

第七章 拟胆碱药

拟胆碱药是一类与生理递质乙酰胆碱作用相似的药物，按其作用方式不同，可分为直接作用于胆碱受体的拟胆碱药即胆碱受体激动药和间接发挥拟胆碱作用的抗胆碱酯酶药两大类。

第一节 胆碱受体激动药

一、M、N 胆碱受体激动药（完全拟胆碱药）

本类药如乙酰胆碱、卡巴胆碱等，作用拟似乙酰胆碱，用药时可产生 M 样作用及 N 样作用，因作用广、不良反应多且易被体内胆碱酯酶迅速水解失效，无临床实用价值。其中卡巴胆碱因不易被水解而作用持久，但因不良反应多仅眼科局部用药。

二、M 受体激动药

本类药属节后拟胆碱药，能直接激动 M 受体。局部滴眼可兴奋眼平滑肌 M 受体引起缩瞳和降低眼内压。

毛果芸香碱（pilocapine 匹鲁卡品）

是从毛果芸香属植物中提出的生物碱，现已能人工合成。

本药能直接激动 M 受体，产生 M 样作用，对眼和腺体的作用最为明显。

毛果芸香碱溶液滴眼可引起缩瞳、降眼压和调节痉挛三种主要作用

(1) 缩瞳 虹膜由虹膜括约肌（环状肌）和虹膜开大肌（辐射肌）组成。激动虹膜括约肌上 M 受体，可使虹膜括约肌收缩，瞳孔缩小（图 7-1）。

(2) 降低眼压 房水是由睫状肌上皮细胞分泌及虹膜后房血管内的液体渗出而生成，通过瞳孔、前房角间隙，经小梁网（滤帘）入巩膜静脉窦而进入血液循环。房水使眼球具一定压力称为眼压。当虹膜括约肌上 M 受体被激动时，虹膜括约肌收缩，使虹膜向中心拉紧、根部变薄，前房角扩大，房水循环通畅，从而降低眼内压（图 7-1）。

(3) 调节痉挛 眼睛的调节是指晶状体聚焦的过程，主要取决于晶状体曲度变化。晶状体囊富于弹性，略呈球状，晶状体四周由悬韧带牵拉与睫状肌相连（图 7-1），从而使晶状体维持较扁平的状态。悬韧带受睫状肌控制，睫状肌也由环状及辐射状两种平滑肌组成，以胆碱能神经支配的环状肌为主，其 M 受体被激动时，睫状肌收缩，使悬韧带松弛、晶体变凸，屈光度增加，使远物体成像于视网膜前方，故视远物时模糊不清，只能视近物。此作用称为调节痉挛。反之阻断 M 受体则晶体变扁，屈光度减小，使近处物体成像于视网膜后，故视近物时模糊不清，只能视远物，称为调节麻痹。

【药物特点和临床应用】

用毛果芸香碱溶液滴眼，可出现缩瞳、降低眼压和调节痉挛等效应。药液若经鼻泪管流

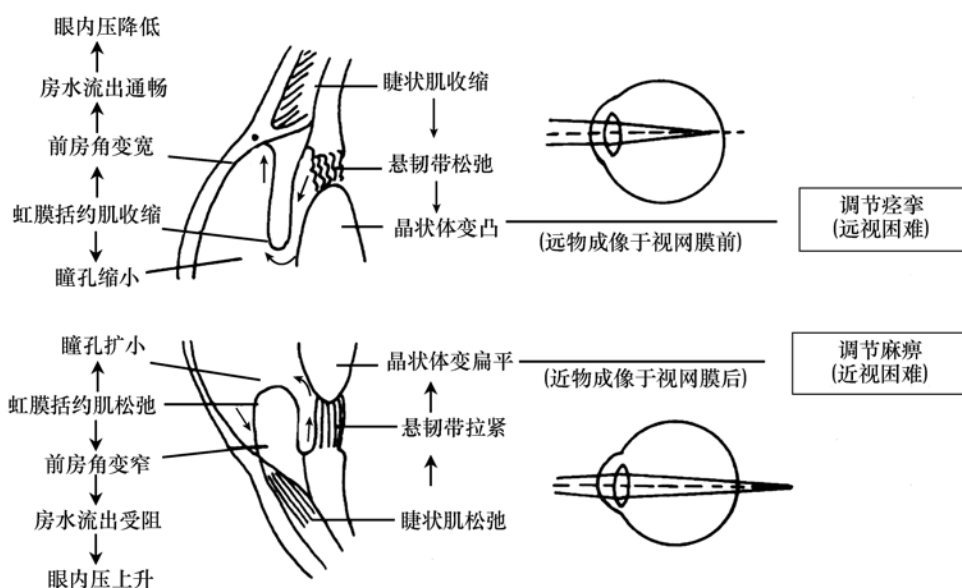


图 7-1 拟胆碱药和抗胆碱药对眼的作用

上：拟胆碱药的作用；下：抗胆碱药的作用

入鼻腔，可被吸收，引起腺体分泌增加等全身 M 样作用。用药 30 分钟达高峰，降眼压作用可维持 4~8 小时，调节痉挛可持续 2 小时。主要用于治疗青光眼，对闭角型青光眼疗效好，对开角型青光眼疗效较差；亦可与扩瞳药交替使用，以防止虹膜炎造成的粘连。

【不良反应和药疗监护须知】

吸收后引起各种 M-受体激动的效应，如腹痛、腹泻、多汗、流涎、支气管痉挛等。药疗须知如下：

- ① 用药前应作好心理护理 因本类药物可引起视远物不清，为避免病人因视物不清造成恐惧心理，应事先告知病人不必惊慌。在此症状消失前，不要用眼做精细工作或视远方的工作。
- ② 教会病人正确滴眼药方法 将患者下眼睑拉成杯状，同时以食指按住内眦，再滴眼药入眼以免药液经鼻黏膜吸收入血，引起全身不良反应。如用以防治虹膜炎所致粘连，应按时间与扩瞳药交替用药。
- ③ 如长期滴眼，应常滴用肾上腺素类散瞳药，以防粘连。

【制剂及用法】

1%~2% 硝酸毛果芸香碱滴眼液或眼膏。1~2 滴/次，3~5 次/日，或按需使用。长效毛果芸香碱眼用缓释药膜，药膜投入眼结膜囊内后缓慢释放，1 片/周。

第二节 抗胆碱酯酶药

抗胆碱酯酶药能抑制胆碱酯酶，使胆碱能神经末梢释放的乙酰胆碱免遭水解而大量堆积，出现 M 样作用及 N 样作用，从而产生间接拟胆碱作用。根据药物与胆碱酯酶结合后水解速度的快慢，可分为易逆性抗胆碱酯酶药及难逆性抗胆碱酯酶药两大类。后者系有机磷酸酯类农业杀虫剂。

一、易逆性抗胆碱酯酶药

新斯的明 (neostigmine, prostigmine)

【药物作用和作用机制】

新斯的明可与胆碱酯酶结合，使胆碱酯酶暂时失去活性，乙酰胆碱不易被水解，而增强其对胆碱受体的激动作用。本药对心血管、腺体、眼和支气管平滑肌作用较弱，对胃肠道和膀胱平滑肌有较强的兴奋作用，而对骨骼肌的兴奋作用最强。新斯的明除能抑制胆碱酯酶外，还能直接激动骨骼肌运动终板上的 N_2 受体和促进运动神经末梢释放乙酰胆碱。

本品分子中含有一个季胺基团，极性大，脂溶性低，故口服吸收少且不规则，不易通过血脑屏障，无明显中枢作用，一般口服剂量为皮下注射量的 10 倍以上。药物与胆碱酯酶结合后形成的氨甲酰化胆碱酯酶水解较慢，故作用可维持较长时间。

【临床应用】

1. 重症肌无力 为神经-肌肉传递功能障碍的自身免疫性疾病，主要症状是骨骼肌进行性肌无力。新斯的明通过抑制胆碱酯酶、直接激动 N_2 受体和促进神经接头释放乙酰胆碱等作用，使骨骼肌兴奋。

2. 手术后腹气胀和尿潴留 本品能兴奋胃肠道平滑肌及膀胱逼尿肌，促进排气和排尿。

3. 阵发性室上性心动过速 通过其拟胆碱作用减慢心室率。

4. 肌松药过量中毒解救 适用于非去极化型骨骼肌松弛药如筒箭毒碱过量的解救，但禁用于去极化型骨骼肌松弛药如琥珀胆碱过量的解救。

5. 阿托品中毒 可对抗阿托品中毒引起的外周症状。

【不良反应和药疗监护须知】

治疗量时不良反应较少。过量可产生恶心、呕吐、腹痛、心动过缓、肌肉颤动。本品过量可引起“胆碱能危象”，表现为大汗、尿便失禁、瞳孔缩小、心动过缓和心律失常，也可见低血压、肌痉挛、肌无力等，严重者可引起呼吸肌麻痹。长期口服后可出现溴化物引起的皮疹、乏力等。对机械性肠梗阻、尿路梗阻及支气管哮喘患者禁用。

药疗监护如下：

① 要鉴别疾病与药物过量引起肌无力症状。用药后，肌无力现象应缓解改善，若肌无力不仅不缓解，反而加重，要警惕出现胆碱能危象，及时报告医生。

② 对排便、排尿困难者采取相应护理措施，如导尿、肛管排气。

③ 用于解救筒箭毒中毒时，应给病人吸氧，保持良好通气，并准备阿托品备用。

④ 本品有口服与注射两种用法，二者剂量相差甚大，不可混淆或错用。

【制剂及用法】

溴化新斯的明 片剂：15mg/片，15mg/次，3 次/日或遵医嘱。极量 20mg/次，100mg/日。

甲基硫酸新斯的明 注射剂：0.5mg/ml，1mg/ml，皮下或肌肉注射 0.5~1mg/次。

吡斯的明 (pyridostigmine)

本品作用同新斯的明，特点为作用弱而持久，不良反应较少。主要用于重症肌无力，也可治疗腹气胀及尿潴留。

常用制剂为溴化吡斯的明片剂：60mg/片，60mg/次，3 次/日。药疗须知同新斯的明。

安贝氯铵 (ambenonium, 酶抑宁, mytelase 美斯的明)

作用同新斯的明, 特点为作用强而持久, 可口服给药。

常用制剂为安贝氯铵片剂: 5mg/片, 25mg/片, 5~25mg/日, 3次/日。

加兰他敏 (galanthamine)

本品同新斯的明, 但作用弱, 用于重症肌无力和脊髓前角灰白质炎 (小儿麻痹) 后遗症的治疗。

制剂为氢溴酸加兰他敏, 片剂: 5mg/片, 10mg/次, 3次/日。注射剂: 1mg/1ml, 2.5mg/ml, 5mg/ml, 肌注 2.5~10mg/次, 1次/日。

毒扁豆碱 (physostigmine, 依色林 eserine)

本品与新斯的明具有相似的可逆性抑制胆碱酯酶作用, 属叔胺类化合物, 脂溶性高, 易吸收及通过血脑屏障。选择性差、作用广泛, 主要用于局部滴眼治疗青光眼。滴眼后数分钟使瞳孔缩小, 眼内压下降, 用药一次眼内压下降持续时间及作用较毛果芸香碱强, 可导致头痛、眼痛、视物模糊。

常用制剂为水杨酸毒扁豆碱, 0.25%滴眼液或眼膏, 每3~4小时一次或遵医嘱。

药疗须知同毛果芸香碱。本品水溶液不稳定, 滴眼剂应以 pH4~5 缓冲液配制, 若溶液氧化成红色, 则不能使用。

二、难逆性抗胆碱酯酶药

有机磷酸酯类

有机磷酸酯类主要用作农业和环境卫生杀虫剂, 如敌百虫、敌敌畏、马拉硫磷、内吸磷 (1059)、对硫磷 (1605) 等, 有些毒性更大的塔朋、沙林和索曼则用作战争毒气。本类药物临床治疗价值不大, 主要为毒理学意义。在生产和使用过程中, 不注意防护就会引起中毒。

【中毒机制及表现】

有机磷酸酯类进入体内, 迅速与胆碱酯酶结合成为稳定而不易水解的磷酰化胆碱酯酶, 从而抑制了胆碱酯酶的活性, 使其失去水解乙酰胆碱的能力, 造成体内乙酰胆碱大量聚积, 引起一系列中毒症状。

急性中毒表现: 轻度中毒表现以 M 样作用为主; 中度中毒除 M 样症状外, 尚有 N 样作用; 重度中毒除 M、N 样症状外, 还有中枢神经系统症状 (表 7-1)。

表 7-1 有机磷酸酯类急性中毒的临床表现

作用	中毒表现
M 样作用	
兴奋虹膜括约肌及睫状肌	瞳孔缩小, 视力模糊, 眼痛
促进腺体分泌	流涎, 口吐白沫, 出汗或大汗淋漓, 呼吸道腺体分泌增加
兴奋平滑肌	
呼吸道	支气管痉挛、呼吸困难、严重肺水肿
胃肠道	恶心、呕吐、腹痛、腹泻、大便失禁
膀胱	小便失禁
心脏抑制	心率减慢
血管扩张	血压降低
N 样作用	

续表

作用	中毒表现
兴奋骨骼肌 N ₂ 受体	肌肉震颤，抽搐、严重者肌无力甚至麻痹
兴奋神经节 N ₁ 受体	心动过速，血压升高
中枢神经系统反应	
先激动后阻断中枢神经系统中的胆碱受体（主要是 M 受体）	不安、失眠、震颤、谵妄、昏迷、呼吸抑制、循环衰竭

【急性中毒的解救】

1. 清除毒物 发现中毒时，立即将患者移出现场。对由皮肤吸收者，应用温水和肥皂清洗皮肤。经口中毒者，应采取洗胃、导泻等措施。

2. 解毒药物

有机磷酸酯类中毒的解救药有抗胆碱药阿托品和胆碱酯酶复活药碘解磷定、氯解磷定及双复磷等。

(1) 阿托品 抗胆碱药阿托品和乙酰胆碱竞争 M 胆碱受体，从而阻滞乙酰胆碱的作用，能迅速解除有机磷酸酯类中毒的 M 样症状和体征，如解除支气管痉挛，减少腺体分泌，降低胃肠道平滑肌的兴奋性等。阿托品还能解除部分中枢症状，但它不能阻断 N₂受体，对骨骼肌震颤无效，也不能使被抑制的胆碱酯酶恢复活性。故须与胆碱酯酶复活药并用，两药并用时，应适当减少阿托品用量，以免机体恢复对阿托品的敏感性，易致过量中毒。

(2) 胆碱酯酶复活药 胆碱酯酶复活药是一类胍类化合物，包括碘解磷定、氯解磷定及双复磷，能特效地恢复胆碱酯酶的活性。本类药物能与中毒患者体内的磷酰化胆碱酯酶结合形成复合物，再进一步裂解，使胆碱酯酶游离出来，恢复水解乙酰胆碱的活性。此外，复活药能直接与游离的有机磷酸酯结合，形成无毒物由尿排出，从而阻止有机磷酸酯继续抑制胆碱酯酶。有机磷酸酯类中毒后应及早用药，因胆碱酯酶可在几分钟或几小时内“老化”，此时即时应用胆碱酯酶复活药，也难以恢复酶的活性。

【剂量及用法】

见表 7-2。

表 7-2 有机磷酸酯类中毒解救药的剂量及用法

药名	中毒程度		
	轻度中毒	中度中毒	重度中毒
氯解磷定 (pralidoxime chloride, pyraloxime methylchloride, PAM-Cl)	0.25g/支 0.25~0.5g 肌注 2~4 小时可重复	0.5~0.75g 肌注或静注，1~2 小时可重复使用	0.75~1.0g 稀释缓慢静注，1 小时重给 0.5g
碘解磷定 (pralidoxime iodide, pyraloxime methiodide, PAM 或 PAM-I)	0.4g/支，0.4g+25%葡萄糖静注，必要时 2 小时后可重复	0.8~1.2g 稀释缓慢静注，以后 2~3 小时重给 0.4g	1.0~1.2g 稀释后缓慢静注，30~60 分钟重给 0.8g
双复磷 (obidoxime, DMO ₄)	0.125g/支，0.125~0.25g 肌注 2~3 小时重复给药	0.5g 肌注或静注	0.5~0.75g 静注，半小时可重复
阿托品 (atropine)	0.5mg/1ml, 5mg/1ml, 0.5~1mg, 皮下注射，1~2 小时重给 0.5~1mg	1~2mg 皮下注射或静注，半小时重复给	2~5mg 静注，10~30 分钟重复给

【不良反应和药疗监护须知】

1. 氯解磷定副作用有短时眩晕、视觉模糊、心动过速、血压升高，剂量过大可有癫痫样发作。

2. 碘解磷定在剂量较大时，可引起口苦、咽痛、恶心、血压升高，注射过快有暂时呼吸抑制。久置析碘，不宜应用。本品遇光易变质，水溶液不稳定，对碘过敏者忌用。

3. 双复磷不良反应较多，有口唇周围、四肢或全身麻木、灼热感，可有面部潮红、恶心及呕吐，剂量过大除了引起神经肌肉传导阻滞外，还可出现室性早搏或传导阻滞，偶有中毒性黄疸，临床不常用。

4. 阿托品中毒时表现为瞳孔扩大、颜面潮红、皮肤干燥、神志模糊、躁动、抽搐、心动过速、尿潴留，伴缺氧、高热及心动过速者慎用。

5. 用胆碱酯酶复活剂应越早越好，对中毒已2~5日的病人，胆碱酯酶已老化，再用复活剂难以奏效。

6. 碘解磷定对乐果中毒无效，因乐果中毒时形成磷酰化胆碱酯酶比较稳定，且最易“老化”，几乎是不可逆的。氯解磷定水溶性高，溶液较稳定，可静注或肌注给药。肌注后1~2分钟开始起效。

7. 不论是胆碱酯酶复活药或阿托品，排泄均快，故需定时重复给药。胆碱酯酶复活剂不能与碱性药物配伍，因易生成有毒的氰化物。

8. 应用大剂量阿托品，可引起便秘或排尿困难，若出现尿潴留时，需进行导尿。也可引起口干、面红、体温升高、烦躁不安等症状，必要时可行物理降温或适当对症治疗。

(吴 艳 孙颂三)