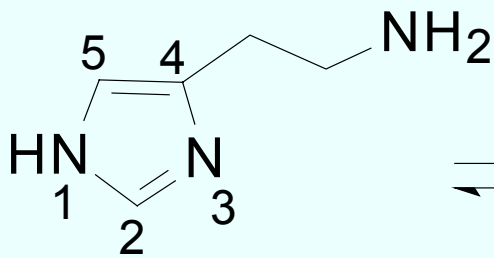


第四节 组胺H₁受体拮抗剂

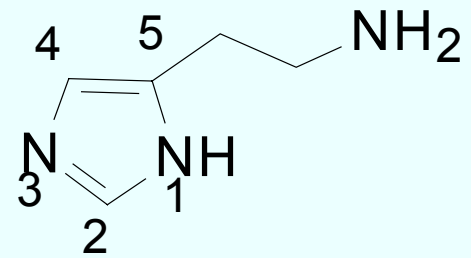
Histamine H₁ Receptor
Antagonists

组胺的结构

4 (5) - (2-氨基基) 咪



(a) N^{τ} -互变异构体

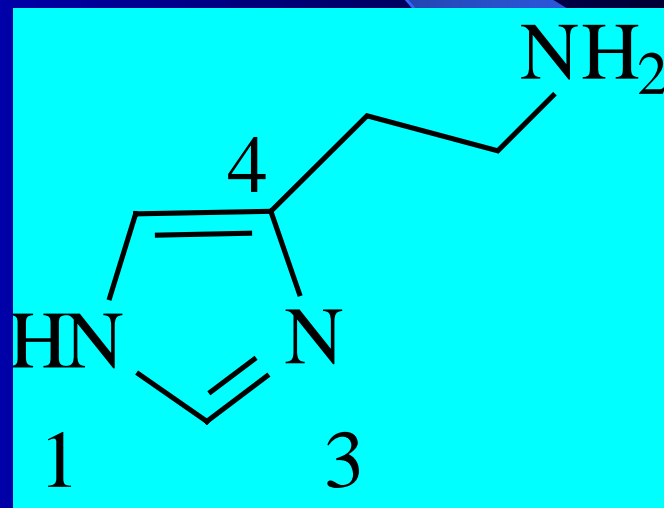
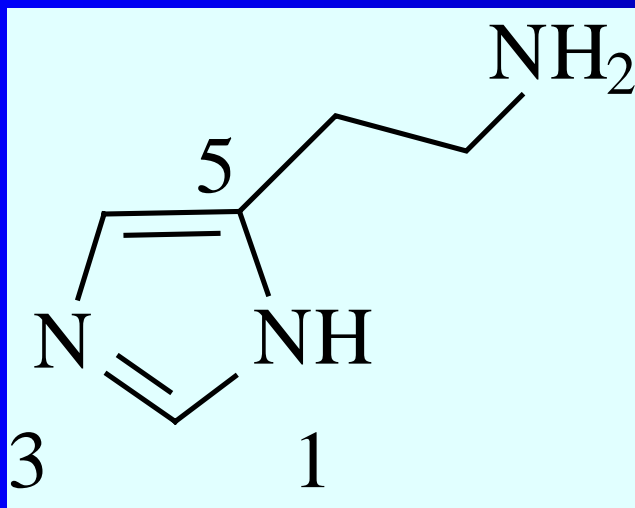


(b) N^{π} -互变异构体

- $N^1=N$, $N^3=N$, 侧链 $N=N$

组胺的结构

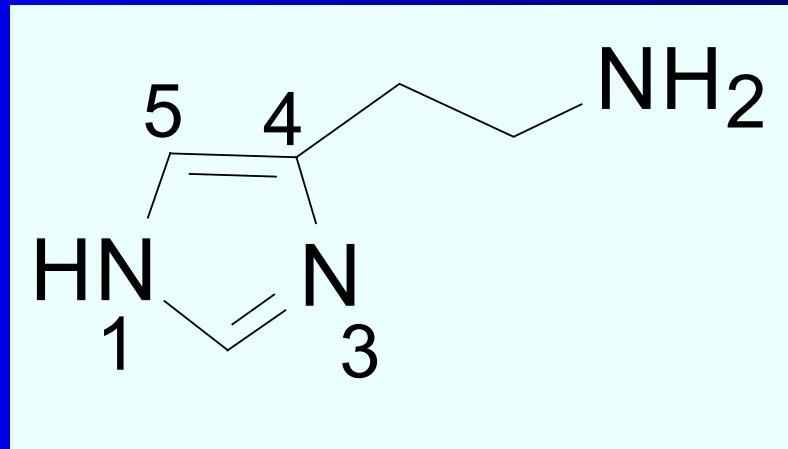
4(5) - (2-氨基乙基)咪唑



- $N^1=N$, $N^3=N$, 侧链 $N=N$

Histamine的生理作用

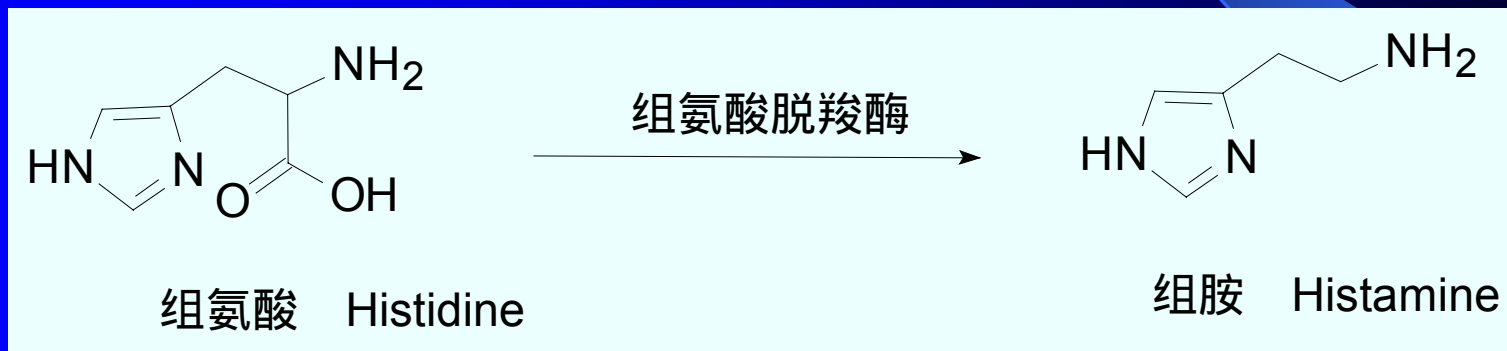
- 重要的化学递质
 - 在细胞之间传递信息
 - 参与一系列复杂的生理过程



组胺的存在和释放

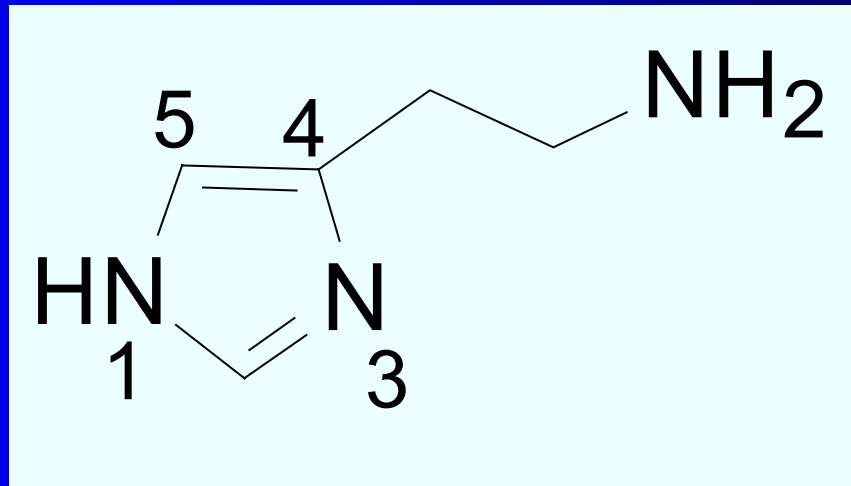
- 存在于肥大细胞中
 - 组胺与肝素-蛋白质形成粒状复合物
- 组胺释放进入细胞间液
 - 当机体受到如毒素、水解酶、食物及化学物品的刺激引发抗原-抗体反应时
 - 肥大细胞的细胞膜改变
- 释放依赖于 Ca^{2+} 和GTP的存在

Histamine的生物合成



组胺受体

- H₁、H₂和H₃受体



组胺H₁受体作用的效应

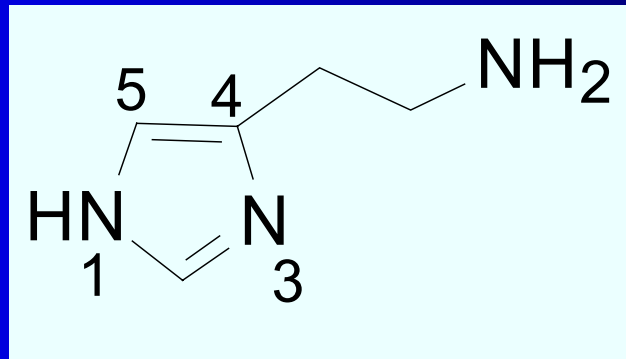
- 引起肠道、子宫、支气管等器官的**平滑肌收缩**
 - 严重时导致支气管平滑肌痉挛而呼吸困难
- 引起**毛细血管舒张**
 - 导致血管壁渗透性增加，产生水肿和痒感
- 参与**变态反应**

组胺H₂和H₃受体作用的效应

- H₂受体
 - 引起胃酸和胃蛋白酶分泌增加
 - 与消化性溃疡的形成 密切相关
- H₃受体
 - 已在中枢神经和一些外周组织中发现
 - 作用尚不明确

组胺的应用

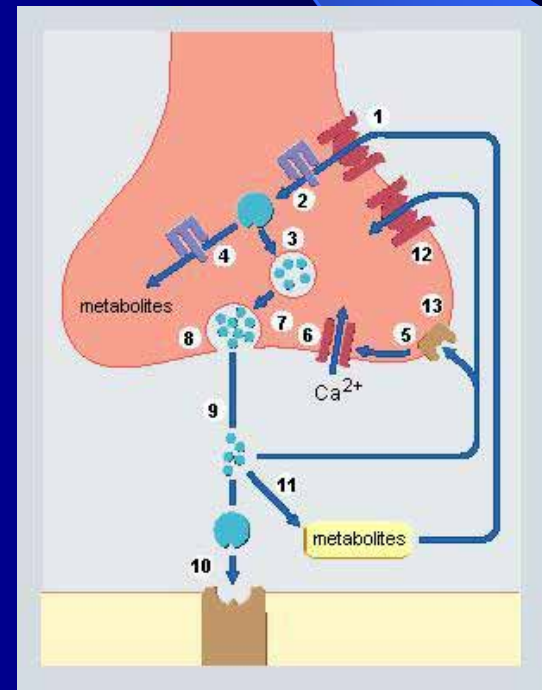
- 作为**诊断剂**
 - 检查胃分泌酸的能力和测定壁细胞群
- 治疗应用争论较大



抗组胺药物分类

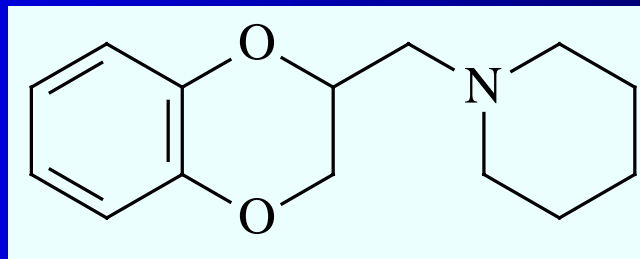
- 组胺酸脱羧酶抑制剂
- 阻断组胺释放的抗组胺药
- 受体拮抗剂
 - 组胺H₁受体拮抗剂
 - 组胺H₂受体拮抗剂

间接作用

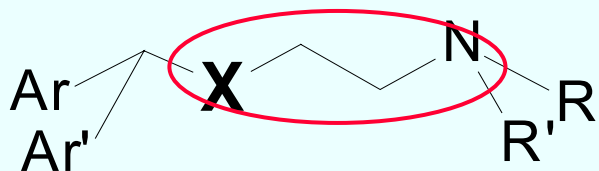


抗组胺药的历史

- 1933年在研究抗疟作用时，发现 **哌罗克生**
 - 对支气管痉挛 有保护作用
- 开始 H₁受体拮抗剂 研究
- 至今，未间断



H₁受体拮抗剂的分类



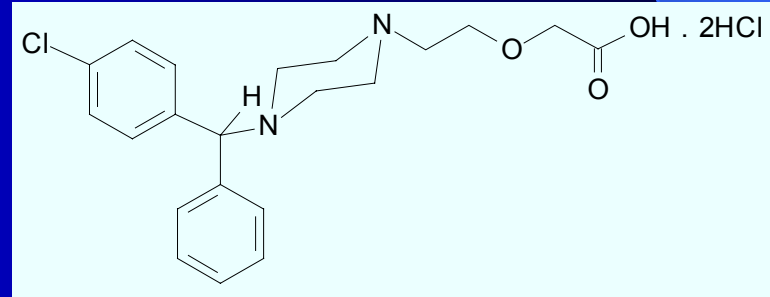
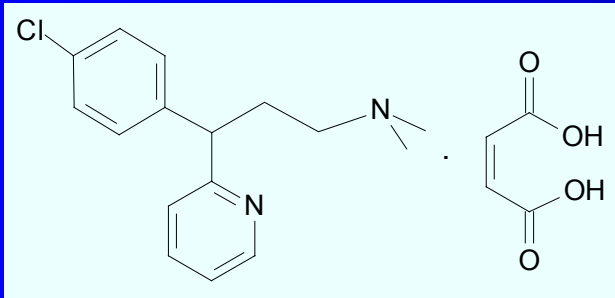
X = N 乙二胺类，哌嗪类

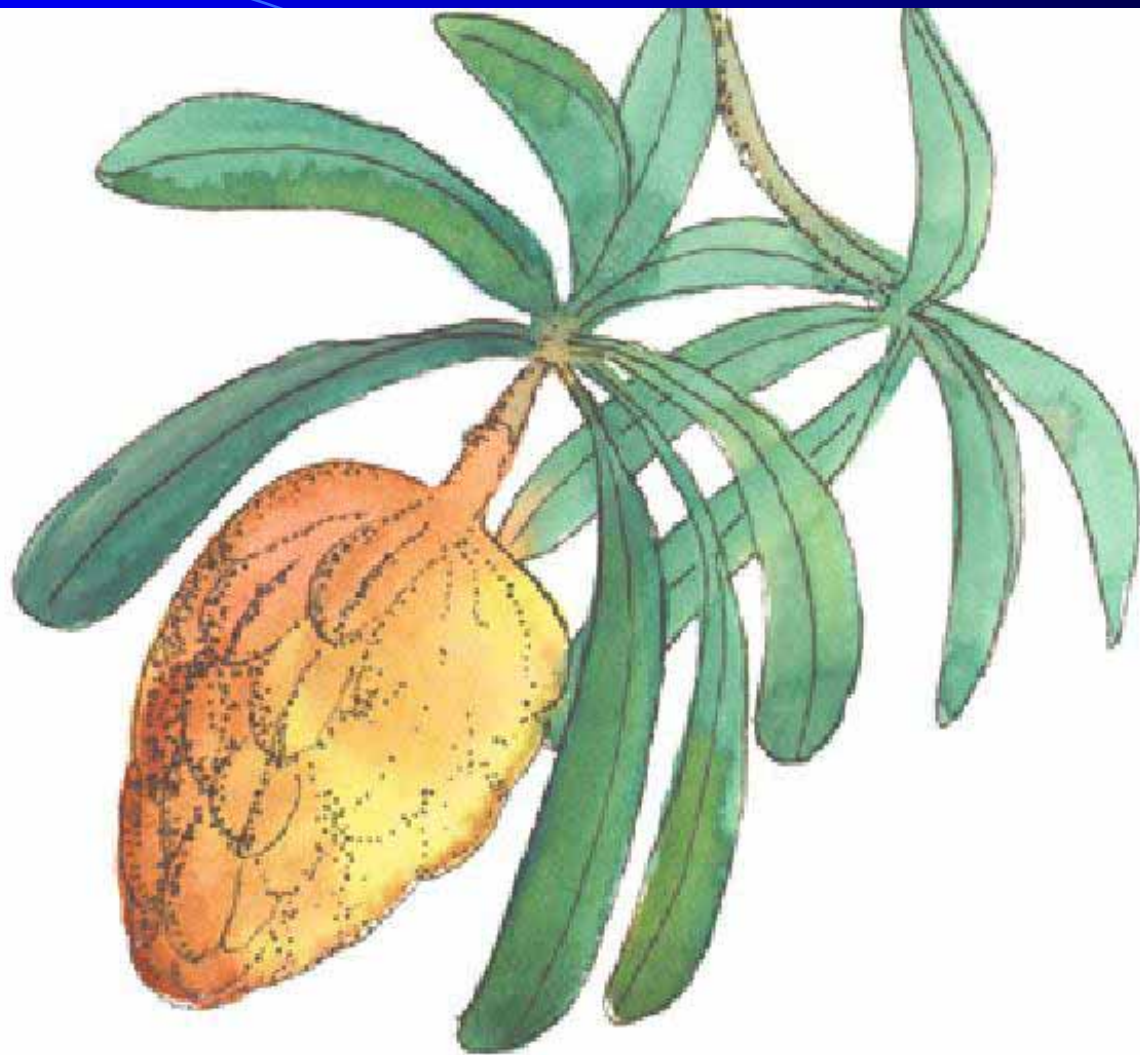
X = O 氨基醚类

X = C 丙胺类、哌啶类、三环类

主要学习药物

- 马来酸氯苯那敏
- 盐酸西替利嗪

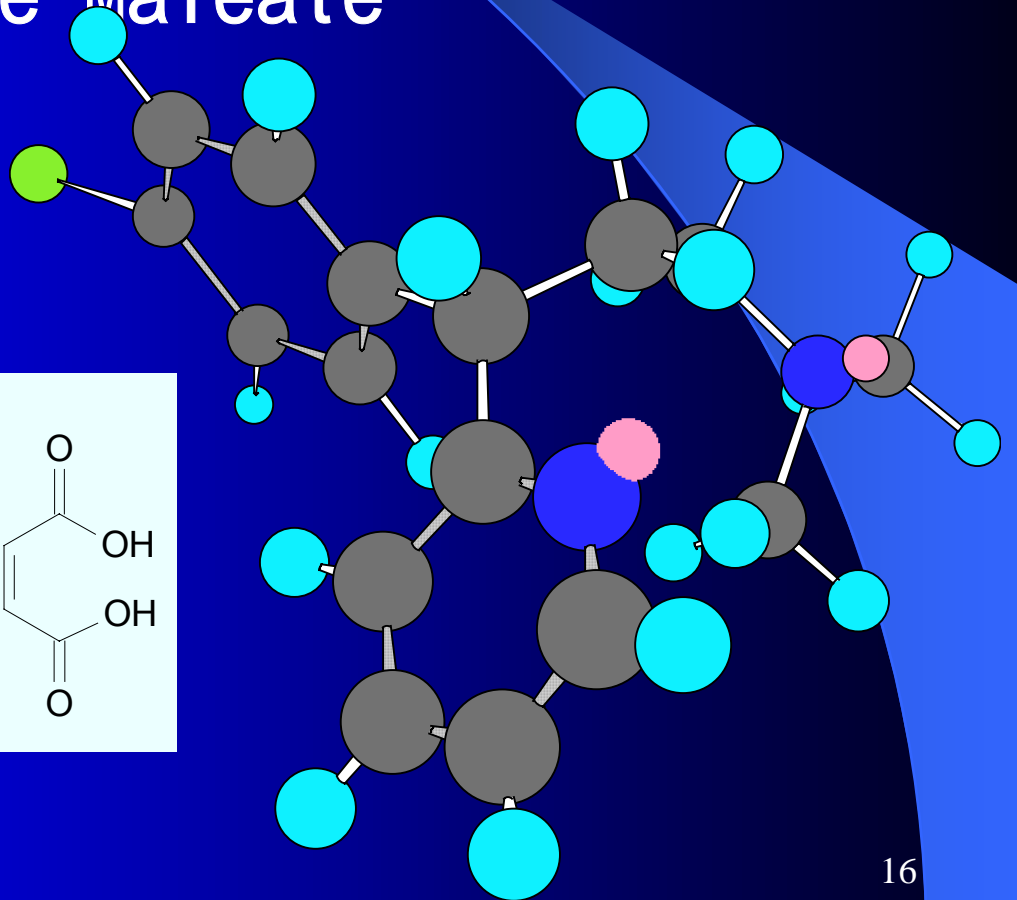
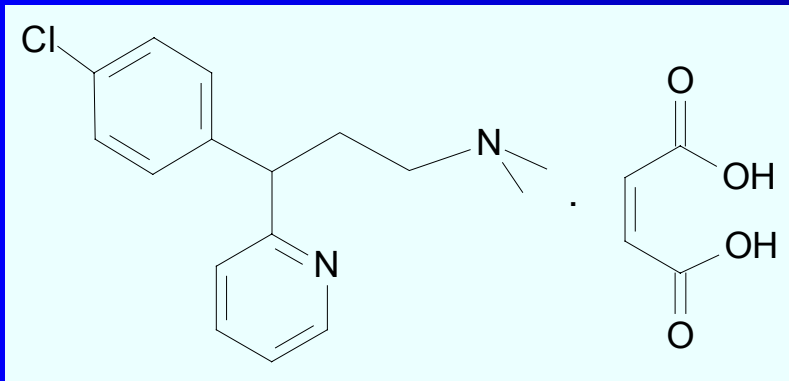




木蓮

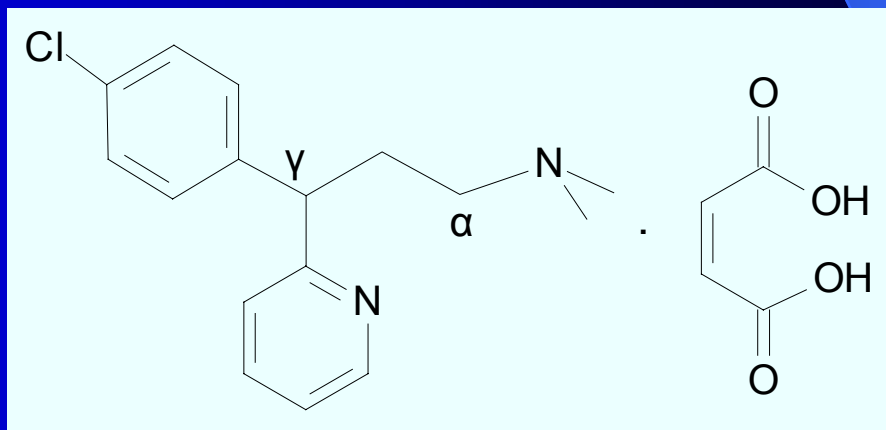
马来酸氯苯那敏

- Chlorphenamine Maleate
- 氯苯吡胺
- 扑尔敏



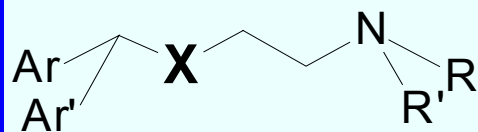
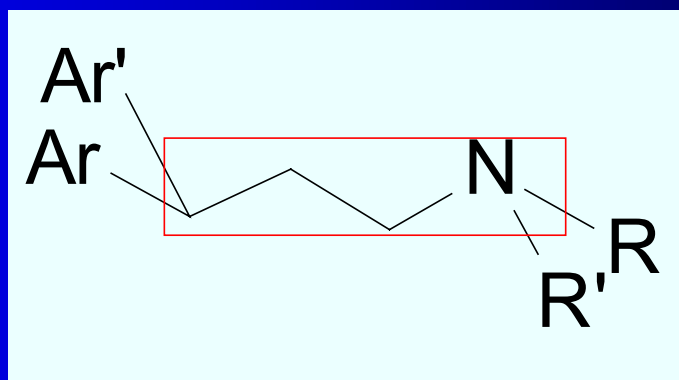
结构与命名

- N,N-二甲基- (4-氯苯基) -2-吡啶丙胺
顺丁烯二酸盐
- (4-Chlorophenyl) - (N,N-dimethyl-2-pyridinepropanamine) (Z) -2-batenedioate (1:1)



结构特点

■ 丙胺类



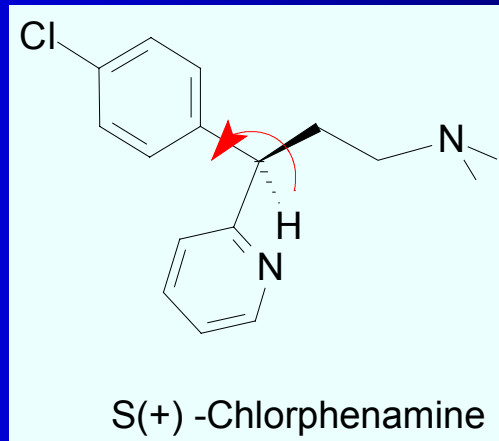
$X = N$ 乙二胺类, 哌嗪类

$X = O$ 氨基醚类

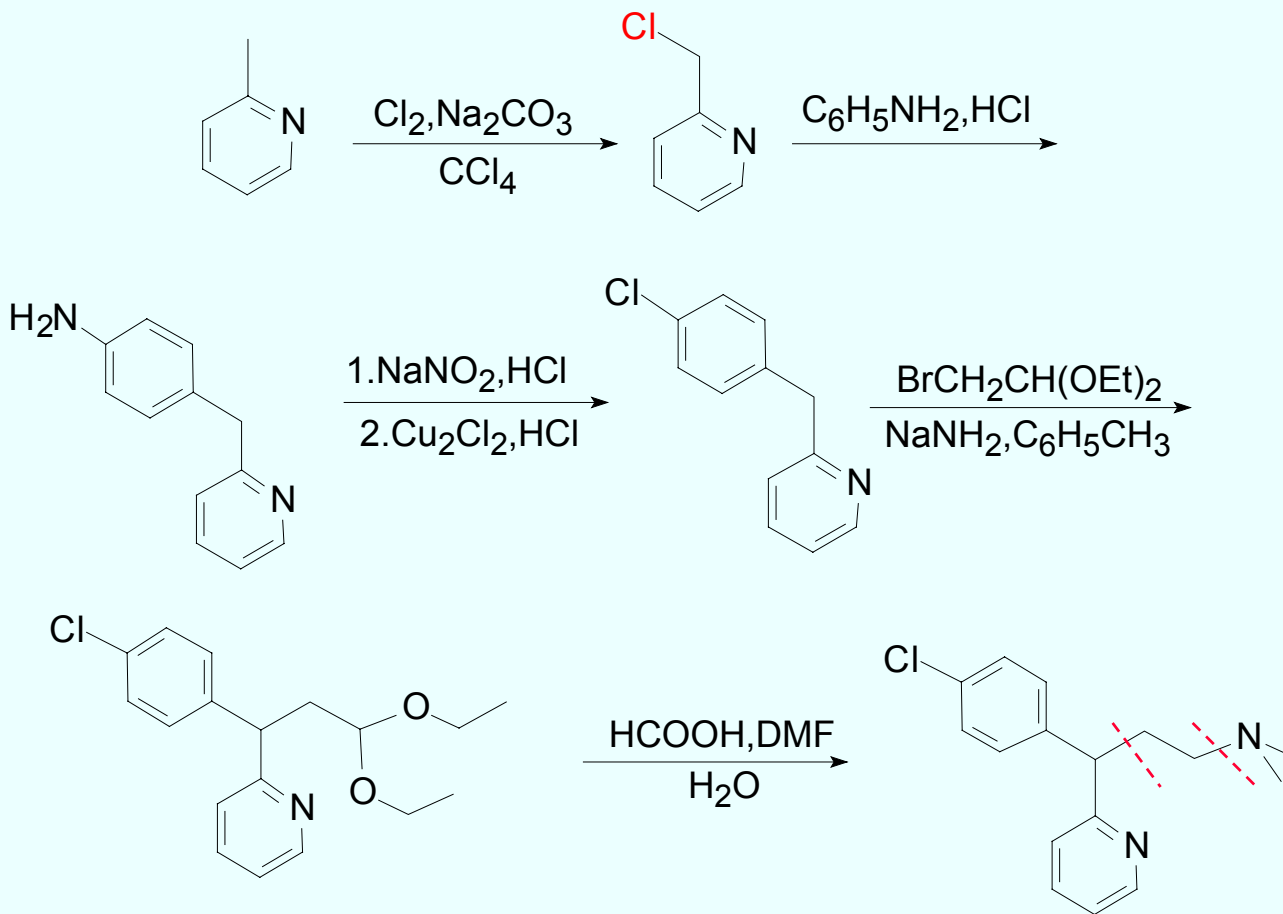
$X = C$ 丙胺类、哌啶类、三环类

光学活性

- S-构型（右旋）的活性比消旋体约强二倍
 - 急性毒性也较小
- R-构型（左旋）为消旋体的1/90
- 扑尔敏为消旋

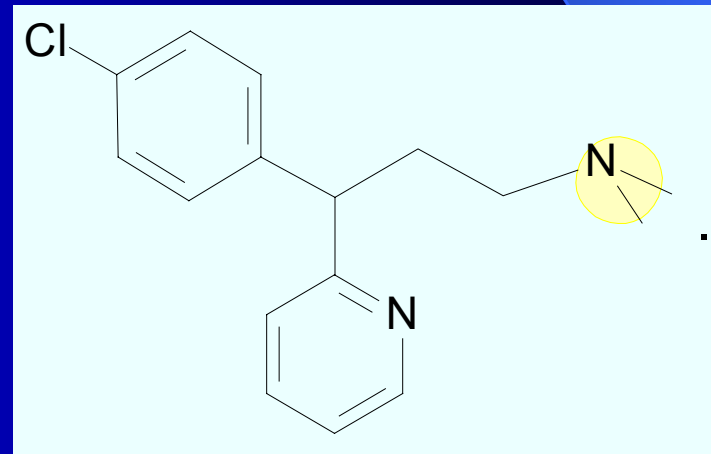


合成



代谢

- 吸收迅速而完全
- 排泄缓慢
 - 作用持久
- 极性代谢物
 - N-去一甲基
 - N-去二甲基
 - N-氧化物
 - 及未知的



作用

- 作用较强，用量少，副作用小
 - 适用于小儿
- 用于**过敏性疾病**
 - 鼻炎，皮肤粘膜的过敏
 - 荨麻疹，血管舒张性鼻炎
枯草热
 - 接触性皮炎
 - 药物和食物引起的过敏性
疾病



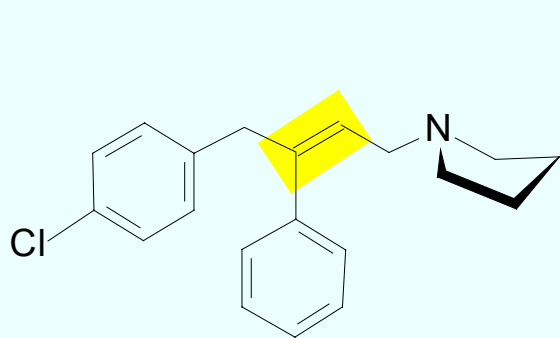
副作用

- 嗜睡
- 口渴
- 多尿
- 等

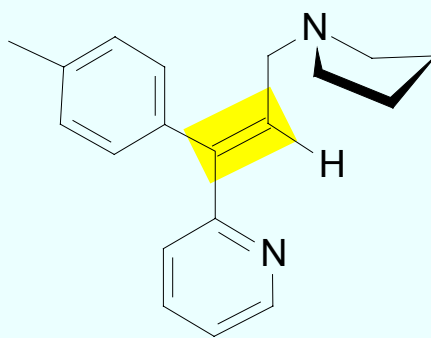
丙烯类似药物

■ E型体的活性

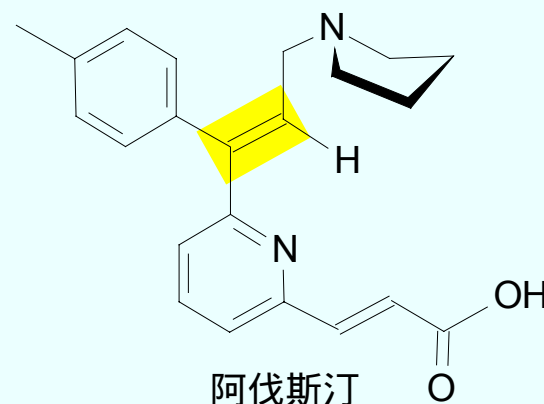
Z型体



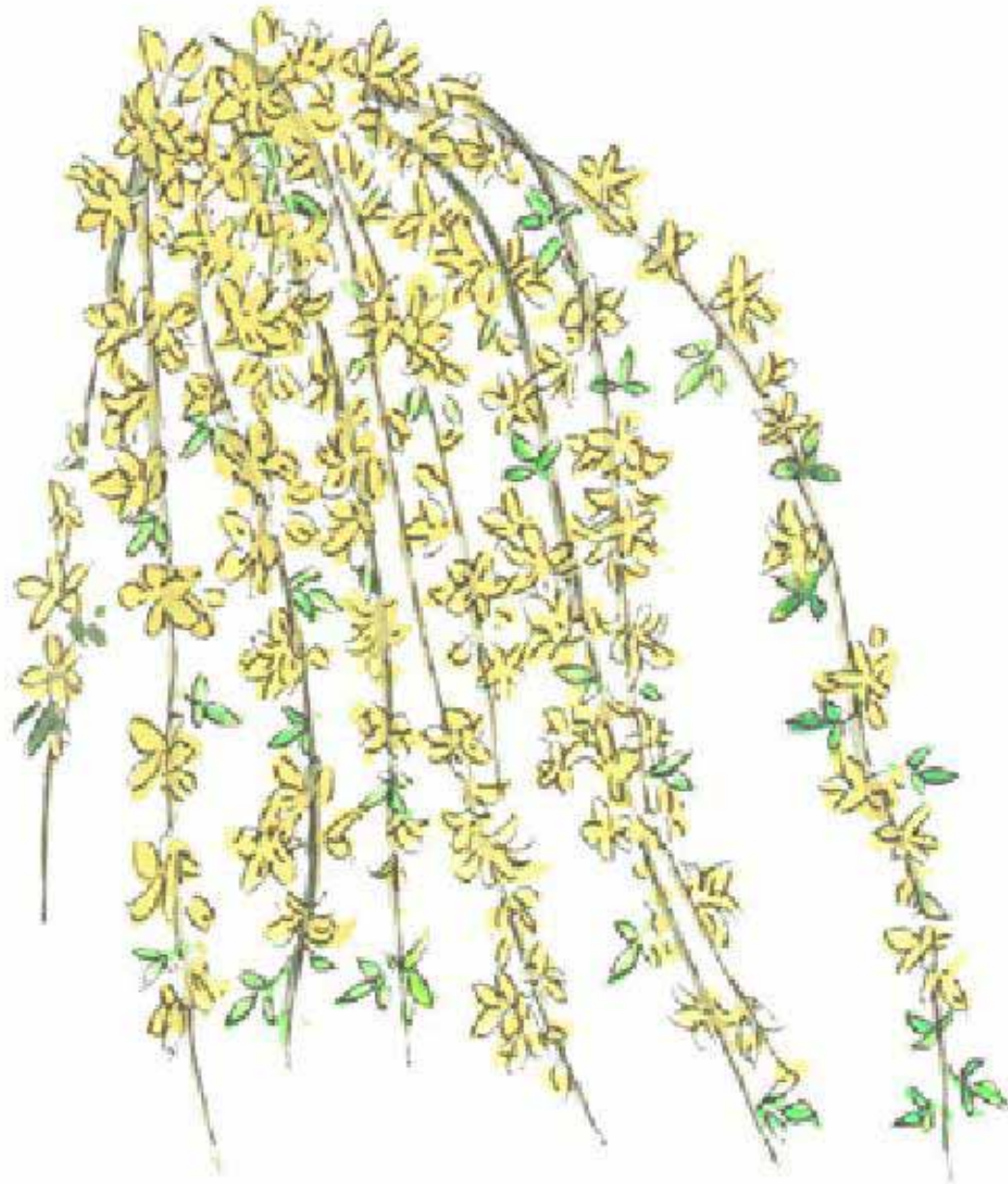
吡咯他敏
Pyrrobutamine



曲普利啶
Triprolidine



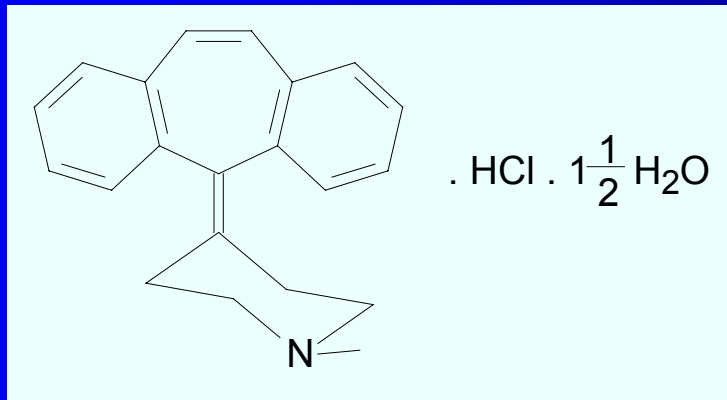
阿伐斯汀
Acrivastine



迎春

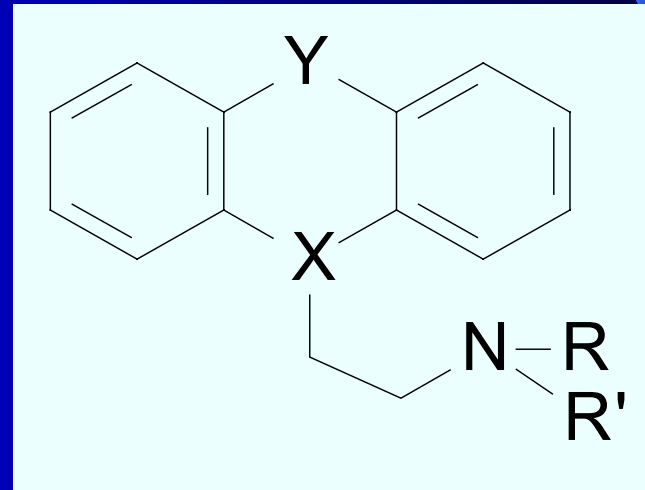
盐酸赛庚啉

- Cyproheptadine Hydrochloride



结构特点

- **三环类抗组胺药**
 - 将两个芳环的邻位相互连结
 - 成三环类H₁受体拮抗剂



作用

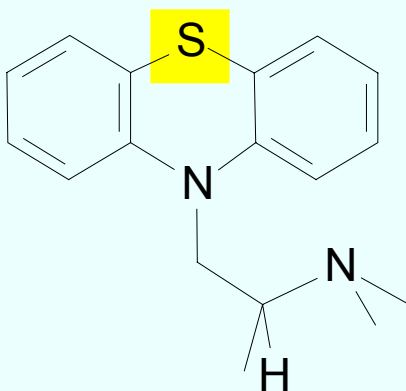
- 较强的H₁受体拮抗作用
- 并具有轻、中度的抗5-羟色胺及抗胆碱作用

用途

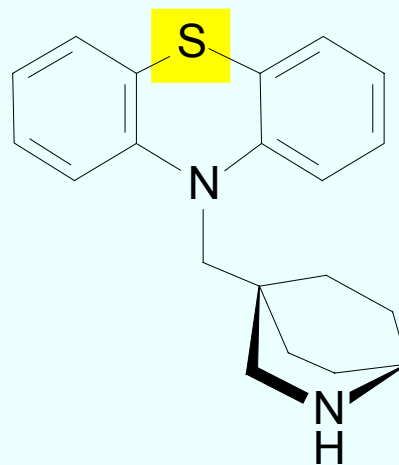
- 适用于过敏性疾病
 - 荨麻疹、湿疹、皮肤瘙痒症及其它
- 可抑制下丘脑饱觉中枢
 - 有刺激食欲的作用
 - 服用一定时间后可见体重增加

相关药物

- 吩噻嗪类



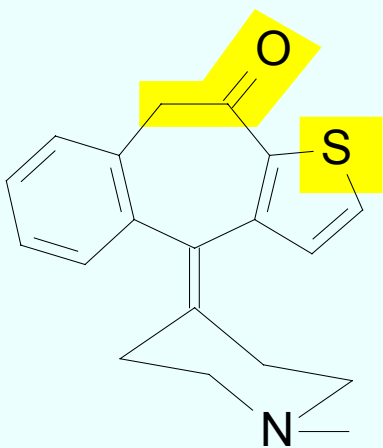
异丙嗪
Promethazine



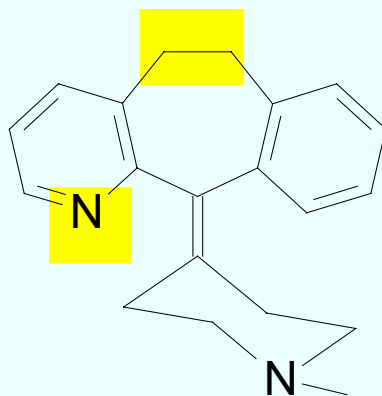
美喹他嗪
Mequitazine

相关药物

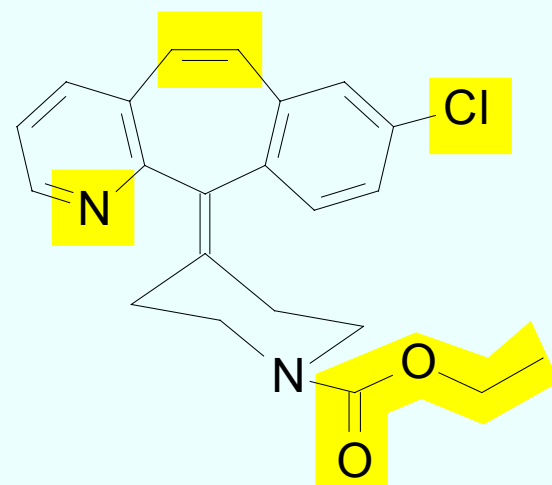
- 酮替芬，阿扎他定，氯雷他定



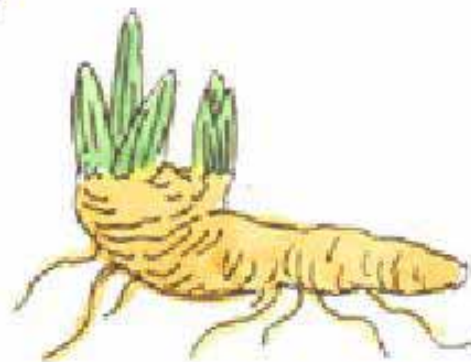
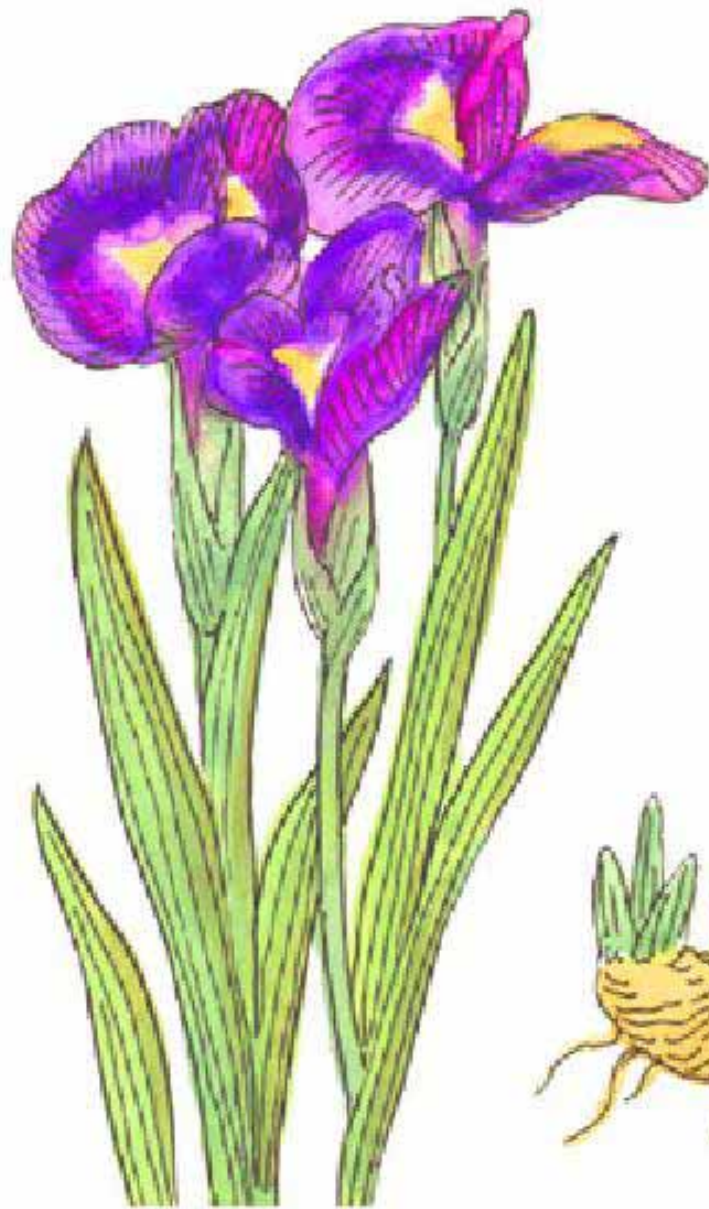
酮替芬
Ketotifen



阿扎他定
Azatadine

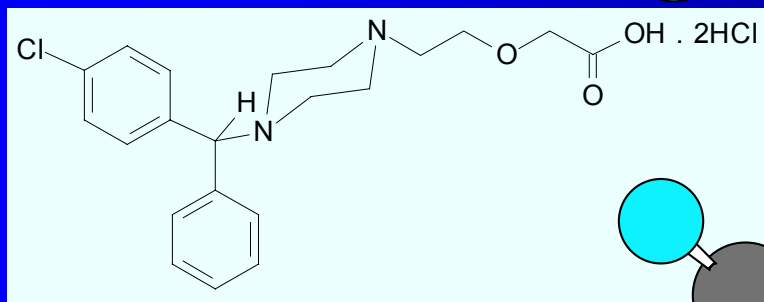


氯雷他定
Loratadine



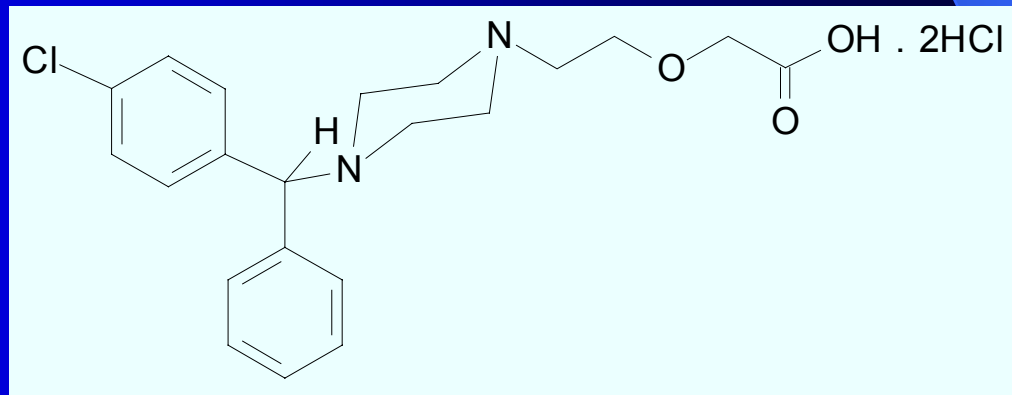
盐酸西替利嗪

- Cetirizine dihydrochloride



结构和化学名

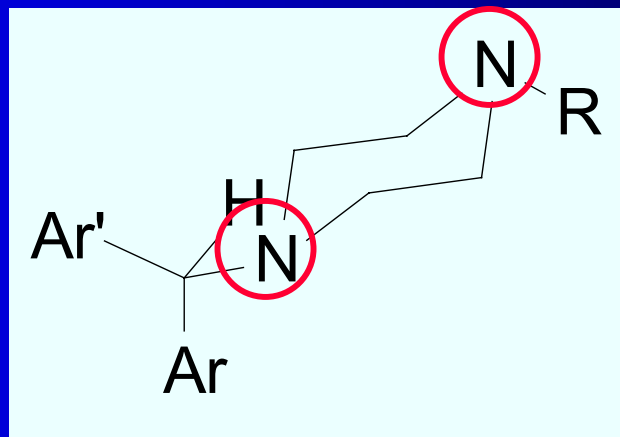
- 2-[4-[(4-氯苯基) 苯基甲基]-1-哌嗪基]乙氧基乙酸二盐酸盐
- [2-[4-[(4-Chlorophenyl)phenylmethyl]-1-piperazinyl]ethoxy]acetic acid dihydrochloride



结构特点

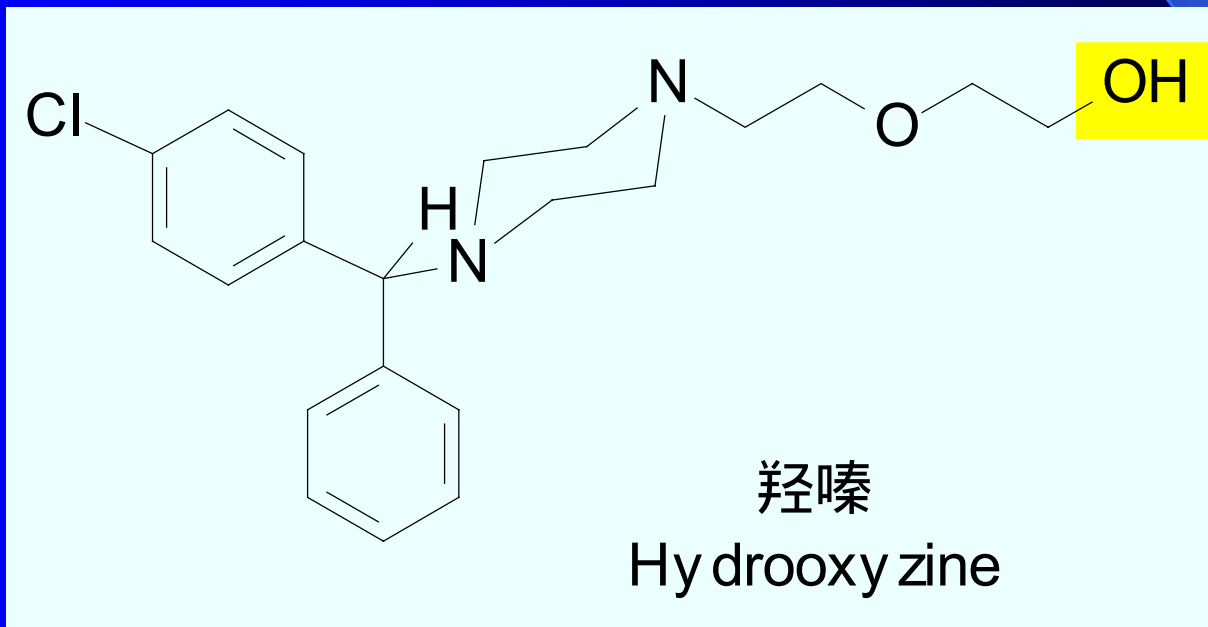
■ 哌嗪类抗组胺药

- 一氮原子上带二苯甲基
 - 有时苯环对位有氯取代
- 另一氮原子上取代基的变换较多

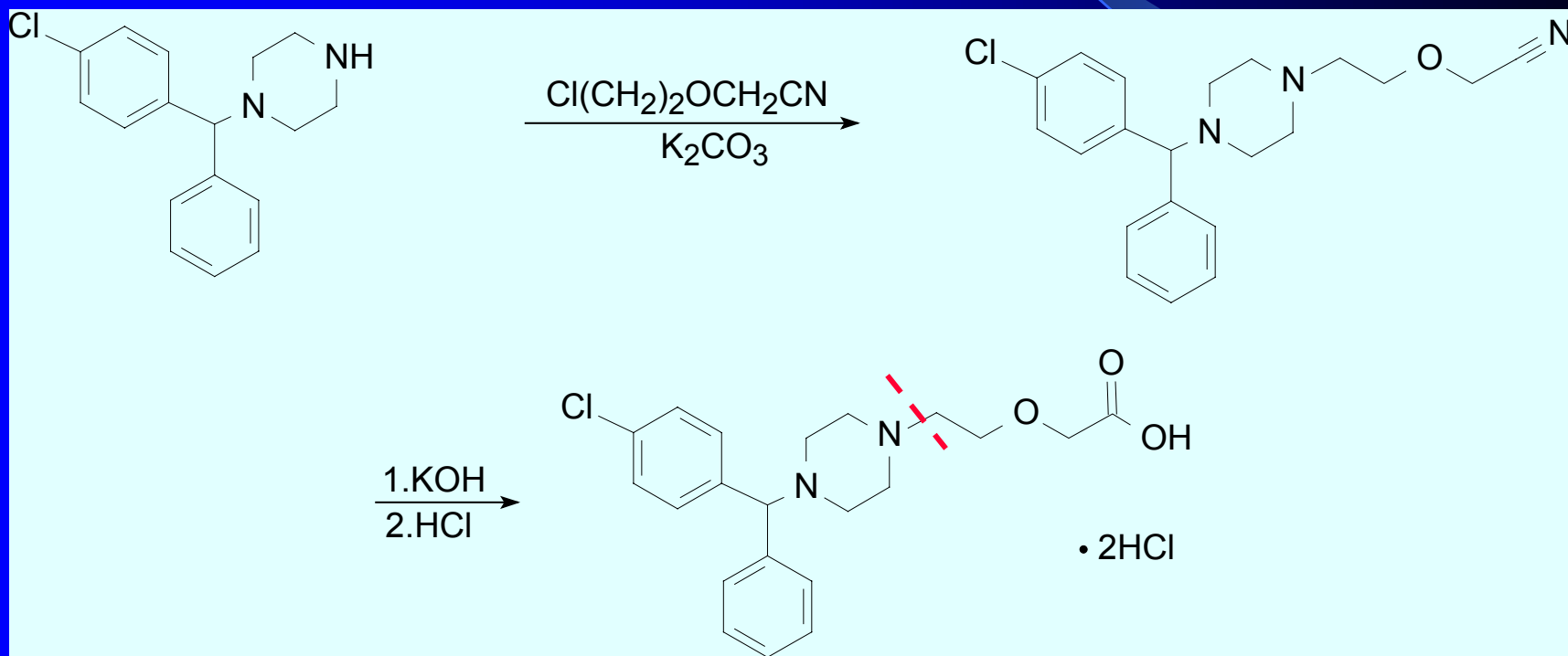


来源

- 安定药羟嗪的主要代谢产物
 - 氧化

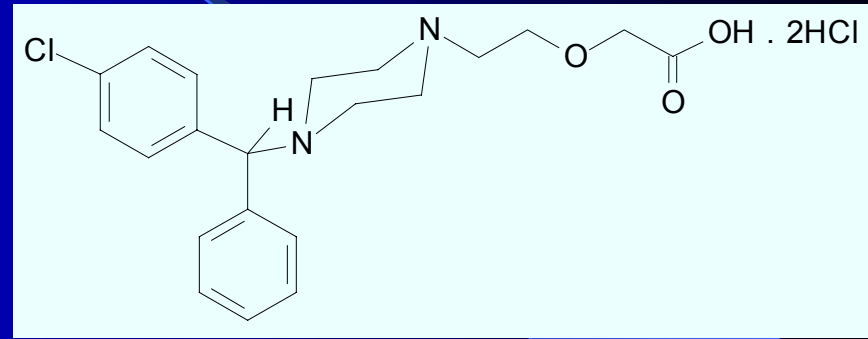


合成



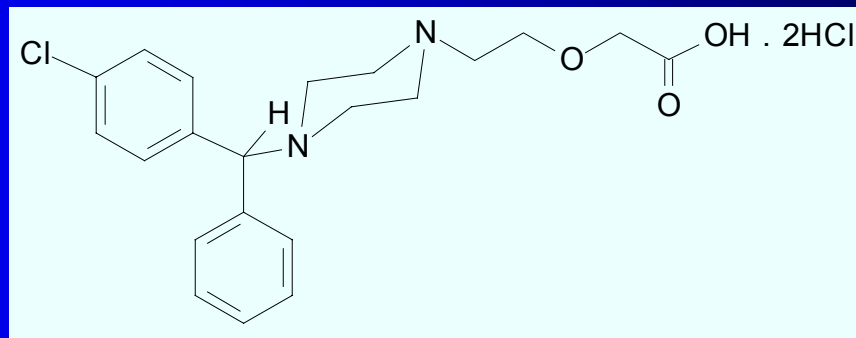
作用特点

- 选择性作用于H₁受体
 - 作用强 持久
- 非镇静性抗组胺药
 - 不易透过血脑屏障
 - 进入中枢的量极少
- 对M胆碱受体和5-HT受体的作用极小



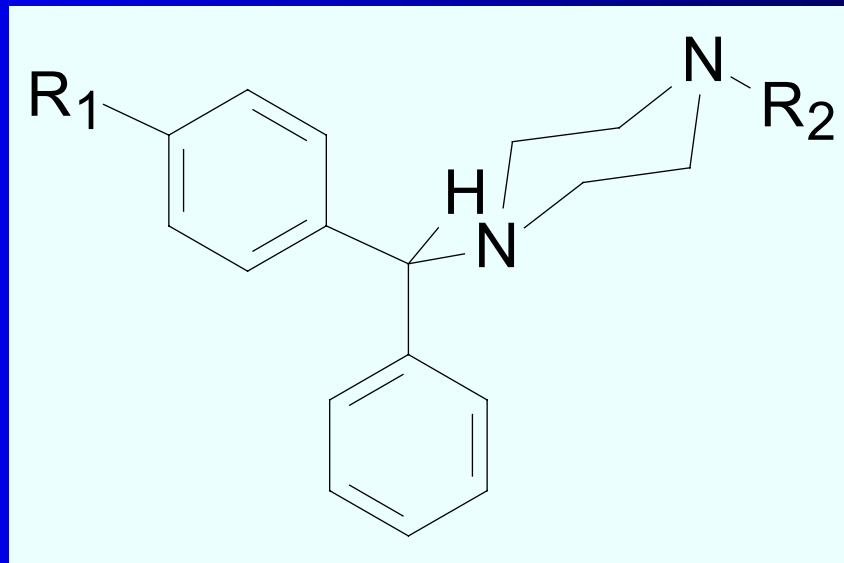
临床作用

- 抗过敏药
- 吸收 很快和很好
- 绝大部分 以原形经肾消除



哌嗪类抗组胺药

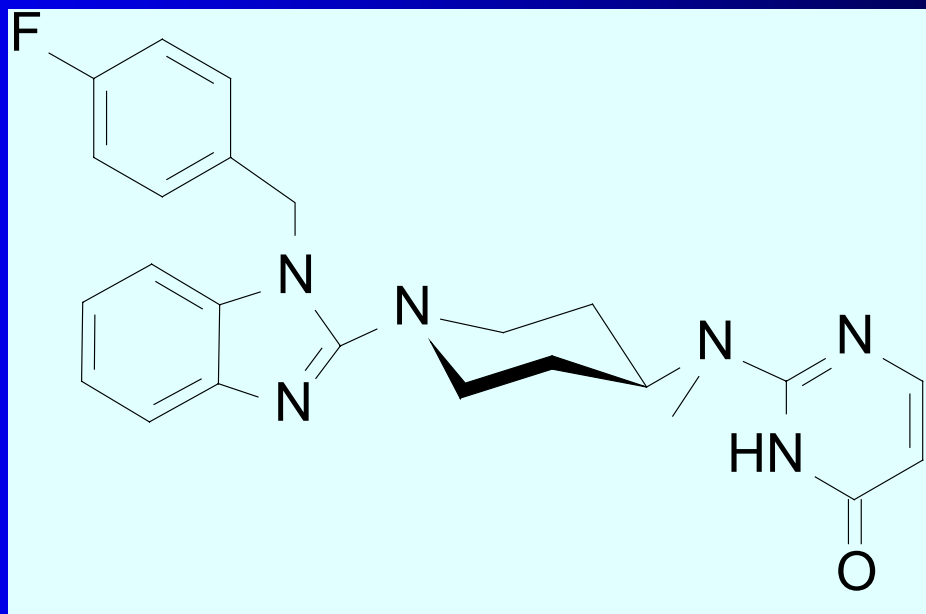
- 去氯羟嗪、赛克利嗪、氯环利嗪
- 美克利嗪、布克利嗪、奥沙米特





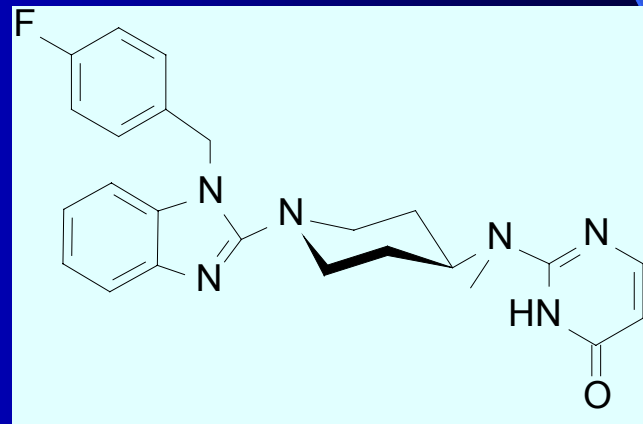
咪唑斯汀

Mizolastine



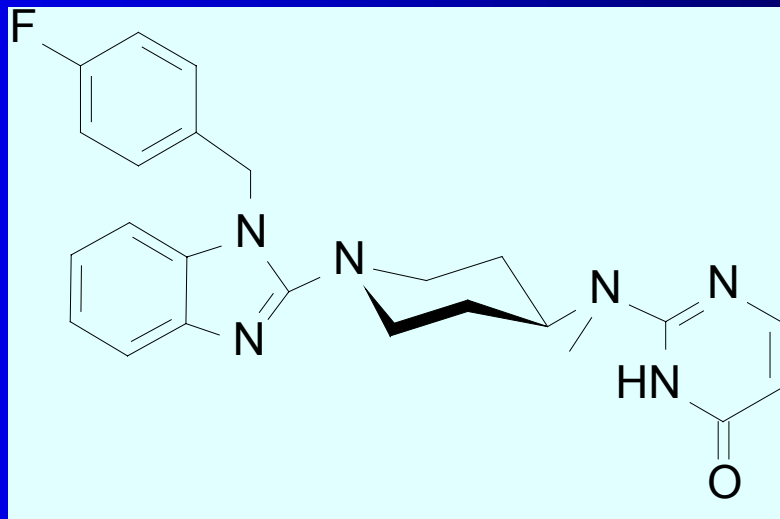
结构特点

- 一个芳环、三个含氮杂环
 - 以碳-氮键的方式连接
- 两个胍基掺入在杂环中
- 氮原子都处于季胺、酰胺及芳香性环中
 - 只具有很弱的碱性
- 整体分子相对稳定



发现

- 由Janssen公司开发

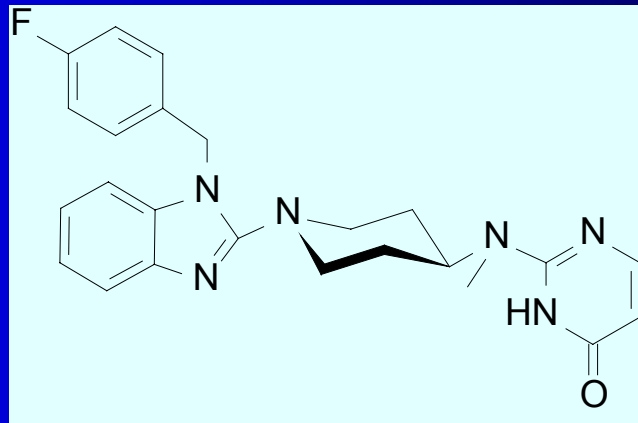


吸收和排泄

- 生物利用度为90%
 - 1.5h达到血浆药物峰浓度
- 与血浆蛋白高度结合
 - 游离药物约占血药浓度的1.6%。
 - 具较高的分布值（98 - 234 L）
 - 皮肤疱液与血浆药物浓度之比为50%
- 消除半衰期 6.1—25h，平均13.7h

代谢途径

- 代谢途径为在肝中的葡萄糖醛酸化
 - 主要不经P450代谢，
- 其代谢物无抗组胺活性



作用

- 对H₁受体有高度特异性和选择性
 - 起效快、强效和长效
- 有效抑制其它炎性介质的释放
 - 抑制炎症细胞的移行、减少嗜酸粒细胞和中性粒细胞浸润
 - 对花生四烯酸诱导的水肿表现强效、持久和剂量依赖的抗炎作用

H₁受体拮抗剂的发展

- 第一代H₁受体拮抗剂
- 非镇静性抗组胺药

第一代H₁受体拮抗剂

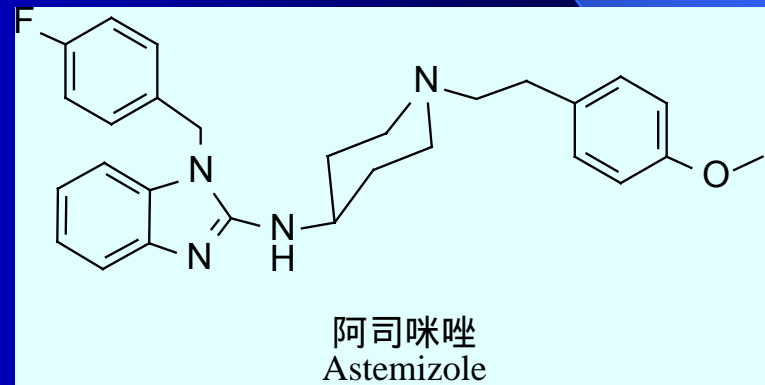
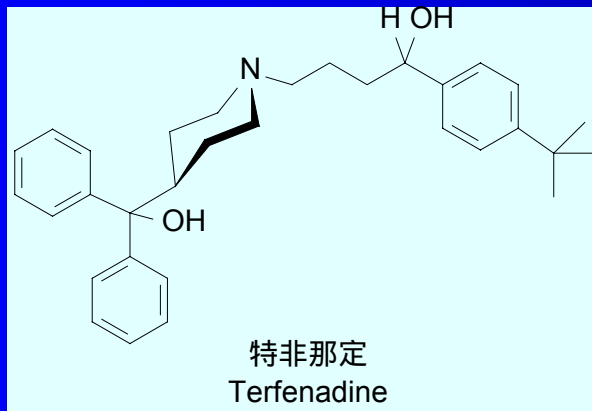
- 易于通过血脑屏障进入中枢
 - 脂溶性较高
 - 产生中枢抑制和镇静的副作用
- 选择性不够强
 - 呈现出抗肾上腺素、抗5-羟色胺、抗胆碱、镇痛、局部麻醉等副作用

非镇静性抗组胺药

- 难以通过血脑屏障进入中枢
 - 引入亲水性基团
 - 克服镇静作用
 - Acrivastine和Cetirizine
- 对外周H1受体有较高的选择性，避免中枢副作用
 - Clemastine和Loratadine

已撤销的非镇静性抗组胺药

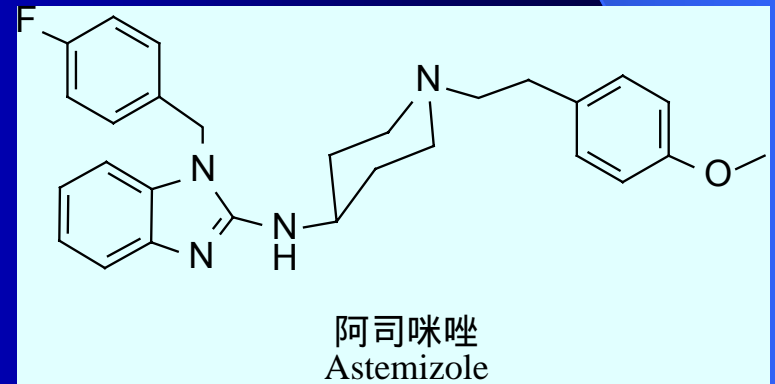
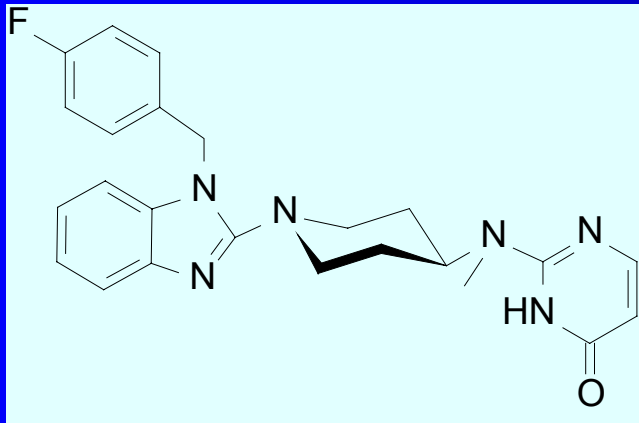
与某些药物（如某些抗生素及抗真菌药等）合用时可致严重的心脏病



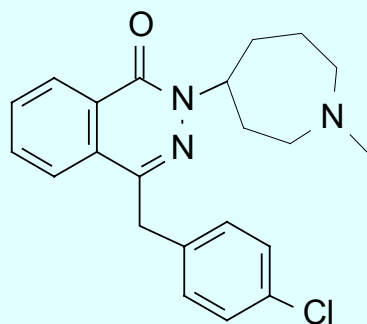
因心脏毒性

咪唑斯汀的代谢途径

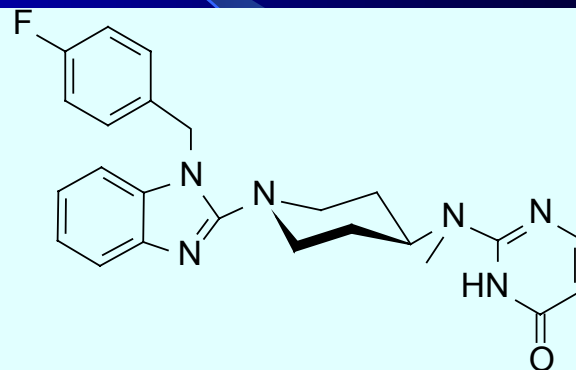
- 代谢途径为在肝中的葡萄糖醛酸化
 - 主要不经P450代谢
- 其代谢物无抗组胺活性



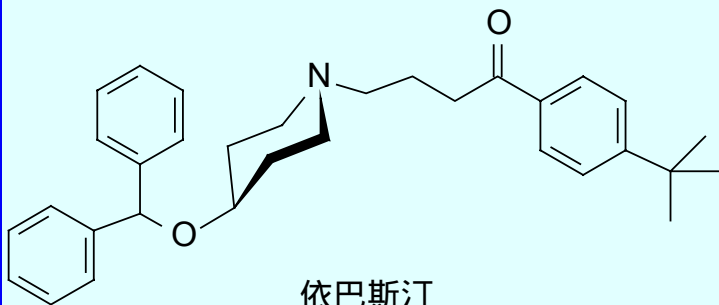
哌啶类非镇静性抗组胺药



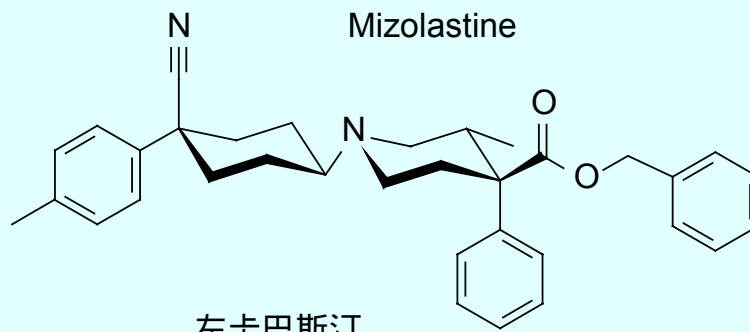
氮 斯汀
Azelastine



咪唑斯汀
Mizolastine



依巴斯汀
Ebastine



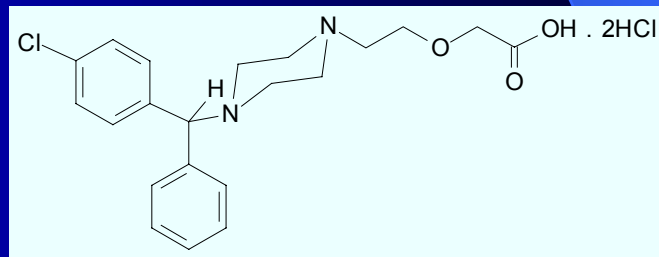
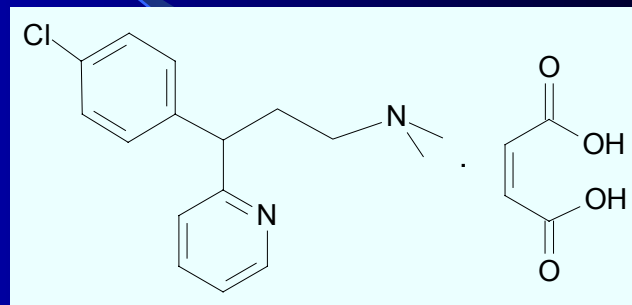
左卡巴斯汀
Levocarbastine



勿忘我

主要学习内容

- 重点药物
 - 马来酸氯苯那敏
 - 盐酸西替利嗪
- 抗组胺药的基本结构
- 非镇静性抗组胺药



■ 谢谢！