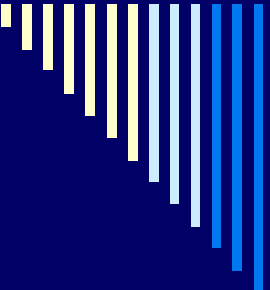
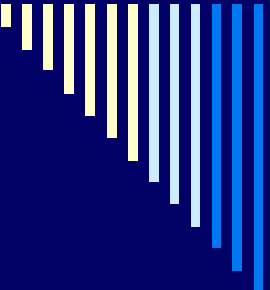


第 十 九 章

消化系统疾病的临床用药

- 
- 治疗消化性溃疡类药物
 - 治疗胃肠功能紊乱的临床用药
 - 炎症性肠病的药物治疗
 - 肝胆疾病临床用药
-



消化性溃疡的临床用药

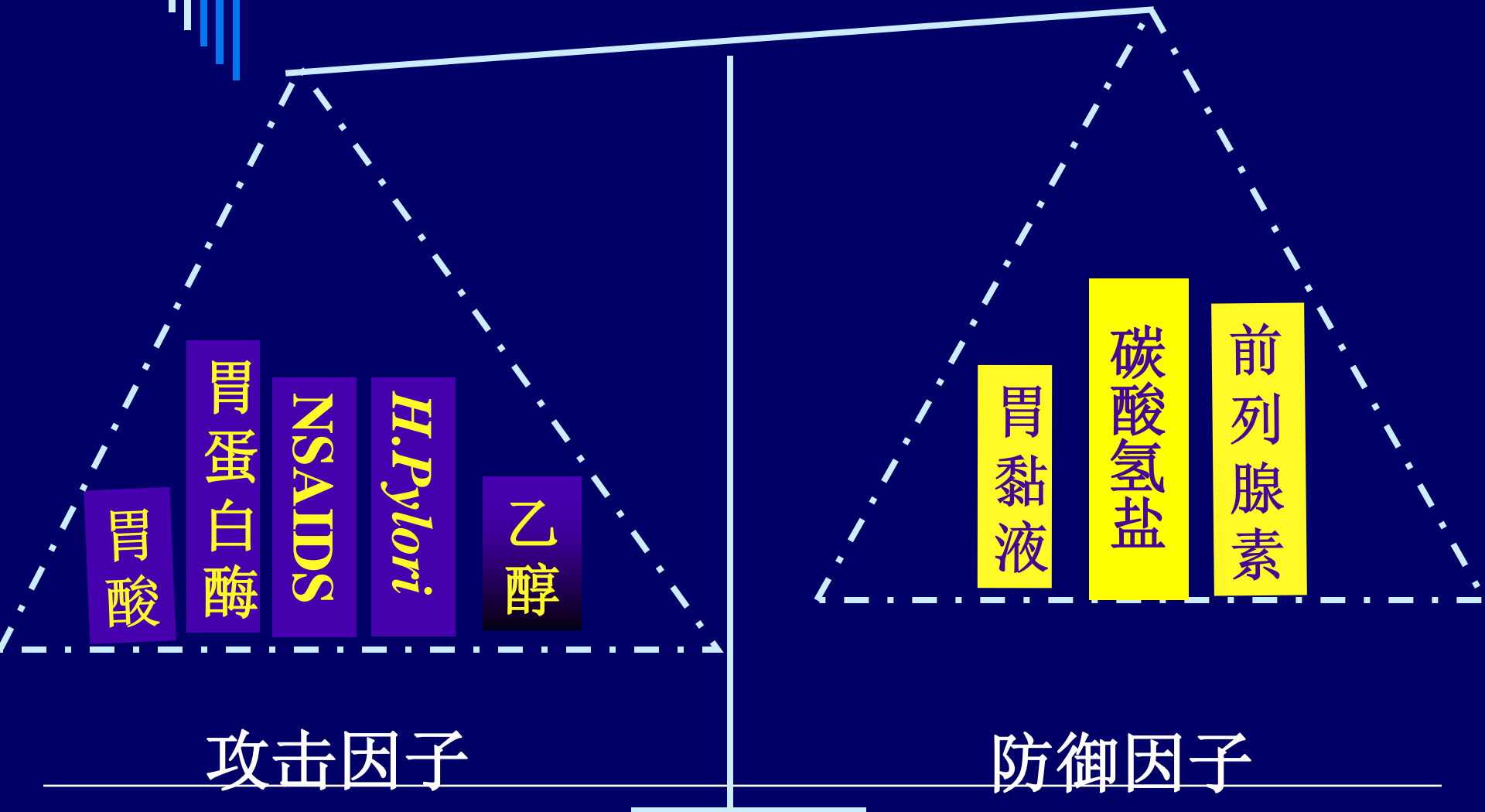
Drugs clinically used for Digestive diseases

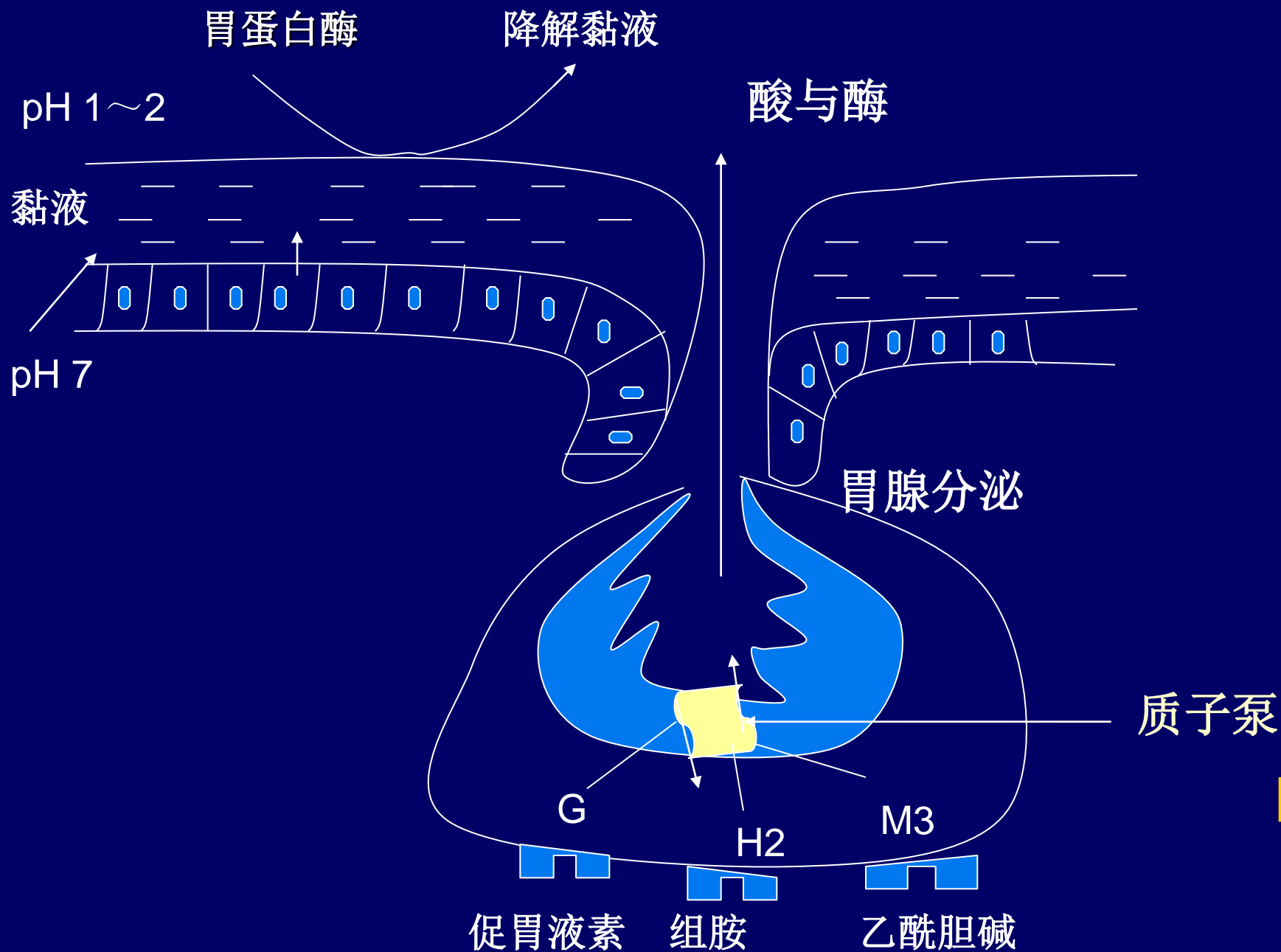
概述

- 消化性溃疡（**peptic ulcer**）的发病与黏膜局部损伤和保护机制之间的平衡失调有关。损伤因素（胃酸、胃蛋白酶和幽门螺杆菌）增强或保护因素（黏液/ HCO_3^- -屏障和黏膜修复）减弱，均可引起消化性溃疡。
- 当今的治疗主要着眼于减少致溃疡因素和增强胃黏膜的保护而起作用。



Pathophysiology of Peptic Ulcer







病原因素

- 1、胃酸：壁细胞分泌
- 2、胃酶：参与溃疡的形成
- 3、幽门螺杆菌（HP）



抗消化性溃疡药分类

1、抗酸药：碳酸氢钠，氢氧化铝等

2、胃酸分泌抑制药

(1) H_2 受体阻断药：西米替丁，雷尼替丁，
法莫替丁

(2) 质子泵抑制剂：奥美拉唑

(3) M受体阻断剂：哌仑西平

(4) 胃泌素受体抑制剂：丙谷胺



3、抗幽门螺杆菌药：

阿莫西林，甲硝唑

4、胃黏膜保护药：

硫糖铝，枸橼酸铋钾。



抗酸药 (antacids)

【作用原理】

是一类弱碱性物质。口服后能降低胃内容物酸度，从而解除胃酸对胃、十二指肠黏膜的侵蚀和对溃疡面的刺激，并降低胃蛋白酶活性，发挥缓解疼痛和促进愈合的作用。



【理想的抗酸药特点】

- (1) 作用迅速、持久、不吸收
- (2) 中和胃酸不产气
- (3) 不干扰胃肠功能（不引起腹泻或便秘）
- (4) 对黏膜及溃疡面有收敛、止血作用。



抗酸药

【临床药物】

氢氧化镁 / 碳酸钙 / 碳酸氢钠
氧化镁 / 氢氧化铝 / 三硅酸镁

【服用注意事项】

饭后1~1.5h及晚上睡前服药



H₂受体阻断药

H₂受体阻断药是治疗消化性溃疡很有价值的新药。当前临床应用的有西米替丁（**cimetidine**）、雷尼替丁（**ranitidine**）、法莫替丁（**famotidine**）和尼扎替丁（**nizatidine**）。



H₂受体阻断药

【药理作用】

竞争性拮抗H₂受体，能抑制组胺、五肽促胃液素、M胆碱受体激动剂所引起的胃酸分泌。能明显抑制基础胃酸及食物和其他因素所引起的夜间胃酸分泌。雷尼替丁、尼扎替丁抑制胃酸分泌作用比西米替丁强4~10倍，法莫替丁比西米替丁强20~50倍。



H₂受体阻断药

【体内过程】

口服吸收良好，但首过消除使生物利用度降为50%~60%。消除 $t_{1/2}$ 尼扎替丁为1.3小时，其他三药为2~3小时。大部分药物以原型经肾排出，但肝功能不良者雷尼替丁半衰期明显延长。



H₂受体阻断药

【临床应用】

用于十二指肠溃疡，胃溃疡，对十二指肠溃疡疗效更好。

【不良反应】

- 1 一般性：偶有便秘、腹泻、腹胀及头痛、皮疹、瘙痒等。
静脉滴注速度过快，可使心率减慢，心收缩力减弱。
- 2 长期服用西米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，可能与其抑制二氢睾酮与雄激素受体相结合及增加血液雌二醇浓度有关。



H₂受体阻断药

药物相互作用

西米替丁能抑制细胞色素P450肝药酶活性，抑制华法林、苯妥英钠、茶碱、苯巴比妥、地西泮、普萘洛尔等代谢。合用时，应调整这些药物剂量。雷尼替丁这一作用很弱，法莫替丁、尼扎替丁对其无影响。



质子泵抑制剂

奥美拉唑（洛赛克，Omeprazole）

➤ 药理作用：

- 1、不可逆阻断 H^+-K^+-ATP 酶，抑制胃酸的分泌（强而持久）
- 2、预防性保护胃黏膜（乙醇等引起）
- 3、抑制幽门螺杆菌

临床应用：治疗消化性溃疡，尤其对 H_2 受体阻断药无效的。

反流性食管炎、上消化道出血、幽门螺杆菌感染





胃黏膜保护剂

- 米索前列醇（misoprostol）临床应用于胃、十二指肠溃疡及急性胃炎引起消化道出血。其主要不良反应为稀便或腹泻。因能引起子宫收缩，孕妇禁用。
- 恩前列醇（enprostil）用途及不良反应同米索前列醇。



硫糖铝 (sucralfate, ulcerlmine)

【药理作用】

- 1、在酸性环境 ($\text{pH} < 4$) 形成胶冻, 附于溃疡基部, 抗胃酸、消化酶腐蚀
- 2、促进前列腺素的合成, 增强屏障的保护作用
- 3、抑制幽门螺杆菌

【服用注意事项】

- 1、饭前半小时, 嚼碎
 - 2、禁与碱性药物、抗酸药、抑酸药合用。
-

胶体碱式枸橼酸铋 tripotassium dicitrate bismuthate
三钾二枸橼酸铋、枸橼酸铋钾

[药效学] 溶于水形成胶体溶液。在胃液pH条件下能形成氧化铋胶体沉着于溃疡表面或基底肉芽组织，形成保护膜而抵御胃酸、胃蛋白酶、酸性食物对溃疡面刺激。也能与胃蛋白酶结合而降低其活性。还能促进黏液分泌。

[临床应用] 用于胃、十二指肠溃疡、疗效与H₂受体阻断剂相似，但复发率较低。

[不良反应] 服药期间可使舌、粪染黑。偶见恶心等消化道症状。肾功能不良者禁用，以免引起血铋过高。



幽门螺旋菌药

幽门螺杆菌能分泌蛋白分解酶使胃黏液分解，破坏黏膜屏障。已知消除幽门螺杆菌中明显减少十二指肠溃疡的复发率。因此，根治幽门螺杆菌具有重要意义。幽门螺杆菌在体外对多种抗菌药非常敏感，但体内单用一种药物，几全无效。临床常以甲硝唑、四环素、氨苄西林、羟苄西林等的2~3药作联合应用。



根除Hp的治疗方案

□ 铋剂为基础的方案：

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。疗程14d。

□ PPI为基础的方案：

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。疗程7~14d。



消化功能调节药

- 1、胃肠促动药
- 2、泻药
- 3、止泻药
- 4、止吐药
- 5、助消化药
- 6、利胆药



二、胃肠动力药

(一) 促动力药

- 第一代胃动力药：甲氧氯普胺
- 第二代胃动力药：多潘立酮
- 第三代胃动力药：西沙必利



甲氧氯普胺（metoclopramide, 胃复安）

【药效学】

阻断延髓呕吐中枢的D₂受体，发挥止吐作用。阻断胃肠多巴胺受体，发挥胃肠促动药（prokinetics）作用。

【临床应用】

常用于包括肿瘤化疗、放疗所引起的各种呕吐，对胃肠的促动作用可治疗慢性功能性消化不良引起的胃肠运动障碍包括恶心、呕吐等症。



【不良反应】

大剂量静脉注射或长期应用，可引起锥体外系反应，也可引起高泌乳素血症，引起男子乳房发育、溢乳等。



多潘立酮（domperidone）又名吗丁啉

□ 【药效学】

阻断外周多巴胺受体而止吐。不易通透血脑屏障。外周作用能阻断多巴胺对胃肠肌层神经丛突触后胆碱能神经元的抑制作用，发挥胃肠促动药的作用。

□ 【临床应用】

对偏头痛、颅外伤，放射治疗引起恶心、呕吐有效，对胃肠运动障碍性疾病也有效。

□ 【不良反应】

无锥体外系反应，偶有局部腹部痉挛。



西沙必利 (cisapride)

【药效学】 5-HT₄受体激动剂。它能促进食管、胃、小肠直至结肠的运动。无锥体外系、催乳素释放及胃酸分泌等不良反应。能促使肠壁肌层神经丛释放乙酰胆碱。

【临床应用】 用于治疗胃肠运动障碍性疾病，包括胃食管反流、慢性功能性和非溃疡性消化不良，胃轻瘫及便秘等有良好效果。



(二)止泻药

- 1、阿片：用于严重的非细菌感染性腹泻。
- 2、收敛剂和吸附剂：鞣酸蛋白在肠中与肠黏膜上蛋白质形成沉淀，附着在黏膜上，减少对肠黏膜的刺激，起到收敛止泻的作用。药用炭能吸附肠内的细菌及气体，防止毒物的吸收而止泻。
- 3、苯乙哌啶（地芬诺酯）：为哌替啶的衍生物，无镇痛作用，有提高肠道张力和减少肠蠕动作用。治疗急慢性腹泻。大剂量可成瘾。



（三）缓泻剂

（laxatives,catharitics）

[概述]

缓泻剂（laxatives, catharitics）是能增加肠内水分，促进蠕动，软化粪便或润滑肠道促进排便的药物。临床主要用于功能性便秘。

[分类]

刺激性、容积性、润滑性和膨胀性泻药。



刺激性泻药

1. 酚酞 (phenolphthalein)

[作用与应用]

口服后在肠道内与碱性肠液相遇形成可溶性钠盐，造成肠内液体增加，促进结肠蠕动。作用温和，适用于慢性便秘。

[体内过程]

口服酚酞约有15%被吸收。从尿排出，如尿液为碱性则呈红色。部分由胆汁排泄，并有肝肠循环而延长其作用时间，故一次服药作用可维持3~4天。

[不良反应]

遇有过敏性反应，发生肠炎、皮炎及出血倾向等。

同类药物吡沙可啶（bisacodyl，双醋苯啶）用于便秘或X线，内窥镜检查或术前排空肠内容。



容积性泻药（盐类泻药）

非吸收的盐类和食物性纤维素等物质。

硫酸镁和硫酸钠

[药理作用]

(1) 导泻作用

在肠道难以吸收，大量口服形成高渗透压而阻止肠内水分的吸收，扩张肠道，刺激肠壁，促进肠道蠕动。此外镁盐还能引起十二指肠分泌缩胆囊素（cholecystokinin），此激素能刺激肠液分泌和蠕动。



(2) 利胆作用

口服高浓度硫酸镁或用导管直接注入十二指肠，因反射性引起总胆管括约肌松弛，胆囊收缩，发生利胆作用。



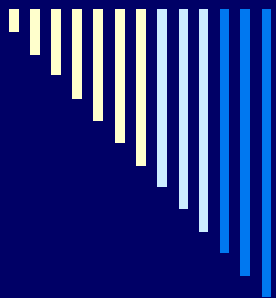
[临床应用]

1 导泻

一般空腹应用，并大量饮水，1~3小时即发生下泻作用，排出液体性粪便。导泻作用剧烈，故临床主要用于排除肠内毒物及某些驱肠虫药服后连虫带药一起排出。

2 利胆

可用于阻塞性黄疸、慢性肿囊炎。



[不良反应]

硫酸镁、硫酸钠泻下作用较剧烈，可引起反射性盆腔充血和失水。月经期、妊娠妇女及老人慎用。



润滑性泻药

[作用与应用]

通过局部滑润并软化粪便而发挥作用。适用于老人及痔疮、肛门手术患者。

- 1.液状石蜡（liquid paraffin）为矿物油，不被肠道消化吸收，产生滑润肠壁和软化粪便的作用，使粪便易于排出。
- 2.甘油（glycerin）以50%浓度的液体注入肛门，由于高渗透压刺激肠壁引起排便反应，并有局部润滑作用，适用于儿童及老人。



膨胀性泻药

食物纤维素

包括蔬菜、水果中天然和半合成的多糖及纤维素衍生物如甲基纤维素、羧甲基纤维素等不被肠道吸收，增加肠内容积并保持粪便湿软，有良好通便作用。可防治功能性便秘。



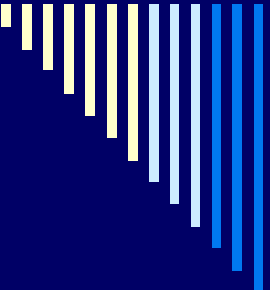
止吐药

延脑的呕吐中枢，可接受来自催吐化学感受区（CTZ）、前庭器官、内脏等传入冲动而引发呕吐。已知CTZ含有丰富的多巴胺、组胺、胆碱受体，前庭器官有胆碱能、组胺能神经纤维与呕吐中枢相联。5-羟色胺的5-HT₃亚型受体通过外周、中枢部位如孤束核也与呕吐有关。



与呕吐有关的受体：H₁、M₁、5-HT₃、D₂

- 1、 H₁受体阻断药： 苯海拉明——抗晕动病
- 2、 M₁受体阻断药： 东莨菪碱——抗晕动病及梅尼埃病
- 3、 D₂受体阻断药： 如甲氧氯普胺、多潘立酮等
 - a、 阻断CTZ的DA受体，产生中枢性止吐作用
 - b、 阻断外周胃肠道的DA受体，促进胃肠排空——胃肠促动药
- 4、 5-HT₃受体阻断药： 昂丹司琼



奥丹西隆（昂丹司琼） (ondansetron)

[作用] 能选择性阻断5-HT₃受体，产生强大止吐作用。对晕动病及多巴胺激动剂去水吗啡引起呕吐无效。

[应用] 临床用于化疗、放疗引起的恶心、呕吐。

[不良反应] 较轻，可有头痛、疲劳或便秘、腹泻。

➤ 同类新药格雷西隆（granisetron）、托比西隆（tropisetron）作用更强，目前正在临床试用中。



助消化药

[概述]

助消化药多为消化液中成分或促进消化液分泌的药物。能促进食物的消化，用于消化道分泌机能减弱，消化不良。有些药物能阻止肠道的过度发酵，也用于消化不良的治疗。



助消化药

➤ 稀盐酸 (dilute hydrochloric acid)

10%的盐酸溶液，服后使胃内酸度增加，胃蛋白酶活性增强。适用于慢性胃炎、胃癌、发酵性消化不良等。服后可消除胃部不适、腹胀、暖气等症状。

➤ 胃蛋白酶 (pepsin)

得自牛、猪、羊等胃黏膜。常与稀盐酸同服用于胃蛋白酶缺乏症。

➤ 胰酶 (pancreatin)

得自牛、猪、羊等动物的胰腺。含胰蛋白酶、胰淀粉酶及胰脂肪酶。在酸性溶液中易被破坏，一般制成肠衣片吞服。



助消化药

➤ 乳酶生 (biofermin)

为干燥活乳杆菌制剂，能分解糖类产生乳酸，使肠内酸性增高，从而抑制肠内腐败菌的繁殖，减少发酵和产气。常用于消化不良，腹胀及小儿消化不良性腹泻。不宜与抗菌药或吸附剂同时服用，以免抗菌而降低疗效。



治疗胆石症的药物

□ 利胆药为促进胆汁分泌或促进胆囊排空的药物。

去氢胆酸（dehydrocholic acid）

[作用] 增加胆汁的分泌，使胆汁变稀。对脂肪的消化吸收也有促进作用。

[应用] 临床用于胆囊及胆道功能失调，胆汁淤滞，阻止胆道上行性感染，也可用于排除胆结石。对胆道完全梗阻及严重肝肾功能减退者禁用。



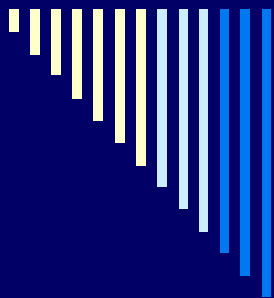
熊去氧胆酸 (ursodeoxycholic acid)

[作用]

减少普通胆酸和胆固醇吸收，抑制胆固醇合成与分泌，从而降低胆汁中胆固醇含量，不仅可阻止胆石形成，长期应用还可促胆石溶解。

[应用]

用于胆固醇结石、胆囊炎、胆道炎。对胆色素结石、混合性结石无效。



思考题

1. 简述抑制胃酸分泌的药物分哪几类及其代表药有哪些。
2. 目前常用的胃肠动力药有哪些？其疗效如何？
3. 目前用于炎性肠病治疗的药物有哪些？如何合理选择使用这些药物？
4. 治疗胆囊炎和胆石症的常用药物有哪些？