



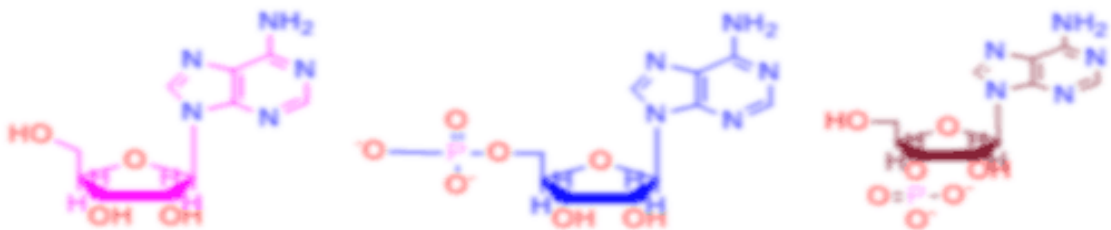
安徽中醫藥高等專科學校

2019 安徽省《藥物化學》精品線下開放課程

安徽中醫藥高等專科學校 | 藥學系

Anhui College of Traditional Chinese Medicine | Depart of Pharmacy

藥物化學與藥物分析教研室 | 班超





第七章 消化系统药物



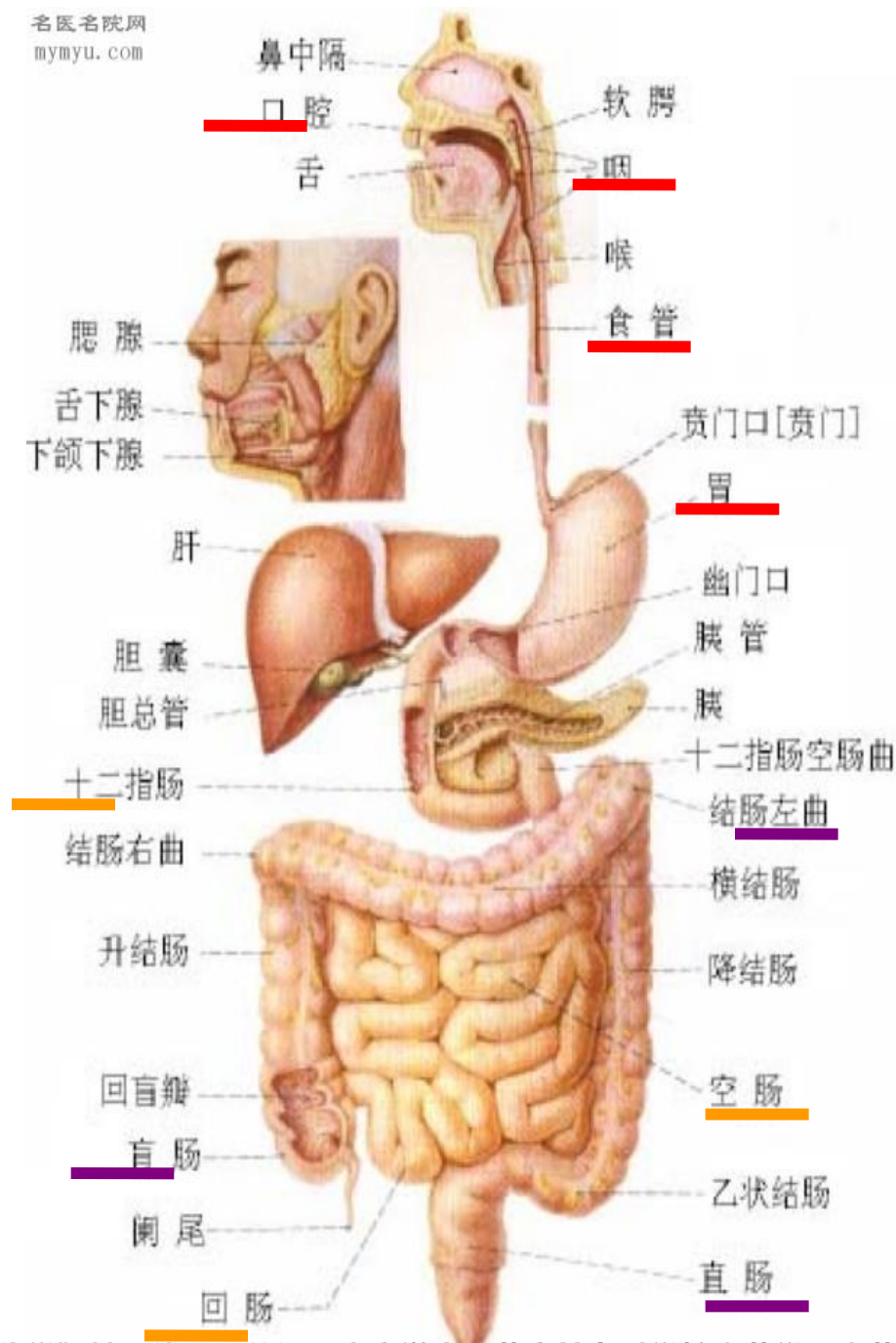
知识背景

- 什么是消化系统？
- 日常消化系统疾病有哪些？
- 消化系统疾病的现状（发病率、发病趋势）

消化系统

消化道-----口腔、咽、
食管、胃、小肠、大
肠、肛门

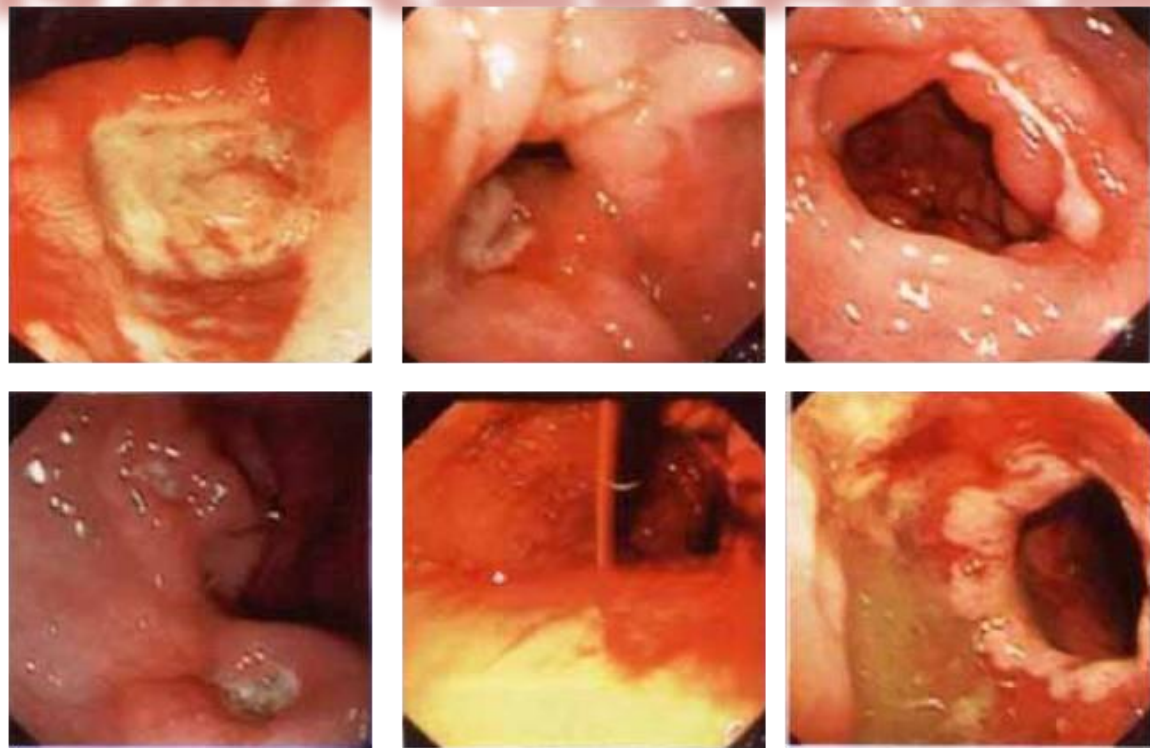
消化腺-----唾液、胃、
肝、胰、肠



各期胃溃疡的形态



特殊类型的胃溃疡





- **消化系统疾病已成为常见的多发病之一，其发病率逐年递增。**
- **消化系统肿瘤现已严重危害人类的生命，胃癌的发病率一直位于全国肿瘤发病率的第二位。**

示例





分类：按临床治疗目的

- ①抗溃疡药
- ②胃动力药
- ③止吐药和催吐药
- ④泻药和止泻药
- ⑤助消化药
- ⑥肝胆病辅助治疗药等



第一节 抗溃疡药

- 概论
- 消化系统中主要的疾病是：消化性溃疡
“十人九胃”
- 定义：是指发生在胃幽门和十二指肠球部的慢性溃疡。因溃疡的形成与胃液的消化作用有关，故称消化性溃疡。

-----胃酸的过度分泌使得胃壁消化，形成溃疡



消化性溃疡的发病机制

■ 1、病因（比较明确）：

胃酸的过量生成---发病的主要原因

幽门螺杆菌(H_p)感染

服用非甾体抗炎药

■ 2、溃疡的治疗方法：

抗酸药---中和胃酸，氢氧化铝片

抑酸药---拮抗胃酸生成

胃粘膜保护药---枸橼酸铋钾

抗生素-----对抗幽门螺杆菌，阿莫西林



消化性溃疡药

分类

- 抗酸药：氢氧化铝、 碳酸氢钠等
- 抑酸药
 - H₂ -受体阻断药：西咪替丁、雷尼替丁
 - 胃壁细胞H⁺泵抑制剂：奥美拉唑
 - M-胆碱受体阻断药：哌仑西平
 - 胃泌素G阻断药：丙谷胺
- 胃粘膜保护药：枸橼酸铋钾
- 抗幽门螺杆菌药：抗生素联合用药

胃壁细胞分泌胃酸的机制

① 刺激的形成-----

乙酰胆碱Ach
组胺His
胃泌素

刺激

M-R
H₂-R
G

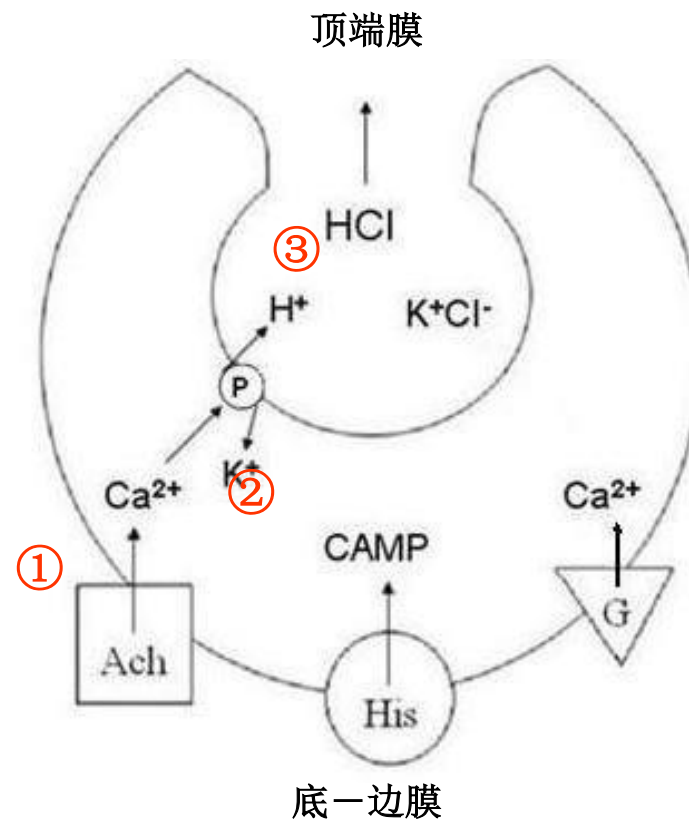
cAMP、Ca²⁺↑

② 刺激的传递-----

cAMP、Ca²⁺介导传递刺激

P (H⁺/K⁺-ATP酶) 被激活，形成胞浆和胃腔中的H⁺、K⁺交换

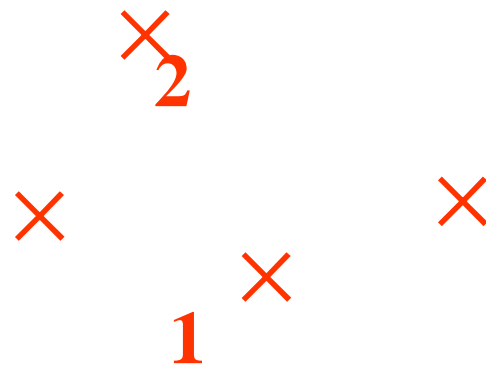
③ 胃酸的形成-----





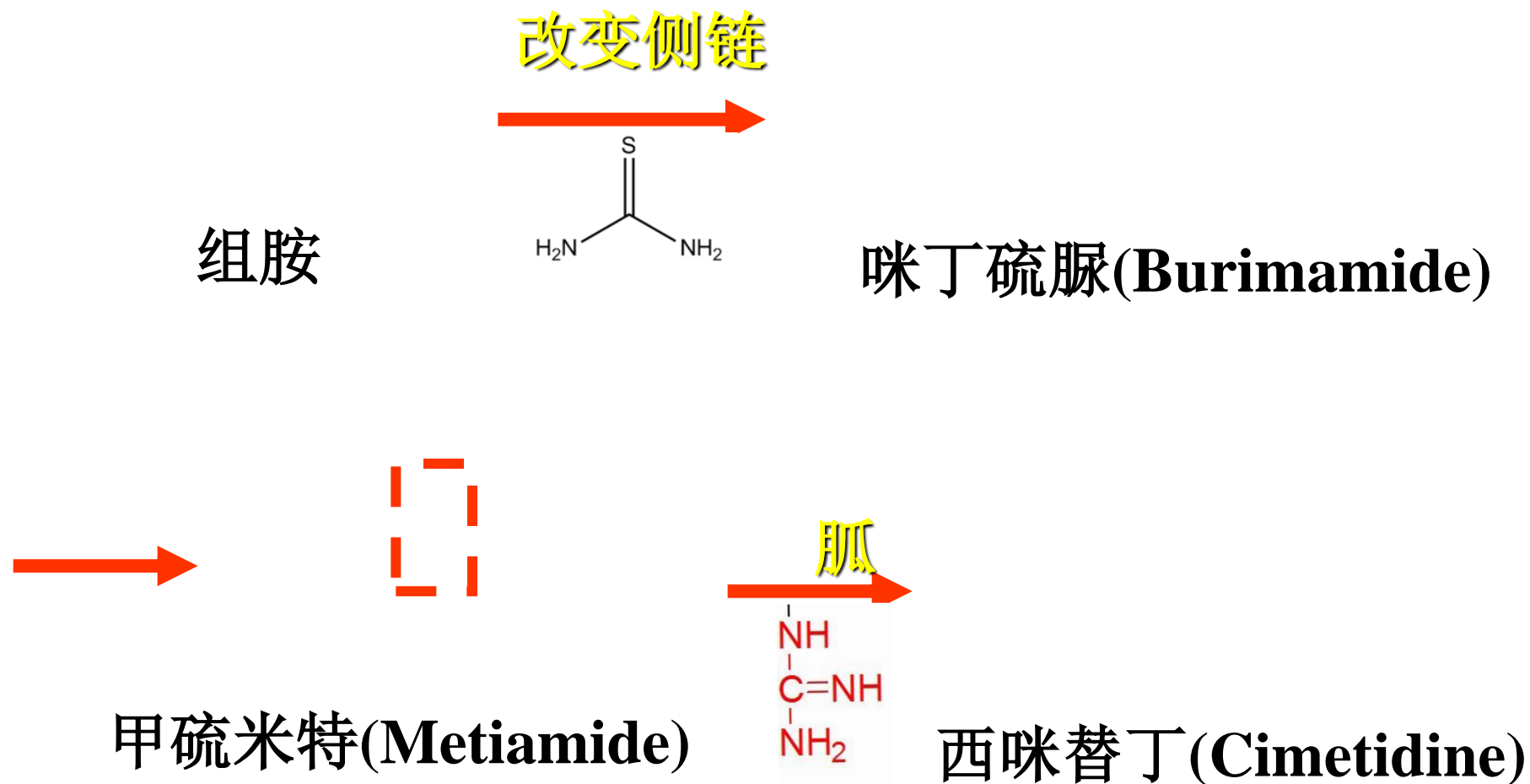
抑酸药的分类

- 1、组胺H₂受体拮抗剂--替丁类
- 2、质子泵抑制剂--拉唑类
- 3、M胆碱受体拮抗剂
- 4、胃泌素G受体拮抗剂



一、H₂受体拮抗剂

(一) 概述

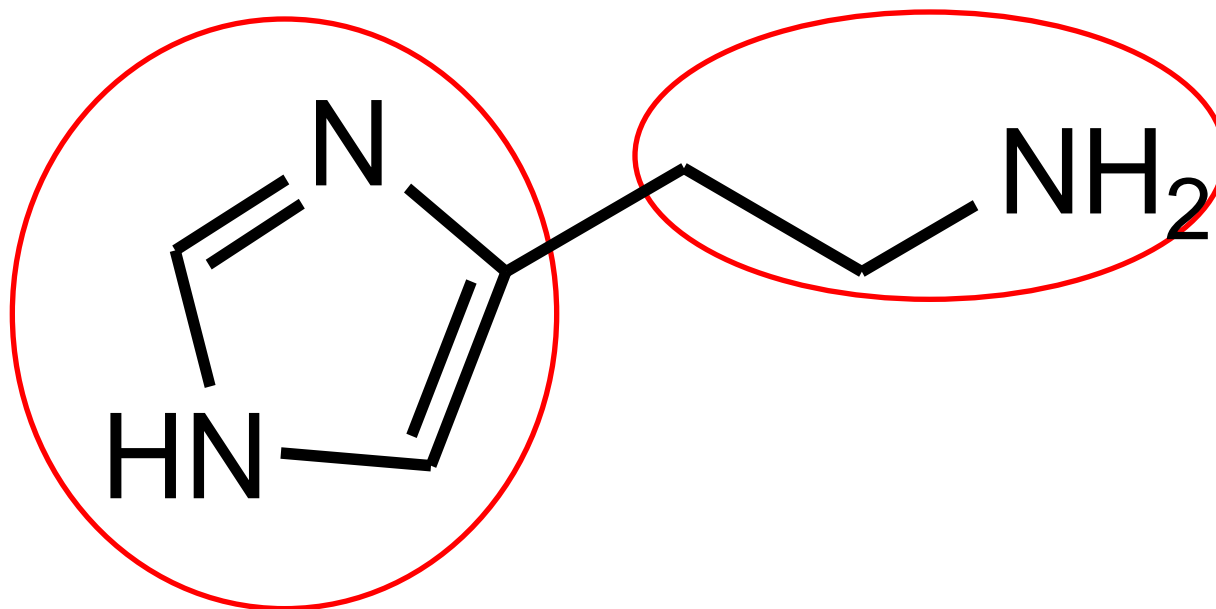




发现先导物

出发点:

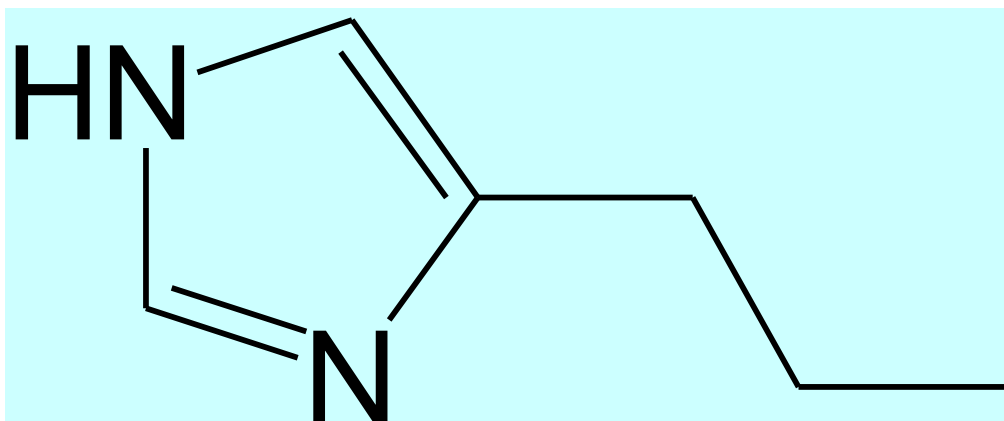
改变部分



不变部分

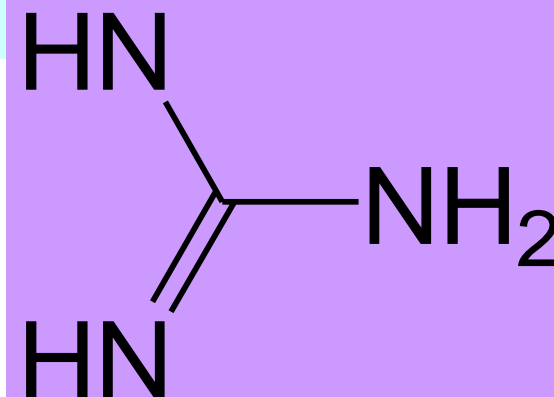


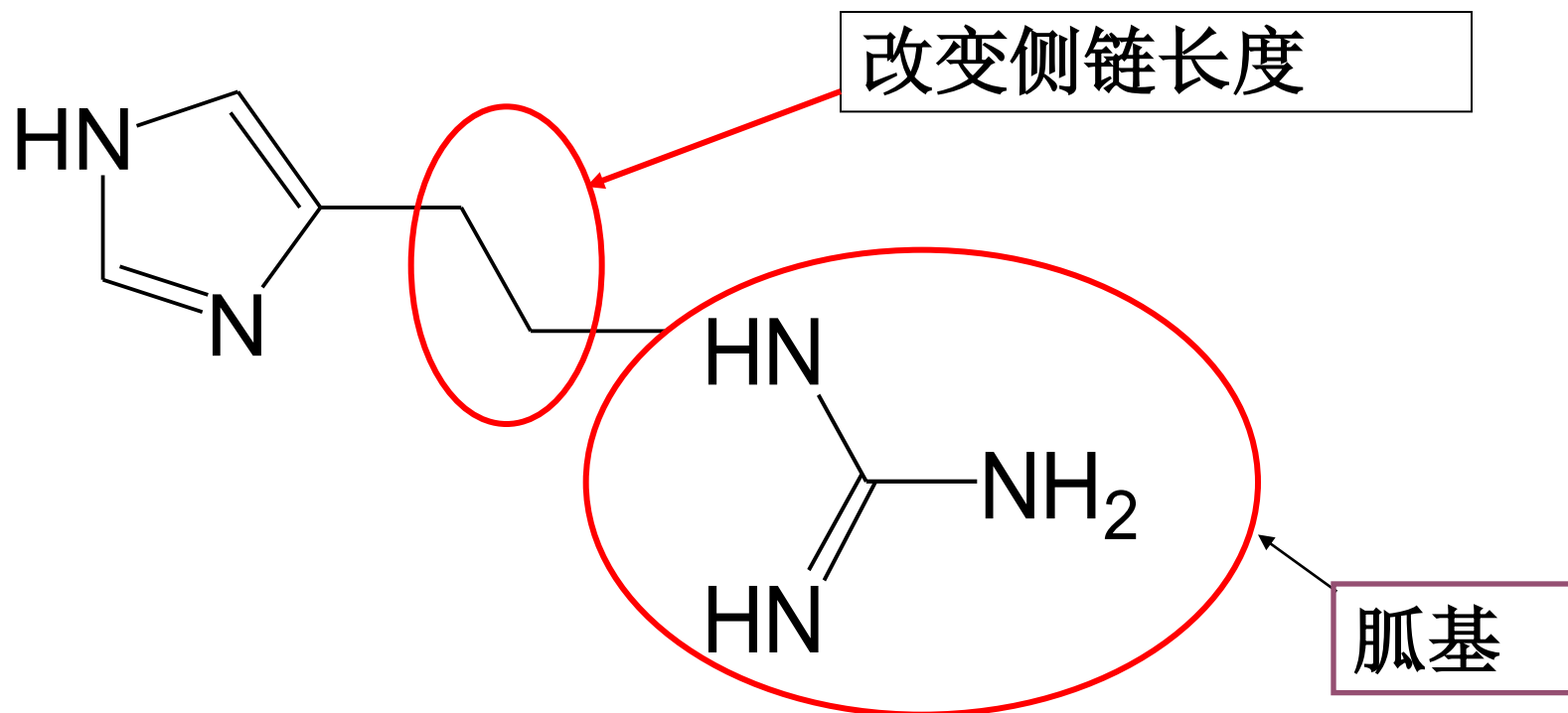
先导化合物



胍基取代侧链氨基

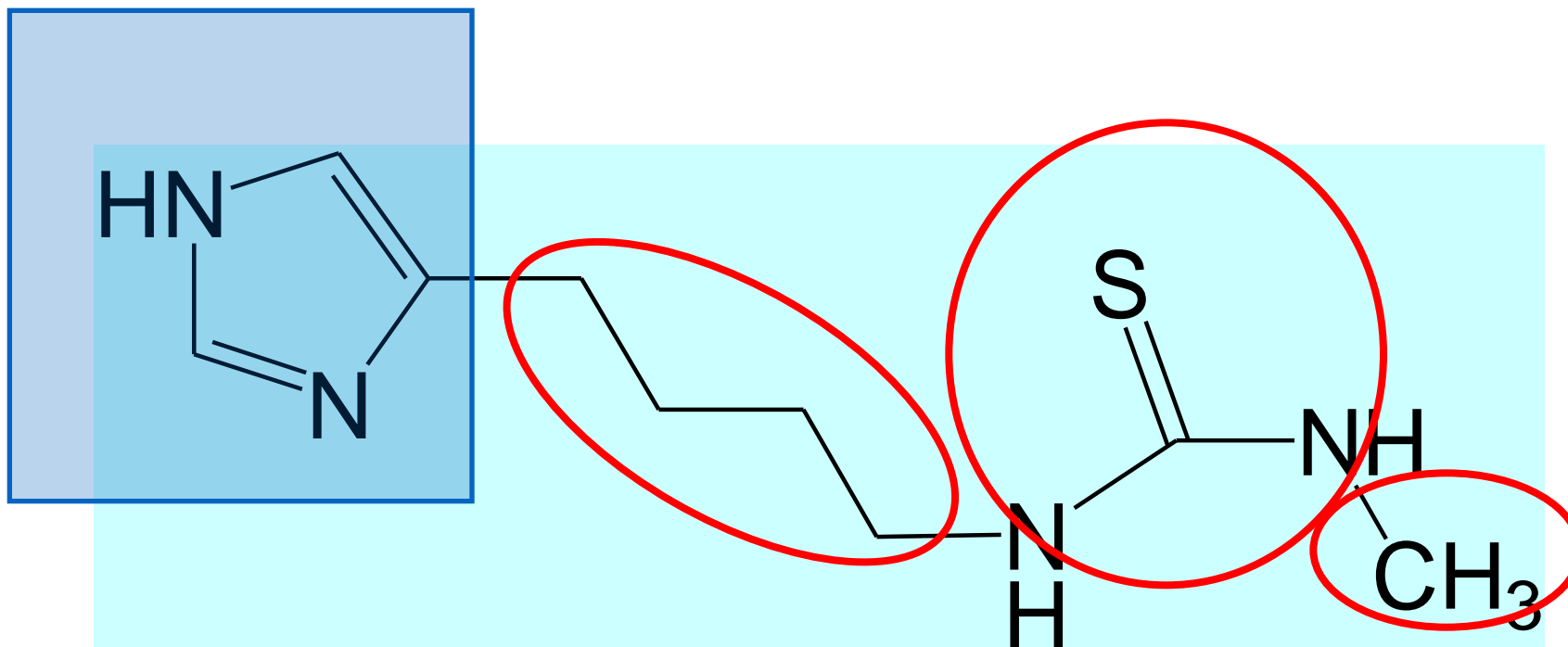
微弱的抑制组胺刺激胃酸分泌的作用





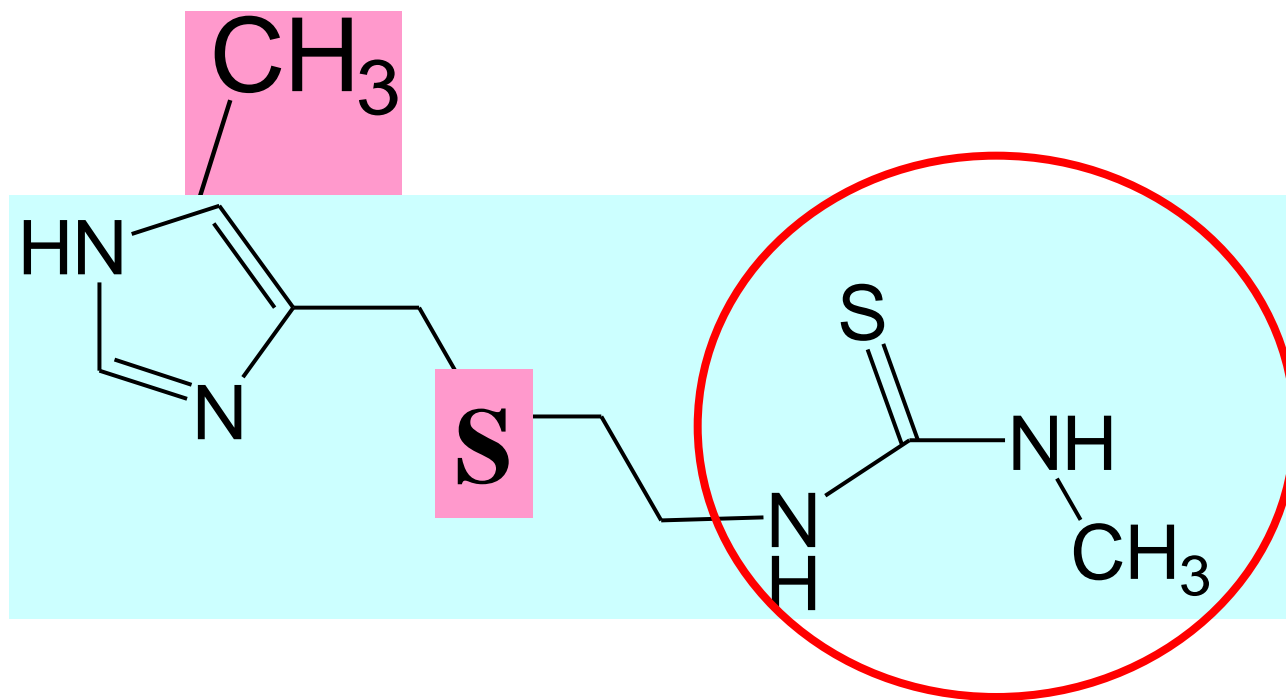
提高拮抗活性启示：
降低侧链碱性，延长烷基侧链

咪丁硫脲

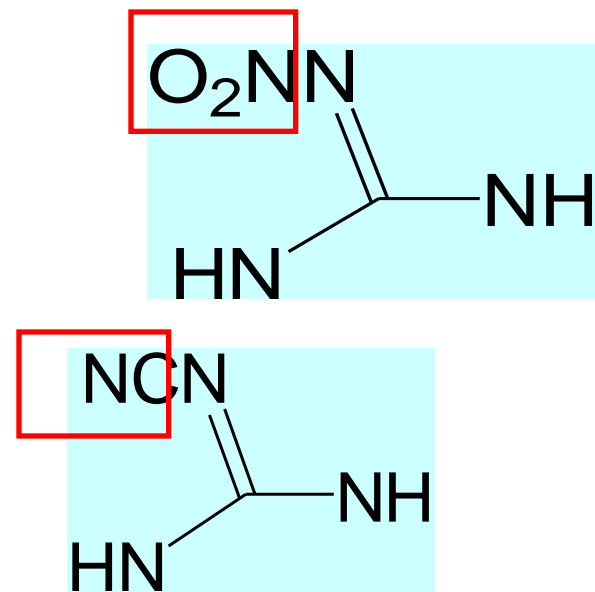
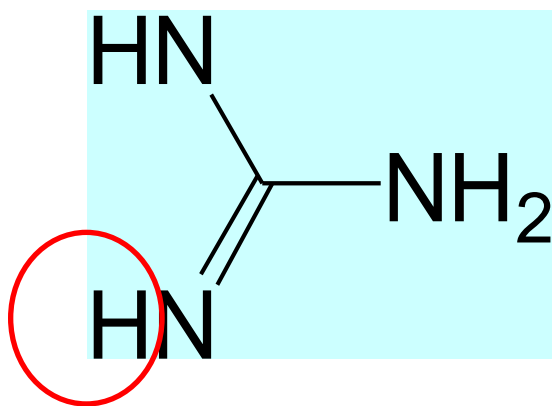
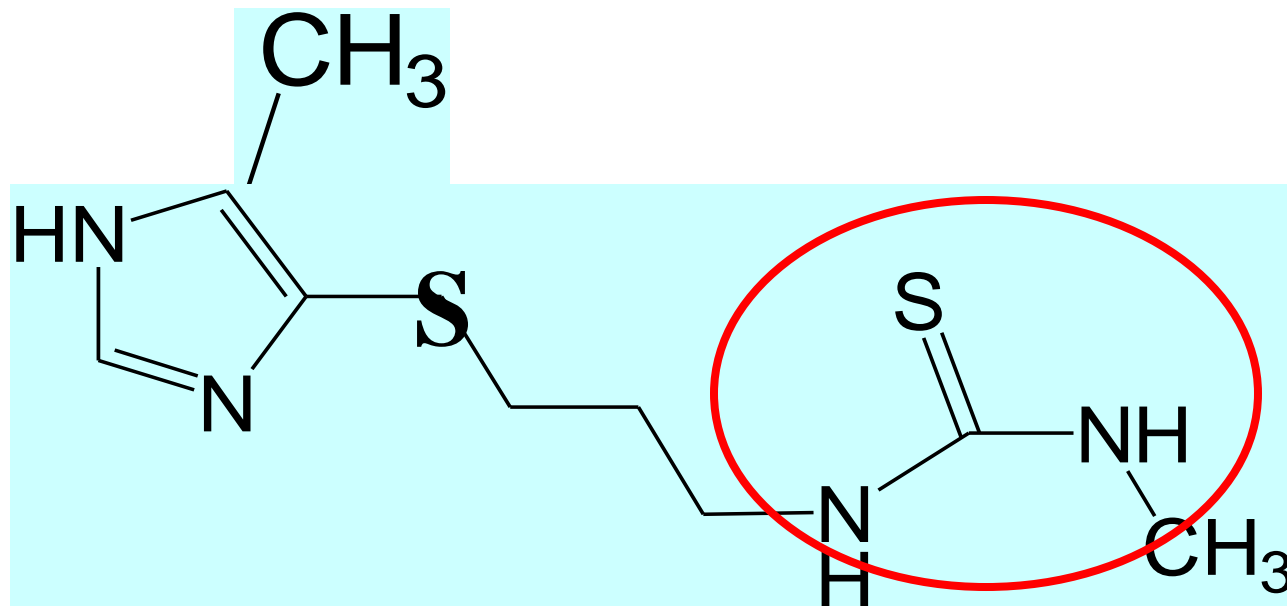


高选择性，不可口服，拮抗活性不够

1971年，甲硫米特，活性 \uparrow 10倍

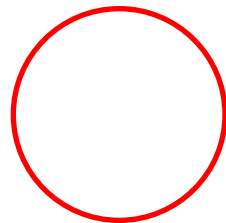


肾脏损伤和粒细胞缺乏症

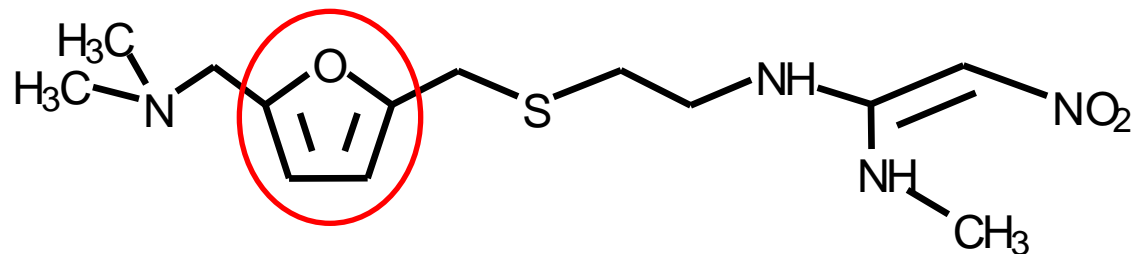


(二) H₂受体拮抗剂按化学结构可分为:

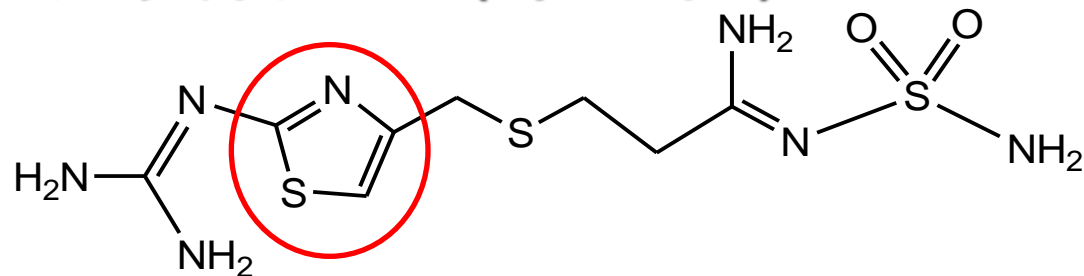
■ 咪唑环 西咪替丁 (第一代)



■ 呋喃环 雷尼替丁 (第二代)



■ 噻唑环 法莫替丁 (第三代)

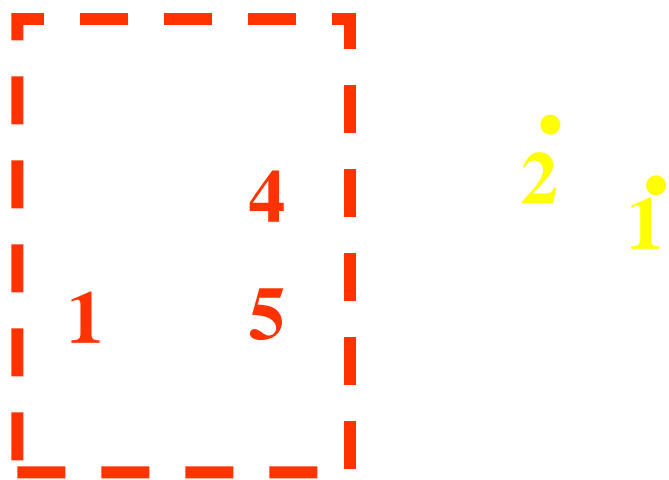




(三) 代表药

西咪替丁(Cimetidine)

——第一代抗溃疡药物



结构特征：由咪唑五元环，硫醚，和末端的胍组成

1、化学名：**N**-甲基-**N**`-[2[[**(5-甲基-1H-咪唑-4-基)**甲基]硫代]乙基]-**N**-氰基胍。

2、又称：**甲氰咪胍**、**泰胃美**

以**胍**作为母核命名



3、性质

(1) 白色或类白色结晶性粉末，具有弱碱性，可与盐酸成盐反应，具有多晶现象

(2) 化学稳定性好，对湿、热、紫外线稳定，但分子中的氰基在酸性条件下水解生成胍

(3) 鉴别

A. 氰基水解成胍后，与铜离子结合成蓝色沉淀

B. 灼热后，放出硫化氢，能使湿润的**PbAC**试纸显黑色



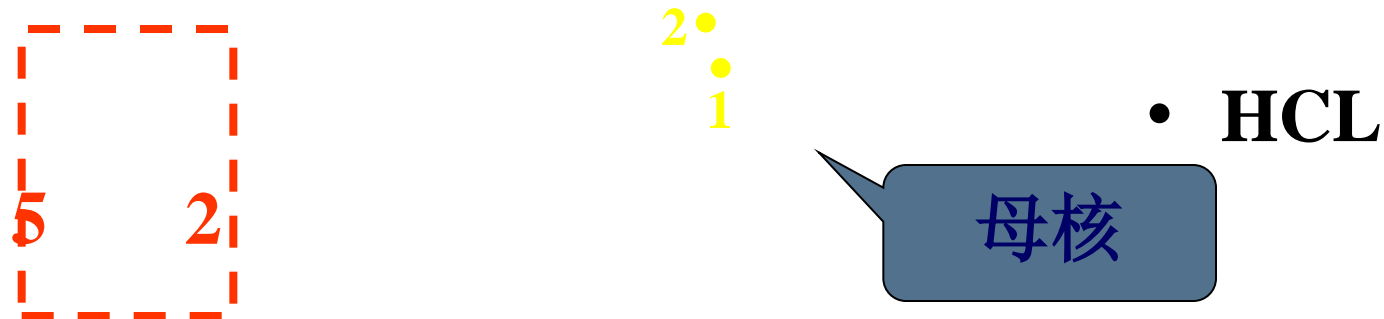
4、临床用途

用于治疗胃溃疡、十二指肠溃疡和上消化道出血，
预防溃疡复发。

本品对**细胞色素氧化酶P450**有抑制作用，所以与本品同时使用的其他药物会出现**代谢缓慢**，作用时间延长，**毒性上升**的现象。



雷尼替丁(Ranitidine) ——第二代抗溃疡药物



- 1、化学名：*N'*-甲基-*N*-[2-[[[5-[(二甲氨基)甲基]-2-咪喃基]甲基]硫代]乙基]-2-硝基-1,1-乙烯二胺盐酸盐
- 2、性质 (1) 类白色至浅黄色结晶性粉末，有异臭，极易潮解
(2) 分子中含有咪喃环，具有几何异构体，顺式体无活性，本品为反式体
(3) 灼热后产生硫化氢气体，能使PbAC试纸显黑色



3、体内代谢

N-氧化，S-氧化和去甲基雷尼替丁

4、用途

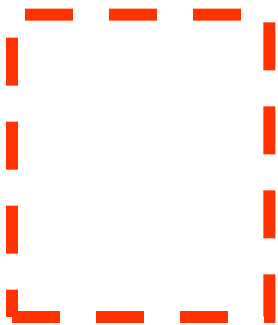
临床用于治疗十二指肠溃疡、良性胃溃疡、术后溃疡和反流性食管炎等。

本品活性为第一代的5-8倍，对胃及十二指肠溃疡疗效高，具有**长效和速效**的特点；副作用比西咪替丁小，**与其他药物的相互作用小**。



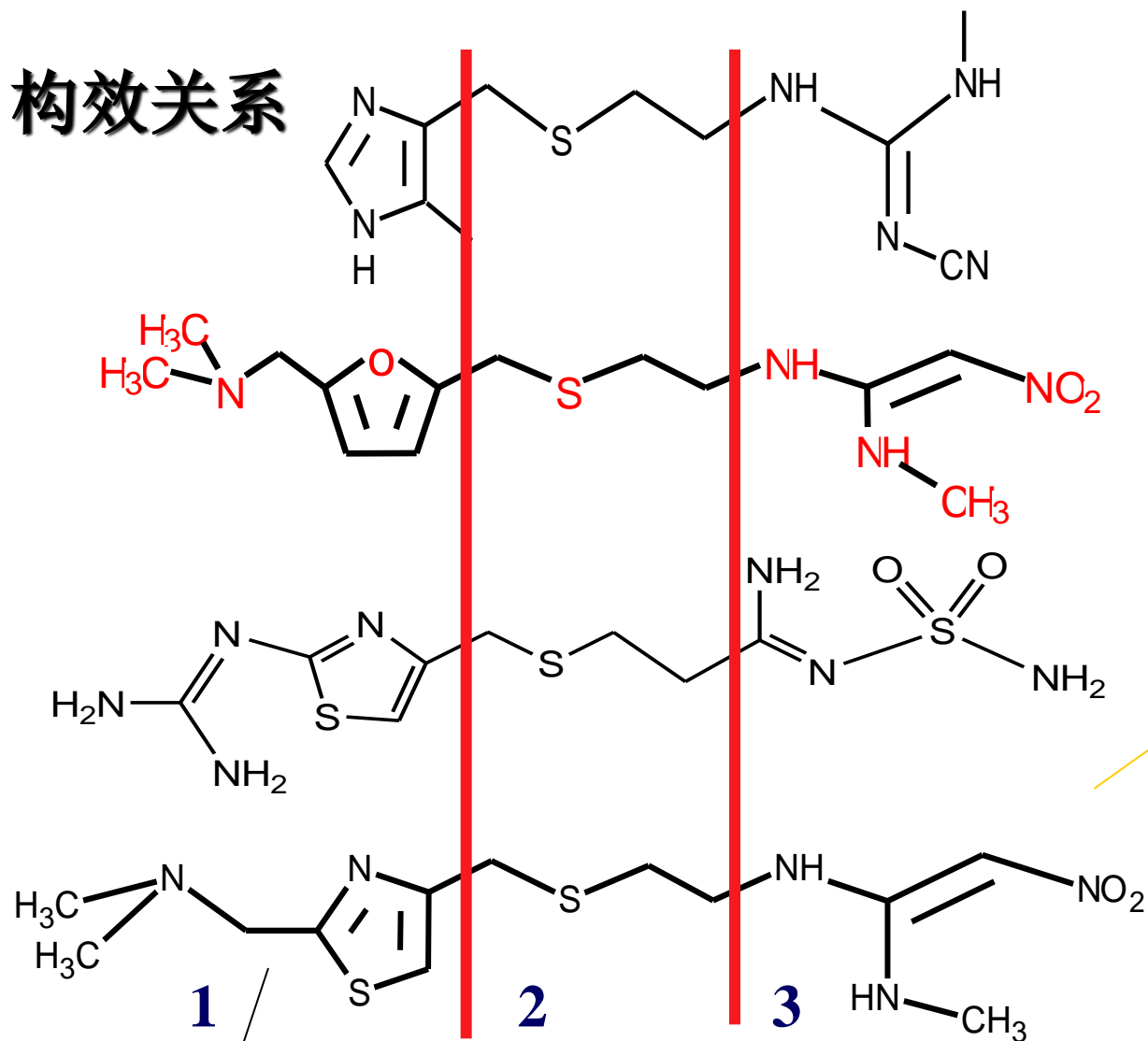
法莫替丁(Famotidine)

第三代药物



分子中有**噻唑环**和**磺酰胺**结构，作用强度为cimitidine的30-100倍，也**无雌激素作用**，剂量小，药理作用类似于雷尼替丁，**对夜间胃酸分泌的抑制作用显著**

(四)、构效关系



平面的
“脘脘基
团”

碱性芳杂环或
碱性基团取代
的芳杂环

中间为易绕曲
的四原子链



结构由三部分构成，即碱性芳杂环，平面结构的极性基团（脘脲基团）和易曲绕中间连接链

- 1、碱性芳杂环：与组胺受体相结合**
- 2、脘脲基团：在生理pH下可以部分电离，能和受体形成氢键**
- 3、易曲绕中间连接链：链的长度以4个原子最佳，且以含硫原子链为佳**



• 下列属于咪唑类抗溃疡的药物是

A . 西咪替丁 B . 雷尼替丁
丁 E . 西替利嗪

C . 法莫替丁 D . 尼扎替



• A . 西咪替丁 B . 雷尼替丁 C . 法莫替丁

- 1 . 分子结构中含有氰基的药物 ()
- 2 . 分子结构中含有咪喃环的药物 ()
- 3 . 分子结构中含有磺酰胺基的药物 ()



■ 经灼烧后，产生的硫化氢能使湿润的醋酸铅试纸变黑的药物有（ ）

- A . 硫糖铝
- B . 雷尼替丁
- C . 多潘立酮
- D . 法莫替丁
- E . 西咪替丁



二、质子泵抑制剂

(一) 定义

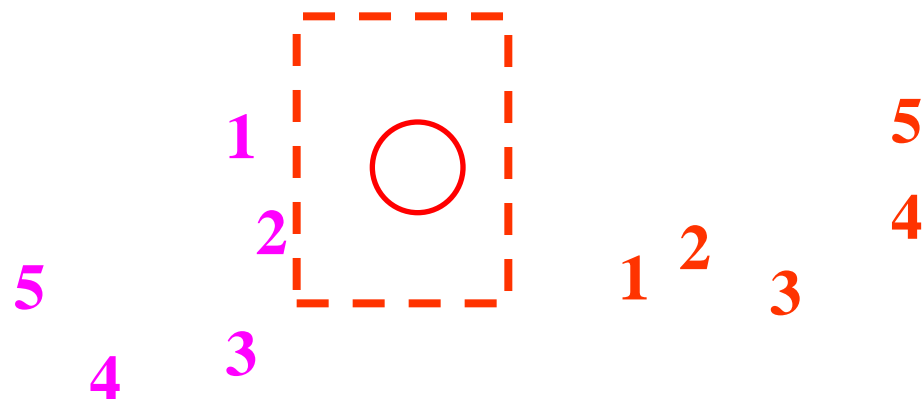
是指通过抑制质子泵，从而抑制胃酸分泌的药物。

(二) 抑制作用三大优势

- 1、该酶是胃酸分泌必经的最后一步，可完全阻断各种刺激引起的胃酸分泌，作用面广
- 2、此药物是以共价键的方式与H-K-ATP酶结合，故抑制胃酸分泌的作用很强
- 3、质子泵抑制剂仅存在于胃壁细胞表面，可选择性地浓缩在胃壁细胞的酸性环境中，其作用持久



(三) 奥美拉唑 (Omeprazole)



1、结构

- (1) 由**苯并咪唑**环，**吡啶**环和连接这两个环系的**亚磺酰基**构成
- (2) **S**有**手性**，具有光学活性，存在**S型**（艾司）和**R型**（奥美）两种异构体，**药用其外消旋体**



2.理化性质

- a.本品为白色结晶，易溶于有机溶剂，难溶于水。
- b.两性化合物（苯并咪唑、亚磺酰基），临床制成钠盐。
- c.本品不耐酸，制剂方式（肠溶）



3、疗效特点

作用广

作用强

作用持久

在胃壁细胞的酸性条件下，转化为次磺酰胺，以活性代谢物次磺酰胺的形式与**H⁺/K⁺-ATP酶**共价结合，产生酶抑制作用，这种共价结合，导致不可逆抑制，是次磺酰胺的**前药**



4、体内代谢

主要途径为氧化代谢，吡啶环的甲基羟基化，苯并咪唑环的6位羟基化

5、临床用途

治疗十二指肠溃疡的治愈率较高，对消化性溃疡，食管炎疗效显著

6、结构改造

苯并咪唑环、吡啶环、连接这两个环系的亚磺酰基



兰索拉唑 (Lansoprazole)

泮托拉唑 (Pantoprazole)

——不可逆质子泵抑制剂



7、不可逆质子泵抑制剂的副作用

长期抑制胃酸分泌，会诱发胃窦的反馈机制，导致高胃泌素血症，甚至导致胃癌的可能，所以在临床上不能长期连续使用。



■ 下列药物中，具有光学活性的是（）

A . 西咪替丁

B . 雷尼替丁

C . 奥美拉唑

D . 法莫替丁

E . 尼扎替丁



- A . 西咪替丁 B . 雷尼替丁 C . 兰索拉唑 D . 法莫替丁
E . 埃索美拉唑

- 1 . 分子结构中含有磺酰胺基的药物 ()
- 2 . 分子结构中含有三氟甲基的药物 ()
- 3 . 以S (-) 体供临床使用的药物 ()
- 4 . 分子结构中含有氰基的药物 ()
- 5 . 分子结构中含有咪喃环的药物 ()



• 下列描述与奥美拉唑相符的是 ()

A . 分子结构中含有氰基

B . 含有两个手性中心

C . 对酸不稳定

D . 具酸碱两性，以钠盐供药用

E . 在水溶液中很稳定



三、其他药物（自学）

- 枸橼酸铋钾 胃粘膜保护药

- 哌仑西平 抗胆碱药物



2019 安徽省《药物化学》精品线下开放课程

安徽中医药高等专科学校 | 药学系

Anhui College of Traditional Chinese Medicine | Depart of Pharmacy

药物化学与药物分析教研室 | 班超