

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

临床各科用药新进展

学习班讲义

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

9.3-1

中国药学会北京分会

一九九〇年四月

消化系统药物进展概况

北京友谊医院临床药理研究室 王汝龙 主任药师

内 容 提 要

1. 抗溃疡药物
2. 调节胃肠道活动药物
3. 镇吐药
4. 抗腹泻药物
5. 治疗肝性脑病药物
6. 治疗溃疡性结肠炎柳氮磺吡啶类药物

消化性溃疡药物治疗进展

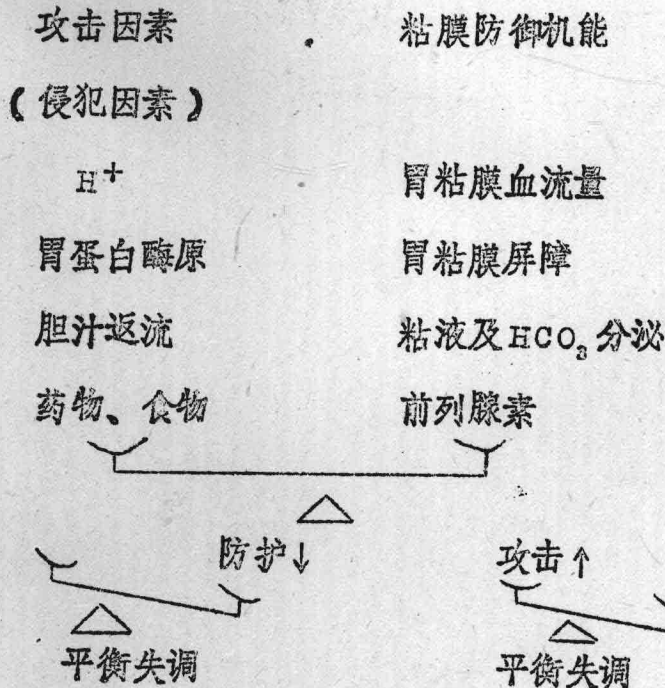
概 述

近年来，随着人们对胃的壁细胞分泌功能及胃粘膜防御功能的深入研究，抗溃疡药物取得了突破性进展。作用于壁细胞的抗胃酸分泌药和防御因子增强药已成为治疗消化性溃疡的主要药物。

一、消化性溃疡的发病机理

在正常生理情况下，胃肠道的防御和攻击两种因素处于平衡状态。防御因子有：胃粘膜血流量、胃粘膜屏障、粘液——碳酸氢盐屏障以及前列腺素的保护作用。攻击因子有胃酸、胃蛋白酶原、十二指肠内容物的返流、药物、饮料及食物等。

各种原因造成的攻击与粘膜防御机能平衡失调，从而引起消化性溃疡。（见下图）



二、抗溃疡药物的分类

从攻击与防御不平衡的发病机理的理论基础上，提出治疗消化性溃疡通过两个独立的作用机制，即减少攻击或增加防御。

因此，按作用机理从总体上将抗溃疡药分为两大类，即增加防御机能药物和减少攻击因素的药物。而前列腺素类药物具有两类药物的双特点。（见图及表）

↓ 攻击因素

↑ 防御机能

1. 抗酸药

2. 抑酸药

H_2 受体拮抗药
选择性抗胆碱药
质子泵抑制剂
前列腺素类

1. 螯合剂 { 铋制剂
 { 硫糖铝

2. 前列腺素类

3. 生胃酮

(甘氨酸) (3-吡啶基)



表：抗溃疡药物的分类

分 类			代 表 性 药 物	
		中文名	外 文 名	
增加防御	前列腺素类	PGE ₁ 衍生物 PGE ₂ 衍生物	米索前列素 恩前列素	Misoprostol Enprostil
	螯合剂类	铋制剂	枸橼酸铋钾 次硝酸铋	TDR Bismuth Subnitrate
			硫糖 铝	Sucralfate
机能药物	生胃酮类	生胃酮	甘 珀 酸	Carbenoxolone
	抑 酸 药 (抗胃酸分泌药)	H ₂ 受体拮抗药	西咪替丁	Cimetidine
雷尼替丁			Ranitidine	
法莫替丁			Famotidine	
哌仑西平			Pirenzepine (哌仑西平)	
减少攻击		选择性抗胆碱药	奥美拉唑	Omeprazole
		质子泵抑制药	恩前列素	Enprostil
		前列素类	碳酸氢钠	Sodium Bicarbonate
		吸收性 难吸收性	碳酸镁 氢氧化铝	Magnesium Carbonate Aluminium Hydroxide
因素药物	抗 酸 药			

(一) 增强防御机能的药物

一、前列腺素类

1. 作用机理

前列腺素类药物兼有抑制攻击和增加防御的双重特性。前列腺素E衍生物，在动物及人的研究中均显示出很强的抗胃酸分泌和粘膜保护作用。PGS的粘膜保护作用机制还不完全清楚，但一些作用环节已得到证明。包括：(1) 通过减少 H^+ 的“反向扩散”，增强胃粘膜的屏障作用；(2) 增加了胃和十二指肠的粘液分泌和碳酸氢盐分泌；(3) 增加胃粘膜血流量。PGS通过刺激粘膜基底细胞向表面移动，从而可能促进粘膜的修复。现在强调维持足量的粘膜血流量是PGS细胞保护的主要机制。因为粘膜血流量的减少是与粘膜损害的加剧有关。而解释这种细胞保护作用以及保持粘膜完整性也可能涉及上述综合因素的作用。

在我院已经应用和正在应用的前列腺素类药物有米索前列素和恩前列素。

2. 疗效

临床大量研究表明，PGE衍生物治疗消化性溃疡特别是DU是有价值的，虽不比 H_2 -受体拮抗剂更为有效，但耐受性良好，且其不同的药理作用机理给医生提供了一有价值的替换治疗药物。

3. 副作用

腹泻是前列腺素E衍生物的最常发生的不良反应，另外一个不

良反应是收缩子宫可引起流产。

4. 两种前列腺素药物的比较

	作用强度	作用时间	剂 量
米索前列醇	弱	5 小时	800 μ g/日分2-4次
恩前列素	强	8 小时	70 μ g/日分2次

二、螯合剂

1. 作用机理

螯合剂通过只在胃肠粘膜病灶局部发生作用。枸橼酸铋钾、次硝酸铋和硫糖铝的作用机理有如下几点：

(1) 病灶保护作用：枸橼酸铋钾或次硝酸铋和硫糖铝沉积于胃粘膜和溃疡基底面，与溃疡坏死组织中的蛋白质和氨基酸螯合，形成一层蛋白质—铋复合物保护层，复盖于溃疡表面（螯合成膜作用）起到保护作用（溃疡面与胃酸、胃酶、胆汁等的隔离作用），以免溃疡继续遭受胃酸和胃酶等的消化或侵蚀。

(2) 抑制胃酶作用：

对于胃酶有显著的抑制作用，pH6 时抑制作用最强。

(3) 刺激内源性前列腺素分泌。

(4) 枸橼酸铋钾、次硝酸铋尚有抗幽门弯曲菌的作用。所有治疗溃疡病药物中，只有铋制剂在体外有抗幽门弯曲菌活性。

2. 疗效

螯合剂的疗效与H₂-受体拮抗药相同，而副作用较低。

3. 不良反应

(1) 枸橼酸铋钾主要副作用为消化道不良反应，如便秘、恶心等。并可暂时使舌苔染黑色，并使大便呈黑褐色。

(2) 乐得胃中含有微粉化的次硝酸铋，很少引起不良反应。

(3) 硫糖铝主要副作用为消化道不良反应，发生率为4.7%。以便秘最为常见(2.2%)，其他有腹泻、恶心等。

4. 剂量和用法:

(1) 铋剂:

枸橼酸铋钾(Bismuth potassium citrate)每片1.2g，含铋110mg，每日4次，每次一片。

地诺(Denol)、枸橼酸铋钾溶于氨水的胶体溶液，每次5ml加水15ml稀释，每日4次。

乐得胃含微粉化的次硝酸铋300mg，乐得胃每日3次，每次二片。

(2) 硫糖铝，每片250mg，每日4次，每次4片。

三、甘草制剂

甘草制剂主要有甘珀酸(生胃酮)，是甘草次酸的三萜衍生物，有粘膜保护作用，所以能促进溃疡愈合。但由于有水、钠潴留、钾流失、高血压等醛固酮副样作用，近年来临床上已较少应用。

除去甘草次酸的甘草制剂不引起醛固酮样作用，但仍有保留促

进溃疡愈合作用，有待于进一步验证其临床疗效。

(二) 降低攻击因子的抗溃疡药物

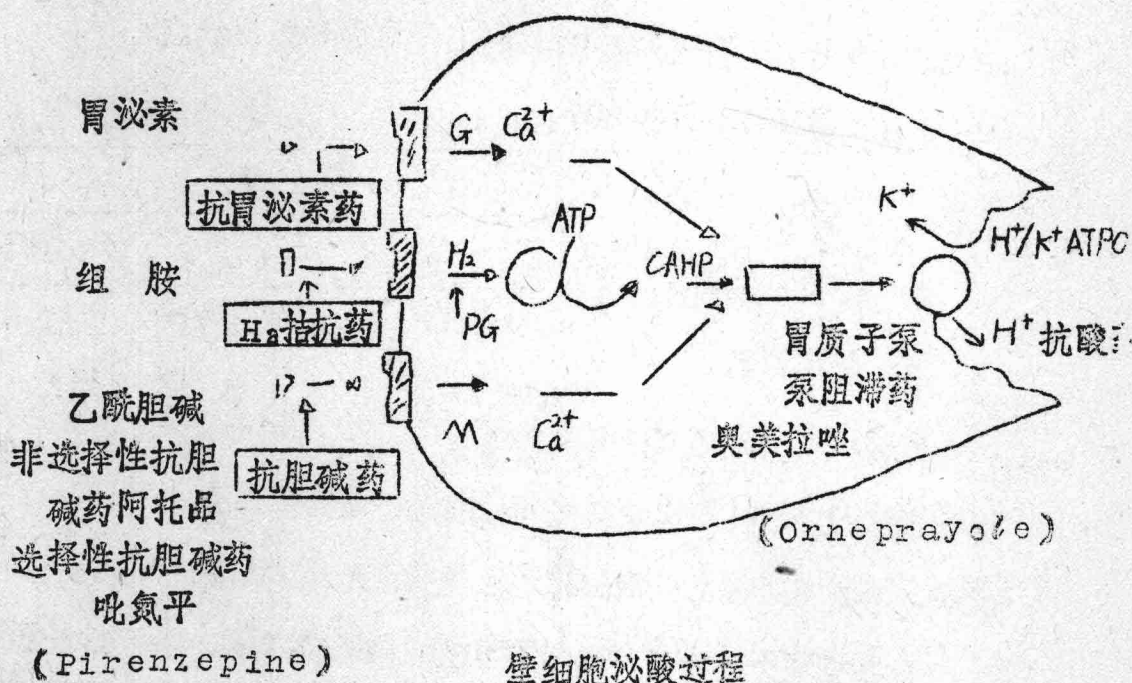
概 述

减少攻击因子的药物主要有抗酸药和抑酸药两大类。

早在一九一〇年，Schwarz 就提出了“无酸即无溃疡”的精确论断。近年来，随着人们对壁细胞分泌功能的深入研究，抑制胃酸分泌的药物相继发展。组胺 H_2 受体拮抗药、胃泌素拮抗药、选择性抗胆碱药和质子泵抑制胃酸分泌药（或称抗分泌药）等，已在溃疡病的治疗中占据重要地位。

一、抑酸药

抑制胃酸分泌的抗溃疡药物分别作用于壁细胞调节胃酸分泌的不同环节，它们的作用机理如后面所示。



1. H_2 受体拮抗药

组胺与 H_2 受体结合后，首先激活作为受体一部分的腺苷酸环化酶，催化胃壁细胞内的 ATP 生成 cAMP，最后依赖 H^+-K^+ -ATP 酶和蛋白激酶参与下分泌胃酸。 H_2 受体拮抗剂能选择性地与组胺 H_2 受体结合，竞争性地拮抗组胺对 H_2 受体的作用，从而抑制胃酸分泌。

目前在临床上广泛使用的 H_2 受体拮抗剂有第一代的西咪替丁（甲氰咪胍、泰胃美）。第二代的雷尼替丁，第三代的法莫替丁和第四代的罗沙替丁。法莫替丁为强效品种，而罗沙替丁为长效品种。（见表）

正在开发中的 H_2 受体拮抗药尚有咪吩替丁（Mifentidine）、胃索替丁（Ramixotidine）、多美替丁（Dcmetidine）及唑替丁（Zal tidine）等。但尚未发现它们有新的突出优点。

表： H_2 - 受体拮抗药的分代

比较项目	分代 代表性药物	第一代	第二代	第三代		第四代
		西咪替丁	雷尼替丁	尼扎替丁	法莫替丁	罗沙替丁
作用强度		中	较强	较强	最强	较强
维持时间		中	较长	中	较长	最长
半衰期 (h)		2	2-2.5	1.6	3	4
抗雄激素副作用		有	较弱	无	无	无
抑制药酶作用		有	无	无	无	无
剂量/日 (或分二次)		300 mg	300 mg	300 mg	40 mg	150 mg

近年来的临床研究表明， H_2 受体拮抗剂治疗十二指肠溃疡的最佳给药方案是把每日剂量睡前一次服用。这是因为夜间胃酸分泌增多是十二指肠溃疡发病的主要因素，十二指肠粘膜在夜间又无食物缓冲，更易受胃酸侵蚀损害，每晚睡前或每晚餐时服用全日剂量，每天一次治疗，正巧为抑制最高胃酸分泌的时间，从而能发挥最大效果。这种在夜间适度抑制胃酸分泌，尽可能少的干扰胃肠生理功能，可以不影响病人的正常生活。

当然，有时为了抑制白天的自觉症状，特别是短效品种，也可以考虑把全日剂量分两次给药。

2. H^+ 泵阻滞药

H^+ 泵阻滞药（质子泵抑制药 H^+-K^+ 、ATP 酶抑制剂）。主要以奥美拉唑（Omeprazole）为代表，其商品名为洛赛克（Losec）。

奥美拉唑抑制壁细胞中的 H^+-K^+ ATP 酶，从而抑制胃酸分泌的最后一步。因而对各种分泌引起的胃酸分泌均可抑制，是到目前已发现的作用最强的胃酸抑制剂。

由于奥美拉唑的分子呈弱碱性，在壁细胞中仅在分泌性微管的酸性环境中积聚，并在其中代谢才发挥抑酸活性。当微管中达到无酸状态时，药物即不再积聚和抑制，分泌呈现负反馈。

奥美拉唑治疗消化性溃疡症状消失较 H_2 - 受体拮抗剂快且治愈率高而复发率低。

~10~

奥美拉唑的副作用较多：如动物实验可见胃粘膜细胞增生邹肥大，可引起血浆胃泌素明显增高，可抑制细胞色素 P450 介导药物代谢反应，以及少数病人可有转氨酶暂时性升高等。

3. 选择性抗胆碱药

哌仑西平选择性抗 M_1 受体可减少 BAO 和五肽胃泌素刺激所致的胃酸分泌，而对心脏、瞳孔、膀胱和肠道平滑肌作用极弱。

临床观察表明其近期疗效与西咪替丁或生胃酮无显著差异。

但哌仑西平的选择性是相对的。在治疗消化性溃疡中，少数病人可发生口干、视模糊等。但因严重口干和视力模糊而中断治疗的患者则为极少数。

总之哌仑西平作为一个新的节后选择性抗 M_1 胆碱受体的药物，其远期疗效及不良反应尚有待进一步研究。

而继哌仑西平之后，选择性抗 M_1 胆碱受体的药物现在正开发的尚有哌仑西平的衍生物替仑西平 (Telenziping) 和佐仑西平 (Zolenziping) 等。

二、抗酸药

抗酸药按吸收程度可分为吸收性抗酸药（全身性抗酸药）和难吸收性抗酸药（局部性抗酸药）。现有各种抗酸药在抗酸作用方面有强度的强、弱，发生作用的速度，维持时间的长、短等不同差别，现有抗酸药的任一品种又都有一定的缺点，单一抗酸药不能满足临床需要，因而临床上多半用几种抗酸药组成抗酸药复方药物，以互

相取长补短。在90年代的临床抗溃疡药物中，抗酸药主要是对症治疗药物，用于辅助治疗以缓解症状（特别是止痛），但含药剂的复方抗酸药近年来在临床实践和实验研究中有了新的认识和发展，常用的“乐得胃”就是这一类复方药物的代表性品种，对其处方可作以下分析。（见下表）

表：“乐得胃”处方分析

		碳酸氢钠	碳酸镁	次硝酸铋	弗朗鼠李
每片含量 (mg)		200	400	300	25
抗酸作用	作用强度	强	强	—	—
	生效时间	快	快	—	—
	作用维持时间	短	长	—	—
粘膜保护作用		—	—	有	—
副作用	碱血症	大剂量有	无	无	—
	对排便的影响	无	轻泻	便秘	轻泻
	产生 CO ₂	有	有	无	无

处方中采用抗酸药碳酸氢钠和碳酸镁的抗酸效果好，更重要的是中和胃酸反应迅速。因为单剂抗酸药的胃排空时间约为20分钟（即抗酸药口服后一般20分钟有50%离开胃进入肠道）。

胃肠道活动调节药

概 述

胃肠道活动调节药包括：促进胃排空药、胃肠道解痉药等。

一、促进胃排空药物

促进胃排空药主要应用于各种原因引起的伴有胃排空缓慢及食道返流引起的各种消化道症状。如腹胀、嗝气、打嗝、恶心、呕吐等。国内已生产我院已应用的有胃复安和多潘立酮。胃复安因进入脑血屏障，超剂量常引起锥体外系的不良反应。多潘立酮（Doperidon 亦称吗丁啉 Motilium），不易透过脑血屏障，主要通过阻断多巴胺受体而产生促进胃排空作用。多潘立酮还可阻断延脑催吐化学感受区（CTZ）的多巴胺受体，因而尚有直接的镇吐作用。

促进胃排空药物

作用部位	常用名	别名	锥体外副作用	剂量及用法
中枢性	甲氧氯普胺	胃复安	有	5-10mg tid
外周性	多潘立酮	吗丁啉	无	10-20mg tid

二、抗胆碱解痉药

抗胆碱解痉药主要指在神经节后阻断 M 受体的药物。按作用机理可分为两大类。（见下表）

M-受体阻断药比较:

	分 类		药 名
中枢抗胆碱药 (兼具外周作用)	非选择性抗胆碱药 (叔胺类)	天然莨菪碱类	阿托品 山莨菪碱 东莨菪碱 樟柳碱
		合成叔胺类	痛痉平 解痉素
外周抗胆碱药	非选择性抗胆碱药 (季胺类)	合成季胺类	普鲁本辛 服止宁 三甲氧苯丁酯
		莨菪碱季胺类	胃疡平 丁溴东莨菪碱
	M ₁ 选择性抗胆碱药 (三环类)	哌 仑 西 平	

镇 吐 药

镇吐药可分为中枢和外周性两种。(见下表)

表: 镇吐药的分类

分 类	主要作用机理	主要作用部位	代表性药物
中枢性镇吐药	抗胆碱	呕吐中枢	东莨菪碱
	抗组织胺	前庭神经	乘晕宁
	多巴胺受体拮抗药	呕吐中枢及 催吐化学感受区	奋乃静 胃复安
外周性镇吐药	多巴胺受体拮抗药	外周及催吐化学感受区	多潘立酮

止 泻 药

止泻药一般指非特异性止泻药（即除外抗菌药），可分为两大类。

表：止泻药分类

分 类			代表性药物
抑制肠蠕动的 药 物	吗 啡 类	鸦片制剂	复方樟脑酊
		吗啡生物碱类	吗啡
	苯基哌啶类	氟苯哌酯类	苯乙哌啶
		苯哌酰胺类	洛哌丁胺
	抗胆碱药	天然托品类 合成季胺类	阿托品 普鲁本辛
减轻对肠粘膜 刺激药	吸附药	活性炭类	活性炭 矽碳银
	收敛药	鞣酸类 铋制剂	鞣酸蛋白 次碳酸铋

苯乙哌啶（Diphenoxylate, Lomotil, 止泻宁）正规名为地芬诺酯。常与阿托品组成复方苯乙哌啶片（含盐酸苯乙哌啶2.5mg，硫酸阿托品0.025mg）每次1~2片，每日三次。

洛哌丁胺（Loperamide, Imodium, 腹泻定），每次2~6mg，每日二次。

治疗肝性脑病药物

治疗肝性脑病药物分类

		代表性品种	临床评价
降血氨药	糖类	乳果糖	疗效确定, 不良反应很小
	抗生素类	新霉素	疗效肯定
	氨基酸类	谷氨酸	疗效不肯定, 副作用多
		T-酪氨酸	疗效差
		精氨酸	疗效差, 不良反应多
改善中枢症状药	多巴类	左旋多巴	疗效有待验证

治疗肝性脑病的药物尚有支链氨基酸 (BCAA)、支链酮酸 (BCKA)、苯利眼灵受体拮抗剂等, 其实际应用价值, 有待进一步确定。

治疗溃疡性结肠炎的柳氮磺吡啶类药物

柳氮磺吡啶在临床上已使用近 50 年之久, 是治疗轻、中度溃疡性直肠炎、结肠炎的首选药物。以 4~6 g/日 (分四次服用) 的剂量, 治疗 3~4 周可使 75% 的病人的临床症状及乙状结肠镜检查均可明显改善, 对重症患者可与糖皮质激素联用。

药理学研究表明 SASP 在体内生成 5-氨基水杨酸和磺胺吡啶, 前者是发挥疗效的活性成份, 后者是与毒性有关。因此近年来开发