛风药不能耐受或顽固

用于治疗慢性痛风的药物——**降低血尿酸浓度**

1.**抑制尿酸生成药（别非）**：**别嘌醇**、**非布索坦**、奥昔嘌醇、巯异嘌呤等。

2.**促尿酸排泄药（苯丙）**：**丙磺舒（竞争性抑制青霉素、头孢菌素在肾小管的分泌，提高抗生素血药浓度，产生协同抗菌作用）**、乙磺舒、**苯溴马隆**等，能抑制尿酸在肾小管吸收，促进尿酸排泄，迅速降低血浆尿酸浓度。

# 第二十六章 肾上腺皮质激素类药物（SPOC）

糖皮质激素

【体内过程特点】\*2

注射与口服均可吸收；

氢化可的松入血约90%与血浆蛋白结合

* 其中80%与皮质激素运载蛋白（CBG）特异性结合
* 10%与白蛋白结合

GC在肝脏中代谢转化；

生物学半衰期比血浆半衰期长

【抗炎机制】

强大、多原因。早期改善红肿热痛，后期防黏连瘢痕后遗症。可感染扩散、创面愈合延迟

①（主要）基因组效应

糖皮质激素是一种高脂溶性分子,易通过细胞膜与胞质内的糖皮质激素受体(GR)结合。GR分为GRα和GRβ，其中GRα活化后产生经典的激素效应，GRβ不与激素结合，为GRα的拮抗体。

未活化的GRα与HSP90等结合成复合体，与激素结合而活化后，HSP90等脱离。

激活的激素-受体复合体进入细胞核，与糖皮质激素反应元件（GRE）或负性糖皮质激素反应元件（nGRE）结合，引起相应基因表达增减，从而产生生物学效应。

如诱导脂皮素-1产生，PLA2↓；抑制细胞因子、粘附分子如TNF-α，凋亡炎症细胞。

②非基因组效应：起效迅速，与膜类固醇受体，生化效应，Src通路相关。

【药理作用】（生；抗炎免疫过敏；允热淋厥胃骨高）

生理剂量：物质代谢：升血糖、合成糖原；分解蛋白质、核酸；脂肪重分布、库欣综合征；弱盐皮质激素作用；

抗炎

抑制免疫：小剂量抑制细胞免疫、大剂量抑制体液免疫。诱导淋巴细胞DNA降解、抑制合成、凋亡、抑制NF-κB。【可能考大题】

抗过敏：减少肥大细胞脱颗粒而释放的组胺、5-羟色胺、过敏性慢反应物质和缓激肽。【可能考大题】

允许作用(permissive action):糖皮质激素对有些组织细胞虽无直接活性,但可给其他激素发 挥作用创造有利条件,称为允许作用。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等。

退热。

中性粒，红，板↑淋巴细胞↓

中枢神经系统兴奋。大剂量惊厥、癫痫。

分泌胃酸、胃蛋白酶，提高食欲促消化。大剂量诱发溃疡。

抑制成骨细胞。

高血压、动脉粥样硬化。

【临床应用】重度感染伴休克，粘免淋局替（站面临具体）

中毒性感染伴休克，增强耐受：与足量有效抗生素合用。病毒性感染一般不用糖皮质激素，且用后可使感染扩散，但可用于控制症状。

休克：①感染中毒性休克：合用抗生素，及早短时间突击大量。待微循环改善、脱离休克状态即可停用，糖皮质激素尽可能在抗菌药物之后使用，停药则在撤去抗菌药物之前；②过敏性休克：与首选药肾上腺素合用；③心源性休克：须结合病因治疗；④低血容量性休克：应首先补足液体、电解质或血液、纠正酸碱平衡，如疗效不明显时可合用超大剂量糖皮质激素

防疤痕粘连：脑炎，眼炎。

免疫：非首选。自身免疫性疾病，过敏性疾病：缓解症状易复发。器官移植排斥反应。

儿童急淋，再障（停药后易复发）

局部应用

替代疗法：肾上腺皮质功能不全

【用法与疗程】

大剂量冲击：抢救，氢化可的松静脉给药,首剂 200~300mg,一日量可超过 1g,以后逐渐减量,疗程不超过 3~5 天，可突然停药。

小剂量替代疗法：氢化可的松 10~20mg/d。

一般剂量长期疗法：结缔组织病和肾病综合征。泼尼松口服10~30mg/d,一日 3 次。显效后逐渐减至最小维持量,持续数月。每日清晨一次给药法或隔日清晨给药法（将2日的总药量在隔日早晨1次给予）。

【长期大剂量应用引起的不良反应】

库欣、加重感染、消化系统、高血压、动脉粥样硬化、骨质疏松、糖尿病、青光眼、胎盘功能不全、癫痫。

【停药反应】

医源性肾上腺皮质功能不全：负反馈垂体ACTH分泌↓。

反跳：原病复发或加重：产生依赖性或病情尚未完全控制

糖皮质激素抵抗

皮质激素的分类与来源

1. 盐皮质激素：肾上腺皮质球状带合成，醛固酮、去氧皮质酮等。
2. 糖皮质激素：肾上腺皮质**束状带**合成，氢化可的松等。
3. 性激素：肾上腺皮质网状带合成。

以上合称肾上腺皮质激素，其合成分泌受垂体前叶分泌的**促肾上腺皮质激素（ACTH）**调节。

* 糖皮质激素

短效可水盐）：可的松（cortisone）、氢化可的松（hydrocortisone）

中效：泼尼松（prednisone）、泼尼松龙（prednisolone）、甲泼尼龙、曲安西龙

长效（抗炎）：地塞米松（dexamethasone）、倍他米松

外用：氟氢可的松、氟轻松

1. **体内过程特点**
2. 口服、注射可吸收；
3. 氢化可的松入血后90%与血浆蛋白结合，其中**80%与皮质激素运载蛋白（CBG）结合，10%与白蛋白结合**，具有活性的游离型10%。

**肝肾病时GCB减少**，结合型药物减少，游离性激素增多，药效增强。

**雌激素可使GCB合成增加**，游离性激素减少，药效减弱。

1. 可的松、泼尼松需在**肝内代谢**为氢化可的松和泼尼松龙方有活性，故**严重肝功不全者只能用氢化可的松和泼尼松龙。**
2. **在肝内代谢，肝药酶诱导剂加快其分解，肝药酶抑制剂减慢其分解**，与它们合用时因相应调整剂量。
3. **生理效应**
4. **对物质代谢的影响**
5. **糖代谢**：**增加肌、肝糖原含量，升高血糖**。
   1. 促进糖原异生；
   2. **减少机体组织对葡萄糖的摄取；**
   3. **减慢葡萄糖分解为CO2的氧化过程**。
6. **蛋白质代谢**：
   1. **加速蛋白质分解代谢**，增高尿氮，造成负氮平衡；
   2. 大剂量还能**抑制蛋白质合成**。
7. **脂肪代谢：**

**短期无影响，大剂量长期**使用可增高血浆胆固醇，激活四肢皮下的酯酶，促进皮下脂肪分解，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**，表现为“满月脸，水牛背”，呈现**面圆、背厚、躯干部发胖而四肢消瘦**的特殊体型。

1. **核酸代谢**：表达一种**抑制细胞膜转运功能**的蛋白质，从而抑制细胞对能源物质的摄取，以致细胞**合成代谢受到抑制**。
2. **水、电解质代谢**：较弱的**盐皮质激素样**作用，表现为促进水钠重吸收，使肾小管泌K+、H+增多，造成**水钠潴留、碱中毒**，进而导致高血压和水肿。还能促进肾脏排钙磷，减少小肠对钙磷的吸收，长期用药导致**骨质脱钙**。

**短效对水盐代谢影响最大，抗炎作用最小（可的松抗炎效果最小）；**

**长效抗炎作用最强，对水盐代谢无影响（地塞米松、倍他米松对水盐代谢无影响）。**

1. **允许作用**：糖皮质激素对有些组织细胞虽无直接活性，但可给其它激素发挥作用创造有利条件，称为允许作用。
2. **药理作用及其机制（大题）**
3. **抗炎作用（氢化可的松抗炎作用机制，大题）**

**1）作用特点（简述糖皮质激素抗炎的特点，大题）：**

**✓抗炎作用强大、显著（早期、晚期）**

**✓抗炎无特异性**

**✓局部应用也有作用**

**✓抗炎同时降低机体免疫力**

糖皮质激素有**强大的抗炎作用**，抑制**多种原因引起**的、处于**各期的炎症反应**。应注意炎症反应为机体的防御性反应，炎症后期是组织修复的重要过程，故**不当使用糖皮质激素可致感染扩散、创面愈合延迟（抗炎不抗菌）。**

**①急性炎症（早期）：**

**糖皮质激素→抑制炎症，改善红，肿，热，痛等症状→降低机体抵抗力**

**②慢性炎症（晚期）：**

**Ⅰ 糖皮质激素→防止粘连及瘢痕形成，减轻后遗症**

**Ⅱ 组织修复的重要过程→糖皮质激素→抑制炎症，减轻症状的同时也降低机体的防御功能→感染扩散，创口愈合延迟**

**2）作用机制：**

**➢基因效应**：糖皮质激素与靶细胞胞浆内糖皮质激素受体（GR）结合，GR分为GRα和GRβ，其中GRα活化后产生经典的激素效应，GRβ不与激素结合，为GRα的拮抗体。**未活化的GRα与HSP90等结合成复合体**，**与激素结合而活化后，HSP90等脱离**。激活的激素-受体复合体进入细胞核，与靶基因启动子序列的糖皮质激素反应元件（GRE）或负性糖皮质激素反应元件（nGRE）结合，引起相应基因表达增减，从而产生生物效应。（GC与靶细胞胞浆内GR结合后，影响了参与炎症的一些细胞因子、炎症介质的基因转录，而发挥抗炎作用）

**➢非基因效应**(快速效应)

**3）作用环节（氢化可的松抗炎作用机制，大题）**

**①抑制炎性介质的产生与释放**

**脂皮素(lipocortin, LC)合成↑→磷脂酶A2(PLA2)活性↓→细胞膜上的花生四烯酸(AA)释放↓→前列腺素类PG及白三烯类LT生成↓→炎性介质↓**

**细胞粘附分子、趋化因子表达↓**

**②调节细胞因子的产生**

**✓致炎细胞因子表达减少**

**白细胞介素-1(IL-1)、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-11、IL-12、IL-13、TNF、γ-IFN、GM-CSF等**

**✓抗炎细胞因子表达增加**

**IL-10、IL-1 receptor antagonist(IL-1ra)**

**③抑制一氧化氮合酶及环氧酶-2的活性**

**致炎细胞因子诱导→一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)，COX-2↑→NO、PG生成↑→炎症部位血浆渗出↑，水肿↑，组织损伤↑→炎症症状↑**

**糖皮质激素→抑制巨噬细胞中NOS、COX-2活性→抗炎作用**

**④收缩血管（允许作用，permissive action）**

**糖皮质激素对有些组织细胞虽无直接活性，但可以给其他激素发挥作用创造有利条件，称为允许作用。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升血糖作用；**

**⑤稳定肥大细胞颗粒和溶酶体膜，↓组胺释放**

**⑥抑制胶原蛋白合成&成纤维细胞增生，↓后期肉芽组织**

1. **免疫抑制与抗过敏**
2. **免疫抑制**：**对免疫系统多方面的抑制作用。小剂量抑制细胞免疫，大剂量抑制体液免疫**，如能抑制淋巴组织在抗原作用下的分裂增殖，阻断单核细胞和巨噬细胞聚集等，从而抑制组织器官抑制排异反应和皮肤迟发型过敏反应，对于自身免疫性疾病也能发挥一定疗效。
3. **抗过敏**：糖皮质激素能抑制过敏反应中产生的组胺、5-HT、缓激肽等过敏介质，抑制过敏反应。

**免疫抑制作用的多环节：**

★**↓巨噬细胞对抗原的吞噬和处理，干扰淋巴细胞的识别及阻断淋巴母细胞的增殖**

机制：巨噬细胞激活，吞噬抗原→分泌IL-1→静息T淋巴细胞激活→识别抗原，产生致炎细胞因子(IL-2、IL-3,IL-6，TNF,γ-IFN、GM-CSF等)→淋巴母细胞增殖→细胞免疫反应

**糖皮质激素→致炎因子基因转录↓→病理性免疫↓**

★**↓淋巴细胞DNA合成和有丝分裂，破坏淋巴细胞，使外周淋巴细胞减少**

**人体淋巴细胞移行至血液以外的组织→血中淋巴细胞↓**

★**↓Th和B细胞，使抗体生成减少**

★**↓某些细胞因子的生成**

1. **抗毒作用**

**➢细菌内毒素→高热，乏力,食欲减退等毒血症状**

**➢糖皮质激素→稳定溶酶体膜→内源性致热原释放↓**

**➢糖皮质激素→抑制下丘脑体温调节中枢对致热原的反应→机体对内毒素的耐受力↑→迅速退热并缓解毒血症状**

**↑机体对内毒素的耐受力（不能中和毒素，对外毒素也无防御作用）**

1. **抗休克：常用于严重休克，特别是感染中毒性休克的治疗。**

**抗休克机制：**

1. **抗炎作用**，减轻全身炎性反应，减轻组织损伤；
2. **抗毒作用**，**提高机体对内毒素的耐受能力**；

原因除与抗炎抗毒抗免疫有关外，还与下列因素有关：

➢**加强心肌收缩力**→心输出量↑

➢↓血管对缩血管活性物质敏感性→**改善微循环**

➢稳定溶酶体膜→心肌抑制因子(myocardiodepressant factor, MDF)释放↓→防止心肌收缩无力与内脏血管收缩

1. **其它作用**
2. **刺激骨髓造血功能**，使红细胞和血小板等增多。

➢**中性白细胞数量增多**：1) 骨髓释放增多； 2) 消除变慢；3）从血循环向

血管外游走减少，但**抑制功能**

➢**RBC和Hb含量增多**

➢**血小板PLT增多**，纤维蛋白原浓度↑，凝血时间↓

➢**淋巴细胞减少**

1. **提高中枢神经系统兴奋性**。

**提高中枢神经系统的兴奋性**→欣快，激动，失眠等；

少数病人可表现为焦虑，抑郁，甚至诱发精神失常；

**大剂量→致儿童惊厥或癫痫样发作**

1. 消化系统

**促进胃蛋白酶和胃酸分泌，提高食欲，促进消化功能**。

但大剂量→诱发或加重溃疡病

1. 骨骼系统

**抑制成骨细胞**，减少胶原合成，**促进胶原及骨质分解，排钙↑**→**骨质疏松，易骨折**；

1. 心血管系统

对活性物质的反应性增强，增加血管壁肾上腺受体的表达，可致高血压。

1. **临床应用（大题）**
2. **替代疗法**：用于**急性、慢性肾上腺皮质功能不全**，**脑垂体前叶功能减退**及**肾上腺次全切除术后，皮质激素分泌不足**的患者。
3. **严重感染或炎症：制止危重症发展**
4. 严重急性感染：用于**中毒性细菌感染**或同时伴有休克者，**病毒感染一般不用GCs**，但某些严重病毒感染可加用GCs来控制病情。

**应用原则：**①与**足量有效抗生素合用**（以防加重感染）②短用（症状缓解即停）③先停（先于抗菌药停）④病毒和真菌感染一般不用（需要免疫力）

1. 抗炎治疗及防止某些炎症的后遗症：**重要器官或要害部位炎症**→早期应用→防止组织粘连，或疤痕形成；

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，睾丸炎以及烧伤后疤痕挛缩等；对**虹膜炎，角膜炎，视网膜炎和视神经炎**等**非特异性眼炎**，**防止角膜浑浊和疤痕粘连的发生**。

1. 自身免疫性疾病、器官排异反应和过敏性疾病。
2. 自身免疫性疾病：如**风湿热、风湿性心肌炎、风湿及类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮（SLE）、自身免疫性贫血、肾病综合征**等。
3. 器官移植排异反应
4. 过敏性疾病：**荨麻疹、血管神经性水肿、支气管哮喘和过敏性休克**等。
5. 抗休克治疗：适用于各种休克

①感染中毒性休克：与**有效足量抗生素合用**→及早，大量，短时间突击使用，在微循环改善、脱离休克状态、撤去抗菌药物之前停用；

②过敏性休克：与**首选药肾上腺素**合用；

③心源性休克：须**结合病因**治疗；

④低血容量性休克：应**首先补足液体、电解质或血液、纠正酸碱平衡**，如疗效不明显时可合用超大剂量糖皮质激素

1. 血液病治疗（停药后易复发）：多用于**儿童急性淋巴细胞性白血病**；还有**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。
2. 局部应用：皮肤病如湿疹、肛门瘙痒、接触性皮炎、牛皮癣等。
3. **不良反应及其防治（大题）**
4. **长期大剂量应用引起的不良反应**
5. **医源性肾上腺皮质功能亢进（柯兴综合征）**：过量激素引起脂质代谢和水盐代谢紊乱的结果，表现为满月脸、水牛背、皮肤变薄、多毛、水肿、低血钾、高血压、糖尿病等，停药症状可自行消失。

①水盐代谢：保Na+排K+，干扰Ca2+、P代谢

结果：高血压，低血Ca2+、低血钾，骨质疏松自发性骨折，骨缺血性坏死，补充Vit D与钙盐

②糖代谢：糖异生↑——>组织利用摄取葡萄糖↓

结果：血糖↑，出现尿糖

③脂肪代谢：分解↑，合成↓→诱发酮症；**脂肪再分布→向心性肥胖**

④蛋白质代谢：分解↑，合成↓→负氮平衡

结果：**皮肤变薄、骨质疏松、肌肉萎缩**、儿童生长缓慢、胸腺淋巴组织萎缩、**伤口愈合延迟、浮肿**；

1. 糖尿病：**糖皮质激素促进糖原异生**，降低组织对葡萄糖的利用，抑制肾小管对葡萄糖的重吸收作用，长期应用超量糖皮质激素者可能出现糖尿病。
2. **骨质疏松**、肌肉萎缩、**伤口愈合迟缓**等：与促进蛋白质分解，抑制其合成和增加钙磷排泄有关。抑制生长
3. 心血管系统并发症：长期应用，由于及血脂升高可引起高血压和动脉粥样硬化硬化。
4. **诱发或加重感染**：长期应用抑制免疫力，可能诱发感染或加重感染。
5. 消化系统并发症：刺激胃酸、胃蛋白酶分泌，可能诱发胃十二指肠溃疡，甚至诱发消化道出血。对少数患者可**诱发胰腺炎或脂肪肝**。
6. 其它

①精神神经症状：欣快，食欲增加，激动，失眠，**偶致精神失常或诱发癫痫发作**。有精神病或癫痫病史者禁用或慎用；

②眼部并发症：**眼内压升高，白内障**等；全身或局部给药均可发生应对眼内压进行监护。

1. **停药反应**
2. **医源性肾上腺皮质功能不全**：长期大剂量使用糖皮质激素，抑制垂体-肾上腺皮质轴导致肾上腺皮质萎缩所致，故不可骤然停药，停药时缓慢减量并在停用后连续饮用ACTH7天左右。

长期应用→负反馈→下丘脑-垂体-肾上腺皮质系统↓→垂体前叶ACTH分泌↓→内源性糖皮质激素分泌功能↓，肾上腺皮质萎缩；

突然停药→外源性糖皮质激素↓，内源性皮质激素分泌不足→肾上腺皮质功能不全。

1. **反跳现象**：突然停药或减量使原病复发或恶化，常需加大剂量再次治疗，缓解后在缓慢停药。
2. **糖皮质激素抵抗**
3. 禁忌症：严重精神病、癫痫、活动性消化性溃疡病、新近肠胃吻合术、骨折、创伤修复期、角膜溃疡、肾上腺皮质功能亢进症，严重高血压，糖尿病，孕妇，**抗菌药物不能控制的感染如水痘、麻疹、真菌感染等**。
4. 用法与疗程

1、**大剂量突击疗法**

**用于危重病人的抢救，一般不超过3-5天,可突然停药；**

如**严重中毒性感染、急性移植排斥及各种休克**。氢化可的松首次可**静脉注射**200-300mg，1.0g/日(或其它制剂的等效剂量)

2、**一般剂量长期疗法**

**用于反复发作、累及多种器官的慢性疾病；**

如**结缔组织病，肾病综合征**，顽固性支气管哮喘，中心性视网膜炎，各种恶性淋巴瘤，淋巴细胞白血病等。一般**用泼尼松口服**10-20mg(或其它制剂的等效剂量)每日3次；

**显效后逐渐减至最小维持量，持续数月**

3、隔日疗法

**慢性病长程疗法中，将2日的总药量在隔日早晨1次给予；**

若清晨一次给药→此刻正与生理性负反馈作用时间一致，**对肾上腺皮质功能的抑制较小**；若下午或晚间给药，即使剂量不大，次晨的内源性氢化可的松的分泌高峰也能受到明显抑制；

**隔日疗法常采用中效制剂如泼尼松或泼尼松龙**

4、**小剂量替代或补充疗法**

用于**垂体前叶功能减退，阿狄森病（爱迪生病）及肾上腺皮质次全切除术后**；

一般维持量，可的松每日12.5-25mg或氢化可的松每日10-20mg

5、局部用药

用于眼病和皮肤病，氢化可的松及泼尼松龙等

**激素复杂但易记，密码54321；一进一退五诱发，四种给法要熟悉**

5：五抗（抗炎，抗毒，抗休克，抗免疫，抗血液s疾病）

4：四大代谢（蛋白，脂肪，糖，水盐）

3：三大系统（神经，消化，循环）

2：两类组织（肌肉，骨）

1：一个负反馈（肾上腺皮质反馈轴）

一进：医源性肾上腺皮质功能亢进。

一退：肾上腺皮质功能减退。

五诱发：诱发加重感染、溃疡、糖尿病、精神病、高血压。

四种给药法：1.小剂量代替；2.一般剂量长程；3.大剂量突击疗法；4.隔日疗法。

# 第二十二章 抗心律失常药

1. **抗心律失常药的分类**

A screen shot of a paper

Description automatically generated



**奎尼丁 - Quinidine**

**利多卡因 - Lidocaine**

**普罗帕酮 - ProPAfenone**

**普萘洛尔 - Propranolol**

**胺碘酮 - AmiOdarone**

**维拉帕米 - Verapamil**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 分类 | | 药名 | 作用原理 | 药理作用 |
| Ⅰ类：钠离子通道阻断药 | IA类  适度抑制Na+内流 | 奎尼丁 | 1阻断Na+通道，阻断K+、Ca2+道  2阻断M受体：抗胆碱作用。 | 1降低自律性  2延长APD和ERP  3减慢传导 |
| IB类  轻度抑制Na+内流 | 利多卡因 | 1阻断Na+内流；  2促进K+外流。 | 1降低自律性：浦。  2相对延长ERP（ERP/APD）。  3改善传导 |
| IC类  重度抑制Na+内流 | 普罗帕酮 | 1阻断Na+内流  2阻断β受体；抑制Ca2+内流 | 减慢传导 |
| II类：β受体阻断药 | | 普萘洛尔(心得安） | | |
| III类：阻滞钾通道：延长动作电位时程药 | | 胺碘酮 | | |
| IV类：钙拮抗剂 | | 维拉帕米 | | |
| 其他 | | 腺苷 | | |

**心律失常是临床常见病，是心动频率和节律的异常表现。**

**缓慢型有窦性心动过缓（60次/分以下）（治疗首选阿托品）、传导阻滞（治疗异丙肾上腺素）等。**

**快速型**

**①房性：心房纤颤、心房扑动、阵发性室上性心动过速**

**②室性：室性早搏、室性心动过速、心室颤动**

1. **I类钠通道阻滞药**
2. Ia类：T recovery=1-10s，适度阻滞钠通道，降低动作电位0相上升速率，不同程度地抑制心肌细胞钾及钙通道，延长复极过程，尤其显著延长有效不应期。**奎尼丁、普鲁卡因胺**。
3. Ib类：T recovery＜1s，轻度阻滞钠通道，轻度降低动作电位0相上升速率，利多卡因、苯妥英钠。
4. Ic类，T recovery＞10s，明显阻滞钠通道，显著降低动作电位0相上升速率，**普罗帕酮、氟卡尼**。
5. **Ⅱ类β肾上腺素受体拮抗药**

阻断心脏β受体，减慢4期复极化速率而降低自律性，降低动作电位0相上升速率而减慢传导性。普萘洛尔；

1. **Ⅲ类延长动作电位时程药**

抑制多种离子通道（主要是**多种钾离子通道**），延长APD（动作电位时程）和ERP（有效不应期）。**胺碘酮**；

1. **Ⅳ类钙通道阻滞药**

抑制L-型钙电流，降低自律性传导性。**维拉帕米、地尔硫卓**。

【首选药】

**窦速：多不治疗。可β-R 拮抗剂**；

**窦缓：(?)阿托品；**

**阵发室上速：刺激迷走，(腺苷迅速终止)、维拉帕米（首选）。**

**房颤：(?)奎尼丁**

**室性：利多卡因。**

**胺碘酮广谱。**

**强心苷中毒：苯妥英钠。**

奎尼丁中毒：**尖端扭转型心动过速**

**房颤房扑（？）首选地高辛；**

6、

7、广谱——胺碘酮、普罗帕酮、奎尼丁。

**Ia类钠通道阻滞药**

奎尼丁（quinidine）

1. **药理作用（全心抑制剂）：**

**•膜稳定作用（抑制Na+内流，抑制K+外流）**

**•抗胆碱作用：阻断M-R**

**•阻断α受体：扩血管—低血压**

**1、降低自律性**

**治疗量：心房肌、心室肌、浦氏纤维—自律性↓**

**对正常窦房结：自律性影响不明显；**

**窦房结功能不全时：明显抑制自律性**

**中毒量：增加4相去极斜率—自律性↑**

**2、适度延长APD（动作电位时程）和ERP（有效不应期）(心房肌、心室肌、浦氏纤维)**

**抑制Na+内流：膜的去极化能力↓，ERP↑**

**抑制K+外流：膜的复极化延缓---APD↑**

**但抑制Na+内流>抑制K+外流---故ERP↑>APD↑---ERP/APD比值↑（绝对延长）**

**3、减慢传导（心房肌、心室肌、浦氏纤维）**

**1）抑制快钠通道—Na+内流↓—动作电位振幅↓—0相去极速度↓—传导↓—单向阻滞变为双向阻滞—折返激动↓**

**2）抗胆碱—房室结传导↑（治疗心房扑动前提前给强心苷、钙通道阻滞药或β肾上腺素受体阻断药以减慢房室传导，降低心室率）**

**4、心电图：QRS波加宽，Q-T间期延长**

**总结：降低自律性、减慢传导性、延长APD&ERP****（有效不应期）、消除返折、降低收缩力**。

1. **临床应用**：

**1、广谱抗心率失常药**：对房性、房室性和室性快速型心律失常都有效。临床主要用于房颤、房扑及室上性心动过速的治疗。（注：与地高辛合用时地高辛减量）

心房纤颤及心房扑动目前虽多采用**电转律法**，但奎尼丁仍有应用价值——转律前合用强心苷和奎尼丁可以减慢心室频率，**转律后用奎尼丁维持窦性节律**。

**2、预激综合征(WPW)：抑制房室旁路的传导**

1. **不良反应：不良反应多，毒性大，安全范围小。**

**1、消化道反应（最常见）：恶心、呕吐、腹泻**

**2、心血管反应（最严重）**

**（1）心脏毒性：心脏的抑制，可心动过缓甚至停搏，2%-8%患者用药后可出现Q-T间期延长和尖端扭转型心动过速。**

**（2）低血压：扩张血管+抑制心肌收缩力。**

**（3）血管栓塞：用奎尼丁治疗房颤后，可能使心房血栓脱落，引起脑及其他重要器官血管栓塞。**

**3、金鸡纳反应（特异）**

**久用可引起耳鸣、听力减退、视力模糊、神志不清、腹泻等。**

**4、奎尼丁晕厥（特异）**

**发作时意识丧失、四肢抽搐、呼吸停止、心室纤颤而死亡。**

**5、变态反应**

**偶可出现皮疹、药热、血小板减少等过敏症状。**

【禁忌症】重度（三度）房室传导阻滞；充血性心力衰竭；强心苷中毒（地高辛）；严重低血压。

普鲁卡因胺（procainamide）

【药理作用】

1、膜稳定作用较奎尼丁相似而较弱

2、仅有微弱的抗胆碱作用

3、不阻断受体

【临床应用】：广谱抗心律失常

1、对心房扑动和慢性心房纤颤：疗效不如奎尼丁

2、对室性心动过速：疗效优于奎尼丁

3、急性心梗，口服可预防室性心律失常(猝死)的发生，不作为首选

【不良反应】：较奎尼丁少且轻

1、iv可致低血压,(口服较少发生）

2、中毒剂量时，可致各种心律失常，但发生奎尼丁晕厥极少见

3、中枢神经系统：精神抑郁(长期口服时)，幻觉(静注时)

4、过敏反应：常见，皮疹、药热，粒细胞减少。连用数月-1年可见**“红斑狼疮样反应”**，故用药以不超过1月为宜

**Ib类钠通道阻滞药**

利多卡因（Lidocaine）

**首关消除明显**，只能肠道外用药。

**（1）药理作用**

1）轻度抑制Na+通道，促进K+外流。

2）**主要作用于浦肯野纤维**

**（2）临床应用**  
1）窄谱，仅适用于**室性心律失常**（防治心脏手术、心导管术、强心苷中毒、**急性心梗所致心律失常的首选药**）。强心苷中毒所致的室性心动过速或心室纤颤；

2）缩短APD，相对延长ERP；

3）改变病变区传导速度，消除反折——利多卡因对除极化组织（**如缺血区‘冠心病’、强心苷中毒）作用强**。

**（3）不良反应**

嗜睡、头痛、抽搐、呼吸停止等中枢反应

剂量过大可引起心率减慢、血压下降、房室传导阻滞；

**Ⅱ、Ⅲ度房室传导阻滞病人禁用**；

眼球颤动是利多卡因中毒的早期信号

苯妥英钠（phenytoin sodium）

**【临床应用】**

**主要用于室性心律失常(尤其是洋地黄所致)**

**1）膜稳定作用**

**2）使与强心苷结合的Na+-K+-ATP酶解离下来—恢复酶活性；**

**强心苷中毒所致房性心律失常亦有效，但对非强心苷中毒所致房性心律失常无效**

**强心苷中毒所致快速性室性心律失常的首选药**

**Ⅱ、Ⅲ度房室传导阻滞及窦性心动过缓病人禁用；**

普罗帕酮 (Propafenone,心律平)

**➢重度阻滞Na+通道，能明显降低0相上升最大速率而减慢传导速度**

**➢抑制4相Na+内流而降低自律性**

**➢广谱，对室上性和室性心律失常均有效**

**➢有致心律失常作用，增加病死率，近年主张作为二线抗心律失常药使用**

**Ⅱ类β肾上腺素受体拮抗药**

普萘洛尔（propranolol）

1. **药理作用：**阻断β受体、抑制Na+通道、促K+外流。降低自律性、传导性、延长ERP。
2. **临床应用：室上性心律失常**。**窦性心动过速（交感神经兴奋性增高、甲状腺功能亢进及嗜铬细胞瘤）首选**
3. **不良反应**：窦性心动过缓、房室传导阻滞。**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**。

**Ⅲ类延长动作电位时程药**

胺碘酮（amiodarone，乙胺碘呋酮）

【药理作用】

1、膜稳定作用

1）**延长APD与ERP**：心房肌、心室肌、房室结、房室旁路：阻滞K+通道—APD↑;

阻滞Na+通道—ERP↑—折返↓；

2）传导↓：房室结、浦氏纤维：阻滞Na+通道；

3）自律性↓：阻断Ca2+通道—窦房结自律性↓

2、非竞争性α，β受体阻断作用--扩张血管平滑肌—外周阻力↓，冠脉血流↑；心耗氧量↓

【临床应用】

**广谱抗心律失常：**

1、阵发性房扑，房颤及室上性心动过速效果较好，尤其对**预激综合征**效更佳

2、房性早搏稍差

3、室性心动过速，室性早搏疗效亦好

【不良反应】

1、泪腺排泄：**角膜表面褐色微粒沉着**，停药消失

2、长期应用：**甲状腺机能紊乱**

3、**间质性肺炎**：可形成肺纤维化

4、**心脏抑制**：**窦性心动过缓**，窦性停搏，窦房阻滞，甚至室性心动过速，室颤

5、药酶抑制

**Ⅳ钙通道阻滞药**

维拉帕米（verapamil，戊脉安，异搏定）

**阵发性室上性心动过速（室上速）首选**

**高血压并伴有快速心律失常**

**【药理作用】**

**阻断窦房结、房室结慢钙通道（L-Ca2＋通道）**

**1、降低自律性：降低窦房结舒张期（4相）去极斜率—自律性**

**2、减慢传导性：窦房结，房室结0相上升最大速度减慢—传导性**

**【临床应用】**

**1、阵发性室上性心动过速：首选**

**2、室性疗效差，一般不与受体阻断剂合用**

**【不良反应及禁忌症】：口服给药较安全**

**1、负性肌力及负性频率：心肌收缩力↓，房室传导阻滞，甚至心脏停搏**

**2、心动过缓，低血压，房室传导阻滞禁用**

**其他类**

腺苷（Adenosine）

**迅速中止折返性室上心律失常**

【药理作用】

–降低自律性：与其受体A结合后激活与G蛋白偶联的钾通道，促进钾外流，超极化——心房，窦房结，房室结

–减慢传导和延长ERP

–抑制迟后除极

–扩张血管，抑制缺血区钙内流及增加能量

【临床应用】

❖临床用于**迅速终止阵发性室上性心动过速**，包括WPW综合征

❖不良反应发生极短，常见头晕、恶心、呼吸困难、胸紧、颜面潮红等。有时可引起心动过缓、停搏及传导阻滞等心律失常

# 第二十四章 利尿药和脱水药（脱水药没有出现进度表）

作用机制 作用特点 不良反应

A diagram of a tube with a tube and a tube with a tube

Description automatically generated

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 强效利尿剂 | 中效利尿剂 | 弱效利尿剂 （保钾） |
| 呋塞米  Furosemide | 氢氯噻嗪  Hydrochlorothiazide | 螺内酯  Spironolactone |
| 髓袢升支粗段及皮质部 | 远曲小管近端 | 远曲小管和集合管 |
| 阻断Na K 2Cl共同转运载体：  髓袢稀释↓；  髓质高渗↓，集合管重吸收↓  扩肾血管；  合成肾PG（被NSAID阻）。 | 抑制远曲小管开始部对NaCl重吸收→肾稀释功能↓ | 螺内酯、依普利酮Eplerenone： 醛固酮竞争细胞浆内醛固酮受体，抑制K-Na交换；  阿米洛利、氨苯蝶啶Amiloride Triamterene： 抑制主细胞ENaC。 |
| 水肿  高血压危象  预防AKI  诊断肾动脉狭窄 | 利尿降压 | 顽固性水肿：与醛固酮升高有关的对肝硬化和肾病综合征水肿患者较为有效  充血性心力衰竭 |
| 低钾碱中毒（低NaCl、Mg、Ca）  耳毒  痛风  过敏（磺胺） | 低钾（高钙）  高糖、脂、氨  痛风  过敏 | 高钾血症 |

1. **根据药物效能分类**
2. **袢利尿药**（高效能利尿药）：抑制髓袢升支粗段Na+-K+-2Cl-共转运子，抑制Na+，K+，Cl-的重吸收。**呋塞米、依他尼酸、布美他尼**。
3. **噻嗪类利尿药**（中效能利尿药）：抑制远曲小管近端Na+-Cl-共转运子，抑制NaCl的重吸收。**氢氯噻嗪**。
4. **保钾利尿药**（低效能利尿剂）：在远曲小管和集合管拮抗醛固酮的作用，抑制Na+-K+交换，利尿作用弱。螺内酯、氨苯喋啶、阿米洛利
5. **碳酸酐酶抑制药**：作用于**近曲小管**抑制碳酸酐酶的活性，抑制HCO3-重吸收，利尿作用弱。乙酰唑胺。
6. 渗透性利尿药：脱水药，重吸收水减少。甘露醇。
7. **袢利尿药（高效能利尿药）**
8. 代表药物：

呋塞米（furosemide，速尿）

依他尼酸（ethacrynic acid,利尿酸）

布美他尼（bumetanide，目前最强利尿药）

Ps：**呋塞米、布美他尼**与**磺胺**有交叉过敏，依他尼酸较少。

1. 【体内过程】

血浆蛋白结合率为95%~99%；分布容积为0.1L/kg；T1/2为1h。

药物大部分以**原形或有机酸**经**近曲小管分泌。**

1. 【药理作用】

**1）利尿（三种利尿药的机制，大题）**：**作用迅速、强大而短暂**。

机制：抑制髓袢升支粗段髓质和皮质部**Na+-K+-2Cl-同向转运体**→Na+重吸收↓→**髓袢对尿稀释作用↓。降低髓质高渗，集合管重吸收↓**→排出**大量接近等渗的尿液**：Na++++、K++、Cl-++++、Ca2++、Mg2++明显增多。

2）**扩张肾血管**：降低肾血管阻力，**增加肾血流量**。

**3）肾PG合成，非甾体类抗炎药如吲哚美辛通过抑制环氧化酶而减少肾脏前列腺素的合成，干扰利尿药的作用。**

1. **临床应用**
2. **急性肺水肿和脑水肿**：静脉注射呋塞米能迅速扩张容量血管，使回心血量减少，缓解急性肺水肿，同时由于利尿使血浆渗透压增高，有利于消除脑水肿。
3. 其它严重水肿：治疗心、肝、肾性水肿等各类水肿。
4. **急、慢性肾衰竭**：增加尿量，**冲洗肾小管**，**扩张肾血管**，增加肾血流量，都对急、慢性肾衰有好处。
5. **高钙血症**：抑制Ca2+重吸收，降低血钙。
6. **加速毒物排泄**。
7. **高血压危象辅助治疗。**
8. **不良反应**
9. **水、电解质紊乱**：低血容量（休克）、低血钾（低钾易诱发肝昏迷或增加强心苷对心脏的毒性）、低血钠、低氯性**碱血症（排Cl-＞排Na+）**、低血镁。
10. **高尿酸血症**：高尿酸血症并并发痛风；
11. **耳毒性**：耳鸣或暂时性耳聋（**避免合用氨基糖苷类**）；
12. 其它：高血糖血脂（但很少引起糖尿病）；变态反应；引起恶心呕吐，**大剂量时可出现胃肠出血**等。

依他尼酸（利尿酸，etacrynic acid）

❖作用与呋塞米相似，稍弱；

❖不良反应重（耳毒性最大），不具有优势，少用

布美他尼（bumetanide）

❖作用与呋塞米相同，**耳毒性最小**，**对听力有缺陷及急性肾衰竭者宜选用**；

❖作用强而持久，不良反应轻；

❖**常替代呋塞米用于顽固性水肿**

1. **噻嗪类中效能利尿药**
2. 代表药物

氢氯噻嗪（hydrochlorothiazide）

1. 药理作用：
2. **利尿作用（三种利尿药的机制，大题）**：抑制**远曲小管近端Na+-Cl-共转运体**，抑制NaCl重吸收，同时由于**远曲小管Na+增加，Na+-K+交换增强**，**降低肾稀释功能**，使尿中Na+、K+、Cl-排出增多。

抑制远曲小管开始部对NaCl重吸收→肾稀释功能↓→排出：Na+++、K++、Cl-+++增加；**促进Ca2+重吸收（不同于呋塞米，机制可能是促进远曲小管由PTH调节的Ca2+重吸收过程）**；

利尿作用温和，起效较慢，维持时间较长。

1. **抗利尿作用**：减少尿崩症患者尿量和口渴（因为排钠，渗透压降低导致渴感降低）症状。
2. **降压作用**：常用**降压药**，早期通过**降低血容量**降压，长期通过**扩张外周血管**降压。
3. **临床应用**
4. 水肿：**轻、中度心性水肿的首选**；轻型肾性水肿效果较好，**但肾功能不全者慎用（肾血流量减少）**；肝性水肿（注意**防止低血钾&易致高血氨**诱发的**肝性昏迷**）与螺内酯合用效果较好；
5. **尿崩症**：可用于**肾性尿崩症**及**加压素无效的垂体性尿崩症**；也可用于**高尿钙**伴有**肾结石者**（**抑制高尿钙**引起的肾结石的形成）
6. 高血压
7. **不良反应**
8. 电解质紊乱：低血钾、低血钠、低血氯、**高血钙（不同于呋塞米）**
9. **高尿酸血症（所有噻嗪类均以有机酸形式从肾小管分泌，与尿酸分泌产生竞争，使尿酸分泌下降）**：痛风慎用
10. 代谢变化：**高血糖（抑制了胰岛素分泌以及减少组织利用葡萄糖）**、高脂血症。
11. 过敏反应：磺胺类过敏；偶致过敏性皮疹、皮炎（包括**光敏性皮炎**）；粒细胞及血小板减少等；严重的可见溶血性贫血、坏死性胰腺炎等。
12. **低效能利尿药（保钾利尿药）**

**作用于远曲小管和集合管，减少K+的排泄（三种利尿药的机制，大题）：**

**1）肾小管上皮细胞Na+通道阻滞剂：氨苯蝶啶(Triamterene)、****阿米洛利(Amiloride)**

**2）ALD R竞争拮抗剂：螺内酯(Spironolactone)、依普利酮(Eplerenone)**

螺内酯（spironolactone，安体舒通）

醛固酮受体拮抗剂，降低Na、K转运；

起效慢（1天显效）；维持久（2～3天达高峰，停药后维持2～3天）；药效弱（**最弱的利尿药**，抑制2%的钠重吸收）；

化学结构与ALD相似，与ALD竞争R，抑制Na+-K+交换；

➢利尿作用弱，起效慢而持久(**与ALD水平有关，对切除肾上腺的动物无利尿作用**)；

➢少单用，常与高、中效合用；

➢久用易致高血钾、**性激素样作用（男子乳房女性化和性功能障碍、妇女多毛症）**。

氨苯蝶啶（triamterene）、阿米洛利(Amiloride)

**肾小管上皮细胞Na+通道抑制剂**

➢抑制Na+通道→Na+重吸收↓，K+排泄↓(**与肾上腺切除无关**)；

➢作用较螺内酯快、强、短；

➢氨苯蝶啶能促尿酸排泄，**可用于痛风病人；**

➢少单用，**常与高、中效（排钾）利尿剂合用治疗顽固性水肿；**

➢不良反应少见，**久用可致高钾血症**。

▲强效利尿药的“四低一高症”

（低血容量、低血钾、低血钠、**低血钙**、**高尿酸血症**）

▲中效利尿药的“四高一低症”

（**高血氨**、**高血糖**、**高血脂**、高尿素氮血症、**高尿酸血症**、低血钾）

1. **渗透利尿药**

**又称渗透性利尿药（Osmotic diuretics）**

**特点：**

**➢药理效应来自高渗透压的作用**

**➢多数在体内不被代谢，也不易透过血管进入组织细胞**

**➢易经肾小球滤过而不易被肾小管重吸收**

**➢常用药物：甘露醇、山梨醇、葡萄糖**

甘露醇

（1）药理作用

1）脱水：提高血浆渗透压，使组织中潴留的水分迅速转移到血液。

2）利尿：脱水药分子使肾小管腔内渗透压升高，阻止水、钠、钾、氯离子的再吸收，而增加尿量的排出。

（2）临床应用

1）**治疗脑水肿、降低颅内压的首选药物；**也可用于**急性青光眼**和患者术前降眼压；

2）**预防急性肾功能衰竭**：通过利尿以维持足够尿量和减轻肾间质水肿和肾缺血。

（3）不良发应

1）头痛、眩晕、寒意，视觉模糊、恶心、呕吐；

2）慢性心衰、脱水、活动性颅内出血禁用。

1. **碳酸酐酶抑制剂**

乙酰唑胺

**抑制碳酸酐酶-抑制HCO3-的重吸收；碳酸酐酶分布：睫状体上皮细胞、肾小管上皮细胞、胃粘膜上皮细胞和大脑细胞等；**

**增加K+排泄；引起代谢酸中毒；失钾；尿结石；利尿作用有限；与磺胺有交叉过敏现象（会造成骨髓抑制、皮肤毒性、磺胺样肾损伤）；肾衰患者中枢神经系统毒性。**

**（1）药理作用**

作用于**近曲小管**抑制碳酸酐酶的活性，抑制HCO3-重吸收，利尿作用弱

**（2）临床应用**

**治疗青光眼**：减少房水生成，降低眼内压；

预防**急性高山病**；

碱化尿液；

纠正代谢碱中毒

**癫痫辅助治疗；严重高磷酸盐血症**

# 第二十五章  抗高血压药

抗高血压药的分类（高血压药物的分类和代表药物，大题)

* 第一线ABCD
* 中枢降压可乐定α2 I1
* 硝普钠扩动脉 NO

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **药物类型** | **适应症** | **禁忌症（不良反应）** |
| **ACEI（普利）**  **ARB（沙坦）** | 心衰、左室肥厚、心梗后、糖尿病、肾病（只要有尿蛋白） | 双侧肾动脉狭窄、妊娠、  高钾血症（大于5.5mmol／L）、  （刺激性干咳，高钾血症） |
| **β受体阻断剂**  **（洛尔）** | 冠心病、心绞痛，慢性心衰、快速性心律失常 | 哮喘、COPD、2度或3度房室阻滞、变异型心绞痛、急性心衰  （长期突然停药反跳血压反而高） |
| **钙通道阻滞剂**  **地平＊＊**  **维拉帕米（非）** | 心绞痛、老年收缩期高血压、单纯收缩期高血压、冠状动脉粥样硬化以及周围血管疾病 | 心衰、房室阻滞  （二氢吡啶类颜面潮红，头痛）  （非二氢吡啶类副作用抑制心脏收缩功能和传导，有时出现牙龈增生） |
| **利尿剂** | 心衰、单纯收缩期高血压、老年高血压 | 痛风、妊娠（低血钾，电解质紊乱） 难治性高血压的基础药物之一 |
| **α受体阻断剂** | 前列腺增生 | 直立性低血压 |

A close up of text

Description automatically generated

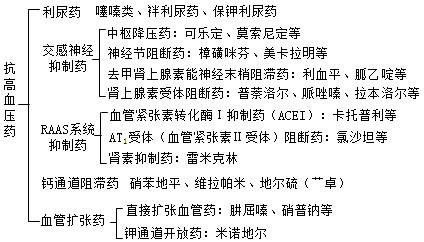
1. **第一线抗高血压药**
2. 利尿药：氢氯噻嗪；
3. 钙通道阻滞药：硝苯地平；
4. β受体阻断剂：普萘洛尔；
5. 血管紧张素转换酶抑制剂（ACE）：卡托普利；

5）血管紧张素受体阻断药（ARB）：氯沙坦。

1. **新型抗高血压药**

肾素抑制剂：阿利吉伦

1. **其它**
2. 中枢性降压药：可乐定、莫索尼定。
3. 扩血管药：硝普钠。
4. α1受体阻断药：哌唑嗪。
5. K+通道开放药：米诺地尔。
6. 外周NA能神经末梢神经递质再摄取阻断药：利血平



1. **利尿药**

氢氯噻嗪（Hydrohlorothiazide）

1. **作用机制：**

**初期：**持续性**降低Na+浓度及细胞外液容量、心输出量**。

**长期**：细胞内[Na+]降低——>Na+-Ca2+交换下降——>**细胞内Ca2+浓度降低本身会扩张血管；血管平滑肌对缩血管物质反应性下降；诱导动脉壁产生扩血管物质**

1. 临床应用：基础降压药。各类高血压。

▲轻度高血压可单独使用；

▲中、重度高血压常作为基础降压药与其他药物合用；

▲**目前主张小剂量用药**，能最大程度地减少不良反应。

1. **不良反应**：
2. **低K+：合用留钾利尿药或ACE抑制药。**
3. 对脂质、糖代谢造成不利影响，**升糖升脂升尿酸**，高肾素。

吲达帕胺（indapamide，寿比山）

❖降压温和，作用时间较长，疗效确切，机制多

❖降压时对血容量、心率及心律影响小或无

❖长期应用很少影响肾小球滤过率或肾血流量，对肾功能具有保护作用

❖对**糖、脂肪代谢无不良影响**，**无血尿酸↑**

❖减轻心室肥厚

呋塞米（furosemide，速尿）

高效利尿，但不良反应多，适用于合并有**氮质血症或尿毒症的高血压患者**、**伴肺水肿或肾衰的高血压**或**高血压危象患者**。

螺内酯、氨苯碟啶（保钾利尿药）

适用于**高血压伴低血钾症**、**高尿酸血症**或**糖耐受较差者**，或**原发性醛固酮增高者**。也可与噻嗪类合用。但注意肾功不良者不宜用留钾利尿药。

1. **钙拮抗药**

**钙通道阻滞药分类**

**（一）选择性钙拮抗药**

**1、二氢吡啶类(dihydropyridines，DHP)：硝苯地平**

**2、苯烷胺类(phenylalkylamine)：维拉帕米**

**3、苯并噻氮卓类(benzothiazepine)：地尔硫卓**

**（二）非选择性钙拮抗药**

**氟桂嗪、普尼拉明、哌克昔林**

**高血压合并冠心病——硝苯地平**

**高血压伴脑血管病——尼莫地平**

**高血压快速性心律失常——维拉帕米**

硝苯地平（nifedipine，心痛定）

1. 体内过程

1、吸收：口服，首关效应较强

2、分布：血浆蛋白结合率高

3、消除：肝代谢，肾排泄

1. 药理作用

1）对各型高血压均有明显降压效果，但对正常血压无效

**一定的逆转高血压所致左室肥厚作用**（轻度交感神经兴奋作用；克服减弱心肌收缩力的影响）

2）降压时伴**反射性心率增加、肾素活性增加**

3）对**血脂、血糖、尿酸及电解质等无不良影响**

4）作用快（30分钟显效），持续时间短（约3h，T1/2约3～4h)

5）抗动脉粥样硬化

6）保护红细胞

7）血小板活化

8）**肾血流增加，排钠利尿**

1. **作用机制**：作用于**血管平滑肌L型钙离子通道**，抑制钙离子的跨膜转运，细胞内Ca2+浓度下降，**松弛血管平滑肌**。
2. 临床应用：各类高血压（合并心绞痛、肾脏疾病、糖尿病、哮喘、高血脂症）。**（变异性心绞痛首选）**
3. **不良反应**：

1）反射性交感活性增加（反射性心率加快）：由于周围血管扩张，交感活性反射性增加，多推荐使用**缓释片剂**，以减轻迅速降压造成的反射性交感活性增强。

2）不宜用于急性心梗后

3）**潮红，头晕，头痛（血管扩张）**，心悸、便秘、皮疹、**踝部水肿（毛细血管扩张所致）**等。避免大剂量使用。

（5）禁忌证：快速型心律失常、重症心衰、高肾素型高血压。

氨氯地平（amlodipine，络活喜）

**长效二氢吡啶类钙拮抗药**

➢对血管平滑肌具较高选择性

➢对心脏无明显影响

➢**能逆转左室肥厚**

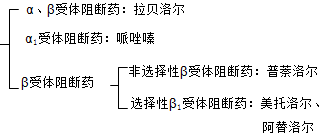
➢起效缓和，口服1～2周内出现明显降压，6～8周达最大效果

【临床应用】各型高血压；稳定型或变异性心绞痛

【不良反应】与硝苯地平相似，但发生率低，价格较贵

1. **β受体阻断药**

**美托洛尔(metoprolol)、阿替洛尔(atenolol)、卡维地洛(carveclilol)、拉贝洛尔（labetolol，柳胺苄心定）**

****

普萘洛尔（propranolol，心得安）

1. **作用机制**：

①阻断心脏β1受体，减少心输出量；

**②阻断肾脏β1受体，抑制肾素释放**；

③抑制交感神经系统活性；

④增加前列环素合成等；

⑤阻断**中枢β受体**，发挥中枢降压作用。

1. 临床应用：各类高血压，对**高肾素和高心输出量者**疗效较好。**高血压伴心绞痛、偏头痛、焦虑症首选。**
2. **不良反应**：**反跳现象**。
3. **ACE抑制剂**

**卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、雷米普利(ramipril)、赖诺普利(lysinopril)、贝那普利(benazapril)、福辛普利(fosinopril)**

**ACEI主要作用于肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS)（大题）：**

**1、抑制整体RAAS的AgⅡ形成阻断RAAS所致血管收缩、肾脏保水保钠作用；**

**2、抑制局部RAAS的AgⅡ形成。此是长期用药引起降压的关键作用；**

**3、减少缓激肽的降解。**

卡托普利（captopril，开博通/巯甲丙脯酸/甲巯丙脯酸）

1. **药理作用（大题，2021级大题）：**

卡托普利药理作用：

* **抑制AngII，减少醛固酮，抑制缓激肽水解。降低交感活性。增加肾血流量。**
* **抗重构。保护内皮、心肌。**
* **改善胰岛素抵抗。**

卡托普利临床应用：

* **首选：高血压伴：糖尿病、蛋白尿，左肥/衰、梗死。**
* **利尿剂合用：重型顽固高血压。**

卡托普利不良反应：

* **首剂低血压。**
* **禁用：高钾、双肾动脉狭窄、妊娠。**
* **换ARB：干咳、血管水肿、痛风；**

①抑制ACE，使AngⅡ生成减少，从而产生血管舒张，减少醛固酮分泌，利于排钠等；②保存缓激肽活性；③保护血管内皮细胞；④心肌保护及抗心肌缺血；⑤增敏胰岛素受体；⑥**抑制交感神经系统活性**。

1. **作用特点**

❖**不伴反射性心率增快**

❖**增加肾血流量**

❖降低前后负荷而改善心功能

❖**逆转高血压病人的左室肥厚**

❖抑制血管平滑肌细胞的肥大和增生

❖**改善胰岛素抵抗，增敏胰岛素受体（沙坦无此作用，推测可能是由缓激肽介导）**

❖改善生活质量，降低死亡率

1. **临床应用（大题）**：各类高血压；对中、重度高血压合用**利尿药**可加强降压效果，用于重型或顽固性高血压，降低不良反应；**伴糖尿病及胰岛素抵抗、左心室肥厚、左心功能障碍、急性心肌梗死、肾病的高血压首选药；充血性心力衰竭；心肌梗死；糖尿病性肾病：舒张肾小球出球小动脉**
2. 不良反应：

❖**首剂现象（低血压）**

❖**干咳**、血管水肿、痛风等

❖**高血钾（减少醛固酮分泌）**、低血糖（敏化胰岛素）

❖肾功能损害：肾动脉阻塞和硬化病人

❖久用可致皮疹、味嗅觉改变(含-SH药物)(青霉胺样反应）

**禁忌症：高钾、双肾动脉狭窄、妊娠初期禁用**

1. **AT1受体阻断剂**

**氯沙坦（losartan，洛沙坦，科素亚，COZZAR）、缬沙坦（valsartan）、厄贝沙坦（irbesartan）、坎替沙坦（candesartan）、替米沙坦（telmisartan）**

**受体有AT1和AT2两种亚型；AT1在血管功能的稳定性中起重要调节作用；目前药物主要作用于AT1而产生降压作用**

氯沙坦（losartan）

1. **作用机制**：竞争性阻断**AT1受体**，**阻断AngⅡ作用**，舒张血管。

药理作用

❖与AT1受体易逆性结合—>阻断AgⅡ与AT1的结合—>阻断AgⅡ的血管收缩效应及醛固酮分泌效应；

❖降压强度与依那普利相似；

❖具肾脏保护和脑血管保护作用，**能促进尿酸排泄**

1. 临床应用：各型高血压。用于各型高血压，效能与依那普利相似；
2. 不良反应：少。

❖偶见直立性低血压，胃肠道不适、头痛、头晕

❖与留钾利尿药合用可出现高钾血症

低血压、肾功不全、肝病慎用；**肾动脉狭窄**，孕妇、哺乳妇女禁用；

1. **中枢性降压药**

**可乐定（Clonidine,氯压定）、α-甲基多巴（methyldopa）、莫索尼定(moxonidine)、利美尼定(rilmenidine)**

中枢降压可乐定（clonidine）α2 I1

1. **作用机制**：作用于**延髓孤束核α2受体**，抑制交感神经传出冲动；作用于**延髓腹外侧嘴部咪唑啉受体（I1受体）**，使交感神经张力下降，外周血管扩张，产生降压作用。过量也可兴奋外周血管α2受体，使血管收缩。
2. **临床应用：中、重度高血压；尤适用于兼有消化道溃疡者；iv，im可治急重高血压或高血压危象；吗啡类镇痛药成瘾者的戒毒治疗；开角型青光眼**
3. 不良反应：口干、便秘、**嗜睡、直立性低血压、水、钠潴留、停药反应（反跳现象）**

莫索尼定（mosonidine）

**（1）特点：**对**咪唑啉I1受体**选择性比可乐定高，故不良反应少。

1. **扩血管药**

**硝普钠（sodium nitroprusside）、米诺地尔（minoxidil，长压定loniten）、吡那地尔（pinacidil）**

硝普钠扩动脉（sodium nitroprusside）

1. **作用机制**：在**血管平滑肌代谢产生NO**，产生舒血管（对**小动脉、小静脉**均有作用）作用。
2. 体内过程：口服不吸收，静脉滴注**起效快，维持时间短**。
3. 【临床应用】

**高血压急症（高血压危象首选）的治疗和手术麻醉时的控制性低血压；也可用于充血性心力衰竭。**

**本品属于非选择性血管扩张药，很少影响局部血流分布。一般不降低冠脉血流、肾血流及肾小球滤过率。**

1. 不良反应：

恶心、呕吐、发热出汗、头疼等；大剂量或连续使用可引起**血浆氰化物浓度升高**而中毒。

肼屈嗪

**【作用及应用】主要扩张小动脉的降压药**

**▲适用于中度高血压，与其他降压药合用——本药极少单用。**

**▲对肾、冠状动脉及内脏血管的扩张作用大于骨骼肌血管——适用于妊娠期高血压疾病。**

**【不良反应】**

**·有头痛、鼻充血、心悸、腹泻等。**

**·较严重时表现为心肌缺血和心衰**

**·高剂量使用时可引起全身性红斑狼疮样综合征。**

1. **影响去甲肾上腺素能神经递质药**

**利血平、胍乙啶**

利血平（Reserpine）

**药理作用：**

**1、降压特点**

**①温和，缓慢，持久伴心率减慢；**

**②达最大效应剂量时，增加剂量，延时不增效；**

**2、中枢镇静；**

**3、胃酸分泌增多，胃肠运动增加。**

1. **α1受体阻断药**

哌唑嗪（prazosin）、特拉唑嗪（terazosin）、多沙唑嗪（doxazosin）

1. **特点：**
2. **对代谢没有不良影响并对血脂代谢有良好作用**；
3. 心率不变，心输出量不变或上升
4. 用于**轻中度高血压**；
5. 有**首剂现象**。

【不良反应】

一般：有眩晕、疲乏、虚弱等；

特有：**“首剂现象”**：**首次给药可致严重的直立性低血压**、晕厥、心悸等，饥饿、低盐时较易发生。将首次用量减为0.5mg，并在**临睡前服用**，可避免发生。

1. **K+通道开放药**

米诺地尔

（1）特点：不良反应**多毛症。**

1. 高血压治疗的新概念
2. 有效治疗和终生治疗；
3. 靶器官保护；
4. 平稳降压；
5. 联合用药。

高血压合并窦性心动过速——年龄在50岁以下者，宜用β受体阻断药。

**高血压合并消化性溃疡者——宜用可乐定，禁用利血平**。

高血压伴有精神抑郁者——不宜用利血平或甲基多巴。

高血压合并心力衰竭、心脏扩大者——宜选用氢氯噻嗪、硝苯地平、ACEI等，不宜用β受体阻断药。

**高血压合并肾功能不良者——宜用卡托普利和硝苯地平**。

高血压合并支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病患者——不宜用β受体阻断药。

高血压合并有糖尿病或痛风者——不宜用噻嗪类利尿药。

# 第二十六章 治疗充血性心力衰竭的药物

1. **治疗心力衰竭药物的分类**

* **降低死亡率**
  + **ACEI/ARB,/ARNI，醛固酮受体拮抗剂；**
  + **β受体阻断剂；**
  + **伊伐布雷定（If）**
  + **SGLT-2抑制剂：恩格列净**
* **CCB、Diuretics、正性肌力、扩血管**

1. **肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制药**
2. ACE抑制药：卡托普利（扭转心肌肥大）；
3. AngII受体拮抗药：氯沙坦；
4. 醛固酮拮抗药：螺内酯。
5. **利尿药**：呋塞米、氢氯噻嗪；
6. **β受体阻断剂**：美托洛尔、卡维洛尔。
7. **强心苷类：地高辛。**
8. **非强心苷类：多巴酚丁胺、磷酸二酯酶抑制剂（氨力龙milrinone、米力龙、维司力龙）**
9. **扩血管药**：硝普钠、硝酸异山梨酯、哌唑嗪等。
10. 其它。
11. **强心苷类**
12. **常用强心苷类药及其特点：**
13. **地高辛（digoxin）**：中效、口服。
14. 洋地黄毒苷（digitoxin）：长效、**口服吸收完全**，脂溶性较高，主要在肝脏代谢，**肝肠循环多**。
15. 毒毛花苷K（strophanthin K）、西地兰（cedilanide，毛花苷丙）、毒毛旋花子苷G（ouabain，哇巴因)：短效、静脉。

地高辛（digoxin）

地高辛【作用特点】

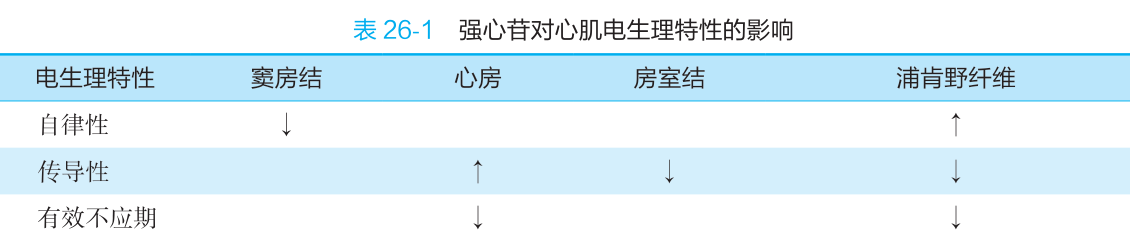
心肌收缩敏捷、降低耗氧量、增加CO

地高辛【正性肌力作用机制】

通过强心苷受体Na⁺-K⁺-ATP酶起作用。部分抑制Na⁺-K⁺-ATP酶，使钠泵失灵，心肌细胞内K⁺降低，Na⁺升高，促进Na⁺-Ca²⁺交换，Na⁺外流，Ca²⁺内流，胞内Ca²⁺升高，从而加强心肌收缩性。

地高辛【药理作用】

1. 心：
   1. 正性肌力。部分抑制钠泵，心肌细胞内Na⁺升高，促进Na⁺-Ca²⁺交换，Ca²⁺内流增高，浓度增高。
   2. 负性频率。（反射增强迷走，迷走敏感）
   3. 降低耗氧（CHF）。
   4. 心肌电生理（心房传导↑，purkinje自律↑，其他↓；T倒置，ST鱼钩）
2. 兴奋迷走，抑制交感（中毒量增强交感，催吐）；局部血流↑
3. 缩血管（弱于抑制交感）
4. 利尿，抗RAAS：



地高辛临床应用

慢性心衰（房颤、室律快）；

房颤房扑、阵发室上速

扩张型心肌病、心肌肥厚、舒张性心力衰竭者而应首选β 受体阻断药、ACEI。

地高辛不良反应

胃肠道反应是最早最常见的，注意补钾。

视觉异常是中毒先兆。

心脏：

* 快律（预防低钾（竞争钠泵），阻滞不能补钾；利多卡因室速室颤）；
* 房室阻滞，窦缓（阿托品）。
* 心律严重失常：苯妥英钠（抗室律失常+竞争钠泵）。
* 地高辛抗体。

1. **药理作用（强心苷的药理作用和临床应用及作用机制，大题）**
2. **对心脏的作用（强心苷正性肌力作用机制，大题）**
   1. **正性肌力作用（positive inotropic action，增加心肌收缩力）**

**（地高辛正性肌力作用治疗CHF的机制，大题）**

* + 1. 作用机制：抑制心肌细胞膜上**Na+-K+-ATP酶**，胞内Na+增加，通过Na+-Ca2+双向交换机制使**胞内Ca2+增加**，心肌收缩增强。
    2. 作用特点：①加快心肌纤维缩短速度，使心肌收缩敏捷，舒张期相对延长；②加强衰竭心肌收缩力，**增加心输出量的同时，心肌耗氧量不变或降低。**
  1. **负性频率作用（negative chronotropic action，减慢心率作用）**
     1. 作用机制：①心输出量增加反射性兴奋副交感神经；②增加心肌对迷走神经的敏感性。
     2. 作用特点：治疗量强心苷对正常心率影响小，对心率加快且伴有房颤的心功能不全则可显著减慢心率。

**c）对传导组织和心肌电生理特性的影响：复杂（抑房扬室）**

I. 治疗剂量下，缩短APD（动作电位时程）和ERP（有效不应期），降低自律性，减慢传导；

II.高浓度时，过度抑制Na+-K+-ATP酶，细胞失钾，静息电位负值减小，自律性提高，引起各种心率失常。

**自律性：窦房结↓，浦氏f↑**

**传导性：心房↑，房室结↓**

**有效不应期：房室结↑，浦氏f，心房肌↓**

降低窦房结自律性，心率减慢（P-P间期延长）

减慢房室结传导速度（P-R间期延长）

增高浦肯野纤维的自律性（**易引起室性心律失常**）

缩短心房和浦肯野纤维不应期。

**d）对心肌耗氧量的影响：**

因加强收缩性——增加氧耗量；因正性肌力作用——心输出量增加，能使心脏容积缩小，室壁张力下降，降低氧耗量；

**总的氧耗量——降低**。

e）对ECG的影响

**P—P↑**

**P—R↑**，Q—T↓

T波变小甚至倒置，**S—T呈鱼钩状**

1. **对血管的作用**

能直接收缩血管，也能通过交感神经活性降低作用而**舒张血管**，后者大于前者，故血管阻力下降、心排出量和组织灌流量增加、动脉压不变或略升。

1. **利尿作用**

心功能改善后**肾血流量增加，肾小球滤过率增加**；也可直接抑制肾小管Na+-K+-ATP酶，减少肾小管对Na+的重吸收，促进水钠排出，达到利尿作用。

1. **神经-内分泌作用**
   1. 中毒剂量：①兴奋**延髓极后区催吐感受器**而引起呕吐；②兴奋交感神经中枢，引起心律失常。
   2. 治疗剂量：①兴奋副交感神经神经中枢，故能减慢心率和抑制传导；②降低患者肾素-血管紧张素-醛固酮系统的活性，对心功能不全时过度激活的**RAAS拮抗**作用。
2. **临床应用（强心苷的药理作用和临床应用，大题）**
3. **治疗心力衰竭**：多用于以**收缩功能障碍**为主，对利尿药、ACE抑制药、钙拮抗剂疗效欠佳者；

对有**心房纤颤伴心室率快**的心力衰竭疗效最佳；

对**瓣膜病、风湿性心脏病、冠心病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血压**所致**低排血量的心衰**较好；

对伴机械性阻塞（如**缩窄性心包炎**和**严重二尖瓣狭窄**）、能量障碍（**贫血、甲亢、VB1缺乏**）的心衰不好、**肺心病、活动性心肌炎**（如风湿活动期）疗效差；

对扩张型心肌病、心肌肥厚、舒张性心力衰竭者应首选β受体阻断药、ACE抑制药。

1. **治疗某些心率失常：**
   1. **心房纤颤（首选？）**：减慢传导；**强心苷↓房室传导**，减慢心率；
   2. **心房扑动**；强心苷↓心房不应期→折返→房颤；
   3. **阵发性室上性心动过速：增强**。
2. **不良反应及防治**
3. **心脏反应**
   1. **不良反应**
      1. 快速型心律失常：

**最早最常见：室性期前收缩（室性早搏）**，是停药的指征之一。

最严重：室速、室颤。

* + 1. 房室传导阻滞；
    2. 窦性心动过缓：**窦性心率＜60次/min为停药指征之一**。
  1. **防治**：

警惕中毒的先兆症状；

避免中毒的诱发因素，如：**低血钾、高血钙、低血镁、心肌缺氧**等。

立即停用强心苷及排钾利尿药，并

* + 1. **快速型心律失常：氯化钾；（并发传导阻滞不能补钾，致心脏停搏）**
    2. **心律失常严重者：首选苯妥英钠；**
    3. **室性心动过速和心室纤颤：利多卡因；**
    4. **心动过缓和房室传导阻滞：阿托品**
    5. 严重危及生命的地高辛中毒：**地高辛抗体的Fab片段**做静脉注射；
    6. **考来烯胺**能与地高辛结合，阻断肝肠循环，促进排泄。

1. **胃肠道反应**：恶心、呕吐等，剧烈呕吐可导致失钾而加重强心苷中毒，注意补钾。**最常见的早期症状**。
2. **中枢神经反应**：多种症状。**视觉障碍**（**黄视、绿视症及视物模糊等**），通常是**强心苷中毒的先兆，可作为停药指征**。

【给药方法】

1、维持量法：

方法：每日给予小剂量维持，经4～5个半衰期，血药浓度逐步达到稳态发挥治疗作用。

优点：可减少毒性反应的发生率。

缺点：起效慢。

2、负荷量法：

方法：先在短期内给予足量强心苷以发挥充分疗效，即“洋地黄化”，然后再逐日给维持量以补充每日消除的剂量。

优点：显效快。

缺点：易中毒，现已少用。

【药物相互作用】：尤其是合用之后会使**地高辛血药浓度升高**的药物

①**奎尼丁**能使地高辛的血药浓度增加1倍，两药合用时应减少地高辛用量的30%~50%，否则易发生中毒，尤其是心脏毒性。

②其他抗心律失常药**胺碘酮、钙通道阻滞药、普罗帕酮**等也能提高地高辛的血药浓度。地高辛与维拉帕米合用时，可使地高辛的血药浓度升高70%，引起缓慢型心律失常，因为维拉帕米能抑制地高辛经肾小管分泌，减少消除，故二药合用时宜减少地高辛用量的50%。

③**拟肾上腺素药**可提高心肌自律性，使心肌对强心苷的敏感性增高，而导致强心苷中毒。

④**排钾利尿药**可致低血钾而加重强心苷的毒性。呋塞米还能促进心肌细胞K+外流，所以强心苷与排钾利尿药合用时，应根据患者的肾功能状况适量补钾。

# 第二十八章 抗心绞痛药及调血脂（血脂SPOC）药

1. **心绞痛的发生机制**
2. 病理基础：冠状血管病变（尤其是动脉粥样硬化），引起心肌组织氧的供需失衡，供给不足或需求增多。
3. ★分类

劳累型心绞痛-稳定型、初发型、恶化型

自发型心绞痛-卧位型、变异型（冠脉痉挛）等

混合型心绞痛

1. 心肌供氧量因素：动静脉氧分压差、冠状动脉血流量。
2. 心肌耗氧量因素：**心率、心室壁张力（与心室内压力（后负荷）及心室容积（前负荷）成正比）、心室收缩力**。
3. 治疗对策：降低心肌耗氧量，改善冠状动脉供血。
4. ★抗心绞痛药的分类

➢硝酸酯类及亚硝酸酯类：硝酸甘油

➢β受体阻断剂：普萘洛尔

➢钙通道阻滞剂：硝苯地平、地尔硫卓、维拉帕米

➢其他

1. **硝酸酯类**

硝酸甘油（nitroglycerin）

硝酸甘油、硝酸异山梨酯（isosorbide dinitrate，消心痛）、单硝酸异山梨酯（isosorbide mononitrate）

1. **体内过程**：舌下、皮肤给药。
2. **作用机制**：硝酸甘油在平滑肌细胞内代谢生成NO，NO通过激活鸟苷酸环化酶，胞内cGMP增多，激活PKC，使细胞内Ca2+减少而舒张血管。

同时硝普钠的舒张作用也与促进PGI2、降钙素基因相关肽合成有关。

硝酸甘油药理作用（大题）

* **扩静脉，大剂量扩动脉，降低心肌耗氧量**
* **改变心肌血流分布，增加缺血区灌注：心内膜，选择性扩大血管，开侧支循环**
* **保护缺血的心肌细胞，减轻缺血性损伤**
* **抗板**

β受体阻断药和硝酸酯类（普萘洛尔+硝酸异山梨醇酯）合用，取长补短：

①**β受体阻断药能对抗硝酸酯类**引起的**反射性心率↑**和**心肌收缩力增强**；

②**硝酸酯类可缩小β受体阻断药**所致的**心室前负荷增大**和**射血时间延长**；

③**协同降低心肌耗氧量**；

④减少用量，降低不良反应。

1. **减少心肌耗氧量**：**舒张容量血管（较小剂量即扩静脉血管，降低心脏前负荷）和动脉血管（较大剂量可扩动脉血管，降低心脏后负荷）**，使心脏前后负荷减小，减小了心室内压，减小室壁张力，射血时间缩短，从而减小心肌耗氧量。
2. **增加心肌供氧量**：**舒张冠脉血管**，特别是痉挛的冠脉血管（**缺血区阻力血管因缺氧和代谢产物堆积而处于舒张状态**），**促进侧支循环开放**，增加缺血区的心脏供血，从而增加心肌供氧量。
3. **保护缺血的心肌细胞，减轻缺血性损伤**：NO促进内源性PGI2、降钙素基因相关肽的释放，有助于保护心肌细胞。
4. **降低左室充盈压，降低心室舒张末期压力，增加心内膜供血，改善左室顺应性**
5. **抑制血小板聚集，黏附（低剂量）**
6. **临床应用**：

**舌下含服**缓解各种类型心绞痛（**稳定型首选**），急性心肌梗死多静脉给药；

降低前后负荷，用于**心衰**的治疗（CHF：急性，静脉给药；慢性，长效

制剂+强心药）；

降低肺血管阻力，改善肺通气，用于**急性呼吸衰竭及肺动脉高压**。

1. **不良反应**

**1）与扩血管有关：头面颈皮肤潮红、搏动性头痛、眼压↑、直立性低血压、反射性心率↑**

**2）大剂量高铁血红蛋白血症，呕吐，发绀**

**3）连用2~3周出现耐受性：小剂量、间歇给药，或补充SH供体：如N-乙酰半胱氨酸或蛋氨酸**

1. **其它抗心绞痛药**

**β受体阻断剂**：

普萘洛尔（propranolol，心得安）

**【药理作用】**

**1、降低心肌耗氧量（总耗氧↓）**

**①阻断βR→心率↓及收缩力↓→耗氧↓**

**②收缩力↓→射血时间相对↑→心室容积↑→耗氧↑（缺点）**

**2、改善缺血区血供**

**①耗氧↓→非缺血区血管阻力↑，缺血区血管舒张→血流流向缺血区↑供血；**

**②心率↓、舒张期延长，利于冠脉灌注和血流向内膜缺血区。**

**3、促进氧合血红蛋白解离→↑组织供氧**

**4、改善心肌代谢：↓心肌游离脂肪酸含量；↑糖代谢；耗氧↓**

**【临床应用】**

**用于劳累型心绞痛，尤适伴心律失常和高血压**

**不宜用于冠脉痉挛有关的变异型心绞痛，对心梗有效**

钙拮抗药

**硝苯地平**、**维拉帕米**

**【抗心绞痛作用】：通过阻断L型Ca2+通道，抑制Ca2+内流**

**1、降低心肌耗氧量**

**①舒张血管，降低外周阻力，↓后负荷**

**②↓心率，↓收缩力**

**2、扩张冠脉、增加缺血区血供：↑侧支循环、解除冠脉痉挛→冠脉和缺血区血流量↑**

**3、保护缺血心肌:↓胞内Ca2+超载；↓组织ATP分解，↓氧自由基产生**

**4、抑制血小板聚集：适用于不稳定型心绞痛。**

**【临床应用】**

**用于各型心绞痛，特别硝苯地平变异型心绞痛；**

**与β受体拮抗药相比有如下优点：**

**①变异型心绞痛是最佳适应证**

**②适于心肌缺血伴支气管哮喘者**

**③较少诱发心衰**

**④适于心肌缺血伴外周血管痉挛性疾病者**

**【硝苯地平与β受体拮抗药合用】**

**①二者合用对降低心肌耗氧量起协同作用**

**②β受体拮抗药可消除钙通道阻滞药引起的反射性心动过速**

**③钙通道阻滞药可抵消β受体拮抗药收缩血管作用**

**④临床证明合用对心绞痛伴高血压及运动时心率显著加快者最适宜**

**调血脂药（SPOC）**

**血脂异常（易于发生动脉粥样硬化）：血浆中VLDL（甘油三酯TG** **triglyceride）、IDL、LDL（胆固醇TC）、apoB、Lp(a)高于正常值；HDL、apoA低于正常值。**

**调血脂药分类**

**降TC和LDL：他汀类、胆汁酸结合树脂、胆固醇吸收抑制剂**

**降TG和VLDL：贝特类、烟酸类**

一、**降低TC（total cholesterol）和LDL**的药物

**贝特升高VLDL，抑制AcCoA羧化酶**

他汀类（statins）：抑制HMG-CoA还原酶，横纹肌溶解，双下肢无力。

**HMG-CoA（羟甲基戊二酸甲酰辅酶A）还原酶抑制剂**；

洛伐他汀（lovastatin）、氟伐他汀（fluvastatin）、阿伐他汀（atorvastatin）、瑞舒伐他汀（rosuvastatin）

辛伐他汀（simvastatin）：lovastatin的甲基化衍生物

普伐他汀（pravastatin）：美伐他汀的活性代谢产物

【药理作用】

1、调血脂作用：**对LDL-C的降低作用最强**，TC次之；降TG作用很弱；调血脂作用呈剂量依赖性(6%效应)；HDL-C略有升高

2、非调血脂作用（**有利于防止动脉粥样硬化形成**）

改善血管内皮功能；

抑制VSMCs的增殖和迁移，促进VSMCs凋亡；

↓动脉壁巨噬细胞及泡沫细胞形成，稳定↓硬化斑块；

↓血浆C反应蛋白，↓动脉粥样硬化中的炎性反应；

抑制单核细胞-巨噬细胞的黏附和分泌功能；

抑制血小板聚集和提高纤溶活性等。

【临床应用】

1、主要用于**杂合子家族性**和非家族性Ⅱa、Ⅱb和Ⅲ型高脂蛋白血症

2、对于病情较严重者可与胆汁酸结合树脂合用

3、也可用于**Ⅱ型糖尿病**和**肾病综合征**引起的高胆固醇血症

【不良反应】

1、较少而轻，大剂量时偶可出现胃肠反应、肌痛、皮肤潮红、头痛等暂时性反应

2、**肝损害**：**转氨酶升高（AST/ALT升高）升高**

3、偶有**横纹肌溶解症（肌炎、肌痛、肌酸磷酸激酶（CPK）升高）**,与苯氧酸类如吉非贝齐、烟酸类、红霉素、环孢素合用可加重

4.孕妇及有活动性肝病(或转氨酶持续升高)禁用

**胆汁酸结合树脂（胆酸螯合剂）**

考来烯胺（消胆胺，cholestyramine）

考来替泊（降胆宁，colestipol）

❖进人肠道后不被吸收，与**胆汁酸牢固结合**阻滞**胆汁酸的肝肠循环**，大量消耗Ch，**下降血浆TC和LDL-C水平**

❖作用强度与剂量有关，↓apo B，但HDL几无改变

❖对TG和VLDL的影响较小

【临床应用】

❖适用于**Ⅱa及Ⅱb**及家族性**杂合子高脂蛋白血症**

❖对**纯合子家族性高Ch血症**无效

【不良反应】

➢**消化道反应**：少数可有便秘、脂肪泻、腹胀、暧气和食欲减退等，一般在两周后可消失，若便秘过久，应停药；

➢偶可出现短时的转氨酶升高、高氯酸血症或脂肪痢等；

➢**可干扰脂溶性维生素吸收**。

依折麦布（ezetimibe）

作用靶点为NPC1L1蛋白，**抑制胆固醇吸收**

甲亚油酰胺（melinamide）

**酰基辅酶A胆固醇酰基转移酶(ACAT)抑制剂:促胆固醇逆向转运**

依洛尤单抗

**前蛋白转化酶枯草溶菌素9 (PCSK9)抑制剂：抑制LDL-R降解**

二、降低TG及VLDL的药物

贝特类/贝丁酸类（febrates,苯氧酸类）

非诺贝特(fenofibrate)，tid，100mg（可降低尿酸水平，用于伴高尿酸血症）

苯扎贝特(bezafibrate)，tid，200mg（可改善糖代谢，用于糖尿病伴有TG血症）

吉非贝齐(gemfibrozil)，bid，600mg

环丙贝特(ciprofibrate)，qd，50-100mg

【药理作用】：贝特类既有调血脂作用也有非调脂作用

➢主要↓血浆TG、VLDL-C；也会**TC（总胆固醇）**、LDL-C；↑HDL－C

➢吉非贝齐、非诺贝特和苯扎贝特较强

➢非调脂作用抗凝血、抗血栓和抗炎作用等，共同发挥抗动脉粥样硬化的效应

【机制】：贝特类能激活过氧化物酶体增殖激活受体α（peroxisome proliferator activated receptor-α, PPAR-α），↑LPL和apo AI、↓apo CⅢ，↑NO,稳定斑块；抗炎；抗血栓【临床应用】

❖用于**原发性高TG血症**

❖对**Ⅲ型高脂蛋白血症**和混合型高脂蛋白血症有较好的疗效

❖Ⅱ型糖尿病的高脂蛋白血症【不良反应】

➢**不良反应主要是消化道反应**：少数可有便秘、腹胀、暧气和食欲减退等，一般在两周后可消失，若便秘过久，应停药；

➢**横纹肌溶解**，故**临床上不与他汀类合用**，会增加肌病的发生概率；

烟酸（nicotinic acid）

烟酸 0.1g，3次/d，饭后服

阿西莫司（acipimox）,0.25g，3次/d

烟酸肌醇酯(inositalhexanicotinate)，0.4～0.6g，3次/d

【药理作用】：

❖烟酸为维生素B族之一，**大剂量能降低血清TG**

❖烟酸**可降低细胞cAMP水平**，**降低血浆TG和VLDL**，服后1～4h生效。

❖降低LDL作用慢而弱，用药5～7d生效，3～5w达Emax

❖与胆汁酸结合树脂伍用，作用增强

❖**升高血浆 HDL**

❖最近发现**烟酸能降低Lp(a)**

【临床应用】

**广谱调血脂药**，对Ⅱb和Ⅳ型最好。适用于混合型高脂血症、高TG血症、低HDL血症及高Lp(a)血症

【不良反应】

皮肤潮红及瘙痒（**血管舒张作用**）；**刺激胃黏膜**，加重或引起消化道溃疡；偶有肝功异常**血尿酸增多**、糖耐量降低等。溃疡病、糖尿病及肝功异常者禁用

抗氧化剂

普罗布考（probucol，丙丁酚）

1、抑制LDL的氧化修饰

2、阻碍肝脏中胆固醇乙酸酯生物合成，降低血胆固醇和LDL-C，也降低HDL-C；提高HDL转运效率

3、500mg每日2次饭后口服，需3-4月达稳态

4、不良反应：胃肠道不适、头痛、眩晕、短暂性转氨酶增高等

多烯脂肪酸

•ω-3多价不饱和脂肪酸

（α-亚麻油酸，alpha-linolenic acid, ALA），如20碳5烯酸（eicosapentaenoic acid, EPA）和22碳6烯酸（docosahexaenoic acid, DHA），如鱼油（鱼、鲸等）和海洋生物藻及贝类等含有较多

•ω-6单价不饱和脂肪酸

（亚油酸，linoleic acid，LA ），如20碳3烯酸和花生四烯酸等，如植物油（玉米油、亚麻籽油和月见草油）含有较多

保护动脉内皮药

粘多糖（polysaccharide sulfate）、低分子量肝素（low molecular-weigh heparin）

# 第三十一章 作用于呼吸系统的药物（SPOC）

**共性：大多可改变细胞内****cAMP/cGMP，使cAMP增多，比值增大，使平滑肌松弛。**

|  |  |
| --- | --- |
| 预防的——“粉色” | 色甘酸钠、酮替芬 |
| 抗炎的——“白糖” | 糖皮质激素（ICS） |
| 白三烯受体阻断剂 |
| 支气管扩张药：  哮喘急性发作(气道痉挛)的首选药物  也用于慢性阻塞性肺疾病(COPD)和慢性支气管炎伴喘息的平喘治疗 | β受体激动剂 |
| 抗M类 |
| 茶碱类**抑制磷酸二酯酶（PDE）** |

****

* **可待因镇咳作用强而迅速，尤其是胸膜炎干咳伴胸痛，弱于吗啡。  
  呼吸不畅和支气管哮喘性咳嗽不适用。**
* **色甘酸钠抑制肥大脱颗粒；预防哮喘发作及过敏性疾病。  
  仅用于预防，对正在发作的哮喘无效。**

1. **抗炎平喘药**

糖皮质激素（glucocorticoids，GCs）

**局部用糖皮质激素：倍氯米松(beclomethasone)、曲安西龙(triamcinolone)、布地奈德(budesoide)**

**•局部抗炎作用强，气雾剂吸入给药**

**•常见不良反应：口咽部白色念珠菌病**

**吸入制剂：倍氯米松(beclomethasone)、布地奈德、氟替卡松（哮喘长期治疗首选药）**

**口服制剂：泼尼松和泼尼松龙**

**静脉制剂：氢化可的松、琥珀酸钠甲泼尼龙**

**丙酸倍氯米松**

1. **药理作用**
2. 抗炎作用：抑制多种参与哮喘发病的炎性细胞因子和黏附分子的生成，诱导炎性抑制蛋白和各种酶；
3. 抗过敏作用：减少组胺等释放。
4. 降低支气管收缩反应；
5. 增强支气管及血管平滑肌对儿茶酚胺的反应性，缓解支气管痉挛和黏膜充血。
6. **临床应用：**用于支气管扩张药不能有效控制病情的**慢性哮喘病人**，长期应用减轻病情严重程度，但**不能缓解急性症状**。
7. 不良反应：长期用药，药物在咽部和呼吸道留存可引起声音嘶哑、声带萎缩变形、诱发口咽部白念珠菌的感染。
8. **支气管扩张药**

β肾上腺素受体激动药

选择性β2-R激动剂：

短效：**沙丁胺醇（salbutamol，舒喘灵）**、**特布他林（terbutaline，间羟舒喘灵）**

长效：**克仑特罗（clenbuterol）**、**福莫特罗（formoterol)**、**班布特罗（bambuterol)**

特点：对β2受体有较高的选择性，口服/吸入，作用持久

不良反应：心悸，手指震颤、代谢影响

1. 作用机制：人气道主要为β2受体，β受体激动药与平滑肌细胞上受体结合，激活其G蛋白从而**激活腺苷酸环化酶（AC），胞内cAMP增加，激活PKA**，降低胞内Ca2+浓度等，引起平滑肌松弛。
2. 常用β受体阻断剂及其特点：
   1. **异丙肾上腺素（喘息定）**：非选择性激动β受体，作用强大，但负作用多，已少用。
   2. **沙丁胺醇**：选择性β2受体激动药，负作用小。

应用：**气雾吸入**——迅速缓解哮喘症状——**哮喘急性发作首选**

口服——控制频发性或慢性哮喘

茶碱类(theophyllines)

茶碱（theophyline）：甲基黄嘌呤衍生物。溶解度小

•茶碱的复盐(如**氨茶碱、胆茶碱**⇒水溶性↑)

•衍生物（如**二羟丙茶碱，丙羟茶碱**等⇒对胃肠道刺激较小）

1. 作用机制：**强心利尿扩气管，中枢兴奋最讨厌**
   1. **抑制磷酸二酯酶（PDE）（灭活cAMP的酶）**，舒张支气管平滑肌
   2. **促进内源性儿茶酚胺释放**，激动β2受体。
   3. **阻断腺苷受体**，对抗平滑肌收缩和组胺释放。
   4. **抑制免疫细胞功能与抗炎作用**，减少炎性介质释放
   5. 增加膈肌收缩力并促进支气管纤毛运动
2. **临床应用**
   1. **支气管哮喘**：主要用于慢性哮喘的维持治疗

➢急性哮喘时，静注茶碱

➢慢性哮喘常用茶碱预防发作或维持治疗

➢哮喘持续状态：茶碱配伍拟肾上腺素药

* 1. **慢性阻塞性肺疾患、心源性哮喘**
  2. **中枢型睡眠呼吸暂停综合症**

1. **不良反应**：安全范围较窄，不良反应多见。

**胃肠道不良反应、中枢兴奋、急性中毒**

异丙托溴胺（ipratropine，异丙阿托品）

**❖极性大(季铵基团),气雾吸入时,无吸收作用**

**❖对经迷走N途径诱发的哮喘疗效较好**

**❖其他品种**

**氧托溴铵(Oxitropium)**

**异丙东莨菪碱(Isopropylscopolamine)**

**噻托溴铵(Tiotropium)**

**可必特气雾剂：异丙托品+沙丁胺醇**

1. **抗过敏平喘药**

**肥大细胞膜稳定药**

色甘酸钠（disodium cromoglycate）

奈多罗米钠（nedocromil sodium）

酮替芬（ketotifen，噻哌酮）

**特点：色甘酸钠抑制肥大细胞脱颗粒；预防哮喘发作及过敏性疾病，仅用于预防，对正在发作的哮喘无效。**

**酮替芬也是H1受体阻断药**

色甘酸钠

1. 作用特点：对速发型过敏反应具有明显的抑制作用
2. 作用机制：稳定肥大细胞膜，抑制过敏介质的释放。

白三烯通路抑制剂

Zeleuton(齐留通)

Zafirlukast(扎鲁司特)

Montelukast(孟鲁司特)

祛痰药

痰液稀释药：

①恶心祛痰药：氯化铵（Amine chloride）

②刺激性祛痰药（Guaifenesin）愈创木酚甘油醚

痰液溶解药：

①粘痰溶解药：乙酰半胱氨酸（cety-cysteine）、美司坦（Mesna）

②痰液调节药：氨溴索（mbroxol）、溴己新（omhexine）

1. **中枢性镇咳药**

**依赖性中枢镇咳药**

可待因（Codeine）

对延髓咳嗽中枢有选择性抑制作用，镇咳作用强而迅速，亦具镇痛作用，呼吸抑制作用、便秘、耐受性、依赖性均弱于吗啡。

用于各种原因引起的**干咳**，尤其是胸膜炎干咳伴胸痛。

**呼吸不畅和支气管哮喘性咳嗽不适用**（抑制腺体分泌和纤毛运动，不易排痰）

**非依赖性中枢镇咳药**

右美沙芬（Dextromethorphan）

不良反应：**抗胆碱作用，青光眼禁用**

喷托维林(Pentoxyverine)

镇咳作用和强度类似卡待因，无镇痛作用亦无依赖性。

外周性镇咳药

苯丙哌林(Benproperin)

苯佐那酯(Benzonatate)

那可汀 (Noscapine)

PDE-4抑制剂

罗氟司特（roflumilast）

【药理作用】

1、抑制炎性细胞聚集和活化

2、扩张气管平滑肌

3、缓解气道重塑

【临床应用】

1、**成人慢性阻塞性肺疾病（COPD），常合并气管扩张药**

2、慢性喘息型支气管炎及COPD伴喘息症状患者疗效也好

【不良反应】

1、一般症状：消化系统症状，头晕头痛

2、精神症状：失眠、焦虑、抑郁等

不用于18岁以下患者！

# 第二十五章 作用于消化系统的药物（SPOC）

1. **抗酸药：**
2. **作用机制：**中和胃酸，升高pH，降低胃蛋白酶活性，缓解溃疡病疼痛。
3. 作用特点：仅中和作用无调节作用，有些可造成反跳性胃酸分泌增多，各自有不良反应，多为复方，增强抗酸作用，减少不良反应。
4. 常用抗酸药及其特点：
   1. 氢氧化镁：强、快，Mg2+有导泻作用。
   2. 三硅酸镁：弱、慢、持久，胶状SiO2保护溃疡。
   3. 氢氧化铝：强、慢、持久，胶装氧化铝有收敛、止血、致便秘的作用。
   4. 碳酸钙：强、快、持久，产CO2，Ca2+引起反跳性胃酸分泌增多。
   5. 碳酸氢钠：强、快、短，产CO2，造成胀气，引起反跳性胃酸分泌增多，碱血症、碱化尿液。
5. **胃酸分泌抑制药：**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 药物 | 机制 | 药理作用 | 不良反应 | 临床应用 |
| 1.西咪替丁 | 阻断胃壁细胞H2受体  （胃十二指肠溃疡） | ①**抑制胃酸分泌**  ②**增强免疫** | ·轻度腹泻、眩晕；  ·**粒细胞减少、再障**  ·**男性乳腺增生、女性泌乳** | ·胃十二指肠溃疡、幽门螺杆菌感染、上消化道出血；  ·胃酸分泌过多症：  如：反流性食道炎、卓-艾综合征 |
| 2.雷尼替丁 |
| 3.法莫替丁 |
| 4.奥美拉唑  5.兰索拉唑 | 阻断胃壁细胞H+泵 | ①**抑制胃酸分泌**  ②**保护胃黏膜**  ③**抗幽门螺杆菌** | 头痛、嗜睡  胃肠道症状 |
| 6.哌仑西平 | 阻断M1受体 | 抑制胃酸分泌 | 口干、视物模糊等 |
| 7.**丙谷胺** | 竞争性阻断胃泌素受体(CCK2R) | ①减少胃酸分泌  ②促进胃粘蛋白生成、胃黏膜黏液合成 | 不良反应轻微，多为胃肠道反应 |

**米索前列醇，胃粘膜保护，PGE1衍生物：非甾引起的溃疡、上消化道出血的首选**

**（1）H2受体阻断药：（十二指肠溃疡首选）**

西咪替丁/甲氰咪胍（cimetidine）、雷尼替丁（ranitidine）、法莫替丁（famotidine）

1. 作用机制：竞争性阻断壁细胞基底膜H2受体，对基础胃酸分泌的抑制作用最强。
2. 临床应用：各种消化性溃疡，**十二指肠溃疡首选**，反流性食管炎、预防应激性溃疡。
3. 不良反应：发生率低，**肝药酶P450抑制剂**。

**（2）氢质子泵抑制药：**

奥美拉唑（omeprazole）

**1）作用机制：**

①抑制胃酸分泌：与H+-K+-ATP酶（H质子泵），不可逆结合，作用强大持久，也使胃蛋白酶分泌减少。②促进溃疡愈合反射性升高胃泌素，增加胃黏膜血流量和促进胃肠黏膜更新。③抑制幽门螺杆菌：与抗生素协同

2）临床应用：反流性食管炎、消化性溃疡、上消化道出血、**幽门螺杆菌感染**。

3）不良反应：发生率低，**肝药酶抑制剂**。

**（3）M受体阻断剂**

哌仑西平（pirenzepine）

抑制胃酸分泌作用不如雷尼替丁，但抑制胃蛋白酶分泌的作用强，减弱酶的侵蚀作用。不良反应较阿托品轻，但仍较多，目前少用于消化性溃疡的治疗。

1. **胃泌素受体阻断药：**

丙谷胺（proglumide）

结构与胃泌素相似，能竞争性阻断胃泌素受体，减少胃酸分泌并促进黏液碳酸氢盐的分泌。

1. **胃粘膜保护药  
    （1）前列腺素衍生物：**

米索前列醇(Misoprostol，喜克溃)

恩前列素(Enprostil)

激活前列腺素受体，促进黏液和HCO3-的分泌，保护胃黏膜。

**长期应用非甾体抗炎药引起的消化性溃疡首选**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 药物 | 药理作用 | 临床应用 | 不良反应 |
| 1.米索前列醇  （吸收作用） | ■促进：黏液和HC03-分泌，增强黏膜屏障  ■抑制：胃酸和胃蛋白酶分泌；  ■增加：局部血流量，促进胃黏膜受损上皮的增殖和修复。 | ●**预防非甾体抗炎药引起的慢性胃出血**。  ●**溃疡等引起的消化道出血** | 稀便或腹泻  因能引起子宫收缩，孕妇禁用。 |

硫糖铝(Sucralfate，胃溃宁Ulcerlmin)

黏附于胃十二指肠黏膜表面，在溃疡面形成保护屏障。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 药物 | 药理作用 | 临床应用 |
| 2.硫糖铝  （局部作用） | ■黏附于溃疡面→保护屏障；  ■吸附胃蛋白酶→酶活性↓；  ■增强细胞屏障和黏液－碳酸氢盐屏障；  **■生长因子↑→促进溃疡的愈合；**  **■抑制幽门螺杆菌繁殖** | ●消化道溃疡  ●反流性食管炎  ●幽门螺杆菌感染 |
| 3.枸橼酸铋钾  （局部作用） | ■与溃疡基底膜的坏死组织结合，形成蛋白质-铋复合物——覆盖于溃疡表面起到黏膜保护作用  ■抑制幽门螺杆菌 | **●溃疡病**  **服药期间舌、粪黑染**  **肾功能不良者禁用。** |

根治幽门螺杆菌应联合用药：**抗胃酸分泌药+铋盐+甲硝唑+抗生素(阿莫西林、四环素、克林霉素)**

泻药

**容积性泻药**：口服后不易吸收，在肠腔内形成高渗压，刺激肠壁加强肠蠕动而排便。

1、盐类泻药：**硫酸镁**

➢导泻作用：用于排除毒物或配合驱虫药使用

➢利胆作用

2、**乳果糖**：轻泻

3、食物纤维素：有良好通便作用

**接触性（刺激性）泻药**：药物本身或其代谢物刺激肠壁，使肠蠕动增加，促进粪便排出。

➢如**酚酞（果导）**、大黄、番泻叶等。

➢作用较温和，服药后6-8小时排出软便，适用于急、慢性便秘。

**润滑性泻药**：能润滑肠壁，软化大便，使粪便易于排出

➢液体石蜡：适用于老人和小孩的便秘

➢50%甘油（开塞露）：对偶发便秘效好

止泻药（Antidiarrheal drugs）

⚫抑制推进性蠕动：**地芬诺酯/苯乙哌啶(Diphenoxylate)**，**洛哌丁胺/易蒙停(loperamide)**

⚫吸附剂：Kaolin, pectin果胶

⚫收敛剂: tannalbin 鞣酸蛋白, bismuth

⚫抗菌药

Norfloxacin，SMZ，furazolidone痢特灵；Probiotics益生菌

洛哌丁胺（Loperamide）

➢止泻作用为吗啡40 -50倍

➢少通过血脑屏障

➢主要用于急慢性功能性腹泻

➢不良反应较少

止吐药与胃肠动力药

|  |  |
| --- | --- |
| 药物 | 机制与作用 |
| **甲氧氯普胺**  **(Metoclopramide,胃复安，灭吐灵)** | ①**阻断中枢D受体**→中枢止吐作用；  ②**阻断胃肠D受体**→**增强胃肠运动，促进胃排空；** |
| **多潘立酮**  **(Domperidone，马丁林Motilium)** | **阻断胃肠道D受体**→促进胃排空，协调胃肠运动，增加食道括约肌张力，防止食物反流 |
| **西沙比利**  **（Cisapride）** | **选择性激动上消化道5-HT4受体**，促进乙酰胆碱释放→促胃肠道动力作用，改善功能性消化不良的胃肠道症状。 |
| 昂丹司琼  格拉司琼  托烷司琼 | **选择性阻断中枢及迷走神经传入纤维5-HT3受体**→产生强大止吐作用。 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 药物 | 临床应用 | 不良反应 |
| 甲氧氯普胺 | ·胃肠功能障碍：引起的恶心、呕吐； | ·锥体外系反应；  ·尖端扭转型心律失常  ·泌乳、月经失调 |
| 多潘立酮 | **·功能性消化不良**  **·反流性食管炎**  **·化疗呕吐** | ·对中枢无影响，不易导致锥体外系反应。 |
| 西沙比利 | ·功能性消化不良  ·反流性食管炎  ·胃轻瘫、便秘等 | ·不引起锥体外系反应。 |
| 昂丹司琼  格拉司琼  托烷司琼 | ·化、放疗引起的呕吐；  ·**对强致吐作用的化疗药（阿、顺、环）引起的呕吐有效**  **·晕动病引起的呕吐无效** | ·哺乳期妇女禁用。 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 药物 | 代表药物 | 药理作用和临床应用 |
| 1.H1受体阻断药 | 苯海拉明  茶苯海明  美克洛嗪 | ·中枢镇静和止吐  ·**用于预防和治疗晕动病、内耳眩晕病等** |
| 2.M受体阻断药 | 东莨菪碱  阿托品  苯海索 | ·阻断呕吐反射中的中枢M受体  ·阻断内脏、内耳冲动的传导：**东莨菪碱对晕动病引起的恶心呕吐效果最好** |
| 3.多巴胺受体拮抗药 | 氯丙嗪、硫乙拉嗪、 | ·抑制**延髓呕吐化学感受区和直接抑制呕吐中枢**  ·能有效减轻化学治疗引起的恶心、呕吐，但对**强致吐作用的化疗药（顺铂、环磷酰胺、阿霉素）引起的呕吐无效**  ·对晕动病及吗啡引起的呕吐无效 |
| 4.中枢5－HT3受体阻断药 | 昂丹司琼、格拉司琼、托烷司琼 | ·对强致吐作用的化疗药（顺铂、环磷酰胺、阿霉素）引起的呕吐有效  ·**对晕动病及吗啡引起的呕吐无效** |

# 第三十章 组胺及抗组胺药（0.5学时，SPOC）

**组胺受体与效应**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 受体 | 所在组织 | 效应 | 阻断药 |
| H1 | 支气管、胃肠、子宫等SM | 收缩 | 苯海拉明Diphenhydramine  异丙嗪Promethazine  氯苯那敏等 |
| 皮肤血管 | 扩张 |
| 心房、房室结 | 收缩↑传导↓ |
| H2 | 胃壁细胞 | 分泌↑ | 西咪替丁、雷尼替丁等 |
| 血管 | 扩张 |
| 心室，窦房结 | 收缩↑心率↑ |
| H3 | 中枢与外周N末梢、心耳 | 负反馈调节组胺负性肌力作用 | Thioperamide |
| H4 | 免疫器官和造血细胞？ | 免疫反应？ |  |

**组胺作用**

1、心血管（H1、H2）：大剂量：强而持久降压，甚至发生休克

2.平滑肌（H1)：支气管哮喘、痉挛性腹痛

3.腺体（H2）：诊断真、假性胃酸分泌缺乏症

4.神经末梢：三联反应

毛细血管扩张（红斑）；毛细血管透性（丘疹）；轴索反射（红晕）

用于:麻风病人辅助诊断

5.中枢：失眠

H1受体阻断药

第一代：

**苯海拉明(diphenhydramine，苯那君）、异丙嗪（promethazine，非那根）**

曲吡那敏（pyribenzamine，扑敏宁）、**氯苯那敏（chlorpheniramine，扑尔敏）**

第二代

**西替利嗪（cetirizine，仙特敏）**、**阿司咪唑（astemizole，息斯敏）**、

阿伐斯汀（acrivastine，新敏乐）、左卡巴斯汀（levocabastin，立复汀）、

咪唑斯汀（mizolastine）、**氯雷他定（loratadine）**

【药理作用】：抗H1效应

完全对抗组胺对大多数平滑肌的收缩作用，如胃、肠、气管、支气管平滑肌收缩。

➢对组胺增加毛细血管通透性及其所致的水肿有强大的抑制作用。

➢对组胺舒张血管及其降压作用仅能部分对抗，因H2受体也参与心血管功能的调节。

中枢作用：

➢**中枢抑制作用**：镇静、嗜睡等，以**苯海拉明、异丙嗪**作用最强。

➢**镇吐防晕动病作用**

其它：较弱的阿托品样、局麻和奎尼丁样作用

【临床应用】

①变态反应性疾病：部分**皮肤Ⅰ型变态反应**如**荨麻疹、血管神经性水肿、过敏性鼻炎，枯草热、昆虫咬伤、药疹和接触性皮炎**等，对**支气管哮喘、过敏性休克无效**，**严重血管神经性水肿应选用肾上腺素**。

②**防晕动病及止吐**（**苯海拉明、异丙嗪**）

③**失眠**（苯海拉明，异丙嗪）：尤其是一些**皮肤粘膜变态反应**引起的失眠

【不良反应】

1、**中枢抑制现象**：**镇静、嗜睡、乏力**等，**服药期间应避免驾车或高空作业**

2、**抗胆碱作用**：口干、排便困难等，青光眼、尿潴留等禁用

3.其他：粒细胞减少，溶血性贫血。

**阿司咪唑（息斯敏）、特非那定可致尖端扭转型室性心律失常（诱发心脏毒性）**

有抗胆碱作用的药

**抗精抗抑抗过敏，类同阿托抗胆碱；**

**尿不出去和便秘，老年痴呆青光眼；**

# 第三十七章 胰岛素及其它降血糖药（SPOC）

1型：β细胞损害

2型：抵抗

|  |  |
| --- | --- |
| 糖尿病的药物治疗 | 饮食干预、体育锻炼和控制体重是血糖控制的——基石。 |
| **1型糖尿病的药物治疗——首选胰岛素治疗； 副反应（低血糖症、过敏反应、脂肪萎缩、胰岛素抵抗）**  可与**α-糖苷酶抑制剂、双胍类**降糖药联合 |
| **2型糖尿病的药物治疗——选择口服降糖药**  1）**肥胖/儿童型糖尿病患者：首选二甲双胍（无氧酵解）**  2）2型非肥胖型糖尿病患者：应用促胰岛素分泌剂（磺酰脲类降糖药和格列奈类）  3）**单纯餐后血糖高**，而空腹和餐前血糖不高：**首选α-葡萄糖苷酶抑制剂（阿卡波糖）**  4）餐后血糖升高为主，伴餐前血糖轻度升高：首选胰岛素增敏剂噻唑烷二酮类；  5）糖尿病合并肾病者：首选格列喹酮。  6）**2型糖尿病目前仅有二甲双胍被批准用于儿童**； |

❖胰岛素（insulin）

❖口服降糖药(oral hypoglycemics)

➢磺酰脲类：格列本脲(glyburide,优降糖)——促胰岛素分泌

➢双胍类：二甲双胍(metformin,降糖灵)——促糖利用,减来源

➢噻唑烷酮类：吡格列酮(pioglitazone)——胰岛素增敏

➢α-葡萄糖苷酶抑制剂：阿卡波糖(acarbose,拜糖平）

➢格列奈类：瑞格列奈(repaglinide)——促胰岛素分泌

胰岛素（insulin）

1. **胰岛素药理作用和机制**

**【药理作用】**

1、对代谢的作用：

➢对Glucose：无氧酵解和有氧氧化↑，**糖原合成↑**，而**糖原分解和糖异生↓**→血糖的利用↑，生成↓→血糖↓

➢对Fat：脂肪合成↑，脂肪分解↓→游离脂肪酸和酮体↓

➢对Protein：促进核酸、蛋白质的合成

➢对K+转运：**K+内流↑→胞内K+浓度↑**

2、促生长作用：胎儿，组织修复或再生

3、加快心率，↑心肌收缩，↓肾血流

1. **临床应用**

**1、糖尿病**

**➢1型糖尿病（首选）**

**➢重度的2型**

**➢糖尿病发生各种急性或严重并发症者，如：酮症酸中毒、非酮症性高渗性昏迷、乳酸酸中毒；**

**➢轻、中度糖尿病人有应激因素存在时**

**2、纠正细胞内缺钾或高血钾症（葡萄糖和胰岛素合用可促使钾内流）：极化液（葡萄糖，胰岛素和KCl，GIK合剂），也可防治心肌梗死的心律失常**

**3、增进食欲：用于重病恢复期，能刺激胃酸分泌**

**4、危重病人辅助治疗：组成能量合剂（与ATP、CoA）**

**5、治疗精神分裂症：采用低血糖休克疗法**

1. **胰岛素的不良反应**
2. **低血糖症**：胰岛素过量所致、未按时进餐或运动过多所致尽早发现，及时处理。

预防措施：**应教会病人熟知反应症状**，以便及早发现和进餐，或饮用糖水等。

抢救措施：**严重者应立即静脉注射50%葡萄糖。**

1. **过敏反应**：多见，一般较轻微。①动物胰岛素与人胰岛素结构差异；②制剂纯度较低。

**皮肤反应>>血管神经性水肿>>过敏性休克**

1. **胰岛素抵抗：**
2. 急性抵抗：**感染、创伤、手术等应激因素**导致**血中拮抗胰岛素的物质增多**（糖皮质激素、肾上腺素、胰高血糖素、生长激素等）、pH降低、血中有大量脂肪酸和酮体时，胰岛素作用锐减。

治疗：一般正确处理诱因，暂时加大胰岛素剂量可取得良好疗效。

1. 慢性抵抗：表现：Insulin>200IU/d且无并发症者；

原因复杂，分为：

* 1. 受体前异常：胰岛素抗体。
  2. 受体水平变化：高胰岛素血症、老年、肥胖、肢端肥大症、尿毒症时靶细胞胰岛素受体减少，酸中毒时受体与胰岛素亲和力降低。
  3. 受体后失常：靶细胞膜上葡萄糖转运系统及某些酶系统失常均可妨碍胰岛素正常作用。

脂肪萎缩：见于注射部位。

1. **制剂及特点**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 分类 | 药名 | 起效 | 用药频次 | 适应症 |
| 短效 | 普通胰岛素 | 快 | 3～4次/日 | 重症抢救 |
| 中效 | 低精蛋白胰岛素 |  |  | 血糖波动大 |
| 珠蛋白锌胰岛素 | 较慢 | 1～2次/日 | 不易控制 |
| 长效 | 精蛋白锌胰岛素 | 慢 | 1次/日 | 长期维持 |

**口服降血糖药**

➢促胰岛素分泌剂：磺酰脲类

➢影响葡萄糖的摄取利用：双胍类

➢胰岛素增敏药：噻唑烷酮类

➢α-葡萄糖苷酶抑制剂（调节餐时血糖）

➢促胰岛素分泌剂（调节餐时血糖）：格列奈类

➢钠-葡萄糖协同转运蛋白（SGLT2）抑制剂

**糖、胍Ⅰ、Ⅱ型均可用**

磺酰脲类促胰岛素分泌剂（格列\*\*）

第一代：甲苯磺丁脲(tolbutamide, D-860，甲糖宁)、氯磺丙脲(chlorpropamide)

第二代：格列本脲(glyburide，优降糖)、格列吡嗪(glipizide)

第三代：格列美脲(glimepiride)、格列齐特(gliclazide，达美康)、格列喹酮(gliquidone，糖适平)

【共同的药理作用及机制】：降糖机制

（1）**刺激胰岛β细胞释放胰岛素（主要作用）：**

与胰岛β细胞膜上的**磺酰脲受体**结合→阻断IK(ATP)→阻滞K+外流→膜去极化→促进PDCC（电压依赖性钙通道）开放，胞外Ca2+内流→触发胞吐→释放胰岛素

（2）增强胰岛素的作用：**增敏胰岛素受体**；**抑制肝脏胰岛素水解酶**；**抑制胰岛素与血浆蛋**

**白结合，游离型胰岛素增加**

【药理作用】降糖特点：

（1）**仅对胰岛功能尚未完全丧失者有效（对1型糖尿病患者及切除胰腺的动物无作用）**

（2）对正常人有效

➢对水排泄的影响：**格列本脲**、**氯磺丙脲**抗利尿，**用于尿崩症**

➢对凝血功能的影响：**格列齐特**等**抑制血小板粘附，促进纤溶**

【体内过程】

➢吸收快，血浆蛋白结合率高，易受影响

➢甲苯磺丁脲作用最弱，维持时间最短

➢氯磺丙脲t1/2最长，有20%原形从肾排出

➢格列喹酮主要在肝脏代谢，95%代谢产物通过胆汁，由粪便排泄

【临床应用】

➢糖尿病：轻、中度糖尿病，中年后发病单用饮食控制无效而胰岛素用量在40U以下者或减少胰岛素用量

➢对胰岛素产生耐受性者：刺激内源性胰岛素的分泌、增强胰岛素的作用

➢**尿崩症：氯磺丙脲，可与氢氯噻嗪同用**

【不良反应】

❖常见：胃肠道、NS（嗜睡、神经痛）、血液系统（白细胞、血小板减少，溶血性贫血）、**肝损（氯磺丙脲）**

❖**持久性的低血糖**：需反复注射葡萄糖解救

【药物相互作用】

➢与血浆蛋白结合率高的药物合用时→**低血糖反应**

抢蛋白：水杨酸类、保泰松、青霉素、吲哚美辛、磺胺类、双香豆素类

影响排泄：抗痛风药、乙醇

影响代谢：肝药酶抑制剂

➢**糖皮质激素**、**噻嗪类利尿药**、**氯丙嗪**、**口服避孕药**均**可降低磺酰脲类的降血糖作用**→**高血糖反应**

非磺酰脲类促胰岛素分泌剂（\*格列奈）

快速促进胰岛B细胞释放胰岛素的口服降糖药

特点：促进糖尿病患者胰岛素生理性分泌曲线的恢复；作用迅速，代谢极快，可灵活控制血糖，被称为“餐时血糖调节剂”

【代表药物】

➢瑞格列奈(repaglinide)

➢那格列奈(nateglinide)

瑞格列奈(repaglinide)

【临床应用】

①主要适用于Ⅱ型糖尿病患者，**适于降低餐后血糖**

②老年糖尿病患者也可服用

③适用于糖尿病肾病者

④磺酰脲类药物过敏者

【作用机制】

通过与胰岛β细胞膜特异位点结合促进胰岛细胞膜上ATP敏感性K+通道关闭，抑制K+从β细胞外流，使细胞膜去极化，从而开放电压依赖的Ca2+通道，使细胞外Ca2+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。

【不良反应】

➢消化道反应、过敏等

➢**低血糖较磺酰脲类药物少见**

**双胍类**

甲福明(metformin，DMBG，二甲双胍，降糖片)

苯乙福明(phenformn，DBI，苯乙双胍，降糖灵)

【体内过程】

➢口服易吸收

➢二甲双胍不与蛋白结合，半衰期短；原形从肾排出

【药理作用及机制】

❖**降低糖尿病人血糖**(**对胰岛功能完全丧失者仍有效，但不影响正常人血糖**)

❖机制：**组织摄取葡萄糖↑**；**肌肉中糖的无氧酵解↑（乳酸↑）**；肠道对Glu的吸收↓；肝内糖异生↓；**增强insulin的作用**；对抗胰高血糖素等的升高血糖作用

【临床应用】

➢轻型、中型糖尿病人(饮食无法控制而胰岛素用量<20U/d)者，包括稳定和非稳定型以及幼年型患者，**其中对肥胖者尤佳，可作首选**。

【不良反应与禁忌症】

苯乙双胍>二甲双胍

➢一般：**胃肠反应**，较磺酰脲类为高；需要补叶酸、维生素B12；

➢**乳酸性酸血症**，酮血症

原因：糖的无氧酵解↑，未相应增加有氧氧化

➢禁用于：肝肾功能不良，慢性心肺功能衰竭，重症贫血，尿酮体阳性及肾衰者

**α-葡萄糖苷酶抑制剂**

阿卡波糖（acarbose，拜糖平）

伏格列波糖(voglibose)

➢用于轻中度Ⅱ型糖尿病人、**餐后明显高血糖患者**

➢机制：**抑制α-葡萄糖苷酶**，阻止1,4-糖苷键水解，延缓淀粉在小肠的吸收。

**噻唑烷酮类化合物(Thiazolidinediones，TZDs)**

➢胰岛素增敏剂 Insulin Sensitizer

➢过氧化物酶增殖体激活受体PPARγ激动剂

➢高血糖素受体拮抗剂

➢脂肪酸代谢干扰剂

格列酮类（噻唑烷酮类化合物，TZDs）

罗格列酮(rosiglitazone)、吡格列酮(pioglitazone)、曲格列酮(troglitazone)、

环格列酮(ciglitazone)、恩格列酮(englitazone)

【药理作用】

❖**提高组织对胰岛素的敏感性（体内必须存在胰岛素）**

降低高血糖；显著改善胰岛素抵抗及相关代谢紊乱

❖**纠正脂质代谢紊乱**

对抗胰岛素抵抗时的脂质代谢异常,使FFA↓、TG↓、HDL-C↑、LDL氧化修饰减弱

**❖防治2型糖尿病的血管并发症**

抑制血小板聚集、抗动脉粥样硬化等

**❖改善胰岛B细胞功能**

胰岛面积↑胰岛素含量↑阻止B细胞衰退等

【作用机制】

竞争性激活**过氧化物酶增殖体受体γ(PPAR****-γ)**

➢活化的PPAR-γ与核蛋白结合，提高胰岛素的敏感性

➢PPAR-γ阻止高血糖对酪氨酸蛋白激酶的毒性作用，增强胰岛素的信号传递

➢减少脂肪细胞瘦素(Leptin)和TNF-α的表达，缓解胰岛素抵抗

➢改善胰岛B细胞功能

➢增加外周组织葡萄糖转运体的合成

【临床应用】

➢**产生胰岛素抵抗的糖尿病人（1型糖尿病、2型糖尿病胰岛严重损害者，单独使用无效）**

➢**2型糖尿病及其心血管并发症有显著疗效（尤其适合于合并高血压、血脂异常的患者）**

【不良反应】

TZDs具有良好的安全性和耐受性，低血糖少见

➢副作用主要有嗜睡、**水肿**、血液稀释、**肌肉和骨骼痛**、头痛、消化道症状等

➢曲格列酮已被发现具有明显的肝毒性

➢罗格列酮有潜在心血管事件发生

其它新型降血糖药物

➢胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂：依克那肽(exenatide)

➢DPP-4抑制剂：西他列汀(sitagliptin)

➢胰淀粉样多肽类似物：醋酸普兰林肽(pramlintide)

# 第三十八章 抗菌药物概论

1. **抗菌药物常用术语**

**（1）抗菌谱（antibacterial spectrum）**：抗菌药物的抗菌范围。包括广谱和窄谱抗菌药。

广谱：对多种病原微生物有效（四环素氯霉素奎诺酮青霉素广谱头孢菌素）；

窄铺：对一种细菌有效（异烟肼——结核菌素）

**（2）抗菌活性（antibacterial activity）**：药物抑制或杀灭细菌的能力，抗菌活性大小的指标为**MIC**和**MBC**。

**（3）最低抑菌浓度（minimum inhibitory concentration, MIC）**在体外培养细菌18~24 h后能抑制培养基内病原菌生长的最低药物浓度。是测定抗菌药物**抗菌活性**大小的一个指标。抑菌药**只抑制细菌生长繁殖**。

（4）**最低杀菌浓度（minimum bactericidal concentration, MBC）**能够**杀灭**培养基内细菌或使细菌数减少99.9%的最低药物浓度称为最低杀菌浓度。是衡量抗菌药物**抗菌活性**大小的指标。杀菌药杀灭细菌。

（5）**抑菌药**：是指**仅具有抑制细菌生长繁殖而无杀灭细菌作用**的抗菌药物，如**四环素类，红霉素类，磺胺类**等。

（6）**杀菌药**：是指具有杀灭细菌作用的抗菌药物，如青霉素类，头孢菌素类，氨基苷类等抗生素。

（7）抗菌药：对细菌有抑制或杀灭作用的药物，包括抗生素和人工合成药物（磺胺类和喹诺酮类）。

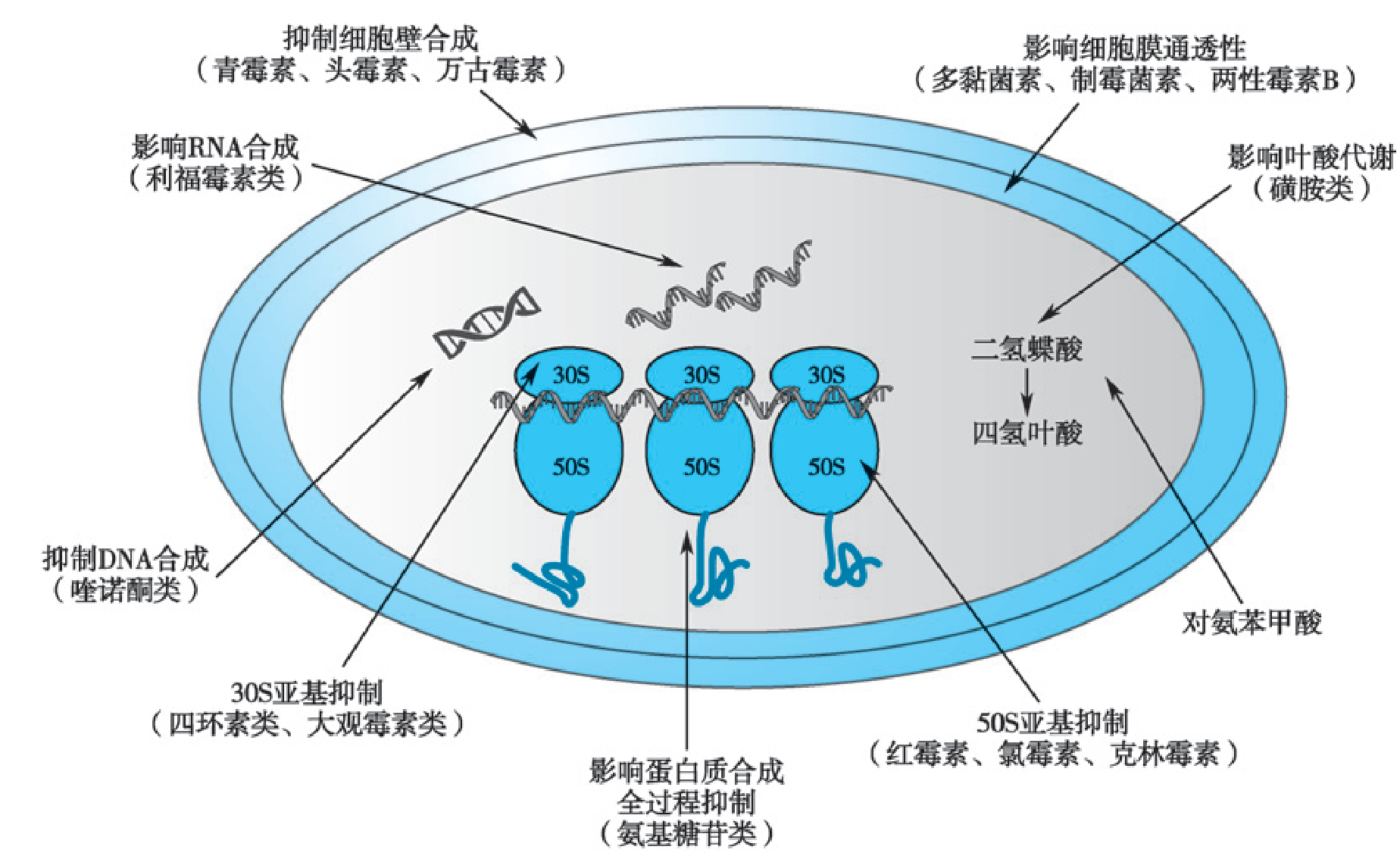
（8）抗生素：各种微生物（细菌、真菌、放线菌属）产生的，能杀灭或抑制其他微生物的物质，包括天然抗生素和人工半合成抗生素。

**（9）化疗指数（chemotherapeutic index，CI）**：**LD50/ED50**（化疗药物的半数致死量与治疗感染动物的半数有效量之比）或**LD5/ED95**（5%的致死量与95%的有效量），**化疗指数越大，表明该药物的毒性越小，是评价化学治疗药物有效性与安全性的指标。但应注意的是青霉素类药物化疗指数大，几乎对机体无毒性，但可能发生过敏性休克这种严重不良反应。**

**（10）抗生素后效应（post antibiotic effect, PAE）：细菌与抗生素短暂接触后，抗生素浓度下降，低于MIC或消失后，细菌生长繁殖持续受到抑制的效应。包括氨基苷类抗生素和喹诺酮类，又称为浓度依赖性抗菌药，即药物浓度越高，抗菌活性越强。**

**（11）首次接触效应（first expose effect，FEE）:指抗菌药物在初次接触细菌时有强大的抗菌效应，再度接触时不再出现该强大效应，或连续与细菌接触后抗菌效应不再明显增强，需要间隔相当时间（数小时）以后，才会起作用。氨基苷类有明显的首次接触效应。**

**（二）抗菌药物的作用机制**



（1）**抑制细胞壁的合成**：细菌失去细胞壁后，由于胞内渗透压高于胞外，吸水涨破裂解。对G+菌作用较强，因为G+菌细胞壁坚厚，菌体内渗透压高，而G-菌细胞壁细胞壁薄，菌体内渗透压相对较低，并且有外膜保护。

代表药物：**β-内酰胺**、磷霉素、环丝氨酸、**万古霉素**、杆菌肽。

1. **改变胞浆膜通透性**：膜通透性改变，细菌内物质外漏，造成细菌死亡。

代表药物：**多粘菌素E、两性霉素B、多烯类、咪唑类**

1. **抑制蛋白质合成**：人核糖体与细菌核糖体不同，抗菌药物选择性影响细菌蛋白质合成。

**抑制50S亚基：红霉素、氯霉素、林可霉素；**

**抑制30S亚基：四环素类、大观霉素**

**抑制蛋白质合成全过程：氨基苷类**

代表药物：

1. 起始阶段：
   1. **氨基糖苷**类：阻止30s亚基和70s亚基形成翻译起始复合物。
2. 肽链延长阶段：
   1. **四环素**类：与核糖体30s亚基结合，阻止进位。
   2. **氯霉素和林可霉素**：与核糖体50s亚基结合，抑制肽酰基转移酶，阻止成肽。
   3. **大环内酯类**：与核糖体50s亚基结合，抑制移位酶，阻止移位。
3. 终止阶段：
   1. **氨基糖苷类**：阻止终止因子与A位结合，阻止肽链从核糖体释放。
4. **影响核酸和叶酸代谢：**
   1. **喹诺酮类（\*\*沙星）**：抑制**细菌DNA回旋酶**，从而抑制DNA复制。
   2. **利福平**：抑制细菌**DNA依赖的RNA聚合酶**，阻碍mRNA合成。
   3. **磺胺类**：竞争性结合二氢蝶酸合酶，阻碍二氢叶酸，进而阻碍四氢叶酸合成。

**（三）细菌耐药性的概念、产生耐药性的机制。**

**（1）耐药性（是细菌，不是耐受性）（resistance）**：细菌产生对抗生素不敏感的现象，使药物疗效降低或无效。产生原因是细菌在自身生存过程中一种特殊表现形式。

（2）**产生耐药性的机制**

**1）产生灭活酶（水解酶、钝化酶）**：细菌产生灭活抗菌药物酶使抗菌药物失活，**耐药性产生最重要的机制之一**，使抗菌药物在作用于细菌之前即被酶破坏而失去抗菌作用。

|  |  |
| --- | --- |
| 抗生素 | 灭活酶 |
| β-内酰胺类  **（水解酶）** | **β-内酰胺酶** |
| 氨基糖苷类  **（钝化酶）** | **氨基糖苷灭活酶、乙酰化酶、腺苷化酶、核苷化酶、磷酸化酶** |
| 氯霉素 | 氯霉素乙酰转移酶 |
| 大环内酯类 | **酯酶I、酯酶Ⅱ** |
| 林可霉素类 | 核苷转移酶 |

**2）抗菌药物作用靶位改变**：

①靶蛋白与抗生素亲和力降低②产生一种新的靶蛋白③靶蛋白数量增加即使药物存在时仍有足够量的靶蛋白可以维持细胞正常功能和形态。

**3）改变细菌外膜通透性：**细菌通过改变通道蛋白性质和数量来降低细菌膜通透性而产生耐药。（损伤细菌细胞膜，影响其功能）

4**）影响主动流出系统：**某些细菌能将进入菌体的药物泵出体外，需要能量，故称为主动流出系统。

5）形成生物膜

**（3）耐药基因转移方式：**突变、转化、转导、接合。

**（四）合理用药的原则**

**1、根据致病菌和药物的特点选用药物**

**2、抗菌药物的预防性应用**

**3、****抗菌药物的联合应用★**

**4、肝肾功能障碍的患者合理用药**

**5、防止抗菌药的不合理应用**

**★抗菌药物的联合应用**

**目的：**

**1）增强疗效 2）减少不良反应 3）延缓或减少耐药性产生 4）扩大抗菌谱**

**药物分类：**

**Ⅰ 繁殖期杀菌药：青霉素类、头孢菌素类、万古霉素类**

**Ⅱ 静止期杀菌药：氨基糖苷类、喹诺酮类、多粘菌素类**

**Ⅲ 快效抑菌药： 四环素类、氯霉素类、大环内酯类**

**Ⅳ 慢效抑菌药： 磺胺类**

**Ⅰ+Ⅱ：协同 Ⅱ+Ⅲ：相加或协同**

**Ⅰ+Ⅲ：拮抗 Ⅱ+Ⅳ：无关或相加**

**Ⅰ+Ⅳ：无关或相加 Ⅲ+Ⅳ：相加**

# 第三十九章 β-内酰胺类抗生素

1. β-内酰胺类抗生素抗菌作用机制、耐药机制
2. **作用机制（大题）：**

* 作用于细胞菌体内的**PBP青霉素结合蛋白（**penicilin-binding proteins**，）**，**抑制细菌细胞壁肽聚糖合成**，菌体失去渗透屏障而**膨胀裂解**
* 同时借助细菌**自溶酶**溶解而产生抗菌作用。

哺乳动物细胞没有细胞壁，故β-类酰胺类抗生素**对人和动物的毒性很小**，因β-类酰胺类抗生素对已合成的细胞壁无影响，故对**繁殖期细菌作用较静止期强**。

1. 耐药机制：①**产生水解酶（β-内酰胺酶）**

**青霉素耐药：青霉素酶；头孢类耐药：ESBLs；酶抑制剂耐药：AmpC型酶；碳青霉烯耐药：金属酶**

②产生钝化酶 ③**改变PBPs** ④**缺乏自溶酶** ⑤**改变菌膜通透性** ⑥**增强药物外排**

**青霉素类**

短效制剂：青霉素G（penicilin G，苄青霉素）

长效制剂：普鲁卡因青霉素（双效西林）&油剂苄星青霉素（长效西林）

**长效原因：吸收减缓**

1. **青霉素G**的理化特性、体内过程、**抗菌作用**、临床用途、**不良反应**。
2. **理化特性**：粉剂稳定，水溶液不稳定。
3. **体内过程**：口服吸收少而不规则，**不宜口服**；**常作肌内注射**。广泛分布于全身各部位（**脂溶性低，主要分布于细胞外液**）。**原型经尿排出，肾小管分泌**。
4. **抗菌作用：细菌繁殖期低浓度抑菌、高浓度杀菌。**
5. 大多数G+球菌；
6. G+杆菌
7. G-球菌
8. **少数G-杆菌：流感杆菌、百日咳**

5）螺旋体、放线杆菌。

对细菌外毒素无效，必须加抗毒素血清

1. **临床应用**：肌内注射或静脉滴注治疗**敏感G+球菌和杆菌、G-球菌及螺旋体所致感染的首选药。大剂量首选：草绿色链球菌心内膜炎，脑膜炎，梅毒、淋病。G+杆菌感染同时用抗毒素, 中和外毒素。**

①链球菌感染：咽炎、猩红热、蜂窝织炎、丹毒、化脓性关节炎、肺炎、产褥热；败血症。

②草绿色链球菌：心内膜炎，首选，剂量大。

③脑膜炎：脑膜炎奈瑟菌、肺炎球菌、敏感金葡菌-化脓性脑膜炎；首选；加大剂量；4次静滴

④梅毒、淋病：首选，大剂量。静滴，2-4周。

⑤G+杆菌感染：破伤风、白喉、炭疽，同时用抗毒素，中和外毒素。

1. **不良反应：**
2. **变态反应**：最常见的不良反应，多不严重，但可能引起**过敏性休克**，表现为循环衰竭、呼吸衰竭和中枢抑制，可致死亡。

**发生原因：青霉素降解产物—>IgE抗体—>肥大细胞嗜碱粒细胞释放5-HT、组胺、缓激肽—>血管通透性增加、循环血量减少、支气管收缩、腺体分泌增加**

主要防治措施：

* 询问过敏史、初次或用药间隔3d以上先做皮试再使用，反应阳性者禁用。观察30 分钟无反应可离去
* 注射液现配
* 不滥用、不局部用；不在饥饿时使用
* 不在没有急救药物（肾上腺素）和抢救设备的条件下使用。一旦发生过敏性休克：停药，应首先立即皮下或肌内注射肾上腺素0.5～1.0mg，严重者应稀释后缓慢静脉注射或滴注，必要时加入糖皮质激素和抗组胺药。同时采用其他急救措施。

1. **赫氏反应（Herxheimer reaction）**：治疗梅毒、钩端螺旋体、炭疽等感染时可有症状加剧的现象，出现寒战、发热、头痛、咽痛、心动过速等，与**大量病原体被杀死后释放毒素物质**有关。注射青霉素前服用糖皮质激素类药物，可防止赫氏反应的发生
2. 其他不良反应：大剂量摄入青霉素G钾盐或钠盐可导致高钾血症或高钠血症。①**局部刺激**：如注射部位疼痛、硬结较常发生；

②**脑毒性**：大剂量青霉素钾盐注射产生脑毒性。老年患者不宜大剂量钾盐静脉注射给药，以免发生高血钾。

1. **药物的相互作用**

1. 丙磺舒、阿司匹林、吲哚美辛、保泰松可竞争性抑制β-内酰胺类抗生素从肾小管的分泌，使之排泄减慢，血药浓度增高，可增强β-内酰胺类抗生素的作用，并延长作用时间。

2. 与氨基糖苷类抗生素有协同抗菌作用，抗菌谱扩大，抗菌机制不同而致抗菌活性加强。但不能混合静脉给药，以防相互作用导致药效降低。

3. 磺胺类、四环素类、氯霉素类等抑菌药与β-内酰胺类抗生素合用时可产生拮抗作用，因β-内酰胺类抗生素是繁殖期杀菌药，抑菌药使细菌繁殖受阻抑，β-内酰胺类抗生素的杀菌作用明显受到抑制。

4. β-内酰胺类抗生素不能与重金属尤其是铜、锌、汞配伍，以免影响其活性。

5. β-内酰胺类抗生素不可与林可霉素、四环素、万古霉素、红霉素、两性霉素B、去甲肾上腺素、间羟胺、苯妥英钠、异丙嗪、维生素B 族、维生素C 等混合后静脉给药，否则易引起溶液混浊。

1. **人工半合成青霉素**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **属性** | **耐酸青霉素** | **耐酶青霉素** | **广谱青霉素** | **抗铜绿假单胞菌广谱青霉素** |
| **抗菌谱** | **似青霉素** | **似青霉素**  **无效：耐甲氧西林金葡（MRSA）** | **广泛（G+-）** | **广泛，含铜绿假单胞菌** |
| **耐酸性** | **强** | **强** | **强** | **不耐酸** |
| **耐酶性** | **无** | **耐酶** | **无** | **无** |
| **活性** | **弱** | **弱** | **强** | **强** |
| **代表药** | **青霉素V 苯氧乙基** | **苯唑 邻氯** | **氨苄 阿莫** | **羧苄** |

1. 口服耐酸青霉素：耐酸，可口服，抗菌活性不及青霉素

青霉素V (penicillin V）

1. 耐酶青霉素：耐青霉素酶，对MRSA无效

甲氧西林（methicillin)、苯唑西林（oxacillin)、奈夫西林（nafillin)、氯唑西林(cloxacillin）

1. 广谱青霉素：耐酸不耐酶，可口服，对G+、G-菌都有效。对肺炎球菌、肠球菌、沙门菌属（伤寒、副伤寒首选）、幽门螺杆菌的杀菌作用。

氨苄西林(ampicillin，氨苄青霉素)、阿莫西林（amoxicillin，羟苄青霉素）

1. 抗铜绿假单胞菌广谱青霉素：广谱抗生素，对铜绿假单胞菌有强大作用。

羧苄西林(carbenicillin，羧苄青霉素)、替卡西林(ticarcillin)、哌拉西林（piperacillin，氧哌嗪青霉素）

头孢菌素（cephalosporins）

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **属性** | **第一代头孢菌素** | **第二代头孢菌素** | **第三代头孢菌素** | **第四代头孢菌素** | **第五代头孢菌素** |
| **常用药物** | 头孢噻吩、头孢唑啉、头孢氨苄、头孢拉定 | 头孢呋辛、头孢克洛、头孢孟多 | 头孢哌酮、头孢他定、头孢曲松、头孢噻肟 | 头孢利定、头孢匹罗 | 头孢洛林、头孢吡普 |
| **G+菌活性** | 高于二、三代 | 一代高于三代 | 低于一、二代 | 高于一、二、三代 | **G+**高于四代  靶点为PBP2a： 耐甲氧西林金葡菌 耐青霉素肺炎链球菌 |
| **G-菌活性** | 低于二、三代 | 低于三代 | 高于一、二代 | 高于一、二、三代 | **G-**类似四代 |
| **铜绿假单胞菌** | 无效 | 铜绿假单胞菌无效 | 铜绿假单胞菌 （**他啶最强**） | 铜绿假单胞菌 | ? |
| **厌氧菌活性** | 无效 | 厌氧菌有效 | 厌氧菌有效 | 厌氧菌有效 | ? |
| **β-内酰胺酶稳定性** | 较差 | 耐β-内酰胺酶较高 | 高（噻肟较强） | 高度稳定 | 大部分高度稳定 |
| **肾毒性** | 有一定毒性  （氨基糖苷加重肾损害） | 低于一代 | 基本无肾毒 | 基本无毒 | 基本无毒 |
| **组织穿透能力** | 较弱 | 头孢呋辛可入脑脊液 | 强、分布广，入脑脊液 | 强、分布广，入脑脊液 | - |
| **其他特点** | - | - | - | - |  |

不良反应：较少见，常见的是过敏反应，但过敏性休克罕见。胃肠道反应。一代肾毒。第三、四代头孢菌素偶见二重感染。**血液系统：低凝血酶原症&血小板减少出血倾向（维K减少）；神经系统：头痛头晕、可逆性中毒性精神病。**

头孢菌素类与其他有肾毒性的药物合用可加重肾损害，如氨基糖苷类、高效利尿药。

与乙醇同时应用可产生“双硫仑”样反应，故本类药物在治疗期间或停药3 天内应忌酒。

|  |  |
| --- | --- |
| 头孢菌素与青霉素类抗生素相比较（大题） | |
| 相同点 | ·抗菌机制相同：主要与**PBP-1**和**PBP-3**结合  ·化学结构相同：都有一个**β-内酰胺环** |
| 不同点 | ·**抗菌谱比青霉素广**  ·**杀菌力强**  ·对β-内酰胺酶的稳定性比青霉素高  ·过敏反应少、毒性小 |

（一）头孢菌素的药理作用、临床应用及不良反应

1. **特点**：抗菌谱广、杀菌力强、对β-内酰胺酶较稳定、过敏反应少。
2. 药理作用和临床应用
3. 第一代头孢菌素：对G+菌作用强，对G-菌作用弱。
4. 第二代头孢菌素：对G+菌作用略逊于第一代，对G-菌有明显作用。
5. 第三代头孢菌素：对G+菌作用不及一、二代，对G-菌包括**肠杆菌、铜绿假单胞菌**、厌氧菌有较强作用。
6. 第四代头孢菌素：对G+菌G-菌均有高效，对β-类酰胺酶高度稳定。

**1-3代头孢菌素对G+菌作用依次降低，对G-菌作用依次增强。**

**4代对G+-菌均有高效。**

**其它β-类酰胺类抗生素**

1. 碳青霉烯类：

亚胺培南(imipenem，亚胺硫霉素)、美罗培南(meropenem)、帕尼培南(panipenem)

亚胺培南(imipenem，亚胺硫霉素)

特点：

1、**抗菌谱广、抗菌作用强**

2、亚胺培南被**脱氢肽酶水解（不口服，与西司他丁合用（1︰1泰能））**

3、对β-内酰胺酶高度稳定

4、用于G+及G-需氧菌和厌氧菌的严重感染

5、**引起意识障碍、肝损伤、肾毒性**

**（2）β-类酰胺酶抑制药及其复方制剂**

β-类酰胺酶抑制药：抑制细菌产生的β-类酰胺酶，与β-类酰胺类抗生素合用增强其作用。

克拉维酸(clavulanic acid，棒酸)

舒巴坦(sulbactam)

三唑巴坦(tazobactam)

**特点：**

**1、本身没有或只有很弱的抗菌活性**

**2、抑制β-内酰胺酶**

**3、对不产酶的细菌无增强效果**

**4、增强β-内酰胺类抗生素的抗菌作用**

**与β-内酰胺类制成复方**

**奥格门汀（克拉维酸钾+阿莫西林1︰2 ）**

**舒他西林（舒巴坦+氨苄西林1︰2）**

**（3）单环β-内酰胺类**

氨曲南（aztreonam）

**抗菌作用：似氨基糖苷类**。

G-菌，铜绿假单胞菌，作用强大。

G+菌，厌氧菌，很弱或无效。

对多种β-内酰胺酶稳定。

分布广。

副作用小。

**氨基糖苷类替代品，敏感G-菌感染**。

# 第四十章 大环内酯类、林可霉素类（未出现）及多肽（未出现）类抗生素

**大环内酯类**

红霉素（erythromycin）

1. **红霉素的作用机制、抗菌谱、不良反应及临床应用。**
2. **作用机制**：抑制蛋白质合成，结合到**核糖体50s亚基**上，阻断移位过程。
3. **抗菌作用：快速抑菌，高浓度杀菌**。
4. **抗菌谱**：对**G+菌抗菌作用强**，**部分G-菌**如奈瑟菌、**军团菌**等高度敏感，对某些螺旋体、**支原体、衣原体**、立克次体和螺杆菌也有抗菌作用。

**耐青霉素的金黄葡萄球菌感染、军团菌、厌氧菌、肺炎支原体衣原体、百日咳首选（？）**

1. **临床应用**：上述敏感菌所致的各种感染，**厌氧菌**所致的口腔感染和**肺炎支原体、肺炎衣原体**等所致的呼吸系统泌尿系统感染。
2. **不良反应**：**胃肠道反应（主要）、肝毒性、耳毒性**。
3. **其它大环类脂类抗生素的抗菌作用与特点：**

**罗红霉素、**

与红霉素类似

阿奇霉素(azithromycin)

对**肺炎支原体**作用最强，半衰期长（肝肠循环）

克拉霉素（clarithromycin，甲红霉素）

对**肺炎衣原体**作用最强，抗菌活性最强

**林可霉素类**

林可霉素（lincomycin）、克林霉素（clindamycin）

1. **林可霉素（lincomycin）和克林霉素（clindamycin）的抗菌作用、体内过程的特点。**
2. **作用机制**：抑制蛋白质合成。与核糖体**50s亚基**结合，抑制肽酰基转移酶，阻止成肽过程
3. **抗菌作用**：对需氧G+菌有显著活性，对部分需氧G-球菌有抑制作用，对**各类厌氧菌有强大抗菌**作用。
4. 不良反应：胃肠道（**长期用药二重感染，假膜性肠炎（万古霉素和甲硝唑治疗）**），过敏
5. **体内过程特点**：

**林可口服差，克林口服完全吸收。**

**林可霉素：骨组织高浓度**，**金葡致骨髓炎和关节感染首选药**。

**多肽类抗生素**

多粘菌素（更像氨基糖苷）

**多黏菌素B（polymyxin B）、多黏菌素E（polymyxin E）**

**一、抗菌作用与作用机制**

**1、抗菌作用：窄谱、慢效杀菌抗生素**

**高度敏感菌：G-杆菌（肠杆菌属，大肠埃希菌，克雷伯菌属，铜绿假单胞菌）**

**不敏感菌：G+菌，G-球菌，变形杆菌、脆弱杆菌及沙雷菌属**

**2、作用机制**

**多黏菌素具有表面活性，含有带阳电荷的游离氨基，能与革兰阴性菌细胞膜的磷脂中带阴电荷的磷酸根结合，使细菌细胞膜通透性增加，细胞内许多重要成分外漏，导致细菌死亡。**

**二、临床应用**

**1、铜绿假单胞菌感染：铜绿假单胞菌败血症、泌尿道感染和烧伤后皮肤铜绿假单胞菌感染**

**2、耐药G-杆菌感染：菌血症、心内膜炎、肺炎、烧伤后感染等**

**3、口服用于肠道术前消毒、大肠杆菌性肠炎及耐药细菌性痢疾**

**4、局部用于敏感菌引起的眼、耳、皮肤黏膜感染**

**三、不良反应**

**不良反应发生率高**

**1、肾毒性——发生率高，同服其他肾毒性药物可加重肾脏损**

**2、神经毒性——非竞争性神经肌肉阻滞作用，呼吸抑制不能用新斯的明治疗，只能进行人工呼吸**

**3、变态反应——瘙痒、皮疹、药热**

**4、肝毒性**

**杆菌肽**

万古霉素

1. **万古霉素的的作用特点和不良反应**
2. **作用特点**：对**G+菌**有强大杀菌作用。与**细胞壁前体肽聚糖**结合，阻断细胞壁形成。（五肽不止在细胞壁所以不良反应多）
3. **不良反应**：**耳毒性、肾毒性、过敏反应**（红人综合症）。

# 第四十一章 氨基苷类抗生素

氨基糖苷分类

●天然来源

来自链霉菌：**链霉素**、**卡那霉素**

来自小单胞菌：**庆大霉素**

●人工半合成

**阿米卡星（丁胺卡那）**、**奈替米星**

1. 氨基糖苷类抗生素的共性：**作用机制、抗菌谱及抗菌力**、耐药性、体内过程、**不良反应**。
2. **作用机制**：

1．抑制蛋白质合成

①始动阶段——70S始动复合物抑制

②延伸阶段——抑制30S亚单位，合成无功能蛋白质

③终止阶段——阻止释放因子入A位及70S复合物解离

2. 细胞膜通透性增加——离子吸附作用为静止期杀菌药。

抑制细菌**蛋白质**合成，还能破坏**细菌胞浆膜**的完整性。

**多环节抑制蛋白质合成环节：**

**1）抑制30S和70S始动复合物形成—>抑制蛋白质合成始动阶段**

**2）与30S亚基上的靶蛋白结合，错译密码，诱导错误匹配—>合成异常、无功能的蛋白质**

**3）阻止终止密码子与核蛋白体结合—>已合成肽链不能释放**

**4）阻止70S核糖体解离—>核糖体耗竭**

1. **抗菌力及抗菌谱**：
2. **抗菌力**：**杀菌药**，对静止期细菌有较强作用；
3. **抗菌谱**：仅对需氧菌有效，尤其需氧**G-杆，耐药金葡，结核**，对厌氧菌不敏感。

（氧依赖性主动转运系统入菌，故仅对需氧菌有效）

**耐药性**：**产生钝化酶（乙酰转移酶、磷酸转移酶、核苷转移酶）；靶位的修饰；膜通透性的改变**。

1. **体内过程**：
2. 吸收：口服不吸收，多采用肌内注射，避免血药浓度过大故不主张静脉注射。
3. 分布：穿透力弱，主要分布在细胞外液，在**肾皮质和内耳内外淋巴液中高浓度聚集（肾毒性、耳毒性）**。在碱性溶液中作用增强
4. 代谢和排泄：不代谢、肾排泄。
5. **不良反应：（氨基糖苷类药物的不良反应，大题）**

**（新霉素毒性最强，依替米星最低）**

1. **耳毒性**：**前庭神经和耳蜗听神经损伤**。机制：**内耳淋巴液中药物浓度较高，损伤内尔柯蒂器内、外毛细胞的能量产生和利用，引起Na+-K+-ATP酶功能障碍，造成毛细胞损伤**。

前庭神经功能受损表现为头昏、视力减退、眼球震颤、眩晕、恶心、呕吐和共济失调：

**新霉素＞卡那霉素＞链霉素＞西索米星＞庆大霉素＞妥布霉素＞奈替米星**

听神经功能受损表现为耳鸣、听力减退和永久性耳聋：

**新霉素＞卡那霉素＞阿米卡星＞西索米星＞庆大霉素＞妥布霉素＞链霉素**

该毒性可影响胎儿。用药中应注意询问和检查以上症状，孕妇尽量不用，避免和其它有耳毒性的药物（**万古霉素、强效利尿药、镇吐药、甘露醇**）合用。

1. **肾毒性**：诱发**药源性肾衰**的最常见因素，氨基糖苷类抗生素对肾组织亲和力高，在体内不被代谢，主要以原形经肾脏排泄，可通过**细胞膜吞饮作用使药物大量蓄积在肾皮质而引起肾毒性**，引起肾小管坏死等，表现为蛋白尿、血尿、管型尿等，严重时导致肾衰。

**防治：避免合用增加肾毒性药物**（**第一代头孢类、万古霉素、多黏菌素、两性霉素B**等）

**新霉素>卡那霉素>庆大霉素>妥布霉素>阿米卡星>奈替米星>链霉素**

1. **神经肌肉麻痹**：与**给药剂量**与**给药途径**有关，药物与**突触前膜钙结合部位结合**，**抑制Ach释放**，造成神经肌肉接头处传递阻断，可引起**心肌抑制、血压下降、肢体瘫痪、呼吸衰竭**。血钙过低、重症肌无力患者慎用。

**新霉素>链霉素>阿米卡星或卡那霉素>庆大霉素>妥布霉素**

**防治：钙、新斯的明对抗**

1. **过敏反应**：皮疹、发热、血管神经性水肿、口周发麻常见。**链霉素可引起过敏性休克，一旦发生，应静脉注射肾上腺素等抢救。**

链霉素（streptomycin）

抗菌谱广，对结核分枝杆菌，多数G-菌敏感

【临床应用】

**合用四环素——鼠疫（首选）**，布氏杆菌病

土拉菌/兔热病

**合用异烟肼、利福平——结核病**

**合用青霉素——感染性心内膜炎**

合用氨苄西林——预防呼吸道、胃肠道及泌尿系统术后敏感菌感染

【不良反应】：耳毒性、肾毒性、**过敏性休克——皮试**

1. **其它氨基糖苷类抗生素：**

庆大霉素（gentamycin）

氨基糖苷类首选药

【临床应用】

**合用β-内酰胺类**——**严重G-杆菌感染/病因未明的G-杆菌混合感染，肠球菌、G-杆菌或铜绿假单胞菌所致心内膜炎;**

合用羧苄西林——铜绿假单胞菌感染；

口服用于肠道感染或肠道术前准备；

眼科、皮肤科、耳鼻喉科和外科的局部感染；

不良反应：前庭功能损害> 听神经损害> 肾毒性>神经肌肉阻滞

妥布霉素（tobramycin）

抗菌作用略强于庆大霉素，**抗铜绿假单胞菌作用较庆大霉素强2~5倍**，且对庆大霉素耐药菌有效；

用于各种严重G-杆菌感染，一般不作为首选药，对铜绿假单胞菌感染或需较长时间用药者，宜用妥布霉素。

卡那霉素、

阿米卡星（amikacin,丁胺卡那霉素）

**抗菌谱最广的氨基苷类抗生素**，对**G-杆菌和产生的钝化酶稳定**

对其他**氨基糖苷类耐药G-菌**（包括铜绿假单胞菌）所致的感染有效

与**羧苄西林或头孢噻吩**合用治疗中性粒细胞减少或其他免疫缺陷者感染

主要不良反应为**耳毒性**和**肾毒性**

**试述氨基糖苷类抗生素与****β-内酰胺类合用使抗菌作用增强的药理基础**

**①合用扩大抗菌谱：氨基糖苷类对革兰阴性菌作用强，β-内酰胺类对革兰阳性菌作用强，**

**②氨基糖苷类抗生素的作用机制是抑制细菌蛋白质的合成，对静止期的细菌差生杀灭作用；  
β-内酰胺类抗生素则抑制细菌细胞壁的合成，对繁殖期细菌有强大的杀灭作用。**

**因此，两药合用对静止期和繁殖期的细菌均有杀灭作用，可提高疗效。**

# 第四十二章 四环素类及氯霉素类抗生素（NB不良反应）

1. **四环素**的作用机制、抗菌作用、体内过程、临床应用、**不良反应**
2. 作用机制：抑制细菌**蛋白质**合成。①**与细菌核糖体30s亚基结合，阻止氨基酰tRNA进入A位，从而抑制肽链延长和蛋白质合成**。②**细菌细胞膜通透性增加，致其体内核苷酸及其他重要成分外露，抑制细菌DNA的复制**。

**仅有抑制作用**

1. 抗菌作用：**广谱抗生素**，快速**抑菌**药，所有细菌、立克次体、支原体、衣原体、螺旋体等。**对G+菌作用强于G-菌**。
2. 体内过程：**与食物中金属离子络合而相互减少吸收**。
3. 临床应用：主要用于**立克次体、支原体、衣原体、螺旋体感染**，由于耐药性强且不良反应多，均**不作为首选药**。
4. **不良反应：**
5. **局部刺激作用**：口服引起恶心、呕吐、腹泻；肌内注射刺激性大，禁用；静脉滴注易引起静脉炎。
6. **四环素：二重感染（superinfection），菌群交替症：正常人的口腔、咽喉部、胃肠道存在完整的微生态系统。**长期使用口服或注射使用**广谱抗生素**，敏感菌被抑制，不敏感菌大量繁殖，由劣势菌群变为优势菌群，造成新的感染。如真菌感染（**白假丝酵母菌**造成的鹅口疮、肠炎）、对四环素耐药的**难辨梭菌**感染所致的假膜性肠炎。
7. **对骨骼和牙齿生长的影响**：四环素类药物与**新形成的骨骼和牙齿中沉积**的**钙离子结合**，造成恒齿**永久性色素沉着**（俗称牙齿黄染），牙釉质发育不全，还可**抑制胎儿、婴幼儿骨骼发育**。孕妇、哺乳期妇女及8岁以下儿童禁用。
8. 其它：加重肝损伤、肾损伤。过敏反应。等。
9. **多西环素/强力霉素**的作用特点

**长效**四环素类抗生素，**四环素类药物首选药**，**立克次体（斑疹伤寒、Q热、恙虫病）、支原体（支原体肺炎和泌尿生殖系统感染）、衣原体（鹦鹉热、沙眼、性病性淋巴肉芽肿）、某些螺旋体感染（回归热）、鼠疫的首选药（？）。**

**米诺环素：前庭反应**

1. **氯霉素Chloramphenicol**的抗菌作用及机制、体内过程、临床应用、**不良反应**
2. 抗菌机制：抑制蛋白质合成，**结合细菌核糖体50s亚基抑制肽酰基转移酶，抑制成肽，从而抑制蛋白质合成。**
3. 抗菌作用：**抑菌**药，**广谱抗菌药**。G-菌作用强于G+菌。
4. 临床应用：对造血系统产生致命的毒性作用，故**不作为首先药**。当其他抗菌药能够安全有效控制病情或患者感染原因不明时，绝不要使用氯霉素。
5. 不良反应：
6. **血液系统毒性（最严重）**：①可逆性血细胞减少：及时停药可恢复，部分病人发展为致死性再生障碍性贫血或白血病；②再生障碍性贫血：致死，发生率低但死亡率高。
7. **灰婴综合征（gray syndrome）**：早产儿或新生儿缺乏**葡萄糖醛酸转移酶**，对氯霉素解毒能力差，剂量过大致中毒，表现为循环衰竭、呼吸衰竭、进行性血压下降、**皮肤苍白或发绀**，故称灰婴综合征。

# 第四十三章 人工合成抗菌药

**喹诺酮类（quinolones）**

1. 抗菌谱：**广谱杀菌药**，G-菌，铜绿假单胞菌；G+球菌。有的对结核杆菌、支原体、衣原体及厌氧菌也有作用。
2. **作用机制：影响DNA复制。**
3. 抑制**DNA回旋酶**，阻碍DNA合成而导致细菌死亡。**抗G-菌的重要靶点**
4. **拓扑异构酶Ⅳ**：喹诺酮类通过对拓扑异构酶Ⅳ的抑制作用，干扰细菌DNA复制。**抗G+菌的重要靶点**

**（3）耐药性**本类药物间有交叉耐药，。

**（4）喹诺酮临床应用：**

1）**泌尿生殖道感染**：环丙沙星、氧氟沙星与β内酰胺类同为首选药，**环丙沙星**是**铜绿假单胞菌性尿道炎的首选药**。

2）**呼吸系统感染**：**左氧氟沙星或莫西沙星**与**万古霉素**合用，**治疗青霉素高度耐药的肺炎链球菌感染。**

3）**肠道感染与伤寒**：**首选用于治疗志贺菌引起的急、慢性菌痢和中毒性菌痢，以及鼠伤寒沙门菌、猪霍乱沙门菌、肠炎沙门菌引起的胃肠炎（食物中毒）。对沙门菌引起的伤寒和副伤寒应首选氟喹诺酮类或头孢曲松。**

**（5）不良反应**

1）中枢神经系毒性：中枢兴奋症状如失眠、头昏、头痛，精神异常、抽搐、惊厥。

2）胃肠道反应：胃部不适、恶心、呕吐、腹痛、腹泻等症状。

3）**影响软骨发育：Mg2+络合**

4）**光敏反应**：紫外线激发下的皮肤炎症。

5）心脏毒性：罕见但后果严重。

**诺氟沙星（norfloxacin）：**口服生物利用度低，第一个用于临床的。

**环丙沙星（ciprofloxacin）：体外抗菌活性最高；对厌氧菌无效；**口服生物利用度较低。对铜绿假单胞菌效果最好。对多数G-杀灭作用最好。

**氧氟沙星（ofloxacin）：对结核杆菌有效**

**左氧氟沙星（levofloxacin）：**氧氟沙星左旋体，作用增强1倍，不良反应小。体外抗菌作用最强。

**氟罗沙星（fleroxacin）：体内抗菌活性最强**

**磺胺类**

1. 抗菌谱：广谱。
2. 抗菌力：抑菌。
3. **作用机制：**

竞争性抑制**二氢蝶酸合酶** ，干扰细菌的叶酸代谢、使细菌的生长繁殖受阻。

（4）耐药性：高，代谢途径改变

（5）体内过程

（6）不良反应

1）**泌尿系统损害**：结晶析出，与浓度和溶解度有关，注意**碱化尿液**，多饮水。

2**）过敏反应**：皮疹，哮喘。

3）**血液系统反应：抑制骨髓造血，再生障碍性贫血**

4）神经系统、消化道

**磺胺嘧啶（SD）**：易透过血脑屏障

磺胺甲噁唑（SMZ）：

**SD或SMZ治疗流脑**

**磺胺异噁唑（SIZ）**

**柳氮磺吡啶（SASP）**：类风湿关节炎。肠道感染

**磺胺米隆（SML）**：外用，烧伤或大面积创伤后的创面感染，也可以SD-Ag

磺胺醋酰钠(SA):沙眼。

**甲氧苄啶（trimethoprim、TMP）**：**二氢叶酸还原酶**抑制剂，抗菌谱类似磺胺，**与磺胺类合用有增效作用**。

**复方新诺明cotrimoxazole，SMZco：SMZ**磺胺甲噁唑**:TMP甲氧苄啶 5:1**

双重阻断机制（SMZ 抑制二氢蝶酸合酶，TMP 抑制二氢叶酸还原酶）

协同阻断细菌四氢叶酸合成：扩大抗菌谱 减少细菌耐药。

【临床应用】泌尿道感染；呼吸道感染；肠道感染；**伤寒和其他沙门菌属感染首选。**

**呋喃妥因（furantoyin,呋喃坦啶）**

**1）杀菌剂，抗革兰阳性和革兰阴性菌；**

**2）用于治疗尿路感染**

**呋喃唑酮（furazolidone, 痢特灵）**

**1）肠内浓度高**

**2）主治肠道感染**

**甲硝唑（metronidazole，灭滴灵）**

抗厌氧菌、滴虫、阿米巴原虫

对需氧菌、兼性需氧菌无效

应用范围广

（1）治疗厌氧菌感染

**（2）阿米巴病、滴虫病、贾第鞭毛虫、破伤风首选**

【不良反应】胃肠道反应、过敏反应、外周神经炎

# 第四十四章 抗病毒药和抗真菌药（SPOC）

**（一）抗病毒药**

**齐多夫定：抗AIDS首选药；三磷酸代谢物竞争反转录酶。核苷反转录酶抑制剂 (nucleoside reverse transcrlptase inhibitors,NRTIs)**

**阿昔洛韦**：抗单纯疱疹病毒首选药，广谱高效抗菌药；

**金刚乙胺**：抗A型流感病毒首选药；（促多巴胺释放药）

奥司他韦：神经氨酸酶抑制剂。

**利巴韦林**：广谱抗病毒药，对RNA和DNA病毒有效。

**干扰素**：广谱抗病毒药，与利巴韦林合用抗肝炎。

阿德福韦：抑制HBV DNA多聚酶

1. **抗真菌药**

**两性霉素B**：广谱抗真菌药，唯一**抗深部和皮下真菌感染**的多烯类。与麦角固醇结合增加通透性

咪唑类包括:酮康唑：浅部真菌感染首选药

三唑类包括:伊曲康唑、氟康唑：深部真菌感染首选药

干扰真菌细胞中麦角固醇的生物合成

灰黄霉素 浅表 抑制有丝分裂

# 第四十五章 抗结核病药及抗麻风（没有麻风）病药

**抗结核病药**

**早期、联合、适量、规律、全程**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 药名 | 缩写 | 作用机制 | 不良反应 |
| Isoniazid | 异烟肼 | H，INH | DNA合成 | 神经炎（予VB6预防） 偶肝损 |
| Rifampicin | 利福平 | R，RFP | mRNA合成 | 肝损，过敏 |
| Streptomycin | 链霉素 | S，SM | 蛋白合成 | 听神经，肾损 |
| Pyrazinamide | 吡嗪酰胺 | Z，PZA | 吡嗪酸抑制 | 胃肠肝，尿酸、关节痛 |
| Ethambutol | 乙胺丁醇 | E，EMB | RNA合成 | 视神经炎 |
| Sodium para-aminosalicylate | 对氨水杨酸钠 | P，PAS | 中间代谢 | 胃肠肝，过敏 |

**（一）**

异烟肼（isoniazid，INH，H，雷米封rimifon）

一线抗结核药，**各种结核首选药**，对结核杆菌选择性杀灭作用。抑制静止期结核，杀灭活动性结核。

（1）体内过程：口服、注射均易吸收。**肝药酶抑制剂**。

（2）临床应用：联合使用，各类结核首选药。

（3）不良反应：

**1）神经系统（维生素B6缺乏）**：使中枢抑制性神经递质GABA减少，中枢过度兴奋，引起周围神经炎，表现为手脚麻木、肌肉震颤、步态不稳等。

**2）肝毒性**：损伤肝细胞，使转氨酶升高，肝功不良者慎用。

**（二）**

利福平（rifampicin，RFP，R）

广谱抗菌药，对结核杆菌、麻风杆菌及其它菌有效。

（1）体内过程：口服易吸收；**药物、代谢产物呈橘红色，患者体液呈橘红色**；肝药酶诱导剂。

（2）临床应用：联合使用，各种结核首选药。

（3）不良反应：

1）胃肠道反应；

2）**肝毒性**；。

3）**流感综合征**。

（四）**链霉素**：抑菌作用，疗效较差，不易渗入细胞、纤维化、干酪化病灶。易产生耐药性，长期使用耳毒性发生率高，仅用于联合使用。

# 第四十七章 抗恶性肿瘤药（SPOC）

1. **抗恶性肿瘤药的分类和作用机制**
2. **根据药物化学结构和来源**
3. **抗核酸合成/代谢（叶酸、嘧啶、嘌呤类似物）：细胞周期特异性药物**。
   1. 作用机制：化学结构与核酸代谢必须物相似，特异性干扰核酸的代谢，阻止细胞分裂繁殖，作用于S期细胞。
   2. 叶酸类似物：**甲氨蝶呤**

胸苷类似物：**5-氟尿嘧啶**

1. **烷化剂**：**细胞周期非特异性药物**
   1. 作用机制：烷基使DNA链断裂，并使其在下次复制时碱基配对错误，造成DNA结构功能的损害，严重时导致细胞死亡。
   2. **环磷酰胺**：广谱抗瘤药。
2. **抗肿瘤抗生素**：**细胞周期非特异性药物**
   1. 作用机制：破坏DNA结构、干扰转录过程等
   2. **阿霉素**：广谱抗瘤药，阻止mRNA转录。不良反应：**心脏毒性**。
3. 抗肿瘤植物药
   1. **长春碱类**：抑制微管聚合，阻止纺锤丝形成，从而使有丝分裂停留在M期。细胞周期特异性药物，作用于M期细胞。
4. 杂类
   1. **铂类配合物**：破坏DNA结构功能，广谱抗瘤药，如**顺铂**。细胞周期非特异性药物。
5. **根据药物作用的周期或时相特异性**
6. **细胞周期非特异性药物：**烷化剂、抗肿瘤抗生素、铂类配合物。**能作用于各期肿瘤细胞包括Go期细胞。**
7. **细胞周期特异性药物**：抗核酸合成代谢物（甲氨蝶呤、阿糖胞苷、类似物）、长春碱/紫杉醇类。**仅对增殖周期某些时相敏感而对Go期细胞不敏感。**