



第八讲

呼吸消化系统药临床评价 与合理用药

基础医学院药理学系

平洁 副教授



主要内容

- ❖ 呼吸系统药临床评价与合理用药（平喘药）
 - 支气管扩张药
 - 抗炎平喘药
 - 抗过敏平喘药
- ❖ 消化系统药临床评价与合理用药（抗消化性溃疡药）
 - 抗酸药
 - 抑制胃酸分泌药
 - 增强胃粘膜屏障药
 - 抗幽门螺杆菌药



第一节

呼吸系统药临床评价与合理用药



呼吸系统疾病

病死率：城市占第三位，农村为首位

思考

- ❖ 目前你们所知的呼吸系统疾病临床症状有哪些？
- ❖ 针对呼吸系统疾病对因治疗还是对症治疗？
- ❖ 针对呼吸系统疾病常用药物有那些？



呼吸系统疾病

❖ 咳、痰、喘是呼吸系统疾病的共同症状

❖ 常用药物：

➤ 对因：抗菌药、抗真菌药、抗病毒药、抗肿瘤药等

➤ 对症：消除或缓解呼吸道症状

平喘药、镇咳药、祛痰药。



平喘药 (Antiasthmatic drugs)

能缓解、消除或预防支气管哮喘喘息症状的药物。

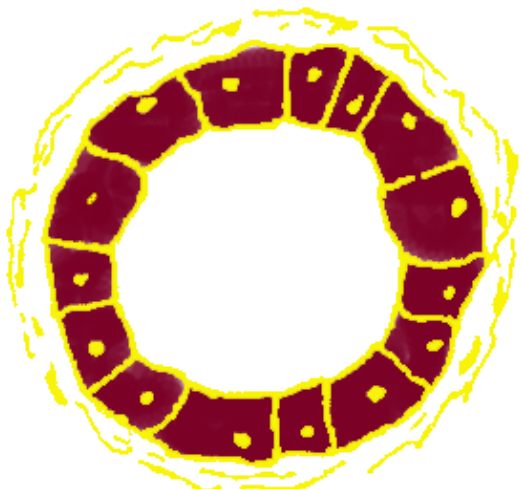
- ❖ 支气管哮喘是一种慢性变态反应性炎症性疾病，以呼吸道炎症和呼吸道高反应性为特征。
- ❖ 到2011年，全球有2.35亿至3亿人受到影响，大约25万人因此失去生命。半数在12岁前发病，20%有家族史。
- ❖ 表现：

发作性	}	喘息
持续性		



支气管哮喘病理变化

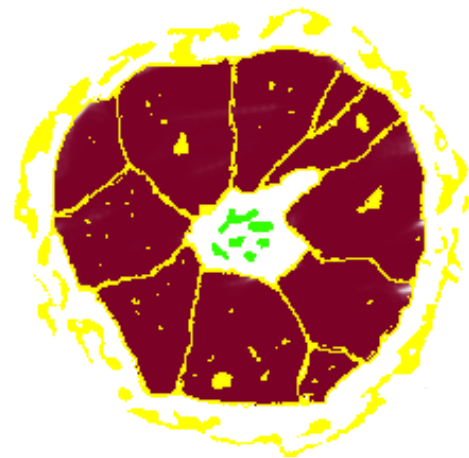
- ❖ 基本病理：炎症细胞浸润、粘膜下组织水肿、气道反应性亢进等。
- ❖ 抑制气道炎症及炎症介质是治疗根本。



正常



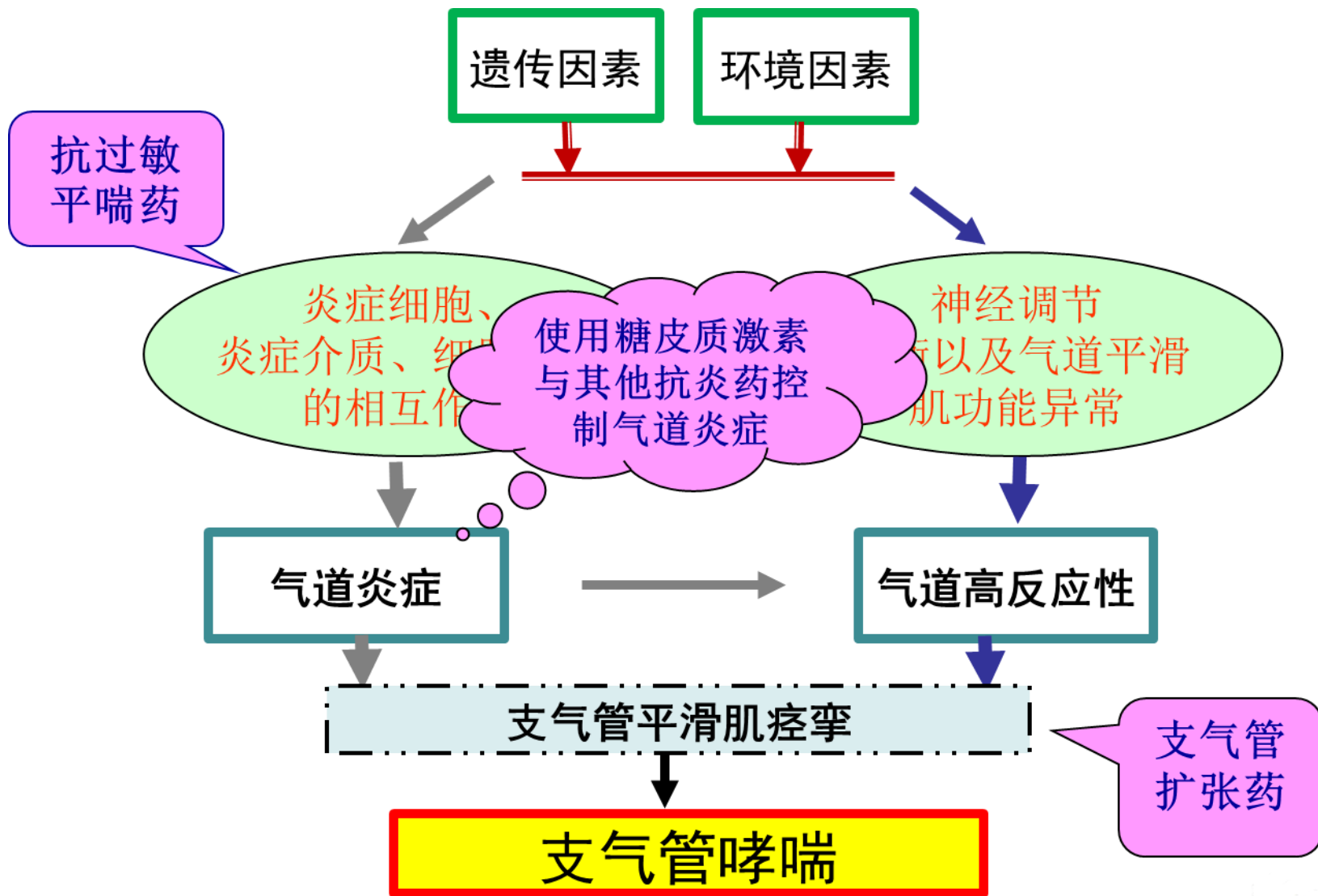
痉挛



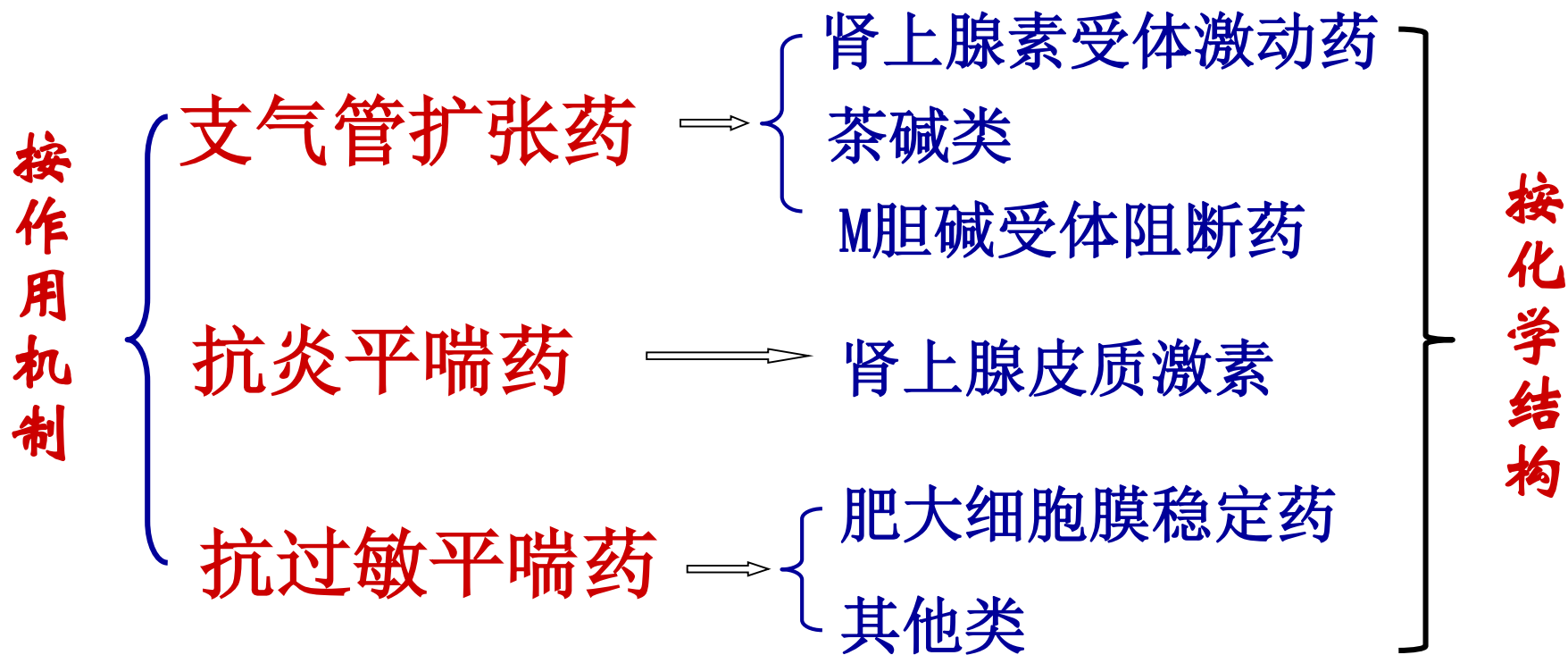
哮喘



支气管哮喘发病机制



平喘药分类



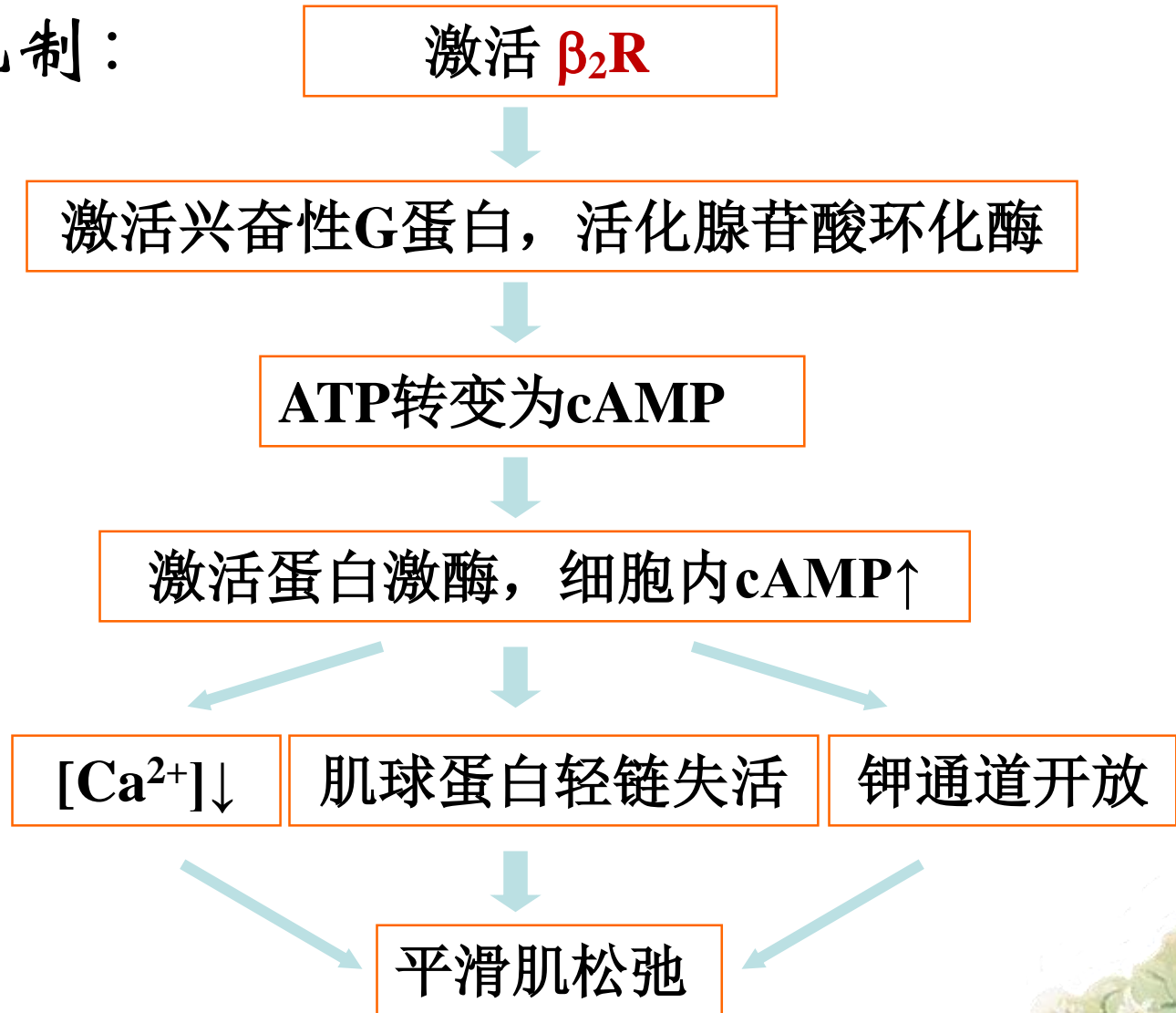
一、支气管扩张药

- ❖ 平喘的药物可分为“控制发作药” (controller)和“缓解发作药” (reliever)。缓解发作药具有支气管舒张作用，因此，也称“支气管扩张药”，通常是在哮喘急性发作时按需使用。
- ❖ 支气管平滑肌的收缩与舒张是影响气道张力的主要因素，受交感神经和迷走神经双重支配，激动 β 肾上腺素受体或M乙酰胆碱受体分别引起其舒张和收缩效应。气道平滑肌细胞内cAMP含量下降、细胞内钙浓度增加可引起收缩效应，反之舒张。
- ❖ 主要包括肾上腺素受体激动药、茶碱类和抗胆碱类。



(一) 肾上腺素受体激动药

主要作用机制：



β_2 肾上腺素受体激动药

代表药

非选择性 β 受体激动药

异丙肾上腺素(isoprenaline)

肾上腺素(adrenaline)

选择性 β_2 受体激动药

沙丁胺醇(salbutamol, 舒喘灵)

特布他林(terbutaline)

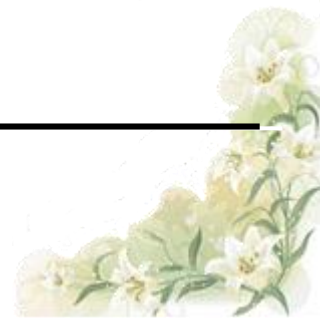
克仑特罗(clenbuterol)

福莫特罗(formoterol)



1. 非选择性肾上腺素受体激动药

药物	机制	特点	临床应用	不良反应
肾上腺素	α 、 β -R	快而强， 皮下注射	哮喘急性发作	心脏反应
麻黄碱	α 、 β -R	慢、弱、长， 口服有效	与其他药配伍 使用，用于轻 症和预防	失眠
异丙肾上腺素	β_1 、 β_2 -R	松弛支气管平 滑肌的作用强 于肾上腺素， 吸入给药	哮喘急性发作	心脏反应 肌肉震颤



2. 选择性 β_2 受体激动药

作用特点:

- ❖ 选择性激动 β_2 受体
- ❖ 口服有效、吸入起效快、作用较持久
- ❖ 几无心血管不良反应（雾化吸入）



不良反应：

- ❖ 心脏反应：大剂量或注射时出现
- ❖ 肌肉震颤：激动骨骼肌 β_2 受体
- ❖ 代谢紊乱：兴奋 β_2 ，血乳酸 \uparrow 、丙酮酸 \uparrow 、钾 \downarrow
- ❖ 耐受性： β_2 受体下调，长期应用，疗效减弱



临床评价及应用：

- ❖ 主用于支气管哮喘的治疗。(一线治疗药物)
- ❖ 采用吸入给药可显著减少副作用，因此，除非患者无法配合吸入治疗，一般不采用口服或注射给药。
- ❖ 短效 β_2 激动药持续时间较短(约3~6小时)，但因其起效快，对于特殊类型的支气管哮喘，如运动性哮喘(EIA)，仍可在运动前预防性应用。
- ❖ 长效 β_2 激动药持续时间长达12小时或以上，多用于支气管哮喘的维持治疗。由于 β_2 激动药与糖皮质激素合用有协同作用，因此，长效 β_2 激动药与皮质激素的复方制剂越来越受欢迎。



(二) 茶碱类

1888年，茶碱首先被一位德国生物学家阿尔贝希特·科塞尔(Albrecht Kossel)从茶叶中萃取所得。1896年，茶碱被另一位德国自然学家威廉·特劳伯(Wilhelm Traube)通过化学方法证明并合成。茶碱首次被用于医学用途，是在二十世纪50年代应用于**哮喘**的治疗。



药理作用与机制：

- 1) 抑制磷酸二酯酶 (PDE) /增加细胞内cAMP :
舒张气管的作用和主要副作用均与此有关。
- 2) 阻断腺苷受体
- 3) 增加内源性儿茶酚胺的释放
- 4) 干扰气道平滑肌钙离子转运
- 5) 免疫调节和抗炎 (血药浓度5~10 mg/L)
- 6) 增加膈肌收缩，减轻膈肌疲劳
- 7) 促进纤毛运动



代表药

氨茶碱 (aminophylline)

胆茶碱 (choline theophylline)

作用特点(与肾上腺素受体激动剂比较)

- ❖ 口服起效慢
- ❖ 其作用强度比 β_2 受体激动剂弱
- ❖ 作用广，平喘、强心、抗炎、扩血管、中枢兴奋等



不良反应：

安全范围小，严格用量，及时调整剂量

❖ 胃肠道刺激：恶心、呕吐

❖ 中枢神经系统：失眠、易激动、惊厥

❖ 心血管系统：心悸、心率失常、血压下降；心跳骤停

所以：iv时一定要稀释、缓慢，儿童更应谨慎。



临床应用及评价

- ❖ 主要用于急、慢性支气管哮喘；喘息型慢性支气管炎；慢性阻塞性肺部疾病。
- ❖ 血药浓度需维持在较高水平(10 ~ 20mg/L)才有较明显的支气管舒张作用，但此时常常伴随副作用。因此，通常优先选用吸入短效 β_2 激动药；在吸入短效 β_2 激动药无效的情况下，可考虑静脉应用茶碱。
- ❖ 突然停用茶碱类药物，可能导致哮喘恶化。



(三) M胆碱受体阻断药

代表药：异丙托溴铵 (ipratropium)

药理作用与临床应用

- ❖ 通过阻断M受体，从而抑制胆碱能神经介导的气管收缩和黏液分泌。
- ❖ 由于哮喘发作涉及多种机制，而抗胆碱药仅对其中的胆碱能神经有抑制作用，因此本类药物的气管舒张作用不及 β_2 激动药，临床上通常是作为辅助药来用。
- ❖ 抗胆碱药起效较慢，缓解哮喘急性发作时，应在 β_2 激动药之后或同时给药。



二、抗炎平喘药

- ❖ 平喘的药物可分为“控制发作药” (controller)和“缓解发作药” (reliever)。控制发作药具有抗炎作用，也称“抗炎药”，规律应用后可以控制气道慢性炎症，减少乃至避免哮喘急性发作。
- ❖ 气道炎症和气道高反应性是哮喘发病的重要机制，抗炎平喘药抑制由嗜酸性粒细胞、淋巴细胞及肥大细胞参与的气道炎症，抑制气道对冷空气、烟尘、气道感染、过度运动等刺激的亢进反应，具有显著而稳定的平喘疗效。
- ❖ 主要为糖皮质激素类药物。



糖皮质激素 (glucocorticoids, GCs)

代表药

倍氯米松 (beclomethasone)

氟尼缩松 (flunisolide)

布地奈德 (budesonide , 布地松)



作用机制

- ❖ 抑制多种参与哮喘发病的炎性细胞因子和粘附分子的生成
- ❖ 诱导炎症抑制蛋白和某些酶
- ❖ 抑制免疫系统功能和抗过敏作用
- ❖ 抑制气道高反应性
- ❖ 增强支气管及血管平滑肌对儿茶酚胺的敏感性



不良反应

- ❖ 声音嘶哑、口咽部念珠菌病：长期低剂量应用的主要副作用在于给药的局部。这些问题可以通过采用改进给药技术或者在吸入药物后及时漱口加以减轻；全身副作用可以忽略不计。
- ❖ 抑制HPA轴：大剂量应用时有可能出现全身副作用。



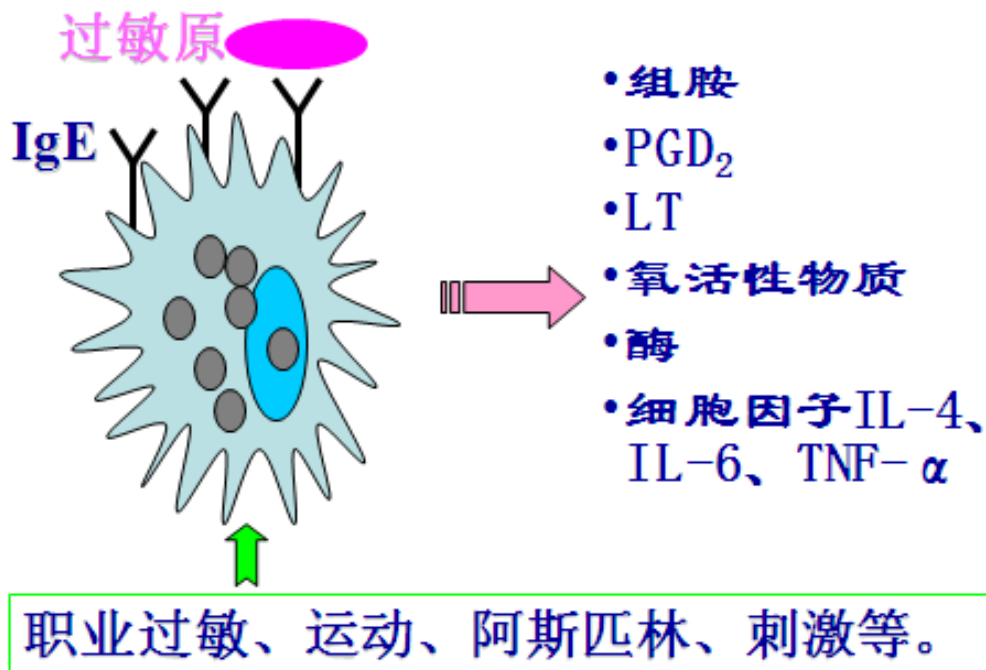
临床应用及评价

- ❖ 应用于平喘治疗的主要是吸入型糖皮质激素(ICS)。ICS是目前已知的最好的控制发作药。用于支气管扩张药不能有效控制病情的慢性哮喘病人。
- ❖ 对各个年龄段和各种程度的哮喘患者均有益处，长期规律用药可以减少急性发作的次数和程度，避免气道的不可逆改变，从而改善生活质量、降低死亡率。
- ❖ 与 β_2 激动药合用有协同作用。



三、抗过敏平喘药

- 肥大细胞膜稳定药
- H1受体阻断药
- 抗白三烯药物



作用特点：抗过敏作用和轻度抗炎作用

平喘作用慢，不宜用于哮喘急性发作



1. 肥大细胞膜稳定药

代表药

色苷酸钠 (sodium cromoglicate)

药理作用与临床应用

- ❖ 抑制肥大细胞和感觉神经的活化，因此，对存在明显诱因（如运动、二氧化硫、过敏原等）的哮喘有效。必须在发作前预防性给药；对终止发作无效。
- ❖ 抗炎作用微弱，长期维持治疗作用有限。
- ❖ 安全性高，少数患者可能有局部不良反应。应用用于哮喘患儿。

随着小剂量ICS安全性研究的深入，本类药物已逐渐少用。



2. H₁受体阻断药

代表药

酮替芬 (ketotifen)

临床应用

- ❖ 单独或与茶碱类、 β_2 受体激动药合用，用于防治轻、中度哮喘。
- ❖ 有中枢抑制作用，本类药物已逐渐少用。



3. 抗白三烯药物

代表药

扎鲁司特、孟鲁司特

药理作用与临床应用

- ❖ 有轻微的支气管舒张作用，和ICS联用的效力不及ICS和吸入长效 β_2 激动药联用。
- ❖ 抗炎作用弱于低剂量的ICS；多数情况下，作为辅助抗炎药使用，以便减少ICS的剂量。对于轻度慢性持续的患者，也可试用本类药物代替低剂量ICS用于长期维持治疗。



总结：支气管哮喘发病与药物治疗

诱发因素	病理变化	治疗药物
过敏原等特异性刺激	支气管炎 炎细胞浸润、粘液分泌、粘膜肿胀	抗炎药：GCs 抗过敏药：色甘酸钠
运动、冷空气等非特异性刺激	支气管收缩	支气管扩张药 β_2 -R激动药 茶碱类 抗胆碱药
	综合结果：气道狭窄、阻塞	



第二节

消化系统药临床评价与合理用药



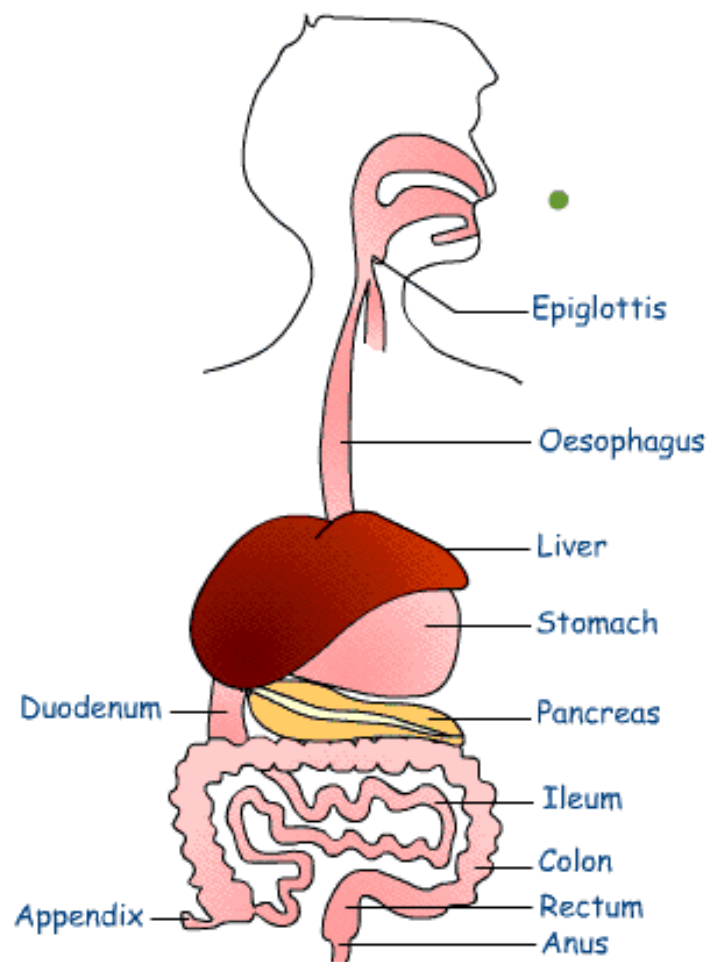
消化系统紊乱	临床表现	治疗
消化液分泌不足	消化不良	助消化药
消化液分泌过度	反流性食管炎	制酸药、抗酸药、促动力药
	胃十二指肠溃疡 (GU, DU)	制酸药、抗酸药、Hp 根除药、粘膜保护药
消化道蠕动障碍	功能性消化不良、胃轻 瘫、呕吐	促动力药、止吐药
	便秘	泻药
消化道蠕动过度	腹泻	止泻药、吸附药



❖ 治疗消化性溃疡的药物

❖ 消化功能调节药

- 助消化药
- 止吐药
- 增强胃肠动力药
- 止泻药与吸附药
- 泻药
- 利胆药



消化性溃疡

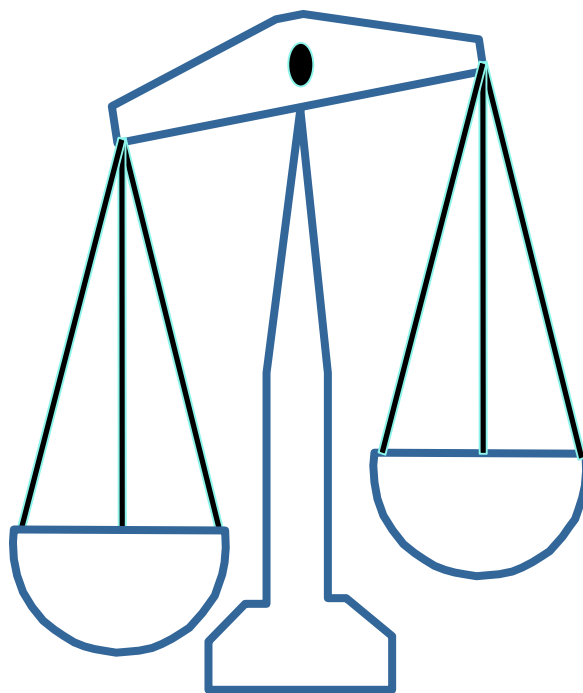
- ❖ 以胃、十二指肠形成慢性溃疡为特征，症状为周期性上腹疼痛、反酸、暖气，反复发作，呈慢性经过。
- ❖ 患病率约10%，其中十二指肠者溃疡70%、胃溃疡25%、复合性溃疡5%。
- ❖ 多为20~50岁成人，男多于女。



消化性溃疡的病因

防御功能 ↓

粘液屏障
前列腺素
血流量



侵袭因素 ↑

胃酸
胃蛋白酶
NSAIDs
酒精
幽门螺杆菌

PU { GU主要是防御、修复因素↓
DU主要是侵袭因素↑



抗溃疡病药物分类

分类	代表药	作用机理
抗酸药	氢氧化铝	中和胃酸
抑酸药	法莫替丁	阻断H ₂ 受体
	哌仑西平	阻断M ₁ 受体
	丙谷胺	阻断胃泌素受体
	奥美拉唑	质子泵抑制剂
胃粘膜保护剂	硫糖铝	保护胃粘膜
抗Hp药	抗生素	抗幽门螺杆菌

治疗目的：降低攻击因子、增强防御屏障



一、抗酸药 (antacids)

作用机制

- ❖ 为弱碱性化合物，口服后中和胃酸，减少胃酸对消化道粘膜的侵蚀、刺激。
- ❖ pH值升高可降低胃蛋白酶活性和缩短胃粘膜出血时间，缓解疼痛和促进愈合
- ❖ 结合有害物质，保护粘膜

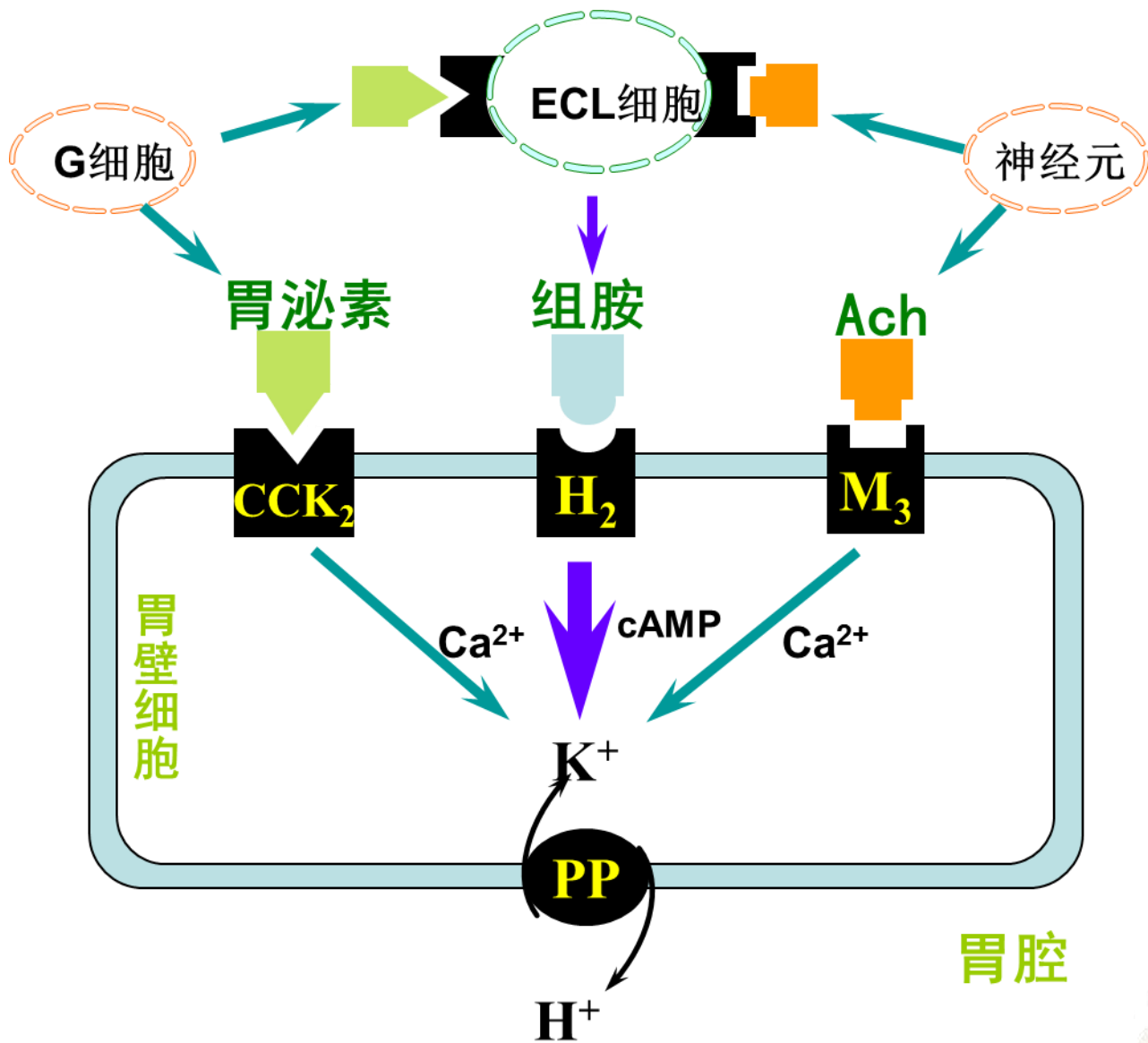


临床应用及评价

- ❖ 主要用于胃、十二指肠溃疡及胃酸增多症的辅助治疗。已有几个世纪的历史。因不能抑制胃酸分泌，只能作为缓解症状的药物，但不能使病变愈合。由于新的抑制胃酸药不断涌现，可能将被淘汰。
- ❖ 现国际上通用是将难吸收的抗酸药组成复方制剂，一般由下列成分组成：氢氧化铝、氢氧化镁和三硅酸镁。复方制剂可增强疗效，降低不良反应。



二、抑制胃酸分泌药



抑制胃酸分泌药的分类

👉 $H^+ - K^+ - ATP$ 酶抑制药

👉 H_2 受体阻断药

👉 M胆碱受体阻断药

👉 胃泌素受体阻断药



1. H^+ - K^+ -ATP酶抑制药 (PPI)

❖ H^+ - K^+ -ATP酶又称质子泵 (H^+ 泵)

贮于壁细胞的管状囊泡和分泌管上→ H^+ - K^+ -ATP酶被磷酸化→ H^+ 移至胃内, K^+ 移至壁细胞内→胃酸分泌。

❖ 该酶是多种胃酸分泌刺激的效应环节, 故质子泵抑制药可完全对抗所有胃酸分泌刺激物, 是最强效的胃酸分泌抑制药。

❖ 代表药: 奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑



药理学特点

- ❖ 作用靶位呈高度选择性：壁细胞 H^+-K^+-ATP 酶；
 - ❖ 只对分泌膜上的活性酸泵产生不可逆抑制；
 - ❖ 停药后效应仍持续数天；
 - ❖ 抑制基础胃酸分泌
 - ❖ 抑制由组胺、促胃液素、食物引起的胃酸分泌
 - ❖ 抑制胃蛋白酶分泌
 - ❖ 增加胃黏膜血流量
 - ❖ 抗幽门螺杆菌
- 4周溃疡愈合率达90%



临床应用

消化性溃疡、反流性食管炎、胃泌素瘤、难治性急性胃黏膜出血、消化性溃疡合并出血。

不良反应

不严重，发生率低，约3%。个别有皮疹、外周神经炎、性激素紊乱，偶见肝损伤。

药物相互作用：

本品对肝药酶CYP3A4和CYP2C6有底物竞争抑制作用，对CYP1A1和CYP1A2有诱导作用。



临床应用及评价

- ❖ 抑酸能力强，对消化性溃疡和反流性食管炎病人，可迅速缓解疼痛症状，为治疗消化性溃疡的一线药物。
- ❖ 溃疡愈合率高于H₂受体拮抗药。
- ❖ 可用于对西咪替丁无效的胃泌素瘤病人。
- ❖ 本品与阿莫西林、克拉霉素等抗生素联合应用，可杀灭Hp，根治Hp相关性溃疡病。



2. H₂受体阻断药

药理作用与机制

❖ 阻断H₂受体：

- ①基础胃酸、夜间胃酸分泌均↓；
- ②抑制胃泌素及M受体兴奋药引起的胃酸分泌；
- ③胃蛋白酶分泌也↓。

PU治疗史上第一次革命

不良反应

- ❖ 偶有便秘、腹泻、腹胀及头痛、皮疹、瘙痒等。
- ❖ 长期服用西咪替丁可有抗雄激素样作用，可引起阳萎、性欲消失及乳房发育。
- ❖ 西咪替丁有肝药酶抑制作用，可产生药物间相互作用。



代表药

❖ 第一代：西咪替丁

❖ 第二代：雷尼替丁

❖ 第三代：法莫替丁



作用持久

抑酸活力增强

对肝药酶抑制减少

抗雄激素等ADR减少



H⁺-K⁺-ATP酶抑制剂与H₂阻断药作用的比较

H⁺-K⁺-ATP酶抑制剂

- ❖ 作用强大，完全阻止各种刺激引起的胃酸分泌
- ❖ 持续用药无耐受性
- ❖ 作用持久、递增，3-5天后达稳态
- ❖ 胃内pH维持平稳

H₂阻断药

- ❖ 对组胺及夜间胃酸分泌抑制强，其他作用弱
- ❖ 逐渐产生耐受性
- ❖ 多次用药后作用减弱、增加剂量不能克服
- ❖ 胃内pH波动较大



临床评价与应用

- ❖ H₂受体阻断药是仅次于PPI的胃酸分泌抑制药，药效优于胆碱受体和胃泌素受体阻断药。
- ❖ 对消化性溃疡效果肯定
- ❖ 对上消化道出血，特别是急性胃粘膜出血和应激性溃疡，有效率在60%以上。



3. M胆碱受体阻断药与胃泌素受体阻断药

M胆碱受体阻断药：哌仑西平、替仑西平

胃泌素受体阻断药：丙谷胺

临床评价：

这两类药物临床上使用效果不理想，抑酸效果不如PPI与H₂受体阻断药，目前已很少应用。



三、增强胃黏膜屏障功能的药物

代表药物：

- ❖ 米索前列醇
- ❖ 硫糖铝
- ❖ 胶体次枸橼酸铋



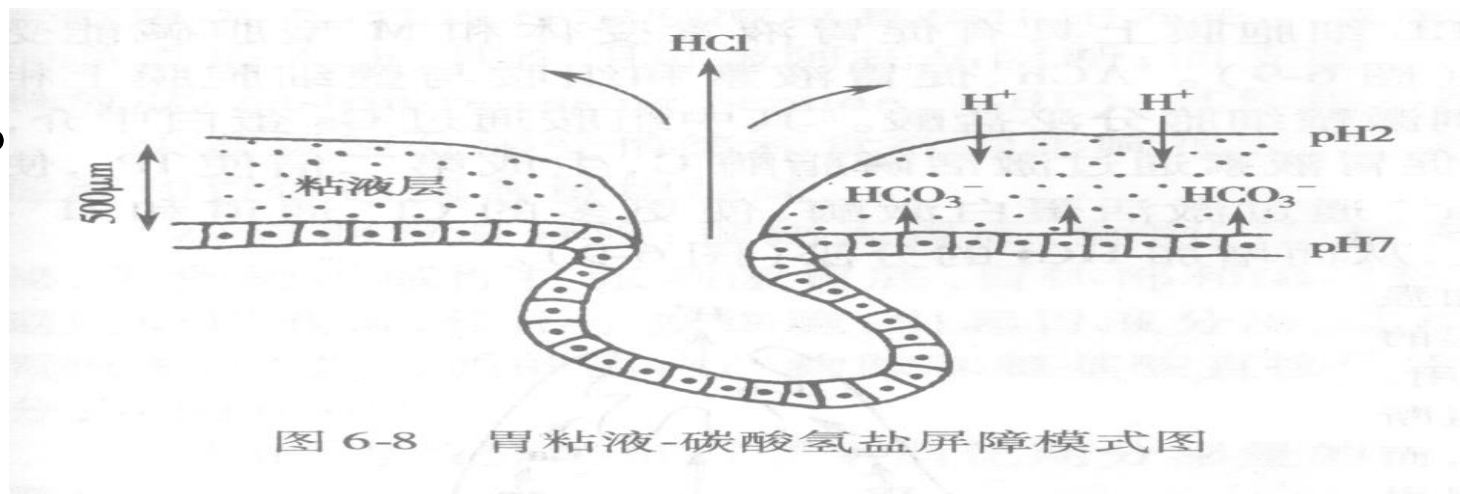


图 6-8 胃粘液-碳酸氢盐屏障模式图

胃黏膜屏障

作用：抵抗胃酸、胃蛋白酶对胃黏膜的损伤。

细胞屏障

胃黏膜细胞顶部细胞膜 + 细胞间紧密连接

黏液-HCO₃⁻盐屏障

pH梯度，近腔面pH 1~2，而近黏膜面pH 7。

1. 米索前列醇 (misoprostol)

作用机制：

- ❖ 促进黏液和碳酸氢盐分泌，增强黏液-碳酸氢盐屏障。
- ❖ 增加胃黏膜血流。
- ❖ 增强黏膜细胞对损伤因子的抵抗力。
- ❖ 促进胃黏膜上皮细胞重建和增殖。
- ❖ 抑制基础胃酸、夜间胃酸和各种刺激引起的胃酸分泌。
抑制胃蛋白酶分泌。



不良反应

- ❖ 轻度或暂时性腹泻，与抗酸药（尤其是含镁离子的抗酸药）合用会加重此不良反应
- ❖ 兴奋子宫，致流产，孕妇禁用。

临床应用与评价

- ❖ 胃、十二指肠溃疡；胃炎所致消化道出血；
- ❖ 非甾体抗炎药所致胃粘膜损伤、溃疡；
- ❖ 本药治疗消化性溃疡的疗效与 H_2 受体阻断药相近，对 H_2 受体阻断药无效者用本药也有效。



2. 硫糖铝 (sucralfate)

作用机制

- pH < 4时，分解成硫酸化蔗糖 + 氢氧化铝
- 与溃疡面带正电荷的纤维蛋白、坏死组织等结合，形成保护膜，使溃疡面与胃液隔离，阻止酸、酶和胆汁对糜烂粘膜的进一步损害，促溃疡愈合
- 促进前列腺素生成、胃粘液与HCO₃⁻分泌

临床应用与评价

- ❖ 胃、十二指肠溃疡
- ❖ 不能与抗酸药、抑制胃酸分泌药物同服



3. 胶体次枸橼酸铋 (CBS, 铋剂)

- ❖ 与胃黏液结合覆盖溃疡面；
- ❖ 抑制胃蛋白酶活性；
- ❖ 促进PGE/黏液/ HCO_3^- 释放；
- ❖ 抑制Hp；
- ❖ 改善胃黏膜局部的微循环，促进上皮修复；
- ❖ 不良反应：长期铋吸收有神经毒性；舌粪染黑。



四、抗幽门螺杆菌(Hp)药

Hp与消化性溃疡

- 发生率：胃溃疡患者Hp感染率为70%~80%，十二指肠球部溃疡为90%，Hp感染者中大约有15%可发生消化性溃疡。
- 复发率：用常规药物治疗愈合后的溃疡，停药后复发率为50%~70%；根除Hp可使复发率降至5%以下。
- 我国感染率达60%：城市为50%；农村为68.8%。



2005年诺贝尔奖获得者

生理学或医学奖授予澳大利亚科学家巴里·马歇尔和罗宾·沃伦，以表彰他们发现了导致胃炎和胃溃疡的细菌。

幽门螺旋杆菌
(HP)



抗Hp药分类

- ❖ 抗菌药：阿莫西林、克拉霉素、四环素、甲硝唑等
- ❖ 铋剂：枸橼酸铋钾
- ❖ H^+-K^+-ATP 酶抑制剂：奥美拉唑等

幽门螺杆菌在体外对多种抗菌药非常敏感，单用某一种抗菌药疗效较低，一般用2种或3种不同机制的药联合使用，以提高根除率，减少耐药性的产生。



三联疗法：

❖ PPI为基础的方案：疗程7-14d。

①奥美拉唑或兰索拉唑；

②阿莫西林或克拉霉素；

③甲硝唑或替硝唑。

❖ 铋剂为基础的方案：疗程14d。

①胶体次枸橼酸铋；

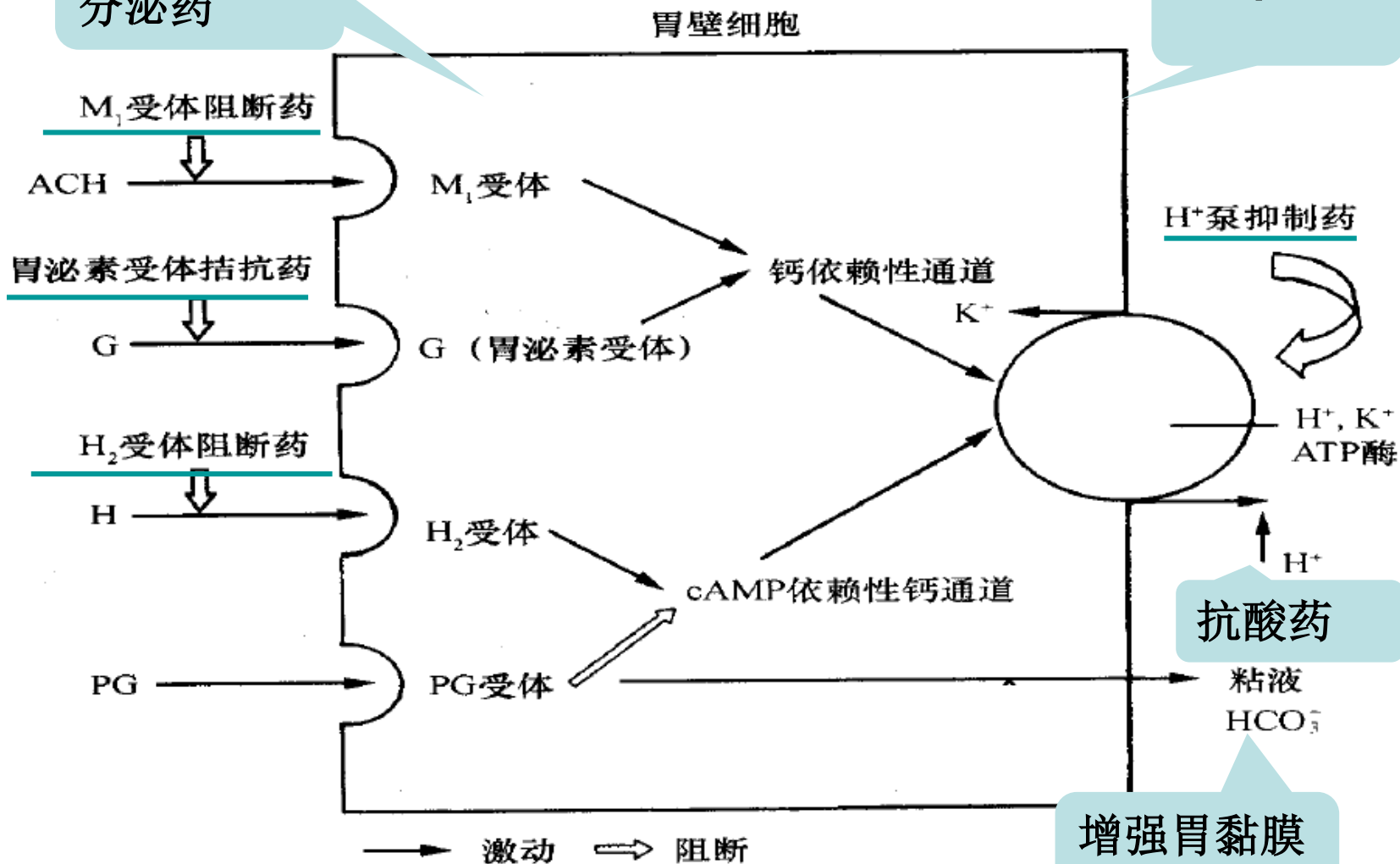
②阿莫西林或克拉霉素；

③甲硝唑或替硝唑。



抑制胃酸
分泌药

抗Hp药物



胃的分泌功能及药物作用部位

案例

女性患者，48岁。确诊为支气管哮喘10年，入院前3天，因受凉后出现阵发性哮喘发作，不伴发热、心悸及心前区疼痛，在单位卫生所服用氨茶碱、强的松治疗，症状无好转8月1日来院求治。

8月17日外出散步回病房后，出现哮喘发作，经吸氧、吸入异丙肾上腺素气雾剂后症状缓解。

8月18日上午，无诱因再次出现哮喘发作，呼吸困难，无胸闷及心前区疼痛。在15分钟时间内，自行吸入25%异丙肾上腺素气雾剂4次。每次吸入持续时间约2 ~ 5 秒，哮喘症状无缓解。第5次吸入持续3秒钟，吸入后仅3分钟，突然出现四肢抽搐、心跳加快。进而心跳、呼吸停止。心电监护示心室纤颤，即拳击心前区，人工呼吸，心外按压，静推利多卡因、地塞米松、碳酸氢钠等综合抢救无效死亡。



案例讨论

1. β_2 肾上腺素受体激动药对哮喘是否具有良好的治疗效果？
2. β_2 肾上腺素受体激动药应用时是否要注意其副作用，有哪些副作用？
3. β_2 肾上腺素受体激动药 VS 茶碱类？

