

目录

西药学专业知识.....	2
第一章 药剂学专业知识.....	2
第二章 药理学专业知识.....	34
第三章 药物分析专业知识.....	86
第四章 药物化学基础知识.....	115
第五章 药品管理.....	139

华图卓坤

西药学专业知识

第一章 药剂学专业知识

第一节 药剂学绪论

一、概述

1. 药剂学的概念与任务

(1) 药剂学：是研究药物剂型的基本理论、处方设计、制备工艺、质量控制与合理应用的综合性技术科学。

(2) 药剂学的任务：**药剂学的基本任务**是将药物制成适于临床应用的剂型，并能批量生产安全、有效、稳定的制剂。**剂型+制剂**。

药剂学的具体任务：

①药剂学基本理论的研究；②新剂型的研究与开发；③新技术的研究与开发；④新辅料的研究与开发；⑤中药新剂型的研究与开发；⑥生物技术药物制剂的研究与开发；⑦制剂新机械和新设备的研究与开发。**理论+新+生物技术**。

2. 剂型、制剂、制剂学等名词的含义

药物剂型：适合于疾病的诊断、治疗或预防的需要而制备的不同给药形式，简称剂型，如散剂、颗粒剂、片剂等。

各剂型中的具体药品称为药物制剂，简称制剂，如阿司匹林片、胰岛素注射液、红霉素软膏等。而且把制剂的研究过程也称制剂。

二、药物剂型与 DDS

(一) 药物剂型的重要性

1. **改变作用性质：**硫酸镁口服泻下，静滴镇静

2. **改变作用速度：**注射、吸入急救，丸剂、缓控释、植入长效

3. **改变毒副作用：**氨茶碱治疗哮喘，其栓剂消除心跳加快，缓控释制剂避免血药浓度峰谷现象

4. 产生靶向：脂质体、微球、微囊→肝、脾

5. 影响疗效：制备工艺不同，影响药物释放

药物剂型的重要性

(二) 剂型的分类

1、按给药途径分类

特点：与临床使用密切结合

给药途径	举例
经胃肠道	口服：散、片、颗粒、胶囊、溶液、乳剂、混悬
非经胃肠道	注射 呼吸道：气雾剂 皮肤：外用溶液剂、洗剂 黏膜：贴剂、滴眼、滴鼻、舌下、含漱 腔道：栓剂

2、按分散系统分类

特点：便于应用物理化学原理阐明制剂特征

溶液型、胶体溶液型、乳剂型、混悬型

气体分散型、微粒分散型、固体分散型

3、按形态分类——制备工艺相近

液体：溶解、分散

固体：粉碎、混合

半固体：熔化、研和

气体

4、按制法分类

浸出、无菌

(三) 药物的传递系统 (DDS)

设计理念：把药物在必要的时间以必要的量输送到必要的部位，以达到最大的疗效和最小的毒副作用。

因此 DDS 作为创新制剂，需要 3 种基本技能：

- ①时间的控制，即控制药物释放速度；
- ②量的控制，即改善药物的吸收量；
- ③空间的控制，即靶向给药技术。

三、辅料在药剂中的应用

1. 药剂中使用辅料的目的是

- ①有利于制剂形态的形成
- ②使制备过程顺利进行
- ③提高药物的稳定性

防止水解、氧化的措施：pH 调节剂、抗氧化剂、金属络合剂、将药物制成前体药物、将药物制成包合物/微囊/脂质体

④调节有效成分的作用或改善生理要求

2. 辅料在药剂中的地位（只记最重要的内容）

②辅料不同，剂型不同，疗效不同

>>速效制剂（注射剂、气雾剂）——起效快

>>缓、控释制剂——在体内维持时间较普通制剂长

辅料控制释放：定速（控释制剂零级恒速释药）、定时（脉冲制剂）、定位（靶向制剂、结肠定位制剂）

>>注射剂/气雾剂/舌下含片/透皮贴剂——避免肝脏首过效应、胃肠道 pH 及酶等对药物降解及药物对胃肠道的刺激，提高生物利用度

③辅料改变药物的理化性质

难溶性药物灰黄霉素+水溶性高分子材料 PEG6000 制成固体分散体，药物以微晶态、固态或不定型状态存在，溶解度提高，吸收快，生物利用度高。

④辅料增加制剂的可接受性

味道、外观

四、药典与药品标准简介

（一）药典

1. 国家记载药品质量规格、标准的法典
2. 国家药典委员会组织编纂
3. 由政府颁布执行，具有法律的约束力
4. 收载疗效确切、副作用小、质量稳定的常用药品及其制剂
5. 明确规定了这些品种的质量标准，在制剂通则中还规定各种剂型的有关标准、检查方法等

《中国药典》发展：十版

1953：单部

1963、1977、1985、1990、1995、2000：二部

2005、2010：三部

2015：四部（现行版）——一部：药材和饮片、植物油脂和提取物、成方制剂和单味制剂；二部：化学药品、抗生素、生化药品、放射性药品；三部：生物制品；四部：制剂通则、药用辅料。

《美国药典》（USP）

《英国药典》（BP）

《日本药局方》（JP）

《国际药典》(Ph. Int.): 仅供参考, 对各国药品无法律的约束力。

(二) 药品标准

>>国家标准: 药典, 部颁、局颁药品标准

>>地方标准: 约 9000 个, 已取消

①是国家对药品的质量、规格和检验方法所作的技术规定。

②是保证药品质量, 进行药品生产、经营、使用、管理及监督检验的法定依据。

(三) 处方药与非处方药——管理上的界定

处方药: 凭处方调配、购买, 医生指导用药, 不得大众传媒发布广告

非处方药(OTC): 消费者自行判断购买、使用, 包装上印有专有标识

(四) GMP 《药品生产质量管理规范》

GMP 是控制与保持药品生产过程的一致性和确保产品优质水平的管理制度, 是药品生产过程中, 用科学、合理、规范化的条件和方法来保证生产优良药品的一整套系统的、科学的管理规范, 是药品生产和管理的基本准则。

新版 GMP2011 年 3 月 1 日起开始施行, 对现有企业给予不超过 5 年的过渡期。

GMP 检查对象: 人、生产环境、制剂生产的全过程

拓展:

GSP: 《药品经营质量管理规范》是药品经营管理和质量控制的基本准则, 企业应当在药品采购、储存、销售、运输等环节采取有效的质量控制措施, 确保药品质量。

第二节 散剂、颗粒剂

一、固体制剂的分类、特点与一般质量要求

1. 固体制剂分为散剂、颗粒剂、胶囊剂和片剂。

2. 固体制剂的特点:

(1) 物理、化学稳定性好, 生产工艺稳定, 生产成本低;

(2) 制备过程前处理需经历相同的单元操作;

(3) 药物在体内需先溶解后再被吸收进入血液循环;

- (4) 计量交易控制;
- (5) 贮存、运输、服用以及携带方便。

二、散剂的分类、特点和质​​量要求

1.分类

- (1) 按用途: 口服散剂和局部散剂;
- (2) 按组成: 单散和复方散剂;
- (3) 按剂量: 分剂量散和不分剂量散剂。

2.特点

- (1) 粒径小、比表面积大、易分散和起效快;
- (2) 外用散的覆盖面积大, 兼具保护、收敛的作用;
- (3) 制备工艺简单, 剂量易于控制, 便于老人、婴幼儿使用;
- (4) 包装、贮存、运输方便。

但是散剂分散度大, 稳定性较差, 对光、湿、热敏感的药物一般不宜制备成散剂。

3.散剂的制备

散剂制备的一般工艺流程是: 物料前处理→粉碎→过筛→混合→分剂量→质量检查→包装。

4.散剂的质量要求

- (1) 口服: 细粉; 局部: 最细粉。
- (2) 毒性、贵重、剂量小: 配研法混匀并过筛。
- (3) 多剂量散剂: 附分剂量的用具。
- (4) 含毒口服散剂: 单剂量包装。
- (5) 散剂中可含或不含辅料。
- (6) 密闭、密封(挥发、易吸潮)。
- (7) 其他检查项目:

外用散剂和用于烧伤或严重创伤的中药外用散剂通过七号筛的粉末重量不得少于 95%; 中药含水量不得超过 9.0%; 干燥失重量不得超过 2.0%; 用于烧伤、严重创伤或临床必需无菌的局部用散剂应符合无菌要求。

三、颗粒剂的分类、特点和质​​量要求

1.分类

药物与适宜的辅料混合制成的具有一定粒度的干燥颗粒状制剂，供口服用(不能外用)。分为：可溶颗粒、混悬颗粒、泡腾颗粒、肠溶颗粒、缓控释颗粒等。

2.特点

- (1) 分散性、附着性、团聚性、引湿性等较小；
- (2) 服用方便，并可加入添加剂如着色剂和矫味剂；
- (3) 可包衣，防潮、缓释、肠溶；
- (4) 避免复方散剂各组分粒度/密度差异大而离析。

3.颗粒剂的制备

制软材→制湿颗粒→湿颗粒干燥→整粒与分级→装袋。

4.颗粒剂的质量要求

- (1) 颗粒剂一般不能通过一号筛与能通过五号筛的总和不得超过15%；
- (2) 除另有规定外，中药颗粒剂中一般水分含量不得超过6.0%；
- (3) 干燥失重不得超过2.0%；
- (4) 除混悬颗粒以及已规定检查溶出度或释放度的颗粒剂可不进行溶化性检查外，可溶性颗粒剂应全部溶化或轻微浑浊，泡腾颗粒剂5分钟内颗粒均应完全分散或溶解在水中，均不得有异物。

5.颗粒剂的临床应用与注意事项

- (1) 可溶性、泡腾性颗粒应加温开水冲服，切忌放入口中用水送服；
- (2) 混悬型颗粒剂冲服如有部分药物不溶解也应该一并服用；
- (3) 中药颗粒剂不宜用铁质或铝制容器冲服，以免影响疗效。

第三节 片剂

一、片剂的分类、特点和质量要求

片剂：药物与适宜的辅料制成圆片状或异形片状的固体制剂，中药还有浸膏片、半浸膏片和全粉片等。

1.优点

- (1) 剂量准确，服用方便；
- (2) 更稳定(散剂、颗粒剂)；
- (3) 生产机械化程度高，成本低；
- (4) 种类较多；

(5) 运输、使用、携带方便。

2. 缺点

- (1) 幼儿及昏迷患者等不易吞服；
- (2) 制备工序较其他固体制剂多；
- (3) 某些含挥发性成分的片剂，贮存期内含量会下降。

3. 片剂的类型

类型	作用特点
含片	口腔中缓慢溶化，产生局部或全身作用
舌下片	舌下黏膜吸收，发挥全身作用，急症治疗
口腔贴片	粘贴于口腔黏膜，起局部或全身作用
咀嚼片	咀嚼后吞服，一般加入甘露醇、蔗糖等水溶性辅料；硬度适宜
可溶片	临用前溶解于水的片剂，可口服、外用、含漱
泡腾片	含有碳酸氢钠和有机酸，遇水产生气体呈泡腾状的片剂
阴道片(泡腾片)	置于阴道内，溶化、崩解释放，主要起局部杀菌消炎或给予性激素类药物
肠溶片	肠溶材料包衣，防止药物在胃中被破坏；治疗结肠疾病的药物，可包结肠定位肠溶衣

4. 片剂的质量要求

- (1) 硬度：50N以上为宜。
- (2) 脆碎度小于1%。
- (3) 片重差异：

片剂的平均重量(g)	片重差异限度(%)
<0.30	±7.5
≥0.30	±5.0

- (4) 外观性状。
- (5) 崩解度或溶出度：

片剂	普通片	糖衣片、浸膏片	分散片	舌下片、泡腾片	薄膜衣片	肠溶衣片	结肠定位肠溶片
崩解时限 (min)	15	60	3	5	30	先在盐酸溶液(9→1000)中检查2h, 每片不得有裂缝崩解或软化现象, 于pH为6.8的磷酸盐缓冲液中1h内应全部崩解	先在盐酸溶液(9→1000)及pH为6.8的磷酸盐缓冲液中不释放或不崩解; pH7.5~8.0的磷酸盐缓冲液中1h内完全释放或崩解

(6) 溶出度和释放度检查: 溶出度检查用于一般的片剂, 而释放度检查用于缓控释制剂。

(7) 含量均匀度: 系指小剂量或单剂量的固体制剂、半固体制剂和非均相液体制剂的每片(个)含量符合标示量的程度。

5. 片剂常用辅料——四大名“辅”

(1) 填充剂——主药剂量小, 需要加入辅料进行稀释, 以便于制成片剂和临床给药。

(2) 润湿剂和黏合剂——润湿剂本身没有黏性, 通过润湿药物诱发物料黏性; 黏合剂本身具有黏性, 用于无黏性或黏性不足的物料的黏合。

(3) 崩解剂——促进片剂在胃肠液中迅速破裂成细小颗粒的辅料。

(4) 润滑剂——改善粉末颗粒流动性, 防止黏冲, 保证压片推片的顺利进行。

备注:

①淀粉——填充剂(干)、崩解剂(干)和黏合剂(浆)。

②乳糖、蔗糖、糊精——填充剂, 注意蔗糖吸湿性强。

③微晶纤维素(MCC)——填充剂、粉末直接压片的黏合剂(有“干黏合剂”之称)。

④乙醇、蒸馏水——润湿剂。

⑤甲基纤维素(MC)、乙基纤维素(EC)、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙甲纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素钠(CMC-Na)、聚维酮(PVP)——黏合剂。

⑥羧甲基淀粉钠(CMS-Na)、低取代羟丙基纤维素(L-HPC)、交联羧甲基纤维素钠(CCMC-Na)、交联聚维酮(PPVP)——崩解剂。

⑦碳酸钠、碳酸氢钠+有机酸(酒石酸、富马酸、柠檬酸等)——泡腾崩解剂。

⑧微粉硅胶、氢化植物油、硬脂酸镁(MS)、滑石粉、十二烷基硫酸钠等——润滑剂。

5.片剂制备中常见问题

问题	原因
裂片	物料细粉太多，压缩时空气未能及时排出；物料塑性较差，结合力弱；工艺因素
松片	片剂硬度不够，黏性较差
崩解迟缓	片剂压力过大，影响水分渗入；黏合剂使片剂结合力过强；崩解剂性能较差
溶出超限	片剂不崩解、颗粒过硬或药物溶解度差等
含量不均匀	片重差异超限，药物混合度差，可溶性成分的迁移等，小剂量的更容易出现

6.片剂的包衣目的

- (1) 掩盖药物的苦味或不良气味；
- (2) 防潮、避光，增加药物稳定性；
- (3) 用于隔离药物，避免药物配伍变化；
- (4) 改善片剂的外观，提高流动性和美观；
- (5) 控制药物在胃肠道的释药部位，胃溶、肠溶、缓控释等。

7.包糖衣的流程

片芯→包隔离层→包粉衣层→包糖衣层→包有色糖衣层

(1) 隔离层：玉米朊、乙醇溶液、邻苯二甲酸醋酸纤维素乙醇溶液以及明胶浆等，作用是防止水分透入片芯。

(2) 粉衣层：滑石粉、蔗糖粉、明胶、阿拉伯胶或蔗糖的水溶液等，作用是消除片芯边缘棱角。

(3) 糖衣层：蔗糖水溶液，使表面光滑，细腻。

(4) 有色糖衣层：色素。

8.包薄膜衣的材料

类型	材料
胃溶型	羟丙甲纤维素 (HPMC)、羟丙基纤维素 (HPC)、丙烯酸树脂IV号, 聚维酮等
肠溶型	醋酸纤维素酞酸酯 (CAP), 丙烯酸树脂 I、II、III号, 羟丙甲纤维素酞酸酯 (HPMCP)
水不溶型	乙基纤维素
增塑剂	水溶性: 丙二醇、甘油、聚乙二醇等 水不溶性: 甘油三醋酸酯、乙酰化甘油酸酯、邻苯二甲酸酯等
致孔剂	蔗糖、氯化钠、表面活性剂、PEG等
遮光剂	二氧化钛 (也可用于胶囊壳的遮光材料)

二、胶囊剂的分类、特点和质量要求

胶囊剂: 原料药物与适宜辅料混合充填与空心胶囊或密封于软质囊材中的固体制剂。

1.分类

- (1) 硬胶囊——普通胶囊, 内容物为固体;
- (2) 软胶囊——内容物为液体(溶液、混悬液、乳状液);
- (3) 缓释胶囊;
- (4) 控释胶囊;
- (5) 肠溶胶囊。

2.胶囊剂的优点

- (1) 掩味, 稳定。
- (2) 快(片剂、丸剂)。
- (3) 帮助液态药物固体剂型化。
- (5) 药物缓释、控释和定位释放。

3.胶囊剂的缺点

- (1) 胶囊壳(明胶), 受温度和湿度影响较大。
- (2) 生产成本相对较高。

- (3) 婴幼儿和老人服用不方便。
- (4) 对内容物有一定的要求，下列药物不适宜制备成胶囊：导致囊壁溶化的水溶液或稀乙醇溶液；强吸湿性药物，导致囊壁脆裂；导致囊壁软化的风化性药物；导致明胶变性的醛类药物；导致囊壁变软的O/W型乳剂药物。

4.不宜制成胶囊剂的药物

- (1) 药物的水溶液或稀乙醇溶液；
- (2) 风化性药物；
- (3) 吸湿性很强的药物；
- (4) 易溶性的刺激性药物。

5.胶囊剂的质量要求

- (1) 外观。
- (2) 中药硬胶囊水分含量不得超过9.0%。硬胶囊内容物为液体或半固体者不检查水分。
- (3) 装量差异。

平均装量或标示装量	装量差异限度
0.30g以下	±10%
0.30g及0.30g以上	±7.5%(中药±10%)

- (4) 崩解时限。

凡规定检查溶出度或释放度的胶囊剂，不在进行崩解时限的检查。(软硬兼施)

剂型分类	指标
硬胶囊	30分钟崩解
软胶囊	60分钟崩解
肠溶胶囊	盐酸溶液2小时不崩解，pH6.8磷酸盐缓冲液1小时崩解
结肠胶囊	人工胃液2小时不崩解；pH6.8磷酸盐缓冲液3小时不崩解；pH7.8磷酸盐缓冲液，1小时崩解

第四节 液体制剂

一、液体制剂的定义和分类

1.定义：药物分散在适宜分散介质中制成可供内服和外用的液体形态的制剂。

分散相：分子、离子、小液滴、胶粒、不溶性微粒等。

2.分类

(1) 按给药途径分为内服和外用。

(2) 按分散系统分类

①均相分散系统：药物以分子或离子状态分散，如低分子溶液剂、高分子溶液剂。

②非均相分散系统：药物以微粒、小液滴、胶粒分散等，如乳剂、溶胶剂、混悬剂等。

液体类型	微粒大小	特征
溶液剂	<1	分子或离子分散为澄明溶液，体系稳定，溶解法制备
溶胶剂	1~100	胶态分散形成多相体系，有聚结不稳定性，用胶溶法制备
混悬剂	>500	固体微粒分散形成多相体系，有聚结和重力不稳定性，分散法和凝聚法制备
乳剂	>100	液体微粒分散形成多相体系，有聚结和重力不稳定性，分散法制备

二、液体制剂的优缺点

1.优点

- (1) 起效迅速；
- (2) 可内服、外用；
- (3) 易于分剂量，适用于婴幼儿和老年患者；
- (4) 减少刺激性。

2.缺点

- (1) 分散大，引起药物化学降解；
- (2) 运输携带不方便；
- (3) 非均相液体制剂产生物理稳定性问题；
- (4) 水性液体制剂易霉变。

三、液体制剂的溶剂和附加剂

1.溶剂

- (1) 极性溶剂：水、甘油、二甲基亚砷。

- (2) 半极性溶剂：乙醇、丙二醇、聚乙二醇。
 (3) 非极性溶剂：脂肪油、液体石蜡、乙酸乙酯等。

2.常用附加剂

(1) 增溶剂、助溶剂和潜溶剂

- ①增溶剂——表面活性剂的增溶作用。
 ②助溶剂——与难溶性溶质发生化学反应生成可溶性分子间络合物或复盐，增加溶解度。
 ③潜溶剂——能形成氢键以增加难溶性药物溶解度的混合溶剂。

(2) 防腐剂

- ①苯甲酸、苯甲酸钠；
 ②对羟基苯甲酸酯(尼泊金类)：有甲乙丙丁四种酯，混合使用具有协同作用，防腐作用强；与聚山梨酯类(吐温类)配伍，防腐作用降低；
 ③山梨酸与山梨酸钾；
 ④苯扎溴铵(新洁尔灭)；
 ⑤其他防腐剂：苯酚、苯甲醇、硝酸苯汞、硫柳汞。

四、表面活性剂

1.定义：具有很强表面活性，加入少量就能使液体表面张力显著下降的物质。

2.表面活性剂的结构

- (1) 表面活性剂分子的结构特征：由具有极性的亲水基和非极性的亲油基组成，而且两部分分处两端；
 (2) 表面活性剂具有既亲水又亲油的两亲性质；
 (3) 具有两亲性的分子不一定是表面活性剂。

3.分类

类别	代表
阴离子型	硬脂酸钙、硬脂酸钠、十二烷基硫酸钠
阳离子型	苯扎溴铵、苯扎氯铵
两性离子型	卵磷脂、豆磷脂；氨基酸型、甜菜碱型
非离子型	聚山梨酯类(吐温)、脂肪酸山梨坦类(司盘)、泊洛沙姆

4.表面活性剂的基本性质

- (1) 形成胶束

临界胶束浓度：表面活性剂分子缔合形成胶束的最低浓度即为临界胶束浓度（CMC）。相同亲水基的同系列表面活性剂，若亲油基团越大，则CMC越小。

胶束的结构：胶束可呈现多种结构。在高浓度的表面活性剂水溶液中，如有少量非极性溶剂存在，则可能形成反向胶束，即亲水基团向内，亲油基团朝向非极性液体。

（2）亲水亲油平衡值（HLB）

每一种表面活性剂都有一定的亲水基团具有亲水能力，并对亲油基团的亲油能力具有一定的平衡关系，这种关系称亲水亲油平衡值，即HLB值，是个相对值。非离子表面活性剂HLB为0~20，石蜡为0，聚氧乙烯为20。HLB越低，亲油性越强，反之亲水性越强，混合后的非离子表面活性剂的HLB值有加和性。

HLB值应用：

3~6W/O型乳化剂；13~18增溶剂；

7~9润湿剂与铺展剂；0.8~3消泡剂；

8~18O/W型乳化剂；13~16去污剂。

5.表面活性剂的应用

- （1）增溶剂；
- （2）乳化剂；
- （3）润湿剂；
- （4）起泡剂和消泡剂；
- （5）去污剂；
- （6）消毒杀菌剂。

6.表面活性剂的毒性

- （1）阳离子>阴离子>非离子；
- （2）两性离子毒性和刺激性均小于阳离子；
- （3）口服非离子型表面活性剂一般认为是无毒性的；
- （4）静脉给药毒性大于口服；
- （5）能够静脉使用的表面活性剂有：泊洛沙姆、卵磷脂、豆磷脂(重要)。

五、低分子溶液剂

小分子药物以分子或离子状态分散在溶剂中形成的均匀的可供内服和外用的液体制剂。

包括溶液剂、糖浆剂、芳香水剂、涂剂和醑剂。

低分子溶液剂	概念	举例

溶液剂	药物溶解于溶剂中形成澄明液体制剂，溶剂多为水	对乙酰氨基酚口服液 用途：退热
芳香水剂	芳香挥发性药物的饱和或接近饱和水溶液	薄荷水 用途：提神解郁、消炎止痒
醑剂	挥发性药物的浓乙醇溶液，凡用以制备芳香水剂的药物都可以制成醑剂	复方薄荷脑醑 用途：收缩皮肤黏膜血管，消炎、止痛、止痒
甘油剂	药物溶于甘油中制备专供外用的溶液剂	碘甘油 用途：口腔黏膜溃疡、牙周炎
糖浆剂	含有药物的浓蔗糖溶液，供口服	复方磷酸可待因糖浆 用途：镇咳、祛痰平喘

六、其他低分子液体制剂

其他低分子液体制剂	概念	举例
搽剂	原料药物用乙醇、油或适宜溶剂制成的溶液、乳状液或混悬液，共破损皮肤揉擦用。	复方苯海拉明搽剂 用途：缓解过敏反应
涂剂	原料药物的水性、或油性溶液、乳状液、混悬液，供临用前用消毒纱布或棉球蘸取涂抹于皮肤或口腔咽喉黏膜的液体制剂。	石灰搽剂 用途：用于轻度烧伤和烫伤
涂膜剂	原料药物溶解分散于含有成膜材料的溶剂中，涂搽患处后形成薄膜的外用液体制剂。	痤疮涂膜剂 用途：痤疮的辅助治疗
洗剂	原料药物的水性、或油性溶液、乳状液、混悬液，供清洗或涂抹无损皮肤或腔道的液体制剂。	复方硫磺洗剂 用途：痤疮、疥疮、皮脂溢出、酒糟鼻

灌肠剂	灌注与直肠的水、油性溶液、乳状液和混悬液。	甘油灌肠剂 用途：通便
-----	-----------------------	----------------

七、高分子溶液剂与溶胶剂

1. 高分子溶液剂

(1) 定义：高分子化合物(胃蛋白酶、聚维酮、羧甲基纤维素钠等)以单分子形式分散于介质中形成的均相体，属于热力学稳定体系。

(2) 高分子溶液剂的特点

- ① 荷电性——电泳现象；
- ② 渗透压；
- ③ 黏度——高分子化合物是黏稠性液体，与分子量有关；
- ④ 聚结性——加入电解质，破坏大分子周围水化膜，出现聚集和沉淀；
- ⑤ 胶凝性——高分子水溶液，在温热条线下呈黏稠流动的液体，当温度降低时形成无法流动的半固体，称为胶凝，半固体称为凝胶。

2. 溶胶剂

(1) 定义：固体药物以多分子聚集体的形式分散在水中形成的非均相液体制剂，热力学不稳定体系，动力学稳定体系。

(2) 溶胶剂的特点

- ① 胶粒间带有同种电荷，使胶粒不容易聚结；
- ② 胶粒做“布朗运动”，在重力场中不会沉降，动力学稳定；胶粒碰撞变大，布朗运动减弱，动力学稳定性降低，导致聚沉；
- ③ 光学性质——丁达尔效应(Tyndall效应)；
- ④ 双电层结构。

八、混悬剂

混悬剂系指固体药物以微粒状态分散于分散介质中形成的非均相液体制剂，或难溶性固体药物与适宜辅料制成的粉状或颗粒状物，使用时加水振摇成混悬液。混悬剂中药物微粒一般在 $0.5\sim 10\mu\text{m}$ 之间。热力学、动力学均不稳定。

1. 混悬剂的特点

- (1) 有助于难溶性药物制成液体制剂，提高药物的稳定性。
- (2) 相比于固体制剂便于服用；粗分散体，掩盖不良气味。
- (3) 产生长效作用。

2. 混悬剂的质量要求

(1) 沉降容积比——指沉降物的容积与沉降前混悬液的容积之比，可以评价混悬剂的稳定性，进而评价助悬剂及絮凝剂的效果。

$$F=H/H_0$$

H_0 : 混悬剂沉降前原始液面高度;

H : 静置后, 液面不再改变时沉降物的高度 H 。

(2) 重新分散性——混悬剂贮存后再振摇, 沉降物能很快重新分散, 从而保证服用时的均匀性, 分剂量的准确性。

(3) 微粒大小——影响疗效, 稳定性和生物利用度。

(4) 流变学。

(5) 絮凝度——比较混悬剂絮凝程度的重要参数。

$$\beta=F/F_\infty$$

F : 絮凝混悬剂的沉降容积比;

F_∞ : 去絮凝混悬剂的沉降容积比。

β : 絮凝剂引起的沉降容积增加的倍数 β 越大, 絮凝效果越好, 混悬剂的稳定性越高。

3.混悬剂常用稳定剂

(1) **润湿剂**——增加疏水性药物微粒被水润湿的能力, 常用的有表面活性剂, 如磷脂类、泊洛沙姆、聚山梨酯类(吐温)、脂肪酸山梨坦类(司盘)等, 疏水性药物配制混悬剂是, 必须加入润湿剂。

(2) **助悬剂**——增加混悬剂中分散介质的黏度, 降低药物微粒沉降速度, 主要有:

①低分子助悬剂: 甘油、糖浆等, 兼有矫味作用。

②高分子助悬剂: 天然: 果胶、琼脂、西黄蓍胶、海藻酸钠等; 合成或半合成: 甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚维酮、羟丙甲纤维素等。

(3) **絮凝剂与反絮凝剂**——加入电解质使 ζ 电位降低, 微粒间斥力降低, 形成疏松的絮状聚集体, 振摇后可恢复, 这个过程称为絮凝, 加入的电解质称为絮凝剂。加入电解质使 ζ 电位升高, 阻碍微粒间的碰撞聚集, 这个过程称为反絮凝, 加入的电解质称为反絮凝剂。

九、乳剂

系指两种互不相溶的液体混合, 其中一种液体以细小液滴均匀分散在另一种液体中形成的非均相液体分散体系。分散的液滴称为分散相, 包在外面的液体称为分散介质。分散的过程称为“乳化”。

1.乳剂的组成

乳剂：油相(Oil)，水相(Water)和乳化剂是构成乳剂的基本成分，为了增加乳剂的稳定性，乳剂中还可加入辅助乳化剂与防腐剂、抗氧剂等附加剂。

2.乳剂的分类

(1) 按分散系统的组成分类

单乳：水包油型(O/W)和油包水型(W/O)；

复乳：水包油包水W/O/W，油包水包油O/W/O。

(2) 按乳滴大小分类

普通乳	1-100 μm
亚微乳	0.1-1.0 μm
纳米乳	10-100nm(热力学稳定系统)

3.乳剂的特点

- (1) 液滴分散度大，药物吸收快，起效快，生物利用度高；
- (2) O/W型乳剂可掩盖药物的不良气味，并可以加入矫味剂；
- (3) 减少药物的刺激性及毒副作用；
- (4) 可增加难溶性药物的溶解度，提高药物的稳定性；
- (5) 外用乳剂可改善药物对皮肤，黏膜的渗透性；
- (6) 静脉注射乳剂可使药物具有靶向作用，提高疗效。

4.乳化剂

乳化剂的作用：有效地降低界面张力，有利于形成乳滴并使液滴荷电形成双电层，使乳剂保持一定的分散度和稳定性。

(1) **高分子化合物乳化剂**：阿拉伯胶、西黄蓍胶、明胶、果胶等。

亲水性强，黏度较大，稳定性较好；但表面活性较小，用量大，常用作制备O/W型乳剂；需要添加一定量的防腐剂。

(2) **表面活性剂类乳化剂**：表面活性大，乳化能力强，能显著降低两相间的界面张力，但稳定性不及高分子化合物乳化剂，常用混合乳化剂增加稳定性，应用广泛。如：如磷脂类、泊洛沙姆、聚山梨酯类(吐温)、脂肪酸山梨坦类(司盘)等。

(3) **固体粉末乳化剂**：不溶性细微的固体粉末，乳化时吸附在油-水界面形成固体微粒膜，不受电解质的影响。硅藻土、氢氧化铝、氢氧化镁、二氧化硅等可用于制备O/W型乳剂。氢氧化钙、氢氧化锌、硬脂酸镁等可制备W/O型乳剂。

5.乳化的稳定性

乳剂属于热力学不稳定的非均相分散体系，放置过程中会出现分层、合并、破裂、絮凝、转相、酸败等不稳定现象。

分层	乳剂放置后在重力的作用下，分散相粒子上浮或下沉的现象，与密度差有关。	可逆
絮凝	分散相乳滴电荷减少， ζ 电位降低，出现的可逆性聚集现象。	可逆
合并	乳化膜部分破裂导致液滴合并变大的现象。	
破裂	液滴合并进一步发展，最后使乳剂变成油相和水相两相的过程。	不可逆
转相	乳化剂性质改变，由O/W转变成W/O或发生相反的变化。	可逆
酸败	外界因素或微生物影响，油、乳化剂发生变质的现象(防腐剂、抗氧化剂)。	不可逆

第五节 灭菌制剂

一、概述

灭菌制剂：物理、化学方法杀灭或除去制剂中所有活的微生物的一类药物制剂。

无菌制剂：在无菌环境中采用无菌操作法或无菌技术制备不含任何活的微生物的一类药物制剂。包括：注射剂、植入型制剂、眼用制剂、外伤烧伤用外伤制剂、其他用制剂等。

1. 灭菌制剂和无菌制剂的一般质量要求

- (1) 无菌；
- (2) 无热原；
- (3) 可见异物和不溶性微粒，符合药典规定；
- (4) 安全性高；
- (5) 渗透压应和血浆的渗透压相等或接近；
- (6) pH 应和血液或组织的 pH 相等或相近；
- (7) 具有一定的稳定性；
- (8) 降压物质符合规定。

二、注射剂

原料药物或与适宜辅料制成的供注入人体的无菌制剂。

1.注射剂分类

- (1) 注射液；
- (2) 注射用无菌粉末；
- (3) 注射用浓溶液。

2.注射剂的特点

- (1) 药效迅速、剂量准确、作用可靠；
- (2) 可适用于不宜口服给药的患者和不宜口服的药物；
- (3) 可发挥局部定位作用，但给药不方便，疼痛；
- (4) 易发生交叉污染，安全性不及口服；
- (5) 制造过程复杂，成本高，价格贵。

三、注射剂的溶剂与附加剂

1.注射用水

制药用水	制备方法	用途
纯化水	饮用水经蒸馏法、离子交换法、反渗透法制得，不含任何附加剂	口服或外用液体制剂的溶剂
注射用水	纯化水经蒸馏所得	注射剂、滴眼剂等溶剂的稀释剂及容器的清洗剂
灭菌注射用水	注射用水按照注射剂生产工艺制备所得，不含任何添加剂	

2.注射用油

大豆油、茶油、麻油等植物油。

3.其他注射用溶剂

- (1) 乙醇：与水任意比例互溶，用于静脉或肌注。
- (2) 丙二醇：与水、乙醇、甘油混溶，能溶解多种挥发油。
- (3) 聚乙二醇：与水、乙醇混溶，PEG300、PEG400 均可用作注射剂溶剂。
- (4) 甘油：与水合醇任意混溶，不单独用作注射剂溶剂。

4.注射剂的附加剂

类型	附加剂
抗氧化剂	亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠
金属离子螯合剂	依地酸二钠 (EDTA-2Na)
缓冲剂 (pH 调节剂)	碳酸氢钠、碳酸钠; 醋酸、醋酸钠; 磷酸氢二钠、磷酸二氢钠
助悬剂	羧甲基纤维素
增溶剂、润湿剂或乳化剂	聚山梨酯类、泊洛沙姆、卵磷脂
抑菌剂	苯酚、三氯叔丁醇、硝酸苯汞、尼泊金类
渗透压调节剂	氯化钠、葡萄糖、甘油

四、热原

指微生物产生的一种内毒素，能引起恒温动物体温异常升高的物质，大多数细菌，霉菌甚至部分病毒都可能产生热原，制热能力最强的是革兰阴性杆菌。

1. 热原的性质

- (1) 水溶性——磷脂结构连接多糖，能溶解于水。
- (2) 不挥发性——蒸馏时随水蒸气进入蒸馏水中，故蒸馏器应有完好的隔沫装置，以防止热原污染。
- (3) 耐热性——一般注射剂灭菌条件下，热原不能完全被破坏，但高温可以除热原，比如容器、器皿。
- (4) 滤过性——体积小，一般滤器可通过，活性炭可吸附热原。
- (5) 其他性质——能被强酸、强碱、强氧化剂如高锰酸钾、过氧化氢一级超声波破坏，也可被某些离子交换树脂吸附。

2. 热原的污染途径

- (1) 溶剂带入;
- (2) 原辅料带入;
- (3) 容器或用具带入;
- (4) 制备过程带入;

- (5) 使用过程带入;
- (6) 药物降解产生(干扰项)。

3.热原的除去方法(☆)

(1) 出去药液或溶剂中热原的方法:

- ①活性炭吸附法;
- ②离子交换法;
- ③凝胶过滤法(分子筛);
- ④超滤法——高分子薄膜过滤;
- ⑤反渗透法;
- ⑥其他方法: 两次以上的湿热灭菌, 提高灭菌温度和时间等; 微波破坏等。

(2) 出去容器或用具上的热原:

- ①高温法——180℃ 加热 2 小时或 250℃ 加热 30 分钟。
- ②酸碱法——强酸强碱。

五、注射剂的临床应用

- (1) 患者存在口服或吞咽障碍;
- (2) 口服生物利用度低的药物;
- (3) 患者病情严重, 需要快速起效;
- (4) 没有合适的口服剂型。

六、输液

静脉滴注输入体内的大剂量注射液, 也称大容量注射液, 通常包装与玻璃或塑料输液瓶或袋中, 不含防腐剂或抑菌剂。

1.分类及临床用途

电解质输液	补充水分, 纠正电解质、酸碱平衡, 如氯化钠等
营养输液	用于不能口服吸收营养的患者, 补充能量、蛋白质和人体必需脂肪酸等; 如葡萄糖注射液、复方氨基酸输液
胶体输液	与血液等渗的胶体溶液, 增加血容量和维持血压的作用, 如右旋糖酐、明胶、聚维酮等
含药输液	治疗疾病的含药输液(大多数), 如氧氟沙星葡萄糖注射液

2. 输液的质量要求——比注射液更严格，不得添加抑菌剂。

七、注射用无菌粉末

又称粉针，指药物制成的供临用前用适宜溶液配制成注射液的无菌粉末或无菌块状物。适用于水中不稳定的药物尤其是对湿热敏感的水溶性药物，如：抗生素和生物制品。

八、眼用制剂

系指直接用于眼部疾病的无菌制剂。

1. 分类：液体制剂、半固体制剂、固体制剂；也用液体制剂也可以固态形式包装，另备溶剂。

2. 质量要求(☆)

(1) 滴眼剂、洗眼剂和眼内注射剂应与泪液等渗。

(2) 用于眼外伤或术后的眼用制剂必须满足无菌，不能加入抑菌剂，一般单剂量包装；无外伤的滴眼剂，要求无致病菌，不得检测出铜绿假单胞菌和金葡菌。

(3) 适当增加滴眼剂的黏度可延长药物在眼内的停留时间，增强疗效。

(4) 眼用制剂贮存应密封避光，启用后最多可用 4 周。

3. 眼用液体制剂的附加剂

作用	附加剂
pH 调节剂(缓冲剂)	磷酸盐缓冲液、硼酸缓冲液、硼酸盐缓冲液
渗透压调节剂	氯化钠、葡萄糖、硼砂
抑菌剂	尼泊金类、硝酸苯汞、硫柳汞
调整黏度的附加剂	甲基纤维素、聚维酮等
增溶剂、抗氧化剂、助溶剂等	

九、植入剂

系指有原料药物与辅料制成的供植入人体的无菌固体制剂，能够实现定位给药，用药次数少、给药剂量小、具有长效、恒速的特点，适用于半衰期短，代谢快，尤其是不能口服的药物。如：抗肿瘤药、胰岛素、激素、心血管疾病的治疗、眼部用药一级抗成瘾性治疗等。

十、冲洗剂

系指用于冲洗开放性伤口或腔体的无菌溶液。如:鼻腔冲洗剂、妇炎洁等。冲洗剂需要是等渗、无菌溶液,生产时符合灭菌标准,开启后应立即使用,不得开启后保存或再次使用。

十一、烧伤及严重创伤制剂

有溶液剂、软膏剂、气雾剂和粉雾剂等,溶液剂和软膏剂要求无菌,气雾剂和粉雾剂要求无刺激性。如:10%聚维酮碘软膏,主要用于治疗烧伤。

第六节 其他常规制剂

一、乳膏剂

系指原料药物溶解或分散于乳状液型基质中形成的均匀半固体制剂,分为水包油(O/W)和油包水(W/O)两种类型。

1.乳膏剂的特点

热敏性——遇热熔化而流动。

触变性——施加外力时黏度降低,静止时黏度升高,不利于流动,这种性质可使乳膏剂能在长时间内紧贴、黏附或铺展在用药部位。

2.常用基质与附加剂种类

水相、油相和乳化剂

油相基质:硬脂酸、石蜡、高级脂肪醇、凡士林、液体石蜡、植物油等。

O/W型乳化剂:钠皂、十二烷基硫酸钠、聚山梨酯类。

W/O型乳化剂:钙皂、羊毛脂、脂肪醇等。

可适当加入保湿剂、抑菌剂、增稠剂、抗氧剂及透皮促进剂等辅料。

3.临床应用于注意事项

- (1) 避免接触到眼睛及黏膜。
- (2) 外用后多揉擦,促进药物吸收,提高疗效。

水杨酸乳膏的处方

【处方】水杨酸 50g

硬脂酸甘油酯 70g 白凡士林 120g

甘油 120g 硬脂酸 100g

液状石蜡 100g 十二烷基硫酸钠 10g

羟苯乙酯 1g

二、凝胶剂

药物与能形成凝胶的辅料制成的具有凝胶特性的稠厚液体或半固体制剂，局部用于皮肤及体腔，如鼻腔、阴道和直肠。凝胶剂具有良好的生物相容性，对药物的释放具有缓、控释作用，工艺简单，形状美观，易于涂布。

注意事项：

- (1) 皮肤破损处不宜使用；
- (2) 避免接触眼睛和其他黏膜；
- (3) 用药部位有灼烧感、瘙痒、红肿应立即停药，洗净，必要时询问医师；
- (4) 凝胶剂性质发生改变时禁止使用。

三、气雾剂

原料药或原料药和附加剂与适宜的抛射剂共同装封于具有特制阀门系统的耐压容器中，使用时借助抛射剂的压力将内容物呈雾状物喷出，用于肺部吸入或直接喷至腔道黏膜、皮肤的制剂。

1. 气雾剂的分类：二相气雾剂，三相气雾剂等。

2. 气雾剂的抛射剂与附加剂

(1) 抛射剂

- ① 氟氯烷烃——氟利昂；
- ② 氢氟烷烃——HFA-134a(四氟乙烷)、HFA-227(七氟丙烷)等(最常用)；
- ③ 碳氢化合物——丙烷、正丁烷、异丁烷等；
- ④ 压缩气体——二氧化碳、氮气等。

(2) 潜溶剂

提高难溶性药物溶解度常使用混合溶剂，混合溶剂各溶剂组分达到一定比例时，药物的溶解度出现极大值，这种现象称为潜溶，混合溶剂称为潜溶剂。乙醇、丙二醇、甘油、聚乙二醇常与水形成潜溶剂。

(3) 润湿剂常为表面活性剂。

3. 气雾剂的临床应用与注意事项

- (1) 临床应用：多为呼吸道给药或直接喷至腔道黏膜、皮肤给药。也可用于空间消毒。
- (2) 注意事项：使用前充分摇匀；距上次使用超过一周，先向空中试喷一次；清水漱口，如使用激素类药物，应刷牙；气雾剂预热和受到撞击可能发生爆炸。
- (3) 使用方法：呼气——包住吸口——吸气按动气阀——屏气 10 秒——用鼻缓慢呼气——多次吸入休息 1 分钟。

四、喷雾剂

系指原料药物与适宜辅料填充于特制装置中，使用时借动手动泵的压力或其他方法将内容物呈雾状喷出，用于肺部吸入、黏膜或皮肤给药。

五、粉雾剂

吸入粉雾剂——微粉化的药物或与载体以胶囊、泡囊或多剂量贮库的形式，采用特定的干粉吸入装置，又患者主动吸入雾化药物至肺部的制剂。粉雾剂也可以腔道黏膜给药，或者外用。

1. 粉雾剂的质量要求

- (1) 加入润滑剂，改善粉末流动性。
- (2) 吸入粉雾剂中所有附加剂对呼吸道黏膜无刺激、无毒性。
- (3) 外用粉雾剂所有附加剂对皮肤或黏膜无刺激性。
- (4) 吸入粉雾剂中药物粒度应控制在 $10\mu\text{m}$ 以下，大多数应控制在 $5\mu\text{m}$ 以下。
- (5) 胶囊型、泡囊型吸入粉雾剂应标明：每粒胶囊中药物含量；使用方法(不可直接服用)；有效期、贮藏条件。多剂量贮库型应标明每瓶总吸次；每吸主药含量。

六、栓剂

1. 栓剂：药物与适宜基质制成的具有一定形状供腔道给药的固体外用制剂，目前常用的有直肠栓、阴道栓和尿道栓等。

2. 基质的要求

- (1) 室温下有适宜的硬度，体温下易软化、融化或溶解。
- (2) 性质稳定，不与药物反应。
- (3) 对黏膜无刺激性和毒性，无致敏性。

3. 基质的分类 油脂性基质或水溶性基质

4. 常用附加剂

栓剂常用附加剂	作用	代表
抗氧化剂	防止药物被氧化	叔丁基羟基茴香醚(BHA)、叔丁基对甲酚(BHT)
防腐剂		对羟基苯甲酸酯
硬化剂	避免过软	白蜡、硬脂酸、巴西棕榈蜡
增稠剂		氢化蓖麻油、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸铝

吸收促进剂	促进药物吸收，起全身治疗作用	表面活性剂、脂肪酸、脂肪酸酯类、羟甲基纤维素钠
-------	----------------	-------------------------

第七节 速释、缓控释、靶向制剂

一、口服速释片剂

1. 分散片的特点

- (1) 适用于要求快速起效的难溶性药物和生物利用度低的药物。
- (2) 不适用于毒副作用大、安全系数较低和易溶于水的药物。

2. 口崩片的特点

- (1) 吸收快，生物利用度高；
- (2) 服用方便，患者顺应性高；
- (3) 胃肠道反应小，副作用低；
- (4) 减少了肝脏的首过效应——口腔黏膜有吸收。

二、速释技术与释药原理

1. 固体分散技术

低共熔混合物	药物与载体按适当比例混合，在较低温度下熔融，骤冷固化形成固体分散体	混合-熔融-冷却-固化
固态溶液	药物溶解于熔融的载体中，呈分子状态下分散，为均相体系	药物溶解于熔融载体
共沉淀物	也称共蒸发物，是由药物与载体材料以适当比例混合，形成的非结晶性无定形物	混合-溶化-蒸发-结晶

2. 固体分散体的特点

- (1) 延缓药物的水解和氧化，掩盖药物的不良气息和刺激性；
- (2) 水溶性载体——速释；
- (3) 难溶性载体——缓释；
- (4) 肠溶型载体——肠溶；
- (5) 不够稳定，久贮会发生老化现象。

3.包合作用

指一种分子被包藏于另一种分子的空穴结构内，形成包合物的技术，**外层分子成为主分子，被包合的小分子成为客分子。**

作用特点：

- (1) 增加药物溶解度和生物利用度，如前列腺素 E₂；
- (2) 掩盖药物的不良气味，降低药物的刺激性；
- (3) 减少挥发性成分的挥发损失，并使药物粉末化；
- (4) 对易受热、湿、光照等影响的药物，包合后可提高稳定性。

三、滴丸剂特点

- 1.设备简单、操作方便、工艺周期短。
- 2.工艺条件易于控制，质量稳定，剂量准确。
- 3.基质容纳液态药物的量大，可使液态药物固体化。
- 4.固体分散技术制备的滴丸具有吸收迅速、生物利用度高的特点。
- 5.耳、眼科新剂型，相比五官科液态、半固态制剂，滴丸剂能起到延效作用。

四、吸入制剂

吸入制剂：系指原料药物溶解或分散于合适介质中，以蒸气或气溶胶的形式给药至肺部发挥局部或全身作用的液体或固体制剂。

五、缓控释制剂

1.缓控释制剂的特点

- (1) 减少半衰期段或需要频繁使用的药物的给药次数；
- (2) 血药浓度平稳，减少峰谷现象，有利于降低药物的毒副作用，减少耐药性；
- (3) 减少用药总剂量，发挥药物最佳治疗效果；
- (4) 缓释、控释制剂有多种给药形式(眼用、鼻腔、直肠、阴道、耳用等)，使药物缓慢释放吸收，避免首过效应。

2.缺点

- (1) 在临床应用中剂量的调节灵活性降低；
- (2) 价格昂贵；
- (3) 易产生体内药物的蓄积，对于首过效应大的药物，生物利用度可能不及普通制剂。

3.缓释、控释制剂的分类

- (1) 根据药物的存在状态分为：骨架型、膜控型以及渗透泵型。
- (2) 根据释药原理分为：溶出型、扩散型、溶蚀型、渗透泵型和离子交换型。

4.缓释、控释制剂的常用辅料

(1) 骨架型缓释材料:

①亲水凝胶骨架材料: 羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙甲纤维素、聚维酮、卡波姆等。

②不溶性骨架材料: 聚甲基丙烯酸酯(Eudragit RS,Eudragit RL)、乙基纤维素等。

③生物溶蚀性骨架材料: 动物脂肪、蜂蜡、氢化植物油等。

(2) 包衣膜型缓释材料:

①不溶性高分子材料: 乙基纤维素(EC)

②肠溶性高分子材料: 丙烯酸树脂 L 型和 S 型, 醋酸纤维素酞酸酯(CAP)、羟丙甲纤维素酞酸酯等。

(3) 增稠剂: 明胶、PVP、CMC 等。

5.口服缓释、控释制剂举例

硝苯地平渗透泵片

①药物层: 硝苯地平 100g 氯化钾 10g 聚环氧乙烷 355g HPMC25g 硬脂酸镁 10g

②助推层: 聚环氧乙烷 170g 氯化钠 72.5g 硬脂酸镁适量

③包衣液: 醋酸纤维素 95g PEG4000 5g 三氯甲烷 1960ml 甲醇 820ml

氯化钾和氯化钠为渗透压活性物质; 聚环氧乙烷为助推剂; HPMC 为黏合剂; 硬脂酸镁为润滑剂; 醋酸纤维素为包衣材料; PEG 为致孔剂; 三氯甲烷和甲醇为溶剂。

六、经皮给药制剂特点

(1) 避免首过效应;

(2) 维持恒定的血药浓度, 增强治疗效果;

(3) 延长作用时间, 减少用药次数;

(5) 患者可以自主用药, 减少个体差异;

(6) 局限性: 起效慢; 大面积给药可能对皮肤产生刺激; 存在皮肤的代谢与储库作用。

七、靶向制剂

1.概念

又称靶向给药系统(TDDS)借助载体、配体或抗体讲药物通过局部给药、胃肠给药或全身血液循环而选择性地浓集定位于靶组织、靶器官、靶细胞或细胞内部结构的给药系统。

2.靶向制剂的特点

高效、低毒、可靠、顺应性好。

3.特殊性能脂质体

- (1) 热敏脂质体。
- (2) pH 敏感脂质体：肿瘤组织的 pH 比正常组织细胞的 pH 低。
- (3) 多糖被复脂质体。
- (4) 免疫脂质体。连接抗体对靶细胞进行识别，提高靶向性；
- (5) 前体脂质体：

脂质吸附在极细水溶性载体如氯化钠、山梨醇等聚合糖类，遇水脂质溶胀，载体溶解形成多层脂质体，可以预防脂质体之间相互聚集，更适合包封脂溶性药物。

- (6) 长循环脂质体：

PEG 修饰增加脂质体的柔顺性和亲水性，降低与单核巨噬细胞的亲和力，延长循环时间，有利于对肝脾以外的组织器官的靶向作用。

另外，超声脂质体、光敏脂质体和磁性脂质体等。

4.脂质体的特点

- (1) 靶向性和淋巴定向性：脂质体对淋巴系统有选择性，可以用于治疗肿瘤和防止肿瘤的扩散转移；治疗肝寄生虫病、利士曼原虫病等单核-巨噬细胞系统该疾病。
- (2) 缓释和长效性：减少了肾排泄，延长药物在血液和靶组织的滞留时间，延长疗效(减少一些药物肾毒性)。
- (3) 细胞亲和性和组织相容性：脂质体具有生物膜结构的跑囊，细胞亲和性高，有利于药物向靶组织渗透；如抗结核药制备成脂质体，有利于杀死细胞内的结核菌，提高疗效。
- (4) 降低药物毒性：有效地降低在心、肾的累积，降低心、肾脏毒性；如脂质体阿霉素降低心脏毒性，脂质体两性霉素 B 降低肾毒性。
- (5) 提高药物的稳定性：脂质双层膜可保护一些不稳定的药物，免受体内环境的影响，如青霉素 G 制成脂质体可以提高药物稳定性，甚至可以口服吸收。

5.微球和微囊

	微球	微囊
粒径	1-500 μm	1-250 μm
特点	缓释、靶向、毒副作用低、载药量有限	缓控释、靶向、稳定性好、掩盖不良嗅味、液体药物固体化
载体材料	聚乳酸(PLA)；聚乳酸羟乙酸(PLGA)	明胶、阿拉伯胶、纤维素衍生物 PLA、PLGA、聚酰胺

第八节 药物制剂稳定性

一、基本概念

(一) 研究药物制剂稳定性的目的和意义

药物制剂的稳定性：指药物制剂在生产、运输、储藏、周转、直至临床应用前的一系列过程中发生质量变化的速度和程度。

稳定性是评价药物制剂质量的重要指标之一，也是确定药物制剂使用期限的主要依据。

药物制剂稳定性一般包括**化学、物理和生物学**三个方面：

(1) 化学稳定性：是指药物由于水解、氧化等化学降解反应，使药物含量（或效价）、色泽产生变化；

(2) 物理稳定性：主要指制剂的物理性能发生变化，如混悬剂中药物颗粒结块、结晶生长，乳剂的分层、破裂，胶体制剂的老化，片剂崩解度、溶出速度的改变等；

(3) 生物学稳定性：一般指药物制剂由于受微生物的污染，而使产品变质、腐败。

(二) 药物制剂稳定性的化学动力学基础

1. 化学动力学基础：

2. 温度对反应速率的影响

(三) 制剂中药物的化学降解途径

水解和氧化是药物降解的两个主要途径。其他有异构化、聚合、脱羧等反应。

1. **水解** 水解是药物降解的主要途径之一，易水解的药物主要有：

(1) 酯类（包括内酯）：在水溶液中，在 H^+ 、 OH^- 或广义酸碱的催化下水解反应加速，生成相应的醇和酸。

盐酸普鲁卡因、盐酸丁卡因、盐酸可卡因、溴丙胺太林、硫酸阿托等。

(2) 酰胺类（包括内酰胺） (1) 酚类：这类药物分子中具有酚羟基，如肾上腺素、左旋多巴、吗啡、水杨酸钠等易氧化变色。

(2) 烯醇类：维生素 C。

(3) 其他：芳胺类、吡唑酮类、噻嗪类药物亦较易氧化。

：此类药物水解以后生成酸与胺。氯霉素、青霉素类、头孢菌素类、巴比妥类、利多卡因、对乙酰氨基酚等。

2. 氧化

二、影响药物制剂降解的因素及稳定化方法

影响药物制剂稳定性的因素包括处方因素和环境因素。

处方因素是指 pH、广义的酸碱催化、溶剂、离子强度、表面活性剂、赋形剂与附加剂等；

环境因素是指温度、光线、空气（氧）、金属离子、湿度和水分、包装材料等。

(一) 影响药物制剂降解的处方因素和稳定化方法

1. pH 的影响

药物受 H^+ 或 OH^- 催化水解，这种催化作用称为**专属酸碱催化**或**特殊酸碱催化**，此类药物的水解速度，主要由 pH 决定。

药液的 pH 不仅影响药物的水解，还影响药物的氧化。

可根据实验求出药物最稳定的 pH，并使药物制剂的 pH 稳定在最稳定 pH 附近，以提高药物的稳定性。

2. 广义酸碱催化

给出质子的物质叫广义的酸，接受质子的物质叫广义的碱。药物被广义的酸碱催化水解，这种催化作用叫**广义的酸碱催化**或**一般酸碱催化**。

液体制剂处方中，往往加入大量的缓冲剂，常用的缓冲剂如磷酸盐、醋酸盐、硼酸盐、枸橼酸盐及其相应的酸均为广义酸碱，如 $HP042^-$ -对青霉素 G 钾盐、苯氧乙基青霉素也有催化作用。

缓冲剂的浓度越大，催化速度也越快。

3. 溶剂的影响

4. 离子强度的影响

离子强度对药物降解速度的影响，相同电荷离子之间的反应（如药物离子带负电，受 OH^- 催化降解），加入盐（离子强度 μ 增大）会使药物降解反应速度增大。

相反电荷离子之间的反应（如药物离子带负电，受 H^+ 催化降解），则离子强度增加，会使药物降解反应速度降低。

药物是中性分子，则 μ 对 k 无影响。

5. 加入表面活性剂

一些容易水解的药物，加入表面活性剂可使稳定性增加，因为表面活性剂的浓度在临界胶束浓度以上时可形成胶团包裹药物，由于胶束的“屏障”作用，阻碍 OH^- 或 H^+ 进入胶束，可使药物稳定性提高。

但有时表面活性剂会加快药物的降解，如聚山梨酯 80 使维生素 D_3 稳定性下降。

6. 处方中赋形剂和附加剂

如聚乙二醇作为氢化可的松软膏剂基质时，能促进该药物的分解；聚乙二醇作为栓剂基质可使乙酰水杨酸分解；维生素 U 片采用糖粉和淀粉为赋形剂，则产品变色。

（二）影响药物制剂降解的环境因素和稳定化方法

温度、光线、空气（氧）、金属离子、湿度和水分、包装材料

1. **温度** 温度升高，药物的降解速度加快。

对热非常敏感的生物制品，可以通过降低温度、减少受热时间、采用冷冻干燥、无菌操作等工艺来避免温度对药物稳定性的不良影响。

2. **光线** 一般酚类和分子中有双键的药物对光比较敏感工艺、包装、贮存避光。

3. **空气（氧）的影响**

对于易氧化的药物，**除去氧气是防止氧化的最根本措施**

①配液时使用新鲜煮沸放冷的注射用水。②在溶液中和容器空间通入惰性气体如二氧化碳或氮气，置换其中的空气。③制剂中加入抗氧化剂。

常用的抗氧化剂：焦亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、亚硫酸钠等、叔丁基对羟基茴香醚（BHA）、二丁甲苯酚（BHT）、维生素 E 等。酒石酸、枸橼酸、磷酸等能显著增强抗氧化剂的效果，通常称为协同剂。

4. 金属离子的影响：微量金属离子对自动氧化反应有显著催化作用。

要避免金属离子的影响，应选用纯度较高的原辅料，操作过程中不要使用金属器具，同时还可加入螯合剂，如依地酸盐或枸橼酸、酒石酸、磷酸、二巯乙基甘氨酸等附加剂，有时螯合剂与亚硫酸盐类抗氧化剂联合应用，效果更佳。

5. 湿度和水分的影响

湿度和水分对于固体药物制剂稳定性的影响很大。

6. 包装材料的影响

（三）药物制剂稳定化的其他方法

1. 改进剂型与生产工艺

在水溶液中不稳定的药物，可制成固体制剂；制成微囊或包合物也可增加药物的稳定性；对一些遇湿热不稳定的药物，可采用直接压片或包衣工艺。

2. 制成稳定的衍生物

制成难溶性盐、酯类、酰胺类或高熔点衍生前体药物，可增加其稳定性。

（四）固体药物制剂的稳定性

1. 固体药物制剂的晶型变化与稳定性的关系

同一药物的不同晶型简单分为稳定型和亚稳型。

稳定型晶格能大，熔点高，化学稳定性好，但溶解度和溶出速度较低；**亚稳型晶格能小，熔点和化学稳定性较低，但溶解度和溶出速度较高。**

在适当条件下，亚稳型可以向稳定型转变。

有些药物在具有同质多晶现象的同时，也可形成无定型粉末。

与亚稳型相比，无定型的分子间力更弱，常有较低的熔点、密度和硬度，更高的溶解度和溶出速度。

2. 固体药剂的吸湿

当药物分子与空气中的水分子形成氢键或产生其他分子间力时，则呈现吸湿现象。

三、药物与药品稳定性的试验方法

稳定性试验的目的是考察原料药或药物制剂在温度、湿度、光线的影响下随时间变化的规律，为药品的生产、包装、贮存、运输条件提供了科学依据，同时通过试验**建立药品的有效期**。

稳定性试验的基本要求是：

①稳定性试验包括**影响因素试验、加速试验与长期试验**。影响因素试验适用原料药的考察，用**一批原料药**进行。加速试验与长期试验适用于**原料药与药物制剂**，要求用**三批**供试品进行；

②原料药供试品应是一定规模生产的，供试品量相当于制剂稳定性试验所要求的批量，原料合成工艺路线、方法、步骤应与大生产一致。药物制剂如片剂、胶囊剂，每批放大试验的规模至少应为**10 000片（粒）**。大体积包装的制剂如静脉输液等，每批放大规模的数量至少应为各项试验所需总量的**10倍**；

③供试品质量标准应与临床前研究及临床试验和规模生产所使用的供试品质量标准一致；

④加速试验与长期试验所用供试品的包装应与上市产品一致；（2-4，都是在说一致性的问题。生产工艺、质量标准、包装与工业生产所用一致）

⑤研究药物稳定性，要采用专属性强的药物分析方法。在稳定性试验中，应重视降解产物的检查；

⑥由于放大试验比规模生产的数量要小，故申报者应承诺在获得批准后，从放大试验转入规模生产时，对**最初通过生产验证的三批产品**仍需进行**加速试验与长期稳定性试验**。

（一）影响因素试验（强光、高温、高湿）（供试品一批）

1. 强光照射试验

供试品开口放置在光照仪器内，于照度为 (4500 ± 500) lx的条件下放置10天，于第五、十天取样检测。

2. 高温试验

60℃温度下放置10天，于第五、十天取样，按稳定性重点考察项目检测，若供试品有明显变化（如含量下降5%）则在40℃条件下同法进行试验。

3. 高湿度试验

供试品开口置恒湿密闭容器中，在 25℃ 分别于相对湿度 (90±5)% 条件下放置 10 天，于第五、十天取样检测；如增重 5% 以上，在 (75±5)% 条件下，同法检测。

(二) 加速试验

1. 常规试验法

原料药和制剂需进行此项试验。供试品要求 3 批，按市售包装，在温度 (40±2)℃，相对湿度 (75±5)% 的条件下放置 6 个月，1、2、3、6 月末时检测。

如 6 个月内供试品经检测不符合制订的质量标准，则应在中间条件下即在温度 30℃±2℃、相对湿度 65%±5% 的进行加速试验；对温度特别敏感的药物，预计只能在冰箱中 (4~8℃) 保存，此种药物的加速试验，可在温度 25±2℃、相对湿度 60%±10% 的条件下进行，时间仍为 6 个月。

溶液剂、混悬剂、乳剂、注射液等含有水性介质的制剂可不要求相对湿度。

2. 经典恒温法理：化学动力学理论

(三) 长期试验

长期试验是在接近药品的实际贮存条件下进行的，原料药与制剂均需进行长期试验。取供试品 3 批，按市售包装，在温度 (25±2)℃、相对湿度 (60±10)% 的条件下放置 12 个月，于 0、3、6、9、12 月时取样，12 个月以后，如仍需继续考察，18、24、36 月时取样，以确定药品的有效期。

第二章 药理学专业知识

第一节 药理学绪论

一、药理学研究内容和任务

(一) 药理学：研究药物和机体相互作用的规律和原理的基础学科。包括：

1. 药物效应动力学：简称药效学，主要研究药物对机体的作用及其规律，阐明药物防治疾病的机制。

2. 药物代谢动力学：简称药动学，主要研究机体对药物处置的过程。包括药物在机体内的吸收、分布、生物转化（或称代谢）、排泄及血药浓度随时间而变化的规律。

(二) 新药药理学

1. 临床前药理研究 以试验动物为对象，分为主要药效学、一般药理学、药动学和毒理学研究（急毒、长毒、一般毒性、特殊毒性）等。
2. 临床药理研究 在健康志愿者或患者中进行，分为 I、II、III、IV 期临床试验，须经有关部门批准后实施，必须执行《药物临床试验质量管理规范》（GCP），以健康志愿者或患者为研究对象。**必须提供临床前研究资料。**

第二节 药物效应动力学

一、药物的作用

药效学研究药物对机体的作用规律即药物的量效关系规律。

（一）药物作用的选择性

大多数药物在治疗剂量时只对某个或某些组织器官有明显作用称为药物的选择作用。**取决于组织器官对药物的敏感性。**

1. 如洋地黄选择性地增强心肌收缩力，对骨骼肌则无影响。
2. 如乙酰胆碱高选择骨骼肌，对心肌无影响。

（二）治疗作用

1. 对因治疗：用药目的在于消除原发致病因子，彻底治愈疾病，称为对因治疗，也称**治本**。如抗生素杀灭体内病原微生物。
2. 对症治疗：用药目的在于改善疾病症状，称为对症治疗，也称**治标**。如高热时应用阿司匹林解热。

（三）不良反应

不良反应	概念	特点和举例
副作用	由于药物的选择性低（与药物本身的化学结构有关），作用广泛。 治疗剂量时出现的与治疗目的无关的不良反应	与治疗作用常同时发生在大多数患者身上，难以避免。停药后可以恢复。如阿托品口干，硝酸甘油的头痛
毒性	因用药量过大，或疗程过长，缓慢	一般能事先预知，可避免，严重的甚

反应	蓄积引起的一种严重的不良反应	至导致器官功能永久性损害如：博来霉素肺纤维化、庆大霉素的耳毒性
停药反应	突然停药后，原疾病的症状加剧，故又称 反跳反应	如：高血压患者长期服用可乐定降血压，若突然停药，次日血压将明显回升
后遗效应	指停药后 血药浓度降至阈浓度以下时残存的生物效应	如：巴比妥醒后的眩晕、困倦。
变态反应	指与药理作用无关，难于预料的不 良反应。用药理性拮抗药解救无效	如：青霉素及阿司匹林的过敏反应。
特异质反应	指由于 遗传缺陷 导致对某些药物反应特别敏感，反应严重度与剂量成正比	如：蚕豆病是由于人体缺乏 6-磷酸葡萄糖脱氢酶在服用伯氨喹、磺胺药物后引起的溶血。

二、受体理论

（一）受体的基本概念

1. 受体 是存在于细胞膜、细胞浆或细胞核上的大分子化合物（如**蛋白质**、核酸、脂质等），能与**特异性配体**（如药物、递质、激素、自体活性物质等）结合并产生特定生物效应。
2. 配体 是能与受体结合的特异性物质，包括内源性配体（如递质、激素、自体活性物质等）和外源性配体（如药物、毒物等）。

（二）受体特性

1. 特异性；
2. 敏感性；
3. 饱和性；
4. 可逆性；
5. 多样性。

（三）受体类型

1. 根据受体在靶细胞上存在的位置或分布，大致可分为 3 类：（1）**细胞膜受体**；（2）**胞浆受体**；（3）**核受体**。

2. 根据受体蛋白的结构和信号转导的机制，至少可分为 4 类：（1）**离子通道偶联受体**；（2）**G 蛋白偶联受体**（3）**酪氨酸激酶活性受体**；（4）**调节基因表达的受体**

（四）受体调节

三、药效学相关理论

（一）药物与受体

药物与受体结合引起生物效应须具备两个条件：亲和力和内在活性。

1. 亲和力 是指药物与受体结合的能力。亲和力高则结合多，亲和力低则结合少。

2. 内在活性 是指**药物激动受体产生特异性药理效应的能力，也称效应力**。药物具有内在活性时才能激动受体产生受体兴奋的效应，内在活性高则激动效应强，内在活性低则激动效应弱。

名称	概念	作用	举例
激动药	对受体既有亲和力又有内在活性的药物	能与受体结合并激动受体而产生兴奋作用	肾上腺素激动肾上腺受体
拮抗药	对受体有亲和力但无内在活性的药物	能与受体结合但拮抗激动药的作用	阿托品拮抗 M 受体
部分激动剂	对受体有亲和力但内在活性差的药物	具有激动剂和拮抗剂双重特性	（1）多巴胺激动血管的 α 受体血管收缩 （2）激动多巴胺受体 (D_1) \rightarrow 血管舒张。

（二）药物的构效关系与量效关系

1. 药物的构效关系 药物的化学结构与药理活性或毒性之间的关系称为构效关系。

(1) 量反应：药理效应的强弱呈连续增减的量变，可用具体数量或最大效应的百分率来表示，如心率、血压、血糖、尿量、平滑肌收缩或松弛的程度等，这种反应类型称为量反应。

(2) 质反应：药理效应的强弱不呈连续性量的变化，而表现为反应性质的变化，只能用全或无、阳性或阴性表示，如存活或死亡、清醒或睡眠、麻醉或不麻醉、惊厥或不惊厥，这种反应类型称为质反应。

(3) 最小有效量：能引起药理效应的最小剂量。

(4) 最小中毒量：出现中毒症状的最小剂量。

(5) 极量（最大治疗量）：出现最大治疗作用，对大多数人并不引起毒性反应，但对个别人也有引起毒性反应的可能，是临床允许使用的最高剂量，非特殊情况一般不得超过。如果特殊情况下必须超过极量时，在处方上应该作好警惕标记“!”。

(6) 治疗量：从最小有效量到极量之间的剂量。

(7) 常用量：比最小有效量大些，但比极量小些的剂量。

(8) 安全范围：最小有效量和最小中毒量之间的范围。此范围越大，用药越安全。

(9) 半数有效量 (ED_{50})：能引起 50%最大效应（量反应）或 50%阳性反应（质反应）的药物剂量。

(10) 半数致死量 (LD_{50})：能引起 50%实验动物死亡的药物剂量。

(11) 治疗指数 (TI)：半数致死量与半数有效量的比值 (LD_{50}/ED_{50})。可用 TI 来估计药物的安全性，其值越大，表示药物越安全。一般认为，比较安全的药物，其治疗指数不应小于 3。

(12) 安全指数：5%致死量与 95%有效量的比值 (LD_5/ED_{95})。

(13) 安全界限：用 $(LD_1 - ED_{99}) / ED_{99}$ 表示。

四、影响药效的因素

(一) 机体方面的因素

1. 年龄 年龄不同对药物作用的反应不同。由于小儿和老年人的生理功能与成年人不同，对药物的敏感性及反应也不同。药典规定：14 岁以下使用小儿剂量，14~60 岁使用成人剂量，60 岁以上使用老年人剂量。

2. 性别 性别不同，对性激素反应差别较大，对其他药物的反应无明显差异。但女性在特殊生理时期如月经、妊娠、分娩、哺乳等，对药物反应较一般情况有所不同，应特别注意。

3. 个体差异

(1) 量的差异表现为高敏性和耐受性：

- 1) 高敏性：指少数人对某些药物特别敏感，应用较小的剂量即可产生较强的作用。
- 2) 耐受性：指有些人对某些药物敏感性较低，必须应用较大剂量，才能产生应有的作用。

(2) 质的差异表现为特异质反应和过敏反应。

4. 遗传因素 如某些先天性缺乏高铁血红蛋白还原酶者，应用硝酸酯类、磺胺类药物，可导致高铁血红蛋白血症。

5. 病理状态 如注意药物能诱发或加重潜在性疾病，如某些氢氯噻嗪加重糖尿病，长期大剂量应用糖皮质激素可诱发或加重溃疡等。

6. 心理因素 患者的心理因素与药物的效应密切相关，特别是对慢性病、功能性疾病影响大。

(二) 药物方面的影响

1. 剂量 在一定范围内，剂量越大，血药浓度越高，作用越强。
2. 剂型 口服给药的吸收速率为：水溶液>散剂>片剂。注射剂的吸收速率为：水剂>乳剂>油剂。

3. 给药方法

(1) 口服给药：为最常用的给药途径，其优点是**方便、经济、安全**，适用于大多数患者和药物。其缺点为吸收慢、不规则，易受胃肠内容物、胃肠蠕动状态及首关消除的影响，不适用于昏迷、呕吐、抽搐、**首关消除**明显及急重患者，易被消化酶破坏的药物不宜口服。

(2) 注射给药：与口服给药相比，注射给药一般吸收完全、迅速（**静脉注射最快**）、生快、剂量准确，但不够经济、方便、安全。

(3) 吸入给药：经肺泡吸收，迅速入血产生疗效或在呼吸道局部发挥作用，作用迅速而短暂。

(4) 舌下给药：脂溶性较高、用量较小的药物可采用舌下给药的方法由舌下黏膜吸收，具有吸收迅速和**避免首关消除**的特点，但吸收面积小。

(5) 直肠给药：可避免胃肠液对药物的破坏、药物对胃肠道的刺激，在很大程度上避免了首关消除。但吸收面积小，吸收不规则，适用于胃肠道刺激性强及小儿服药困难者。

(6) 皮肤和黏膜给药：药物用于皮肤或黏膜表面，多数药物发挥局部作用，有的药物可发挥全身作用。

4. 反复给药

(1) 耐受性：连续多次用药后引起药效降低的现象。①快速耐受；②交叉耐受性。

(2) 耐药性：指病原体或肿瘤细胞对药物。

(3) 依赖性：精神、躯体依赖。

5. 药物相互作用 同时应用两种或两种以上药物。

(1) 协同作用：SMZ+TMP

(2) 拮抗作用：吗丁啉+颠茄

第三节 药物代谢动力学

一、药物在体内的过程

药理学：研究药物体内过程及体内药物浓度随时间变化的规律的科学。即吸收→分布→代谢→排泄的过程。

(一) 药物的跨膜转运

跨膜转运的方式主要有**被动转运**和**主动转运**，其中**单纯扩散**是药物跨膜转运的主要方式。

被动转运是指药物分子由浓度高的一侧扩散至浓度低的一侧，是一种不耗能的顺差转运，其转运速度与膜两侧的药物浓度差成正比。包括简单扩散、滤过和易化扩散三种形式。

简单扩散：又称脂溶扩散，指脂溶性药物溶于细胞膜的脂质而通过细胞膜的过程，是药物跨膜转运的主要方式。

滤过：又称膜孔扩散或水溶扩散，指直径小于膜孔的水溶性小分子药物，借助膜两侧的流体静压和渗透压差被水携至低压侧的过程。如乙醇、乳酸等水溶性物质可通过膜孔滤过。

易化扩散：包括载体转运和离子通道转运。载体转运是指某些不溶于脂质而与机体生理代谢有关的物质如葡萄糖、氨基酸、核苷酸等借助细胞膜上的载体蛋白转运，具有高度特异性、饱和现象、竞争性抑制等特点。离子通道转运是指一些离子如 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Cl^- 等可通过细胞膜上特定的蛋白质通道转运。

（二）影响药物吸收的因素

1. 消化道吸收

- 1) 口服给药：酸碱度。
- 2) 舌下给药：可避开首关消除，仅适用于脂溶性较高的药物。如硝酸甘油。
- 3) 直肠给药：可避开首关消除，适用于刺激性强的药物

首过消除

药物经口服在通过肠粘膜和肝脏时，因经过灭活代谢而失活，进入体循环的药量减少现象。

药物：利多卡因、吗啡、哌唑嗪、硝酸甘油、维拉帕米、普萘洛尔、氯丙嗪及丙咪嗪等。

记忆要诀：立马派硝维普烙饼

2. 注射部位的吸收：常用肌肉注射、皮下注射、静脉注射和静脉滴注。
3. 呼吸道吸收：呼吸道给药主要由肺泡吸收。
4. 皮肤和黏膜吸收

（三）影响药物分布的因素

1. 药物与血浆蛋白的结合 **血浆蛋白结合率**系指药物在血浆内与血浆蛋白结合的比率。在正常情况下，各种药物以一定的比率与血浆蛋白结合，在血浆中常同时存在结合型与游离型。结合后是可逆的，不分布，不代谢，不排泄。

2. 药物的理化性质和体液的 pH
3. 药物与组织的亲和力
4. 器官血流量
5. 特殊屏障

(1) 胎盘屏障

(2) 血脑屏障

脑组织内的毛细血管内皮细胞紧密相连。内皮细胞之间无间隙，且毛细血管外表面几乎均为星形胶质细胞包围，形成了血浆与脑脊液之间的屏障。能阻碍许多大分子、水溶性或解离型药物通过，只有脂溶性高的药物才能以简单扩散的方式通过。

(3) 肠肝循环

指经胆汁或部分经胆汁排入肠道的药物，在肠道中又重新被吸收，经门静脉又返回肝脏的现象。如洋地黄。

(四) 药物的代谢

P450 酶系

1. 肝药酶诱导剂：使酶活性增强的药物。

如：灰黄霉素、地塞米松、苯巴比妥、苯妥英钠、卡马西平和利福平等。 -诱导加强 P450 酶的活性，加速药物的代谢-药效减弱。

记忆：灰黄土地诱惑大，两本就能卡一利。

2. 肝药酶抑制剂：使酶活性减弱的药物。

如：酮康唑、氯霉素、吩噻嗪类、别嘌吟、西咪替丁等。 -抑制 P450 酶的活性，减慢药物的代谢-药效增强。

记忆：酮氯吩别多可西，情绪难免受抑制

(五) 药物的排泄

药物的排泄是指药物及其代谢物自血液排出体外的过程。肾是排泄的主要器官，胆道、肠道、肺、乳腺、唾液腺、汗腺、泪腺、胃等也可排泄某些药物（不包括肝脏）。

1. 肾排泄 药物及其代谢物经肾排泄，包括肾小球滤过、肾小管重吸收及肾小管分泌三种方式。

2. 胆汁排泄 可形成肝肠循环如洋地黄毒苷、地高辛等。某些抗菌药物如红霉素、四环素经胆汁排泄。

3. 乳汁排泄 如吗啡、阿托品等可自乳汁排出，故哺乳期妇女用药应慎重。

二、药动学的基本概念

（一）药物的时量关系和时效关系

1. 当药物的吸收速度大于消除速度时曲线上升，故曲线的升段反映药物的吸收分布过程，吸收快的药物曲线上升快；给药后达到的最高血药浓度称为**药峰浓度**（ C_{max} ），其与药物剂量成正比，给药后达到最高血药浓度的时间称为**达峰时间**（ T_{max} ）。

2. 坐标轴和药时曲线围成的面积称为**药-时曲线下面积**（AUC）。AUC 反映进入体循环药物的**相对量**，与吸收进入体循环的药量成正比。

（二）药动学参数及其临床意义

1. 生物利用度（F）：指**药物吸收进入体循环**的速度和程度。

2. 半衰期（ $t_{1/2}$ ）：指**血药浓度**下降一半所需的时间。是**确定给药间隔时间的依据**。停药后，**约经 5 个半衰期，可以认为药物基本消除**。如某药半衰期 8 小时，一次给药 2 天消除。某药半衰期 2 小时，10 小时可以稳态。

3. 清除率（CL）：指单位时间内从体内清除的药物表观分布容积数，即在**单位时间内消除的药量**。

4. 稳态血药浓度（ C_{ss} ）：临床药物治疗常需连续给药以维持有效血药浓度。如一个半衰期口服给药一次，**首剂加倍可快速稳态**。

5. 药物的消除 消除方式有两种：

一级动力学消除（恒比消除）

单位时间内药物消除的百分率不变, 半衰期恒定。

零级动力学消除（恒量 [速] 消除）

是药物在体内以恒定的速率消除, 半衰期不恒定。

一级消除动力学特点

1. 体内药物按瞬时血药浓度（或体内药量）**以恒定的百分比消除**，但单位时间内**实际消除的药量随时间递减**。

2. 药物消除**半衰期恒定**，与剂量或药物浓度无关。

3. 绝大多数药物都按一级动力学消除，这些药物在体内经过 5 个 $t_{1/2}$ 后，体内药物可基本消除干净。

4. 每隔一个 $t_{1/2}$ 给药一次，则体内药量（或血药浓度）可逐渐累积，经过 5 个 $t_{1/2}$ 后，消除速度和给药速度相等，达到稳态。

第四节 镇静催眠药

一、苯二氮 类

苯二氮 类（BZs）是目前最常用的镇静催眠药。

（一）分类：

长效类：地西洋（安定）、氟西洋

中效类：硝西洋、氯硝西洋

短效类：三唑仑

（二）作用机制：

苯二氮 类能增强 GABA 能神经传递功能和突触抑制效应，并能促进 GABA 与 GABA 受体结合。GABA 与此受点结合，Cl⁻ 通道开放，Cl⁻ 内流增加，使神经细胞超极化，产生抑制效应。

（三）药动学

1. 口服吸收迅速而完全，肌肉注射吸收慢而不规则，血浆蛋白结合率较高，脂溶性高。
2. 静脉注射时首先分布至脑和血流丰富的组织器官可透过胎盘影响胎儿，也可经乳汁分泌使乳儿嗜睡。
3. 主要经肝代谢，其活性代谢产物去甲地西洋在体内的蓄积。原形药物及其代谢产物最终与葡萄糖醛酸结合而失活，经肾排出。

（四）药理及临床应用

药理及临床应用	特 点
抗焦虑作用	作用边缘系统，抗焦虑作用的高选择性，小剂量即可明显改善症状，对各种焦虑均有显著疗效

抗惊厥、抗癫痫作用	1. 辅助治疗破伤风、子痫、小儿高热惊厥 2. 地西泮是癫痫持续状态的首选药物
中枢性肌肉松弛作用	缓解人类大脑损伤（去大脑强直）所致的肌肉僵直
镇静催眠作用	能明显缩短入睡诱导时间，显著延长睡眠持续时间，减少觉醒次数（慢波睡眠），大剂量也不引起麻醉
其他	记忆缺失

（四）不良反应

1. 中枢神经系统反应 头昏、嗜睡、乏力和记忆力下降
2. 呼吸和循环抑制
3. 耐受性和依赖性
4. 急性中毒 口服过量或静脉注射速度过快可致急性中毒，表现为昏迷、呼吸及循环抑制。可用氟马西尼抢救，该药是选择性中枢苯二氮受体拮抗剂，能有效地改善急性中毒所致的呼吸和循环功能的抑制老人、小儿、肝、肾和呼吸功能不全、青光眼、重症肌无力慎用，孕妇和哺乳期妇女禁用。

二、巴比妥类

（一）分类

药物 脂溶性 维持时间 显效时间

长效 苯巴比妥 **最低** 6-8h 0.5-1

中效 戊巴比妥、 **中等** 3-6h 0.25-0.5

异戊巴比妥 3-6h 0.25-0.5

短效 司可巴比妥 2-3h 0.25

超短效 硫喷妥 **最高** 0.25h i. v. 立即

（二）药动学

1. 口服或肌肉注射均易吸收，如硫喷妥的脂溶性极高，极易通过血脑屏障，静脉注射后立即显效。
2. 消除方式，脂溶性较高的异戊巴比妥和司可巴比妥等主要经肝代谢而失活。
3. 苯巴比妥脂溶性小，起效慢，持续时间长，主要以原形自肾脏排泄。苯巴比妥中毒时，可用**碳酸氢钠碱化尿液**以促进排泄。

（三）作用机制

酸性，巴比妥类**激活 GABA 受体**，为普遍性中枢抑制药，剂量由小到大，相继出现**镇静、催眠、抗惊厥麻醉及呼吸麻痹**等作用。

（四）药理和临床作用

1. 镇静、催眠作用

①**缩短快波睡眠**，久用停药后可出现反跳现象恶梦增多；②不易唤醒，有后遗反应；③成瘾性，耐受性较大；④**可引起麻醉**；⑤毒性大，安全范围小。

2. 抗惊厥、抗癫痫。

3. **麻醉和麻醉前给药**：①麻醉：静脉麻醉和诱导麻醉，用硫喷妥钠；②麻醉前给药：常用苯巴比妥。

（五）典型不良反应

1. **后遗作用**（宿醉反应）。
2. **过敏反应**。
3. **耐受性**：可能与神经组织对巴比妥类产生适应性及其诱导肝药酶加速自身代谢有关。
4. **依赖性**：长期服用巴比妥类可产生精神和躯体依赖。
5. **呼吸的抑制是急性中毒的直接致死原因**。

（六）中毒解救措施

1. **保持呼吸道通畅，吸氧**。

2. 人工呼吸。
3. 应用呼吸兴奋剂。
4. 急性中毒时静滴碳酸氢钠碱化尿液，使解离度增大，减少肾吸收，加快排泄。
5. 透析治疗。

三、其它镇静催眠药

1. **水合氯醛** 口服易吸收，用于催眠，起效快。不缩短 REMS 时相，无宿醉的后遗效应，可用于治疗顽固性失眠或对其他催眠药疗效不佳者。大剂量有抗惊厥作用，刺激胃肠黏膜可灌肠用于子痫、破伤风及小儿高热等惊厥。
2. 佐匹克隆 药理作用类似苯二氮 类但更强且作用迅速，用于各种原因引起的失眠。
3. 丁螺环酮 为 5-HT_{1A} 受体部分激动剂。
4. 唑吡坦 为咪唑吡啶类镇静催眠药。
5. 扎来普隆 药理作用类似苯二氮 类，适用于入睡困难的失眠的短期治疗，属第二类精神药品。

第五节 镇痛药

镇痛药药物分类

◆镇痛药是指作用于中枢神经系统，在不影响意识和其他感觉的情况下，选择性地消除或缓解疼痛的药物。

- ◆ (1) 阿片受体激动药：如阿片生物碱吗啡；人工合成镇痛药：如**哌替啶**；
- ◆ (2) 阿片受体部分激动药： 喷他佐辛；
- ◆ (3) 其他类镇痛药：如罗通定。

一、阿片受体激动药-吗啡

(一) 【药理作用及作用机制】主要作用于中枢神经系统及平滑肌。

部位	药理作用	特点
中枢神经	激动中枢阿片受体，降低对	①强大镇痛，②有明显镇静作用；③多次

系统	镇痛物质的敏感性→ 镇痛、镇静	用药作用于边缘系统产生欣快感。
	抑制呼吸	抑制呼吸中枢，与麻醉药、镇静催眠药、乙醇等合用，可加重抑制呼吸
	镇咳作用	抑制咳嗽中枢的 孤束核阿片受体 ，常用可待因代替
	兴奋动眼神经副核 → 缩瞳	针尖样瞳孔为其中毒特征
消化系统	兴奋胃肠平滑肌	减弱推进性蠕动致胃排空延迟 可致便秘，也可止泻。
	收缩奥狄氏括约肌	胆道排空受阻，胆内压力增加， 诱发胆绞痛 。阿托品可部分缓解
心血管系统	降压作用	①扩张容量血管及阻力血管；②抑制血管运动中枢；③释放组胺。
	升高颅内压	抑制呼吸 引起 CO ₂ 蓄积而致脑血管扩张

(二) 【临床应用】

1. **各种急性锐痛**：如严重创伤、术后及烧伤、癌症晚期，其中对**慢性持续性钝痛的镇痛效力强于急性间断性锐痛**；胆绞痛、肾绞痛宜合用阿托品。
2. **心源性哮喘**（左心衰竭突发性的急性肺水肿而致的呼吸困难）iv **吗啡**可使患者**血管扩张**，心脏负荷减轻，促进肺水肿的吸收；同时可消除患者焦虑、恐惧情绪。
3. **止泻** 可用于急、慢性消耗性腹泻以减轻症状。

(三) 【不良反应及禁忌症】

1. **副作用** 治疗量吗啡可引起眩晕、嗜睡、恶心、呕吐、便秘、胆绞痛、呼吸抑制、排尿困难等。
2. **耐受性和依赖性**

3. 急性中毒可因**呼吸麻痹致死**。抢救措施为吸氧、人工呼吸、静脉注射阿片受体阻断药**纳洛酮**，还可用呼吸中枢兴奋药**尼可刹米**等。

4. **支气管哮喘**、肺心病、颅内压增高、肝功能严重减退、临产前及**哺乳期妇女**、**新生儿及婴儿禁用**。

哌替啶（杜冷丁）

效应	特点	
药理作用	1. 中枢神经系统： 镇痛、镇静及欣快感 ；抑制呼吸，无明显镇咳、缩瞳作用	
	2. 平滑肌：提高胃肠道平滑肌及括约肌张力，但因作用时间短， 故不引起便秘 ，也无止泻作用。治疗量对支气管平滑肌影响小， 大剂量则引起收缩 ， 不 对抗催产素对子宫的兴奋作用， 故不延缓产程 。	
	3. 心血管系统：治疗量可致直立性低血压	
临床应用	1. 镇痛	1. 各种剧痛 ：创伤性疼痛、手术后疼痛、癌症剧痛； 内脏绞痛（胆绞痛合用阿托品） 。 2. 对慢性钝痛则不宜使用，因仍有成瘾性。
	2. 麻醉前给药；心源性哮喘	消除患者术前紧张、恐惧情绪，减少麻醉药用量
	3. 人工冬眠	常与氯丙嗪、异丙嗪合用组成冬眠合剂
不良反应	具有 成瘾性 ， 抑制呼吸 ，久用可产生耐受性和依赖性	

芬太尼：**为强效、短效镇痛药**，镇痛作用强度为吗啡的**100倍**。作用快而短。用于各种剧痛、麻醉辅助用药和静脉复合麻醉，**与氟哌利多合用于神经安定镇痛术**。

美沙酮 镇痛作用强度与吗啡相似，但持续时间较长，镇静、抑制呼吸、缩瞳、引起便秘及升高胆内压等作用均较吗啡弱。优点是口服与注射效果相似，耐受性和依赖性发生较慢，戒断症状较轻且易于治疗。适用于各种剧痛，**也被广泛用于吗啡、海洛因等成瘾的脱毒治疗**。

二、阿片受体部分激动药

喷他佐辛 既有阿片激动作用，又有轻微拮抗作用。镇痛作用强度为吗啡的 1/3；呼吸抑制作用为吗啡的 1/2，大剂量可加快心率、升高血压。因依赖性小，戒断症状轻，在药政管理上已列入非麻醉药品。适用于各种慢性疼痛，对剧痛的止痛效果不及吗啡。

三、阿片受体阻断药-纳洛酮

（一）【药理作用】

为阿片受体完全阻断药，能阻断吗啡的所有作用。

（二）【临床应用】

临床用于解救阿片类药物急性中毒、阿片类药物依赖者的鉴别诊断，试用于酒精急性中毒、休克、脊髓损伤、中风、脑外伤的救治。

四、镇痛药应用的基本原则

（一）卫生部《麻醉药品临床应用指导原则》药物治疗的基本原则

1. **选择适当的药物和剂量** 应按 WHO 三阶梯治疗方案的原则使用镇痛药。
2. **选择给药途径** 应以无创给药为首选途径。有吞咽困难和芬太尼透皮贴剂禁忌证的，可选择经舌下含化或经直肠给药。
3. **制定适当的给药时间** 对慢性持续疼痛，应依药物不同的药代动力学特点，制定合适的给药间期，治疗持续性疼痛。定时给药不仅可提高镇痛效果，还可减少不良反应。
4. **调整药物剂量** 疼痛治疗初期有一个药物剂量调整过程。如患者突发性疼痛反复发作，需根据个体耐受情况不断调整追加药物剂量。
5. **镇痛药物的不良反应及处理** 长期使用阿片类药物可因肠蠕动受抑制而出现便秘，可用麻仁丸等中药软化和促进排便；常见的恶心、呕吐可选用镇吐药或氟哌啶类镇静、镇吐药；对呼吸抑制等严重不良反应，应及时发现及时进行生命支持，同时使用阿片受体拮抗药，如**纳洛酮**进行治疗。

（二）WHO 癌症疼痛三阶梯治疗基本原则

根据 WHO 癌痛三阶梯治疗指南，癌症疼痛治疗有五项基本原则：

1. **首选无创途径** 给药如口服、芬太尼透皮贴剂、直肠栓剂、输液泵连续皮下输注等。可依患者不同病情和不同需求予以选择。

2. **按阶梯给药** 指镇痛药物的选择应依疼痛程度，由轻到重选择不同强度的镇痛药物。

轻度疼痛：首选第一阶梯非甾体类抗炎药，以阿司匹林为代表；

中度疼痛：选弱阿片类药物，以可待因为代表，可合用非甾体类抗炎药；

重度疼痛：选强阿片类药物，以吗啡为代表，同时合用非甾体类抗炎药。两类药合用可增加阿片类药物的止痛效果，减少阿片类药物的用量。

三阶梯用药的同时，可依病情选择三环类抗抑郁药或抗惊厥类药等辅助用药。

3. **按时用药** 是指止痛药物应有规律地按规定时间给予，不是等患者要求时给予。使用止痛药，必须先测定能控制患者疼痛的剂量，下一次用药应在前一次药效消失前给药。患者出现突发剧痛时，可按需给予止痛药控制。

4. **个体化给药** 阿片类药无理想标准用药剂量，存在明显个体差异，能使疼痛得到缓解的剂量即是正确的剂量。选用阿片类药物，应从小剂量开始，逐渐增加剂量直到缓解疼痛又无明显不良反应的用药剂量，即为个体化给药。

5. **注意具体细节** 对使用止痛药的患者，应注意监护，密切观察疼痛缓解程度和身体反应，及时采取必要措施，减少药物的不良反应，提高镇痛治疗效果。

第六节 传出神经系统药理概论

一、传出神经系统的分类

传出神经（运动神经）系统包括自主神经系统和运动神经系统。

1. **自主神经** 包括交感神经和副交感神经。它们从中枢发出后，一般先经过神经节换元后，再到达所支配的效应器，因此又有节前纤维和节后纤维之分。主要支配心肌、平滑肌及腺体等效应器。

2. **运动神经** 从中枢发出后，中途不换元，直达所支配的骨骼肌。

二、传出神经系统的递质与受体

1. **传出神经的递质** 主要有乙酰胆碱（ACh）、去甲肾上腺素（NA）、肾上腺素（AD）和多巴胺（DA）。

2. 传出神经受体

(1) 胆碱受体

1) 毒蕈碱型胆碱受体 (M 受体)

2) 烟碱型胆碱受体 (N 受体)：又分为 N_1 受体和 N_2 受体

(2) 肾上腺素受体

1) α 型肾上腺素受体 (α 受体)：又分为 α_1 受体和 α_2 受体。 α_1 受体主要分布于血管平滑肌、瞳孔开大肌。 α_2 受体主要分布于去甲肾上腺素能神经的突触前膜上。

2) β 型肾上腺素受体 (β 受体)：又分为 β_1 受体、 β_2 受体和 β_3 受体。

(3) 多巴胺受体 (DA 受体)

三、传出神经系统受体的生物效应

分类		分布	主要生物效应	阻滞剂
胆碱能受体	M 受体毒蕈碱	胆碱能纤维支配的效应器	(-) 心脏抑制 (-) 血管舒张 (+) 平滑肌收缩 (+) 腺体分泌, 大汗淋漓 (+) 环形肌收缩瞳孔缩小	阿托品
	N 受体烟碱	N_1 自主 N 节突触后膜 (神经元型)	自主 N 节 N 元兴奋	六烃季氨
		N_2 骨骼肌终板膜 (肌肉型)	骨骼肌兴奋 (震颤)	十烃季氨

分类		分布	主要生物效应	阻滞剂
肾上腺素能受体	α 受体	主要是血管	(+) 血管收缩-血压升高	去甲肾上腺素 酚妥拉明

		小肠平滑肌	(-) 小肠平滑肌舒张		
β 受体	β ₁	心肌细胞膜	(+) 心脏三个正性作用	肾上腺 异丙肾上腺素	普萘洛尔
	β ₂	内脏平滑肌血管平滑肌	(-) 平滑肌及血管舒张 (-) 糖酵解		
	β ₃	脂肪组织	(-) 脂肪分解		

四、传出神经系统药物的作用方式和分类

(一) 药物作用方式

1. 直接作用于受体 如 α 受体激动药-去甲肾上腺素； α 受体阻断药-酚妥拉明。
2. 影响递质的化学传递
 - (1) 抑制递质的合成：仅作药理学研究的工具药。
 - (2) 影响递质的释放：例如麻黄碱促 NA 的释放而发挥拟肾上腺素作用。
 - (3) 影响递质的转化：抗胆碱酯酶药（有机磷农药）通过抑制胆碱酯酶而阻碍 ACh 水解，提高突触间隙 ACh 的浓度，产生拟胆碱作用。
 - (4) 影响递质的贮存：利血平通过抑制去甲肾上腺素能神经末梢内囊泡膜对 NA 的摄取，使囊泡内 NA 逐渐减少以至耗竭，从而发挥拮抗去甲肾上腺素能神经的作用。

(二) 传出神经系统药物分类

类别	代表药物	作用部位	临床应用	类别	代表药物	作用部位	临床应用
M ↑	毛果芸香碱	缩瞳、降低眼内压和调节痉挛	①青光眼②解救阿托品中毒	M ↓	阿托品 东莨菪碱、山莨菪碱	①舒张平滑肌 ②抑制腺体	①内脏绞痛 ②肺水肿 ③解毒
N ↑	新斯的明	收缩骨骼肌	重症肌无力	N ↓	阻止 N ₁ -R 美加明、六	阻止 N ₂ -R 筒碱毒、泮库溴	肌肉松弛药

					甲溴铵	铵、琥珀胆碱			
α β ↑	肾上腺素 麻黄碱	①缩血管 α ②兴心脏 β_1 ③舒内脏 β_2	①升压 ②强心 ③平喘 ④过敏性休克	α ↓	酚妥拉明 妥拉唑林 酚苄明	舒血管 α	①雷诺病 ②缺血坏死		
	α ↑ 去甲				β ↓		普萘洛尔 索他洛尔 阿替洛尔	①抑心脏 β_1 ②缩内脏 β_2	①心律失常 心绞痛 高血压 ②致哮喘
	β ↑ 异丙								

第七节 肾上腺素受体激动药

一、 α 受体激动药-去甲肾上腺素 (NA)

(一) 【作用机制】 非选择性激动 α_1 、 α_2 -R，对 β_1 -R 作用较弱，对 β_2 -R 几乎无作用。主要作用于心血管系统，本品不易透过血脑屏障，几无中枢作用。

(二) 【不良反应】

1. 局部组织缺血坏死，常用静脉滴注。
2. 急性肾功能衰竭，因此用药期间应使尿量至少保持在每小时 25ml 以上。
3. 停药后血压下降，脉压变小：应逐渐减量。

(三) 【药理临床应用】

药理作用	特点及临床应用
收缩血管	1. 强烈收缩血管，上消化道出血。 2. 皮肤黏膜血管 > 肾血管 > 脑肝肠系膜及骨骼肌血管
兴奋心脏	1. 激动心脏 β_1 受体，使心肌收缩力增强，心肌耗氧量增加。

	2. 血管强烈收缩，外周阻力提高，心排出量不变甚或降低
升高血压	神经性休克早期和药物中毒所致急性低血压

二、 α 、 β 受体激动药-肾上腺素 (AD)

部位	药理作用	临床应用
心脏	激动 β_1 受体→兴奋心脏	心脏骤停
血管	①激动血管 α 受体→强烈收缩血管（皮肤黏膜，内脏） ②激动 β_2 受体→松弛血管（骨骼肌，冠脉）	①升压。与局麻药配伍，可以减少出血，延长麻醉时间 ②过敏性休克：是首选药。
平滑肌	激动 β_2 受体→松弛支气管平滑肌	支气管哮喘急性发作：i. m, 强、快、短。
其它	肾上腺素作用翻转	α 阻断剂：酚妥拉明，氯丙嗪

【禁忌症】 禁用于高血压、器质性心脏病、糖尿病、甲亢、心源性哮喘等。心源性哮喘患者使用肾上腺素容易使患者血管收缩，心脏负荷加重，抑制肺水肿的吸收；同时增加患者焦虑、恐惧情绪。

三、 β 受体激动药-异丙肾上腺素 (Iso)

(一) **【作用机制】** 主要激动 β 受体，对 β_1 和 β_2 受体选择性很低。对 α 受体几乎无作用。

(二) **【药理作用与临床应用】**

部位	药理作用	临床应用
心脏	对 β_1 作用强大，明显增加心肌耗氧量	窦房结衰竭→心搏骤停

		II III房室传导阻滞（舌下或静脉滴注给药）
血管和血压	激动 β_2 受体→ 血管舒张 ，使收缩压升高而舒张压略下降，此时冠脉流量增加	感染性休克
支气管平滑肌	激动 β_2 受体， 舒张支气管平滑肌 ，并具有抑制组胺	支气管哮喘
其他	能增加糖原分解， 增加组织耗氧量	

（三）【不良反应】常见心悸、头晕、心动过速、头痛、面色潮红等症，可诱发心律失常或心绞痛。冠心病、糖尿病、甲状腺功能亢进者禁用。

四、 α 、 β_1 及DA受体激动药-多巴胺

部位	药理作用
心脏	①激动心脏 β_1 受体②间接促进去甲肾上腺素释放作用→兴奋心肌
血管	①低浓度：激动多巴胺受体 (D_1) →血管舒张。 ②高浓度：激动血管的 α 受体→血管收缩→升压
肾脏	①低浓度：激动 D_1 受体→舒张肾血管，使肾血流量增加→肾小球滤过率增加。同时多巴胺具有排钠利尿作用。 ②高浓度：使肾血管明显收缩

【临床应用】

1. 各种休克：感染中毒性休克、心源性休克及出血性休克等。必须补足血容量，纠正酸中毒。
2. 急性肾衰竭：与利尿药联合应用。对急性心功能不全，具有改善血流动力学的作用。

五、其它的肾上腺素受体激动剂

1. 麻黄碱

【作用特点】既可直接激动 α 、 β 受体①化学性质稳定，口服有效；②拟肾上腺素作用弱而持久；③中枢兴奋作用较显著；④易产生快速耐受性，但停药一周后可恢复。

【临床应用】防治腰麻中的低血压、鼻黏膜充血、防治支气管哮喘并可缓解荨麻疹和血管神经性水肿等变态反应的皮肤黏膜症状。

2. 沙丁胺醇、特布他林

由于对 β_2 受体有选择性激动作用，故对支气管平滑肌有强而较持久的舒张作用，对心血管系统和中枢神经系统的影响较小，是临床上治疗支气管哮喘的一类主要药物。

第八节 肾上腺素受体阻滞药

一、 α 受体阻滞药-酚妥拉明

(一) 【药理作用】

1. 血管与血压：扩张血管，降低血压。

机制：①阻断 α_2 -R 作用；②直接扩张血管作用。可翻转 AD 升压作用。

2. 兴奋心脏：

机制：①血压下降反射性引起心率 \uparrow ；②阻断突触前膜 α_2 -R，从而促进 NA 释放。

3. 其他：

拟胆碱作用：提高胃肠平滑肌张力。

拟组胺作用：胃酸分泌增加。

(二) 【临床应用】

1. 外周血管痉挛性疾病：如肢端动脉痉挛性疾病（雷诺病）及血栓闭塞性脉管炎。

2. 对抗 NA 引起局部组织缺血坏死。

3. 抗休克：补足血容量基础上使用。

4. 顽固性充血性心力衰竭。

5. 肾上腺嗜铬细胞瘤的诊断。

(三) 【不良反应】

体位性低血压、腹泻、腹痛、心悸、诱发消化性溃疡。

二、其它 α 受体阻滞药

1. **妥拉唑林**：其特点是：① α 受体阻断作用较弱，而拟胆碱作用和组胺样作用较强，可明显兴奋胃肠道平滑肌和促进胃酸分泌。②口服和注射均易吸收。③不良反应多，应用少。
主要用于外周血管痉挛性疾病、对抗静滴去甲肾上腺素外漏时所引起的血管收缩。

2. **酚苄明**：作用强大而持久。因阻断 α_1 受体，降低外周血管阻力，血压下降，对于伴有代偿性血管收缩的患者（如血容量减少或体位直立）可使血压显著下降。由于血压下降而反射性引起心率加快；较大剂量酚苄明还有抗组胺、抗 5-HT 的作用。主要用于外周血管痉挛性疾病。

三、 β -R 阻断药-普萘洛尔

（一）【药理作用】

- （1）心血管系统 阻断 β_1 受体→抑制心脏：心力↓，心率↓，传导↓
- （2）阻断 β_2 受体→收缩支气管平滑肌，可诱发或加重哮喘。
- （3）阻断 β 受体→抑制代谢：抑制脂肪分解，抑制交感 N 兴奋。
- （4）抑制肾素的分泌，这可能是其降压机制之一。
- （5）内在拟交感活性，普萘洛尔无内在拟交感活性，吲哚洛尔内在拟交感活性最强。
- （6）膜稳定作用-局麻样作用。
- （7）抗血小板聚集。

（二）【临床用途】

1. 心律失常：用于快速型心律失常。
2. 心绞痛和心肌梗塞：阻断 β_1 -R, 抑制心脏，心肌耗氧量↓。

3. 高血压

（三）【不良反应】久用不宜突然停药，精神抑郁，糖尿病，低血压。

（四）【禁忌症】禁用于支气管哮喘、心功能不全、心动过缓和重度房室传导阻滞等患者。

四、其它 β -R 阻断药

1. 无内在活性的 β_1 受体拮抗剂-阿替洛尔、美托洛尔

对 β_1 受体有选择性阻断作用。主要治疗高血压、心律失常和心绞痛等，尚可用于甲状腺功能亢进、偏头痛及肌震颤等。虽然增加呼吸道阻力作用较轻，但哮喘患者仍须慎用。

2. 无内在拟交感活性的 β_1 、 β_2 受体拮抗剂-索他洛尔

由最初的用于高血压治疗转向抗心律失常，属于新一代抗心律失常药物。用于治疗室性和室上性心律失常、高血压、心绞痛和心肌梗死后，尤其适用于各种危及生命的室性快速型心律失常，可以作为室性抗心律失常的首选药物。

3. 有内在活性的 β_1 受体拮抗剂-醋丁洛尔

选择性阻断 β_1 受体，具有膜稳定作用。具有肠肝循环。用于抗高血压，也用于心绞痛及心律失常。一般不良反应同普萘洛尔。

五、 α ， β 受体拮抗剂-拉贝洛尔

(一) 【药理作用】

可拮抗 α_1 受体和 β 受体， β 受体拮抗作用是 α 受体拮抗作用的 10-15 倍。本品口服可吸收，存在首过效应。

(二) 【临床用途】

临床用于中重度原发性高血压、肾性高血压、妊娠高血压，静注可用于高血压危象。

第九节 解热镇痛抗炎药与抗痛风药

一、解热镇痛抗炎药

阿司匹林

【药动学】

水杨酸盐主要经肝代谢、经肾排泄。尿液 pH 对水杨酸盐的排泄影响很大：尿液呈碱性时其解离增多、重吸收减少、排泄增多，可排出 85%；尿液呈酸性时则解离减少、重吸收增多、排泄减少，仅排出 5%。故碱化尿液可促进排泄。严重中毒静脉碳酸氢钠。

	药理作用及机制	临床作用	不良反应
阿司匹林	①抑制 COX 及 PG 合成-	①急性风湿热、风湿性	①最常见胃肠道反应：

	抗炎抗风湿 ②抑制 COX 及 PG 合成- 解热镇痛 ③抑制血小板 COX, 减少 TXA ₂ - 抗血栓	关节炎及类风湿关节炎的首选药（大剂量） ②感冒发热及头痛、牙痛、肌肉痛、关节痛、神经痛和痛经等慢性钝痛 ③抗血栓（小剂量），用于心肌梗死	恶心呕吐胃出血②凝血障碍：③过敏反应：偶见荨麻疹、过敏性休克。阿司匹林哮喘。 ④瑞夷综合征：⑤水杨酸反应
对乙酰氨基酚	解热作用较强而持久，镇痛作用较弱，几乎无抗炎抗风湿作用。	无明显胃肠反应，适合于消化道溃疡，阿司匹林过敏及阿司匹林哮喘患者的发热头痛，儿童首选。	①肝坏死②肾损害
吲哚美辛	为最强的 PG 合成酶抑制药之一，抗炎抗风湿作用比阿司匹林强 10~40 倍，解热镇痛作用与阿司匹林相似。	急性风湿性及类风湿关节炎、关节强直性脊柱炎、骨关节炎、癌性发热及其他难以控制的热	不良反应多
布洛芬	解热镇痛、抗炎作用较阿司匹林强。	用于风湿性和类风湿性关节炎，也可用于解热镇痛	胃肠道反应较轻，偶见视力模糊及中毒性弱视，应停药

二、抗痛风药

药物	作用机制	临床应用
秋水仙碱	抑制粒细胞的浸润和吞噬功能，对急性痛风性关节炎有选择性消炎作用	痛风急性发作
别嘌醇	可抑制黄嘌呤氧化酶，故尿酸生成及排泄都减少，降低血尿酸和尿尿酸。	适用于痛风缓解期，在关节炎控制 1-2

		周开始使用
丙磺舒	竞争性抑制肾小管对有机酸的转运，抑制肾小管对尿酸的重吸收，增加尿酸排泄	慢性痛风

第十节 抗心绞痛药及调血脂药

一、抗心绞痛药

(一) 硝酸甘油

【体内过程】口服首关消除大，生物利用度低，不能口服，舌下含服。

【作用机制】释放 NO，通过**鸟苷酸环化酶**降低钙浓度而松弛血管平滑肌。

【药理作用】

1. 扩静脉血管降低前负荷→**降低心肌耗氧量**。
2. 扩冠状动脉，扩张冠脉侧枝→**增加缺血区血液灌注**。
3. 降低左室充盈压→**增加心内膜供血改善左室顺应性**。
4. 释放 NO →促进 PGI₂ 降钙素的生成→**保护缺血的心肌细胞，减轻缺血损伤**。

【临床应用】

1. 防治各型心绞痛（堵），是不明原因的心绞痛及急性发作的心绞痛首选药。
2. 急性心肌梗死（死）
3. 心功能不全（衰）

【不良反应】

1. **血管扩张效应**：**搏动性头痛、皮肤潮红、心悸、升高颅内压、眼内压、直立性低血压**。
2. 加重心绞痛发作（剂量大反射性心率↑）
3. **高铁血红蛋白血症**（超剂量）：紫绀
4. 连续用药产生耐受性，与生成 NO 过程中巯基耗竭有关。

（二）钙通道阻滞药

维拉帕米、硝苯地平、地尔硫、普尼拉明、哌克昔林等。

【药理作用】

1. 舒张冠状血管：**冠脉 Ca^{2+} ↓ → 冠脉扩张 → 冠脉流量 ↑ → 缺血区供血 ↑、供氧 ↑。**
2. **降低心肌耗氧量。**
3. 保护缺血的心肌细胞：阻滞 Ca^{2+} 内流而减轻“钙超载”。
4. **抑制血小板聚集。**

【临床应用】

1. 稳定型及不稳定型心绞痛，尤其伴有高血压的心绞痛特别适用。
2. **变异型心绞痛（冠脉痉挛）是最佳适应证。**
3. 对伴有哮喘和阻塞性肺疾病患者更为适用。
4. 心肌缺血伴外周血管痉挛性疾病患者。

（三）β 受体阻断药-普萘洛尔

【药理作用】

①降低心肌耗氧量；②改善心肌缺血区供血；③促进氧合血红蛋白解离，增加心肌供氧。

【临床应用】

1. **稳定型心绞痛**（心肌耗氧量增加引起）。
2. **不适用于变异型心绞痛**，因冠 $A\beta-R$ 阻断，能使 $\alpha-R$ 占优势，易致冠 A 收缩。
3. **普萘洛尔与硝酸酯合用可增效。**①心肌收缩减慢两药均可降低心肌耗氧量；②普萘洛尔可纠正硝酸甘油反射性引起的心率加快；③硝酸甘油可纠正普萘洛尔引起的心室容积增大。

【不良反应】

不宜突然停药。心动过缓、严重心功能不全、低血压、血脂异常、**房室传导阻滞和支气管哮喘者禁用。**

二、调血脂药

（一）羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂（他汀类）

洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、匹伐他汀等。

【药理作用】

1. 调血脂机制：竞争性的抑制 HMG-CoA 还原酶（羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶），阻止肝脏中胆固醇合成，是**高胆固醇血症的首选药**。降低 LDL-C（低密度脂蛋白）的作用最强，降 TC（总胆固醇）很强，降 TG（甘油三酯）作用很弱，对 HDL-C（高密度脂蛋白）略有升高。

【临床应用】

适用于高胆固醇血症为主的高脂蛋白血症，是伴有胆固醇升高的 II、III 型高脂蛋白血症以及糖尿病性、肾性高脂血症的首选药。

【不良反应】

胃肠反应、肌痛、皮肤潮红、头痛；偶有**横纹肌溶解症**。

（二）胆汁酸结合树脂-考来烯胺

【药理作用】：与胆汁酸结合后，肝细胞表面 LAL 受体数量增加或功能增强，促进血浆中 LDL 向肝中转移，导致血浆中 TC 和 LDL-C（低密度脂蛋白-胆固醇）浓度降低，**阻断胆汁酸在肠道的重吸收**。

【临床应用】：治疗以 TC 和 LDL-C 升高为主的高脂蛋白血症，主要用于 II a、II b 型高脂蛋白血症，对 **II a 型高胆固醇血症可作为首选药**。也可用于胆管不完全阻塞所致的瘙痒。

【不良反应】由于用量较大，**考来烯胺有特殊的臭味和一定的刺激性**，常致恶心、腹胀、消化不良、食欲减退、便秘等。

（三）贝丁酸类药

吉非贝齐、非诺贝特、苯扎贝特、环丙贝特。

【药理作用】：能明显降低血浆 TG、VLDL 含量，降低 TG（甘油三酯）**首选**。并升高 HDL-ch。

【临床应用】：适用于治疗以 TG 或 VLDL 升高为主的高脂血症，包括 IIb、III、IV 型，尤其对家族性 III 型高脂血症效果更好。有助于抗动脉粥样硬化。

（四）烟酸类

【药理作用】属于 B 族维生素。当用量超过作为维生素作用的剂量时，降脂。广谱调脂药，①增加极低密度脂蛋白（VLDL-ch）的清除率，降三酰甘油（TG）。

②抑制肝内合成含载脂蛋白 B 的脂蛋白升高 HDL-ch 最强！

【临床应用】用于各型高脂蛋白血症，对 II 型和 IV 型最好。与胆汁酸结合树脂或贝特类药物合用，可提高疗效。也可用于心肌梗死。

第十一节 抗高血压药

一、肾素-血管紧张素转化酶抑制药

卡托普利、依那普利、贝那普利等。

（一）【药理作用】

降压作用、靶器官保护作用和改善心功能。

（二）【作用机制】

①主要抑制组织中的血管紧张素转换酶；②减少缓激肽的降解；③抗交感神经，减少 NA 释放；④减少醛固酮分泌。

（三）【临床用途】

1. 各型高血压具有良好的降压效果。

①降低外周阻力增加肾血流量适用于高血压伴肾功能不全

②对伴有左心室肥厚、糖尿病（增加肾血流量防止糖尿病肾病）和心力衰竭首选药物。

2. 可逆转心肌肥厚治疗慢性心力衰竭。

（四）【不良反应】

1. 低血压、刺激性干咳、血管神经性水肿（禁用急性肺水肿）。

2. **高血钾**（因减少醛固酮分泌），妊娠初期（因使胎儿生长迟缓，畸形），肾动脉狭窄禁用。

二、血管紧张素 II 受体阻断剂（ARB）

【常用药物】缬沙坦、厄贝沙坦、坎地沙坦、替米沙坦、氯沙坦等，

【作用特点】血管紧张素 II 受体阻断剂（ARB）通过拮抗血管紧张素 II 与 AT1 受体结合，松弛血管平滑肌、对抗醛固酮分泌、减少水钠潴留、阻止成纤维细胞的增殖和内皮细胞凋亡，平稳有效降压。有效降低脑卒中的危险，不会引起干咳。

【临床应用】降压。尤其适用于高血压伴随糖尿病肾病患者。

三、肾上腺受体阻断剂

1. α 受体阻断剂：哌唑嗪、特拉唑嗪和多沙唑嗪等。

【药理作用】使小动脉小静脉都舒张而降压。降压的同时对肾小球滤过率影响不大，可用于伴有肾功能不全的患者。因其扩张动脉和静脉，降低心脏的前、后负荷，可改善心功能。

【临床应用】单用治疗轻、中度高血压，尤其适用于高血压伴有肾功能不全者。也用于治疗难治性心功能不全。

【不良反应】少数患者首剂效应，指首次用药后出现严重的直立性低血压。

2. β -R 阻断药：普萘洛尔、美托洛尔、阿替洛尔等

【药理作用】

- （1）阻断心脏 β_1 -R，减少心输出量。
- （2）抑制肾素分泌。阻断肾脏 β -R，肾素分泌减少→打断 RAAS 形成。
- （3）抑制外周交感神经活性：阻断突触前膜的 β_2 -R，减少 NA 释放。
- （4）阻断支气管 β_2 -R 加重哮喘。

【临床应用】适用于各型高血压，对伴有心率快的高血压患者尤其适用。

【禁忌症】禁用于重度房室传导阻滞、窦性心动过缓或急性心功能不全、慢性阻塞性肺病、支气管哮喘。

3. α 和 β 受体阻断药：拉贝洛尔

【药理作用】

对 α 和 β 受体均有竞争性拮抗作用，其拮抗 β_1 和 β_2 受体的作用程度相似，对 α_1 受体作用较弱，对 α_2 受体则无效，故负反馈调节仍然存在，用药后**不引起心率加快**等作用。降压作用温和。

【临床应用】适用于治疗各种程度的高血压及高血压急症、**妊娠期高血压**、嗜铬细胞瘤、麻醉或手术时高血压。静注或静滴可治疗高血压危象。

【不良反应】大剂量可致直立性低血压。

四、钙通道阻断剂

【药物分类】

二氢吡啶类：硝苯地平、拉西地平、尼卡地平

非二氢吡啶类：地尔硫 和维拉帕米

【药理作用】

1. 阻滞细胞膜钙通道，**抑制 Ca^{2+} 进入血管平滑肌细胞内，松弛血管平滑肌，改善心肌供血。**

2. 降低心肌收缩力，降低心肌氧耗。

【临床应用】用于治疗**各型高血压**，尤其适用于伴有哮喘、肾功能不全或心绞痛的患者，高血压危象和高血压伴有心力衰竭也可取得良效。

【不良反应】常见头痛、颜面潮红、眩晕、心悸、**踝部水肿**等。踝部水肿为毛细血管扩张、渗出增加而非水钠潴留所致，可用利尿药消退。

五、利尿降压药

（一）氢氯噻嗪

【药理作用】

抑制**远曲小管初段**的 Na^+-Cl^- 转运。①血管壁细胞内 Na^+ 的含量降低，经 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交换机制，使细胞内 Ca^{2+} 量减少，因而使血管平滑肌舒张；②细胞内钙的减少使血管平滑肌对收缩血

管物质如去甲肾上腺素等的反应性降低；③诱导动脉壁产生扩血管物质如激肽、前列腺素等。

【临床应用】单独使用治疗**轻度高血压**；作为基础降压药与其他降压药合用治疗中、重度高血压。对伴有心功能不全的患者尤为适用。

【不良反应】可引起低钾、低钠、低镁，升高血糖、血脂、血尿素氮、肌酐及尿酸。**糖尿病和痛风患者慎用**。

（二）呋达帕胺

【药理作用】

为**磺胺类利尿药**，还可拮抗钙离子的作用而降压，是目前应用较广的利尿降压药。

【临床应用】

适用于轻、中度高血压，**单独服用降压效果显著**，不用加服其他利尿剂。降压时**不影响血脂和糖的代谢**。

六、作用于中枢的抗高血压药物

可乐定

【药理作用】激动延髓腹外侧嘴部的 I_1 -咪唑啉受体、降低外周交感张力致血压下降有关。降压作用中等偏强，并可抑制胃肠道的分泌和运动，对中枢神经系统有明显的抑制作用。其激动中枢 α_2 受体是其引起嗜睡等不良反应的原因。

【临床应用】可治疗中度高血压，**常于其他药物无效时应用**。该药不影响肾血流量及肾小球滤过率。此外，口服也可用于预防偏头痛或作为吗啡类镇痛药成瘾者的戒毒药。

【不良反应】常见的有口干和便秘。此外还有镇静、嗜睡、眩晕、血管性水肿、腮腺痛、恶心、心动过缓和食欲不振等。可乐定不宜用于高空作业或驾驶机动车辆的人员，以免因精力不集中和嗜睡而导致事故发生。

莫索尼定：为第二代中枢神经系统降压药，主要通过激动延髓腹外侧核的 I_1 -咪唑啉受体而发挥降压作用，效能略低于可乐定，与其对 α_2 受体作用弱有关。适用于治疗轻、中度高血压， $t_{1/2}$ 较长，可一日给药一次。

七、影响肾上腺素能神经递质药

利血平

【作用机制】

作用于去甲肾上腺素能神经末梢，抑制递质的合成、贮存、释放及再摄取等过程，使递质耗竭而降压。作用缓慢、温和而持久。

【临床应用】

与双肼屈嗪、氢氯噻嗪等组成复方制剂，轻、中度早期高血压；高血压危象。

【不良反应】

降压时伴有心率减慢，心排血量减少。停药后有反跳现象。

八、血管扩张药

硝普钠

【药理作用】同时松弛小动脉和小静脉，降低血压，降低心脏前、后负荷，起效快、作用强、维持时间短。口服不吸收，需静脉滴注给药，30秒起效，停药3分钟血压迅速回升，可通过调节滴速来控制血压水平。

【临床应用】主要用于高血压急症，如高血压危象、高血压脑病、恶性高血压、肾上腺嗜铬细胞瘤手术前后紧急降压等。也可用于治疗心功能不全。

【不良反应】

1. 急性过量反应：血压过低，恶心、呕吐、出汗和头痛、心悸、胸骨后压迫感，冠心病患者不宜选用。
2. 毒性反应：硝普钠代谢产物引起，发生高铁血红蛋白血症；硫氰酸盐浓度过高，乏力、厌食等，重者可致死亡。
3. 见光易变质：滴注瓶应用黑纸遮住，避光使用。

九、新型抗高血压药物

（一）钾通道开放药

米诺地尔、吡那地尔、尼克地尔等。

【药理作用】通过开放钾通道，使钾外流增加，细胞膜超极化，膜兴奋性降低， Ca^{2+} 内流相应减少，从而舒张血管平滑肌，降低血压。血管扩张作用具有选择性，可以扩张冠状动

脉、胃肠道血管和脑血管，不扩张肾血管和皮肤血管。降压的同时常伴有反射性心动过速和心排血量增加。

（二）其他新型降压药

其他新型抗高血压药还包括：①前列环素合成促进药，如沙克太宁；②肾素抑制剂，如依那克林、雷米克林；③5-HT受体阻断药，如酮色林；④内皮素受体阻断药，如波生坦。

十、抗高血压的应用原则

1. 根据高血压程度选用药物：①轻度高血压，可采取**体育活动、控制体重、低盐、低脂肪饮食**等措施。②中度高血压患者可在**氢氯噻嗪**基础上加用其他药物，如 β 受体阻断药、钙拮抗药以及ACEI等。③**重度高血压患者，采用联合用药**。高血压危象及高血压脑病，宜静脉给药，如硝普钠静脉滴注。

2. 根据并发症选用药物：①**高血压合并心功能不全或支气管哮喘者，宜用利尿药、ACEI、哌唑嗪等，不宜用 β 受体阻断药**。②**高血压合并肾功能不全者，宜用ACEI、钙通道阻滞药、甲基多巴，不宜用 β 受体阻断药**。③**高血压合并窦性心动过速，年龄在50岁以下者，宜用 β 受体阻断药**。④**高血压合并消化性溃疡者，宜用可乐定，禁用利血平**。

⑤**高血压伴潜在性糖尿病或痛风者，宜用ACEI、钙通道阻滞药和 α_1 受体阻断药，不宜用噻嗪类利尿药**。⑥**高血压伴有精神抑郁者，不宜用利血平或甲基多巴**。⑦老年高血压，上述一线抗高血压药均可采用，避免使用能引起直立性低血压的药物（大剂量利尿药、 α_1 受体阻断药）和影响认知能力的药物（中枢性抗高血压药）。⑧**高血压危象和高血压脑病，宜用强效、速效降压药，静脉给药，可选用硝普钠、二氮嗪或呋塞米等**。

3. 联合用药：抗高血压药物的联合应用常常是有益的。有研究表明，血压控制好的患者中有2/3是联合用药。

4. 有效治疗与终生治疗：所谓有效治疗，就是将血压控制在140/90mmHg以下。

5. 个体化治疗：主要应根据患者的年龄、性别、种族、同时患有的疾病和接受的治疗等情况制定治疗方案，使治疗个体化。

6. 保护靶器官：ACEI、长效钙拮抗药和 AT_1 受体阻断药。

7. 平稳降压：在血压水平相同的高血压患者中，血压波动性高者，靶器官损伤严重。

小结

利尿剂-氢氯噻嗪	抑制远曲小管近端 $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ 共转运 → 常用初始基础降压药	糖尿病, 痛风	轻、中度心源性水肿
钙拮抗剂-硝苯地平	抑制 Ca^{2+} 的内流 → 血管扩张 → 适用于高血压伴哮喘、心绞痛及肾功能不全者	血管扩张, 心脏抑制	变异性心绞痛、心律失常、动脉粥样硬化
β 受体阻滞剂-普萘洛尔	阻断心脏 $\beta_1\text{-R}$ → 减少心输出量, 适用于高血压伴心率快及甲亢	哮喘, 变异性心绞痛	稳定性心绞痛、心律失常
紧张素转换酶抑制剂-卡托普利	抑制血管紧张素转换酶 → 血管扩张 → 是伴有糖尿病、左心室肥厚、左心功能障碍的高血压患者的首选药物	干咳, 高血钾, 肾动脉狭窄, 孕乳妇	心衰

第十二节 消化系统药物

一、抗消化性溃疡药

◆ (一) 抗酸药及抗胆碱药

◆ 1. 抗酸药: 又称胃酸中和药。如碳酸氢钠、氢氧化铝、三硅酸镁、氧化镁、碳酸钙等。

口服后能中和过多的胃酸, 解除胃酸对胃、十二指肠黏膜的侵蚀和刺激, 降低胃蛋白酶分解胃壁蛋白的活性, 具有促进溃疡愈合和缓解疼痛的作用。

药物	作用机制	临床应用	不良反应
米索前列醇	增加胃黏液和 HCO_3^- 的分泌, 增加局部血流量	胃、十二指肠溃疡及急性胃炎引起的消化道出血, 特别是非甾体抗炎药引起的慢性胃出血	稀便或腹泻。因能引起子宫收缩, 孕妇禁用
抗胆碱药-哌仑西平	选择阻断胃壁细胞膜上的 M_1 受体, 抑制胃酸分泌	胃和十二指肠溃疡	口干、视物模糊、心动过速等。孕妇、青光眼和前列腺肥大者禁用

（二）H₂受体阻断药

常用药：西咪替丁、雷尼替丁、法莫替丁、尼扎替丁、罗沙替丁等。

◆【药理作用】

选择性阻断组胺 H₂ 受体，抑制组胺所致胃酸分泌，促进溃疡的愈合。

◆【临床应用】

☆1. 主要用于消化性溃疡的治疗。

☆2. 反流性食管炎。

☆3. 急性胃炎引起的胃出血。

☆4. 法莫替丁抗酸强于西咪替丁，治疗量不改变催乳素和雄激素的浓度。

（三）质子泵阻滞剂-奥美拉唑

◆【药理作用】

硫原子与（H⁺泵）上的巯基结合，抑制 H⁺泵上的 ATP 酶的活性。从而减少胃酸分泌。

◆【临床应用】

1. 治疗其他药物无效的消化性溃疡。

2. 对反流性食管炎效果优于雷尼替丁。

3. 治疗卓—艾综合征，可明显改善症状。

4. 抑制幽门螺杆菌。

5. 消化道出血（胃酸能溶解血凝块）

（四）黏膜保护药

硫糖铝：在胃的酸性环境下聚合成胶冻，覆盖溃疡面，形成溃疡保护膜，抵御胃酸和消化酶的侵蚀，减轻黏膜损伤，有利于黏膜再生和溃疡愈合。还能吸附胃蛋白酶和胆酸，抑制其活性，促进胃黏液和碳酸氢盐分泌，对溃疡黏膜具有保护作用。临床主要用于胃和十二指肠溃疡。由于本药在酸性环境中发挥作用，故不宜与抗酸药及 H₂ 受体阻断剂等合用。

枸橼酸铋钾：与溃疡基底膜的坏死组织中的蛋白或氨基酸结合，形成蛋白质-铋复合物，覆盖于溃疡表面起到黏膜保护作用。主要用于消化不良，胃、十二指肠溃疡，与抗菌药合用治疗卓-艾综合征。服药期间舌、粪染黑。肾功能不良者禁用。不宜与牛奶、四环素、抗酸药等同服，以免影响疗效。

（五）溃疡病的四联疗法

1. 质子泵抑制剂：奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑等。
2. 胃黏膜保护剂：枸橼酸铋钾、胶体果胶铋。
3. 抗 HP 药：阿莫西林、硝基咪唑类（甲硝唑、奥硝唑、替硝唑）、克拉霉素。

二、泻药和止泻药

（一）容积性泻药

1. 硫酸镁

【药理作用和临床应用】不同的给药途径，可产生不同的药理作用。口服给药可产生导泻和利胆作用；注射给药则产生抗惊厥及降血压作用。

导泻 口服难吸收，在肠内形成高渗而阻止水分吸收，并使肠壁水分转向肠腔，肠腔容积增大，刺激肠壁，增强肠蠕动，产生导泻作用。硫酸镁的导泻作用强大而迅速，若空腹服药，大量饮水效果更好。临床主要用于排除肠内毒物及应用驱虫药后以加快虫体排出。

利胆 口服高浓度硫酸镁或用导管直接注入十二指肠内刺激肠黏膜反射性引起胆总管括约肌松弛，胆囊收缩、排空、利胆。可用于慢性胆囊炎，阻塞性黄疸等。

抗惊厥 注射给药后，血中 Mg^{2+} 浓度升高，可抑制中枢和松弛骨骼肌，产生抗惊厥作用。肌松作用是由于 Mg^{2+} 拮抗 Ca^{2+} 参与神经接头处乙酰胆碱的释放。临床可用于破伤风和子痫所致的惊厥。

降压 注射给药后， Mg^{2+} 可直接松弛血管平滑肌，降低外周阻力，血压迅速下降。用于治疗高血压危象、高血压脑病及妊娠高血压综合征。

消肿止痛 用 50% 硫酸镁溶液局部热敷患处，能改善局部血液循环，有消肿止痛功效。可用于扭、挫伤引起的局部肿痛。

2. 接触性泻药-酚酞 酚酞口服后在碱性肠液中形成可溶性钠盐，刺激结肠黏膜，促进肠推进性蠕动，并抑制水的重吸收而起缓泻作用。服药后 6~8 小时排出软便，作用温和而持久，

适用于慢性或习惯性便秘。不良反应较少，偶有皮疹、过敏性结肠炎及出血倾向。

3. 润滑性泻药-液状石蜡 液状石蜡是一种矿物油，口服后在肠内不被消化吸收，反而能阻止水分吸收，故有**润滑肠壁、软化粪便作用**，使粪便易于排出。适于年老、体弱、腹部或肛门手术后及患高血压、动脉瘤、痔、疝等患者的便秘。久服可减少脂溶性维生素及钙、磷吸收。

（二）止泻药

地芬诺酯 为人工合成品，是哌替啶衍生物。能提高肠张力，**减少肠蠕动**。用于急性功能性腹泻。大剂量长期服用可产生成瘾性。

三、止吐药及胃肠动力药

（一）甲氧氯普胺

作用机制：**阻断中枢性和外周性多巴胺 D₂ 受体**，具有中枢性镇吐、促进胃肠蠕动的的作用。

临床特点：主要用于**胃肠功能失调所致的呕吐**，对放疗、手术后及药物引起的呕吐也有效，但对前庭功能紊乱所致的呕吐无效。

不良反应：有头晕、腹泻、困倦，长期用药可致**锥体外系反应**、溢乳及月经紊乱，对胎儿有影响，孕妇忌服。

（二）多潘立酮：外周多巴胺受体阻断剂。

作用机制：**直接阻断胃肠道多巴胺 D₂ 受体**，促进胃肠蠕动，促进胃排空；抑制恶心、呕吐，防止胆汁反流；增强食管蠕动和食管下端括约肌张力。

优点：对中枢无影响，不易导致锥体外系反应。所以**神经系统副作用罕见**。

（三）西沙必利

作用机制：阻断多巴胺受体，拮抗 5-HT 引起的胃松弛作用，改善胃窦部和十二指肠的协调作用，促进胃排空，防止食物滞留与反流。

不良反应：**有心脏毒性**，引起心律失常和 Q-T 间期延长。

（四）昂丹司琼 能**选择性阻断中枢及迷走神经传人纤维 5-HT₃ 受体**，产生强大止吐作用。对顺铂、环磷酰胺、阿霉素等引起呕吐可产生迅速而强大的止吐作用。**临床主要用于化疗、放疗引起的恶心、呕吐**。不良反应较轻，可有头痛、疲倦、便秘、腹泻。哺乳期妇女禁用。

第十三节 呼吸系统药物

一、平喘药

(一) β_2 受体激动药

【药理作用】

1. 沙丁胺醇（用于哮喘的急性发作）

选择性地激动 β_2 受体，引起支气管扩张，平喘作用与异丙肾上腺素相近。作用**迅速、强大、短暂**，偶有恶心、头晕、手指震颤等，过量致心律失常，应慎用。

2. 特布他林

与沙丁胺醇的作用相似，既可口服，又可注射，是 β_2 受体激动药中惟一可作**皮下注射**的药物，且作用持久，但久用可蓄积。

【临床应用】

1. 支气管哮喘，喘息性支气管炎。
2. 为哮喘急性发作的首选药物。

(二) 氨茶碱

药理临床应用

1. 用于各型哮喘：（1）**扩张气管**→支气管哮喘。①抑制磷酸二酯酶，使 cAMP（环磷腺苷）的含量增加，引起气管舒张；②抑制过敏性介质释放，降低细胞内钙，减轻炎症反应；③阻断腺苷受体，对腺苷或腺苷受体激动剂引起的哮喘有明显作用。

（2）**强心、利尿**→急性心功能不全及水肿的利尿和心源性哮喘。

2. **松弛胆道平滑肌**：用于胆绞痛。

不良反应儿童对氨茶碱的敏感性较成人高，易致惊厥，应监测血药浓度，以便调整小儿用量。急性心肌梗死、低血压、休克等患者禁用。

(三) 过敏介质阻释药

1. 肥大细胞膜稳定剂-色甘酸钠

◆【药理作用】 通过稳定肥大细胞膜，阻止肥大细胞释放过敏介质而发挥平喘作用。

◆【临床作用】 用于预防支气管哮喘，能防止过敏反应或运动引起的速发和迟发性哮喘。也可用于过敏性鼻炎、溃疡性结肠炎，以及胃肠过敏性疾病的预防。

2. H₁受体阻滞剂-酮替芬

◆【药理作用】 阻断 H₁受体、抗 5-HT 及抑制磷酸二酯酶等作用，疗效优于色甘酸钠。口服有效，作用持久。

◆【临床作用】 预防各型支气管哮喘的发作，对儿童哮喘的疗效优于成人。也可用于过敏性鼻炎、慢性荨麻疹及食物过敏等治疗。

（四）抗炎平喘药-糖皮质激素类

糖皮质激素类（倍氯米松、布地奈德和氟替卡松等）

◆【药理作用】糖皮质激素可抑制 T 细胞、减少炎性介质释放、抑制变态反应等多个环节发挥平喘作用。

◆【临床应用】雾化吸入具有强大局部抗炎作用，而全身不良反应轻微。是控制支气管哮喘最有价值的药物。重症哮喘或哮喘持续状态需要静脉用药。

倍氯米松

为地塞米松的衍生物，具有强大的局部抗炎作用（强效），较地塞米松强 500 倍。气雾吸入直接作用于气道发挥平喘作用，是治疗哮喘发作间歇期及慢性哮喘的首选药。肺内吸入后，迅速被灭活，不抑制肾上腺功能，几无全身性不良反应。常见不良反应是口腔真菌感染和声音嘶哑，多嗽口可降低发生率。

二、祛痰药

1. 氯化铵：口服后刺激胃黏膜，反射地兴奋迷走神经，引起恶心，使支气管腺分泌增加，黏痰变稀，易于咳出。祛痰作用较弱，较少单用，常与其他药物合用。

2. 乙酰半胱氨酸：结构中的巯基能与黏蛋白二硫键结合，使黏蛋白分子裂解，降低痰的黏性，易于咳出。为强还原剂，避免与氧化剂合用，以防降低疗效。

3. 氨溴索：可促进呼吸道内部黏稠分泌物的排除并溶解分泌物，适用于伴有痰液分泌不正常及排痰功能不良的急性、慢性呼吸系统疾病。

三、镇咳药

(一) 中枢性镇咳药

本类药物主要通过直接抑制延髓咳嗽中枢而产生镇咳作用。

1. **可待因** 能直接抑制延髓咳嗽中枢，镇咳强度约为吗啡的 1 / 4，镇咳剂量不抑制呼吸；**也有镇痛作用**，约为吗啡的 1 / 10。主要用于剧烈干咳，对干咳伴有胸痛的胸膜炎患者尤为适宜，**不具有解痉作用**。连续应用可产生耐受性和**成瘾性**，故应控制使用。**伴多痰的咳嗽患者禁用**。
2. **右美沙芬** 为非依赖性中枢性镇咳药。镇咳作用与可待因相当或略强，但**无镇痛、成瘾和便秘**，治疗量**不抑制呼吸**，适用于**无痰干咳**，是临床上常用的镇咳药。
3. **喷托维林** 兼有**中枢和外周镇咳作用**，能抑制咳嗽中枢，还具有**局部麻醉作用**及阿托品样作用，镇咳强度约为可待因的 1 / 3，适用于急性上呼吸道感染引起的无痰干咳和**百日咳**，常与氯化铵合用。

(二) 外周性镇咳药

苯佐那酯 为丁卡因的衍生物，有较强的**局部麻醉作用**。对肺牵张感受器有选择性抑制作用，阻断迷走神经反射，抑制咳嗽的冲动传入而镇咳，镇咳作用略低于可待因。用于干咳和阵咳。

第十四节 胰岛素及口服降糖药

一、胰岛素

(一) 【药理作用】

1. 对糖代谢：**增加糖原的合成与储存**，**加快葡萄糖的氧化和酵解**，**抑制糖异生从而降低血糖**。
2. 对脂肪代谢：**减少游离脂肪酸和酮体的生成**。
3. 对蛋白质代谢：**增加合成**，**抑制其分解**。
4. 促进钾离子内流：**促进 K⁺内流**，**增加细胞内 K⁺浓度**，**降低血钾**。

(二) 【临床应用】

1. **各型糖尿病**：

- 1) 重症糖尿病 (IDDM, I 型), 皮下注射。
- 2) II 型糖尿病 经饮食控制或用口服降血糖药未能控制者。
- 3) 合并重度感染、高热、妊娠、创伤以及手术的各型糖尿病。
- 4) 糖尿病急性并发症 如糖尿病酮症酸中毒: 使用大量胰岛素减少游离脂肪酸和酮体的生成。

2. 高钾血症 促进 K^+ 入胞。

(三) 【不良反应】

1. 低血糖反应 最常见和严重的不良反应, 胰岛素过量所致。轻者可饮糖水或进食, 重者需立即静注高渗葡萄糖。必须将低血糖昏迷与严重酮症酸血症昏迷相鉴别。

2. 过敏性休克。

3. 胰岛素抵抗 (耐受)

急性耐受: 主要是并发了严重感染, 创伤。

慢性耐受: 主要是产生了胰岛素抗体, 胰岛素受体减少, 葡萄糖转运失常。

4. 局部反应: 皮下注射时, 会发生表面发红, 久用皮下脂肪萎缩、硬结。

二、口服降糖药

(一) 磺酰脲类

格列本脲、格列吡嗪、格列喹酮、格列齐特

【药理作用】

(1) 降血糖作用; (2) 抗利尿作用; (3) 对凝血功能的影响。

【作用机制】

(1) 刺激胰岛 β 细胞, 促进内源性胰岛素释放, 而降低血糖。

(2) 长期服用且胰岛素已恢复至给药前水平的情况下, 其降血糖作用仍然存在。

【临床应用】

(1) 用于胰岛功能尚存的、单用饮食控制 无效者非胰岛素依赖型糖尿病。

(2) 氯磺丙脲可促进 ADH 的分泌，治疗尿崩症。

【不良反应】有上腹部不适、恶心、腹痛、腹泻等胃肠道反应，减量后反应可减轻。少数患者可出现黄疸及肝损害、粒细胞减少、过敏性皮疹，故应注意定期检查肝功能和血象。用量过大可致持久性低血糖反应。肝、肾功能不全、白细胞减少、对磺胺类过敏者以及孕妇禁用本类药物。

(二) 双胍类

代表药物：苯乙福明（苯乙双胍，降糖灵）、甲福明（二甲双胍）。

【药理作用】

糖尿病患者用此药后血糖可明显降低，但正常人用后，作用不明显。作用时间短。

【作用机制】

- (1) 促进组织对葡萄糖的摄取；
- (2) 增加肌肉组织中糖的无氧分解；
- (3) 减少葡萄糖在肠道的吸收；
- (4) 减少肝葡萄糖的生成；
- (5) 改善胰岛素与其受体的结合，增强胰岛素的作用；
- (6) 抑制胰高血糖素的释放；
- (7) 不与蛋白结合，不被代谢，尿中排出。

【临床应用】轻、中度糖尿病。主要对单用饮食控制无效，尤其是肥胖病例。

【不良反应】可有食欲下降、口苦、口中金属味、恶心、呕吐、腹泻等消化道反应。由于本类药物可增加糖的无氧酵解，使乳酸产生增多，可出现罕见但严重的酮尿或乳酸血症。

(三) α -葡萄糖苷酶抑制剂

临床应用阿卡波糖、伏格列波糖、米格列醇等。

【药理作用】

能竞争性抑制小肠 α -葡萄糖苷酶，使淀粉类和蔗糖分解转化为单糖的速度减慢，减少葡萄糖的吸收，从而降低餐后血糖。不刺激胰岛素分泌，故不导致低血糖。

【临床应用】

- (1) 各种糖尿病。
- (2) 可降低患者的餐后血糖，适合老年人糖尿病患者。
- (3) 口服吸收少，常与磺酰脲或双胍降糖药合用可以增效。

【不良反应】

可引起胃肠症状，表现有腹胀、暖气、排气多，甚至腹痛或便秘，溃疡病患者慎用。服药期间应增加碳水化合物的比例，并限制单糖的摄取，以增加疗效。

(四) **胰岛素增敏剂-罗格列酮**

主要为噻唑烷二酮的衍生物，包括罗格列酮、环格列酮、吡格列酮、恩格列酮等。

【药理作用】①改善胰岛素抵抗。②改善脂肪代谢紊乱。③血管并发症的防治：抑制血小板聚集、炎症反应和内皮细胞的增生，抗动脉粥样硬化。④改善胰岛β细胞功能。

【作用机制】改善胰岛素抵抗（复杂，略）。

【临床应用】主要用于治疗胰岛素抵抗和2型糖尿病。

(五) 其他类

胰高糖素样肽1受体激动剂（利拉鲁肽、艾塞那肽）

1. 与磺酰脲合用减少磺酰脲剂量降低低血糖风险。
2. 注意过敏反应。肾移植患者慎用。

二肽基肽酶-4抑制剂（西格列丁、维格列丁、沙格列丁、利格列丁、阿格列丁）。

能同时作用于胰岛的αβ细胞，可中效、稳定的降低糖化血红蛋白达到降糖的目的。

第十五节 血液及造血系统药

一、抗贫血药

(一) 硫酸亚铁

【药理作用】铁是构成血红蛋白、肌红蛋白、细胞色素及组织酶的主要成分。铁缺乏时红细胞体积变小、色素降低，故缺铁性贫血又 称小细胞低色素性贫血。

【临床应用】铁剂主要用于缺铁性贫血：①失铁过多（如溃疡出血、月经过多、痔疮、钩虫病等慢性失血）；②铁需要量增加（如妊娠、哺乳及儿童生长发育期等）；③铁吸收障碍（如慢性腹泻、萎缩性胃炎等）。

【不良反应】常见不良反应为胃肠反应，如腹泻。

（二）维生素 B₁₂

【药理作用】维生素 B₁₂ 为细胞分裂和维持神经组织髓鞘完整所必需的辅酶，并参与体内多种生化反应。如参与核酸和蛋白质的合成。

【临床应用】主要治疗恶性贫血及其他巨幼红细胞性贫血。也可作为神经系统疾病、肝脏疾病的辅助治疗。

（三）叶酸类

【药理作用】叶酸进入人体以四氢叶酸的形式吸收，治疗巨幼红细胞性贫血，对神经症状无效。

【临床应用】主要用于巨幼细胞贫血，可用于各种原因所致巨幼细胞贫血，与维生素 B₁₂ 合用可有效治疗恶性贫血，

二、促凝血药和抗凝血药

（一）肝素

【药理作用】

1. 抗凝作用：①体内、体外均有抗凝；②通过激活抗凝血酶Ⅲ（AT-Ⅲ）间接抗凝；③抗凝血酶Ⅲ能封闭Ⅱ、Ⅸ、X、XI、XII的活性中心；④口服无效，常静脉注射。

2. 抗动脉粥样硬化。

3. 抗炎作用。

【临床应用】

1. 血栓栓塞性疾病 如心肌梗死、脑栓塞。

2. DIC

3. 心血管手术、心导管、血液透析等抗凝。

【不良反应】

1. 过量导致出血，用**硫酸鱼精蛋白**对抗。
2. 过敏反应 偶可引起皮疹、哮喘、发热等过敏反应。
3. 对肝素过敏、有出血倾向、溃疡病、严重高血压、孕妇、先兆流产、产后、外伤及手术后等禁用。

(二) 香豆素类-华法林

【药理作用】

华法林是**维生素 K 拮抗剂**，只能在体内肝脏抑制维生素 K 由环氧化物向氢醌型转化，影响凝血因子 II、VII、IX、X 的羧化作用，从而影响凝血过程。可以口服，吸收快而完全，起效慢，作用缓慢持久，体内抗凝，体外无效。

【临床应用】

主要用于防治血栓性疾病，临床应用与肝素相似。口服用于防止血栓性疾病：如心肌梗死、脑梗死。

【不良反应】

过量可以引起自发性出血，用维生素 K 治疗。可致畸胎，孕妇禁用。

(三) 促凝药-维生素 K

【药理作用】

其主要作用是参与肝脏合成凝血因子 II、VII、IX、X。

【临床应用】

1. 用于**维生素 K 缺乏**引起的出血：如梗阻性黄疸、胆瘘、慢性腹泻所致出血，新生儿出血，香豆素类、水杨酸类所致出血，长期应用广谱抗生素。
2. 抗凝药过量的解毒：治疗双香豆素类或水杨酸过量引起的出血。
3. 治疗胆道蛔虫所致的胆绞痛。

第十六节 肾上腺皮质激素 重点章节

肾上腺皮质激素

一、常用药物

☆（一）口服注射：

☆短效类：可的松、氢化可的松。

☆中效类药物：泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙、曲安西龙等。

☆长效类：地塞米松、倍他米松等。

☆（二）外用：氟氢松、氟氢可的松。

二、药动学

本类药物脂溶性大，口服、注射均可吸收。本类药物主要在肝中代谢，大部分由尿迅速排出。可的松和泼尼松需在肝内分别转化为氢化可的松和泼尼松龙才有活性，故严重肝功能不全者不宜选用可的松或泼尼松。

三、药理作用及作用机制

☆（一）抗炎作用：强大、各种炎症、各期炎症；无抗菌、抗病毒作用，主要影响了参与炎症的以下几个环节抑制炎症过程：①抑制炎症介质的产生及释放；②抑制细胞因子的产生；③抑制一氧化氮（NO）生成；④降低炎症时血管的通透性；⑤抑制肉芽组织中DNA的合成。

☆（二）免疫抑制与抗过敏：①抑制巨噬细胞对抗原的吞噬和处理；②破坏和解体淋巴细胞；

☆（三）抗休克：（各种休克）①加强心肌收缩力，使心排血量增多；②使痉挛血管扩张，改善微循环；③稳定溶酶体膜，减少心肌抑制因子（MDF）的形成，从而防止MDF所致的心肌收缩无力与内脏血管收缩。

☆（四）抗毒素 提高机体对细菌内毒素的耐受力，能迅速退热并缓解毒血症状。

（五）其他作用

1. 影响血液与造血系统：刺激骨髓造血

☆吊起：单核细胞、红细胞、中性粒细胞和血小板

☆降低：淋巴细胞、嗜酸性粒细胞。

☆记忆：单调红中白板，降淋酸雨。

2. 中枢兴奋：精神失常。

3. 消化系统：胃酸，胃蛋白酶增多

4. 退热：主要是抑制中性粒释放致热因子，抑制体温中枢对致热因子的敏感性。

四、临床应用

1. 替代疗法：适用于急、慢性肾上腺皮质功能减退症等

2. 严重感染：主要用于重症感染如中毒性痢疾，重症伤寒，目的用激素缓解症状，渡过危险期（大剂量突击静脉点滴），再用抗生素控制感染。但病毒、肺结核一般不用。

3. 自身免疫性疾病和器官移植排斥反应。对风湿热、风湿性心肌炎、风湿性和类风湿关节炎、系统性红斑狼疮（泼尼松）

4. 过敏性疾病：抑制抗原抗体反应引起的组织损伤和炎症过程用于支气管哮喘：荨麻疹、血管神经性水肿、过敏性鼻炎等。

5. 抗休克治疗

☆感染中毒性休克：早期，大剂量，短效糖皮质激素治疗

☆过敏性休克：糖皮质激素合用肾上腺素

6. 治疗某些血液病：治疗急性淋巴细胞性白血病，再生障碍性贫血有较好的疗效；

7. 局部应用 接触性皮炎（氟氢可的松）、湿疹、肛门瘙痒和银屑病等有效。

五、不良反应

☆1. 医源性腺皮质功能亢进综合征：满月脸、水牛背、向心性肥胖、痤疮、多毛、高血压、糖尿病

☆2. 诱发和加重感染：因为其抑制炎症反应和免疫反应，降低机体的防御功能。

☆3. 消化系统并发症：溃疡

☆4. 心血管系统并发症：高血压（水钠潴留）。

☆5. 骨质疏松、股骨头坏死、肌肉萎缩、伤口愈合迟缓。也可能诱发精神失常（兴奋中枢神经系统）。

☆6. 反跳现象：对激素依赖，病情未完全控制或者是肾上腺皮质萎缩后功能不全。

☆7. 抑制生长发育：抑制生长素的分泌和负氮平衡。

小结

◆升糖解白脂重布

◆排钾留钠脱钙质

◆抗毒抗炎抗休克

◆抑制免疫全过程

◆打着麻将下着雨

盐皮质激素

醛固酮

【药理作用】主要促进肾远曲小管和集合管对 Na^+ 的主动重吸收，伴有 Cl^- 和水的重吸收。同时使 K^+ 和 H^+ 排出增加，即有留 Na^+ 排 K^+ ，潴留水钠的作用。

【临床应用】主要用于替代治疗慢性肾上腺皮质功能减退症，补充患者因皮质功能减退而引起的盐皮质激素分泌不足。

第十七节 抗微生物药物概论

一、基本概念

1. 化学治疗 是指用化学药物抑制或杀灭机体内的病原微生物（包括病毒、衣原体、支原体、立克次体、细菌、螺旋体、真菌）、寄生虫及恶性肿瘤细胞，消除或缓解由它们所引起的疾病。所用药物简称化疗药物。

2. 抗菌谱 是指药物抑制或杀灭病原微生物的范围。

3. **抗菌活性** 是指药物抑制或杀灭病原微生物的能力。凡有抑制微生物生长、繁殖能力的药物称为**抑菌剂**。能够抑制培养基内细菌生长的最低浓度称最低抑菌浓度（MIC）。凡有杀灭微生物能力的药物称**杀菌剂**，能够杀灭培养基内细菌的最低浓度称最低杀菌浓度（MBC）。

4. 抑菌剂与杀菌剂

I类繁殖期杀菌剂，也称快速杀菌剂（如青霉素类等 β 内酰胺类）；

II类静止期杀菌剂（如氨基糖苷类，多黏菌素和杆菌肽等）；

III类快速抑菌剂，也称繁殖期抑菌剂（如大环内酯类，氯霉素，四环素类）；

IV类慢效抑菌剂，也称静止期抑菌剂（如磺胺类）。

5. **抗生素后效应（PAE）**是指细菌短暂接触抗生素后，虽然抗生素血清浓度降至最低抑菌浓度以下或已消失，但对微生物的抑制作用依然持续一定时间。

6. **化疗指数（CI）**是对化疗药物评价的**指标**，化疗指数大表明药物的毒性低，疗效高，使用药物安全度大。但化疗指数高者并不是绝对安全，如青霉素几乎无毒性，但可引起过敏性休克。**化疗指数以动物半数致死量（LD₅₀）和治疗感染动物的半数有效量（ED₅₀）之比，或者以5%致死量（LD₅）和95%有效量（ED₉₅）之比来衡量。**

二、抗菌药物的作用机制及耐药性

（一）抗菌药物的作用机制（增加）

1. **干扰细菌细胞壁合成**：如 β -内酰胺类抗生素

2. **增加细菌胞浆膜通透性**：如多黏菌素类、制霉菌素和两性霉素B。

3. **抑制细菌蛋白质合成**：如氨基糖苷类、四环素类（作用于30S亚基）、大环内酯类、氯霉素、林可霉素（作用于50S亚基）。

4. **抑制核酸代谢**：抑制RNA多聚酶，阻碍mRNA的合成如利福平；抑制DNA回旋酶，妨碍细菌DNA的复制如喹诺酮类。

（二）细菌耐药性

耐药性又称抗药性，系细菌与药物多次接触后，对药物敏感性下降甚至消失。

1. 细菌耐药性种类

从遗传学的角度，细菌耐药性有固有耐药性和获得耐药性两种类型。

(1) **固有耐药性** 是指细菌对某些抗菌药物的天然不敏感，也称天然耐药性。固有耐药性是由细菌种属特性决定的，如革兰阴性菌具有外膜通透性屏障，决定了这类细菌对多种药物不敏感。

(2) **获得耐药性** 是指由于细菌 DNA 的改变导致其获得了耐药性的表型。获得耐药性发生有三种因素。①染色体突变；②质粒介导的耐药性；③转座因子介导的耐药性。

2. 多药耐药性

多药耐药性 (MDR) 是指对一种药物具有耐药性的同时，对其他结构不同，作用靶点不同的抗菌药物也具有耐药性，是导致抗感染药物治疗失败的重要原因之一。

(三) 细菌耐药性产生机制

1. **药物不能到达其靶位** 由于细胞壁的渗透性改变，膜的屏障作用，由特异性蛋白所构成的水通道的缺乏，降低药物在菌体内的积聚而产生耐药。

2. **细菌所产生的酶使药物失活** 如 β -内酰胺酶，能使青霉素类和头孢菌素类抗生素的 β 内酰胺环水解裂开而灭活。

3. **菌体内靶位结构的改变** 如链霉素耐药菌株的核蛋白体 30S 亚基上链霉素受体 P10 蛋白质发生了构象变化，使链霉素不能与之结合而产生耐药。

4. **代谢拮抗物形成增多** 如细菌对磺胺类的耐药，可由于对药物具有拮抗作用的底物对氨基苯甲酸 (PABA) 产生增多，或者改变了对代谢物的需要等途径所致。

三、抗菌药物的合理应用

(一) 治疗性应用的基本原则

1. 诊断为细菌性感染者，方有指征应用抗菌药物。
2. 尽早查明感染病原，根据病原种类及细菌药物敏感试验结果选用抗菌药物。
3. 按照药物的抗菌作用特点及其体内过程特点选择用药。
4. 抗菌药物治疗方案应综合患者病情、病原菌种类及抗菌药物特点制订。

(二) 预防性应用的基本原则

1. 内科及儿科预防用药的原则

(1) 用于预防一种或两种特定病原菌入侵体内引起的感染，可能有效；如目的在于防止任何细菌入侵，则往往无效。

(2) 预防在一段时间内发生的感染可能有效；长期预防用药，常不能达到目的。

(3) 患者原发疾病可以治愈或缓解者，预防用药可能有效。原发疾病不能治愈或缓解者（如免疫缺陷者），预防用药应尽量不用或少用。对免疫缺陷患者，宜严密观察其病情，一旦出现感染征兆时，在送检有关标本作培养同时，首先给予经验治疗。

(4) 通常不宜常规预防性应用抗菌药物的情况：普通感冒、麻疹、水痘等病毒性疾病，昏迷、休克、中毒、心力衰竭、肿瘤、应用肾上腺皮质激素等患者。

2. 外科手术预防用药的原则

(1) 外科手术预防用药目的：**预防手术后切口感染，以及清洁-污染或污染手术后手术部位感染**及术后可能发生的全身性感染。

(2) 外科手术预防用药基本原则：根据手术野有否污染或污染可能，决定是否预防用抗菌药物。

第十八节 β -内酰胺类抗生素 重点章节

一、青霉素

(一) 作用机制

主要抑制**细胞壁黏肽合成酶**→细胞壁缺乏肽聚糖→细菌**细胞壁**缺损。菌体肿胀、变形，在自溶酶的激活下死亡。

作用靶位：细菌细胞内膜上的**青霉素结合蛋白**（PBPs）。竞争性地与酶活性位点结合，从而抑制 PBPs，干扰细菌细胞壁合成，杀灭细菌。

1. 主要用于：主要杀灭 G^+ 菌，对 G^- 杆菌作用弱；**不耐酸，不耐酶，对伤寒杆菌、绿脓杆菌无效**。主要杀灭繁殖期细菌。

2. 代谢特点：经肾脏代谢，对肝脏无影响。

(二) 临床应用

青霉素是治疗 G^+ 球、 G^+ 杆菌， G^- 球菌及螺旋菌的首选药物。

1. G⁺球菌感染 如**溶血性链球菌**引起的咽炎、扁桃体炎、中耳炎、蜂窝织炎、心内膜炎、丹毒、猩红热、产褥热等；**草绿色链球菌**引起的心内膜炎，常需特大剂量静滴；肺炎链球菌引起的大叶性肺炎、支气管肺炎、脓胸等；敏感的金黄色葡萄球菌引起的疖、痈、脓肿、骨髓炎、败血症等。
2. G⁺杆菌感染 如**白喉、破伤风、炭疽**、气性坏疽等，因青霉素不能中和细菌产生的外毒素，需合用相应的抗毒素。
3. G⁻球菌感染 如脑膜炎奈瑟菌引起的流行性脑脊髓膜炎，**淋病奈瑟菌**引起的淋病。
4. 螺旋体感染 如**钩端螺旋体病、梅毒、回归热**等。
5. 放线菌感染 如放线菌引起的局部肉芽肿样炎症、脓肿、多发性瘻管及肺部感染、脑脓肿等，应大剂量、长疗程用药。

废草溶了长葡萄

白炭破风也能好

勾搭梅毒回归热

青霉素都能治疗

(三) 典型不良反应☆

不良反应	特点
过敏反应	最常见的不良反应， 与剂量无关 。严重者可以导致过敏性休克
吉海反应 (赫氏反应)	治疗 梅毒、钩端螺旋体、鼠咬热或炭疽 等感染时，可有 症状加剧现象
其他不良反应	1. 二重感染、周围神经炎 2. 明显的水、电解质紊乱 3. 青霉素脑病 ，见于 婴儿老年人和孕妇

防止过敏措施：

询问家族史和过敏史，要做皮试、皮试液要现用现配，避免饥饿用药，一旦休克，皮下或肌肉 0.1% 肾上腺素 0.5-1 毫升，严重者 iv 或 ivgtt，必要可合用糖皮质激素、抗组胺药及血管活性药物。

(四) 半合成青霉素的分类

1. 耐青霉素酶青霉素：苯唑、氯唑、双氯、加氧西林。对产青霉素酶的金葡萄菌较好。

2. 广谱青霉素：对 G⁺、G⁻均有杀菌作用，耐酸不耐酶，可口服。

(1) 氨苄西林：对 G⁺不及青霉素 G，但对 G⁻如伤寒、大肠、变形杆菌感染有效。主要用于伤寒、副伤寒及尿路和呼吸道感染。与青霉素 G 有交叉过敏，绿脓杆菌无效。

(2) 阿莫西林：(羟氨苄西林)：耐酸力强，口服吸收好且完全。血药浓度高，易进入支气管分泌液，故适用于呼吸道感染，慢支较氨苄西林优。

3. 抗绿脓杆菌青霉素：羧苄西林、哌拉西林等。

特点：除对 G⁺、G⁻菌均有作用外，对铜绿甲单胞菌和变形杆菌作用强，对厌氧菌有效。

4. 抗 G⁻ 杆菌青霉素：美西林、替莫西林。

特点：主要用于 G⁻性菌感染的治疗(如尿路感染)，对某些肠球菌(伤寒)有较好作用，对 G⁺作用差。

二、头孢菌素类抗菌药物

(一) 作用特点

同青霉素，属于繁殖期杀菌剂，时间依赖型抗菌药物。

机制与青霉素类结构相似，与细菌细胞内膜上的青霉素结合蛋白(PBPs)结合，导致细菌细胞壁合成障碍。

类别	G ⁺ 菌	G ⁻ 菌	β-内酰胺酶	肾毒性
第一代头孢	+++	+	+	+++
第二代头孢	++	++	++	++
第三代头孢	+	+++	+++	几乎无

第四代头孢	++++	++++	++++	无
-------	------	------	------	---

(二) 代表药物

类别	代表药物
第一代头孢	头孢拉定、头孢唑啉、头孢氨苄等
第二代头孢	头孢呋辛、头孢孟多、头孢替啶、头孢克洛、头孢丙烯等
第三代头孢	头孢噻肟、头孢克肟、头孢泊肟、头孢他定、头孢哌酮、头孢曲松等
第四代头孢	头孢吡肟（马斯平）、头孢匹罗、头孢利定等
第五代头孢	头孢洛林、头孢托罗、头孢吡普等。

一拉定唑啉氨苄，二呋孟替克丙烯，

三肟他定哌曲松，四代吡肟骑匹马，五代洛林托罗普。

(三) 临床特点

类别	作用特点
头孢氨苄、头孢拉定、 头孢唑啉 (i.m)	1. G ⁺ 菌较第二代略强，显著超过第三代 2. G ⁻ 菌较第二、三代弱 3. 有肾毒性 ：与氨基糖苷类抗菌药物或强利尿剂合用毒性增加
头孢呋辛及头孢孟多。 口服用 头孢克洛	1. G ⁺ 菌：较第一代略差或相仿 2. G ⁻ 菌：较第一代强。 对多数肠杆菌有相当活性 ，对厌氧菌有一定作用，但对铜绿假单胞菌无效 3. 对多种 β-内酰胺酶较稳定

头孢噻肟、头孢哌酮，头孢他定，头孢曲松	1. 对 G ⁺ 菌较第一、二代弱，对 G ⁻ 菌包括铜绿假单胞菌及厌氧菌均有较强菌作用，头孢他定、头孢哌酮能有效控制严重的铜绿假单胞菌感染 2. 对 β-内酰胺酶高度稳定，基本无肾毒性 3. 血浆半衰期长，体内分布广，组织穿透力强，有一定量渗入脑脊液中治疗脑膜炎 4. 可用于危及生命的败血症、肺炎、骨髓炎及尿路严重感染的治疗及病原未明感染的经验性治疗及院内感染
头孢吡肟、头孢匹罗	1. G ⁺ 菌、G ⁻ 菌、厌氧菌（广谱），增强了抗 G ⁺ 菌活性 2. 对 β-内酰胺酶稳定；无肾脏毒性 3. 可用于治疗对第三代头孢菌素耐药的细菌感染

（四）典型不良反应

- 过敏反应：**与青霉素有交叉过敏，发生率远低于青霉素。常见皮疹、瘙痒、斑丘疹、荨麻疹，严重者可以发生过敏性休克甚至死亡。
- 血液系统：**可逆性中性粒细胞减少症、一过性嗜酸细胞增多和血小板减少症、低凝血酶原血症、凝血酶原时间延长。
- 神经系统：**头孢唑林、头孢他啶、头孢吡肟用于肾功能不全者而未调整剂量时，可出现脑病、肌痉挛、癫痫。
- 抗生素相关性腹泻、二重感染。**

三、其他 β 内酰胺酶抑制药

（一）克拉维酸、舒巴坦、他唑巴坦

细菌耐药的主要机制是产生 β 内酰胺酶，使 β-内酰胺环断裂而失去抗菌活性。本类药物主要是针对细菌产生的 β 内酰胺酶发挥作用。

临床广泛应用的复方制剂有：**阿莫西林-克拉维酸**、替卡西林-克拉维酸、氨苄西林-舒巴坦、头孢哌酮-舒巴坦、头孢噻肟-舒巴坦、哌拉西林-他唑巴坦。

(二) 碳青霉烯类

类别	代表药	特点
碳青霉烯类	亚胺培南、美罗培南、帕尼培南、厄他培南	抗菌谱最广 ：G ⁺ 菌、G ⁻ 菌、需氧菌、厌氧菌均有强大抗菌活性。 对 β-内酰胺酶高度稳定。 抗菌活性最强的非典型 β-内酰胺抗生素

泰能：**亚胺培南+西司他丁**，西司他丁抑制肾小管的肾脱氢肽酶，防止亚胺培南在肾中破坏。

(三) 氨基糖苷类 人工合成的单环 β 内酰胺类抗生素

类别	代表药	特点
单酰胺菌素类	氨基糖苷	窄谱，繁殖期杀菌药 ，仅对需氧 G ⁻ 菌，肠杆菌科铜绿假单胞菌、流感嗜血杆菌及淋球菌、大肠埃希菌、沙雷菌、克氏杆菌。 氨基糖苷类的替代品。

第十八节 大环内酯类、林可霉素类

一、大环内酯类

(一) 作用机制

与细菌核蛋白体 50s 亚基 P 位结合，抑制肽基转移作用和抑制 tRNA 移位，而阻碍蛋白质合成。

(30 而立四环素，红绿林中 50 载) 竞争受体，产生拮抗。

(二) 抗菌作用

1. 属于**抑菌剂**，低浓度抑菌，高浓度杀菌药。经胆汁排泄。

2. 抗菌谱和青霉素相似，但略广，对 G⁺菌、G⁻菌和厌氧菌敏感；
3. 对肺炎支原体、衣原体及军团菌效果好。对大肠埃希菌和变形杆菌无效

（三）【临床应用】

1. 耐药金葡菌感染及对青霉素过敏者。
2. 军团菌病、白喉带菌者、支原体肺炎、沙眼衣原体等首选。

（四）典型不良反应

1. **最主要：胃肠反应**，呕吐、腹胀、腹痛、腹泻、抗生素相关性腹泻等，严重时患者难以耐受。
2. **肝毒性**：红霉素、依托红霉素。转氨酶升高、肝肿大、胆汁郁积型黄疸），停药可恢复，肝功能不良者禁用。
3. **心脏毒性**：心电图异常、心律失常，甚至晕厥或猝死。
4. **耳毒性**：老年人、肾功能不全者或用药剂量过大时易发生以耳蜗神经损害的耳聋、耳鸣，前庭功能亦可受损。
5. **血栓性静脉炎**：iv 其乳糖酸盐常见。

（五）主要药品

药物	适应症	注意事项
红霉素	作为青霉素过敏患者的替代用药 军团、百日咳、空肠弯曲菌肠炎，支原体首选，军团菌作用最强，另外还用于白喉及空肠弯曲菌	1. 溶血性链球菌感染治疗至少需持续 10 日，以防止急性风湿热的发生 2. 肾功能不全者一般无需减少用量 3. 胃肠、肝损、过敏耳鸣
罗红霉素	呼吸道感染 生殖器感染 (淋球菌感染除外)	进食后服药可减少吸收，与牛奶同服可增加吸收。 皮疹、皮肤瘙痒、头痛，肝损、

		外周血细胞下降
--	--	---------

克拉霉素	与其他药物合用幽门螺杆菌，肺炎支原体，军团菌	1. 胃肠道、头痛，转氨酶，变态，肝损 2. 与牛奶同服不影响吸收
阿奇霉素	用于非典型病原体如支原体衣原体感染，对肺炎支原体最强	1. 静脉滴注宜慢 ：一次静脉滴注时间不得少于 60min；滴注液浓度不得高于 2.0mg/ml 2. 进食可影响吸收 ，口服用药需在餐前 1h 或餐后 2h 服用 3. 肾毒性

二、林可霉素类

(一) 作用特点

30 而立四环素，红绿林中 50 载

相互竞争受体，产生拮抗。

克林霉素的抗菌活性比林可霉素强 4~8 倍。**最主要特点是对各类厌氧菌有强大抗菌作用。**

但肠球菌、G⁻杆菌、MRSA. 肺炎支原体对本类药物不敏感。

(二) 临床应用

1. **主要用于厌氧菌**，包括脆弱类杆菌、产气荚膜梭菌、放线杆菌等引起的口腔、腹腔和妇科感染。

2. 治疗需氧 G⁺球菌引起的呼吸道、骨及软组织、胆道感染及败血症、心内膜炎等。

3. **骨组织血药浓度高**。对金黄色葡萄球菌引起的骨髓炎为首选药。

第十九节 氨基糖苷类

一、氨基糖苷类

(一) 抗菌作用

选择性地与细菌体内核糖体 30S 亚基结合，主要抑制细菌蛋白质合成，并能破坏细菌胞浆膜的完整性。

1. 口服难吸收，仅用于肠道感染或肠道消毒，全身感染应注射给药。多采用肌肉注射，吸收迅速而完全。穿透力很弱，静置期杀菌药。碱性条件下抗菌更强。

2. 快速杀菌，抗菌谱广。对各种需氧 G⁺ 杆菌有强大的杀菌作用。多数对铜绿假单胞菌亦具抗菌活性；G⁻ 菌作用弱。对厌氧菌无效。有明显的抗生素后效应，有交叉耐药。

3. 能被细菌产生的钝化酶灭活。

(二) 临床应用：主要用于敏感 G⁺ 杆菌所致的全身感染，如脑膜炎、呼吸道、泌尿道、皮肤和软组织、烧伤、创伤、骨关节感染等，对脑膜炎、肺炎、败血症等严重感染，口服给药可用于治疗肠道感染、肠道术前准备。外用可治疗局部感染。链霉素、卡那霉素用于结核病。

(三) 不良反应

耳毒性

1. 为此药的主要不良反应。

2. 与速尿合用增强毒性。

3. 该毒性还能影响子宫内胎儿。

4. 耳蜗神经功能损害其发生率依次为：新霉素>卡那霉素>阿米卡星>西索米星>庆大霉素>妥布霉素>奈替米星>链霉素。

肾毒性

1. 此类药物轻则引起肾小管肿胀。

2. 发生率依次为：新霉素>卡那霉素>庆大霉素>妥布霉素>阿米卡星>奈替米星>链霉素。

神经肌肉麻痹

1. 具有神经-肌肉阻断作用。
2. 与剂量及给药途径（腹膜内或胸膜内）有关。用**葡萄糖酸钙**解救。

过敏反应

皮疹、药热、血管神经性水肿、口周发麻等常见，严重者可发生过敏性休克。其中链霉素过敏性休克发生率仅次于青霉素，但死亡率较高，用前需做皮试。过敏反应的防治措施除与青霉素相同外，抢救时还应加用钙剂。接触性皮炎是局部应用新霉素最常见的反应。

（四）常用药物

链霉素（SM）

【适应证】

1. **结核病**：初治病例，与其他药物联合，SM+异烟肼。
2. **鼠疫与兔热病（土拉菌病，由扁虱或苍蝇传播的啮齿动物的急性传染病），首选 SM。**
3. **细菌性心内膜炎，青霉素+SM。**
4. **布鲁菌病，SM+磺胺嘧啶。**

【注意事项】过敏休克

庆大霉素（GM）

【作用】是治疗各种 G-杆菌感染的主要抗菌药，尤其对沙雷菌属作用更强，为**氨基糖苷类**中的**首选药**。

阿米卡星（丁胺卡那霉素）

【作用】对多种氨基糖苷类灭活酶稳定，即使耐药的感染仍有效控制，故对铜绿假单胞菌感染的首选药物。

第二十章 喹诺酮类、磺胺类及其他合成抗菌药物

一、喹诺酮类

第一代（60 年代）：萘啶酸，已被淘汰。

第二代（70 年代）：吡哌酸等。吡哌酸对 G⁻菌有效，口服后尿中浓度高，用于尿道或肠道感染。

第三代（80 年代）：氟喹诺酮类。诺氟沙星、氧氟沙星、环丙沙星、左氧氟沙星等。口服易吸收、广谱、抗菌活性增强，用于**敏感菌引起的感染及难治性感染有良效**。

第四代（90 年代）：莫西沙星、吉米沙星、加替沙星等，为最新氟喹诺酮品种。

（一）【抗菌作用】具有广谱杀菌药，抗菌活性强，，口服吸收好，**与其它无交叉耐药**。

第三代喹诺酮类尤其对 G⁻菌具有强大杀菌作用，对 G⁺菌也有良好抗菌作用；某些药物对铜绿假单胞菌、结核分枝杆菌、支原体、衣原体及厌氧菌也有作用。

（二）【作用机制】DNA 回旋酶是 G⁻菌的靶点，拓扑异构酶IV是 G⁺的靶点。使 DNA 不能复制。

（三）【临床应用】①泌尿道感染；②肠道感染：**伤寒首选**。③呼吸道感染。

（四）【不良反应】

1. 胃肠道反应（最常见）

2. 关节肌腱病变：肌痛、骨关节病损、跟腱炎症和跟腱断裂。**儿童及孕妇禁用**。

3. 血糖紊乱：尤其是加替沙星可致严重的、致死性、双相性血糖紊乱，低血糖或高血糖。

4. 光敏反应：尤以洛美沙星、氟罗沙星、司氟沙星多见。故用药期间应避免日照和紫外线照射。

5. 精神和中枢神经系统：头痛、疲倦、抑郁、兴奋亢进、幻觉、幻视、疑虑、癫痫发作、精神失常、双相情感障碍等。

（五）常用药品

1. 左氧氟沙星

为氧氟沙星的左旋异构体。可用于由敏感细菌引起的呼吸道、泌尿道、盆腔、腹腔、皮肤及软组织、耳鼻咽喉及口腔感染、外科手术感染的预防，剂量仅为氧氟沙星的 1 / 2。**不良反应少而轻微**，发生率比氧氟沙星更低。

2. 环丙沙星

抗菌谱广，体外抗菌活性为目前在临床应用喹诺酮类中最强者。对铜绿假单胞菌、肠球菌、肺炎链球菌、葡萄球菌（包括甲氧西林耐药株）均较诺氟沙星强。一些对氨基苷类、第三代头孢菌素等耐药的革兰阴性和阳性细菌对环丙沙星仍然敏感。

二、磺胺类

（一）抗菌谱

磺胺类药抗菌谱广：

对 G⁺球菌、G⁺杆菌、G⁻球菌、G⁻杆菌（包括铜绿假单胞菌）衣原体、原虫、少数真菌有效。
对立克次体、螺旋体无效。

磺胺类分两个大类：

（1）全身应用：

①短效：磺胺异噁唑、磺胺二甲嘧啶。

②中效：磺胺嘧啶：口服吸收好，排泄慢，血浆蛋白结合低，**易透过血脑屏障，是治疗流脑的首选药。**

③长效：磺胺多辛。

（2）局部应用：

①柳氮磺吡啶：口服难吸收，溃疡性结肠炎。

②磺胺米隆和磺胺嘧啶银：大面积烧伤。

③磺胺醋酰钠：眼科。

（二）作用机制：竞争二氢蝶酸合酶（二氢叶酸合成酶）

（三）临床应用：柳氮磺胺嘧啶口服吸收差，在大肠蓄积治疗溃疡性结肠炎。磺胺嘧啶能透过血脑屏障-流脑首选。

（四）不良反应：

1. 中效磺胺具有肾损害：**合用碱性药物增加溶解度，防治结晶尿。**

2. 过敏反应。

3. 血液系统反应：6-磷酸葡萄糖脱氢酶（蚕豆病）。

三、其他合成抗菌药

（一）甲氧苄啟

【作用机制】是细菌二氢叶酸还原酶抑制剂，属抑菌药，为磺胺增敏剂。

【临床应用】卡氏肺孢子虫肺炎、流脑。

（二）硝基呋喃类：抗菌谱广，细菌不易产生耐药性，与其他抗菌药无交叉耐药。

1. 呋喃妥因：为抑菌剂，多数大肠杆菌、肠球菌对其敏感如细菌性痢疾。血药浓度很低，不适用于全身感染的治疗，临床主要用于敏感细菌所致的泌尿道感染。常见消化道反应如恶心、呕吐、腹泻。偶见药热、粒细胞减少等变态反应及头痛、头晕、嗜睡、多发性神经炎等神经系统症状。6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏者尚可出现溶血性贫血。

2. 呋喃唑酮：口服吸收少，肠内浓度高，主要用于细菌性痢疾和旅游者腹泻，也可用于伤寒、霍乱等。除胃肠道反应和过敏外，偶可引起溶血性贫血和黄疸。

第二十一节 抗真菌药和抗病毒药

一、抗真菌药

（一）两性霉素 B

是目前治疗深部真菌感染的首选药。选择性地与真菌细胞膜的麦角固醇相结合形成孔道，从而增加膜的通透性，导致胞内许多小分子物质外漏，造成细胞死亡（合用氟胞嘧啶可增加疗效）。主要不良反应有高热、寒战、头痛、恶心、呕吐（可用解热镇痛药和抗组胺药处置）。静滴速度过快，引起心律失常、惊厥，还可致肾损害及溶血。加用生理量的地塞米松可减轻反应。不能与氨基苷类药物合用，以防肾毒性。

（二）咪唑类和三唑类抗真菌药

常用的有酮康唑、伊曲康唑、氟康唑等。

均为广谱抗真菌药。可抑制真菌细胞膜中麦角固醇合成，抑制真菌生长。用于对新型隐球菌、白色念珠菌等深部真菌感染，和浅部真菌感染（如甲癣）的治疗。

（三）特比萘芬

对各种浅部真菌如毛癣菌属、小孢子癣菌属、表皮癣菌属均有明显的抗菌活性，对酵母菌、假丝酵母菌也有抑菌效应。可选择性抑制**角鲨烯环氧化酶**，抑制细胞膜麦角固醇的合成，**影响真菌细胞膜的形成**。口服或外用可治疗由皮肤癣菌引起的**甲癣、体癣、股癣、手癣、足癣**。

卡泊芬净

【抗菌作用】为棘白菌素类抗真菌药物，干扰真菌细胞壁的合成。

【临床应用】适用于治疗念珠菌败血症和下列念珠菌感染：腹腔脓肿、腹膜炎和腹腔感染；食管念珠菌病；难治性或不能耐受其他治疗如两性霉素 B、两性霉素 B 脂质体制剂和（或）伊曲康唑的侵袭性曲霉病的治疗。也用于发热性中性粒细胞减少症患者真菌感染的治疗。

（四）外用抗真菌药

咪康唑 具广谱抗真菌活性。口服吸收差，静脉给药不良反应多，故主要制成 2%霜剂和 2%洗剂作为外用抗真菌药，治疗皮肤癣菌或假丝酵母菌引起的皮肤黏膜感染。

克霉唑 对大多数真菌有抗菌作用，对深部真菌作用不及两性霉素 B。**仅限局部应用，治疗表浅部真菌病、皮肤黏膜或阴道假丝酵母菌感染。**

二、抗病毒药

（一）药物分类

根据药物的作用机制，抗病毒药物可分为以下几类：

- （1）**穿入和脱壳抑制剂**：金刚烷胺、金刚乙胺、恩夫韦地、马拉韦罗。
- （2）**DNA 多聚酶抑制剂**：阿昔洛韦、更昔洛韦、伐昔洛韦、泛昔洛韦、磷甲酸钠。
- （3）**逆转录酶抑制剂**：①核苷类：拉米夫定、齐多夫定、恩曲他滨、替诺福韦、阿德福韦酯；②非核苷类：依法韦伦、奈韦拉平、地拉韦定。
- （4）**蛋白酶抑制剂**：沙奎那韦、利托那韦、英地那韦、奈非地韦和安普那韦等。
- （5）**神经氨酸酶抑制剂**：奥司他韦、扎那米韦。
- （6）**广谱抗病毒药**：利巴韦林、干扰素。

（二）常用药物

1. 阿昔洛韦：人工合成的**无环鸟苷类似物**

作用特点：**抗 DNA 病毒药**，对 RNA 病毒无效，对 I 型和 II 型单纯疱疹病毒作用最强，对带状疱疹病毒作用较弱。

抗病毒机制：竞争病毒 DNA 多聚酶，抑制病毒 DNA 复制；掺入病毒 DNA 链中，生成无功能 DNA。

临床应用：单纯疱疹病毒感染、疱疹病毒脑炎和**带状疱疹**。

2. 更昔洛韦 对 HSV 及水痘-带状疱疹病毒的抑制作用与阿昔洛韦相似，而对巨细胞病毒（CMV）的抑制作用强于阿昔洛韦，作用机制为更昔洛韦进入感染细胞内首先被激活为更昔洛韦三磷酸，后者与鸟苷三磷酸（GTP）竞争相应的酶，从而抑制病毒 DNA 的合成。

不良反应严重。可诱发骨髓抑制，仅用于防治免疫缺陷和免疫抑制患者的 CMV 视网膜炎，还可用于预防和治疗器官移植者和艾滋病患者的 CMV 感染。

3. 拉米夫定 作用机制同齐多夫定，对 HIV 包括对齐多夫定耐药的 HIV 以及乙肝病毒（HBV）均有**抗病毒作用**，细胞毒性低于齐多夫定。单用易产生耐药性，主要与齐多夫定合用。

4. 广谱抗病毒药-利巴韦林（病毒唑）

抗病毒机制：

- （1）抑制磷酸肌苷脱氢酶，进而干扰三磷酸鸟苷合成。
- （2）抑制病毒 RNA 聚合酶，阻碍 mRNA 的转录。

临床应用：**甲型肝炎、单纯疱疹、麻疹、呼吸道病毒感染**。

5. 齐多夫定 经宿主细胞酶的作用，转化为齐多夫定三磷酸，以假底物的形式竞争性抑制 RNA 逆转录酶，并掺入到正在合成过程中的单链 DNA 中，**终止病毒 DNA 链的延伸**。临床用于**治疗艾滋病及重症艾滋病相关症候群**。治疗艾滋病主张联合用药疗法（鸡尾酒疗法），可显著提高疗效，延缓人免疫缺陷病毒（HIV）耐药性产生，并减轻药物的毒性反应。一般采用三联疗法，如齐多夫定与拉米夫定和阿波卡韦合用，或齐多夫定与拉米夫定和蛋白酶抑制剂合用。

6. 广谱抗病毒药-干扰素

为一种强力的细胞因子的蛋白质，具有**抗病毒、调节免疫和抗增生的作用**。

抗病毒机制：与细胞内特异性受体结合，影响相关基因，导致抗病毒蛋白的合成。RNA病毒较为敏感，DNA病毒敏感性较低。口服无效，需要注射给药。

临床应用：慢性肝炎、疱疹性角膜炎、带状疱疹等；还用于肿瘤。

第二十二节 抗恶性肿瘤药

一、作用机制与分类

（一）按化学结构和来源分类

1. 烷化剂：氮芥、环磷酰胺、塞替派、卡莫斯汀及白消安。
2. 抗代谢物 叶酸、嘧啶、嘌呤类似物等。
3. 抗肿瘤抗生素 蒽环类抗生素、丝裂霉素、博来霉素类、放线菌素类等。
4. 抗肿瘤植物药 长春碱类、喜树碱类、紫杉醇类、三尖杉生物碱类、鬼臼毒素衍生物等。
5. 激素 肾上腺皮质激素、雌激素，雄激素及其拮抗药。
6. 杂类 铂类配合物和酶等。

（二）按生化机制分类

1. 干扰核酸生物合成（抗代谢药） 药物分别在不同环节阻止DNA的生物合成，属于抗代谢物。根据药物主要干扰的生化步骤或所抑制靶酶的不同，可进一步分为：①二氢叶酸还原酶抑制剂，如甲氨蝶呤等；②胸苷酸合成酶抑制剂，如氟尿嘧啶等；③嘌呤核苷酸互变抑制剂，如巯嘌呤等；④核苷酸还原酶抑制剂，如羟基脲等；⑤DNA多聚酶抑制剂，如阿糖胞苷等。
2. 直接影响DNA结构与功能 药物分别破坏DNA结构或抑制拓扑异构酶活性，影响DNA复制和修复功能。①DNA交联剂，如氮芥、环磷酰胺和塞替派等烷化剂；②破坏DNA的铂类配合物，如顺铂；③破坏DNA的抗生素，如丝裂霉素和博来霉素；④拓扑异构酶抑制剂，如喜树碱类和鬼臼毒素衍生物。
3. 干扰转录过程和阻止RNA合成 药物可嵌入DNA碱基对之间，干扰转录过程，阻止mRNA的形成，属于DNA嵌入剂。如多柔比星等蒽环类抗生素和放线菌素D。
4. 干扰蛋白质合成与功能药物 可干扰微管蛋白聚合功能、干扰核蛋白体的功能或影响氨基酸供应。①微管蛋白活性抑制剂，如长春碱类和紫杉醇类等；②干扰核蛋白体功能的药物，如三尖杉生物碱类；③影响氨基酸供应的药物，如L-门冬酰胺酶。

5. 影响激素平衡药物 通过影响激素平衡从而抑制某些激素依赖性肿瘤。如糖皮质激素、**雌激素、雄激素等激素类或其拮抗药**。

二、抗肿瘤药物的主要不良反应

抗肿瘤药物作用主要针对细胞分裂，使用过程中会影响到正常组织细胞，在杀伤恶性肿瘤细胞的同时，对某些正常的组织也有一定程度的损害。**主要表现在骨髓毒性**，出现**白细胞减少**，对感染的抵抗力降低；影响伤口愈合；脱发；**胃肠道受损（恶心、呕吐）**；儿童生长抑制；不育；肝肾损害；致畸或致癌。毒性反应成为化疗限制剂量使用的关键因素，同时亦影响了患者的生存质量。

三、常用的抗肿瘤药

药物	作用机制	临床应用	不良反应
甲氨蝶呤	抑制二氢叶酸还原酶	儿童急性白血病	骨髓抑制
氟尿嘧啶	胸苷酸合成酶抑制剂	消化系统癌（食管癌、胃癌、肠癌、胰腺癌、肝癌）和乳腺	骨髓抑制 胃肠道毒性
长春新碱	阻止微管装配，阻止纺锤体的形成，使细胞有丝分裂停止于M期	急性淋巴性白血病、霍奇金病和恶性淋巴瘤	外周神经炎
多柔比星	嵌入 DNA 干扰转录 RNA	恶性淋巴瘤、乳腺癌	心脏毒性

药物	作用机制	临床应用	不良反应
环磷酰胺	破坏 DNA 的结构和功能	恶性淋巴瘤、急性淋巴细胞白血病	出血性膀胱炎（美司钠）
白消安	与细胞中 DNA 发生共价结合，使其丧失活性或使 DNA 分子发生断裂	慢性粒细胞白血病	骨髓抑制，偶见恶心、呕吐、腹泻、阳痿、畸胎等

卡莫司汀	与细胞中 DNA 发生共价结合, 使其丧失活性或使 DNA 分子发生断裂	脑瘤和恶性肿瘤的脑转移, 对霍奇金病疗效显著。	延迟和累积性骨髓抑制
顺铂	阻止 DNA 合成	转移性睾丸癌和卵巢癌	肾功能损害

第三章 药物分析专业知识

第一节 药品标准

一、药品标准及制定原则

1. 国家药品标准

是国家为保证药品质量所制定的关于药品的质量指标、检验方法以及生产工艺的技术要求, 是药品生产、经营、使用、检验和监督管理部门共同遵循的法定依据。

2. 国家药品标准组成

包括: 《中华人民共和国药典》、《药品标准》和药品注册标准。由国家药典委员会负责制定和修订。

3. 国家药品标准的制定原则

(1) 检测项目的制订要有针对性

应根据药品在生产、流通、贮藏及临床使用等各个环节中影响药品质量的因素, 有针对性地规定检测的项目, 加强对药品内在质量的控制。——针对性。

(2) 检验方法的选择要有科学性

应根据“准确、灵敏、简便、快速”的原则, 科学地选择检验方法, 既要注意方法的普及性和适用性, 又要注意先进分析技术的应用, 不断提高检测的水平。——方法的科学性。

(3) 标准限度的规定要有合理性

应在保证药品质量的前提下, 根据我国医药工业的生产和技术能力所能达到的实际水平合理制订标准限度。——限度的合理性。

二、药典的部分相关规定

1. 关于规格的规定

例: 注射液项下, 如为“1ml: 10mg”, 系指 1ml 中含有主药 10mg。

2.关于贮藏的规定

- ①阴凉处：系指不超过 20℃；
- ②凉暗处：系指避光并不超过 20℃；
- ③冷处系：指 2℃~10℃；
- ④常温：系指 10℃~30℃。

3.关于检验方法和限度的规定

采用其他方法时，应与药典方法作比较试验，在仲裁时，应以药典方法为准。

限度：

- ①如未规定上限时，其系指上限 $\leq 101.1\%$ 。例：本品为 L-抗坏血酸。含 $C_6H_8O_6$ 不得少于 99.0%。
- ②如规定上限为 100%时，是指药典方法可达到的数值，并非真实含量，是本测定方法允许的偏差。例：本品为全反式维 A 酸。按干燥品计算，含 $C_{20}H_{28}O_2$ 不得少于 97.0~103.0%。

制剂的含量：按标示量的百分含量计算

4.关于标准品和对照品的规定

标准品：用于生物检定、抗生素或生化药品中含量或效价测定的标准物质，按效价单位（或 μg ）计，以国际标准品标定；对照品除另有规定外，均按干燥品（或无水物）进行计算后使用。

5.关于精确度的规定

- ①称定：准确至所取重量的百分之一。
- ②精密称定：准确至所取重量的千分之一。
- ③精密量取：量取体积的准确度应符合国家标准中对该体积移液管的精度要求。
- ④约：取用量不得超过规定量 $\pm 10\%$ 。

第二节 药物分析基础

一、药品检验工作的机构和基本程序

（1）药品检验工作机构设置：

国家级药品检验所——中检所；省级药品检验所；市、县级药品检验所。

(2) 药检工作的基本程序

第一步：取样原则

- ①当 $x \leq 3$ 时，每件取样；
- ②当 $x \leq 300$ 时，按 $\sqrt{x} + 1$ 随机取样；
- ③当 $x > 300$ 时，按 $\sqrt{x}/2 + 1$ 随机取样。

第二步：性状-外观检查

外观、臭、味和稳定性；溶解度；粘稠度；物理常数。

第三步：鉴别-真伪鉴别

化学反应：产生颜色、生成沉淀等；光谱法：UV、IR；色普法：TLC、HPLC、GC。

第四步：检查-纯度检查

包括有效性、均一性、纯度要求及安全性四个方面。

第五步：含量测定-有效成分测定

判断药物的质量是否符合要求，必须全面考虑鉴别、检查与含量测定三者的检验结果应符合规定，否则该药品为不合格品。

第六步：写出检验报告

药品名称，规格，批号，数量，来源，检验的目的、检验的依据，取样(送检)日期，报告日期。

二、药物的鉴别

1. 化学鉴别法

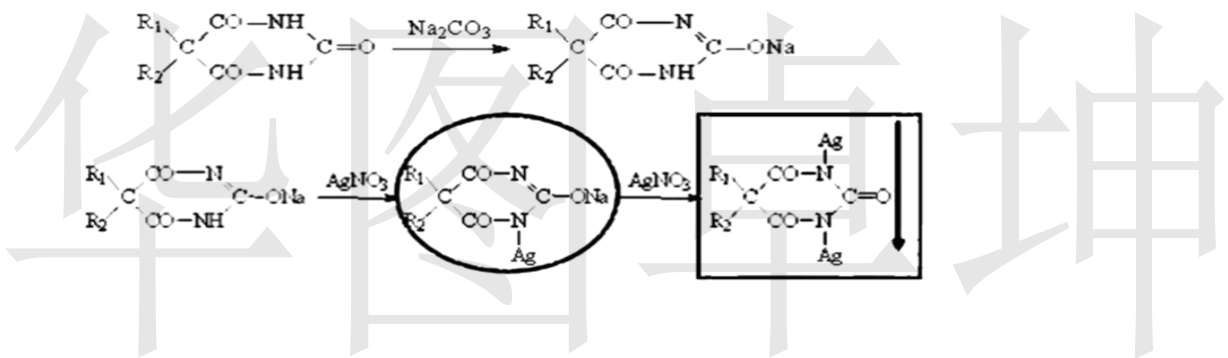
(1) 颜色反应

阿司匹林(酚类)	水解后加三氯化铁呈紫堇色
磺胺甲恶唑(芳香伯氨类)	与亚硝酸钠反应生成重氮盐，与 β 萘酚缩合生成橙黄色至猩红色的偶氮化合物

盐酸麻黄碱(氨基醇)	双缩脲反应(碱性条件下与硫酸铜形成蓝色配合物)
阿托品(莨菪碱)	Vitali 反应, 与硝酸共热后在醇制氢氧化钾溶液中显深紫色
吗啡(异喹啉类生物碱)	与甲醛硫酸试液反应(Marquis 反应)显紫堇色
维生素 B ₁	碱性条件下与铁氰化钾反应生成具有蓝色荧光的硫色素

(2) 沉淀反应

苯巴比妥, 加入碳酸钠试液水解后, 滴加硝酸银试液生成白色沉淀, 振摇, 沉淀即溶解; 继续滴加过量硝酸银溶液, 沉淀不再溶解。



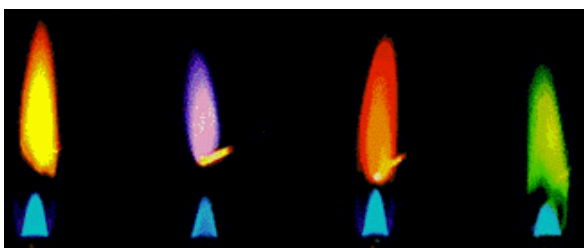
(3) 气体生成反应

尼可刹米鉴定方法: 本品 10 滴, 加氢氧化钠试液 3ml, 加热, 即发生二乙胺臭气, 能使湿润的红色石蕊试纸变蓝。

(4) 焰色反应

焰色反应利用供试品在无色火焰中燃烧所显现的特征颜色鉴别药物中金属离子。本法适用于含钠、钾、钙、钡、锂等金属离子盐类药物的鉴别。

钠黄钾紫钙砖红, 钡黄绿, 锂紫红



2.光谱鉴别法-----紫外-可见分光光度法

仪器：紫外分光光度计波长范围 200nm-760nm。

紫外-可见分光光度法应用

(1) 定性鉴别

依据：相同的化合物有相同的光谱

核对吸收光谱的特征参数：最大吸收波长 (λ_{\max})、吸收系数 (E)、吸光度 (A)。

如图：布洛芬 0.4%氢氧化钠溶液制成每 1ml 中含 0.25mg 的溶液，在 265nm 与 273nm 的波长处有最大吸收，在 245nm 与 271nm 的波长处有最小吸收，在 259nm 的波长处有一肩峰。

对比吸收度（或吸收系数）比值：吸收峰较多，比较几个波长处的吸光度比值。

$$A_{\lambda_1}/A_{\lambda_2} \longrightarrow E_{\lambda_1}/E_{\lambda_2}$$

如图：布洛芬 265nm 和 273nm 下吸光度的比值应该为一定值。

对比吸收光谱的一致性：光谱曲线完全一致，才有可能是同一物质（也有并非同一物质的可能性），光谱曲线有明显差别时，肯定两物不是同一物质。

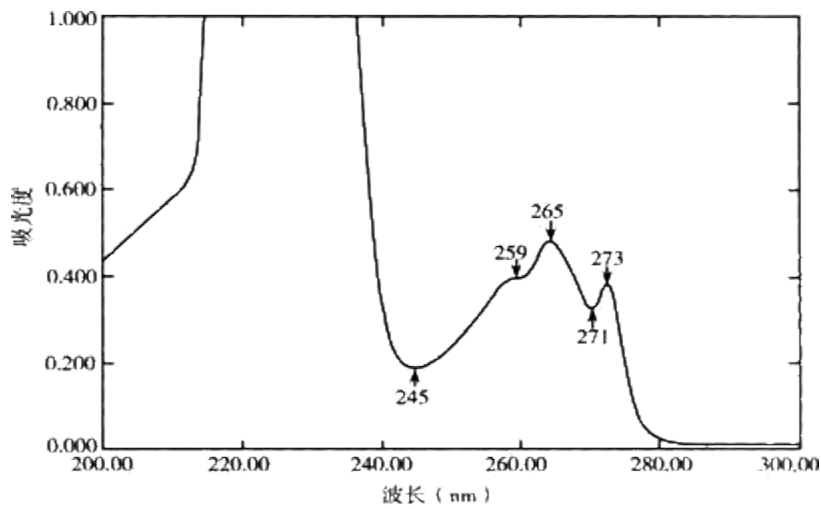


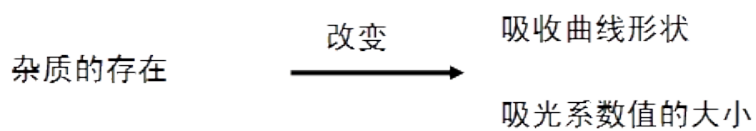
图 5-1 布洛芬的紫外吸收光谱

溶剂：0.4% 氢氧化钠溶液；浓度：每 1ml 中含布洛芬 0.25mg

华图卓坤

(2) 杂质检查

杂质检查：



杂质限量：规定波长下，一定浓度的样品吸光度是否符合要求。

(3) 含量测定

①单组分样品的定量方法

对照品比较法：条件苛刻，应用较少。

方法：分别配制供试品和对照品溶液，在规定波长处分别测定它们的吸光度，按红框公式

$A_{\text{标}} = \epsilon c_{\text{标}} l$ 两式的 ϵ 和 l 值相同

$A_{\text{样}} = \epsilon c_{\text{样}} l$

$c_{\text{样}} = \frac{c_{\text{标}} \cdot A_{\text{样}}}{A_{\text{标}}}$ 计算供试品溶液中被测组分的浓度。

吸收系数法——应用最多。

方法：配制供试品溶液，在规定的波长处测定其吸光度，再以该品种在规定条件下的吸收系数，按下式计算供试品溶液的浓度。

$$c = \frac{A}{E_{1\text{cm}}^{1\%} \times l}$$

注意：某些时候吸收系数需要试验测定。

②多组分样品的定量方法

计算分光光度法——如：双波长分光光度法、导数光谱法等，用于消除干扰组分的干扰。

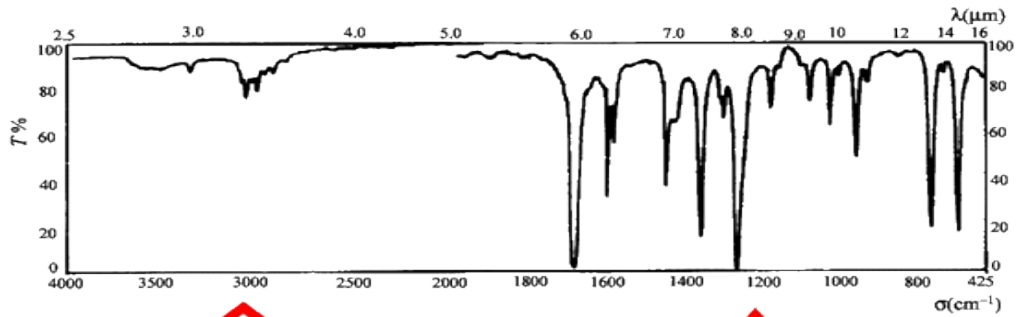
对于没有紫外吸收的样品：

比色法——加入适当的显色剂显色后测定。影响因素较多。

3. 光谱鉴别法-----红外分光光度法(IR)

(1) 红外光谱与物质结构的关系

以波长（或波数）为横坐标，以红外吸收的强度为纵坐标，就得到一张红外光谱图。



↑
特征区
4000 ~ 1300cm⁻¹
 疏，易辨认

↑
指纹区
1300 ~ 400cm⁻¹
 密，高度敏感

典型化学基团的红外吸收特征峰			
峰位 (cm ⁻¹)	峰强	振动形式	归属集团或化学键
3750~3000	强	ν_{OH} 、 ν_{NH}	O-H、N-H
3300~3000	弱~中等	$\nu_{\equiv CH}$ 、 $\nu_{=CH}$ 、 ν_{ArH}	$\equiv CH$ 、 $=CH$ 、Ar-H
3000~2700	弱~强	ν_{-CH}	C-H (烷基)、-CHO
2400~2100	弱~中等	$\nu_{C=C}$ 、 $\nu_{C\equiv N}$	$C=C$ 、 $C\equiv N$

1900~1650	强	$\nu_{C=O}$	C=O (醛、酮、羧酸及其衍生物)
1670~1500	中等~强	$\nu_{C=C}$ 、 ν_{C-H} 、 δ_{N-H}	C=C、C-H、N-H
1300~1000	强	ν_{C-O}	C-O (醚、酯、羧酸)
1000~650	中等~强	δ_{C-H} 、 δ_{Ar-H}	不同取代形式双键、苯环

(2) 红外光谱的应用

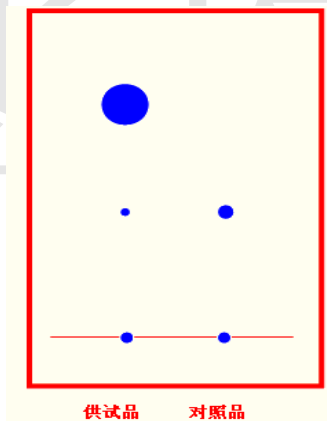
鉴别：《药品红外光谱集》，注意样品的处理方法。

检查：对无效或低效晶型进行检查，依据是药物及其同质异晶杂质在特定波数处的吸收有显著差异

三、薄层色谱法的应用

1. 定性鉴别

供试品、对照品点在同一薄层板上 → 展开显色后 → 供试品、对照品比移值一致 → 可认为供试品与对照品是同一物质。



2. 杂质检查

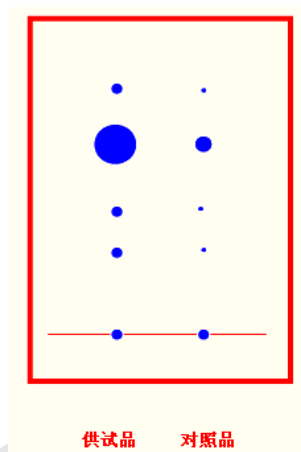
杂质对照品法：供试品、杂质、对照品点在同一薄层板上 → 杂质斑点颜色与对照品斑点比较，不得更深 → 可认为未超过规定的含杂质最高限量。

自身稀释对照法：以供试品溶液的稀溶液作为对照液。

判断：

A.供试品所显杂质斑点与对照液主斑点比较，不得更深

B.规定供试品杂质斑点的个数



四、高效液相色谱法

保留时间—— t_R

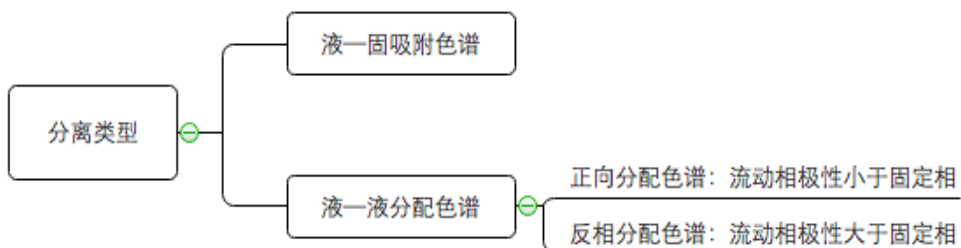
半高峰宽—— $W_{h/2}$

峰宽—— W

峰高—— h

峰面积—— A

1.分离类型



2.两种分离类型比较

类型	吸附色谱	分配色谱	
		正相分配色谱	反相分配色谱
分离机理	利用被分离组分的分子（溶质分子）与流动相分子（溶剂分子）争夺吸附剂表面活性中心的吸附能力的差别而达到分离。	利用被分离组分溶于互不相溶的固定相和流动相，并达到平衡后的浓度之比（分配系数）的差别而被分离。	
固定相	硅胶、氧化铝、高分子微球、分子筛	极性键合相（氨基和氰基硅烷键合相）	非极性键合相（十八烷基硅烷键合硅胶）及极性键合相
流动相	烷烃（如正己烷）为底剂，加入适量的极性调整剂	烷烃为底剂，加入适量的极性调整剂组成	强极性流动相（乙腈-水，甲醇-水）
流出顺序	极性小的组分先流出	极性小的组分先流出	极性大的组分先流出

3.高效液相色谱法

标法(校正因子)	内标物+对照品进样，计算校正因子 内标物+供试品进样，计算供试品含量
外标法	配制定量杂质对照溶液，供试液中杂质峰面积不得超过对照液
加校正因子的主成分对照法	供试液稀释至限量作为对照液，供试液杂质峰不得大于对照液主峰
不加校正因子的主成分对照法	
面积归一化法	杂质峰面积占所有峰总面积比例

4. 高效液相色谱法的应用

定性鉴别、杂质检查、含量测定

(1) 定性鉴别：利用保留值定性

在色谱图中，供试品溶液主峰的保留时间应与对照品溶液主峰的保留时间一致。

(2) 检查

五种定量方法都会用到

(3) 含量测定

内标法、外标法

五、气相色谱法应用

定性鉴别、杂质检查、含量测定

1. 定性鉴别：利用保留值进行定性。

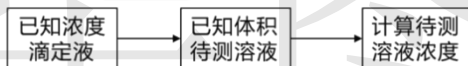
2. 检查：四种定量方法都会用到

3. 含量测定：内标法、外标法、标准加入法

六、滴定分析法

1. 滴定分析法

——原料药含量测定的首选方法



包括：酸碱滴定法、非水溶液滴定法、氧化还原滴定法等

(1) 酸碱滴定法，滴定原理：酸碱中和反应、终点指示剂

酸性指示剂	甲基橙、甲基红、溴酚蓝、溴百里酚蓝
碱性指示剂	酚酞、百里酚酞

(2) 非水溶液滴定法

滴定原理：非水溶液中的酸碱中和反应，在非水溶剂中药物的相对酸碱性提高，反应灵敏度提高。

非水碱量法(“碱量” = “量碱”)

溶剂：冰醋酸或冰醋酸-醋酐；

滴定液：高氯酸；

终点指示剂：结晶紫或电位法；

应用：有机弱碱的含量测定，如地西洋、肾上腺素、东莨菪碱等。

非水酸量法(“酸量”=“量酸”)

溶剂：乙二胺或二甲基甲酰胺；

滴定液：甲醇钠；

指示剂：麝香草酚蓝；

应用：有机弱酸类药物的含量测定。

(3) 氧化还原滴定法

滴定方法	滴定剂	指示剂	应用
直接碘量法	碘	淀粉	强还原性药物(维生素C)
置换碘量法	硫代硫酸钠	淀粉	氧化性药物
剩余碘量法	硫代硫酸钠	淀粉	弱还原性药物(对乙酰氨基酚)
铈量法	硫酸铈	邻二氮菲	金属低价化合物或还原性药物 (硫酸亚铁)
亚硝酸钠滴定法	亚硝酸钠	电位法、永停法	含有芳伯氨基药物(盐酸普鲁卡因)

七、体内药物分析

1.体内样品的种类包括：血样(最常用)、尿液(代谢物丰富)、唾液(采集便利)、活体组织(少用)。

(1) 血样

包括：全血、血浆、血清。

全血	静脉采集血	血浆+血细胞
血浆	全血+抗凝剂→离心→上清液	血清+纤维蛋白原+凝血因子
血清	全血→离心→上清液	血液凝固后在血浆中抽去纤维蛋白得到的淡黄色透明液体

除特别说明是全血外通常都是指血浆或血清中药物浓度，血浆药物浓度可作为体内药物浓度的可靠指标

(2) 尿液——用于药物尿液累积排泄量、药物尿清除率或生物利用度的研究。

2.体内样品的测定法(2种)

(1) 免疫分析法：基于抗体与抗原之间的高选择性竞争反应而建立的一种生物化学分析法，灵敏度高，检出限低——用于临床治疗药物浓度检测。

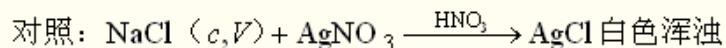
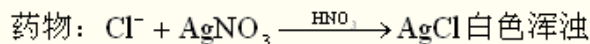
(2) 色谱分析法：专属性好——用于复杂样品包括气相色谱(GC)、高效液相(HPLC)和色谱-质谱联用法(GC-MC、LC-MC)。

第三节 药物的杂质检查

一、一般杂质检查

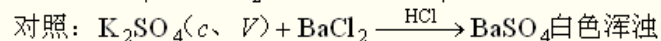
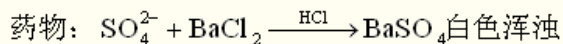
1. 氯化物检查法

原理：利用氯化物在硝酸酸性溶液中与硝酸银试液作用，生成氯化物的白色混浊比较。



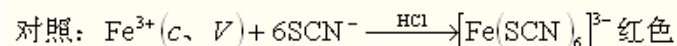
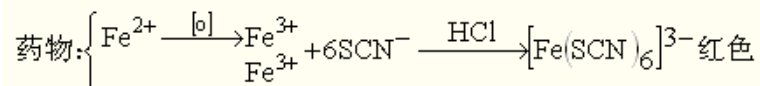
2. 硫酸盐检查法

原理：利用 SO_4^{2-} 与氯化钡在盐酸酸性溶液中生成硫酸钡的白色混浊液，比较。



3. 铁盐检查法

原理：原理为铁盐在盐酸酸性溶液中与硫氰酸铵生成红色可溶性硫氰酸铁配位离子，与对照比较。



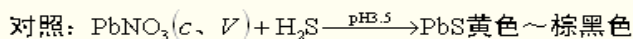
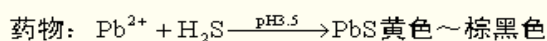
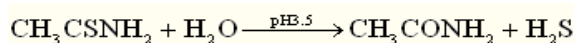
4. 重金属检查法

检查重金属：银、铅、汞、铜、镉、锡、铋等能与硫代乙酰胺或硫化钠作用显色的金属。

《中国药典》重金属检查法一共收载有四法，以Pb为代表。

(1) 第一法：硫代乙酰胺法

原理：



适用范围：适用于在实验条件下供试液澄清、无色，对检查无干扰或经处理后对检查无干扰的药物。

(2) 第二法：炽灼后的硫代乙酰胺法

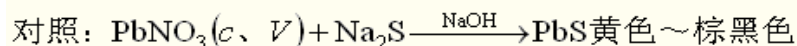
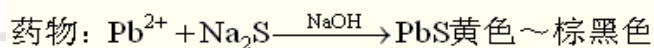
适用范围：用于在水中难溶，或能与重金属离子形成配位化合物而影响检查的有机药物。

原理：500~600℃炽灼后的残渣，经处理后，依一法检查。

(3) 第三法：硫化钠法

适用范围：适用于溶于碱而不溶于稀酸或在稀酸中生成沉淀的药物。如磺胺类、巴比妥类。

原理：

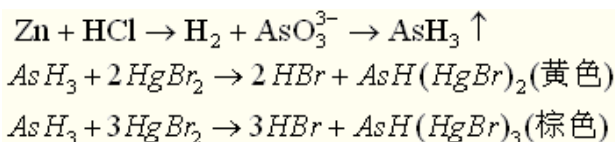


5. 砷盐检查法

《中国药典》采用古蔡法和二乙基二硫代氨基甲酸银法检查药物中微量的砷盐。

古蔡氏法：

原理：是利用金属锌与酸作用产生新生态的氢，与药物中微量砷盐反应，生成具有挥发性的砷化氢气体，遇溴化汞试纸，产生黄色至棕色的砷斑，与一定量标准砷溶液在相同条件下所生成的砷斑比较，来判断药物中砷盐的含量。



6. 干燥失重测定法

干燥失重是指药物在规定条件下经干燥后所减失的重量，根据所减失的重量和取样量计算供试品干燥失重的百分率。主要检查药物中的水分，也包括其他挥发性物质如残留的有机溶剂等。

(1) 常压恒温干燥法：适用于受热较稳定的药物。干燥至恒重。干燥温度一般为105℃。

(2) 常压室温干燥法：用于受热易分解或挥发的药物等。常用的干燥剂有硅胶、硫酸和五氧化二磷等。

(3) 减压恒温干燥法：适用于熔点低，受热不稳定（但能耐受一定温度）及水分难赶除的药物。

(4) 减压室温干燥法：适用于熔点低或不能加热的样品——减压干燥器。

(5) 常用干燥剂：五氧化二磷、无水氯化钙、硅胶。

(6) 热重分析法：适用于结晶水的测定，也适用于贵重药物或在空气中易氧化药物干燥失重的测定。

7. 炽灼残渣检查法

检查有机药物中混入的各种无机杂质（如金属的氧化物或盐等）。

原理：

样品炭化后+H₂SO₄湿润→700~800℃炽灼至恒重→炽灼残渣（硫酸灰分）。

加硫酸处理可以促进有机物的破坏，还可使杂质转化为稳定的硫酸盐。

8. 易炭化物检查法

9. 残留溶剂测定法

10. 溶液颜色检查法

11. 澄清度检查法

二、特殊检查项目与限度

特殊杂质检查的目的：控制不同药物在生产和贮藏过程中可能引入的特有杂质。

1. 确定杂质检查项目

(1) 含量在0.1%以上，或有强烈生物作用，或稳定性试验的降解产物。

(2) 共存物质为毒性杂质，手性异构体。

(3) 根据生产工艺确定残留溶剂。

2. 确定杂质限度

(1) 新药：药理毒理及临床研究。

(2) 仿制药：与已上市的药品比较。

(3) 毒性、稳定性为依据。

3. 杂质检查的方法

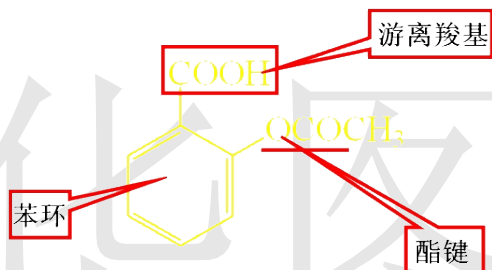
(1) 用于杂质限量检查的方法需要验证专属性、检测限和耐用性；

(2) 用于杂质定量测定的方法需要验证准确度、精密度、专属性、定量限、线性、范围和耐用性。

第四节 常用临床药物分析

1. 芳酸及其酯类药物的分析

(1) 结构特点和鉴别特征



游离羧基——酸性——酸碱滴定法测定含量

酯键——易水解，产生酚羟基——酚羟基的特征反应

苯环——紫外、红外光谱特征

(2) 阿司匹林的 analysis

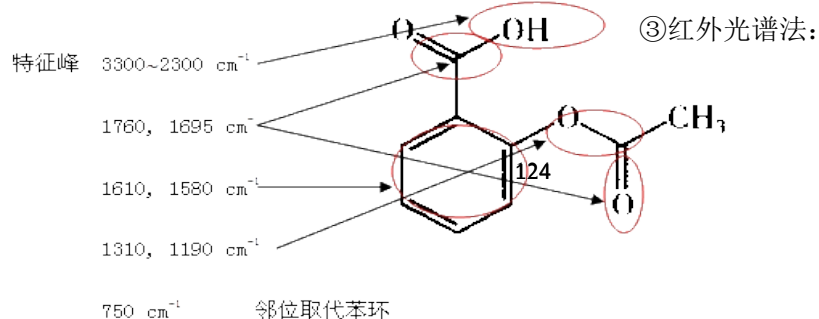
a. 鉴别方法

① 三氯化铁反应：

水杨酸在中性或弱酸性（pH值为4~6）条件下，与三氯化铁试液反应，生成紫堇色配位化合物。

② 水解反应：

阿司匹林与碳酸钠试液加热水解，得水杨酸钠及醋酸钠，加过量稀硫酸酸化后，水杨酸白色沉淀析出，并产生醋酸的臭气。



b. 杂质检查

杂质来源：原料残存（生产过程中乙酰化不完全）；副产物；水解产生。

检查方法：

溶液的澄清度：检查碳酸钠试液中的不溶物，控制阿司匹林原料药中无羧基的特殊杂质的量。游离水杨酸：三氯化铁（试剂：稀硫酸铁铵溶液）显色反应检查阿司匹林中的游离水杨酸（2010药典采用HPLC法）。

有关物质：检查游离水杨酸外的其他合成副产物。HPLC法。

c. 含量测定

《中国药典》采用酸碱滴定法测定阿司匹林含量。

溶剂：中性乙醇

滴定液：氢氧化钠滴定液

指示剂：酚酞

反应摩尔比：1:1——→滴定度18.02（mg/ml）

2. 阿司匹林片和阿司匹林肠溶片的分析

（1）游离水杨酸的检查。

（2）阿司匹林片溶出度的测定

补充：溶出度

溶出度——是指药物从片剂等固体制剂在规定溶剂中溶出的速度和程度

利用溶出度仪进行试验。

《中国药典》有三法：第一法，篮法；第二法，浆法；第三法，小杯法。

实验要求：每次取6片进行实验，在规定时间内取样测定含量，应符合要求。

对阿司匹林片溶出度的要求：按中国药典第一法测定，紫外分光光度法测定。限度为标示量的80%。

（3）阿司匹林肠溶片释放度的测定

补充：释放度——释放度系指口服药物从缓释制剂、控释制剂或肠溶制剂在规定溶剂中释放的速度和程度。

①《中国药典》实验要求：

A.照溶出度进行试验，设定多个取样时间。

B.更换溶出溶媒，照溶出度进行试验。

②对阿司匹林肠溶片释放度的要求：

酸中释放量：限度小于表示量的10%。

缓冲液中释放量：限度为标示量的70%。

(4) 含量测定

HPLC法（注意与以往教材相区别），非酸碱滴定法。

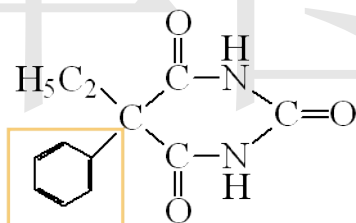
原因：阿司匹林片剂中加入了少量的酒石酸或枸橼酸（作为稳定剂）以及制剂工艺中可能产生的水杨酸、醋酸均可消耗碱滴定液，使测定结果偏高。

结果表示：

$$\text{含量占标示量的百分率} = \frac{\text{实测值}}{\text{标示量}} \times 100\%$$

二、巴比妥类药物的分析

1. 结构特点及鉴别特征：

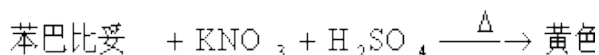


苯巴比妥

(1) 环状丙二酰脲结构——碱性条件下，与重金属离子反应

(2) 苯环——苯环特征反应

①硝化反应：



②与 $\text{NaNO}_2\text{—H}_2\text{SO}_4$ 反应：苯巴比妥与 $\text{NaNO}_2\text{—H}_2\text{SO}_4$ 反应生成橙黄色→橙红色。

③与甲醛— H_2SO_4 反应：苯巴比妥与甲醛— H_2SO_4 反应生成玫瑰红色环。

2. 苯巴比妥的分析

(1) 鉴别

①与亚硝酸钠-硫酸的反应——苯环的特征反应——区别苯巴比妥和不含苯环的巴比妥、苯巴比妥在硫酸存在下与亚硝酸钠作用生成橙黄色产物，随即转为橙红色。

②与甲醛-硫酸的反应——苯环的特征反应——区别苯巴比妥和不含苯环的巴比妥、苯巴比妥在硫酸存在下与甲醛反应生成玫瑰红色产物。

③与重金属离子的反应——丙二酰脲的特征反应

a.与银盐的反应：取供试品约 0.1g，加碳酸钠试液 1ml 与水 10ml，振摇 2min，滤过，滤液中逐滴加入硝酸银试液，即白色沉淀，振摇，沉淀即溶解；继续滴加过量的硝酸银试液，沉淀不再溶解。（一银盐溶于水，二银盐不溶）

b.与铜盐的反应：取供试品约 50mg，加吡啶溶液（1→10）5ml，溶解后，加铜吡啶试液（硫酸铜 4g，水 90ml 溶解后，加吡啶 30ml，即得）1ml，即显紫色或生成紫色沉淀。

④红外光谱法：羰基、酰胺和苯环的特征红外吸收

（2）检查

检查项目：干燥失重、炽灼残渣、酸度、乙醇溶液的澄清度、中性或碱性物质。

①酸度：检查乙基化不完全生成的苯丙二酰脲——甲基橙指示剂法。

②乙醇溶液的澄清度：检查苯巴比妥酸盐杂质——利用苯巴比妥酸杂质在其乙醇溶液中溶解度小，主成分苯巴比妥溶解度大。

③中性或碱性物质：检查合成工艺过程中的中间体——利用中间体不溶于氢氧化钠试液而溶于醚的性质，提取后称重，测定其限量。

④有关物质：HPLC 法。

（3）含量测定

《中国药典》采用银量法测定苯巴比妥的含量，以电位法指示终点。

溶剂：甲醇+3%无水碳酸钠

滴定液：硝酸银滴定液

终点判断：电位法（为什么不用二银盐不溶于水判断终点？）

反应摩尔比：1:1

原理：与银盐反应，利用滴定过程中先生成可溶性的一银盐，化学计量点稍过，过量的银离子与药物形成难溶的二银盐。

3.苯巴比妥片的分析

（1）有关物质检查：HPLC 法（同原料药）

（2）溶出度的测定

《中国药典》附录“溶出度测定法”（第二法），紫外分光光度计法，限度为标示量的 75%。

(3) 含量均匀度的测定——紫外分光光度计法

240nm 的波长处分别测定吸收度，计算含量

补充：含量均匀度

含量均匀度系指小剂量或单剂量的固体制剂、半固体制剂和非均相液体制剂的每片含量符合标示量的程度。

(4) 含量测定——高效液相色谱法，外标法定量

离子抑制反相分配色谱，原因：巴比妥类药物可互变异构成烯醇式，具有弱酸性。

4. 苯巴比妥体内样品的分析（新增）

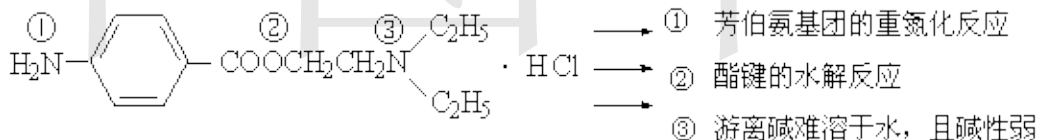
目的：治疗药物监测、体内药物毒物分析

样品前处理：液-液或固-液萃取

测定方法：高效液相色谱法、高效毛细管电泳法、色影质谱联用法和荧光偏振免疫分析法等。

三、盐酸普鲁卡因及其制剂的分析

1. 结构特点及鉴别特征



2. 盐酸普鲁卡因的分析

(1) 鉴别反应

酯键水解变成游离碱

① 水解反应：遇氢氧化钠溶液生成白色沉淀；加热，变成油状物，继续加热，发生的蒸气（二乙氨基乙醇）使润湿的红色石蕊试纸变为蓝色；加热至油状物消失后，放冷，加盐酸酸化，即析出白色沉淀（对氨基苯甲酸）；沉淀可溶于过量的盐酸。

② 红外光谱法：

波数 (cm ⁻¹)	振动类型	归属
3315、3200	VNH ₂	氨基

2585	VNH+	氨基
1692	VC=O	羰基
1645	VN=H	氨基
1604.1520	VC=C	苯环
1271.1170、1115	VC-O	酯基

③氯化物的反应：鉴别盐酸普鲁卡因中的 Cl^- 。

④沉淀反应：与硝酸银反应生成白色沉淀。

⑤氧化还原反应：在硫酸作用下，与二氧化锰反应生成氯气，能使润湿的碘化钾淀粉试纸显蓝色。

⑥芳香第一胺反应：又称重氮化-偶合反应，用于鉴别芳香第一胺（即芳伯氨），芳伯氨基，在盐酸介质中与亚硝酸钠作用，生成重氮盐，重氮化盐进一步与 β -萘酚偶合，生成有色偶氮化合物。

（2）检查

一般杂质：酸度、溶液的澄清度、干燥失重、炽灼残渣、铁盐及重金属。

特殊杂质：对氨基苯甲酸——HPLC 法

（3）含量测定

盐酸普鲁卡因分子结构中含有芳香伯胺，《中国药典》采用亚硝酸钠滴定法进行含量测定，用永停法指示终点。

溶剂：盐酸，加溴化钾

滴定液：亚硝酸钠滴定液

终点判断：永停法

反应摩尔比 1:1

特别注意事项

①加入 KBr 的目的：加快滴定反应的速度。

②将滴定管尖端插入液面下 2 / 3 处的目的：为避免亚硝酸钠在酸性条件下形成的亚硝酸挥发和分解。

3. 盐酸普鲁卡因注射液的分析

（1）对氨基苯甲酸的检查——HPLC 法。

（2）含量测定——反相离子对色谱法——0.1%庚烷磺酸钠为离子对试剂。

四、磺胺甲噁唑及其制剂的分析

1. 结构特点和鉴别特征

具有磺胺类药物共有的特征

2. 磺胺甲噁唑的分析

(1) 鉴别

与硫酸铜试液反应：磺酰胺 N 上的氢的特征

磺胺甲噁唑与硫酸铜反应在 NaOH 作用下，生成难溶性的草绿色沉淀。

重氮化-偶合反应：芳伯胺的特征

磺胺甲噁唑加盐酸、亚硝酸钠、β-萘酚，出现橙黄色至猩红色沉淀。

红外光谱

具有磺酰胺、芳胺、噁唑环及苯环的特征吸收

波数 (cm ⁻¹)	振动类型	归属
3460, 3360, 3280	V _{N-H}	芳伯氨基, 苯磺酰氨基
1620	δ _{N-H}	芳伯氨基
1592, 1497, 1463	V _{C=C} , V _{C=N}	异噁唑环, 苯环
1360	V _{C-H}	芳伯氨基
1300, 1150	V _{-SO₂-}	苯磺酰氨基
920	V _{N-O}	异噁唑环

(2) 检查

酸度：pH 值测定法，pH 值应为 4.0~6.0

碱性溶液的澄清度与颜色：检查不溶于碱性溶液的杂质和有色的杂质。利用本品具有弱酸性，在氢氧化钠溶液中溶解的性质。

氯化物：

硫酸盐

有关物质：TLC 法，对二甲氨基苯甲醛试液显色。

炽灼残渣：不得过 0.1%。

重金属：第三法检查（硫化钠法），含重金属不得过百万分之十五。

(3) 含量测定

磺胺甲噁唑具有芳伯氨基，可用亚硝酸钠滴定法测定含量。《中国药典》采用永停滴定法指示终点。

溶剂：盐酸溶液

滴定液：亚硝酸钠滴定液

终点判断：永停滴定法

反应摩尔比 1mol 的亚硝酸钠相当于 1mol 的磺胺甲噁唑

特别注意：

①加入 KBr 的目的：加快滴定反应的速度

②将滴定管尖端插入液面下 2 / 3 处的目的：为避免亚硝酸钠在酸性条件下形成的亚硝酸挥发和分解

3.磺胺甲噁唑片的分析

(1) 鉴别：去除辅料干扰——原料药鉴别方法

(2) 检查项目：片剂下各项规定

(3) 含量测定

亚硝酸钠滴定法，方法同原料药。

反应的摩尔比 1:1

4.复方磺胺甲噁唑片的分析

处方组成：

磺胺甲噁唑+甲氧苄啶（磺胺增效剂）

(1) 鉴别

沉淀反应：甲氧苄啶的特征，甲氧苄啶结构中的含氮杂环具有弱碱性，在稀硫酸的作用下，可与碘生成棕褐色沉淀。

薄层色谱法

紫外法：磺胺甲噁唑与甲氧苄啶结构中均具有苯环，可用紫外法进行检测。

高效液相色谱法

芳香第一胺的反应：磺胺甲噁唑的特征，加盐酸、亚硝酸钠、 β -萘酚，出现橙黄色至猩红色沉淀。

(2) 检查

片剂下各项规定

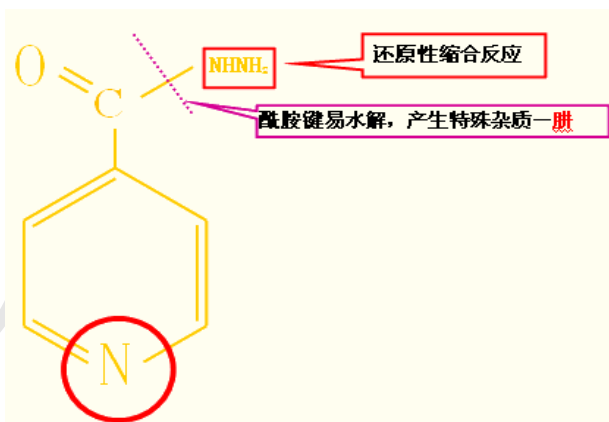
溶出度的检查：溶出度测定法（第二法），照含量测定的方法测定，限度为标示量的 70%。

(3) 含量测定

甲氧苄啶、磺胺甲噁唑：《中国药典》曾采用双波长计算分光光度法测定，但双波长测定时条件的微小变化可能对测定结果造成显著影响。因此，现行版《中国药典》采用高效液相色谱法测定复方磺胺甲噁唑片的含量。

五、杂环类药物异烟肼的分析

1. 结构特点及鉴别特征



(1) 含有吡啶环，N 原子具有弱碱性——非水碱量法含量测定或重金属离子沉淀反应鉴别。

(2) γ 位上有酰肼基取代

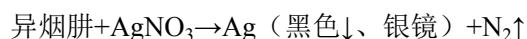
还原性——鉴别或氧化还原滴定法含量测定；可与某些羰基试剂发生缩合反应——鉴别。

(3) 酰胺键易水解引入特殊杂质——游离肼。

2. 鉴别

(1) 与氨制硝酸银试液反应——酰肼基的还原性

异烟肼的酰肼基具有还原性，与硝酸银反应，生成气泡与黑色浑浊，并在试管壁上生成银镜。



(2) 红外光谱法

(3) 高效液相色谱法：利用保留时间进行鉴别

3. 检查

(1) 一般杂质检查：“干燥失重”、“炽灼残渣”和“重金属”。

- (2) 酸度：PH 测定法。
- (3) 溶液的颜色与澄清度。
- (4) 游离胍的检查。

薄层色谱法，对二甲氨基苯甲醛试液显色。要求在供试品主斑点前方与对照品溶液主斑点相应的位置上，不得显黄色斑点。控制限量为 0.02%。

- (5) 有关物质：高效液相色谱法

4. 含量测定

高效液相色谱法（注意与以往的讲义不同）（氧化还原滴定法）

六、生物碱类盐酸麻黄碱及其制剂的分析

1. 结构特点及鉴别特征

- (1) 碱性：氮原子在侧链上，碱性较强，易与酸成盐，可采用非水滴定法测定含量。
- (2) 旋光性。
- (3) 苯环——紫外吸收特征。

2. 比旋度的测定

比旋度为 $-33^{\circ}\sim-35.5^{\circ}$

3. 鉴别

- (1) 双缩脲反应——氨基醇结构的特征反应：

盐酸麻黄碱在碱性条下与硫酸铜反应， Cu^{2+} 与仲胺基形成紫堇色配位化合物。加乙醚后，乙醚层显紫红色，水层显蓝色。（之前介绍与硫酸铜反应的有：磺胺甲恶唑、磺胺嘧啶、盐酸利多卡因）。

- (2) 红外光谱法：含有羰基、苯环、仲胺的特征吸收。
- (3) Cl^{-} 的反应。

4. 检查

- (1) 一般杂质检查：硫酸盐、干燥失重、炽灼残渣、重金属；
- (2) 溶液的澄清度；
- (3) 酸碱度：滴定法；
- (4) 有关物质：高效液相色谱法。

5. 含量测定

盐酸麻黄碱具有碱性，《中国药典》采用非水溶液滴定法测定含量。

溶剂：冰醋酸。滴定前加醋酸汞，消除氢卤酸对滴定的干扰。

滴定液：高氯酸滴定液。

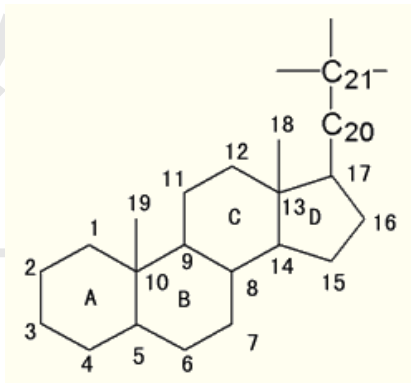
指示剂：结晶紫指示液。

盐酸麻黄碱注射液的含量测定：高效液相色谱法；

盐酸麻黄碱滴鼻液：高效液相色谱法。

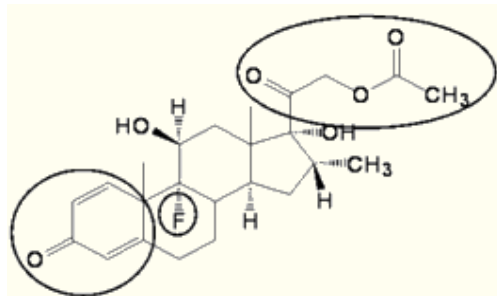
七、甾体激素类醋酸地塞米松及其制剂的分析

甾体激素类药物具有环戊烷并多氢菲母核，根据其结构和药理作用的不同可分为四大类：肾上腺皮质激素类（醋酸地塞米松）、雄性激素（丙酸睾酮）及蛋白同化激素类、孕激素类（黄体酮）和雌性激素类（雌二醇）。



1. 结构特点和鉴别特征

肾上腺皮质激素类



共轭体系——有紫外吸收

醇酮基——还原性

醋酸酯——水解性

F—F 的特征反应

旋光性

2. 醋酸地塞米松的分析

(1) 物理常数的测定

比旋度： $+82^{\circ} \sim +88^{\circ}$

吸收系数：

240nm 的波长处测定吸光度，吸收系数为 343~371。

(2) 鉴别

①与斐林试剂的反应： C_{17} - α -醇酮基的还原性特征，醋酸地塞米松与斐林试剂（碱性酒石酸铜）反应生成橙红色氧化亚铜沉淀。

②醋酸酯的反应：醋酸酯的水解特征，醋酸地塞米松在碱性条件下先水解成醋酸，然后在硫酸存在条件下与乙醇发生酯化反应，产生乙酸乙酯的香气。

③有机氟化物的反应：F 的鉴别特征，有机氟化物经氧瓶燃烧法破坏，使有机结合的氟转变为无机的 F^{-} 。该氟在 pH4.3 的醋酸-醋酸钠缓冲液中，可与茜素氟蓝试液和硝酸亚铈试液反应，形成蓝紫色的水溶性配合物。（之前介绍过：氟康唑）

④红外光谱法：具有羟基、羰基、C-O 的红外吸收特征

波数 (cm ⁻¹)	振动类型	归属	波数 (cm ⁻¹)	振动类型	归属
3500	vO-H	羟基	1629,1602	vC=C	烯双键（受烯双键共轭）
1740	vC=O	酯羰基	1230,1130	vC-O	酯氧基
1724	vC=O	20 位酮羰基	1055,1036	vC-O	羟基
1660	vC=O	3 位酮羰基（受烯双键共轭）	885	$\delta=C-H$	烯氢

(3) 检查

有关物质：其他甾体的检查，高效液相色谱法

硒：二氨基萘比色法

样品先经氧瓶燃烧法破坏。使硒游离并转变为 Se^{6+} ，在吸收液中加入盐酸羟胺，使 Se^{6+} 还原为 Se^{4+} 。然后在 pH2.0 的条件下，与 2, 3-二氨基萘反应，生成 4, 5-苯并苯硒二唑，用环己烷提取后，于 378nm 波长处测定吸光度。

标准硒溶液：每 1ml 相当于 1 μ g 的 Se。

(4) 含量测定

《中国药典》测定醋酸地塞米松采用高效液相色谱法，外标法定量

醋酸地塞米松制剂的分析

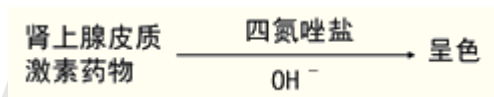
3. 醋酸地塞米松片

- (1) 鉴别：高效液相色谱法、红外光谱法、有机氟化物鉴别。
- (2) 含量均匀度检查：高效液相色谱法。
- (3) 含量测定：高效液相色谱法。

4. 醋酸地塞米松注射液

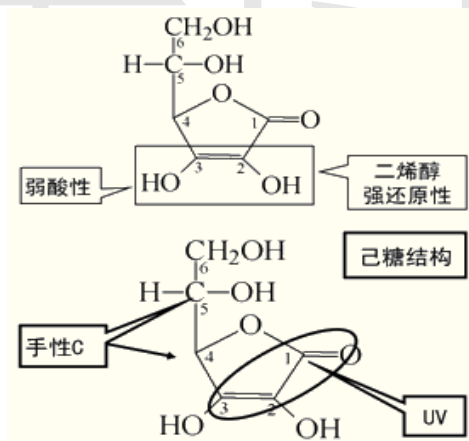
醋酸地塞米松注射液采用四氮唑比色法测定含量。在 485nm 测定。

原理： $C_{17-\alpha}$ -醇酮基有还原性，在强碱性条件下可将四氮唑盐（如：氯化三苯四氮唑）呈色。（生成红色的三苯甲臍）



八、维生素类维生素 C 及其制剂的分析

1. 结构特点和鉴别特征



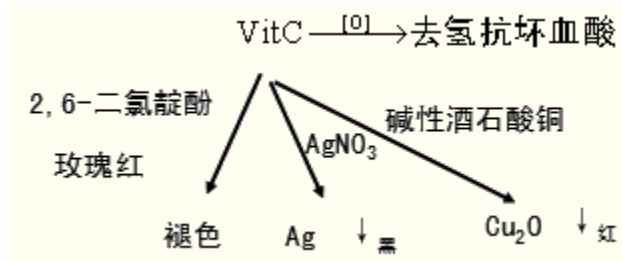
- (1) 二烯醇羟基——酸性、还原性
- (2) 手性 C 原子——旋光
- (3) 共轭双键——紫外吸收

2. 维生素 C 的分析

(1) 鉴别

①与硝酸银试液反应：维生素 C 分子中的二烯醇基具有较强的还原性，可被 Ag^+ 氧化为去氢抗坏血酸，同时产生黑色的单质银沉淀。

②与二氯靛酚钠试液反应：与二氯靛酚钠试液反应，使玫瑰红色的试液颜色消失。



③红外分光光度法：具有羟基、羰基、酯基的红外特征吸收。

(2) 检查

溶液的澄清度与颜色：维生素 C 易被氧化变色，紫外-可见吸光光度法 420nm 处测定吸光度。

草酸：供试品溶液：维生素 C+氢氧化钠 0.5ml、稀醋酸 1ml 与氯化钙试液 0.5ml，对照溶液：草酸同法处理的溶液。

铁和铜：原子吸收分光光度法，248.3nm 是铁的分析线波长。采用标准加入法检查，限量为百万分之二，324.8nm 是铜的分析线波长。采用标准加入法检查，限量为百万分之五。

细菌内毒素：注射用维生素 C 需检查。

其他：“炽灼残渣”和“重金属”。

(3) 含量测定

维生素 C 具有还原性，《中国药典》采用碘量法测定维生素 C 的含量。

溶剂：新沸过的冷水+稀醋酸。

原因：加入稀醋酸可使滴定时维生素 C 受空气中氧的氧化作用减慢，使用新沸过的冷水作为溶剂，是为了减少水中溶解的氧对测定的影响。

滴定液：碘滴定液

指示剂：淀粉指示液

反应摩尔比：维生素 C：碘滴定液=1：1

3. 维生素 C 片的分析

(1) 鉴别

化学鉴别

薄层色谱法

(2) 检查

溶液的颜色：同原料药

(3) 含量测定

碘量法

4. 维生素 C 注射液的含量测定

(1) 鉴别

与亚甲蓝试液反应：使试液颜色变浅或褪色。

薄层色谱法

(2) 检查

pH 值、颜色、草酸、细菌内毒素

(3) 含量测定

碘量法

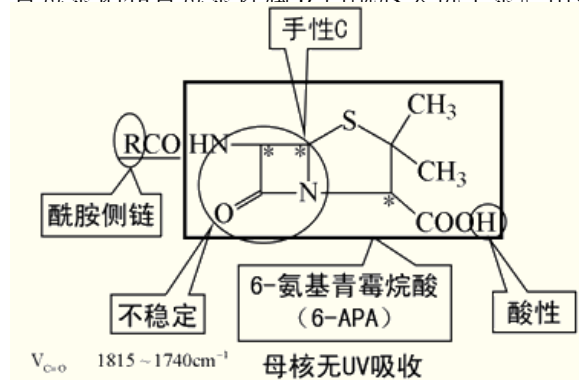
溶剂：水+丙酮

加入丙酮的目的——消除注射液内含有的抗氧化剂亚硫酸氢钠对测定的影响。

九、青霉素钠和青霉素钾及其制剂的分析

1. 结构特点和鉴别特征

青霉素钠和青霉素钾属 β -内酰胺类抗生素。由母核和侧链组成。



(1) 母核含羧基，显酸性

与碱金属成盐，易溶于水；

与有机碱成盐，难溶于水。

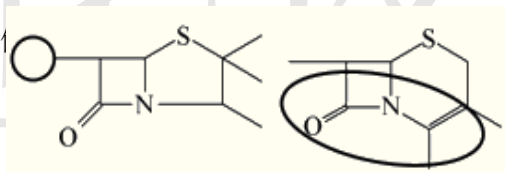
(2) β -内酰胺——不稳定

水溶性不稳定，具耳环，原因：耳环张力大，酰胺键易水解。
 青霉素类 $\xrightarrow{\text{酸、碱、青霉素酶}}$ 降解、失效
 Cu^{2+} 、 Pb^{2+} 、 Hg^{2+} 、 Ag^+

(3) 侧链为酰胺侧链，易水解。

(4) 含有手性 C 原子——旋光性。

(5) 共轭体系——UV。

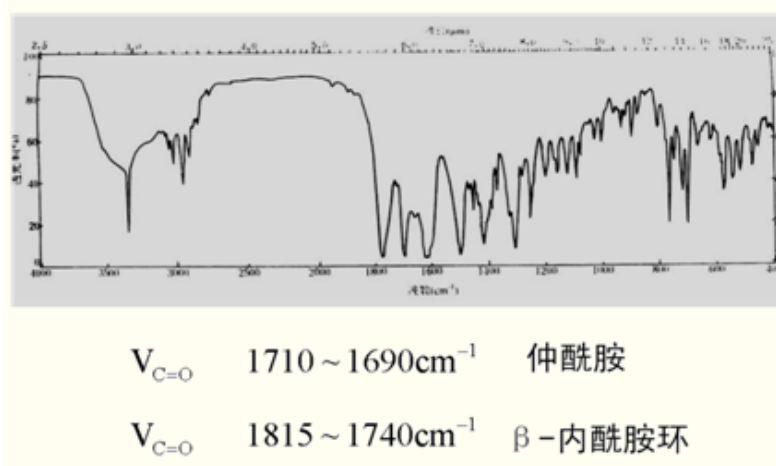


2. 鉴别

(1) 高效液相色谱法：与对照品保留值一致；

(2) 红外光谱法：具有仲酰胺、 β -内酰胺、羧酸、单取代苯等特征吸收。

注意： β -内酰胺环上的羰基伸缩振动增强而向高波数方向位移。



华图卓坤

(3) 焰色反应（又称火焰反应）：

取铂丝，用盐酸湿润后，蘸取供试品，在无色火焰中燃烧

Na^+	火焰 →	鲜黄色
K^+	火焰 →	紫色

3.检查

(1) 吸光度

A_{264nm}0.80~0.88 青霉素钠、青霉素钾

A280nm ≤0.10 降解产物

- (2) 有关物质：高效液相色谱法
- (3) 青霉素聚合物

来源：药物分子间缩合反应产生

性质：引起过敏性休克反应

检查方法：分子排阻色谱法，用葡聚糖凝胶 G-10（40~120μm）为填充剂，水-磷酸为流动相。以青霉素作为对照品，检测波长为 254nm，按外标法计算。含青霉素聚合物以青霉素计不得过 0.08%。

- (4) 干燥失重：控制水分的量。
- (5) 细菌内毒素：鲎试剂法：

利用鲎试剂与细菌内毒素发生凝集反应的机理，来判断供试品中细菌内毒素是否符合规定的方法。细菌内毒素的量用内毒素单位（Eu）来表示。

- (6) 无菌：用青霉素酶灭活后检查，用“薄膜过滤法”。
- (7) 其他检查项目：结晶性、酸碱度、溶液的澄清度与颜色、可见异物、不溶性微粒。

4.含量测定

高效液相色谱法，选择酸性流动相体系，外标法进行定量。

1mg 青霉素钠（C₁₆H₁₇N₂NaO₄S）相当于 1670 青霉素单位。

5.贮藏

严封，在凉暗干燥处保存。

6.注射用青霉素钠和注射用青霉素钾的分析

- (1) 鉴别：同原料药；
- (2) 检查：溶液的澄清度与颜色、青霉素聚合物（≤0.10%）、水分（≤1.0%）、酸碱度、细菌内毒素、无菌；
- (3) 含量测定：同原料药。

第四章 药物化学基础知识

第一节 药物理化性质与药物活性

一、药物的溶解度、分配系数和渗透性对药效的影响

1. 分子中官能团形成氢键的能力和官能团的离子化程度较大时，药物的水溶性增大。
2. 分子结构中含有较大烃基、卤素原子、脂环等非极性结构，药物的脂溶性增大。

类别	代表药物	特点
第I类	普萘洛尔、依那普利、地尔硫草	高水溶性、高渗透性的两性分子药物，在体内的吸收取决于胃排空速率
第II类	双氯芬酸、卡马西平、吡罗昔康	低水溶性、高渗透性的脂溶性药物，在体内吸收取决于溶解速率
第III类	雷尼替丁、那多洛尔、阿替洛尔	水溶性高、渗透性低的水溶性药物，在体内吸收取决于渗透效率
第IV类	特非那定、酮洛芬、呋塞米	低水溶性、低渗透性的疏水性分子药物，在体内吸收比较困难

二、药物的酸碱性、解离度和 pK_a 对药效的影响

$$\text{酸性药物: } \lg \frac{[HA]}{[A^-]} = pK_a - pH \qquad \text{碱性药物: } \lg \frac{[B]}{[HB^+]} = pH - pK_a$$

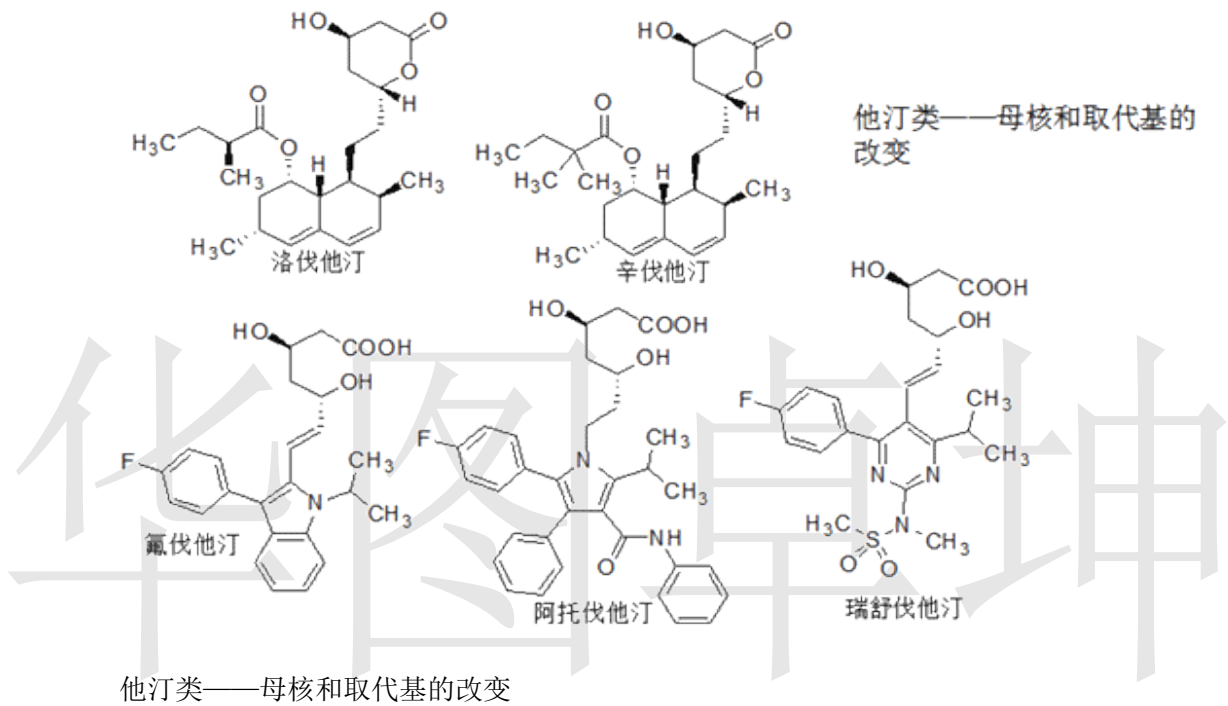
重要结论：弱酸性或弱碱性药物，当 $pH=pK_a$ 时，非解离型和解离型药物各占一半。

第二节 药物结构与药物活性

一、药物结构与官能团


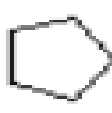

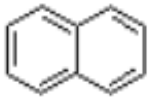
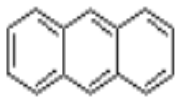
1. 药物的主要结构骨架与药效团

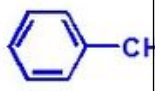
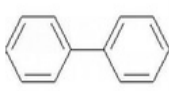
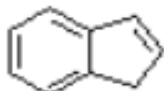
结论：母核和各种基团或结构片段的变化——影响药物各种性质（理化、药动、药效、毒副作用等）






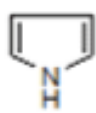



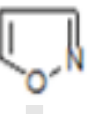

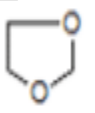
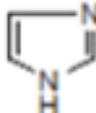
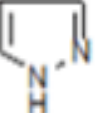
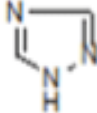
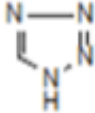



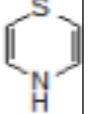


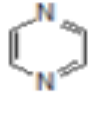
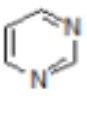



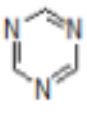
2. 常见官能团

脂肪烃环、芳香烃环

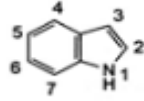
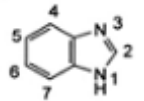
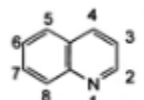
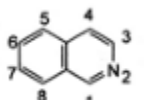
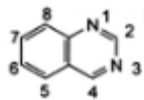
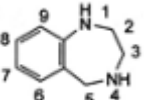
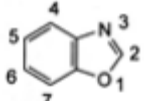
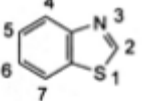
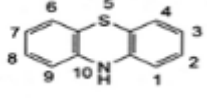
名称	结构	名称	结构	名称	结构
环己烷		环戊烷		—	—
苯		萘		蒽	

苄基		联苯		茛	
----	---	----	---	---	---

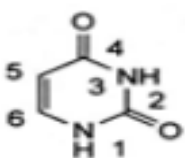
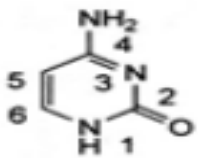
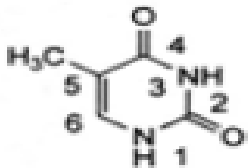
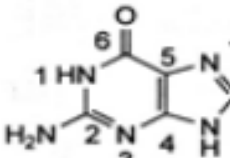
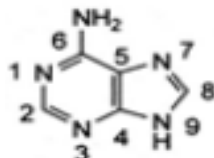
含有氮、氧、硫等杂原子的杂环

类别	名称	结构	名称	结构	名称	结构	名称	结构
五元环	四氢吡咯		四氢呋喃		四氢噻吩		—	—
	吡咯		呋喃		噻吩		—	—
	噁唑		异噁唑		噻唑		二噁茂	
	咪唑		吡唑		三氮唑		四氮唑	
六元环	哌啶		四氢吡喃		哌嗪		噻嗪	
	吡啶		吡喃		吡嗪		啉啶	
	噁嗪		吗啉		哒嗪		三嗪	

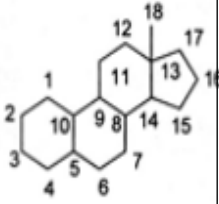
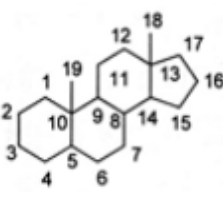
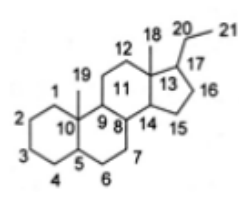
稠合杂环

名称	结构	名称	结构
吲哚		苯并咪唑	
喹啉		异喹啉	
苯并嘧啶		苯二氮草	
苯并噁唑		苯并噻唑	
吩噻嗪		---	---

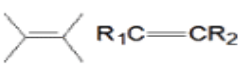
碱基

名称	结构	名称	结构
尿嘧啶		---	---
胞嘧啶		胸腺嘧啶	
鸟嘌呤		腺嘌呤	

甾体

名称	结构	名称	结构	名称	结构
雌甾烷		雄甾烷		孕甾烷	

常见化学官能团

类别	名称	结构	名称	结构
烃基	烷烃	CH_3-CH_3	烯烃	
	炔烃	$\text{—}\equiv\text{— R}_1\text{C}\equiv\text{CR}_2$	卤代烃	$\text{R-X (X=F, Cl, Br, I)}$
含O、S官能团	醇羟基	R-OH (R非芳香烃)	酚羟基	Ar-OH (Ar芳香烃)
	甲氧基	甲氧基 R-OCH_3	巯基	R-SH
	醚键	$\text{R}_1-\text{O}-\text{R}_2$	硫醚键	$\text{R}_1-\text{S}-\text{R}_2$
	醛基	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$ $\text{R}-\text{CHO}$	磺酸基	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}(\text{OH})_2$ $\text{R-SO}_3\text{H}$
	酮基	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}_1$ $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}_1$	磺酰基 (磺)	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}(\text{O})-\text{R}_1$
	羧基	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$ $\text{R}-\text{COOH}$	亚磺酰基 (亚磺)	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-\text{R}_1$
	酯键	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{R}_1$ RCOOR_1	磺酰胺	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}(\text{O})-\text{N}$

	酰胺	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N}$	亚磺酰胺	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-\text{N}$
含 N 官 能 团	硝基/ 亚硝基	$-\text{NO}_2 / -\text{NO}$	氨基 (伯仲叔季)	$-\text{NH}_2 / -\overset{\text{H}}{\text{N}}- / -\overset{\text{H}}{\text{N}}- / -\overset{\text{H}}{\text{N}}^+-\text{X}$
	亚胺	$\text{>C}=\text{N}-$	氰基 (重氮)	$-\text{C}\equiv\text{N} \quad -\text{CN}$
	偶氮	$-\text{N}=\text{N}-$	叠氮	$-\text{N}_3$
特 殊 含 N 官 能 团	肟	$\text{R}-\overset{\text{N}-\text{OH}}{\parallel}-\text{R}_1$	脒	$\text{R}-\overset{\text{NH}}{\parallel}-\text{NH}_2$
	胼	$\text{R}-\overset{\text{H}}{\text{N}}-\text{NH}_2$	脲	$\text{R}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}=\text{N}-\overset{\text{H}}{\text{N}}-\text{R}_1$
	脲	$\text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$	胍	$\text{H}_2\text{N}-\overset{\text{NH}}{\parallel}-\text{NH}_2$

3. 药物典型官能团对生物活性的影响

常见官能团类型

基团	性质	作用
烃基	改变溶解度、解离度、分配系数，位阻↑，稳定性↑	环己巴比妥引入甲基→海索比妥，不易解离
卤素	强吸电子基，影响电荷分布、脂溶性及作用时间	安定作用：氟奋乃静>奋乃静
羟基	增强与受体结合力，水溶性↑，改变活性	(1) 脂肪链上：活性和毒性下降； (2) 芳环上：酸性、活性和毒性

		增强； (3) 酰化/酯化/成醚：活性降低。
巯基	形成氢键能力比羟基低，但脂溶性强，更易吸收	(1) 解毒药：与重金属形成不溶性硫醇盐； (2) 加成反应、与酶的吡啶环结合；
醚和硫醚	醚类在脂—水交界处定向排布，易通过生物膜	不同点：硫醚类可氧化成亚砷或砷，极性↑
磺酸、羧酸和酯	磺酸基——水溶性解离度↑，不易吸收，仅有磺酸基一般无活性 羧酸——水溶性解离度较磺酸小	羧酸成酯：脂溶性↑，易吸收； 酯类前药：增加吸收，减少刺激。
酰胺	易与生物大分子形成氢键，增强与受体的结合能力	因为：构成受体或酶的蛋白质和多肽结构中含有大量的酰胺键
胺类	N 上未共用电子：碱性、氢键受体（与多种受体结合）	(1) 活性：伯胺>仲胺>叔胺； (2) 季铵：作用强，水溶性大，难透过生物膜，无中枢作用。

亲水性基团——羟基、羧基、氨基、磺酸基。

亲脂性基团——烃基、酯键、酰胺键、卤素原子、醚键、巯基。

(1) 药物结构中连有亲脂性基团，脂溶性大，吸收转运快，中枢作用强。

(2) 药物结构中连有亲水性基团（极性基团），脂溶性小，中枢作用弱。

二、药物与作用靶标结合的化学本质（药物与生物大分子）

1. 共价键键合类型

不可逆的结合形式。多发生在化学治疗药物的作用机制上（比如烷化剂类抗肿瘤药物，与 DNA 中鸟嘌呤碱基形成共价结合键，产生细胞毒活性）。

2. 非共价键的键合类型是可逆的。

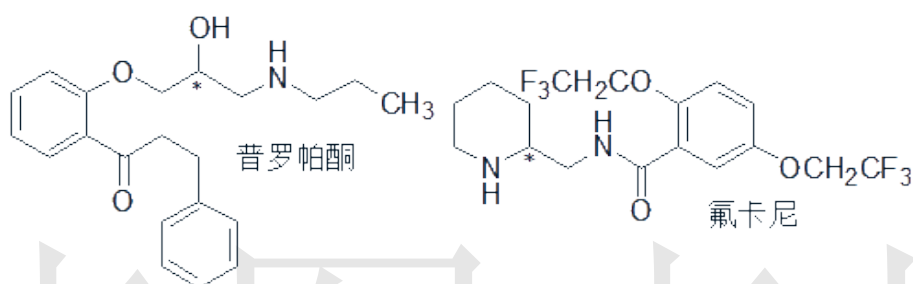
形式有：范德华力（普鲁卡因与受体的作用）、氢键（碳酸与碳酸苷酶的结合、磺酰胺类利尿药与碳酸苷酶的结合）、疏水键、静电引力、电荷转移复合物、离子-偶极和偶极-偶极相互作用力（乙酰胆碱与受体的作用）等。

三、药物的手性特征及其对药物作用的影响

对应异构体：理化性质相似，旋光性有差别。

1. 对映异构体之间具有等同的药理活性和强度

此类药物手性中心不涉及活性中心，属静态手性类药物。



2. 对映异构体之间药理活性相同，但强弱不同

举例：①氯苯那敏（右旋 > 左旋）；②芳基烷酸类抗炎药如：萘普生 [(S) - (+) > (R) - (-)]，且 R 型体内可转化为 S 型。

3. 对映异构体中一个有活性，一个没有活性。

4. 对映异构体之间产生相反的活性。

对受体均有一定的亲和力，但通常只有一种对映体具有活性，另一对映体反而起拮抗剂的作用。

典型药物

药物	对映体/药理作用	对映体/相反作用
哌西那朵	(+) / 阿片受体激动药，镇痛作用	(-) / 阿片受体拮抗药
扎考必利	(R) / 5-HT ₃ 受体拮抗药，抗精神病	(S) / 5-HT ₃ 受体激动药
依托唑啉	(-) / 利尿	(+) / 抗利尿
异丙肾上腺素	(R) / β-受体激动作用	(S) / β-受体拮抗作用

5. 对映异构体之间产生不同类型的药理活性

举例：①右丙氧芬（镇痛）——左丙氧芬（镇咳）；②右美沙芬（镇咳）——左美沙芬（镇痛）；③奎宁（抗疟）——奎尼丁（抗心律失常）。

6. 一种对映体具有药理活性，另一对映体具有毒性作用。

典型药物

药物	对映体/药理作用	对映体/相反作用
氯胺酮	(S)-体, 安眠镇痛	(R)-体, 术后幻觉
乙胺丁醇	(D)-体, 抗结核	(L)-体, 活性弱, 毒性强
青霉胺	(-)-体, 免疫抑制, 抗风湿	(+)-体, 致癌
四咪唑	(S)-体, 广谱驱虫药	(R)-体, 呕吐
米安色林	(S)-体, 抗忧郁	(R)-体, 细胞毒作用
左旋多巴	(S)-体, 抗震颤麻痹	(R)-体, 竞争性拮抗剂

第三节 药物化学结构与药物代谢

药物代谢：通过生物转化将药物（通常是非极性分子）转变成极性分子，再排泄至体外的过程。

药物代谢的类型

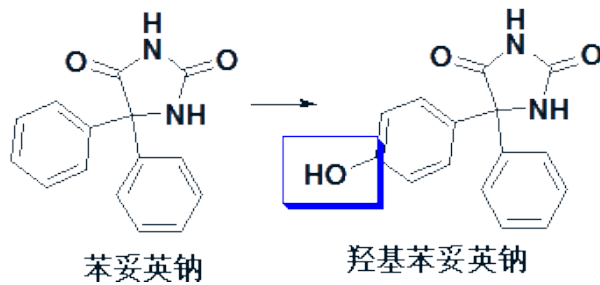
第 I 相生物转化 (官能团化反应)	体内酶对药物分子进行的氧化、还原、水解、羟基化等反应，在药物分子中引入或使药物分子暴露出极性基团（羟基、羧基、巯基、氨基）
第 II 相生物合成	将第 I 相中药物产生的极性基团与体内的内源性成分（葡萄糖醛酸、硫酸、甘氨酸或谷胱甘肽）经共价键结合，生成极性大、易溶于水和易排出体外的结合物

一、药物结构与第 I 相生物转化的规律

1. 含芳环的药物——氧化代谢

规则：含芳环药物的氧化是以生成酚的代谢产物为主。如果药物分子中含有两个芳环时，一般只有一个芳环发生氧化代谢。

代表药物：苯妥英钠



2. 烯烃和炔烃的药物

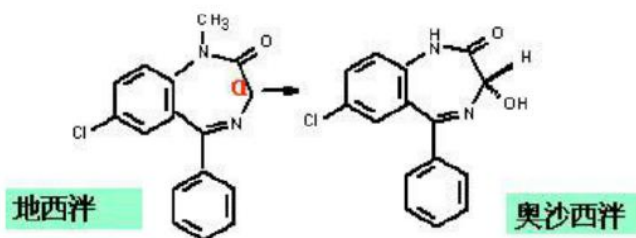
烯烃化合物被氧化，也会被代谢生成环氧化合物，环氧化合物可以被转化为二羟基化合物，或者将体内生物大分子如蛋白质、核酸等烷基化，从而产生毒性，导致组织坏死和致癌作用。



3. 含饱和碳原子的药物(氧化)

代表药物：地西洋

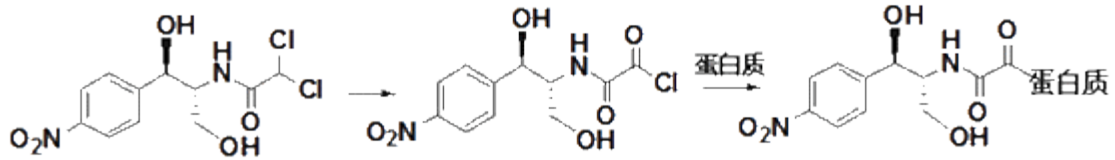
举例：地西洋 α 碳羟基化反应



4. 含卤素的代谢（氧化脱卤）

一部分卤代烃与谷胱甘肽结合排出，其余的氧化脱卤，生成活性中间体，产生毒性。

例：氯霉素二氯乙酰基氧化为酰氯，产生毒性。



5. 胺类药物——氧化或脱氨基/烷基

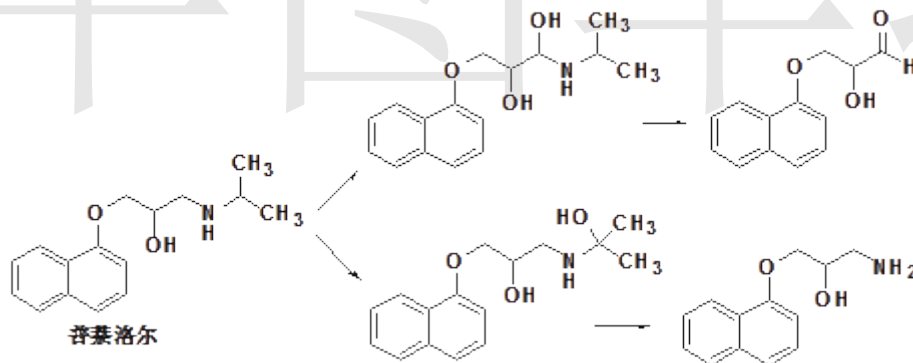
主要发生在两个部位，①在和氮原子相连接的碳原子上，发生N-脱烷基化和脱氨反应；②发生N-氧化反应。

(1) N-脱烷基化和氧化脱氨：条件是与氮原子相连的烷基碳原子上应有氢原子（即 α -氢原子）。

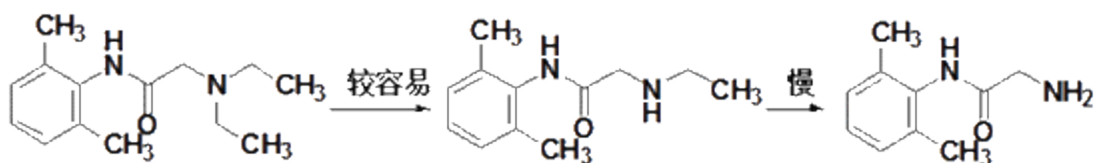
N-脱烷基化代谢是此类药物主要和重要的代谢途径之一。

叔胺和仲胺氧化代谢后产生两种以上产物，而伯胺代谢后，只有一种产物。

举例：普萘洛尔的代谢，有两条途径，其代谢产物无活性。



特点：①N-脱烷基化的基团——甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、烯丙基和苄基，及其他含 α -氢原子基团；②体积越小，越易脱去；③反应速度：叔胺>仲胺（利多卡因）。

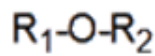


(2) N-氧化反应：胺类体内经氧化代谢生成稳定的N-氧化物主要是叔胺和含氮芳杂环，而伯胺和仲胺较少。伯胺和仲胺结构中如果无 α -氢原子，则氧化代谢生成羟基胺、亚硝基或硝基化合物。

6. 含氧的药物

含氧药物主要有：醚类、醇类、酮类和羧酸类。

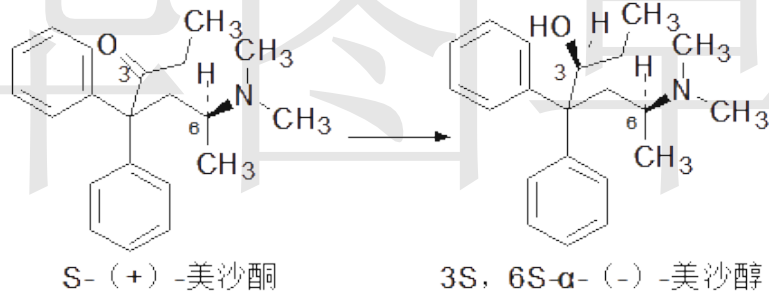
(1) 醚类药物：在微粒体混合功能酶的催化下，进行O-脱烷基化反应，生成醇或酚，以及羰基化合物。



(2) 醇类氧化生成羰基化合物，伯醇氧化成醛(-CHO)，进而几乎全部转化成羧酸(-COOH)；仲醇氧化生成酮，也可不发生氧化，直接经结合反应排出体外。

(3) 酮的还原：在酮还原酶的作用下，生成仲醇。

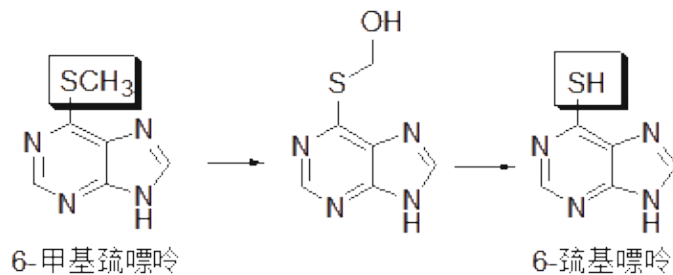
举例：镇痛药S-(+)-美沙酮经代谢后生成3S, 6S- α -(-)-美沙醇。



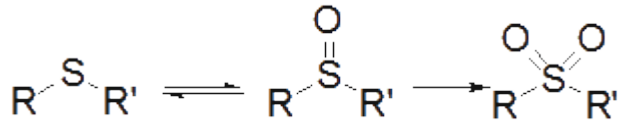
7. 含硫的药物

含硫药物主要有：硫醚、含硫羰基、亚砷和砷类。

(1) 硫醚的S-脱烷基：氧化→巯基和羰基化合物



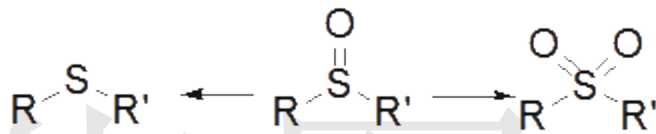
(2) 硫醚的 S-氧化反应：在黄素单加氧酶或 CYP450 酶的作用下，氧化生成亚砷，亚砷还会被进一步氧化生成砷。



(3) 硫羰基的氧化脱硫代谢：碳-硫双键 (C=S) 和磷-硫双键 (P=S) 的化合物经氧化代谢后生成碳-氧双键 (C=O) 和磷-氧双键 (P=O)。

举例：硫喷妥经氧化脱硫生成戊巴比妥。

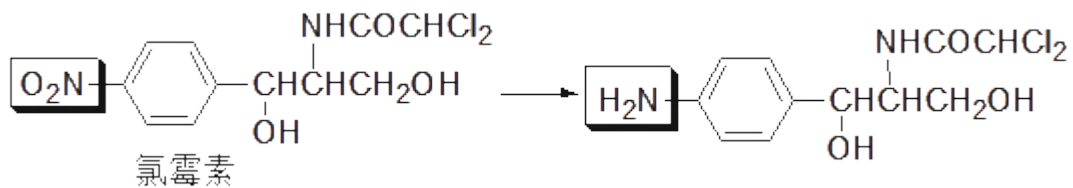
(4) 亚砷类的代谢：①亚砷氧化成砷；②亚砷还原成硫醚。（举例：前药舒林酸的代谢）



8. 硝基的还原： $-\text{NO}_2 \rightarrow -\text{NH}_2$

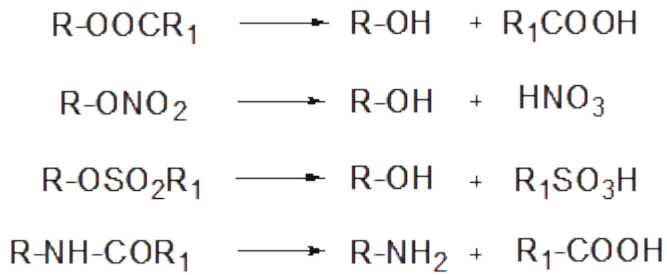
芳香族硝基可被 CYP450 酶系消化道细菌硝基还原酶等酶催化，还原生成芳香胺基。

还原过程包含：亚硝基、羟胺等中间步骤。其中羟胺 ($-\text{NH}-\text{OH}$) 毒性大，可致癌和产生细胞毒性（硝基苯长期使用会引起高铁血红蛋白症，就是因为中间产物苯基羟胺所致）。

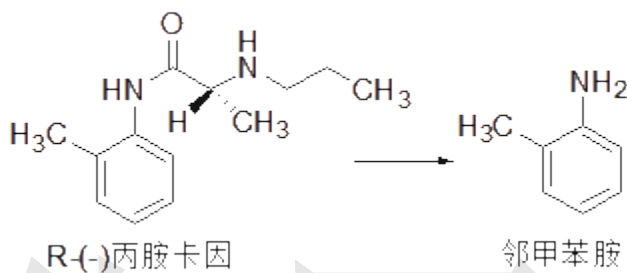


9. 酯和酰胺类药物——水解

酯和酰胺类药物，如羧酸酯、硝酸酯、磺酸酯、酰胺等药物在体内代谢生成酸、醇或胺。

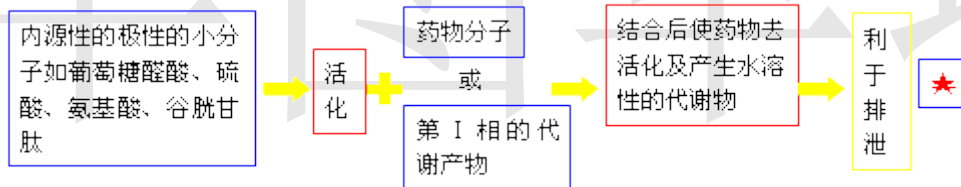


水解条件：酯酶、酰胺酶或酸碱条件下。



邻甲苯胺→N-氧化物，能引起高铁血红蛋白症，这是所有含苯胺类药物共有的毒副作用。

二、药物结构与第II相生物结合的规律



药物或其代谢物中被结合的基团通常是：羟基、氨基、羧基、杂环氮原子及巯基。

内源性的极性的小分子如葡萄糖醛酸、硫酸、氨基酸、谷胱甘肽。

1. 与葡萄糖醛酸的结合反应

药物代谢中最普遍的结合反应，生成的结合产物含有可解离的羧基和多个羟基，无生物活性，易溶于水和排出体外。四种类型：O-，N-，S-和C-的葡萄糖醛酸苷化。

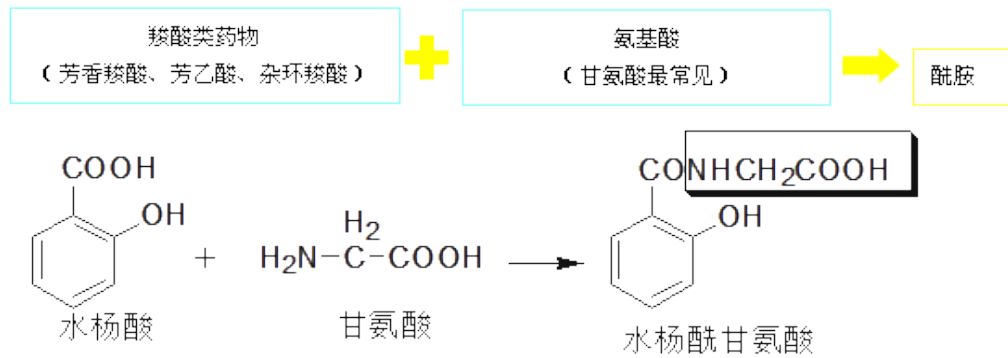
举例：氯霉素导致灰婴综合征——新生儿体内肝脏尿苷二磷酸葡萄糖醛酸（UDPGA）转移酶活性不健全，导致葡萄糖醛酸缺乏，氯霉素无法代谢，中毒。

2. 与硫酸的结合反应

羟基、氨基、羟胺基可发生此结合反应。



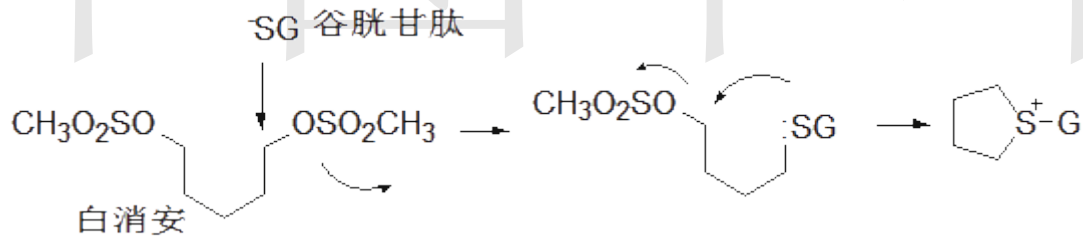
3. 与氨基酸的结合反应



4. 与谷胱甘肽的结合反应

谷胱甘肽：谷氨酸-半胱氨酸-甘氨酸组成的含硫醇基（巯基-SH）的三肽化合物，在体内起到清除代谢产生的有害亲电性物质的作用（与酰卤结合反应是解毒的）。

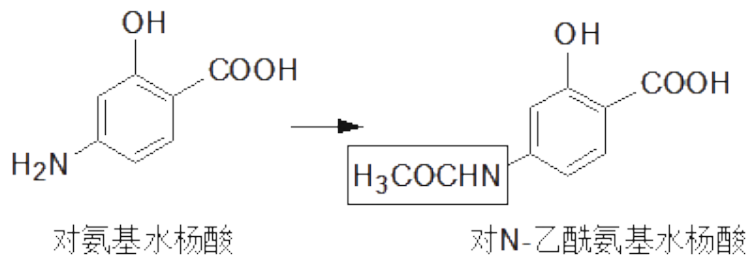
谷胱甘肽的结合反应有：亲核取代反应（S_N2）、酰化反应、Michael 加成反应及还原反应。



5. 乙酰化结合反应

乙酰化结合对象：含伯氨基（包括脂肪胺和芳香胺）、氨基酸、磺酰胺、肼、酰肼等基团药物。

结合后极性减小，去活化：亲水性的氨基→水溶性小的酰胺（前面 4 类结合反应都是使亲水性增加、极性增加）。

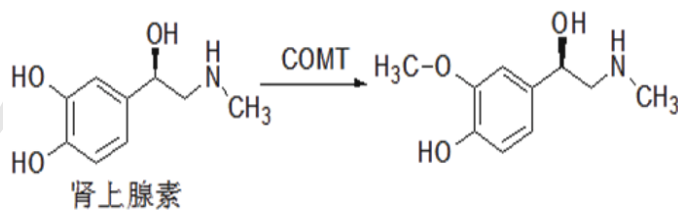


6. 甲基化结合反应

较少见，主要针对：①一些内源性物质如肾上腺素、褪黑激素等的代谢；②分解某些生物活性胺；③调节活化蛋白质、核酸等生物大分子的活性。

特点：（同乙酰化反应）降低被结合物的极性和亲和性，去活化，使水溶性减小。

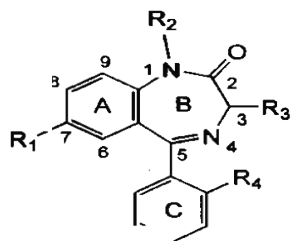
含有酚羟基、氨基，巯基的药物，均可在体内经甲基转移酶的催化下进行甲基化反应。



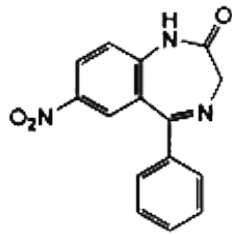
第四节 药物的结构特征与作用

一、镇静与催眠药

1. 苯二氮卓类药物

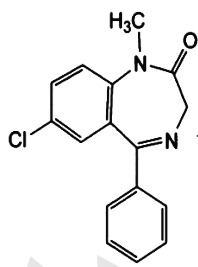


(1) A环：7-位的取代基的性质对生物活性影响较大。当7位引入吸电子取代基时，药物活性明显地增强，吸电子越强，作用越强。

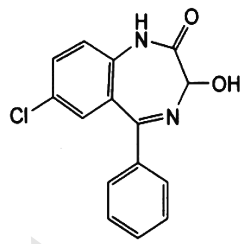


硝西洋

(2) B环：3位上引入羟基可以增加其分子的极性，易于与葡萄糖醛酸结合排出体外。临床上较原药物更加安全，3位羟基的药物如奥沙西洋。

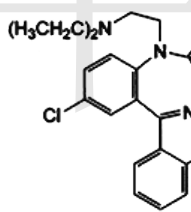


地西洋

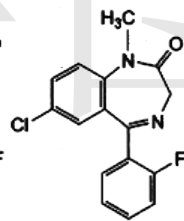


奥沙西洋

(3) C环：5位苯环的2'位引入体积小的吸电子基团如F、Cl可使活性增强。如氟西洋和氟地西洋等。

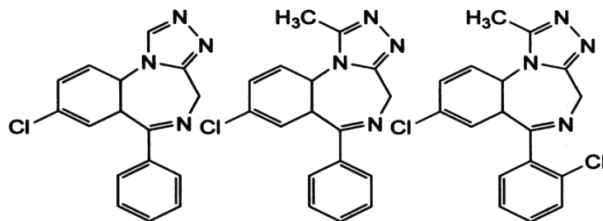


氟西洋



氟地西洋

(4) 在1,4-苯二氮草的1, 2位并上三唑环，不仅可使代谢稳定性增加，而且提高了与受体的亲和力，活性显著增加。如艾司唑仑、阿普唑仑和三唑仑，活性均比地西洋强几十倍。



艾司唑仑

阿普唑仑

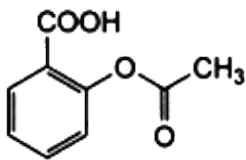
三唑仑

二、解热镇痛抗炎药与抗痛风药

1. 解热镇痛药

水杨酸类：阿司匹林——乙酰水杨酸

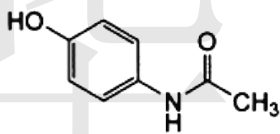
- (1) 含有羧基，呈弱酸性。
- (2) 羧基是必要结构，羧基和羟基于邻位。
- (3) 不可逆地抑制环氧酶，阻断前列腺素等内源性致热物质的合成。
- (3) 减少血栓素A₂的生成，抑制血小板聚集和防止血栓生成。



阿司匹林

乙酰苯胺类——对乙酰氨基酚又名扑热息痛

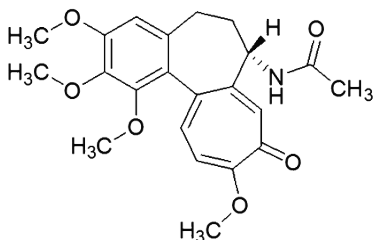
- (1) 含有酰胺键，相对稳定。
- (2) 贮藏不当会产生或生产过程中会引入对氨基酚杂质，毒性较大。
- (3) 过量对乙酰氨基酚会耗竭肝内储存的谷胱甘肽，引起肝坏死，应用谷胱甘肽或乙酰半胱氨酸解毒。



对乙酰氨基酚

2. 抗痛风药

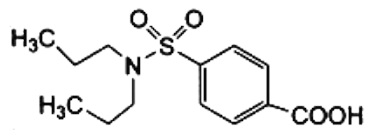
(1) 秋水仙碱，一种天然生物碱，有一定抗肿瘤作用，主要可以抑制尿酸盐对关节造成的炎症，在痛风急症时使用。



(2) 丙磺舒☆

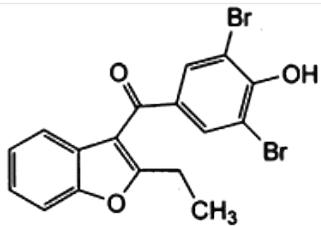
作用机理：抑制尿酸近曲小管的主动重吸收，促进尿酸的排泄。

临床应用：用于慢性痛风。



丙磺舒

(3) 苯溴马隆，苯并咪唑衍生物，抑制肾小管对尿酸的重吸收，促进尿酸排泄。



苯溴马隆

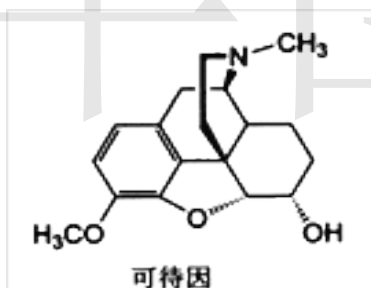
三、呼吸系统用药

1. 镇咳药

中枢性镇咳药

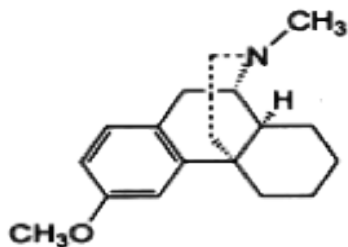
(1) 多为吗啡类似物，作用于阿片受体，具有成瘾性，属于特殊管理药品。

可待因：



可待因

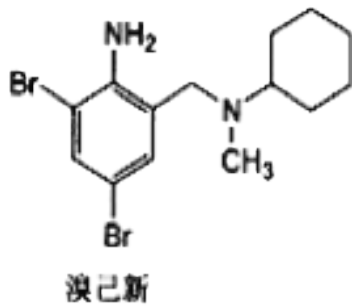
(2) 右美沙芬：苯吗喃结构，有旋光性，右旋镇咳、左旋镇痛。



右美沙芬

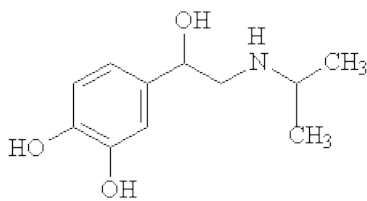
2. 祛痰药

(1) 溴己新：降低痰液黏稠性，用于支气管炎和呼吸道疾病。

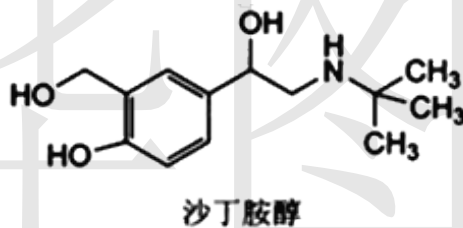


3.平喘药

β -羟基苯乙胺基本结构；选择性 β_2 受体激动剂 R-左旋体效果好，市售外消旋体。



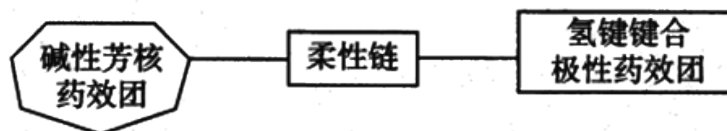
异丙肾上腺素



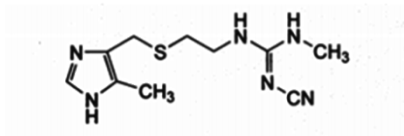
四、消化系统用药

1.组胺 H_2 受体阻断剂——XX替丁

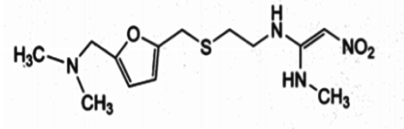
基本结构



(1) 具碱性的芳环结构和平面的极性基团。碱性的芳环与受体上谷氨酸残基阴离子结合，而平面极性基团可能与受体发生氢键键合的相互作用。

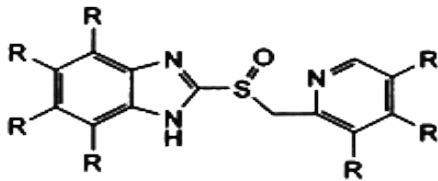


西咪替丁



雷尼替丁

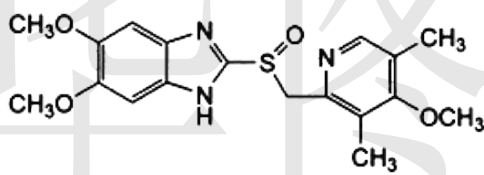
2. 质子泵抑制剂



奥美拉唑：弱酸性和弱碱性，稳定性差，需低温避光保存。

奥美拉唑循环(前药循环)：咪唑-N上重排、共价结合和解除结合。

埃索美拉唑

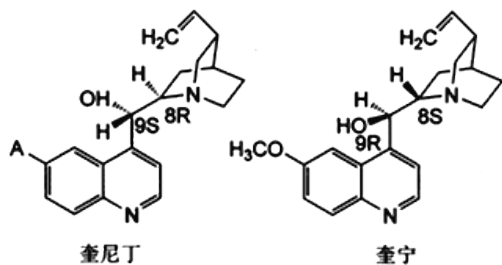


奥美拉唑

五、循环系统用药

1. 抗心律失常药

(1) 奎尼丁Ia类抗心律失常药，适度阻滞钠通道。是抗疟药奎宁的立体异构体；具有金鸡纳反应。

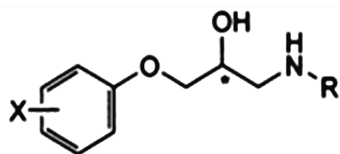


奎尼丁

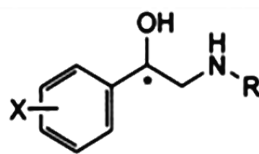
奎宁

(2) β 受体拮抗剂

结构特点：芳氧丙醇胺类、苯乙醇胺类。



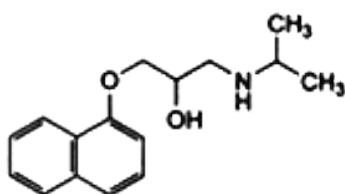
芳氧丙醇胺类



苯乙醇胺类

含有羟基的手性中心，该羟基是关键药效基团(氢键)。

普萘洛尔



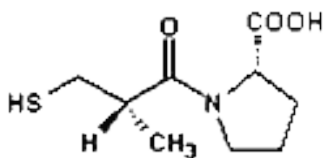
普萘洛尔

2. 抗高血压药

(1) 血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)

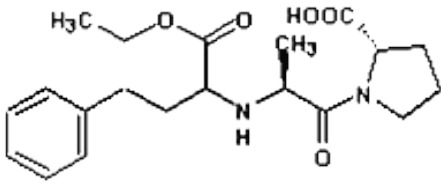
①含巯基的ACEI

卡托普利：巯基可以和酶中锌离子结合，是关键药效团；脯氨酸片段也是关键基团；易被氧化，能发生二聚反应生成二硫键。



②含双羧基的ACEI

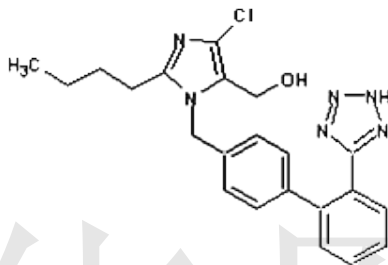
依那普利：3个手性中心，均为S构型；属于前体药物，体内水解代谢为依那普利拉——长效的血管紧张素转化酶抑制剂；单独使用降压或者与利尿剂合用、



(2) ARB类

基本结构——含有酸性基团的联苯结构，酸性基团可以为四氮唑环也可以是羧基。

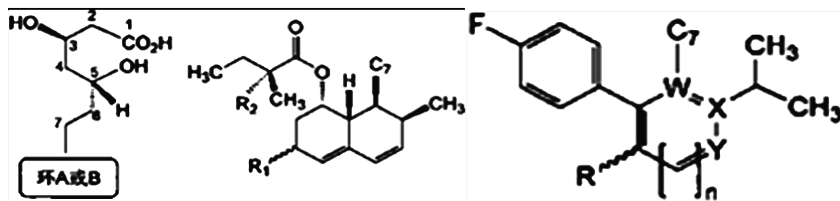
氯沙坦，2-位丁基保证必要的脂溶性和疏水性；5-位羟甲基代谢氧化成甲酸衍生物，活性比氯沙坦强10-40倍，比如缬沙坦。



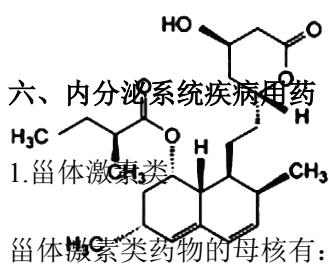
氯沙坦

3. 调节血脂药

(1) 羟甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂：必须药效基团：3,5-二羟基羧酸，5位羟基可能与羧基成酯，制成前药。



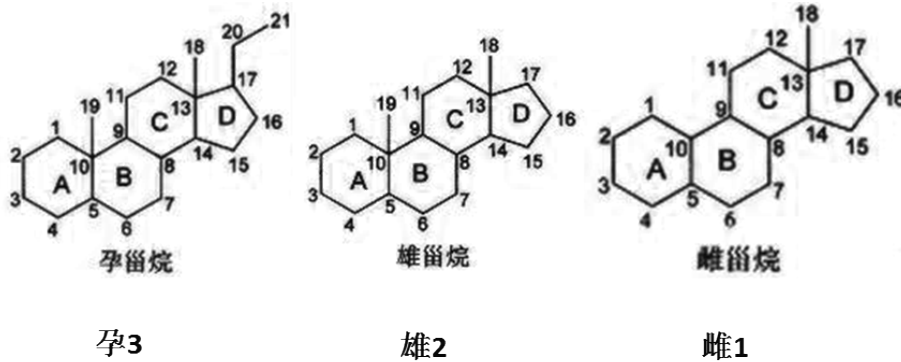
洛伐他汀和辛伐他汀：天然HMG-CoA还原酶抑制剂，具有内酯结构，体内水解发挥作用。



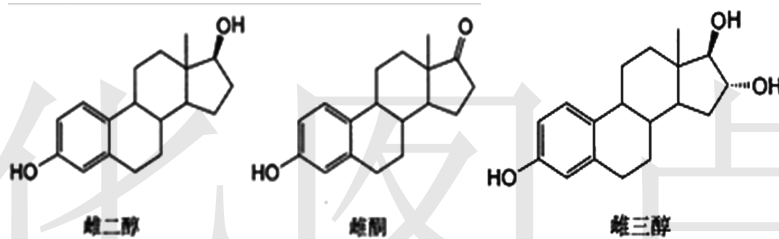
洛伐他汀



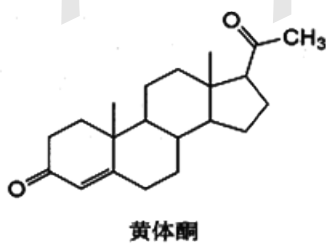
辛伐他汀



(1) 雌激素结构特点：A环为芳香环，无19位甲基，含有3位羟基，17位带有羟基或羰基；在肝脏迅速代谢，作用时间短，不可口服。



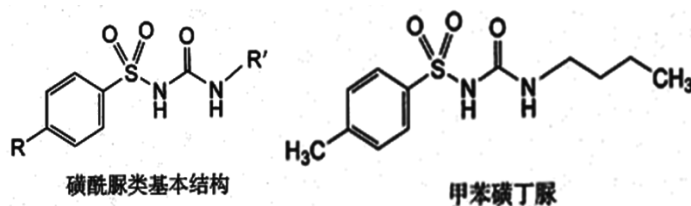
(2) 孕激素基本结构：4-双键-3,20-二酮孕甾烷；口服迅速代谢失活，黄体酮只能肌肉注射油剂或栓剂。



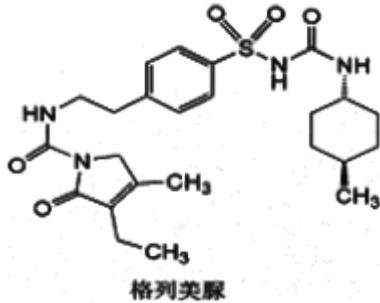
2.口服降糖药

磺酰脲胰岛素分泌促进剂

(1) 甲苯磺丁脲 甲苯磺丁脲，最早的磺酰脲类胰岛素，结构特点。



(2) 格列美脲：环己烷上连有甲基，甲基处于平伏键，阻碍了环己烷上的羟基化作用，具有高效、长效降血糖作用。



双胍类胰岛素增敏剂

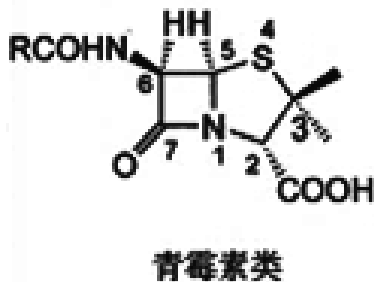
二甲双胍强碱性，临床应用盐酸盐；二甲双胍吸收快，几乎全部以原型由尿排出，肾功能损害者禁用。



七、抗菌药物

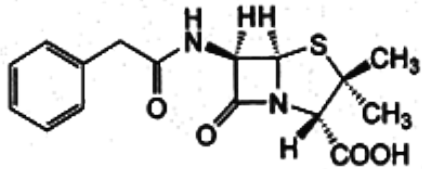
1. 抗生素类抗菌药

(1) 青霉素类：酸性或碱性条件， β -内酰胺环均会发生裂解，生成青霉酸、青霉醛和青霉胺，青霉素不能和氨基糖苷类碱性药物置于同一容器配伍合用。



青霉素(青霉素G)

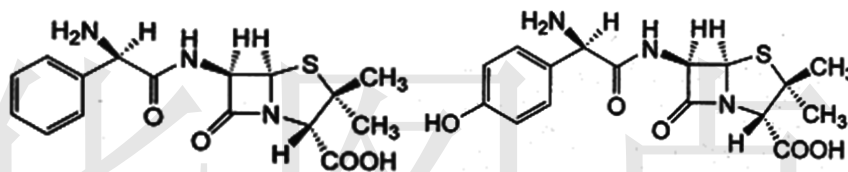
常用钠盐和钾盐，水溶液在室温下不稳定，常用其粉针剂；青霉素与丙磺舒合用可以降低青霉素排泄速度，延长作用时间；过敏反应，生产过程中产生的杂质蛋白和青霉噻唑高聚物是过敏源，具有交叉过敏反应



青霉素

氨苄西林&阿莫西林

针对青霉素不耐酸、不能口服、抗菌谱窄、不耐酶的特点，对青霉素母核6-氨基青霉烷酸进行化学改造，合成耐酸、耐酶、可口服、广谱的青霉素。

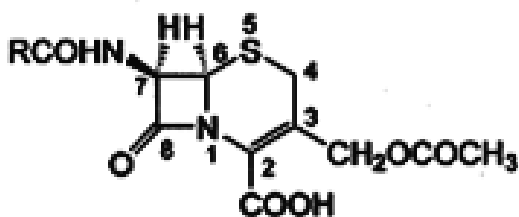


氨苄西林

阿莫西林

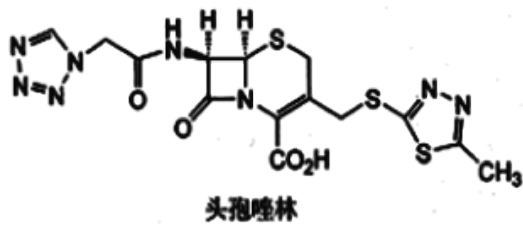
(2) 头孢菌素类

四元环并六元环稳定性提好，本类药物多耐酸，耐青霉素酶。

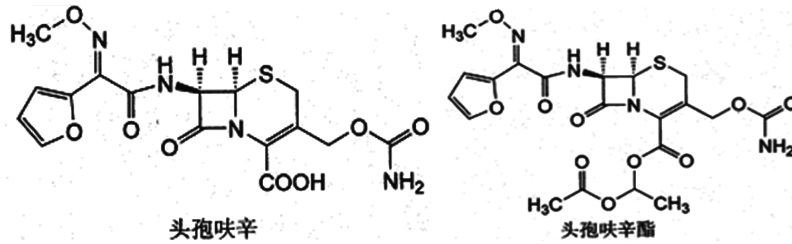


头孢菌素类

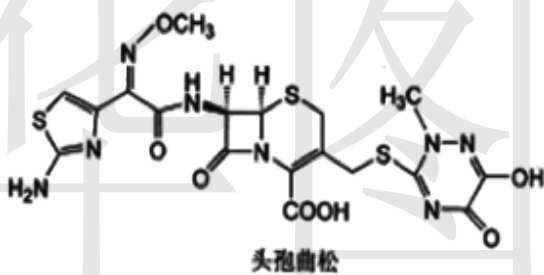
第一代头孢菌素：借氨苄西林成功案例，苯环苄位引入氨基，可以口服；苯环4为引入羟基增加口服生物利用度。



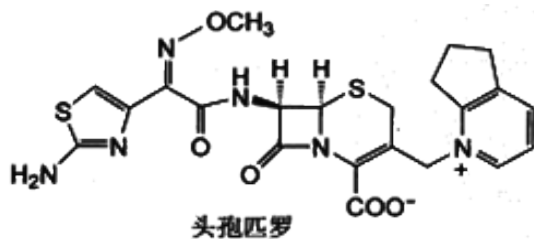
第二代头孢菌素：对多数β-内酰胺酶稳定。头孢呋辛



第三代头孢菌素：对多数β内酰胺酶高度稳定，抗菌谱更广，对G⁻菌活性强，但对G⁺菌活性比第一代差。



第四代头孢菌素：3位引入季铵基团，含有正电荷的季铵基团能使头孢菌素类药物迅速穿透细菌的细胞壁，对大多数的革兰阳性菌产生高度活性。



头孢代次歌：

君且安(氨苄)坐(唑林)，听我一言；
 小女克(克洛)夫(呋辛)，二嫁状元；
 派(哌酮)往边关，曲(曲松)终人散；
 四十从痞(匹罗)，谁比我(吡脐)惨。

第五章 药品管理

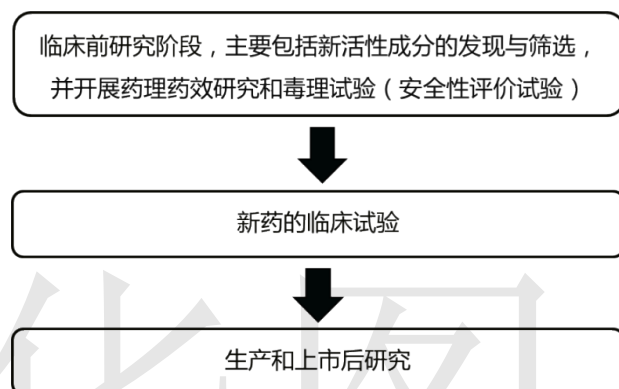
第一节 药品研制与质量管理规范

一、药品研制和阶段

临床前研究阶段

新药的临床试验

生产和上市后研究



各期临床试验的目的和主要内容如下：

I期临床试验	初步的临床药理学及人体安全性评价试验	观察人体对于新药的耐受程度和药代动力学，为制定给药方案提供依据。	病例数为20~30例
II期临床试验	治疗作用初步评价阶段	其目的是初步评价药物对目标适应症患者的治疗作用和安全性，也包括为III期临床试验研究设计和给药剂量方案的确定提供依据。此阶段的研究设计可以根据具体的研究目的，采用多种形式，包括随机盲法对照临床试验。	病例数应不少于100例
III期临床试验	治疗作用确证阶段	目的是进一步验证药物对目标适应症患者的治疗作用和安全性，评价利益与风险关系，最终为药物注册申请的审查提供充分依据。试验一般应为具有足够样本量的随机盲法对照试验。根据不同	病例数不得少于300例

		的病种和剂型要求。	
IV期临床试验	新药上市后的应用研究阶段	目的是考察在广泛使用条件下的药物的疗效和不良反应，评价在普通或者特殊人群中使用的利益与风险关系以及改进给药剂量等。	病例数不少于2000例

二、药品生产质量管理规范

1. 药品生产的分类：按照生产药品的产品结果不同，药品生产可分为原料药生产和制剂生产。

2. 《药品生产许可证》换发、缴销及遗失

换发	(1) 《药品生产许可证》有效期届满，需要继续生产药品的，持证企业应当在许可证有效期届满前6个月，按照规定申请换发《药品生产许可证》。
	(2) 原发证机关按照规定进行审查，在《药品生产许可证》有效期届满前作出是否准予其换证的决定。主要的处理方式有以下几种： ①符合规定准予换证的，收回原证，换发新证； ②不符合规定的，作出不予换证的书面决定，并说明理由，同时告知申办人享有依法申请行政复议或者提起行政诉讼的权利； ③逾期未作出决定的，视为同意换证，并予补办相应手续。
	药品生产企业终止生产药品或者关闭的，由原发证机关缴销《药品生产许可证》，并通知工商行政管理部门。
	对《药品生产许可证》遗失的情况作出了明确规定：药品生产企业应当立即向原发证机关申请补发，并在原发证机关指定的媒体上登载遗失声明。原发证机关在企业登载遗失声明之日起满1个月后，按照原核准事项在10个工作日内补发《药品生产许可证》。

3. 《药品生产质量管理规范》及其认证

《药品管理法》第9条规定，药品生产企业必须按照国家药品监督管理部门制定的《药品生产质量管理规范》组织生产。药品监督管理部门按照规定对药品生产企业是否符合《药品生产质量管理规范》的要求进行认证；对认证合格的，发给认证证书。

三、药品经营管理规范

1.药品经营许可证制度

《药品经营许可证》的申请和审批药品批发企业或零售企业，国家均实行了相应的许可证制度。

(1) 申领《药品经营许可证》的条件开办药品经营企业，应当遵循合理布局和方便群众购药的原则，必须具备以下条件：

- ①具有依法经过资格认定的药学技术人员；
- ②具有与所经营药品相适应的营业场所、设备、仓储设施、卫生环境；
- ③具有与所经营药品相适应的质量管理机构或者人员；
- ④具有保证所经营药品质量的规章制度。

2.《药品经营质量管理规范》

(1) 《药品经营质量管理规范》(GSP)核心：通过严格的质量管理制度来约束企业的行为，对药品流通全过程进行质量控制。注意：药品生产企业销售药品、药品流通过程中其他涉及储存与运输药品的，也应当符合GSP相关要求。

第二节 特殊药品管理

一、麻醉药品和精神药品的专用标志

根据《药品管理法》及相关规定，麻醉药品和精神药品的标签必须印有国务院药品监督管理部门规定的标志。国务院药品监督管理部门规定的麻醉药品专用标志样式如右图所示(颜色：天蓝色与白色相间)；精神药品的专用标志样式如左图所示(颜色：绿色与白色相间)。



精神药品



麻醉药品

1.麻醉药品目录

可卡因，罂粟秆浓缩物(包括罂粟果提取物、罂粟果提取物粉)，二氢埃托啡，地芬诺酯，芬太尼，氢可酮，氢吗啡酮，美沙酮，吗啡(包括吗啡阿托品注射液)，阿片(包括复方樟脑

酞、阿桔片), 羟考酮, 哌替啶, 瑞芬太尼, 舒芬太尼, 蒂巴因, 可待因, 右丙氧芬, 双氢可待因。

2.精神药品目录

①目前, 我国生产及使用的第一类精神药品有7个品种, 具体有以下品种:

哌醋甲酯, 司可巴比妥, 丁丙诺啡, 三唑仑、马吲哚、氯胺酮、 γ -羟丁酸。

②目前, 我国生产及使用的第二类精神药品有29个品种, 具体有以下品种:

巴比妥、异戊巴比妥、戊巴比妥、苯巴比妥、氯硝西洋、地西洋、氟西洋、劳拉西洋、硝西洋、奥沙西洋、阿普唑仑、艾司唑仑、咪达唑仑、甲丙氨酯、格鲁米特、喷他佐辛、匹莫林、唑吡坦、丁丙诺啡透皮贴剂、佐匹克隆(包括其盐、异构物和单方制剂)、布托啡诺及其注射剂、安纳咖、地佐辛及其注射剂、氨酚氢可酮片、扎来普隆、氯氮(卅)草、曲马多、咖啡因、麦角胺咖啡因片、含可待因复方口服液体剂。

3.定点生产和销售渠道限制

(1) 定点生产+确定数量和布局+根据年度需求总量调整公布。

(2) 定点生产企业的必备条件以及定点生产资格要审批严格。

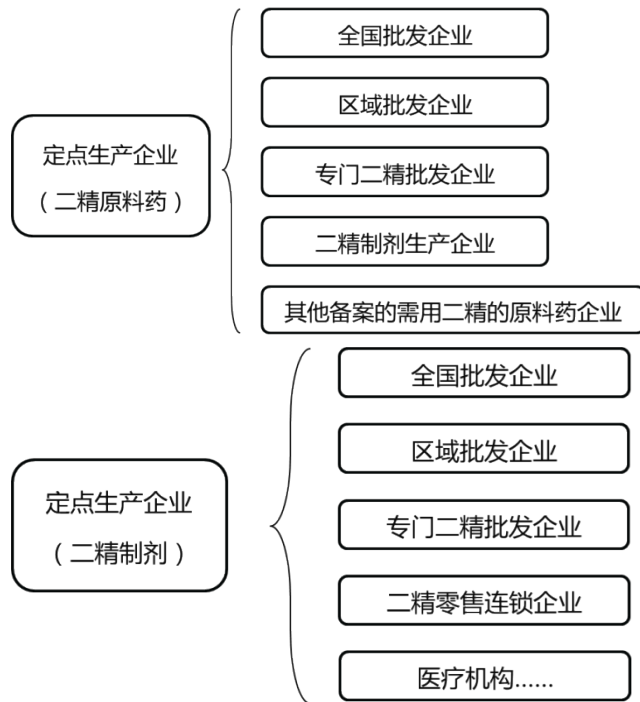
(3) 报告生产情况(向省药监)+(经过定点批准生产的麻、精)不得委托生产。

(4) 计划销售+小包装原料药可销给全国性&区域性批发企业(定点生产企业只能将麻醉药品和第一类精神药品制剂销售给全国性批发企业、区域性批发企业以及经批准购用的其他单位。)

(5) 定点生产企业只能将第二类精神药品原料药销售给全国性批发企业、区域性批发企业、专门从事第二类精神药品批发业务的企业、第二类精神药品制剂生产企业以及经备案的其他需用第二类精神药品原料药的企业。

生产企业将第二类精神药品原料药销售给制剂生产企业以及经备案的其他需用第二类精神药品原料药的企业时, 应当按照备案的需用计划销售。

定点生产企业只能将第二类精神药品制剂销售给全国性批发企业、区域性批发企业、专门从事第二类精神药品批发业务的企业、第二类精神药品零售连锁企业、医疗机构或经批准购用的其他单位。



4.麻醉药品和精神药品经营

实行定点经营

(1) 国家对麻醉药品和精神药品实行定点经营制度，未经批准的任何单位和个人不得从事麻醉药品和精神药品经营活动。

(2) 国务院药品监督管理部门应当根据麻醉药品和第一类精神药品的需求总量，确定麻醉药品和第一类精神药品的定点批发企业布局,并应当根据年度需求总量对布局进行调整、公布。

(3) 药品经营企业不得经营麻醉药品原料药和第一类精神药品原料药。但是，供医疗、科学研究、教学使用的小包装的上述药品可以由国务院药品监督管理部门规定的药品批发企业经营。

二、医疗类毒性药品的管理

1.毒性药品的品种与分类：现已公布的毒性药品的管理品种分为中药品种和西药品种两大类。

(1) 毒性药品中药品种共27种：砒石(红砒、白砒)、砒霜、水银、生马钱子、生川乌、生草乌、生白附子、生附子、生半夏、生南星、生巴豆、斑蝥、青娘虫、红娘子、生甘遂、生狼毒、生藤黄、生千金子、生天仙子、闹羊花、雪上一枝蒿、白降丹、蟾酥、洋金花、红粉、轻粉、雄黄。

(2) 毒性药品西药品种共13种：去乙酰毛花苷丙、阿托品、洋地黄毒苷、氢溴酸后马托品、三氧化二砷、毛果芸香碱、升汞、水杨酸毒扁豆碱、氢溴酸东莨菪碱、亚砷酸钾、土的宁、亚砷酸注射液、A型肉毒毒素及其制剂。

2. 毒性药品专有标志



3. 生产、经营要求

(1) 毒性药品年度生产、收购、供应和配制计划，由省级药品监督管理部门根据医疗需要制定并下达。

(2) 毒性药品的生产企业须按审批的生产计划进行生产，不得擅自改变生产计划，自行销售。药品生产企业，必须由医药专业人员负责生产、配制和质量检验，并建立严格的管理制度。严防毒性药品与其他药品混杂。每次配料，必须经二人以上复核无误，并详细记录每次生产所用原料和成品数，经手人要签字备查。所有工具、容器要处理干净，以防污染其他药品。标示量要准确无误，包装容器要有毒药标志。

(3) 生产毒性药品及其制剂，必须严格执行生产工艺操作规程，投料应在本企业药品检验人员的监督下准确投料，并建立完整的生产记录，保存五年备查。在生产毒性药品过程中产生的废弃物，必须妥善处理，不得污染环境。

(4) 加工炮制毒性中药，必须按照国家药品标准进行炮制；国家药品标准没有规定的，必须按照省级药品监督管理部门制定的炮制规范进行炮制。药材符合药用要求的，方可供应、配方和用于中成药生产。

三、药品类易制毒化学品的管理

1. 目前，药品类易制毒化学品分为两类，即：麦角酸和麻黄素等物质。

麦角酸，麦角胺，麦角新碱，麻黄素、伪麻黄素、消旋麻黄素、去甲麻黄素、甲基麻黄素、麻黄浸膏、麻黄浸膏粉等麻黄素类物质。(麻黄素也称为麻黄碱)

需要说明两点：

一是上述所列物质包括可能存在的盐类；

二是药品类易制毒化学品包括原料药及其单方制剂。

2. 购买许可

- (1) 国家对药品类易制毒化学品实行购买许可制度。《购用证明》有效期3个月。
- (2) 《购用证明》申请范围是受限制的，具有药品类易制毒化学品的生产、经营、使用相应资质的单位，方有申请《购用证明》的资格。
- (3) 申请《购用证明》的单位，向所在地省级药监部门或者省级药监部门确定并公布的设区的市级药监部门提出申请，经审查，符合规定的，由省级药监部门发给《购用证明》。
- (4) 购买药品类易制毒化学品时必须使用《购用证明》原件，不得使用复印件、传真件。《购用证明》只能在有效期内一次使用。《购用证明》不得转借、转让。

四、含特殊药品的复方制剂

含特殊药品复方制剂不是特殊管理药品，在药品生产、经营许可上没有特别的规定，从分类管理的角度来看，含特殊药品复方制剂既有按处方药管理的、也有按非处方药管理的。但是，部分含特殊药品复方制剂(如含麻黄碱类复方制剂、含可待因复方口服溶液、复方地芬诺酯片和复方甘草片)需要加强管理。

五、兴奋剂管理

1.分类

该目录中品种类别分布如下：

- (1) 蛋白同化制剂品种（含成类固醇）78个；
- (2) 肽类激素品种41个；
- (3) 麻醉药品品种13个；
- (4) 刺激剂（含精神药品）品种71个；
- (5) 药品类易制毒化学品品种3个；
- (6) 医疗用毒性药品品种1个；
- (7) 其他品种（ β -阻滞剂、利尿剂等）57个。

2.兴奋剂管理

(1) 含兴奋剂药品标签和说明书管理

药品中含有兴奋剂目录所列禁用物质的，生产企业应当在包装标识或者产品说明书上注明“运动员慎用”字样。药品经营企业在验收含兴奋剂药品时，应检查药品标签或说明书上是否按规定标注“运动员慎用”字样。

(2) 蛋白同化制剂、肽类激素的经营管理

依法取得《药品经营许可证》的药品批发企业，具备一定条件并经所在地省级药品监督管理部门批准后，方可经营蛋白同化制剂、肽类激素；否则，不得经营蛋白同化制剂、肽类激素。（麻黄碱）

六、疫苗的管理

1. 疫苗的界定与分类

疫苗分为两类，即：第一类疫苗和第二类疫苗。

第一类疫苗，是指政府免费向公民提供，公民应当依照政府的规定受种的疫苗；第二类疫苗，是指由公民自费并且自愿受种的其他疫苗。

接种第一类疫苗是免费的，其费用由政府承担；接种第二类疫苗是收费的，其费用由受种者或者其监护人承担。

2. 疫苗采购、供应和配送要求

采购疫苗，应当通过省级公共资源交易平台进行。省级疾病预防控制机构应当根据国家免疫规划和本地区预防、控制传染病的发生、流行的需要，制定本地区第一类疫苗的使用计划，并向依照国家有关规定负责采购第一类疫苗的部门报告，同时报同级人民政府卫生主管部门备案。使用计划应当包括疫苗的品种、数量、供应渠道与供应方式等内容。

第三节 药品使用管理和分类管理

一、药品使用管理

（一）药事管理组织和药学部门

1. 医院药师的职责：①负责药品采购供应、处方或者用药医嘱审核、药品调剂、静脉用药集中调配和医院制剂配制；②开展药学查房，为患者提供药学专业技术服务；③开展抗菌药物临床应用监测，实施处方点评与超常预警，促进药物合理使用；④开展药品质量监测，药品严重不良反应和药品损害的收集、整理、报告等工作；⑤开展药物利用评价和药物临床应用研究；⑥参与临床药物治疗，进行个体化药物治疗方案的设计与实施；⑦参与新药临床试验和新药上市后安全性与有效期监测；⑧参加查房、会诊、病例讨论和疑难、危重患者的医疗救治；⑨协同医师做好药物使用遴选，对临床药物治疗提出意见和调整建设，与医师共同对药物治疗负责；⑩结合临床药物治疗实践，进行药物临床应用研究；⑪指导病房（区）护士请领、使用与管理药品；⑫提供用药信息与药学咨询服务，向公众宣传合理用药知识。

（二）药品采购与库存管理

1. 药品采购管理

（1）医疗机构购进药品，必须建立并执行进货检查验收制度，并建有真实完整的药品购进记录。药品验收记录、购进记录必须保存至超过药品有效期1年，但不得少于3年。

(2) 医疗机构应当妥善保存首次购进药品加盖供货单位原印章的前述证明文件的复印件，保存期限不得少于 5 年。

(3) 医疗机构购进药品时应当索取、留存供货单位的合法票据，并建立购进记录，做到票、账、货相符。票据保存期不得少于 3 年。

(三) 处方与调配管理

1. 处方内容：处方由前记、正文和后记三部分组成。

(1) 前记：①医疗机构名称、患者姓名、性别、年龄、门诊或住院病历号，科别或病区和床位号、临床诊断、开具日期等；②“麻醉药品和精一”药品处方还应当包括患者身份证明编号，代办人姓名、身份证明编号。

(2) 正文：以 Rp 或 R 标示，分列药品名称、剂型、规格、数量、用法用量。

(3) 后记：医师签名或者加盖专用签章，药品金额以及审核、调配，核对、发药药师签名或者加盖专用签章。

2. 处方颜色

(1) 普通处方的印刷用纸为白色；(2) 急诊处方印刷用纸为淡黄色，右上角标注“急诊”；(3) 儿科处方印刷用纸为淡绿色，右上角标注“儿科”；(4) 麻醉药品和第一类精神药品处方印刷用纸为淡红色，右上角标注“麻、精一”；(5) 第二类精神药品处方印刷用纸为白色，右上角标注“精二”。

3. 处方书写要求

(1) 书写完整	患者一般情况、临床诊断填写清晰、完整、并与病例记录相一致
(2) 一处方一患者	每张处方限于一名患者的使用
(3) 清楚改签	①字迹清楚，不得涂改 ②如需修改，应当在修改处签名并注明修改日期
(4) 名称规范	①药品名称应当使用规范的中文名称书写，没有中文名称的可以使用规范的英文名称书写 ②医疗机构或者医师、药师不得自行编制药品缩写名称或者使用代号 ③书写药品名称、剂量、规格、用法、用量要准确规范

	④药品用法可用规范的中文、英文、拉丁文或者缩写体书写，但不得使用“遵医嘱”“自用”等含糊不清字句
(5) 用法用量	药品用法用量应当按照药品说明书规定的常规用法用量使用，特殊情况需要超剂量使用时，应当注明原因并再次签名
(6) 签名盖章	处方医师的签名式样和专用签章应当与院内药学部门留样备查的式样相一致，不得任意改动，否则应当重新登记留样备案

4. 处方限量

(1) 处方一般不得超过 7 日用量，急诊处方一般不得超过 3 日用量。对于某些慢性病、老年病或特殊情况，处方用量可适当延长，但医师应当注明理由。

(2) 为门（急）诊一般患者开具的麻醉药品、第一类精神药品：①注射剂，每张处方为一次常用量；②控缓释制剂，每张处方不得超过 7 日常用量；③其他剂型，每张处方不得超过 3 日常用量。④哌醋甲酯用于治疗儿童多动症时，每张处方不得超过 15 日常用量。

(3) 为门（急）诊癌症疼痛患者和中、重度慢性疼痛患者开具的麻醉药品、第一类精神药品：①注射剂，每张处方不得超过 3 日常用量；②控缓释制剂，每张处方不得超过 15 日常用量；③其他剂型，每张处方不得超过 7 日常用量。

(4) 为住院患者开具的麻醉药品和第一类精神药品处方：应当逐日开具，每张处方为 1 日常用量。

(5) 对于需要特别加强管制的麻醉药品，盐酸二氢埃托啡处方为一次常用量，仅限于二级以上医院内使用；盐酸哌替啶处方为一次常用量，仅限于医疗机构内使用。

(6) 第二类精神药品一般每张处方不得超过 7 日常用量。对于慢性病或某些特殊情况的患者，处方用量可以适当延长，医师应当注明理由。

(四) 处方调剂和审核

1. 处方审核：(1) 形式审核：检查处方前记、正文和后记书写是否清晰、完整，并确认处方的合法性，对于不规范处方或者不能判定其合法性的处方，不得调剂。(2) 实质审核（用药适宜性审核）：①规定必须做皮试的药品，处方医师是否注明过敏试验及结果的判定；②处方用药与临床诊断的相符性；③剂量、用法的正确性；④选用剂型与给药途径的合理性；⑤是否有重复给药现象；⑥是否有潜在临床意义的药物相互作用和配伍禁忌。

药师经处方审核后，认为存在用药不适宜时，应当告知处方医师，请其确认或者重新开具处方。对有配伍禁忌或者超剂量的处方，应当拒绝调配；必要时，经处方医师更正或者重新签字，方可调配。

2. “四查十对”原则：①查处方，对科别、姓名、年龄；②查药品，对药名、剂型、规格、数量；③查配伍禁忌，对药品性状、用法用量；④查用药合理性，对临床诊断。

3. 处方使用：除麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品和儿科处方外，医疗机构不得限制门诊就诊人员持处方到药品零售企业购药。

4. 处方点评制度：处方点评结果分为合理处方和不合理处方两种，其中，不合理处方包括不规范处方、用药不适宜处方、超常处方。

5. 处方保存期限及销毁程序：普通处方、急诊处方、儿科处方保存期限为1年，医疗用毒性药品、第二类精神药品处方保存期限为2年，麻醉药品和第一类精神药品处方保存期限为3年。处方保存期满后，经医疗机构主要负责人批准、登记备案，方可销毁。

（五）医疗机构制剂管理

1. 《医疗机构制剂许可证》变更：分为许可事项变更和登记事项变更。许可事项变更是指制剂室负责人、配制地址、配制范围的变更；登记事项变更是指医疗机构名称、医疗机构类别、法定代表人、注册地址等事项的变更。

2. 《医疗机构制剂许可证》换发：有效期为5年，有效期届满，需要继续配制制剂的，应当在许可证有效期届满前6个月，向所在地省级药品监督管理部门提出换证申请。

3. 医疗机构制剂批准文号：医疗机构配制的中药制剂品种，应当依法取得制剂批准文号。但是，仅应用传统工艺配制的中药制剂品种，向医疗机构所在地省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门备案后即可配制，不需要取得制剂批准文号。批准文号格式为：X药制字H(Z)+4位年号+4位流水号。其中，X-省、自治区、直辖市简称，H-化学制剂，Z-中药制剂。

4. 医疗机构自配制剂品种范围：医疗机构配制的制剂，应当是本单位临床需要而市场上没有供应的品种。有下列情形之一的，不得作为医疗机构制剂申报：①市场上已有供应的品种；②含有未经CFDA批准的活性成分的品种；③除变态反应原外的生物制品；④中药注射剂；⑤中药、化学药品组成的复方制剂；⑥医疗用毒性药品、放射性药品；⑦其他不符合国家有关规定的制剂。

5. 医疗机构制剂的调剂使用：医疗机构制剂一般只能是本医院自用，不得调剂使用。在特殊情况下，经国务院或者省级药品监督管理部门批准，医疗机构配制的制剂可以在规定的期限内、在指定的医疗机构之间调剂使用。“特殊情况”是指：发生灾情、疫情、突发事件或者临床急需而市场没有供应时。

（六）抗菌药物临床应用管理

1. 抗菌药物分级管理：根据“安全性、疗效、细菌耐药性、价格”等因素分为三级。

（1）非限制使用级：经长期临床应用证明安全、有效，对细菌耐药性影响较小，价格相对较低的抗菌药物。

(2) 限制使用级：经长期临床应用证明安全、有效，对细菌耐药性影响较大，或者价格相对较高的抗菌药物。

(3) 特殊使用级：①具有明显或者严重不良反应，不宜随意使用的抗菌药物；②需要严格控制使用，避免细菌过快产生耐药的抗菌药物；③疗效、安全性方面的临床资料较少的抗菌药物；④价格昂贵的抗菌药物。

2. 抗菌药物处方权的授予：①具有高级专业技术职务任职资格的医师，可授予特殊使用级抗菌药物处方权；②具有中级以上专业技术职务任职资格的医师，可授予限制使用级抗菌药物处方权；具有初级专业技术职务任职资格的医师，在乡、民族乡、镇、村的医疗机构独立从事一般执业活动的执业助理医师以及乡村医生，可授予非限制使用级抗菌药物处方权。药师经培训并考核合格后，方可获得抗菌药物调剂资格。

3. 抗菌药物的应用：①预防感染、治疗轻度或者局部感染应当首选非限制使用级抗菌药物；②严重感染、免疫功能低下合并感染或者病原菌只对限制使用级抗菌药物敏感时，方可选用限制使用级抗菌药物；③特殊使用级抗菌药物不得在门诊使用，临床应用特殊使用级抗菌药物应当严格掌握用药指征，经抗菌药物管理工作组指定的专业技术人员会诊同意后，由具有相应处方权医师开具处方。因抢救生命垂危的患者等紧急情况，医师可以越级使用抗菌药物。越级使用抗菌药物应当详细记录用药指征，并应当于 24 小时内补办越级使用抗菌药物的必要手续。

4. 细菌耐药预警机制：主要目标细菌耐药率①超过 30%的抗菌药物，及时将预警信息通报本机构医务人员；②超过 40%的抗菌药物，慎重经验用药；③超过 50%的抗菌药物，参照药敏试验结果选用；④超过 75%的抗菌药物，暂停针对此目标细菌的临床应用，根据追踪细菌耐药监测结果，再决定是否恢复临床应用。

二、药品分类管理

(一) 非处方药的分类和专有标识的管理

1. 非处方药的分类：根据药品的安全性，将非处方药分为甲、乙两类，乙类非处方药更安全。

2. 非处方药专有标识管理：我国非处方药专有标识图案为椭圆形背景下的 OTC 英文字母的组合。红色专有标识用于甲类非处方药品，绿色专有标识用于乙类非处方药品和用作指南性标志。使用非处方药专有标识时，药品的使用说明书和大包装可以单色印刷，标签和其他包装必须按照 CFDA 公布的色标要求印刷。单色印刷时，非处方药专有标识下方必须标示“甲类”或“乙类”字样。



(二) 非处方药和处方药的管理要求

1. 警示语或忠告语：①非处方药标签以及说明书或者包装上必须印有警示语或忠告语：“请仔细阅读药品使用说明书并按说明使用或在药师指导下购买和使用！”②处方药生产企业应将相应警示语或忠告语醒目地印制在药品包装或说明书上：“凭医师处方销售、购买和使用！”。
2. 广告管理：①非处方药可以在大众媒介上进行广告宣传；②处方药只能在国务院卫生行政部门和国家药品监督管理部门共同制定的专业性医药报刊上进行广告宣传，不得在大众媒介上发布广告或者以其他方式进行以公众为对象的广告宣传。

（三）零售药店销售处方药与非处方药的要求

1. 药店零售的基本要求：（1）零售药店中的处方药与非处方药应当分柜摆放；（2）不得采用有奖销售、附赠药品或礼品销售等销售方式；（3）处方药不得开架销售；（4）经营处方药和甲类非处方药的药品零售企业，执业药师或者其他依法经资格认定的药学技术人员不在岗时，应当挂牌告知，并停止销售处方药和甲类非处方药。
2. 零售药店不得经营的药品种类（九大类）：麻醉药品、第一类精神药品、放射性药品、终止妊娠药品、蛋白同化制剂、肽类激素（胰岛素除外）、药品类易制毒化学品、疫苗以及我国法律法规规定的其他药品零售企业不得经营的药品。
3. 零售药店必须凭处方销售的药品种类：注射剂、医疗用毒性药品、第二类精神药品、九大类药店不得经营的药品以外其他按兴奋剂管理的药品、精神障碍治疗药、抗病毒药（逆转录酶抑制剂和蛋白酶抑制剂）、肿瘤治疗药、含麻醉药品的复方口服溶液和曲马多制剂、未列入非处方药目录的抗菌药和激素，以及国家药品监督管理部门公布的其他必须凭处方销售的药品。

第四节 生产、销售假药、劣药的法律責任

一、假、劣药的认定

1. 假药：①药品所含成分与国家药品标准规定的成分不符的；②以非药品冒充药品或者以他种药品冒充此种药品。
2. 按假药论处：①国务院药品监督管理部门规定禁止使用的；②依照本法必须批准而未经批准生产、进口，或者依照本法必须检验而未经检验即销售的；③变质的；④被污染的；⑤使用依照本法必须取得批准文号而未取得批准文号的原料药生产的；⑥所标明的适应症或者功能主治超出规定范围的。（擅自委托或者接受委托生产药品的，对委托方和受托方均依照生产、销售假药的法律責任给予处罚。）
3. 劣药：药品成分的含量不符合国家药品标准的。
4. 按劣药论处：①未标明有效期或者更改有效期的；②超过有效期的；③不注明或者更改生产批号的；④直接接触药品的包装材料和容器未经批准的；⑤擅自添加着色剂、防腐剂、香料、矫味剂及辅料的；⑥生产没有国家药品标准的中药饮片，不符合省、自治区、直辖

市人民政府药品监督管理部门制定的炮制规范的；⑦医疗机构不按照省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门批准的标准配制制剂的。

二、生产、销售假药、劣药行政责任

1. 生产、销售假药的行政责任：①没收违法药品和违法所得；②并处违法所得货值金额 2 倍以上 5 倍以下罚款；③撤销药品批准证明文件，并责令停产、停业整顿；④情节严重的，吊销许可证；⑤构成犯罪的，依法追究刑事责任。

2. 生产、销售劣药的行政责任：①没收违法药品和违法所得；②并处违法所得货值金额 1 倍以上 3 倍以下罚款；③情节严重的，责令停产、停业整顿或者撤销药品批准证明文件、吊销许可证；④构成犯罪的，依法追究刑事责任。

3. 相关人员行政责任：生产销售假药或生产销售劣药情节严重的企业直接负责的主管人员和其他直接责任人员“十年内”不得从事药品生产、经营活动。

4. 生产、销售假药从重处罚情节（生产、销售劣药从重处罚情节为②~⑥）：

①以“麻、精、毒、放”药品冒充其他药品，或者以其他药品冒充上述药品的；

②生产、销售以“孕产妇、婴幼儿及儿童”为主要使用对象的假药、劣药的；

③生产、销售的生物制品、血液制品属于假药、劣药；

④生产、销售假药、劣药，造成人员伤害后果；

⑤生产、销售假药、劣药，经处理后重犯的；

⑥拒绝、逃避监督检查，或者伪造、销毁、隐匿有关证据材料的，或者擅自动用查封、扣押物品的。

三、生产、销售假药、劣药的刑事责任

1. 生产、销售假药、劣药定罪量刑

（1）假药罪：①处 3 年以上 10 年以下有期徒刑，并处罚金；②对人体健康造成严重危害的或者有其他严重情节的；③致人死亡或者有其他特别严重情节的：处 10 年以上有期徒刑、无期徒刑或者死刑，并处罚金或没收财产。

（2）劣药罪：①对人体健康造成严重危害的：处 3 年以上 10 年以下有期徒刑，并处销售金额百分之五十以上两倍以下罚金；②后果特别严重的：处 10 年以上有期徒刑或者无期徒刑，并处销售金额百分之五十以上两倍以下罚金或者没收财产。

2. 生产、销售假药、劣药量刑认定

量刑	认定
----	----

对人体健康造成严重危害	①造成轻伤或者重伤的；②造成轻度残疾或者中度残疾的；③造成器官组织损伤导致一般功能障碍或者严重功能障碍的。
其他严重情节（假药）	①造成较大突发公共卫生事件的；②生产、销售金额 20 万元以上不满 50 万元的；③生产、销售金额 10 万元以上不满 20 万元，并具有应当酌情从重处罚情形之一的。
其他特别严重情节（假药）	①致人重度残疾的；②造成 3 人以上重伤、中度残疾或者器官组织损伤导致严重功能障碍的；③造成 5 人以上轻度残疾或者器官组织损伤导致一般功能障碍的；④造成 10 人以上轻伤的；⑤造成重大、特别重大突发公共卫生事件的；⑥生产、销售金额 50 万元以上的；⑦生产、销售金额 20 万元以上不满 50 万元。
后果特别严重（劣药）	①致人死亡；②致人重度残疾的；③造成 3 人以上重伤、中度残疾或者器官组织损伤导致严重功能障碍的；④造成 5 人以上轻度残疾或者器官组织损伤导致一般功能障碍的；⑤造成 10 人以上轻伤的；⑥造成重大、特别重大突发公共卫生事件的。
应当酌情从重处罚的情形	①生产、销售的假（劣）药以孕产妇、婴幼儿、儿童或者危重病人为主要使用对象的；②生产、销售的假（劣）药属于麻、精、毒、放、避孕、血液、疫苗的；③生产、销售的假（劣）药属于注射剂药品、急救药品的；④医疗机构、医疗机构工作人员生产销售假（劣）药的；⑤在自然灾害、事故灾难、公共卫生事件、社会安全事件等突发事件期间，生产、销售用于应对突发事件的假（劣）药的；⑥两年内曾因危害药品安全违法犯罪活动受过行政处罚或者刑事处罚的；⑦其他应当酌情从重处罚的情形。