



## § 2 止吐药

*Antiemetic*

# 呕吐

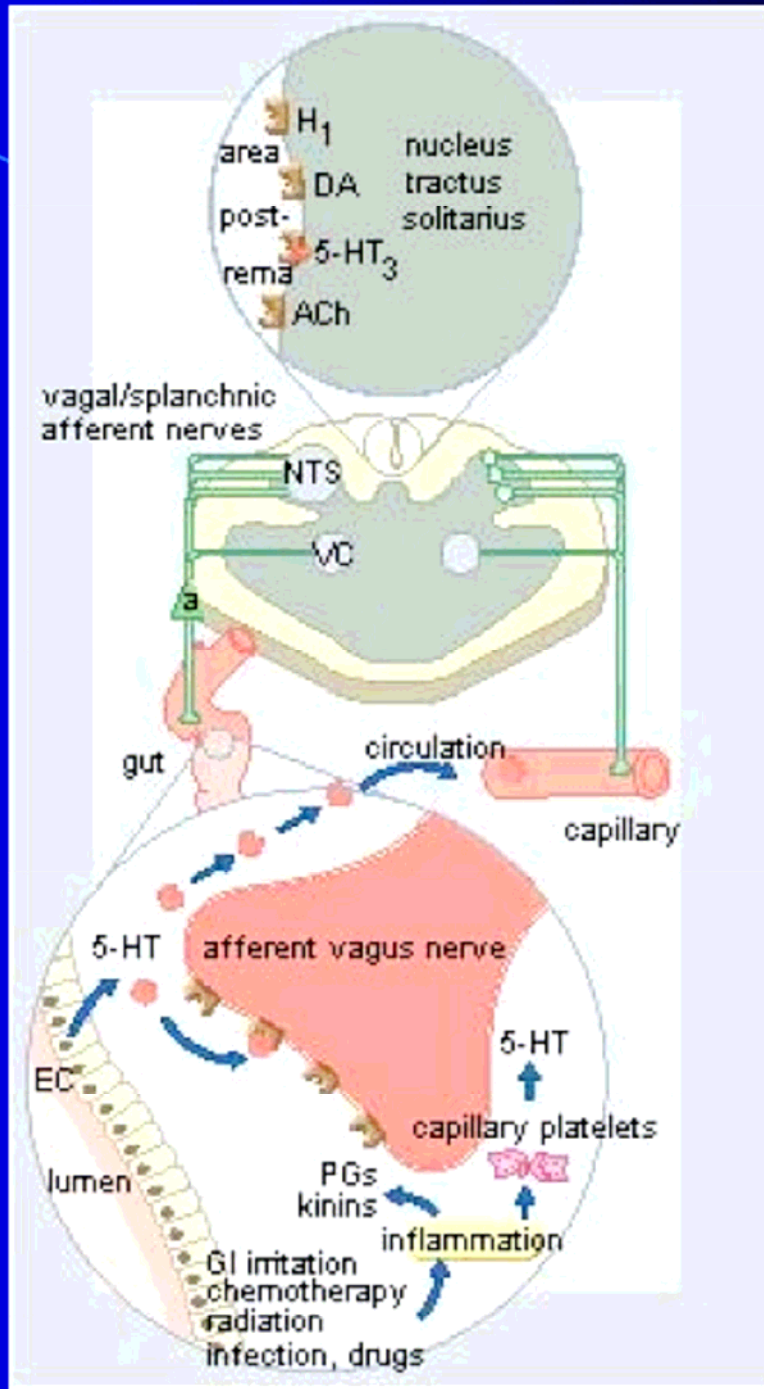
- 人体的本能
  - 将食入胃内的有害物质排除，保护人体
- 频繁、剧烈的呕吐
  - 妨碍饮食，导致失水，电解质紊乱，酸碱平衡失调，营养障碍
  - 发生食管贲门粘膜裂伤等并发症

妊娠、放化疗、胃溃疡、运动等引起恶心呕吐

# 呕吐反射环

中枢 外周

多种神经递质影响



# 止吐药：阻断呕吐神经反射环药物

## 常见药表 5-3

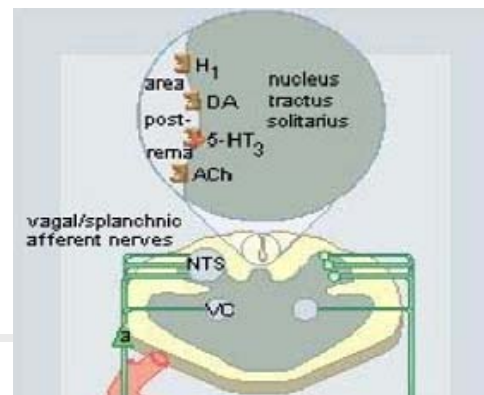
止吐药

传统止吐药

1. 抗组胺受体止吐药：  
放(化)疗引起恶心, 呕吐
2. 抗乙酰胆碱受体止吐药：  
治疗运动性恶心, 呕吐
3. 抗多巴胺受体止吐药：  
化疗引起的恶心, 呕吐

新型止吐药：**5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂\***

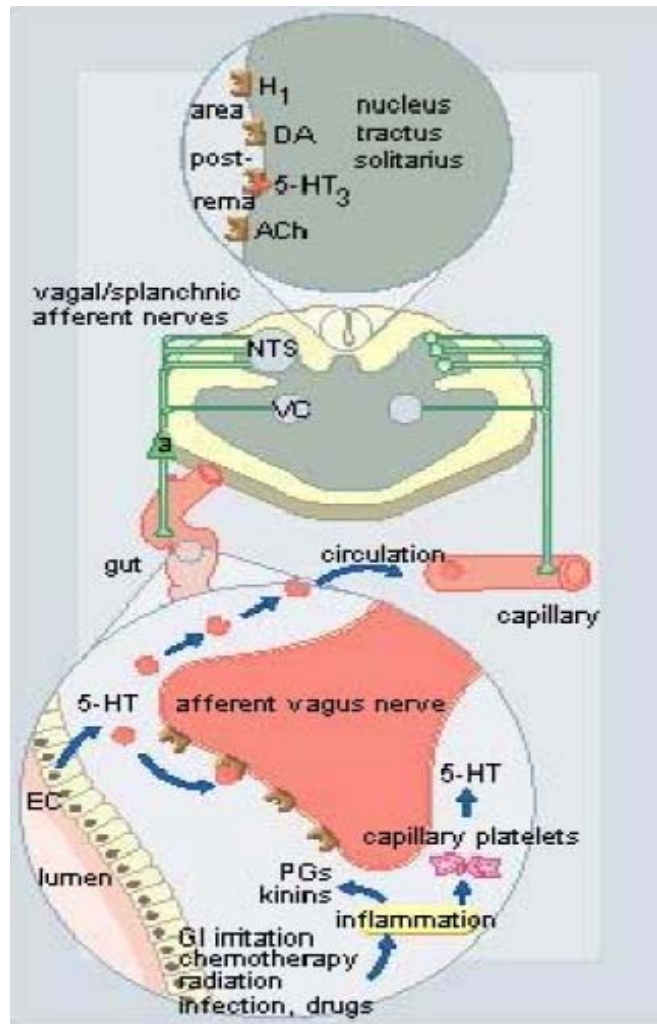
# 说明



组胺受体、乙酰胆碱受体、多巴胺受体在体内分布广泛，生理作用复杂。许多作用于这些受体的药物除止吐外还有其它用途。

- 抗胆碱药氢溴东莨菪碱
- 抗多巴胺受体药物氯丙嗪

## 二. 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂



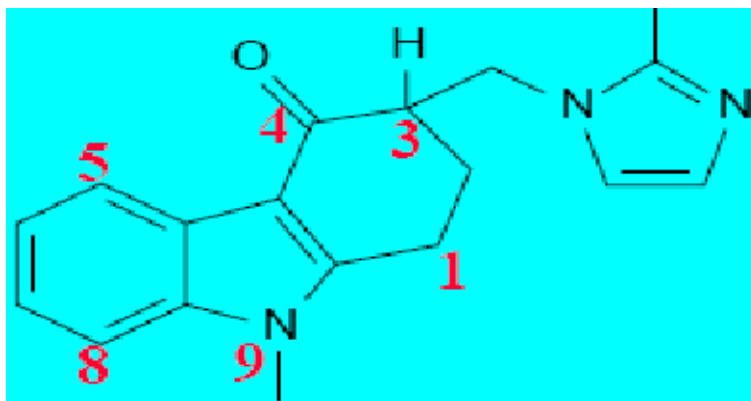
# 5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂

- 影响呕吐反射弧的5-HT<sub>3</sub>R 主要分布在肠道
- 特别适用于对抗癌症病人因化学治疗或放射治疗引起的呕吐反射

阻断5-HT与5-HT<sub>3</sub>受体结合，从而阻断呕吐神经反射环的一类药物。

# 昂丹司琼 *Ondanstron*

## 1. 结构及化学名称



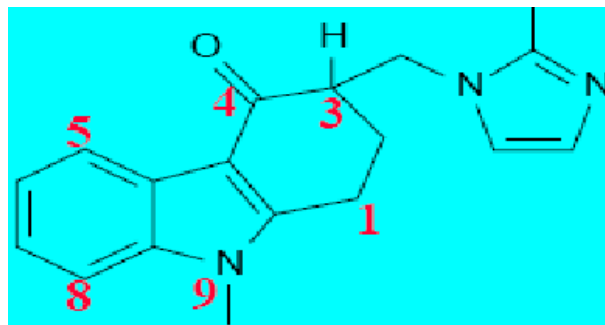
(消旋) 1, 2, 3, 4-四氢-9-甲基-3-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4H-吡啶-4-酮

(dl) -1, 2, 3, 9-tetrahydro-9-methyl-3-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl) methyl]-4H-carbazol-4-one



## 2 结构特点

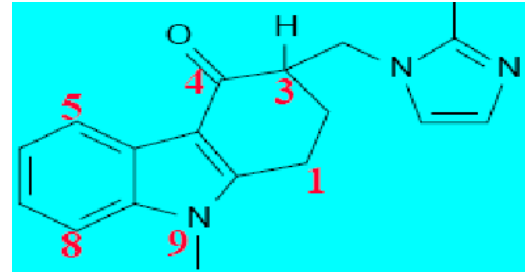
咪唑并环己酮



咪唑

- 咪唑环 3 位碳有手性
- **R**体活性较大，使用外消旋体
- 常用二水合盐酸盐，碱基 $\text{PKa}=7.4$

# 3. 用途

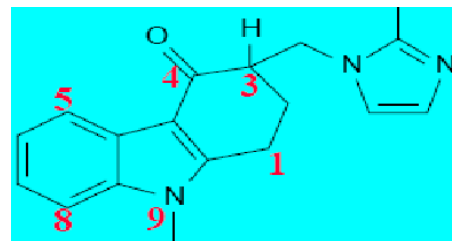


## 对抗呕吐

- 癌症放（化）疗引起的呕吐
- 手术后呕吐

- 高效、高选择性的5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂, 现在世界各国广泛应用
- 止吐药的优秀代表

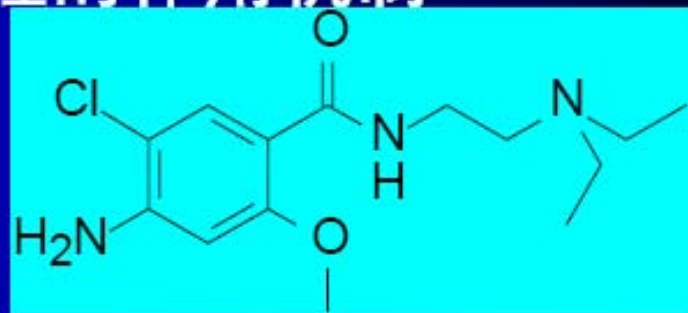
## 4. 作用特点



- 放化疗引起小肠及延髓的**5-HT**释放，通过**5-HT<sub>3</sub>**受体引起**迷走神经兴奋**而导致呕吐反射。昂丹司琼可有效对抗此过程。
- **选择性高**。对**5-HT<sub>1</sub>**、**5-HT<sub>2</sub>**、肾上腺素  $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 、 $\beta_1$ 、胆碱、**GABA**、组胺**H<sub>1</sub>**、**H<sub>2</sub>**及神经激肽等受体均无拮抗作用。
- **止吐量小**。仅是甲氧氯普胺的**1%**，无锥体外系副作用，毒副作用极小。

## 5. 早年的研究

- 七十年代初，无意发现高剂量的 Metoclopramine 可对抗顺铂引起的动物犬，雪貂的呕吐
- Metoclopramine 是多巴胺 D2 受体的拮抗剂
  - 镇吐作用与拮抗多巴胺 D2 受体无关
- 揭示了抗癌药物的致呕机制和 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂的对抗药物导致的呕吐的作用机制



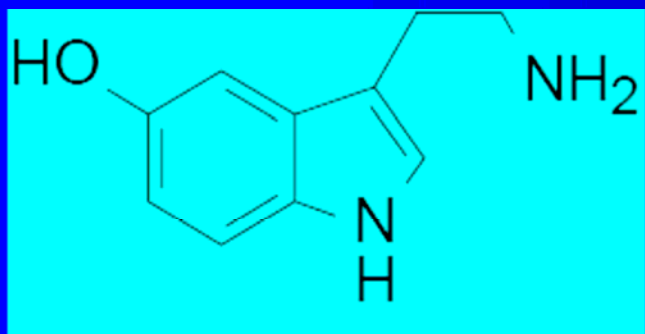
## 6. 开发拮抗5-HT<sub>3</sub>受体的止吐药

- 各制药公司竞相研究开发
  - 以争夺巨大的抗癌治疗中辅助使用的止吐药市场



# 先导化合物

- 以5-HT, 和Metoclopramine为先导
  - 吲哚环结构
  - 苯甲酰胺类



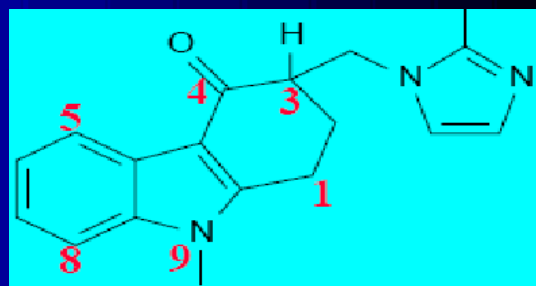
5-HT



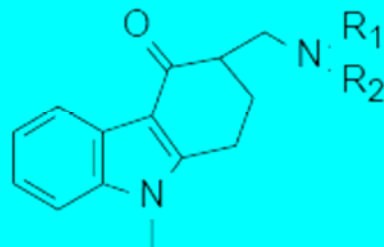
Metoclopramine

# 咪唑酮的母核

- 吲哚并环己酮
- 选择咪唑酮曼尼希碱为先导
  - 六十年代末发表
  - 抗精神病作用的研究的初步工作
  - 成熟的合成方法



具有抗精神病作用的曼尼希碱



咪唑酮的曼尼希碱



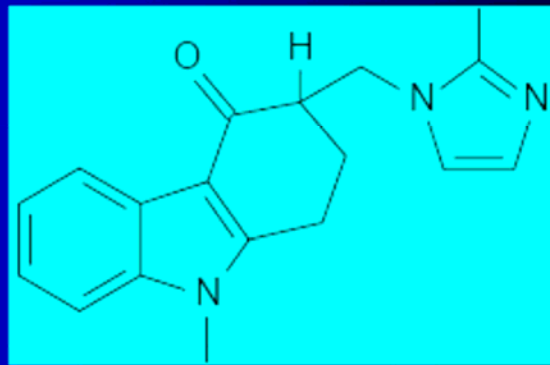
# TIME LINE

- 在八十年代发现抗癌药物的致呕机制和5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂的对抗药物导致的呕吐的作用
- 唑啉酮曼尼希碱的新化合物Ondansetron, 被致力于作为止吐药的开发研究
  - 研究有较好的拮抗5-HT<sub>3</sub>受体作用
- 1987年 发表药理研究
- 1988年 即进入临床
- 1990年 率先在法国、英国上市

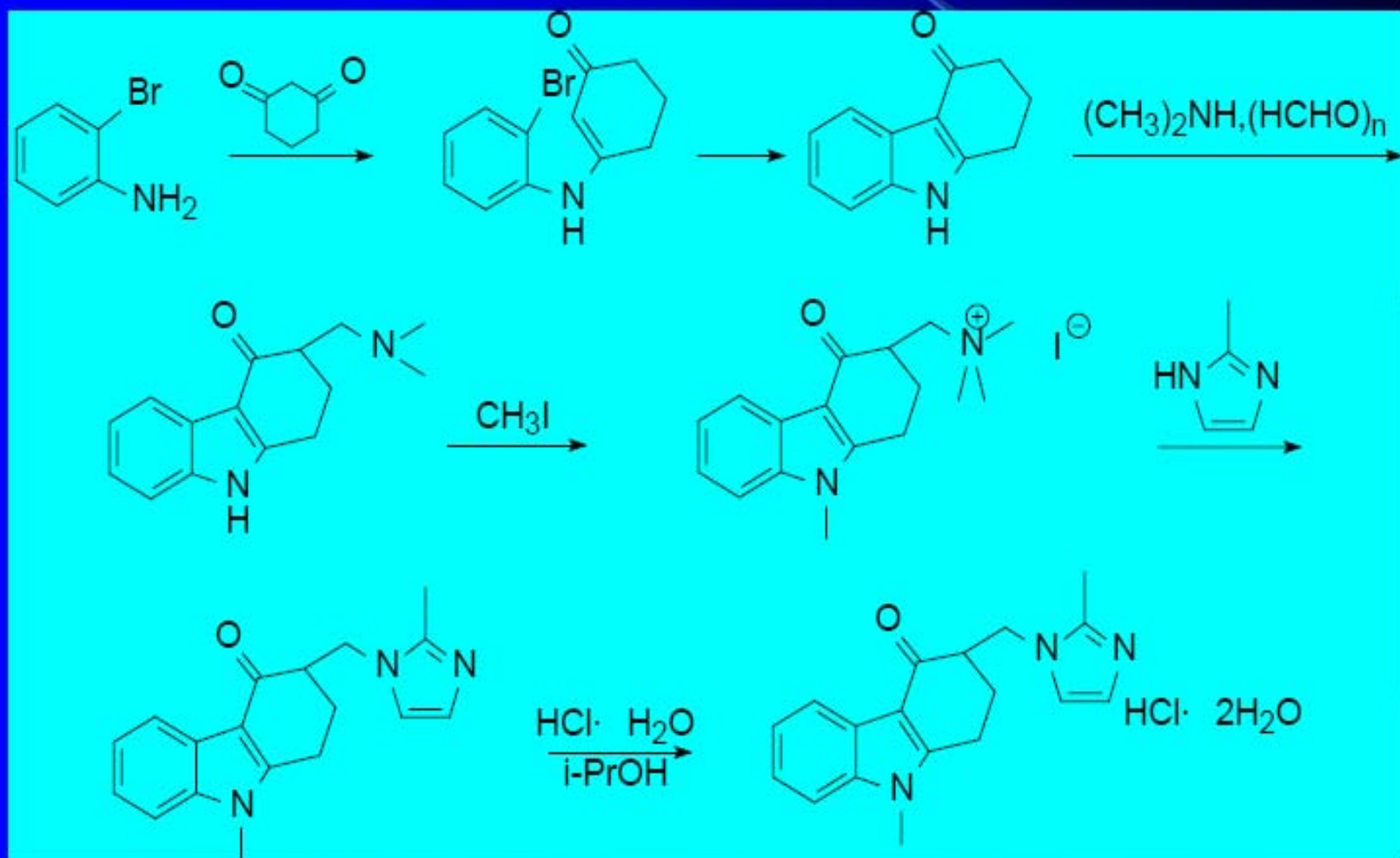


## 7. 吸收与代谢

- 静注或口服
- 口服的生物利用度为60%。吸收迅速，分布广泛，半衰期为3.5小时。
- 90%以上在肝内代谢
  - 代谢物为葡萄糖醛酸及硫酸酯的结合物
  - 少量羟基化和去甲基代谢物

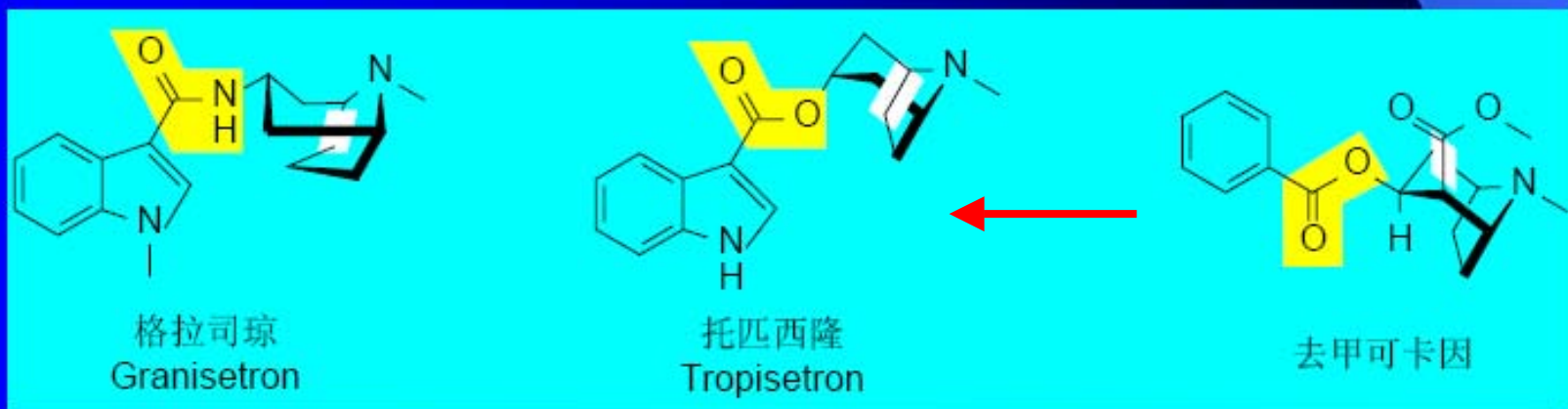


# 8. 合成



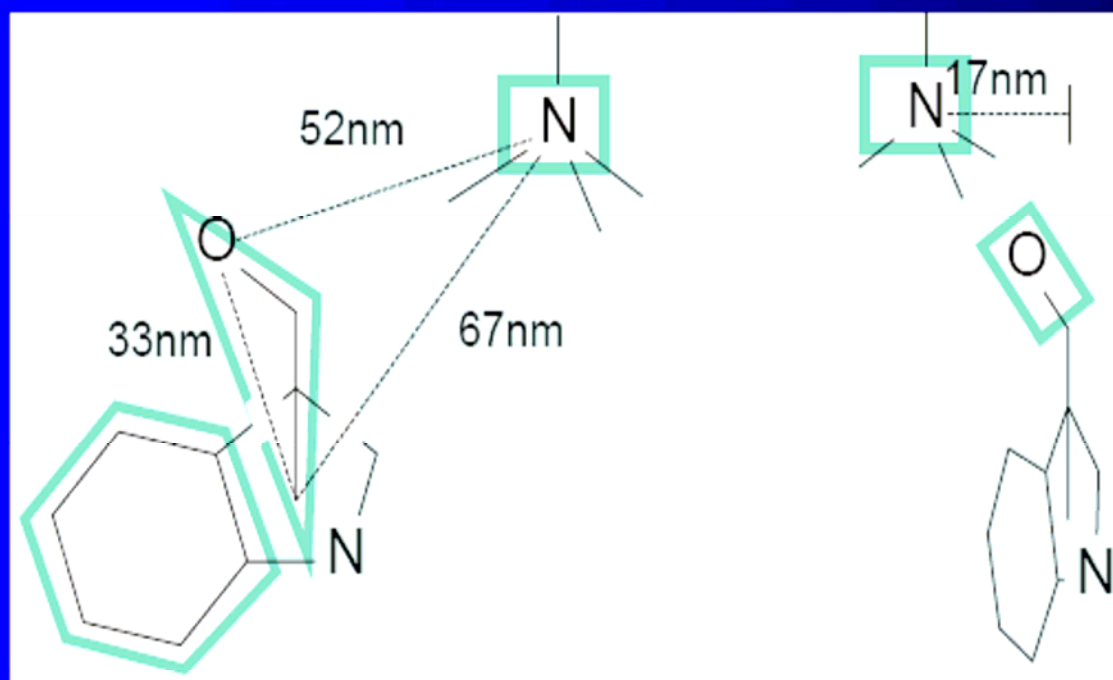
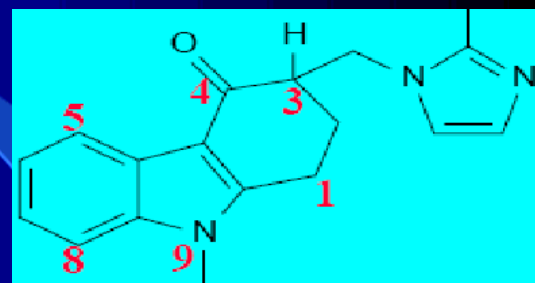
## 9. 类似药物

- 估计是和早期试验得到的5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂去甲可卡因的结构有关
- 可卡因的苯甲酰基换成吡啶甲酰基得到的新化合物。



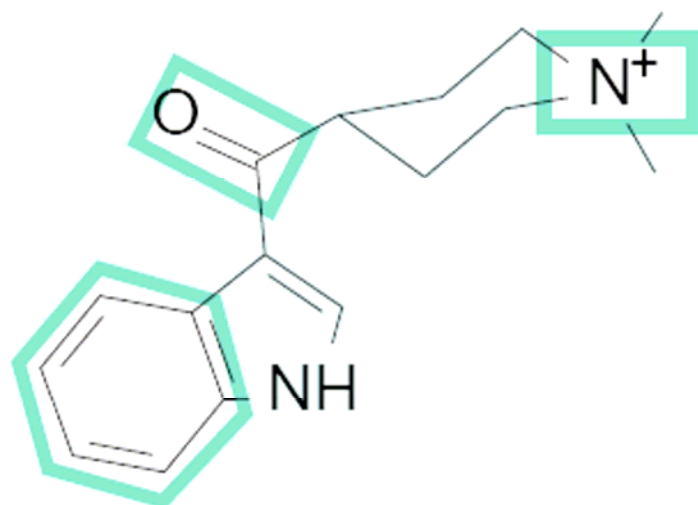
# 基本药效结构 (Pharmacophore)

- 与芳环（吡啶）共平面的羰基
- 碱性中心



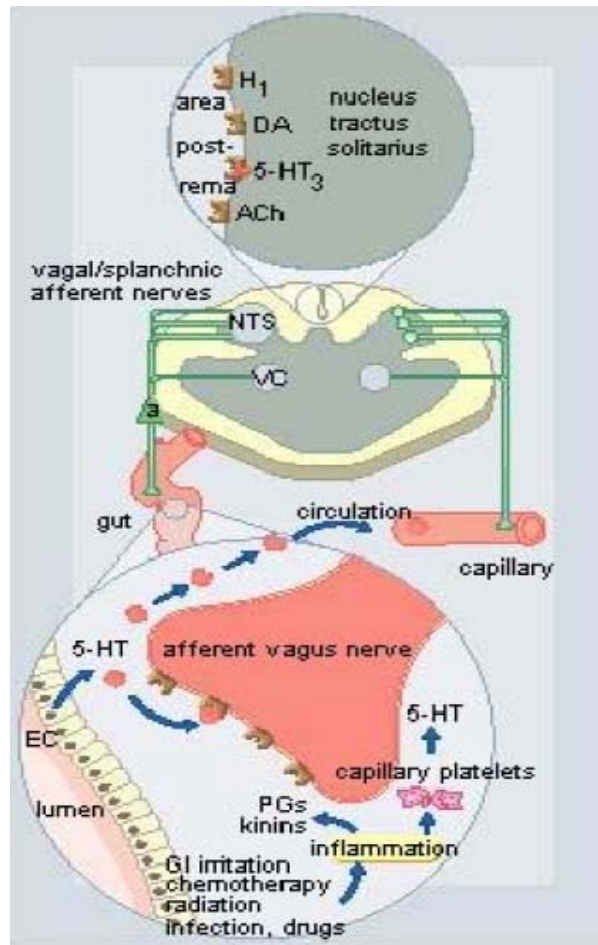
# 验证

- 较强的拮抗5-HT<sub>3</sub>受体的作用
- 支持模型



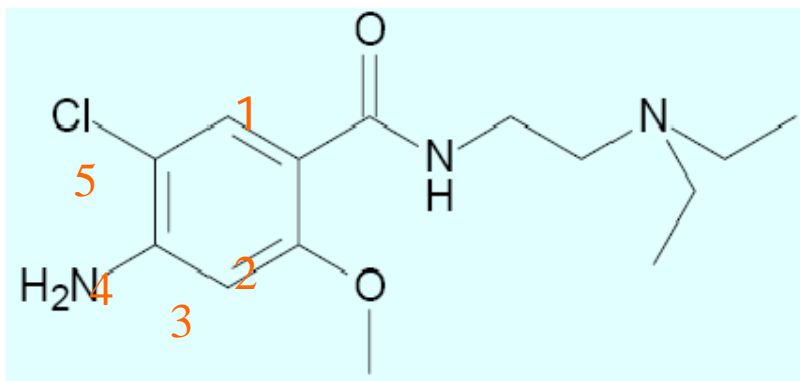
相对简单的5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂

# 三. 多巴胺受体拮抗剂



# 甲氧氯普胺 *Metoclopramide*

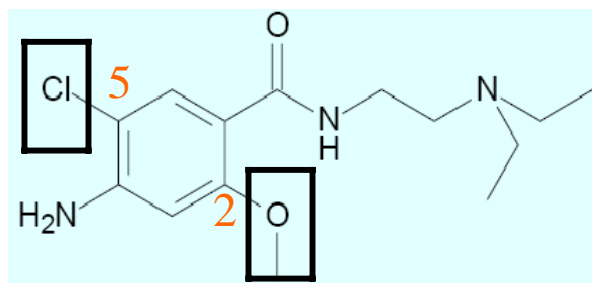
## 1 结构及化学名称



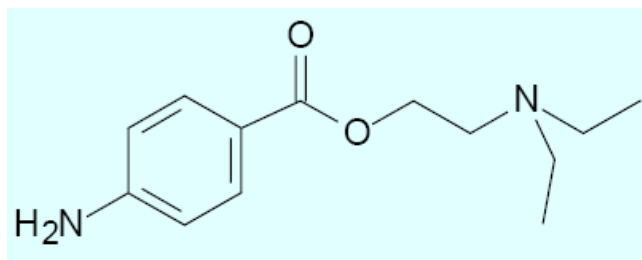
胃复安  
灭吐灵

N-[(2-二乙氨基)乙基]-4-氨基-2-甲氧基-5-氯-苯甲酰胺

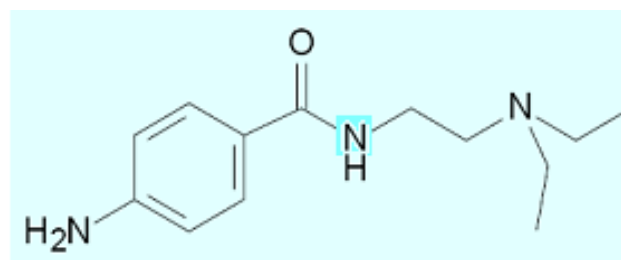
# 结构特点：苯甲酰胺类似物



甲氧氯普胺



普鲁卡因

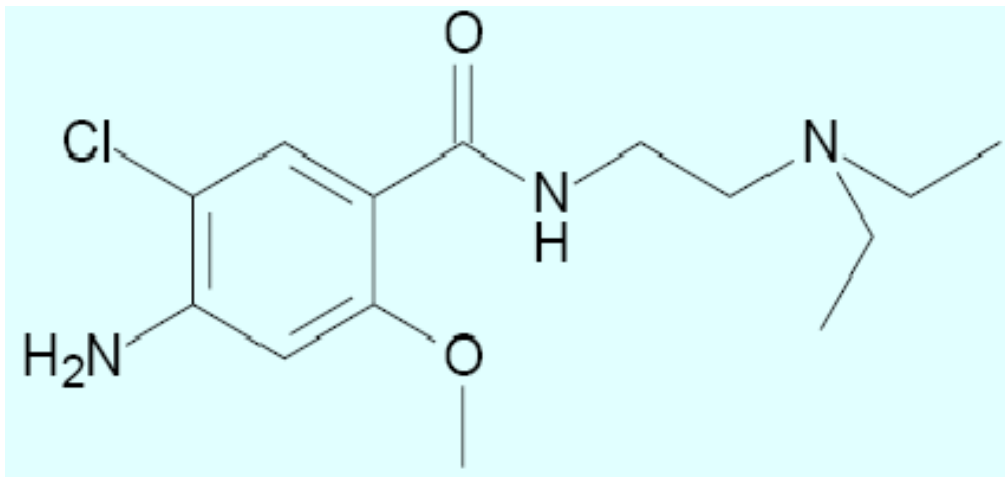


普鲁卡因胺



# 说明

甲氧氯普胺的**结构类似**于普鲁卡因胺，  
但没有局部麻醉及抗心律失常的作用





## 2. 理化性质

---

- 甲氧氯普胺为白色结晶性粉末
- 无臭、味苦
- 溶于氯仿；水中几乎不溶，溶于酸性溶液
- 因含有叔胺，芳伯胺具有碱性



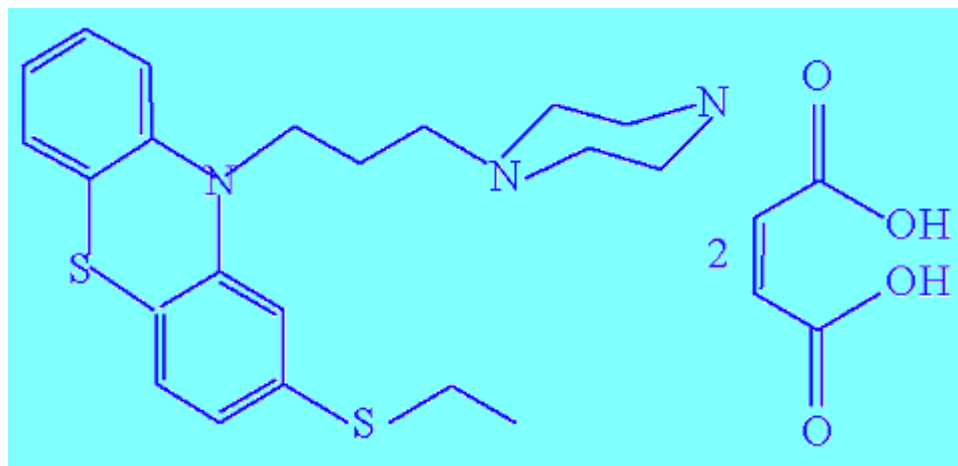
## 4. 作用及用途

- 甲氧氯普胺是中枢性和外周性多巴胺D<sub>2</sub>受体拮抗剂
- 大剂量时用做止吐药。实际上是起着5HT<sub>3</sub>受体拮抗剂的作用。
- 第一个用于临床上的止吐药。

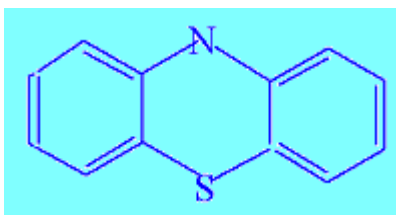
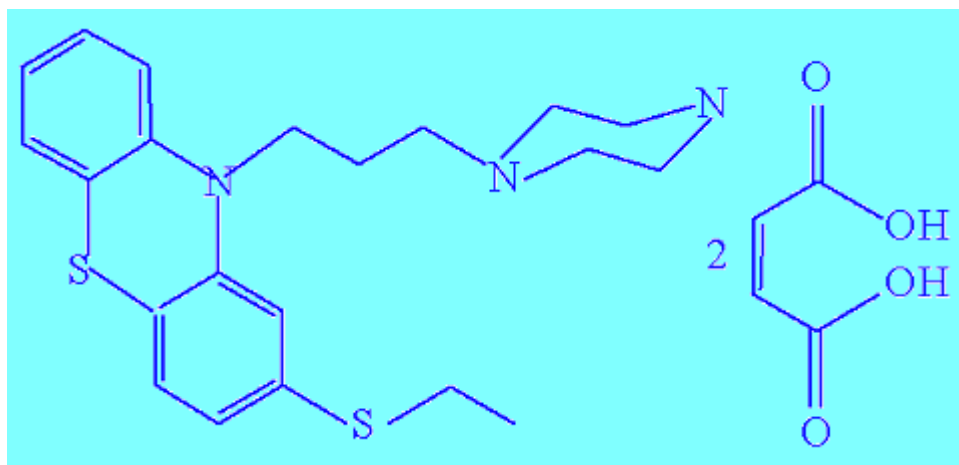
# 马来酸硫乙拉嗪

## Thiethylperazine Maleate

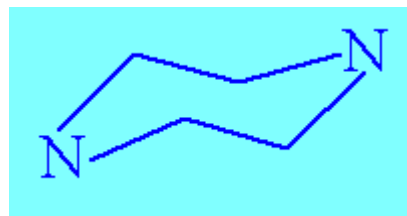
### 1. 结构



## 2. 结构特点：吩噻嗪类药物



吩噻嗪环



哌嗪环



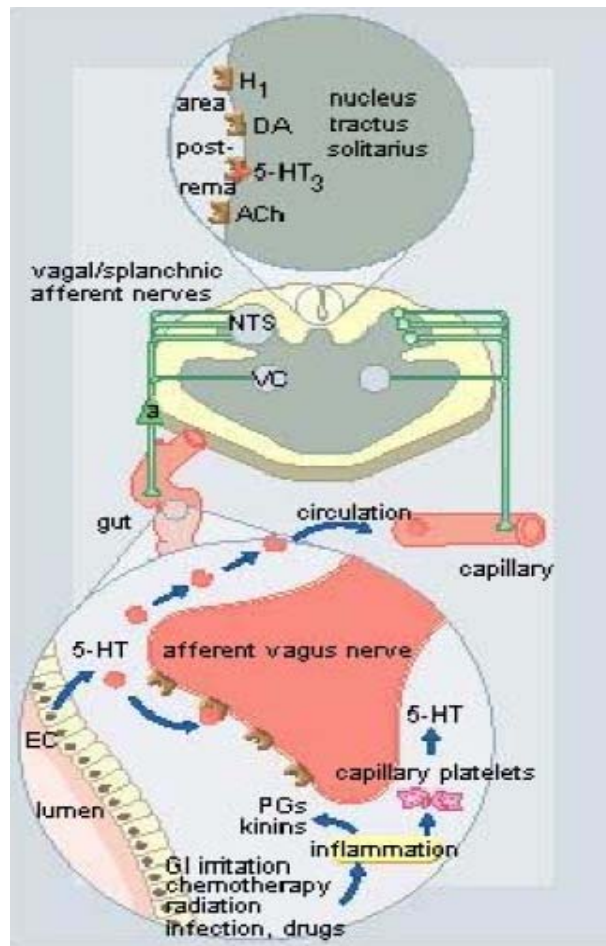
## 3. 作用

- 本品为多巴胺受体止吐药
- 能抑制催吐化学敏感区的D<sub>2</sub>受体产生镇吐作用

用于治疗全身麻醉和眩晕所至的恶心和呕吐

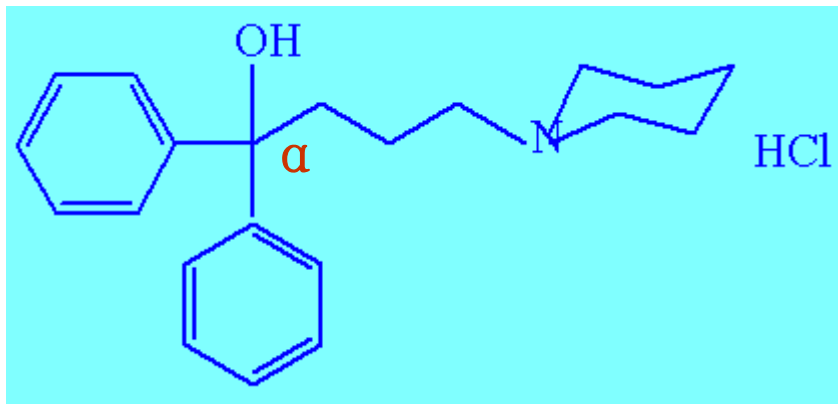
本品有抗H<sub>1</sub>和抗胆碱活性，可治疗晕动症

# 四. 乙酰胆碱受体拮抗剂



# 地芬尼多 **Difenidol Hydrochloride**

## 1 结构及化学名



眩晕停

$\alpha$  ,  $\alpha$  -二苯基- 1 -哌啶丁醇盐酸盐

$\alpha$  ,  $\alpha$  -**Diphenyl-1-**  
**piperidinebutanol Hydrochloride**

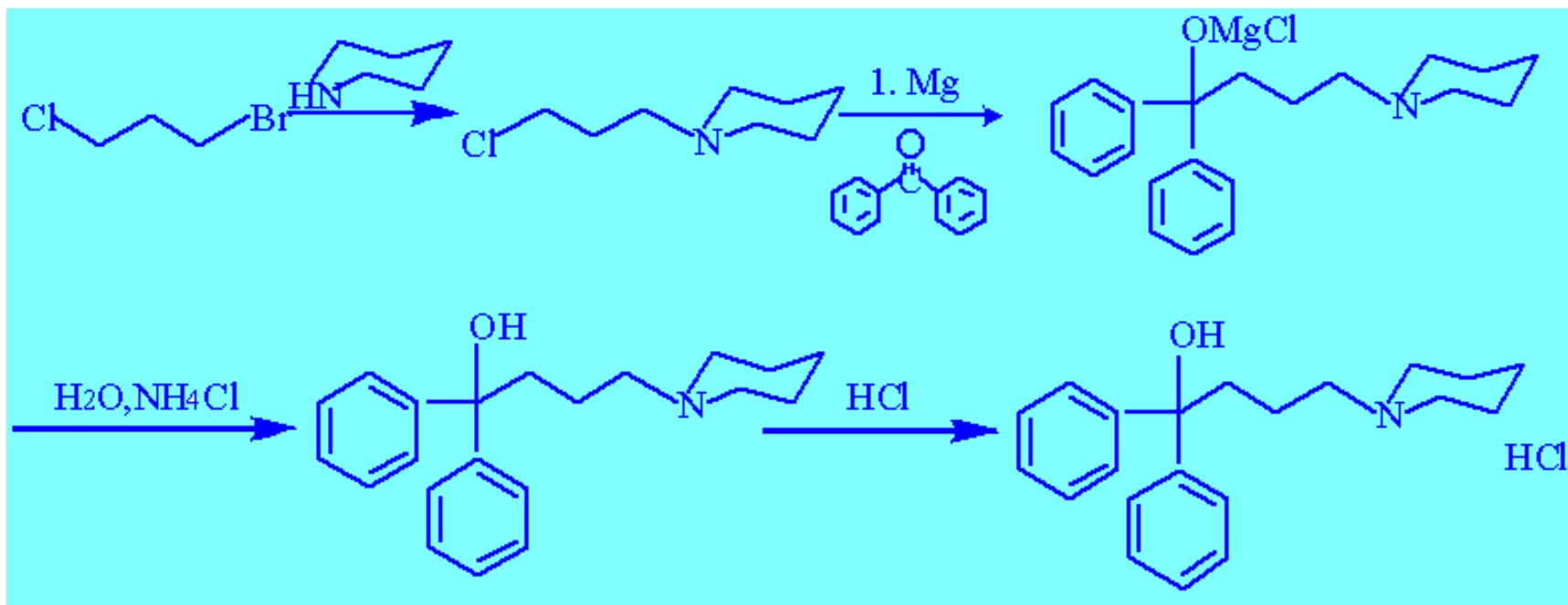




## 2. 作用及用途

- 本品为抗**乙酰胆碱受体**止吐药，有镇吐，抗晕作用
- 改善椎底动脉供血不全。
- 对前庭神经系统有调节作用。
- 对各种中枢性及末梢性眩晕有治疗作用
- 副作用小

# 4. 合成





# 5 5-HT<sub>3</sub>受体

- 5-羟色胺（5-HT）具有多种生理功能 \*
  - 神经递质
  - 自身活性物质
- 3个亚型 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub> \*
  - 选择性激动剂和拮抗剂的不同
  - 受体-配基亲和力
  - 受体的化学结构（受体蛋白的氨基酸序列）
  - 细胞内转导机制

