



第七章

抗胆碱酯酶药和胆碱酯酶活化药

抗胆碱酯酶药（anticholinesterase agents）是一类抑制胆碱酯酶活性，增加神经末梢突出间隙ACh浓度和持续时间，间接作用于胆碱受体的激动剂。根据其胆碱酯酶结合的复合物的水解难易分为可逆性抗胆碱酯酶药和非可逆性抗胆碱酯酶药两大类。



第一节 胆碱酯酶

胆碱酯酶（cholinesterase）是一类糖蛋白，以多种同功酶形式存在于体内。一般可分为真性胆碱酯酶和假性胆碱酯酶。

胆碱酯酶水解ACh的过程可分为三个步骤：

①ACh分子结构中带正电荷的季铵阳离子头，以静电引力与胆碱酯酶的阴离子部位相结合；同时ACh分子中的羰基碳与胆碱酯酶酯解部位的丝氨酸的羟基以共价键形式结合，形成ACh和胆碱酯酶的复合物。

②ACh与胆碱酯酶复合物裂解成胆碱和乙酰化胆碱酯酶。

③乙酰化胆碱酯酶迅速水解，分离出乙酸，酶的活性恢复。


第二节 抗胆碱酯酶药

抗胆碱酯酶药 (anticholinesterase agents) 能与AChE结合，且较牢固，水解较慢，使AChE活性受抑制，导致胆碱能神经末梢释放的ACh水解减少而大量堆积，表现出M样和N样作用。

一、可逆性抗胆碱酯酶药

新斯的明

【体内过程】 本品为季铵类药物，脂溶性低，吸收少而不规则。一般口服剂量为皮下注射量的10倍以上。溶液滴眼时，不易透过角膜进入前房，故对眼的作用较弱，不易透过血脑屏障，故无明显中枢作用。




【药理作用与机制】 新斯的明竞争性地与AChE结合，抑制AChE的活性，使胆碱能神经末梢释放的ACh水解减少，突触间隙中ACh积聚，表现乙酰胆碱的M和N样作用。

新斯的明对胃肠道和膀胱平滑肌有较强的兴奋作用；对骨骼肌的兴奋作用最强。



【临床应用】

1. 重症肌无力
2. 腹气胀和尿潴留
3. 阵发性室上性心动过速
4. 其他应用



【不良反应】 治疗量不良反应较少，过量可产生恶心、呕吐、腹痛、腹泻、肌肉颤动，甚至出现“胆碱能危象”。

口服过量时，应洗胃，早期维持呼吸。应立即静脉注射阿托品，必要时可重复肌肉注射阿托品，直至症状缓解。禁用于机械性肠梗阻、尿路梗阻和支气管哮喘患者。

【药物相互作用】

本品治疗重症肌无力时，应避免同时应用氧化亚氮以外的吸入性麻醉药、各种肌肉松弛药、氯丙嗪、普萘洛尔、奎尼丁、氨基糖苷类抗生素、多黏菌素B等，以防加重病情，影响药物治疗。

二、非可逆性抗胆碱酯酶药

非可逆性抗胆碱酯酶药主要为有机磷酸酯类（organophosphorus compounds），本类药物与AChE结合后难以水解，使AChE长时间受到抑制而出现ACh大量持久堆积，产生强烈毒性反应。包括杀虫剂甲拌磷、对硫磷、内吸磷、乐果、敌敌畏以及化学毒气塔崩、沙林、梭曼等。


【中毒机制】

有机磷酸酯类可通过皮肤、呼吸道及消化道等吸收，进入人体后，其亲电子性的磷原子与胆碱酯酶酯解部位丝氨酸羟基的亲核性氧原子形成共价键，可与AChE牢固结合，生成难以水解的磷酸化胆碱酯酶，从而抑制AChE活性，使其丧失水解ACh的能力，造成ACh在体内大量堆积，引起一系列中毒症状。

【急性中毒】

1. M样症状

- (1)眼 兴奋睫状肌、虹膜括约肌的M受体，引起收缩，导致瞳孔缩小、视物模糊、眼痛。
- (2)腺体 腺体分泌增加，表现为流涎、流泪、出汗、呼吸道分泌物增加，重者大汗淋漓、口吐白沫。
- (3)胃肠道 胃肠道平滑肌收缩，引起恶心、呕吐、腹痛、腹泻。



(4)呼吸系统 呼吸道平滑肌收缩，引起胸闷、
气短、呼吸困难，严重时肺水肿。

(5)泌尿系统 膀胱括约肌松弛，严重时引起尿
失禁。

(6)心血管系统 导致心脏抑制，心动过缓；血
管扩张，血压下降等。

2. N样症状

(1)神经节兴奋

(2)骨骼肌 激动骨骼肌 N_2 受体，肌肉震颤、抽搐、肌无力、甚至麻痹，可因呼吸麻痹而死亡。

3. 中枢症状：抑制脑内胆碱酯酶，使脑内ACh的含量升高，从而影响神经冲动在中枢突触的传递，先出现兴奋、不安、谵语以及全身肌肉抽搐，进而由过度兴奋转入抑制，而出现昏迷。

第三节 胆碱酯酶活化药

胆碱酯酶活化药（cholinesterase reactivators）是一类能使已被有机磷酸酯类抑制的AChE恢复活性的药物，属于肟类化合物，在磷酰化AChE“老化”之前使用，能使被有机磷酸酯类抑制的AChE恢复活性。

碘解磷定

【药理作用和作用机制】 碘解磷定带正电荷的季铵氮与磷酸化AChE的阴离子部位以静电引力结合，进而其肟基（ $=N-OH$ ）与磷酸化AChE的磷酸基形成共价键，生成磷酸化AChE和碘解磷定的复合物，后者进一步裂解成磷酸化碘解磷定由尿排出，同时使AChE游离出来，恢复其活性。

【临床应用】

应尽量及早用药，对轻度有机磷酸酯类中毒患者，可采用本药0.5~1g，缓慢静脉注射给药。中度中毒，缓慢静脉注射1~2g，并可根
据患者中毒情况反复给药。重度中毒，可缓慢静脉注射2~3g，0.5~1h后可酌情重复注射1~1.5g药物。

【不良反应】

治疗量时不良反应较少见，但如剂量超过2g或静脉注射速度过快（每分钟超过500mg时），可产生轻度乏力、视物模糊、眩晕，有时出现恶心、呕吐和心动过速等症状。此外，由于本药含碘，可引起口苦、咽痛及其他碘反应。

氯解磷定

药理作用、临床用途与碘解磷定相似，但活化AChE的作用较强，约为碘解磷定的1.5倍。不良反应较碘解磷定轻，且价格低廉，已成为胆碱酯酶活化药中的首选药。

双复磷

药理作用和用途似碘解磷定，由于具有两个胍基，故作用强而持久，且较易透过血脑屏障，还兼有阿托品样作用，对有机磷酸酯类中毒所致M样、N样和中枢中毒症状均有一定疗效。