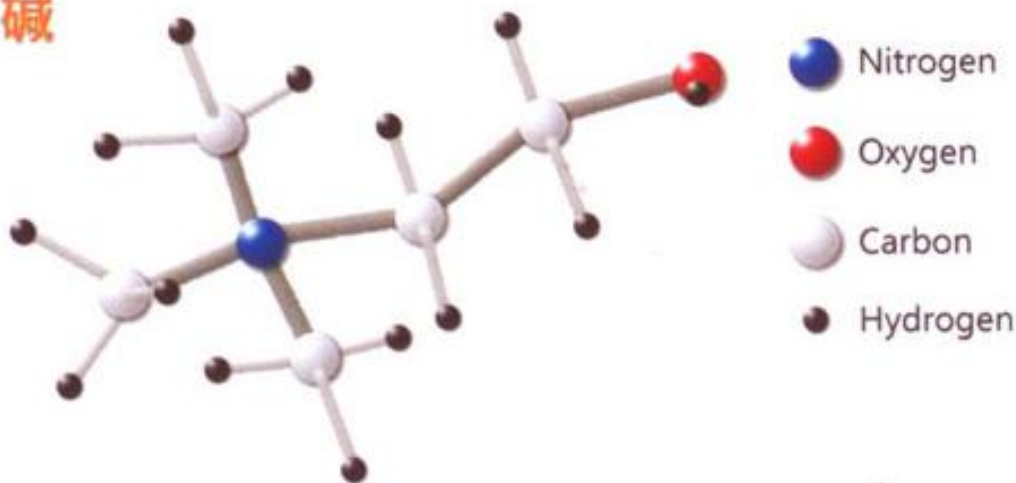


# Chapter VI

## 胆碱受体激动药和作用于胆碱酯酶药

胆碱



# 胆碱受体激动药

一类选择性地与胆碱受体结合，激动胆碱受体，产生与乙酰胆碱相似作用的药物。

**M/N胆碱受体激动药、M胆碱受体激动药、N胆碱受体激动药**

## M/N胆碱受体激动药

此类药物对M、N受体没有选择性，作用广泛、不良反应多，临床应用较少。

### 1、乙酰胆碱（ACh）

季铵化合物，极性大，难通过生物膜和血脑屏障。

水溶液不稳定，易分解。体内迅速酶解，所用时间短。

不良反应多，不用于临床，仅用于实验研究。

【药理作用】激动M、N受体，产生M、N样作用。

## M样作用:

静脉注射小剂量ACh, M受体激动, 产生与兴奋胆碱能神经节后纤维相似的效应。

- (1) **心血管功能抑制**。全身血管扩张, 血压暂时性下降, 心率加快。
- (2) **平滑肌收缩**。支气管、胃肠道、泌尿道、子宫平滑肌收缩, 增加其收缩频率、收缩幅度和张力。
- (3) **瞳孔括约肌和睫状肌收缩**。瞳孔缩小, 调节于近视。
- (4) **促进腺体分泌**。唾液腺、汗腺、泪腺、消化道腺体、呼吸道腺体。

## N样作用:

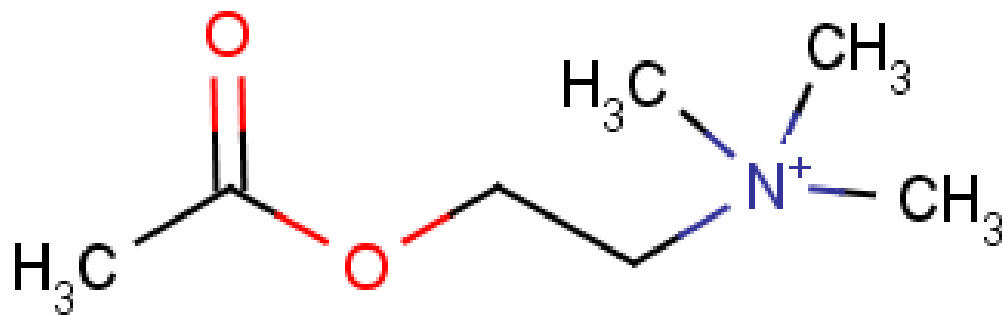
(1) 大剂量ACh激动神经节N1受体, 同时兴奋节后胆碱能神经和去甲肾上腺素能神经, 但主导神经决定效应。

如: 胃肠道、膀胱、腺体——胆碱能神经支配占优势

心肌、小血管——去甲肾上腺素能神经占优势

(2) ACh兴奋肾上腺髓质嗜铬细胞N1受体, 引起肾上腺素释放。

(3) ACh激动运动终板上的N2受体, 引起骨骼肌弥漫性收缩、肌肉痉挛。





## 2、氨甲酰胆碱（卡巴胆碱）

季铵化合物。

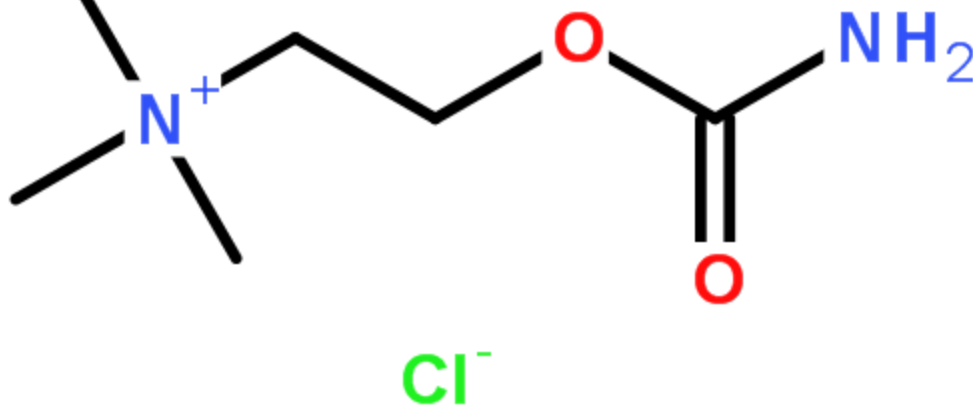
口服吸收可直接激动M和N受体，产生与ACh相似的作用。

促进胆碱能神经末梢释放ACh，发挥拟胆碱作用。

不易被胆碱酯酶水解，作用时间较长。

副作用大，基本不作全身用药。

可兴奋瞳孔括约肌，收缩瞳孔，降低眼内压，临床用于局部滴眼治疗青光眼。



### 3、醋甲胆碱（乙酰甲胆碱）

季铵化合物。

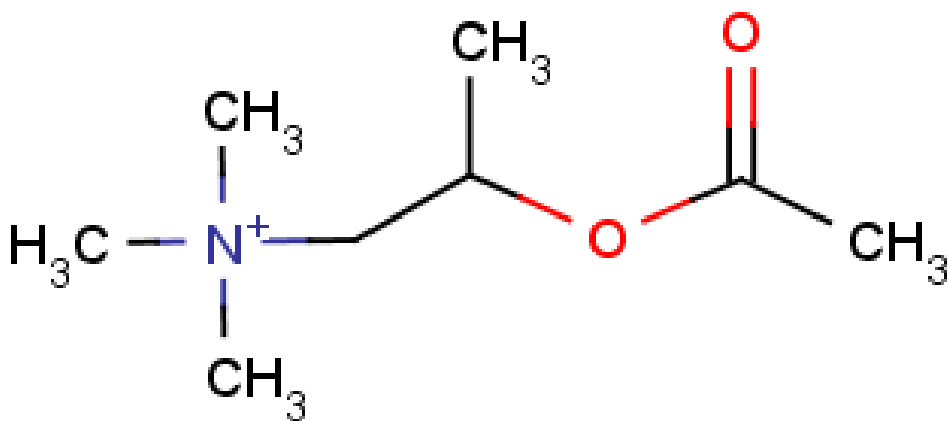
选择性M样作用，N样作用很弱。

不易被胆碱酯酶水解，作用时间较长。

小剂量产生明显的心血管作用，血压下降，心率减慢。

临床用于口腔黏膜干燥症。

**禁忌症：**支气管哮喘、甲状腺功能亢进、冠状动脉缺血、溃疡



# M胆碱受体激动药

## 1、毛果芸香碱（匹罗卡品）

叔铵化合物，水溶液稳定。

【**药理作用**】激动M受体，产生M样作用，对眼和腺体的选择性作用最明显。滴眼后易透过角膜，0.5h达高峰，维持数小时甚至1天。

### 眼

- 1、缩瞳（括约肌收缩）
- 2、降低眼内压
- 3、调节痉挛

### 腺体

最显著

汗腺、唾液腺

腺体分泌增加；

### 平滑肌

增加消化道平滑肌收缩力与张力，大剂量可致痉挛；引起气管和支气管收缩。



## 1、毛果芸香碱（匹罗卡品）

【临床应用】全身用药不良反应较多，除作为阿托品类抗胆碱药的解毒药外，一般不做全身给药，常用于眼科。

**青光眼** 治疗闭角型青光眼效果较好。

对开角型青光眼有一定疗效。

【浓度 < 2%】

**虹膜炎** 与扩瞳药交替应用，可防止虹膜与晶状体粘连。

【不良反应与应用注意】全身用药或滴眼吸收入血后可引起汗腺分泌、流涎、哮喘、恶心、呕吐、视力模糊、头痛等，阿托品可拮抗之。滴眼时应压迫内眦，避免药液经鼻泪管流入鼻腔吸收而产生副作用。





## 2、丁公藤碱

与毛果芸香碱相似，具有较好的缩瞳和降眼内压作用。

副作用少，可作为毛果芸香碱的代用品。

滴眼后，3-4h达高峰，持续8h左右，少数患者滴眼后有充血、视力模糊等，20min内自行消失。

## 3、氨甲酰甲胆碱

稳定，不易被酶破坏，作用时间长。

对胃肠道及膀胱平滑肌的选择作用明显，对心血管几乎无作用。

口服或皮下注射，用于术后腹气胀与尿潴留。

# N胆碱受体激动药

除对N受体均有兴奋作用，尚能作用于中枢神经系统，具有小剂量激动、大剂量阻断受体的特点。

## 1、烟碱

小剂量激动神经节，大剂量阻断。

通过血脑屏障，激动神经中枢。

作用广泛、复杂，仅有毒理学意义，无临床应用价值。

## 2、山梗菜碱（洛贝林）

与烟碱作用相似，N<sub>1</sub>激动剂，主要作用于主动脉体和颈动脉窦的化学感受器，兴奋呼吸中枢和迷走神经中枢，**用作呼吸兴奋药。**

# 抗胆碱酯酶药与胆碱酯酶复活药

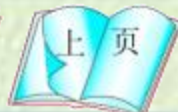
## 胆碱酯酶

### 1、乙酰胆碱酯酶（真性胆碱酯酶）

主要存在于胆碱能神经元、神经肌肉接头、RBC、其他组织。  
水解ACh，对其他胆碱脂类药物的水解作用较弱。

### 2、丁酰胆碱酯酶（假性胆碱酯酶）

主要存在于神经胶质细胞、血浆、肠、肝脏、肾脏。  
对于ACh特异性较低。



# 抗胆碱酯酶药

胆碱酯酶抑制药。与胆碱酯酶结合，抑制胆碱酯酶活性的药物。  
多属于脂类化合物，与胆碱酯酶的亲和力比ACh更强。

## 1、易逆性抗胆碱酯酶药

### 1、新斯的明

【体内过程】脂溶性低，不易通过血脑屏障——**无中枢作用。**

滴眼液不易透过前房——**对眼作用较弱。**

口服吸收少且不规则——**口服药剂量大。**

口服0.5h生效，持续2-3h；

注射5-15min生效，持续0.5-1h。

部分被血浆胆碱酯酶水解失活。

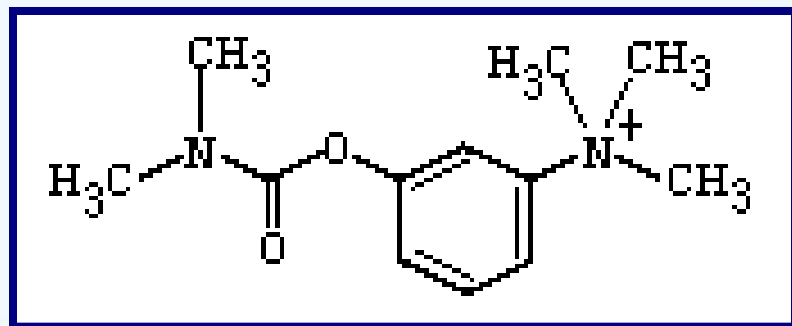




【药理作用】对心血管、腺体、眼、支气管平滑肌作用较弱。  
对胃肠道、膀胱平滑肌兴奋作用较强。  
对骨骼肌兴奋作用较强（原因：1、抑制胆碱酯酶；  
2、促进运动神经末梢释放ACh直接兴奋N2受体）。

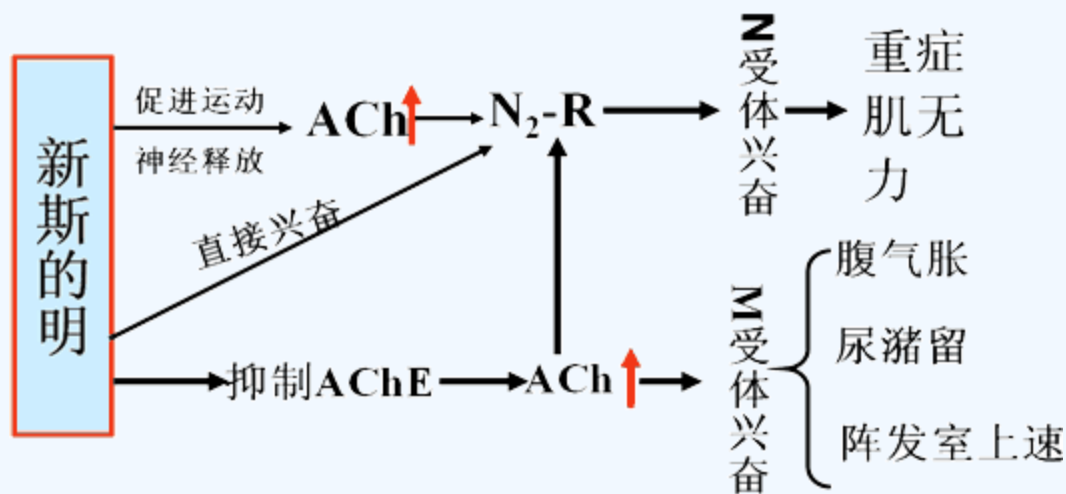
### 【临床应用】

- （1）重症肌无力：神经肌肉接头传递功能障碍的自身免疫病。血浆中含有抗N2受体的抗体。
- （2）腹气胀和尿潴留：增强肠蠕动和膀胱逼尿肌张力，促使排气与排尿。
- （3）阵发性室上性心动过速：
- （4）肌松药过量中毒的解救：  
[筒箭毒碱]



## 【不良反应与禁忌症】

- 1、治疗量不良反应较轻。
- 2、过量——恶心、呕吐、腹痛、腹泻，甚至“胆碱能危机”。
- 3、口服过量——洗胃、及早维持呼吸功能。
- 4、静脉注射阿托品，必要时可重复肌注阿托品。
- 5、**禁用于**机械性肠梗阻，尿路梗塞和支持管哮喘。



## 2、毒扁豆碱

水溶液不稳定，遇光易氧化变质，疗效降低，刺激性增强。

叔胺类化合物，脂溶性高，口服、注射和粘膜给药均易吸收。

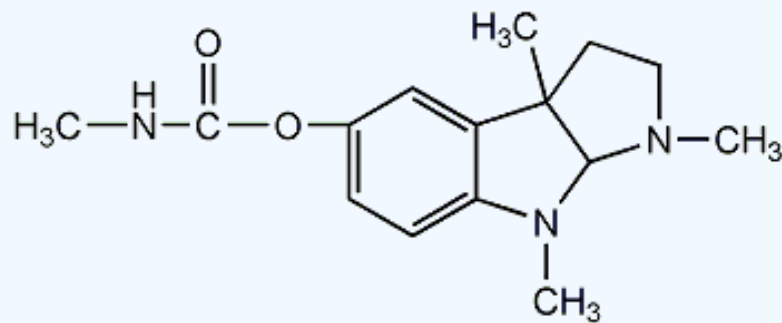
可通过血脑屏障，进入中枢神经系统。小剂量兴奋中枢，大剂量抑制中枢，中毒量引起呼吸麻痹，甚至死亡，阿托品解毒效果差。

增强学习记忆，改善脑功能作用，用于阿尔茨海默病的治疗。

治疗青光眼。比毛果芸香碱强而持久，刺激性强于毛果芸香碱。

选择性低、毒性大，可用于阿托品中毒，不作全身用药。

滴眼时，避免鼻腔吸收引起中毒。



### 3、吡斯的明

结构和药理与新斯的明相似，主要用于治疗重症肌无力。

比新斯的明起效慢，但作用持久，且不良反应少。

### 4、安贝氯胺（酶抑宁）

对胆碱酯酶有选择性抑制作用，作用比新斯的明强，主要用于治疗重症肌无力。可口服给药，作用时间长达7h。

### 5、加兰他敏

抗胆碱酯酶活性仅为毒扁豆碱的1/10，可直接激动骨骼肌运动终板的N<sub>2</sub>受体。用于治疗重症肌无力，疗效不如新斯的明等。也可用于脊髓前角灰质炎后遗症。

能穿过血脑屏障，可用于治疗AD。

不良反应同新斯的明，但较轻，可用阿托品对抗，偶见过敏反应。



## 6、他克林

易于进入中枢神经系统，可逆抑制中枢AChE。

用于AD治疗。

不良反应：肝脏毒性，50%患者出现转氨酶升高。

## 7、多奈哌齐

用于AD治疗。

耐受性好，不良反应少。



## 2、难逆性抗胆碱酯酶药——有机磷酸酯类

【体内过程】脂溶性高，胃肠道、呼吸道粘膜吸收，皮肤吸收。

吸收后6-12h血中浓度最高，全身分布。

肝脏含量最高，可透过血脑屏障。

【急性中毒机制】P与ser-OH成共价键，使胆碱酯酶失活。

【急性中毒症状】M、N样症状，中枢症状。P85, 表6-1

概述：体内过程



## 2、难逆性抗胆碱酯酶药——有机磷酸酯类

### 【中毒防治】

预防：

急性中毒治疗：

1、清除毒物避免继续吸收：

皮肤和粘膜吸收：温水或肥皂水清洗染毒皮肤；

口腔摄毒：2%  $\text{NaHCO}_3$  或 0.9% 生理盐水反复洗胃，直至洗出液不再有特殊气味为止，然后再用  $\text{MgSO}_4$  导泻，促进毒物排出。

2、对症治疗减轻中毒症状：

吸氧、人工呼吸、补液；

及早、足量、反复注射阿托品，缓解中毒症状；

尽早合用胆碱酯酶复活药。



## 2、难逆性抗胆碱酯酶药——有机磷酸酯类

### 慢性中毒:

防止接触性吸入;

定期监测血中胆碱酯酶活性, 酶活力降至正常值50%以下时, 应脱离该环境, 避免接触, 防止继续中毒。





# 胆碱酯酶复活药

能使已被有机磷酸脂类抑制不久的胆碱酯酶恢复活性的药物。化学结构上属于肟（=NOH）化合物。含有**肟基**和**季铵基**。

机理：1、季铵基结合酶的阴离子，肟基共价结合P结合，裂解出胆碱酯酶，恢复活性。2、结合游离的有机磷，防止与酶结合。

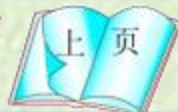
## 1、碘解磷定

水溶性低，水溶液不稳定，碱性溶液易被破坏，久置可释出游离碘，因此现用现配。

静脉注射给药。

【**体内过程**】静注后，在肝脏、肾脏、脾脏、心脏等组织的含量较高，血液、骨骼肌、肺脏次之，不易通过血脑屏障。

肝脏代谢，肾脏排泄， $t_{1/2} < 1h$ ，需要重复给药。



## 1、碘解磷定

【临床应用】静注后，几分钟便可消除肌肉震颤，但对M样症状作用较弱。

对中枢症状不明显，但对中枢神经系统的昏迷有一定改善，使患者迅速苏醒，停止抽搐。

有效：内吸磷、马拉硫磷、对硫磷

弱效：敌百虫、敌敌畏

无效：乐果

【不良反应】少见。

静注过快：乏力、视力模糊、复视、眩晕、头痛、恶心、心动过速等；

剂量过大：抑制胆碱酯酶，加重毒性。

碘可能引起咽痛、腮腺肿大、碘过敏。



## 2、氯解磷定

作用和用途与碘解磷定相似。价格低廉。

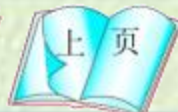
水溶性高，水溶液中稳定，无刺激性，可静脉注射，也可肌注。  
肌注效果不差于静注。

肾脏排泄， $t_{1/2}=1.5\text{h}$ 。

【不良反应】少见。

轻度头痛、头晕、恶心、呕吐。

现已替代碘解磷定成为有机磷酸脂类中毒时的首选药。



### 3、双复磷

作用同碘解磷定，有两个胍基，作用强而持久，并具有阿托品样作用。

对有机磷酸酯中毒所致M样和N样症状均有效。

脂溶性高，易通过血脑屏障，对中枢神经系统症状改善较明显。

【不良反应】较多。

发绀、口唇和四肢麻木、恶心、呕吐、颜面潮红、脉快及血压波动，不需要处理，数小时后自行消失。

剂量过大：神经肌肉传导阻滞，室性早搏和传导阻滞，心室纤颤，偶见中毒性黄疸。



# 本课程内容

