

抗胆碱酯酶药和 胆碱酯酶复活药



第四章

抗胆碱酯酶药和 胆碱酯酶复活药

01

第一节 抗胆碱酯酶药

02

第二节 胆碱酯酶复活药

学习目标

1. 掌握新斯的明的药理作用、用途、不良反应及注意事项；掌握有机磷酸酯类中毒的原理，阿托品和氯解磷定的解救机制及主要不良反应；
2. 熟悉毒扁豆碱的药理作用、用途、不良反应及注意事项；
3. 初步具有对有机磷中毒的病人进行急救和用药护理的能力。

案例导入

刘某某，女，31岁，腹痛、恶心、呕吐一小时，送到急诊。一个多小时前和家里人吵架自服敌百虫200ml，20分钟后出现恶心、呕吐、腹痛、多汗、流涕、流涎，全身有紧束感，解稀水样大便一次，伴头痛。T：36.4°C P：72次/分，R:22次/分，Bp: 93/54mmHg，嗜睡，有蒜臭味。皮肤湿冷,面部肌肉有抽搐,口腔流涎：皮肤、巩膜无黄染，瞳孔针尖样大，两肺有散在湿罗音，腹部平软，全腹无明显压痛。

初步诊断:有机磷中毒

请思考：

- 1.有机磷农药中毒时应该如何解救？
- 2.有机磷农药中毒解救需要注意哪些事项？

第一节 抗胆碱酯酶药

一、易逆性抗胆碱酯酶药

新斯的明

【作用机制】

新斯的明可抑制AChE活性而发挥完全拟胆碱作用，即通过ACh兴奋M、N胆碱受体。能直接激动骨骼肌运动终板上的N_M受体，对骨骼肌兴奋作用较强。兴奋胃肠平滑肌的作用次之，对腺体、眼、心血管及支气管平滑肌作用弱。

第一节 抗胆碱酯酶药

一、易逆性抗胆碱酯酶药

新斯的明

【作用与用途】

1. 用于治疗重症肌无力，也可用于对抗筒箭毒碱等非除极化型肌松药过量引起的肌肉松弛。一般口服给药，重症或紧急时可皮下或肌内注射。
2. 用于治疗手术后腹气胀和尿潴留，促进胃肠道和膀胱功能的恢复。
3. 用于治疗阵发性室上性心动过速。

第一节 抗胆碱酯酶药

【不良反应与注意事项】

- 1.治疗量时不良反应较少，过量可引起明显恶心、呕吐、腹痛、心动过缓、呼吸困难、肌肉震颤等，严重时可能引起“胆碱能危象”，导致骨骼肌持久性去极化而阻断神经肌肉接头的正常传导，加重肌无力症状，严重者可出现呼吸肌麻痹。因此，在治疗重症肌无力时应注意鉴别疾病与药物过量引起的肌无力症状。机械性肠梗阻、尿路梗阻和支气管哮喘病人禁用。
- 2.用药前应注意测心率，若心动过缓宜先用阿托品使心率增至80次/分后再用本药。解教简箭毒碱中毒时，应注意给病人吸氧，并备好阿托品。
- 3.一般不做静脉注射，以免引起心动过缓甚至心搏骤停。

第一节 抗胆碱酯酶药

一、易逆性抗胆碱酯酶药

毒扁豆碱

用于治疗急性青光眼，可先用本品滴眼数次，后改用毛果芸香碱维持疗效。本品滴眼后可致睫状肌收缩而引起调节痉挛，并可出现头痛。滴眼时应压迫内眦以免药液流入鼻腔后吸收中毒。本品全身毒性反应较新斯的明严重，大剂量中毒时可致呼吸麻痹。

毒扁豆碱水溶液不稳定，见光易变色、失效，应避光保存。溶液呈深红色时则不宜使用。毒扁豆碱溶液刺激性强，且滴眼后常因眼肌收缩出现头痛、眼痛等症状。滴眼液或眼膏常用0.25%-5%。滴眼时应压迫内眦，以避免药物吸收中毒。

第一节 抗胆碱酯酶药

二、难逆性抗胆碱酯酶药——有机磷酸酯类

有机磷酸酯类主要作为农业和环境卫生杀虫剂，如敌百虫、乐果、马拉硫磷、敌敌畏、内吸磷和对硫磷等。有些则用作战争毒气，如沙林、梭曼和塔崩等。仅少数作为缩瞳药治疗青光眼，如乙硫磷和异氟磷。

第一节 抗胆碱酯酶药

二、 难逆性抗胆碱酯酶药——有机磷酸酯类

【中毒机制】

有机磷酸酯类进入人体后，与AChE形成难以水解的磷酰化AChE，使AChE失去水解ACh的能力，造成ACh在体内大量积聚，引起一系列中毒症状。若不及时抢救，AChE可在几分钟或几小时内“老化”。

第一节 抗胆碱酯酶药

二、难逆性抗胆碱酯酶药——有机磷酸酯类

作用	中毒表现
M样症状	
促进腺体分泌	大汗淋漓、流涎、口腔及鼻腔有泡沫样分泌物
兴奋虹膜括约肌	瞳孔针尖样缩小，视物模糊
兴奋平滑肌	
呼吸道	支气管痉挛、呼吸困难、严重者肺水肿
胃肠道	恶心、呕吐、腹痛、大便失禁
膀胱	小便失禁
心脏抑制	心肌收缩力减弱、心率减慢
血管扩张	血压下降

第一节 抗胆碱酯酶药

二、难逆性抗胆碱酯酶药——有机磷酸酯类

作用	中毒表现
N样症状	
N ₁ 受体	血压升高
N ₂ 受体	肌束颤动、肌力减退、肌痉挛、呼吸麻痹
中枢神经系统症状	
先兴奋后抑制	兴奋、不安、谵妄、抽搐、昏迷和呼吸抑制、循环衰竭

第一节 抗胆碱酯酶药

二、难逆性抗胆碱酯酶药——有机磷酸酯类

【中毒诊断及防治】

1. 诊断 严重急性中毒的诊断主要依据毒物接触史和临床体征，对怀疑有轻度的急性中毒或慢性中毒者，应测定其红细胞和血浆中的AChE活性。尽管AChE的活性在正常人群中差异极大，但中毒者在症状未出现前AChE的活性已明显降低至正常人群的平均水平以下。
2. 预防 按照预防为主的方针，严格执行农药生产、管理制度，并加强生产人员及使用农药人员的劳动保护措施及安全知识教育，预防中毒发生。

第一节 抗胆碱酯酶药

二、难逆性抗胆碱酯酶药——有机磷酸酯类

【中毒诊断及防治】

3.急性中毒的治疗

(1) 消除毒物：一旦发现中毒，应立即把患者移出现场，去除污染的衣物。对由皮肤吸收者，应用温水和肥皂清洗皮肤。经口中毒者，应首先抽出胃液和毒物，并用微温的2%碳酸氢钠溶液或1%盐水反复洗胃，直至洗出液中不含农药味，随后给予硫酸镁导泻。美曲磷酯(敌百虫)口服中毒时，不用碱性溶液洗胃，因其在碱性溶液中可转化为毒性更强的敌敌畏。眼部染毒者，可用2%碳酸氢钠溶液或0.9%氯化钠溶液冲洗数分钟。

第一节 抗胆碱酯酶药

二、难逆性抗胆碱酯酶药——有机磷酸酯类

【中毒诊断及防治】

3.急性中毒的治疗

(2)解毒药物

① 阿托品：为对症处理急性有机磷酸酯类中毒的特异性、高效能药物。阿托品能迅速对抗体内ACh的M样作用，表现为松弛多种平滑肌、抑制多种腺体分泌、加快心率和扩大瞳孔等，减轻或消除有机磷酸酯类中毒引起的恶心、呕吐、腹痛、大小便失禁、流涎、支气管分泌增多、呼吸困难、出汗、瞳孔缩小、心率减慢和血压下降等。由于阿托品对中枢的烟碱受体无明显作用，故对有机磷酸酯类中毒引起的中枢症状，如惊厥、躁动不安等对抗作用较差。

第一节 抗胆碱酯酶药

二、难逆性抗胆碱酯酶药——有机磷酸酯类

【中毒诊断及防治】

3.急性中毒的治疗

② AChE复活药：可使被有机磷酸酯类抑制的AChE恢复活性。目前常用的药物有氯解磷定、碘解磷定和双复磷等，详见本章第三节。

第一节 抗胆碱酯酶药

二、 难逆性抗胆碱酯酶药——有机磷酸酯类

【中毒诊断及防治】

(3) 解毒药物的应用原则

- ① 联合用药：阿托品能迅速缓解M样中毒症状。AChE复活药不仅能恢复AChE的活性，还能直接与有机磷酸酯类结合，迅速改善N样中毒症状，对中枢中毒症状也有一定改善作用，故两者合用能取得较好疗效。
- ② 尽早用药：阿托品应尽量早期使用。磷酰化胆碱酯酶易“老化”，故AChE复活药也应及早使用。

第一节 抗胆碱酯酶药

二、难逆性抗胆碱酯酶药——有机磷酸酯类

【中毒诊断及防治】

(3) 解毒药物的应用原则

③ 足量用药：给药足量以保证快速和高效。阿托品足量的指标是：M样中毒症状迅速消失或出现“阿托品化”，即瞳孔散大、口干、皮肤干燥、颜面潮红、肺部啰音显著减少或消失、心率加快等。但需注意避免阿托品中毒。AChE复活药足量的指标是：N样中毒症状全部消失，全血或红细胞中AChE活性分别恢复到50%-60%或30%以上。

④ 重复用药：中、重度中毒或毒物不能从吸收部位彻底清除时，应重复给药，以巩固疗效。

第一节 抗胆碱酯酶药

二、 难逆性抗胆碱酯酶药——有机磷酸酯类

【中毒诊断及防治】

(4) 对症治疗

- ① 维持患者气道通畅，包括支气管内吸引术、人工呼吸、给氧。
- ② 用地西泮（5-10mg，静脉注射）控制持续惊厥。
- ③ 抗休克。

4.慢性中毒的解救 对于有机磷酸酯类慢性中毒，目前尚缺乏有效治疗方法，使用阿托品和AChE复活药疗效均不佳。如生产工人或长期接触者，发现AChE活性下降至50%以下时，不待症状出现，即应彻底脱离现场，以免中毒加深。

第二节 胆碱酯酶复活药

氯解磷定

氯解磷定水溶液较稳定，使用方便，可肌内注射或静脉给药，作用极快，不良反应较少，临床较为常用。

【药理作用】

1. 恢复AChE的活性 与磷酰化胆碱酯酶结合成复合物，复合物再裂解形成磷酰化氯解磷定，使胆碱酯酶游离而复活。
2. 直接解毒作用 直接与体内游离的有机磷酸酯类结合，成为无毒的磷酰化氯解磷定从尿中排出，从而阻止游离的毒物继续抑制AChE活性。

第二节 胆碱酯酶复活药

氯解磷定

【临床应用】

治疗有机磷中毒。可明显减轻N样症状，对骨骼肌痉挛的抑制作用最为明显，能迅速抑制肌束颤动；对中枢神经系统的中毒症状也有一定改善作用；但对M样症状影响较小。故应与阿托品合用，以控制症状。

【不良反应】

治疗剂量的氯解磷定毒性较小，肌内注射局部有轻微疼痛。静脉注射过快可出现头痛、眩晕、乏力、视物模糊、恶心及心动过速。剂量过大时，其本身也可以抑制AChE，使神经肌肉传导阻滞，严重者呈癫痫样发作、抽搐、呼吸抑制。