

第三十一章

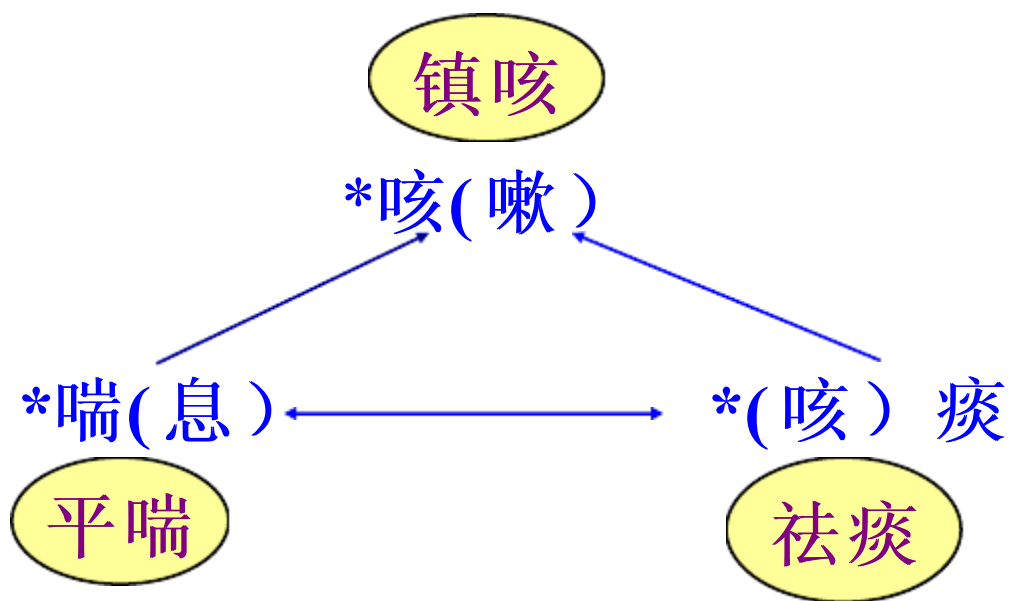
作用于呼吸系统的药物

Drugs Affecting The Respiratory System

南华大学药理教研室

郭 紫 芬

- 咳、痰、喘是呼吸系统疾病的典型症状



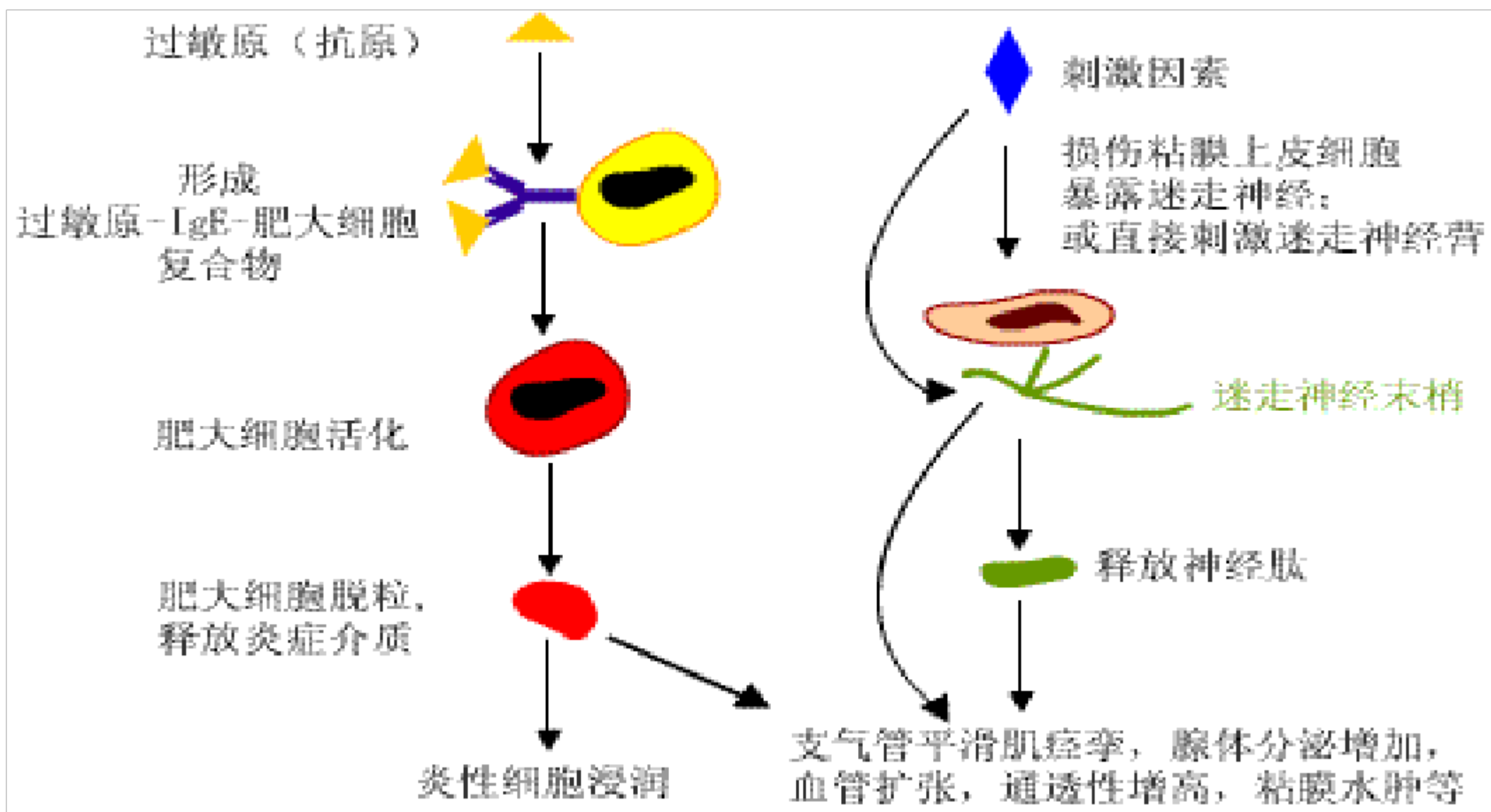
呼吸系统药物

- * 平喘药 (**antiasthmatic drugs**)
- * 祛痰药 (**expectorants**)
- * 镇咳药(**antitussives**)

第一节、平喘药

Antiasthmatic Drugs

- 哮喘是一种以呼吸道炎症和呼吸道高反应性为特征的疾病。
- 主要由免疫或非免疫刺激所致。
- 全球约**1.6** 亿患者，半数在**2**岁前发病，**20%**有家族史。
- 表现：发作性
 持续性 } 喘息



哮喘的发病机制

哮喘 —— 病理变化

- 炎症细胞浸润
- 粘膜及粘膜下组织水肿
- 上皮脱落
- 气道腺体分泌亢进
- 气道平滑肌痉挛



治疗原则

- 解除平滑肌痉挛，控制急性发作
- 控制气道炎症
- 抗过敏预防发作

常用平喘药

- | | | |
|-----------------|---|---------|
| 1. 肾上腺素受体激动药 | } | 支气管扩张药 |
| 2. 茶碱类药 | | |
| 3. M胆碱受体阻断药 | | |
| 4. 糖皮质激素类药----- | | 抗炎性平喘药 |
| 5. 过敏介质阻释药----- | | 抗过敏性平喘药 |

一、肾上腺受体激动药

共同机制

- * 激动支气管平滑肌上的 β_2 受体，松弛平滑肌非特异性地松弛ch、组胺、缓激肽、白三烯及PGF₂等引起的支气管平滑肌收缩。
- * 激动肥大细胞膜上的 β_2 受体，抑制过敏介质的释放，预防哮喘的发作。
- * 激动 α_1 受体，使呼吸道粘膜血管收缩，减轻粘膜水肿，改善气管阻塞情况。

分类:

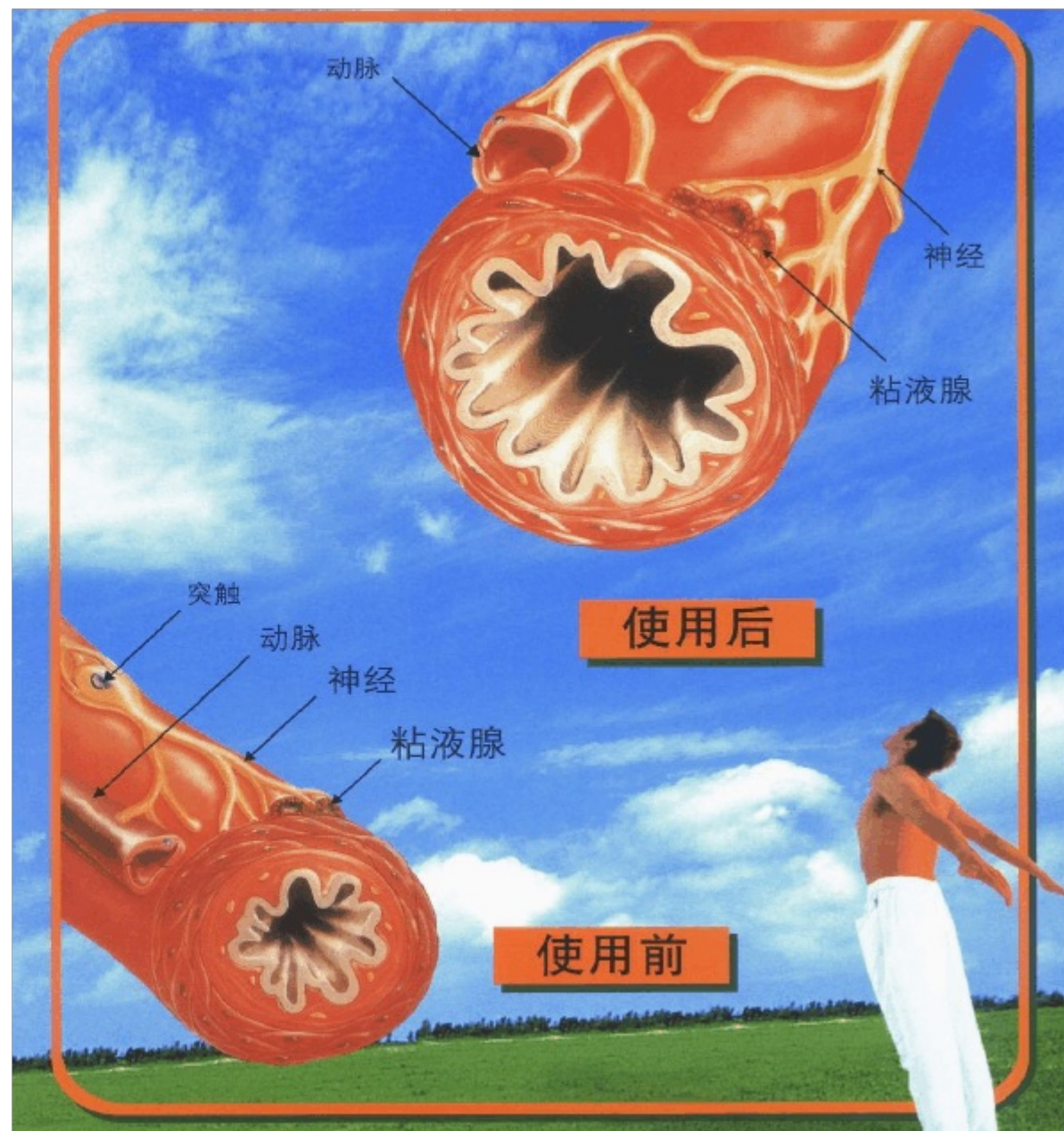
✓ α 、 β 受体激动药:

肾上腺素、麻黄碱

✓ β 受体激动药

• 非选择性 β 受体激动药: Iso

• 选择性 β_2 受体激动药:
沙丁胺醇、克仑特罗、
特布他林



常用肾上腺素受体激动药

药物	受体	效应	临床应用	不良反应
肾上腺素	α 、 β	β_2 -R: 缓解支气管平滑肌痉挛, 抑制肥大细胞释放过敏介质; α_1 -R: 支气管粘膜血管收缩, 改善通气功能	支气管哮喘急性发作 S.C.	β_1 -R: 心律失常 α_1 -R: 收缩呼吸道平滑肌, 肥大细胞释放活性物质
麻黄素	α 、 β	类似肾上腺素	预防哮喘发作, 治疗轻症 P.O.	中枢兴奋
异丙肾上腺素	β	松弛支气管平滑肌作用, 抑制肥大细胞释放过敏介质	支气管哮喘急性发作 A	β_1 -R: 心率加快 β_2 -R: 肌肉震颤

常用 β_2 -R (+) 药

✓ 短效类

沙丁胺醇 (**Salbutamol**) ,

又称羟甲基叔丁肾上腺素、舒喘灵

克仑特罗 (**clenbutenol**) , 克喘素

✓ 中效类

特布他林 (**Terbutaline**) ,

又称间羟叔丁肾上腺素、博利康尼、叔丁喘宁

✓ 长效类

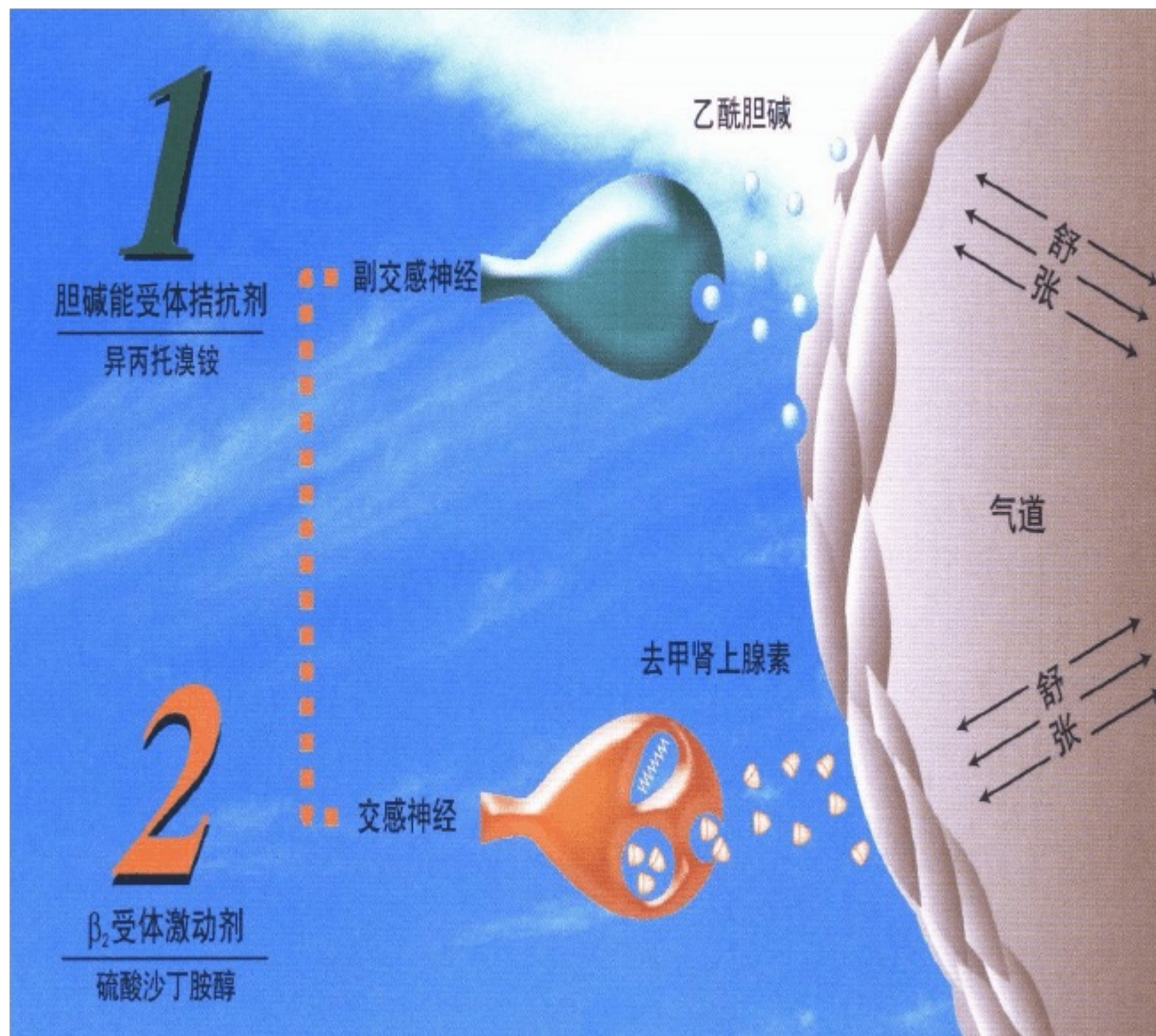
福莫特罗、沙美特罗、班布特罗 (口服)

二、M胆碱受体阻断药

代表药 异丙基阿托品 **Ipratropine**, 又称异丙托溴铵
氧阿托品（氧托溴铵）、泰乌托品（噻托溴铵）

异丙基阿托品特点：

- ① 属季铵盐，口服无效，常气雾给药
- ② 对支气管有较高选择性，对心血管影响小



三、茶碱类

是甲基黄嘌呤类衍生物

作用广泛：

具有平喘、强心、利尿、扩血管、中枢兴奋等作用。

直接松弛气道平滑肌作用对痉挛状态平滑肌尤为明显。

药理作用

1. 扩张支气管平滑肌 β_2 兴奋药

- ① 抑制磷酸二酯酶 **PDE**
- ② 阻断腺苷受体预防腺苷引起的过敏物质释放引起的气道收缩
- ③ 促进内源性儿茶酚胺的释放
- ④ 干扰气道平滑肌的 Ca^{2+} 转运
- ⑤ 增强膈肌收缩力，减轻膈肌疲劳
- ⑥ 促进纤毛运动，加速黏膜纤毛的清除速度
- ⑦ 较低浓度有免疫调节与抗炎作用

2. 其它作用

①强心作用

②扩血管

③利尿作用

④中枢兴奋

临床应用

- 支气管哮喘
- 慢性阻塞性肺病
- 中枢型睡眠呼吸暂停综合症

不良反应

- 安全范围小，严格用量，及时调整剂量
- 1、胃肠道反应：口服时多见；
- 2、中枢兴奋：
- 3、中毒反应：**iv** 过快，浓度过高时出现心律失常、低血压、低镁、低钾、高糖等。
- 所以：**iv** 时一定要稀释、缓慢，儿童更应谨慎。

常用茶碱药物

药物	作用	给药途径	不良反应
氨茶碱 amino phylline	碱性强，含茶碱 5~80% 儿童对药物敏感性高于成人	po、iv	恶心、呕吐， 注射浓度高、速度快，易引起心律失常、 BP↓ 、惊厥
胆茶碱 choline theophylline	含茶碱 60~64% ，水溶解度大，疗效不及茶碱	po	胃粘膜刺激性小
二羟丙茶碱(喘定) Diprophylline	作用较茶碱弱，疗效不及茶碱	po、im	胃肠道刺激症状少
恩丙黄嘌呤 enprofylline	扩张支气管作用较茶碱强 5倍 ，有效血浆浓度 3μg/ml	po	少、恶心、呕吐

四、抗炎性平喘药

糖皮质激素——

目前治疗哮喘**最有效**的抗炎药物

具有强大的抗炎抗免疫作用

1. 抑制炎症介质的产生与释放：

★增加脂皮素的合成与释放，使炎症介质及LG减少

★抑制环氧酶表达，使炎症介质及LG减少。

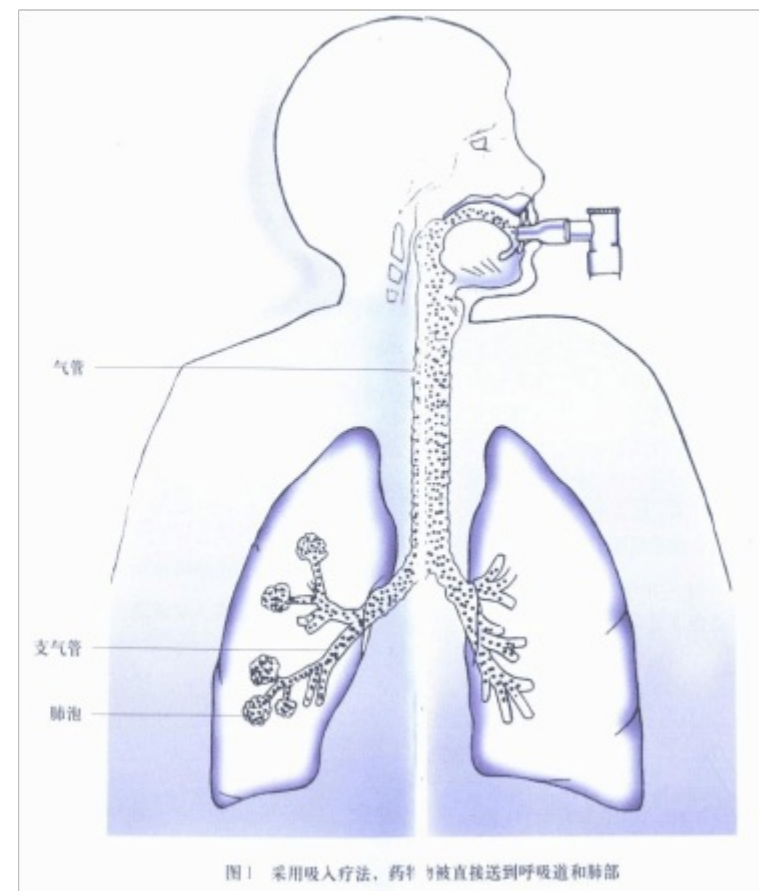
★诱导产生血管紧张素转化酶，降解缓激肽增多。

★抑制iNOS的基因表达

2. 抑制细胞因子的产生

3. 提高支气管以及血管平滑肌对儿茶酚胺的敏感性。

- 具有强大的抗炎抗免疫作用，
但副作用多且重。
- 局部应用：吸入式给药
易导致 1. 声音嘶哑
2. 白色念球菌感染
- 重症者不能控制时需全身给药
- 代表药：



- 丙酸氟替卡松 fluticasone propionate , FP)
- 二丙酸倍氯米松 beclomethasone dipropionate , BDP)
- 布地奈德 (budesonide , BUD 丁地去米松，布地缩松)
- 曲安奈德 (triamcinolone acetonide , TAA 丙酮化曲安西龙)
- 氟尼缩松 (flunisolide , FNS)

罗氟司特——

第一个用于临床的磷酸二酯酶（PDE-4）抑制剂
欧盟（2010）、美国（2011）批准上市。

抑制PDE-4,减少cAMP的水解。

- 1、抑制炎症细胞的聚集和活化
- 2、扩张气道平滑肌
- 3、缓解气道重塑

五、抗过敏平喘药

过敏性哮喘时，抗原与肥大细胞表面IgE抗体结合，使肥大细胞活化，释放大量炎性介质与过敏介质，引起气道炎症和气道高反应性。

分类：

炎症细胞膜稳定剂--	色甘酸钠、奈多罗米钠
H ₁ 受体阻断剂-----	酮替芬
白三烯阻断药-----	扎鲁斯特

色甘酸钠 **sodium cromoglicate** ， 咽泰 **intal**

又称色甘酸二钠 **disodium cromoglicate**

药理作用

1. 结合肥大细胞膜外侧的钙通道，阻止钙内流，稳定肥大细胞的细胞膜，阻止肥大细胞释放过敏介质。
2. 直接抑制气道感觉神经末梢功能与气道神经源性炎症，从而抑制引起支气管痉挛的某些反射。
3. 也可抑制巨噬细胞与嗜酸性粒细胞介导的反应，抑制非特异性支气管高反应性。

特点

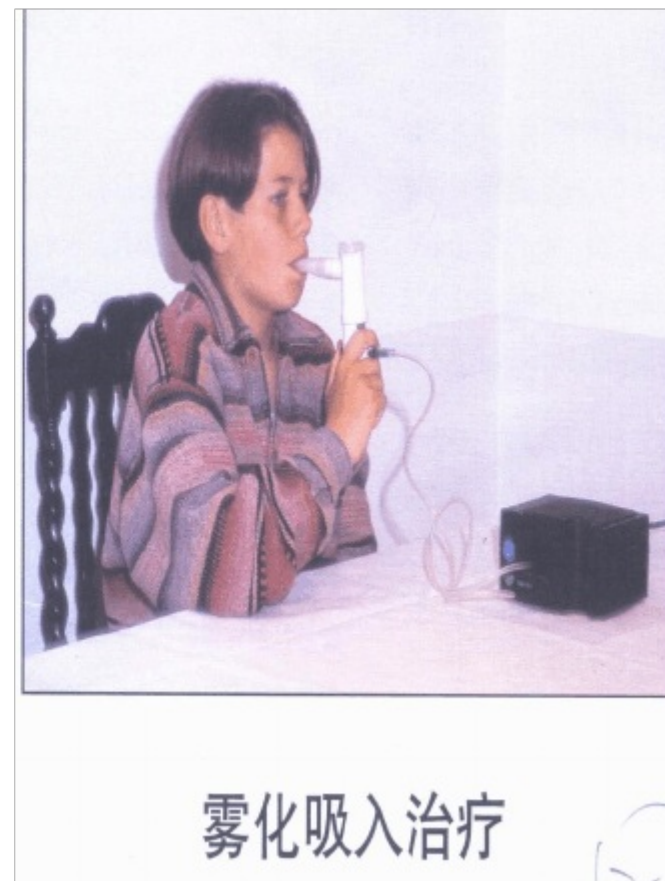
- *极性高，呈强酸性，粉剂雾化吸入给药
- *对哮喘发作无效，可预防哮喘的发作
- *起效慢，在发作前-10天预防给药才有效

临床应用

- 预防各型哮喘的发作：
对过敏性哮喘的疗效最佳
- 其他过敏性疾病

不良反应

副作用极少，是目前防治哮喘最安全的药物



酮替芬 Ketotifen 噻哌酮

药理作用

- 1. 有类似色甘酸钠作用
- 2. 阻断 H_1 -R, 作用比扑尔敏强10倍
- 3. 预防和逆转 β_2 受体下调

临床应用

疗效优于色甘酸钠, 可口服、可连续12周以上, 对激素依赖型者可减少激素用量。

1. 用于预防外源性哮喘、运动性哮喘发作。
儿童疗效优于成人。
2. 治疗过敏性疾病。

炎症介质的抑制剂

白三烯受体拮抗剂: 扎鲁司特（安可来）

白三烯合成酶（5-脂氧酶）抑制剂: 齐流通

第二节 镇咳药

antitussives

1. 中枢性镇咳药

- 依赖性：可待因(**Codeine**) 又称甲基吗啡
- 非依赖性：右美沙芬 目前应用最广

喷托维林，又称咳必清（小儿百日咳疗效尤好）

2. 外周性镇咳药

苯佐那酯 (**benzonatate**), 又称退嗽露(**tessalon**)

3. 兼有 苯丙哌林，又称咳快好

第三节 祛痰药

expectorants

常用祛痰药分类

1. 痰液稀释药--- 氯化铵

2. 黏痰溶解药----- 乙酰半胱氨酸、溴己新

常用祛痰药

氯化铵 ammonium chloride	刺激胃粘膜反射性地引起呼吸道分泌而祛痰 (恶心性祛痰药)
乙酰半胱氨酸 acetylcysteine (痰易净)	使白色粘痰中二硫键断裂, 粘蛋白分子量变小, 痰的粘滞性降低, 易于咯出 使脓性痰中DNA纤维断裂 (黏痰溶解药)
溴己新 bromhexine	促使支气管腺体粘液分泌细胞释放溶酶体, 裂解痰中粘多糖纤维 抑制粘液腺及杯状细胞合成酸性粘多糖, 降低痰的粘稠度 (黏痰调节药)



- 平喘药的分类及每类的代表药
- 肾上腺素受体激动药、茶碱类、肾上腺皮质激素的平喘作用机制、临床应用及不良反应。
- 镇咳药和祛痰药的分类和每类的代表药及其作用机制。

