

## 药专业知识高频考点

### 药理学

#### 1. 药品不良反应的传统分类

(1) A型：由于药物的药理作用增强而引起的不良反应，其程度轻重与用药剂量有关，容易预测，发生率较高而死亡率较低。副作用、毒性反应、后遗效应、首剂效应、继发反应和停药综合征等属于A型不良反应，如普萘洛尔引起的心脏传导阻滞；抗胆碱药引起的口干。

(2) B型：与药物常规药理作用无关的异常反应，该反应难以预测，一般与用药剂量无关，发生率较低但死亡率较高。遗传药理学不良反应（特异质反应）及药物变态反应（过敏反应）属于B型不良反应，如红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（G-6-PD）缺乏所致的溶血性贫血；青霉素引起的过敏性休克。

(3) C型：与药品本身药理作用无关的异常反应，该反应背景发生率高，用药史复杂，难以用试验重复，潜伏期较长。致畸、致癌、致突变属于C型不良反应，如非那西丁和间质性肾炎；抗疟药和视觉毒性。

#### 2. 药品不良反应按性质分类

(1) 副作用：是在正常用法用量使用时，出现的与治疗目的无关的不适反应。产生原因：药物的选择性低、作用广泛；治疗时仅用一个作用，其他作用就成了副作用。如阿托品（解痉、强心、抑制腺体分泌）。

(2) 毒性作用：药物剂量过大或体内蓄积过多时发生的危害机体的反应。

(3) 后遗效应：停药后血药浓度已降低至最低有效浓度以下时仍残存的药理效应。如①短暂的：苯二氮草类→“宿醉”现象；②持久的：长期使用肾上腺皮质激素，一旦停药，肾上腺皮质功能下降。

(4) 首剂效应：一些患者初服某种药物时，机体对药物作用尚未适应而引起不可耐受的强烈反应。如哌唑嗪（常规剂量开始治疗）→血压骤降。

(5) 继发性反应：由于药物的治疗作用所引起的不良后果，又称治疗矛盾。如长期使用广谱抗生素如四环素→二重感染。

(6) 停药反应（反跳反应）：指长期用药后若突然停药，使疾病原有症状重现以及加剧的现象。如普萘洛尔、可乐定（突然停药，血压升高）。

(7) 特异质反应：因先天性遗传异常，少数患者用药后发生与药物本身药理作用无

关的有害反应。如假性胆碱酯酶缺乏者，用琥珀胆碱后，由于延长了肌肉松弛作用而常出现呼吸暂停反应。

(8) 变态反应（过敏反应）：机体受药物刺激所发生异常的免疫反应，引起机体生理功能障碍或组织损伤。

(9) 特殊毒性：“三致”——致癌、致畸、致突变。

(10) 依赖性：反复用药所引起的人体心理上或生理上或两者兼有的对药物的依赖状态。如阿片类和催眠镇静药在反复用药过程中，先产生精神依赖性，后产生身体依赖性。

3. 药品不良反应发生的原因包括药物因素、机体因素以及其他因素。

(1) 药物方面的因素：①药物作用的选择性；②药物作用的延伸；③药物的附加剂；④药物的剂型与剂量；⑤药物的质量；⑥用药时间。

(2) 机体方面的因素：①种族差别；②性别；③年龄；④个体差异；⑤用药者的病理状况；⑥其他——生活环境、生活习惯、饮食习惯（烟酒）。

(3) 其他因素：给药途径、联合用药、用药时间间隔和医师药师的职业道德等。

4. 药物作用机制的分类：

(1) 受体：胰岛素、阿托品（M）、肾上腺素（ $\alpha$ 、 $\beta$ ）。

(2) 酶：①抑制酶活性：依那普利（ACE）、阿司匹林（COX）、地高辛；②激活酶活性：尿激酶、碘解磷定（激活胆碱酯酶）；③影响代谢酶：苯巴比妥（诱导肝药酶）、氯霉素（抑制肝药酶）；④本身就是酶：胃蛋白酶、胰蛋白酶。

(3) 离子通道：利多卡因（ $\text{Na}^+$ 通道）、硝苯地平（ $\text{Ca}^{2+}$ ）、阿米洛利（肾小管  $\text{Na}^+$ ）、米诺地尔（ $\text{K}^+$ ）。

(4) 干扰核酸代谢：①抗肿瘤药（伪品掺入/抗代谢药）；②抗菌药（磺胺、喹诺酮）；③抗病毒药（齐多夫定）。

(5) 补充体内物质：铁剂治疗缺铁性贫血、胰岛素治疗糖尿病。

(6) 改变细胞周围环境的理化性质：氢氧化铝（抗酸药）、甘露醇（脱水）、二巯基丁二酸钠（重金属解毒）、硫酸镁（泻药）、右旋糖酐（血容量扩张剂）。

(7) 影响生理活性物质及其转运体：解热镇痛药（影响前列腺素）、噻嗪类利尿药（抑制  $\text{Na}^+-\text{Cl}^-$  转运体）、丙磺舒（竞争肾小管分泌转运体）。

(8) 影响免疫功能：免疫抑制药（环孢素）、免疫调节药（左旋咪唑）、本身就是抗体/抗原（丙种球蛋白/疫苗）。

(9) 非特异性作用：消毒防腐药、蛋白沉淀剂、调节酸碱药、维生素等。

5. 受体的概念

受体是一类介导细胞信号转导功能的大分子蛋白质。受体的特性包括：可逆性、多样性、饱和性、特异性、灵敏性。

#### 6. 受体的类型：

(1) G 蛋白偶联受体：M 胆碱受体、肾上腺素受体、多巴胺受体、5-HT 受体、前列腺素受体；

(2) 配体/电压门控的离子通道受体：N 胆碱受体、兴奋性氨基酸（谷氨酸、精氨酸）受体、 $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -GABA)受体；

(3) 酶活性受体：酪氨酸激酶受体（如胰岛素受体和表皮生长因子受体）和非酪氨酸激酶受体（如生长激素受体和干扰素受体）；

(4) 细胞核激素受体：肾上腺皮质激素、甲状腺激素、维 A 酸、维生素 A、维生素 D。

#### 7. 受体的信号转导：

(1) 第一信使（不能进入细胞内）：多肽类激素、神经递质、细胞因子及药物等。

(2) 第二信使（胞浆内）：环磷酸腺苷(cAMP)、环磷酸鸟苷(cGMP)、二酰基甘油(DG)和三磷酸肌醇(IP3)、钙离子、甘碳烯酸类、一氧化氮(NO)（既有第一信使特征又有第二信使特征）。

(3) 第三信使（细胞核内外）：包括生长因子、转化因子等，参与基因的调控、细胞增殖、肿瘤形成等。

#### 8. 受体的激动药及拮抗药：

(1) 激动药（既有亲和力又有内在活性）——①反向激动药：有些药物对失活态的受体亲和力大于活化态，药物与受体结合后引起与激动药相反的效应。如苯二氮草类。②完全激动药：较强的亲和力和内在活性（ $a=1$ ）。③部分激动药：受体有很高的亲和力，但内在活性不强（ $a<1$ ），与激动药并用可拮抗激动药的部分效应。

(2) 拮抗药（有亲和力无内在活性  $a=0$ ）——①部分拮抗药：有些药物以拮抗作用为主，但还有一定的激动受体的效应。如氨烯洛尔是  $\beta$  肾上腺素受体部分拮抗药。如纳洛酮为阿片受体拮抗药，普萘洛尔是  $\beta$  肾上腺素受体拮抗药。②竞争性拮抗药（阿托品）由于激动药与受体的结合是可逆的，与激动剂竞争受体，使激动药的量效曲线平行右移，但其最大效应不变。③非竞争性拮抗药与受体结合牢靠，为不可逆性。增加激动药的剂量也不能使量效曲线的最大强度达到原来水平，使  $E_{max}$  下降）。

9. 受体的调节：受体脱敏又分为同源脱敏和异源脱敏；（2）受体增敏：长期应用  $\beta$  受体拮抗药普萘洛尔，突然停药，导致血压升高，称为“反跳”现象。

10. 药物的吸收包括：消化道给药、注射给药、呼吸道给药和皮肤黏膜给药。

11. 消化道吸收:

(1) 口腔吸收——迅速,起效快,无首过消除。如:硝酸甘油舌下含片——心绞痛急性发作。(2) 胃吸收。(3) 小肠吸收——主要部位。(4) 直肠吸收:非清醒状态,或呕吐,尤其儿童不宜口服时可考虑直肠给药。

12. 注射部位的吸收:

(1) 肌内注射:吸收速率取决于注射部位的血流量。(2) 皮下注射:吸收缓慢,较为恒定,可维持稳定的药效。仅适用于对组织没有刺激的药物。(3) 其他注射给药:包括动脉注射和鞘内注射。

13. 肺部吸收:挥发性或气体性药物通过肺上皮细胞或气管黏膜吸收。

14. 经皮吸收:局部给药,吸收的速率和程度取决于用药的面积、药物的脂溶性及皮肤受损情况。

15. 影响吸收的因素:药物的理化性质,药物的剂型,首关消除,吸收的环境等。

16. 药物进入血液后,随血液运至机体各组织的过程称为药物的分布。影响分布的因素:药物与血浆蛋白的结合:药物进入血液后,与血浆蛋白结合成为结合型药物,未被结合的药物则称为游离型药物;特殊屏障:血脑屏障、胎盘屏障、血眼屏障。

17. 药物的代谢过程:药物代谢过程分为2个时相。

(1) I相:包括氧化、还原、水解,使药物分子结构中引入极性基团,如羟基、羧基、巯基、氨基等。

(2) II相:为结合反应,将药物分子结构中的极性基团与体内的葡萄糖醛酸、甘氨酸、谷胱甘肽等,经共价键结合,生成极性大、易溶于水的结合物排出体外。

18. 酶诱导剂:长期使用某些药物能使酶活性增强的药物。如苯巴比妥、苯妥英钠、利福平、卡马西平、灰黄霉素和地塞米松等。药物能诱导P450酶的活性,加速自身或其他药物的代谢,使药物效应减弱。

19. 酶抑制剂:能使酶活性减弱的药物。如氯霉素、别嘌醇、酮康唑、异烟肼、西咪替丁、吩噻嗪类药物能抑制P450酶的活性,降低其他药物的代谢,使药物效应增强。

20. 药物的排泄

(1) 肾脏排泄:主要排泄途径。

(2) 胆汁排泄:某些药物经胆汁排入十二指肠后,部分药物可再经小肠上皮细胞重吸收,经门静脉重新进入体循环,这种现象称为肝肠循环。

(3) 肠道排泄——也是主要排泄途径。

(4) 其他途径——唾液、乳汁、泪液、汗液。

21. 药物滥用是国际上通用的术语，是指非医疗目的地使用具有致依赖性潜能的精神活性物质的行为。

22. 药物依赖性是指反复用药所产生的一种适应状态，中断用药后可产生一种强烈的症状或损害，即为戒断综合征。包括生理依赖性和交叉依赖性：（1）生理依赖性有精神依赖性和身体依赖性两种；（2）交叉依赖性是指人体对一种药物产生身体依赖性时，停用该药所引发的戒断综合征可能为另一性质相似的药物所抑制，并维持原已形成的依赖性状态。

23. 药物耐受性：人体在重复用药条件下形成的一种对药物的反应性逐渐减弱的状态。必须增加剂量方可获原用剂量的相同效应。药物依赖性常同时伴有对该药物的耐受性。

24. 耐药性或抗药性：病原微生物对抗菌药物的敏感性降低，甚至消失，称耐药性或抗药性。

25. 阿片类药物的依赖性治疗包括：①美沙酮替代治疗；②可乐定治疗；③东莨菪碱综合戒毒法；④预防复吸；⑤心理干预和其他疗法。可卡因和苯丙胺类依赖性的治疗：①可卡因和苯丙胺类戒断症状较轻，一般不需要治疗戒断反应，可用5-HT<sub>3</sub>受体阻断药昂丹司琼或丁螺环酮抑制觅药渴求，但疗效不明显；②对出现的精神异常症状，可用多巴胺D<sub>2</sub>受体阻断药氟哌啶醇治疗；③停药后的抑郁症状可用地昔帕明治疗。镇静催眠药依赖性的治疗：针对于镇静催眠药产生依赖性的采用慢弱类镇静催眠药或抗焦虑药治疗，还可用递减法逐步脱瘾。

26. 量-效关系曲线：药物量效之间的函数关系可用曲线来表示。常以药理效应强度为纵坐标，药物剂量或浓度为横坐标，进行作图，得到直方双曲线。将药物浓度或剂量改用对数值作图，则呈现典型的S形曲线，即量-效曲线。通常，在整体动物试验，以给药剂量表示；在离体实验，则以药物浓度表示

27. 量反应：药理效应的强弱呈连续性量的变化，可用数或量或最大反应的百分率表示，称为量反应。如：血压、心律、尿量、血糖浓度。

28. 质反应：一般以阳性或阴性、全或无的方式表示。如：存活与死亡、惊厥与不惊厥、睡眠与否等。

29. 量效关系的名词

（1）最小有效量：引起药理效应的最小药量，也称阈剂量。

（2）最大效应(效能)：在一定范围内，增加药物剂量或浓度，其效应随之增加，但效应增至最大时，继续增加剂量或浓度，效应不能再上升，此效应为一极限，称为最大效应。量效曲线上反应在纵轴最高值。

（3）效价强度：用于作用性质相同的药物的等效剂量或浓度的比较，指能引起等效

反应(一般采用 50%)效应量的相对剂量或浓度, 其值越小则强度越大。

(4) 半数有效量 (ED<sub>50</sub>): 是指引起 50%阳性反应(质反应)或 50%最大效应(量反应)的浓度或剂量。

(5) 半数致死量 (LD<sub>50</sub>): 指能引起 50%死亡时的浓度和剂量。

(6) 治疗指数: (TI) = LD<sub>50</sub> / ED<sub>50</sub>, 用以表示药物的安全性。

(7) 安全范围: ED<sub>95</sub> 和 LD<sub>5</sub> 之间的距离。

30. 半衰期: 药物的血浆半衰期 ( $t_{1/2}$ ) 是指血浆药物浓度下降一半所需要的时间, 是临床确定给药间隔长短的重要参数之一。 $t_{1/2}$  反映药物消除快慢的程度及机体消除药物的能力。经过 5-6 个  $t_{1/2}$  达到稳态血药浓度, 可基本消除干净。

31. 表观分布容积 (V<sub>d</sub>): 表观分布容积 (V<sub>d</sub>) 是指体内药物按血中同样浓度分布所需体液的总容积, V<sub>d</sub> 值的大小反映药物在体内分布的广泛程度以及组织结合程度, V<sub>d</sub> 值并不代表真正的生理体积, 其意义在于反映药物的体内分布范围。

32. 清除率 (CL): 单位时间内, 机体能将多少容积血浆中药物从体内被清除, 是反映药物从体内消除的一个重要参数。

32. 生物利用度 (F): 生物利用度是指药物经血管外给药后, 药物被吸收进入血液循环的速度和程度, 是评价药物制剂优劣的重要参数。通常用 AUC 反映药物的吸收程度、分布、消除和代谢情况, 对于同一受试者而言, 相同药物的不同制剂, AUC 大表示该药物制剂的吸收程度大。

33. 绝对生物利用度: 药物进入体循环的剂量占给药剂量的分数。F = AUC<sub>血管外给药</sub> / AUC<sub>静脉给药</sub> × 100%

34. 相对生物利用度: 同一血管外给药途径的某一种药物制剂(如不同剂型、不同药厂)的 AUC 与已知的参比制剂进行比较。

35. 抗菌药物: 对细菌具有抑制或杀灭作用。抗生素: 指某些微生物产生的具有抗病原体作用或杀灭病原菌的范围。

36. 抗菌活性

最低抑菌浓度 (MIC): 能抑制培养基内细菌生长的最低药物浓度;

最低杀菌浓度 (MBC): 能够杀灭培养基内细菌(即杀死 99.9% 受试微生物)的最低浓度。

37. 化疗指数: 某药的半数致死量 (LD<sub>50</sub>) 与半数有效量 (ED<sub>50</sub>) 的比值称化疗指数, 以此评价药物的安全性。化疗指数越大, 表示该药的疗效越好, 毒性越小。

38. 抗菌后效应 (PAE): 当抗菌药物与细菌接触一定时间后, 药物浓度逐渐下降, 低

于最小抑菌浓度或药物全部排出以后，仍然对细菌的生长繁殖继续有抑制作用，此种现象称为抗菌后效应。

#### 39. 作用机制及代表药物

- (1) 抑制细胞壁的合成：青霉素类、头孢菌素类、万古霉素
- (2) 影响细胞膜功能：多黏菌素、制霉菌素、两性霉素 B
- (3) 抑制蛋白质合成：氨基糖苷类、四环素类、氯霉素、大环内脂类、林可霉素
- (4) 干扰核酸代谢：喹诺酮类、利福平、磺胺类药、甲氧苄啶/乙胺嘧啶

40. 细菌的耐药性：微生物通过改变自身代谢途径或产生相应的灭活物质，抵御抗微生物药物的侵害，从而使微生物对抗微生物药物的敏感性降低甚至消失。

#### 41. 细菌的耐药性的种类

(1) 天然(固有)耐药性：染色体介导的、可代代相传的属性。如肠道阴性杆菌对青霉素耐药；铜绿假单胞菌对氨基苄西林耐药。

(2) 获得性耐药性：当微生物接触抗菌药物后，通过改变自身的代谢途径，从而避免被抗菌药物抑制或杀灭。如：金葡菌通过产生  $\beta$ -内酰胺酶对  $\beta$ -内酰胺类抗生素耐药。

42. 为了避免耐药性，临床使用抗生素的原则：能用窄谱，不用光谱；能用一种，不用多种；能用低档，不用高档；能用口服，不用肌注；能用肌注，不用静注。

43.  $\beta$ -内酰胺类抗生素抗菌机制： $\beta$ -内酰胺类抗生素和青霉素结合蛋白(PBPs)结合，使转肽酶活性降低，抑制转肽作用，使粘肽不能合成，造成细胞壁缺失，从而发挥抗菌作用。

#### 44. 氨基糖苷类抗菌药物的作用特点

##### (1) 抗菌谱广：

- ①需氧革兰阴性杆菌均有良好抗菌作用(链霉素除外)。
- ②对革兰氏阴性球菌作用差。
- ③对多数革兰阳性菌作用较差(但对金黄色葡萄球菌有较好抗菌作用)。
- ④对厌氧菌无效。
- ⑤链霉素、阿米卡星对结核分枝杆菌和其他分枝杆菌属亦有良好作用。

(2) 为浓度依赖型速效杀菌剂，对繁殖期和静止期的细菌均有杀菌作用。

(3) 对革兰阳性球菌和革兰阴性杆菌均有明显的抗生素后效应(PAE)，尤其是铜绿假单胞菌、大肠埃希菌。(对比：青霉素无抗生素后效应)

(4) 在碱性环境中抗菌作用增强。胃肠道吸收差，用于治疗全身性感染时必须注射给药。疗程不宜超过 7-14 日。

#### 45. 氨基糖苷类抗菌药物的不良反应

(1) 耳毒性，包括前庭(眩晕、呕吐、眼球震颤和平衡障碍)和耳蜗神经功能障碍(耳鸣、听力减退甚至耳聋)。

(2) 肾毒性，损害近曲小管上皮细胞，引起肾小管肿胀，甚至坏死，出现蛋白尿、管型尿或红细胞尿，严重者可出现氮质血症、肾功能不全等。

(3) 神经肌肉阻滞，造成心肌抑制、血压下降、肢体瘫痪，甚至呼吸肌麻痹而窒息死亡。

(4) 过敏反应，可引起皮疹、发热、嗜酸性粒细胞增多，甚至严重过敏性休克，尤其是链霉素。

#### 46. 大环内酯类抗菌药物的药理作用

(1) 作用机制：与细菌核糖体 50S 亚基结合，抑制细菌蛋白质的合成。

(2) 作用特点：抗菌谱广，革兰阳性球菌、革兰阴性球菌、部分革兰阴性杆菌、非典型致病原(嗜肺军团菌、肺炎支原体、衣原体)和厌氧消化球菌。第二代还具有胃动素作用、免疫修饰作用、抗炎作用等。第三代对一、二代大环内酯耐药菌尤其是肺炎链球菌具有较强作用。在低浓度时为抑菌剂，高浓度时可有杀菌作用。红霉素易被胃酸破坏，口服吸收少，一般服用其肠衣片或酯化物。第二、三代对酸稳定性较高，口服吸收好。

#### 47. 大环内酯类抗菌药物的典型不良反应

(1) 主要不良反应为胃肠道反应，呕吐、腹胀、腹痛、腹泻、抗生素相关性腹泻等。

(2) 红霉素、依托红霉素可出现肝毒性。

(4) 静脉滴注速度过快可发生心脏毒性，表现为心电图复极异常、心律失常、Q-T 间期延长及尖端扭转型室性心动过速，甚至可发生晕厥或猝死。

(5) 老年人、肾功能不全者或用药剂量过大时易发生耳毒性。

#### 48. 大环内酯类药物的药物相互作用

(1) 与氯霉素或林可霉素合用，因竞争药物的结合位点(细菌核糖体 50S 亚基)，产生拮抗作用。

(2) 红霉素、红霉素酯化物、克拉霉素可抑制肝药酶，增加很多药物的血浆浓度。

#### 49. 四环素类抗菌药物的典型不良反应

(1) 四环素牙：与钙离子形成的螯合物在体内呈黄色，沉积于牙齿和骨中，造成牙齿黄染，影响胎儿、新生儿和婴幼儿骨骼的正常发育。

(2) 可致道菌群失调，轻者引起维生素缺乏，严重时二重感染，亦可发生腹泻。

(3) 光敏现象。



(4) 大剂量或长期使用均可能发生肝毒性。

50. 林可霉素类抗菌物的临床应用主要用于厌氧菌，包括脆弱类杆菌、产气荚膜梭菌、放线菌等引起的腹腔和妇科感染。

51. 林可霉素类抗菌物是治疗金黄色葡萄球菌引起的急慢性骨髓炎及关节感染的首选药。

52. 氟喹诺酮类抗菌药物的药理作用

(1) 作用机制：主要作用靶位在细菌的 DNA 拓扑异构酶 II 和 IV，从而影响 DNA 的合成而致细菌死亡。

(2) 作用特点

① 抗菌谱广，需氧革兰阳、阴性菌有良好作用，尤其是革兰阴性菌(包括铜绿假单胞菌)。

② 体内分布广，可透过血-脑屏障，治疗某些严重感染性脑膜炎中有作用。

③ 具有抗生素后效应。

④ 多属浓度依赖型，给药原则应集中日剂量一次性给药。

53. 氟喹诺酮类抗菌药物的典型不良反应

(1) 肌痛、骨关节病损、跟腱炎症和跟腱断裂。

(2) 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。

(3) 光敏反应：如司帕沙星。(回忆：四环素)。

(4) 精神和中枢神经系统：头痛、疲倦、昏厥、失眠、耳鸣或嗜睡。严重者包括抑郁、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，甚至自杀和伤人，发生率极低，且可逆。

54. 氟喹诺酮类抗菌药物的禁忌症

(1) 不宜用于骨骼系统未发育完全的 18 岁以下的儿童(包括外用制剂)。

(2) 患有中枢神经系统病变或以往有神经、精神病史，尤其是癫痫病史者。

(3) 妊娠及哺乳期妇女。

55. 多烯类抗生素——两性霉素 B

(1) 抗菌机制

两性霉素 B 与真菌细胞膜上的麦角固醇相结合，干扰细胞膜的通透性，进而使细胞膜的屏障作用被破坏，细胞内的重要物质(如钾离子、核苷酸和氨基酸等)外漏，使真菌的生命力下降甚至死亡。

(2) 临床应用

① 全身性深部真菌感染——首选药。用于各种真菌性肺炎、心内膜炎、脑膜炎、尿路感染及败血症等。

② 口服仅用于肠道感染。

③ 局部可用于眼科、皮肤科和妇产科的真菌病。还可用于指（趾）甲、皮肤黏膜等浅部真菌感染。

56. 氟胞嘧啶：抗菌谱较两性霉素 B 窄，对隐球菌属、念珠菌属和假丝酵母菌具有较高抗菌活性。主要用于念珠菌、隐球菌和其他敏感真菌所引起的肺部感染、尿路感染、败血症、心内膜炎等的治疗。疗效不如两性霉素 B，真菌对本药（尤其单用时）易产生耐药性。常将两药合用治疗深部真菌感染，可产生协同作用。

57. 氟康唑：抗菌活性比酮康唑强 5~20 倍。用于：A. 全身性或局部念珠菌、隐球菌感染；B. 预防易感人群（如接受化疗、放疗患者或艾滋病患者）真菌感染。

58. 伊曲康唑：在唑类药物中抗真菌作用最强。广泛用于浅部和深部真菌感染。

59. 齐多夫定——第一个被 FDA 批准用于治疗 HIV 病毒感染的药物。

(1) 药理作用

本品在 HIV 感染的细胞内经胸苷激酶和胸苷酸激酶的作用下转化为活性三磷酸齐多夫定，以假底物形式竞争 HIV 反转录酶，并掺入到正在合成的单链 DNA 中，抑制 DNA 链的增长，阻碍病毒的复制和繁殖。

(2) 临床应用

用于 HIV 病毒感染治疗，也可治疗 HIV 诱发的痴呆和血栓性血小板减少症。

(3) 不良反应

骨髓抑制作用，表现巨幼细胞性贫血和粒细胞减少。

60. 金刚乙胺——抗流感病毒药

(1) 药理作用

作用于具有离子通道的 M2 蛋白而影响病毒脱壳，从而抑制病毒的复制过程。

(2) 临床应用

主要用于亚洲甲型流感的预防和治疗。于感染早期用药能缩短病程，减轻症状，并有明显的退热作用。

61. 奥司他韦（达菲）

(1) 药理作用

神经氨酸酶抑制剂，抑制甲型和乙型流感病毒的神经氨酸酶活性，从而抑制流感病毒

的复制和播散。

(2) 临床应用

防治流感病毒较为有效的药物，用于成人和 1 岁以上儿童的甲型和乙型流感治疗；13 岁以上青少年的甲型和乙型流感的预防。

(3) 不良反应

常见恶心和呕吐，其他还有失眠、头痛和支气管炎等。

62. 阿昔洛韦——抗疱疹病毒药

(1) 药理作用

本品为高选择性的抗疱疹病毒药，在疱疹病毒感染的细胞内转化为三磷酸无环鸟苷，对病毒 DNA 聚合酶产生抑制作用，阻止病毒 DNA 的复制过程。

(2) 临床应用——抗疱疹病毒 (HSV)

局部——单纯疱疹性角膜炎，皮肤、黏膜疱疹病毒感染，生殖器疱疹和带状疱疹；

静注或口服——单纯疱疹病毒、EB 病毒（人类疱疹病毒）、艾滋病患者并发水痘、带状疱疹。

63. 阿糖腺苷

抑制病毒 DNA 的复制，抑制疱疹病毒。用于 HSV（单纯疱疹病毒）脑炎、角膜炎；新生儿单纯疱疹、艾滋病患者合并带状疱疹等。

64. 拉米夫定的药理作用——主要用于治疗 HIV 感染和慢性乙型肝炎。

(1) 抑制 HIV 病毒的逆转录酶，对 HIV 的复制有很强的抑制作用。

(2) 抑制 HBV 病毒 DNA 多聚酶，产生抗 HBV 的作用。

65. 阿德福韦酯

广谱抗病毒药——逆转录病毒、痘病毒、疱疹病毒和嗜肝病毒，有效降低乙肝患者病毒的 DNA 水平。

需长期服药，停药可导致病情复发。可作拉米夫定耐药者抗病毒治疗。

66. 镇咳药分类与作用特点

分类	药物	作用特点
中枢性镇咳药	喷托维林	工合成的非成瘾性中枢性镇咳药，选择性抑制延髓咳嗽中枢。还有微弱的阿托品样作用和局麻作用。减弱咳嗽反射，并可使痉挛的支气管平滑肌松弛，降低气道阻力，故兼有外周镇咳作用。

	右美沙芬	通过抑制延髓咳嗽中枢而发挥中枢性镇咳作用。其镇咳强度与可待因相等或略强，主要用于干咳，无镇痛作用。 口服吸收迅速，在肝脏代谢，治疗剂量不抑制呼吸，长期应用未见耐受性和成瘾性。
	可待因	作用于吗啡受体，选择性地直接抑制延髓咳嗽中枢，镇咳作用强而迅速，类似吗啡。可待因还抑制支气管腺体的分泌，使痰液黏稠，难以咳出。适用于各种原因引起的剧烈干咳和刺激性咳嗽(尤其适合于伴有胸痛的剧烈干咳)、中度以上疼痛时镇痛、局麻或全麻时镇静，具有成瘾性。
外周性镇咳药	苯丙哌林	除抑制延髓咳嗽中枢外，还可阻断肺-胸膜的牵张感受器产生的肺迷走神经反射，并具有罂粟样平滑肌解痉作用，故苯丙哌林镇咳作用兼具中枢性和外周性双重机制。镇咳作用较强，为可待因的2~4倍。无麻醉作用，不起、便秘，无成瘾性，未发现耐受性。

### 67. 镇咳药用药选择

- (1) 对白日咳嗽为主者宜选用苯丙哌林；
- (2) 对夜间咳嗽宜选用右美沙芬，以保证睡眠。
- (3) 对频繁、剧烈、无痰干咳及刺激性咳嗽，可考虑应用可待因，尤其适用于胸膜炎伴胸痛的咳嗽患者。

### (4) 注意伴有痰液者应与祛痰药联合用药

对痰液较多的应以祛痰为主。以免痰液阻塞呼吸道甚至窒息。

### 68. 镇咳药的注意事项

- (1) 镇咳药可出现嗜睡，服药后不可从事高空作业、驾驶汽车等操作。
- (2) 可待因为前药，在体内代谢为吗啡，由于基因差异，超速代谢型者，代谢速度快，转换量大，易致吗啡中毒，尤其是哺乳期妇女及婴儿。

### 69. 平喘药——哮喘药物作用分类

- (1) 支气管扩张药：肾上腺素受体激动剂、磷酸二酯酶抑制剂、M胆碱受体阻断剂。
- (2) 抗炎平喘药：白三烯受体阻断剂、糖皮质激素(防治)。
- (3) 抗过敏药物：色甘酸钠。

### 70. 哮喘药代表药

- (1) 肾上腺素 $\beta_2$ 受体激动药——短效：沙丁胺醇、特布他林；长效：沙美特罗、班布特罗。

(2) 磷酸二酯酶抑制剂——茶碱、氨茶碱、多索茶碱。

(3) M胆碱受体阻断剂——代表药物：短效：异丙托溴铵；长效：噻托溴铵。

(4) 糖皮质激素。

### 71. 哮喘药的用药监护

(1) 急性哮喘发作不宜应用白三烯受体阻断剂。

(2) 在治疗急性哮喘上，白三烯受体阻断剂疗效尚未确定，不宜应用于急性发作的治疗或解除哮喘急性发作时的支气管痉挛，不宜突然代替糖皮质激素。

(3) 白三烯受体阻断剂的起效缓慢，作用较弱相当于色甘酸钠，一般连续应用4周后才见疗效，且有蓄积性，仅适用于轻、中度哮喘和稳定期的控制。

(4) 提倡联合应用糖皮质激素，在与吸入性糖皮质激素的联合治疗方案中，应减少合用药物剂量。

72. 祛痰药作用及分类——祛痰药能改变痰中黏性成分，降低痰的黏滞度，使痰易于咳出。

(1) 多糖纤维素分解剂：促使黏膜痰中酸性黏蛋白纤维裂解，导致糖蛋白的肽链断裂，形成小分子物，减低痰液的黏稠度。药品有溴己新、氨溴索。

(2) 黏痰溶解剂：结构中含巯基的氨基酸，吸入后与黏蛋白的双硫键结合，可使黏蛋白分子裂解，从而降低痰液的黏稠度，使黏性痰液化而易于咳出。代表药有乙酰半胱氨酸。

(3) 含有分解脱氧核糖核酸(DNA)的酶类：促使脓性痰中DNA分解，使脓痰黏度下降，如糜蛋白酶、脱氧核糖核酸酶等。

(4) 表面活性剂：可降低痰液的表面张力以降低痰液的黏稠度，使其在黏膜表面的黏附力降低，以易于咳出。

(5) 黏痰调节剂：能分裂黏蛋白、糖蛋白多肽链上等分子间的二硫键，使分子变小，降低痰液的黏度，并改变其组分和流变学特性，同时调节黏液的分泌。代表药有羧甲司坦、厄多司坦等。

### 73. 祛痰药的用药监护

(1) 对痰液较多的湿咳应以祛痰为主，不宜单纯使用镇咳药，应先用或同时应用祛痰剂，以利于痰液排出和加强镇咳效果，避免痰液阻塞气道。

(2) 乙酰半胱氨酸能溶解白色黏痰及脓性痰。对于一般祛痰药无效者，使用乙酰半胱氨酸可能仍然有效。

(3) 祛痰药仅对咳痰症状有改善作用，在使用中还应注意咳嗽、咳痰的病因，如使用7日后未见好转，应及时就医。祛痰药应用4周治疗后若无效，应停止用药。

### 74. 抗酸药的分类，药理作用与临床评价

(1) 分类

吸收抗酸剂	碳酸氢钠	口服后，在胃内中和胃酸，易被肠道吸收
-------	------	--------------------

非吸收性抗酸剂	铝碳酸镁 氢氧化铝	含难吸收的阳离子，口服后只能直接中和胃酸而不被胃肠道吸收。
---------	--------------	-------------------------------

(2) 作用特点

直接中和胃酸，减少胃酸和胃蛋白酶对胃黏膜的侵蚀，迅速缓解反酸、胃灼伤、胃痛等症状。——对症。注意：有些药物可能引起反跳性胃酸分泌增加。作用时间短，每日服用次数多。不推荐使用抗酸剂来缓解非甾体抗炎药相关症状及预防溃疡发生——溃疡风险增加。

(3) 典型不良反应

- ①碳酸氢钠、碳酸钙——释放二氧化碳——呃逆、腹胀和暖气。
- ②氢氧化镁——难于吸收，产生氯化镁——引起腹泻，在肾功能不良者可引起血镁过高。
- ③铝、钙剂——便秘，与剂量相关。
- ④铝离子可松弛胃平滑肌——胃排空延迟和便秘——可被镁离子对抗(铝碳酸镁)。

75. 组胺 H<sub>2</sub> 受体阻断剂作用特点

- (1) 阻断组胺 H<sub>2</sub> 受体，可逆性竞争壁细胞基底膜上的 H<sub>2</sub> 受体，显著抑制胃酸分泌。
- (2) 抑酸作用强度(不如 PPI)

法莫替丁>尼扎替丁>雷尼替丁>西咪替丁

(3) 用于胃及十二指肠溃疡、功能性消化不良、胃食管反流病、消化性溃疡并出血，防治应激性溃疡。

76. 组胺 H<sub>2</sub> 受体阻断剂典型不良反应

- (1) 常见头晕、嗜睡，少见定向力障碍、意识混乱——司机和高空作业者应避免服用。
- (2) 长期用药——胃内细菌繁殖，诱发感染。
- (3) 偶见血浆泌乳素升高、男性乳房女性化、女性泌乳、阴茎勃起功能障碍、精子数量减少。(西咪替丁有抗雄激素作用)

77. 组胺 H<sub>2</sub> 受体阻断剂的药物相互作用

- (1) 西咪替丁对肝药酶有较强的抑制作用。
- (2) 西咪替丁与氨基糖苷类抗生素存在相似的神经肌肉阻断作用，二者合用时患者可能出现呼吸抑制或呼吸停止。该反应只能用氯化钙对抗，使用新斯的明无效。
- (3) 雷尼替丁可降低维生素 B<sub>12</sub> 的吸收，长期使用可致维生素 B<sub>12</sub> 缺乏。

78. 质子泵抑制剂的作用特点

- (1) PPI 与 H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATP 酶(又称质子泵)结合形成复合物，抑制 H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATP 酶的活性，

从而抑制胃酸生成的终末环节。

(2) 抑酸作用具有高选择性、专一性、不可逆性和持久性。

(3) 抑酸作用强大，可与抗菌药物、铋剂联合用于幽门螺杆菌(HP)感染的根除治疗。

#### 79. 质子泵抑制剂的常用药物

抑酸速度：雷贝拉唑>兰索拉唑>奥美拉唑>泮托拉唑

第一代	奥美拉唑	S-异构体即为埃索美拉唑，维持时间更长，作用时间和疗效都优于奥美拉唑。
第二代	兰索拉唑	口服制剂通常做成肠溶制剂。
第三代	泮托拉唑	还可抑制幽门螺杆菌的生长，不受食物和其他抗菌药物的影响。
	雷贝拉唑	抑制胃酸分泌作用强，抗幽门螺杆菌活性高，可非竞争性，不可逆地抑制幽门螺杆菌的生长。抑制胃酸分泌作用更快速、更强大

#### 80. 质子泵抑制剂的典型不良反应

(1) 长期或高剂量使用——患者腕骨、腕骨、脊椎骨骨折。

(2) 连续使用 3 个月以上——低镁血症。低镁血症严重时表现为疲劳、手足搐搦、谵妄、惊厥、头晕及室性心律失常。

#### 81. 胃粘膜保护剂作用特点

(1) 铋剂：碱式碳酸铋同时兼有抗酸作用；枸橼酸铋钾、胶体果胶铋还有杀灭幽门螺杆菌的作用。胶体果胶铋的胶体特性比枸橼酸铋钾更好。

(2) 铝剂：硫糖铝在胃酸环境下能与溃疡或炎症处带正电荷的蛋白质渗出物相结合，形成一层保护膜，促进溃疡的愈合。

#### 82. 胃粘膜保护剂典型不良反应

(1) 铋剂——便秘，口中氨味，舌、大便变黑，牙齿短暂变色。

(2) 硫糖铝——服后吸收较少，故不良反应较少，可能出现腹胀、腹泻等胃肠道反应。

#### 83. 胃粘膜保护剂的禁忌证

严重肾功能不全者、妊娠期妇女禁用铋剂。

#### 84. 胃粘膜保护剂的用药监护

(1) 硫糖铝须空腹或餐前 0.5~1h 服用，不宜与牛奶、抗酸剂同服。

(2) 果胶铋应在餐前 0.5~1h 服用或睡前服用。

(3) 与抑酸剂联合应用时宜间隔 1h(胃黏膜保护剂需在酸性条件下发挥作用)。

#### 85. 糖皮质激素不良反应、禁忌症——升糖、移脂、分蛋白质；保钠、潴水、排钾钙

磷。

#### 86. 胰岛素及胰岛素类似物分类和作用特点

- (1) 超短效胰岛素：门冬胰岛素、赖脯胰岛素。
- (2) 短效胰岛素：速效胰岛素目前主要有动物来源和重组人胰岛素来源两种。
- (3) 中效胰岛素：最常见是低精蛋白锌胰岛素。
- (4) 长效胰岛素：最常见的就是精蛋白锌胰岛素。
- (5) 超长效胰岛素：甘精胰岛素和地特胰岛素。
- (6) 预混胰岛素：即“双时相胰岛素”，是指含有两种胰岛素的混合物，可同时具有短效和长效胰岛素的作用。

#### 87. 胰岛素的典型不良反应

- (1) 低血糖反应——常见：心慌、出汗，面色苍白、饥饿感、虚弱、震颤、反应迟钝、视力或听力异常、意识障碍、头痛、眩晕、甚至昏迷。
- (2) 过敏反应——荨麻疹、紫癜、低血压、血管神经性水肿，支气管痉挛，甚至过敏性休克或死亡。
- (3) 纯度不高的动物胰岛素易出现注射部位皮下脂肪萎缩，反复在同一部位注射，可刺激局部脂肪增生。因而每一次注射需要改换不同部位。
- (4) 胰岛素抵抗：诊断指标为糖尿病者1日的胰岛素需要量大于2U/kg(如体重50kg，则1日的注射量超过100U)。

#### 88. 磺酰脲类促胰岛素分泌药的不分类与作用特点

磺酰脲类药主要为格列本脲、格列美脲、格列齐特、格列吡嗪和格列喹酮。刺激胰岛β细胞分泌胰岛素；抑制肝糖原分解和糖异生。

89. 磺酰脲类促胰岛素分泌药的常见不良反应：低血糖反应；体重增加；口腔金属味；食欲改变。

#### 90. 磺酰脲类促胰岛素分泌药的用药监护

- (1) 磺酰脲类促胰岛素分泌药存在“继发失效”的问题。
- (2) 对空腹血糖较高者宜选用长效的格列齐特和格列美脲；餐后血糖升高者宜选用短效的格列吡嗪、格列喹酮；对轻、中度肾功能不全者，宜选用格列喹酮。
- (3) 对既往发生心肌梗死或存在心血管疾病高危因素者，宜选格列美脲、格列吡嗪，不宜选择格列本脲。
- (4) 促胰岛素分泌药须在进餐前即刻或餐中服用，因为服药后不进餐会引起低血糖。

91. 非磺酰脲类的胰岛素促泌剂有瑞格列奈、那格列奈和米格列奈。降糖起效迅速，



口服吸收快；称为“餐时血糖调节剂”。

#### 92. 非磺酰脲类的胰岛素促泌剂用药监护

(1) 乙醇可加重或延迟低血糖症状，服用期间不宜嗜酒。

(2) 餐前给药：瑞格列奈和那格列奈降糖作用呈血糖依赖性，建议餐前 10~15min 给药。

#### 93. 双胍类药分类与作用特点

双胍类药不增加胰岛素的分泌，增加基础状态下糖的无氧酵解；抑制肠道内葡萄糖的吸收；改善胰岛素受体对胰岛素的敏感性。代表药二甲双胍、苯乙双胍。

#### 94. 二甲双胍适应证

首选用于单纯饮食控制及体育锻炼治疗无效的 2 型糖尿病，特别是肥胖的 2 型糖尿病。对磺酰脲类疗效较差的糖尿病患者与磺酰脲类口服降血糖药合用。

#### 95. $\alpha$ 葡萄糖苷酶抑制剂分类与作用特点

竞争性抑制双糖类水解酶  $\alpha$  葡萄糖苷酶的活性而减慢淀粉等多糖分解为双糖（如蔗糖）和单糖（如葡萄糖）；延缓单糖的吸收，降低餐后血糖峰值；单独服用不会引起低血糖。代表药有阿卡波糖、伏格列波糖和米格列醇。

#### 96. 阿卡波糖

(1) 适应证：配合饮食控制用于 2 型糖尿病；降低糖耐量低减者的餐后血糖。

(2) 注意事项：本品应于餐中整片（粒）吞服。

#### 97. 胰岛素增敏剂

(1) 作用特点，增加骨骼肌、肝脏、脂肪组织对胰岛素的敏感性，代表药主要有罗格列酮和吡格列酮。

(2) 适应证，如，罗格列酮：用于 2 型糖尿病。也可与磺酰脲类或双胍类药合用治疗单用时血糖控制不佳者。

#### 97. 甲状腺激素

(1) 药理作用——也是其生理作用。

①维持正常生长发育，影响脑和长骨的生长发育。

②甲状腺功能不足，小儿可致呆小病（克汀病）；成人引起黏液性水肿。

③促进代谢：提高基础代谢率，使产热增加。

(2) 临床应用——用于甲低的替代补充治疗。如①呆小病②黏液性水肿③单纯性甲状腺肿。

(3) 不良反应：甲亢，如多汗、体重下降、急躁、失眠、神经过敏等，甚至出现震

颤、发热等。老人和心脏病患者，可发生心绞痛和心肌梗死。

#### 98. 甲巯咪唑、丙硫氧嘧啶——硫脲类抗甲状腺药

##### (1) 药理作用

抑制甲状腺细胞内的过氧化物酶，从而抑制甲状腺激素的生物合成。

轻度抑制甲状腺刺激性免疫球蛋白，病因治疗。

不足——不影响碘的摄取，对已合成的甲状腺激素无效，因此用药后须待已合成的甲状腺激素被消耗后才能完全生效。用药 2~3 周甲亢症状开始减轻，1~3 个月基础代谢率才恢复正常。

##### (2) 临床应用

甲亢——轻症，或不宜手术和放射性碘治疗的中、重度病人。

甲状腺手术前准备——使甲状腺功能控制到正常或接近正常水平。

#### 99. 强心苷类正性肌力药

##### (1) 作用机制：

①抑制衰竭的心肌细胞膜上  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATP 酶，使细胞内  $\text{Na}^+$  水平升高。

②促进  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$  交换，提高细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  水平，心肌收缩加强。

优点：不产生耐受性，是唯一能保持左室射血分数持续增加的药物。可缓解症状、改善临床状态。

不足：不能减少远期死亡率和改善预后。

##### (2) 常用药物的特点

①地高辛：中效

②甲地高辛：效应较强、排泄速度较快、安全性高。

③去乙酰毛花苷(西地兰 D)：速效。溶解性和稳定性好，为常用的注射液。

④毛花苷丙(西地兰 C)：速效。很少口服而采取静脉注射。

⑤洋地黄毒苷：速效。经肝脏代谢，受肾功能影响小，可用于肾功能不全者。

⑥毒毛花苷 K：速效。口服不易吸收，主要采取静脉给药。

##### (3) 临床应用

强心苷类药物适用于已经使用利尿剂、ACEI(或 ARB) 和  $\beta$  受体阻断剂治疗而仍持续有症状的慢性收缩性心力衰竭或合并心室率快的心房颤动患者。

##### (4) 典型不良反应

①胃肠道症状——洋地黄中毒的信号，表现为：厌食、恶心、呕吐或腹痛。

②心血管系统——心律失常，最多见的是室性早搏、室性心动过速；加重心力衰竭。

③神经系统——意识丧失、眩晕、嗜睡、烦躁不安、神经异常、亢奋。(与抑制神经系统  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATP 酶有关)

④感官系统——色觉异常(红-绿、蓝-黄辨认异常)。

#### 100. 非强心苷类正性肌力药

##### (1) 分类和作用特点

$\beta$  受体激动剂和磷酸二酯酶III抑制剂都是通过提高心肌细胞内环磷腺苷(cAMP)水平而增强心肌收缩力。 $\beta$  受体激动剂:多巴胺和多巴酚丁胺;磷酸二酯酶III抑制剂:米力农、氨力农。

##### (2) 用药监护

多巴胺静脉滴注前必须稀释;氨力农在葡萄糖注射液中不稳定,宜使用0.9%氯化钠注射液。

#### 101. 抗心律失常药分类

##### (1) 钠通道阻滞剂

I a类:奎尼丁、普鲁卡因胺。

I b类:利多卡因、苯妥英钠、美西律。

I c类:普罗帕酮、氟卡尼。

(2) II类:普萘洛尔( $\beta$ 受体阻断剂)。作为唯一能降低心脏性猝死而降低总死亡率的抗心律失常药。

(3) III类:胺碘酮、索他洛尔(阻断钾通道,延长动作电位时程药)

(4) IV类:维拉帕米、地尔硫草(钙通道阻滞剂)

(5) V类:腺苷、天冬酸钾镁和地高辛

#### 102. 抗心律失常药药理作用与临床评价

##### (1) I类钠通道阻滞药

IA类——奎尼丁、普鲁卡因胺:广谱;

IB类——利多卡因、苯妥英钠、美西律;

利多卡因——仅用于室性心律失常;

美西律——仅用于慢性窦性心律失常。

##### (2) $\beta$ 受体阻断剂(II类,XX洛尔)

唯一能降低心脏性猝死而降低总死亡率的抗心律失常药,主要用于室上性和室性心律失常。

##### (3) 延长动作电位时程药(III类)

用于治疗室上性和室性心律失常。

胺碘酮具有所有四类抗心律失常活性，还能阻断 $\alpha$ 、 $\beta$ 受体，属于广谱抗心律失常药。索他洛尔兼有第II类和第III类抗心律失常药特性。

(4) 钙通道阻滞剂(IV类)

①维拉帕米：静脉注射用于终止阵发性室上性心动过速和左心室特发性室性心动过速；口服用于减慢心房颤动、心房扑动和持续性房性心动过速的心室率。

②地尔硫卓：主要用于心房颤动和心房扑动时的心室率控制。

总结：心律失常的首选药

①窦性——普萘洛尔(II类)

②室上性——维拉帕米(IV类)

③急性室性——利多卡因(Ib类)

④慢性室性——美西律(Ib类)

⑤广谱——胺碘酮(III类)

103. 胺碘酮不良反应：①心律失常；②肺毒性；③甲状腺功能——减退/亢进；④光过敏——显著。⑤低血压和心动过缓。⑥严重——肝炎和肝硬化。⑦静脉推注可以诱发静脉炎。

注意：伴预激综合征的心律失常，合并器质性心脏病的心律失常选胺碘酮。

104. 硝酸酯类药物作用特点

(1) 降低心肌氧耗量；扩张冠状动脉和侧支循环血管；增加左心衰竭患者的每搏输出量和心输出量，改善心功能；轻微的抗血小板聚集作用。

(2) 硝酸甘油舌下含服是治疗心绞痛急性发作的首选，临床上主要是终止缺血发作；硝酸异山梨酯以及5-单硝酸异山梨酯临床上主要是用于预防缺血发作。

105. 钙通道阻滞剂作用特点

钙通道阻滞剂CCB通过阻滞细胞膜L-型钙通道，抑制平滑肌 $Ca^{2+}$ 进入血管平滑肌细胞内，从而降低心肌氧耗、改善心肌供血、保护缺血心肌细胞，发挥抗心绞痛的作用。CCB对冠状动脉痉挛所致的变异型心绞痛最为有效。

106. 抗心绞痛药典型不良反应

(1) 心脏抑制——心脏停搏、心动过缓、房室传导阻滞和心衰。

(2) 过度扩血管——低血压、面部潮红、头痛、下肢及踝部水肿。

(3) 反射性交感神经兴奋——心功能不全。

(4) 牙龈增生。

107. 一线降压药(5 大类)

- (1) 利尿剂——氢氯噻嗪等)
- (2)  $\beta$  受体阻断剂——XX 洛尔
- (3) 钙通道阻滞剂——XX 地平
- (4) 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)——XX 普利
- (5) 血管紧张素 II 受体阻断剂(ARB)——XX 沙坦

108. 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)——主打药：卡托普利

(1) 作用机制：抑制血管紧张素转换酶的活性，抑制血管紧张素 I 转换成血管紧张素 II；同时作用于缓激肽系统，抑制缓激肽降解。是唯一具有干预 RAAS 和激肽释放酶激肽系统的双系统保护药。

(2) 作用特点

- ①改善左心室功能，增加左室射血分数和心脏指数，延缓血管壁和心室壁肥厚。
- ②扩张动静脉，增加冠脉血流量，增加静脉床容量，使回心血量进一步减少，心脏前负荷降低。
- ③可缓解慢性心力衰竭的症状，降低死亡率，改善预后——全部心力衰竭患者，均需应用 ACEI。
- ④缓解肾动脉闭塞引起的高血压，同时增加肾血流量。
- ⑤保护肾功能，改善糖尿病患者多蛋白尿或微量蛋白尿，延缓肾脏损害，但又可能引起急性肾衰竭和高钾血症——“双刃剑”。
- ⑥调节血脂和清除氧自由基。

(3) 不良反应

- ①皮疹、血管神经性水肿、味觉减退及首剂低血压。
- ②刺激性干咳：缓激肽、P 物质和前列腺素在肺内聚积所致。
- ③蛋白尿、高血钾、肾功能损害等。

109. 利尿降压药——主打药：氢氯噻嗪

(1) 药理作用及作用机制——缓慢、温和、持久。

- ①早期降压机制：排钠利尿造成体内  $\text{Na}^+$  和水的负平衡，使细胞外液和血容量减少。
- ②长期应用降压机制：排钠利尿使细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  减少。细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  的减少使血管平滑肌对缩血管物质去甲肾上腺素等的反应性降低；诱导血管壁产生扩血管物质，如缓激肽、前列腺素 ( $\text{PGI}_2$ )。

(2) 临床应用——轻度、早期高血压。

(3) 不良反应

①电解质紊乱：低血钾、低血钠、低血氯等，其中低血钾较常见。血氨升高，肝功能不全、肝硬化患者慎用，以防引起肝昏迷。

②高尿酸血症：痛风患者慎用。

③代谢变化：抑制胰岛素分泌，并增加血清胆固醇和低密度脂蛋白，糖尿病、高脂血症者慎用。

(4) 其他：过敏性皮疹、皮炎（包括光敏性皮炎）、粒细胞及血小板减少等，溶血性贫血、坏死性胰腺炎等。

110.  $\beta$  受体阻断药——主打药：普萘洛尔（心得安）

(1) 药理作用：降压作用缓慢、温和、持久，口服后 2~3 周才开始降压。不产生直立性低血压。

(2) 降压机制：

①阻断心脏  $\beta_1$  受体，心率下降，心肌收缩力下降，心排出量下降。

②阻断肾脏  $\beta_1$  受体，肾素分泌下降，RAS 下降。

③阻断中枢  $\beta$  受体，外周交感张力下降。

④阻断交感突触前膜  $\beta$  受体，正反馈下降，NA 分泌下降。

⑤增加前列环素（PGI<sub>2</sub>）的合成。

(3) 临床应用：轻度及中度高血压。伴有冠心病、脑血管病变及夹层动脉瘤者尤为适用。支气管哮喘患者禁用。

(4) 不良反应

①抑制心脏——导致急性心力衰竭、心动过缓、房室传导阻滞等。

②反跳现象：长期使用而突然停用（ $\beta$  受体上调），可产生高血压、快速型心律失常、心绞痛加剧等。

③一般反应：恶心、腹泻、乏力、失眠、皮疹等。

111. 钙通道阻滞药——硝苯地平（心痛定）

(1) 药理作用及降压作用机制：抑制血管平滑肌和心肌细胞的  $\text{Ca}^{2+}$  内流，对小动脉平滑肌较静脉更敏感，使外周血管阻力降低，血压下降。不足，伴反射性心率加快，心搏出量增加，血浆肾素活性增高。

(2) 临床应用：①轻、中和重度高血压。②合并有心绞痛、肾脏疾病、糖尿病、哮喘、高脂血症及恶性高血压患者。

(3) 不良反应：①心动过速、头痛、低血压、潮红、眩晕、恶心等。②胃肠功能紊

乱、外周组织水肿、咳嗽、气喘及肺水肿。③过敏反应，如皮疹、药热及肝功能异常等。

#### 112. 肝素——抗凝血药

(1) 药理作用：体内、体外均抗凝，作用强大、迅速而短暂。可防止血栓形成和扩大，但对已形成的血栓无溶栓作用。必须注射，口服无效。

(2) 抗凝血机制：激活抗凝血酶III，进而灭活多种凝血酶和凝血因子。还有促纤溶、抗血小板聚集、降低血黏度、抗炎、调血脂、保护血管内皮等作用。

(3) 临床应用：①血栓栓塞性疾病：心肌梗死、肺栓塞、外周静脉血栓和心血管手术时栓塞等。②弥漫性血管内凝血（DIC）的高凝期。③体外抗凝：用于输血、体外循环和血液透析时的抗凝。

(4) 不良反应：过量——出血。处理：立即停药+鱼精蛋白对抗。

#### 113. 华法林——香豆素类抗凝剂

(1) 药理作用：抗凝缓慢、持久，口服有效，体内有效体外无效。

(2) 机制：肝脏合成凝血因子需要维生素K参与；华法林的化学结构与维生素K相似——竞争性阻止维生素K生成——阻止凝血因子合成。

(3) 临床应用：防治血栓性疾病，先用肝素，再用华法林维持。

(4) 不良反应：过量——出血。处理：减量或停药+维生素K1及输新鲜血或血浆。

#### 114. 维生素K——促凝血药

维生素K参与凝血因子II、VII、IX、X合成。用于：

(1) 维生素K缺乏症：胆汁分泌不足、早产儿及新生儿肝脏合成功能不足、广谱抗菌素抑制肠道细菌合成维生素K。肝脏疾病，凝血酶原和其他凝血因子合成减少。

(2) 双香豆素类（华法林）或水杨酸过量引起的出血。

#### 115. 阿司匹林药理作用：

(1) 解热作用：降低发热者的体温，而对正常者体温几无影响。

(2) 镇痛作用：轻、中度慢性钝痛如头痛、牙痛、神经痛、肌肉痛、关节痛和痛经等。对严重创伤性剧痛及内脏绞痛无效。不产生欣快感和依赖性。不抑制呼吸。

(3) 抗炎、抗风湿：较大剂量控制急性风湿热、类风湿性关节炎。只是对症治疗，不能根治，也不能防止疾病的发展及并发症的发生。

(4) 抑制血栓形成：小剂量：抑制血小板中的COX-1，减少TXA<sub>2</sub>（血栓素A<sub>2</sub>）的生成，降低心肌梗死病死率和再梗死率，防止脑血栓形成。大剂量：明显抑制血管内皮细胞的环氧酶，减少PGI<sub>2</sub>合成——降低或抵消小剂量阿司匹林的抗血栓形成作用。

116. 阿司匹林作用机制——抑制前列腺素合成所必需的环氧酶，干扰前列腺素（致热、致痛、致炎物质）的合成。

117. 阿司匹林的不良反应：

(1) 消化道反应：上腹不适，胃灼痛，甚至诱发或加重溃疡和出血。大剂量刺激延脑催吐化学感受器，恶心和呕吐，并可损伤胃黏膜，呈无痛性出血。

(2) 凝血障碍：长期或大剂量抑制凝血酶原形成，延长凝血酶原时间造成出血，预防——维生素 K。

(3) 变态反应：荨麻疹、血管神经性水肿甚至过敏性休克。少数诱发哮喘“阿司匹林性哮喘”。治疗方案——抗组胺药、糖皮质激素。

(4) 水杨酸反应：头痛、眩晕、恶心、呕吐、耳鸣、视力减退等中毒症状。严重者：谵妄、高热、大量出汗、脱水、过度呼吸、酸碱平衡失调甚至精神错乱。处理：立即停药，静脉滴入碳酸氢钠碱化尿液，加速水杨酸盐排泄。

(5) 瑞夷综合征：极少数病毒感染伴发热的儿童或青年，应用阿司匹林后出现严重肝功能损害合并脑病，严重者可致死。10 岁左右儿童，患流感或水痘者禁用。

(6) 对肾脏的影响：少数人，特别是老年人，伴有心、肝、肾功能损害的患者，可能引起水肿等肾小管功能受损的症状。

118. 阿司匹林的药物相互作用

(1) 增强其他水杨酸类药物、双香豆素类抗凝血药、磺胺类、降血糖药、巴比妥类、苯妥英钠、甲氨蝶呤的作用。

(2) 与糖皮质激素合用，加剧胃肠出血。

(3) 与碱性药（如碳酸氢钠）合用，促进阿司匹林排泄而降低疗效。

119. 抗血小板药——双嘧达莫

(1) 药理作用——主要是提高 cAMP 含量。

(2) 临床应用：血管栓塞性疾病和人工瓣膜置换术后的患者，防止血栓形成。

120. 纤维蛋白溶解药——溶栓

(1) 链激酶（溶栓酶）——在血栓栓塞早期应用，可缓解组织缺血坏死。

(2) 尿激酶——与链激酶相似。

121. 羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂（他汀类）：降低 LDL-ch 作用最强，还能改善动脉粥样硬化。本类药物具有广泛的首关效应。

(1) 严格遴选适应证和治疗方案

强效他汀组只有大剂量阿托伐他汀和瑞舒伐他汀两个药。



(2) 联合用药时宜慎重

他汀类和贝丁酸类、烟酸类药联合应用可能增加发生肌病的危险。

应用时必须监测肝毒性和肌毒性，对异常指标应跟踪观察。

(3) 掌握适宜的服药时间

提倡晚间服用他汀类，晚餐或晚餐后服药有助于提高疗效。

122. 羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂的典型不良反应

(1) 肌毒性——肌痛、肌病、横纹肌溶解症。

(2) 肝毒性——肝脏转氨酶 AST 及 ALT 升高。

123. 贝丁酸类降血脂药

(1) 侧重于 TG，并升高 HDL-ch。其适应证为高 TG 血症或以 TG 升高为主的混合型高脂血症。代表药物有吉非贝齐、非诺贝特、苯扎贝特、环丙贝特。

(2) 典型不良反应

胃肠道反应；肌痛、肌病；肝脏转氨酶 AST 及 ALT 升高。

(3) 监测用药的安全性

与他汀和烟酸类药合用时，可引起肌痛、横纹肌溶解症、肌磷酸激酶增高等，应予慎用，严重时应立即停药。

124. 掌握对高三酰甘油血症的药物治疗原则

(1) 选择调节血脂药需根据患者 LDL-ch 是否达标决定；LDL-ch 未达标者首选他汀类治疗；LDL-ch 已达标者，非 HDL-ch 成为治疗的次级目标，首选贝丁酸类、烟酸或  $\omega$ -3 不饱和脂肪酸治疗。

(2) 基于现有疗效及安全性证据，需要联合应用他汀类与贝丁酸类药物联合治疗时应首选非诺贝特。

125. 烟酸类分类和作用特点

烟酸是“较为全效”的调节血脂药，B 族维生素，大剂量时降脂。烟酸类可用于高胆固醇血症、高三酰甘油血症以及混合型高脂血症，也可用于心肌梗死。代表药物有烟酸、阿昔莫司。

126. 依折麦布通过抑制胆固醇转运蛋白抑制胆固醇吸收。代表药：依折麦布

注意事项：不能与葡萄柚汁合用，以免因血药浓度升高而发生不良反应。

127. 促凝血药分类和作用特点

(1) 促凝血因子合成药：维生素 K1、甲萘氢醌、甲萘亚硫酸氢钠。

(2) 促凝血因子活性药：酚磺乙胺能增强毛细血管抵抗力，增强血小板聚集性和黏

附性，使血管收缩，出血和凝血时间缩短，达到止血效果。

(3) 抗纤维蛋白溶解药：氨甲环酸、氨基己酸为氨基酸类抗纤溶酶药，与纤溶酶原或纤溶酶的赖氨酸结合区有高度亲和力，故能竞争性地抑制纤维蛋白的赖氨酸与纤溶酶结合，从而抑制纤维蛋白凝块的裂解，产生止血作用。

(4) 影响血管通透性药：卡巴克络可增强毛细血管对损伤的抵抗力，降低毛细血管的通透性，促进受损的毛细血管端回缩而促进凝血。

#### 128. 抗肿瘤药中干扰核酸生物合成的药物

(1) 分类①二氢叶酸还原酶抑制剂——甲氨蝶呤，培美曲塞。②胸苷酸合成酶抑制剂——氟尿嘧啶，卡培他滨。③嘌呤核苷酸互变抑制剂——巯嘌呤、硫鸟嘌呤。④核苷酸还原酶抑制剂——羟基脲。⑤DNA 多聚酶抑制剂——阿糖胞苷，吉西他滨。

##### (2) 临床应用和不良反应

氟尿嘧啶——消化道肿瘤、乳腺癌、卵巢癌，不良反应为消化道反应，骨髓抑制，脱发

阿糖胞苷——首选急性非淋巴性白血病，不良反应为血栓静脉炎、肝功能受损。

羟基脲——慢性粒细胞性白血病。

甲氨蝶呤——急性白血病；绒癌；乳腺癌、膀胱癌、睾丸癌、头颈部肿瘤。不良反应为间质性肺炎、肾毒性、流产、畸胎。

巯嘌呤——急性白血病；不良反应为致畸胎。

#### 129. 破坏 DNA 结构与功能的抗肿瘤药

##### (1) 分类

DNA 交联剂——氮芥、环磷酰胺、白消安。

破坏 DNA 的铂类配合物——顺铂。

破坏 DNA 的抗生素——丝裂霉素和博来霉素。

##### (2) 临床应用和不良反应

分类	临床应用（最主要）	不良反应
环磷酰胺	广谱	膀胱炎 致癌、致畸、致突变
白消安	慢性髓性白血病——效果显著	肺纤维化
丝裂霉素	各种实体瘤——胃癌、肺癌等	持久的骨髓抑制
博来霉素	睾丸或卵巢的生殖细胞肿瘤	1. 最严重：肺毒性 2. 骨髓抑制：很轻
顺铂	联合用药，治疗睾丸癌、卵巢癌、膀胱癌	肾毒性、耳毒性（尤其儿童）

130. 嵌入 DNA 及干扰转录 RNA——多柔比星和放线菌素 D。

临床应用和不良反应

药物	临床应用（最主要）	不良反应
放线菌素 D	绒癌	抑制骨髓、胃肠反应
多柔比星	①急性白血病、恶性淋巴瘤 ②乳腺癌	①心脏毒性 ②骨髓抑制明显

131. 干扰蛋白质合成：

	临床应用	不良反应
长春碱	+顺铂+博来霉素——睾丸癌首选	骨髓抑制
长春新碱	急淋、霍奇金病和恶性淋巴瘤； 单独用于儿童急淋	骨髓抑制轻，但神经毒性比长春碱严重
紫杉醇	治疗卵巢癌和乳腺癌的一线药物	骨髓抑制，神经毒性和心脏毒性

132. 影响体内激素平衡的药物：氨鲁米特、他莫昔芬、氟他胺

	临床应用
他莫昔芬	ER（+）的晚期乳腺癌，是停经后晚期乳腺癌的首选药
氨鲁米特	乳腺癌，尤其是 ER（+）者
氟他胺	与促性腺激素释放激素的同类药物如亮丙瑞林合用——治疗前列腺癌

133. 苯二氮 类药理作用

- (1) 抗焦虑：小剂量
- (2) 镇静催眠：明显缩短入睡时间，显著延长睡眠持续时间，减少觉醒次数。
- (3) 抗惊厥、抗癫痫

地西洋——癫痫持续状态的首选药。用于子痫、小儿高热、破伤风等所致惊厥。

中枢性肌肉松弛——用于大脑或脊髓损伤引起的肌肉僵直，及缓解腰肌劳损引起的肌肉痉挛。

134. 苯二氮 类作用机制

GABA（ $\gamma$ -氨基丁酸）是中枢神经系统抑制性递质，作用于 GABA<sub>A</sub> 受体——Cl<sup>-</sup>通道开放——抑制效应。

135. 苯二氮 类不良反应

- (1) 后遗效应：可头昏、嗜睡和乏力等，大剂量可致共济失调。
- (2) 长期应用可有耐受性和依赖性，久服突然停药可出现戒断症状，如焦虑、失眠比巴比妥类的戒断症状轻。
- (3) 急性中毒：大剂量偶致共济失调、运动功能障碍、语言含糊不清，甚至昏迷。

136. 苯二氮 类主打药

地西洋（安定）——目前临床最常用的镇静、催眠、抗焦虑药。

氟硝西洋——能迅速诱导入睡，也可用于诱导麻醉。

劳拉西泮——抗焦虑作用强于地西泮，用于焦虑症、骨骼肌痉挛及失眠症。

奥沙西泮——主要用于焦虑症。

艾司唑仑（舒乐安定）——镇静催眠作用强，用于失眠症和焦虑症。

三唑仑——速效、短效、强效。

137. 巴比妥类药理作用：小剂量镇静，中等剂量催眠，大剂量抗惊厥、抗癫痫，中毒量麻痹延脑而死亡。

138. 巴比妥类机制：促进 GABA 与 GABA 受体结合，但不是增加 Cl<sup>-</sup>通道的开放频率，而是延长 Cl<sup>-</sup>通道的开放时间。

139. 巴比妥类临床应用：

- (1) 抗惊厥。
- (2) 静脉麻醉——小手术或内窥镜检查时麻醉。

140. 巴比妥类不良反应

- (1) 后遗效应。
- (2) 耐受性：药效降低，必须加大剂量才能维持预期作用
- (3) 依赖性，突然停药时产生戒断症状。
- (4) 变态反应。
- (5) 抑制呼吸中枢，中毒剂量可致昏迷、呼吸衰竭而死亡。
- (6) 肝药酶诱导作用：可加速自身和其他药物的代谢，影响药效。
- (7) 急性中毒表现：深度昏迷、高度呼吸抑制、血压下降、体温降低、休克及肾功能衰竭等。

141. 解热镇痛抗炎药共同作用

- (1) 解热作用：作用于下丘脑体温调节中枢，同时还可抑制前列腺素的合成与释放，使升高的体温调节降至正常。
- (2) 镇痛作用：仅对头痛、牙痛、肌肉痛、关节痛和神经痛等慢性钝痛有较好作用。
- (3) 抗炎（风湿、痛风）作用：大多数有抗炎作用，除乙酰苯胺类药物外。对风湿病、痛风能减轻其疼痛症状。不能根治，不能阻止疾病发展。

142. 解热镇痛抗炎药分类——水杨酸类：阿司匹林

143. 解热镇痛抗炎药分类——乙酰苯胺类——对乙酰氨基酚

是临床常用的解热镇痛药，解热镇痛作用与阿司匹林相似，但抗炎、抗风湿作用很弱。不用于抗炎或抗风湿。

**优点：**抗炎效果较弱，对胃肠道损伤小。对乙酰氨基酚大部分在肝脏代谢，但中间代

谢产物（乙酰亚胺醌）对肝脏有毒副作用。为轻中度骨性关节炎的首选药。对乙酰氨基酚中毒时可用乙酰半胱氨酸解毒。不良反应少，不诱发溃疡和瑞夷综合征，WHO 推荐儿童高热时首选的解热镇痛药。

## 药剂学

1. 制剂名=药物通用名+剂型名, 如维生素 C 片、阿莫西林胶囊、鱼肝油胶丸等。

2. 剂型的分类:

(1) 按形态学分类: 固体剂型、半固体剂型、液体剂型和气体剂型。

(2) 按给药途径分类有经胃肠道给药剂型: 口服给药; 非经胃肠道给药剂型包括:

①注射给药; ②皮肤给药; ③口腔给药等; ④鼻腔给药; ⑤肺部给药; ⑥眼部给药; ⑦直肠、阴道和尿道给药等。

(3) 按分散体系分类真溶液类; 胶体溶液类; 乳剂类; 混悬液类; 气体分散类; 固体分散类; 微粒类。

3. 药物剂型的重要性

(1) 剂型可改变药物的作用性质: 硫酸镁外敷——消除水肿; 口服——导泻、解除胆管痉挛; 注射——降压、抗惊厥。

(2) 剂型能改变药物的作用速度: 注射剂作用速度快, 而缓控释制剂药效慢。

(3) 改变剂型可降低(或消除)药物的不良反应: 氨茶碱治疗哮喘病可引起心跳加快, 若改成栓剂则可消除这种毒副作用。

(4) 剂型可产生靶向作用: 静脉注射的脂质体(微粒太小)可使药物在肝、脾等器官浓集性分布。

(5) 可提高药物的稳定性: 同种主要制成固体制剂的稳定性高于液体制剂, 对于主药易降解的, 可以考虑制成固体制剂。

(6) 剂型可影响疗效: 片剂、颗粒剂、丸剂等制备工艺不同会对药效产生显著影响。

4. 制剂稳定化影响因素与稳定化方法

(1) 影响因素

①处方因素: 广义酸碱催化; pH 值的影响; 离子强度的影响; 溶剂的极性的影响; 表面活性剂的影响; 处方中基质或赋形剂的影响。

②外界因素: 温度; 空气(氧); 光线及包装材料; 金属离子对自氧化有催化作用。

(2) 药物制剂稳定化方法: ①控制温度; ②调节 pH; ③改变溶剂; ④控制水分及湿度; ⑤遮光; ⑥驱逐空气; ⑦加入抗氧化剂或离子络合剂: 考虑 PH 值, 焦亚硫酸钠和亚硫酸

酸氢钠适用于弱酸性药物，硫代硫酸钠和亚硫酸钠用于偏碱性药物。

5. 药物配伍变化的类型：

(1) 物理配伍变化：

- ①溶解度改变；
- ②吸湿、潮解、液化与结块；
- ③粒径或分散状态的改变。

(2) 化学配伍变化：

①浑浊或沉淀：由 pH 改变产生沉淀，如酸性药物盐酸氯丙嗪注射液+碱性药物异戊巴比妥钠注射液。由生物碱盐溶液的沉淀，如多数生物碱盐的溶液和鞣酸、碘、碘化钾、乌洛托品等能产生沉淀。由水解产生沉淀，如苯巴比妥钠水溶液，硫酸锌滴眼液；由复分解产生沉淀，如硫酸镁+可溶性的钙盐；硝酸银+氯化物的水溶液。

②产气：如溴化铵和利尿药；

③变色：如含有酚羟基的药物+铁盐；维生素 C 与烟酰胺；多巴胺注射液与碳酸氢钠注射液；氨茶碱或异烟肼与乳糖。

6. 散剂的特点包括：①粒径小、比表面积大、易分散、起效快；②外用时其覆盖面大，且兼具保护、收敛等作用；③制备工艺简单，剂量易于控制，便于特殊群体如婴幼儿与老人服用；④包装、贮存、运输及携带较方便。但是，对光、湿、热敏感的药物一般不宜制成散剂。

7. 片剂崩解度或溶出度的要求，普通片剂的崩解时限是 15 分钟；分散片、可溶片为 3 分钟；舌下片、泡腾片为 5 分钟；薄膜衣片为 30 分钟；肠溶衣片要求在盐酸溶液中 2 小时内不得有裂缝、崩解或软化现象，在 pH6.8 磷酸盐缓冲液中 1 小时内全部溶解并通过筛网等；

8. 片剂的常用辅料主要有四大类：

(1) 稀释剂（填充剂）：淀粉、蔗糖、糊精、乳糖、预胶化淀粉（可压性淀粉）、MCC、无机盐类、甘露醇；

(2) 润湿剂：水、乙醇；

(3) 黏合剂：淀粉浆、MC、HPC、HPMC、CMC-Na、EC、PVP、明胶（可用于口含片）、PEG；

(4) 崩解剂的类型：干淀粉、CMS-Na、L-HPC、CCMC-Na、PVPP、泡腾崩解剂（碳酸氢钠和枸橼酸等）。

(5) 润滑剂：MS、微粉硅胶、滑石粉、氢化植物油、聚乙二醇类、十二烷基硫酸钠。

9. 片剂的包衣的主要目的:

- (1) 减少药物间的配伍变化、增加药物的稳定性, 防潮、避光;
- (2) 美化外观、掩盖药物的苦味或不良气味, 提高患者使用顺应性;
- (3) 控制药物在胃肠道的释放部位, 实现胃溶、肠溶或缓控释等目的。

10. 薄膜包衣材料:

- (1) 胃溶型材料有 HPMC、HPC、PVP、丙烯酸树脂 IV 号、AEA; 肠溶型材料有虫胶、CAP、丙烯酸树脂 I、II、III 号、HPMCP; 水不溶型: EC、醋酸纤维素。
- (2) 增塑剂: 水溶性增塑剂有丙二醇、甘油、PEG 等; 非水溶性增塑剂有甘油三醋酸酯、乙酰化甘油酸酯、邻苯二甲酸酯等。

(3) 释放调节剂(致孔剂): 蔗糖、氯化钠、表面活性剂和 PEG 等。

(4) 遮光剂: 二氧化钛。

11. 胶囊剂型对内容物具有一定的要求, 一些药物不适宜制备成胶囊剂:

- (1) 会导致囊壁溶化的水溶液或稀乙醇溶液药物;
- (2) 会导致囊壁软化的风化性药物; 会导致囊壁脆裂的强吸湿性的药物;
- (3) 导致明胶变性的醛类药物;
- (4) 会导致囊材软化或溶解的含有挥发性、小分子有机物的液体药物;
- (5) 会导致囊壁变软的 O/W 型乳剂药物。

12. 液体制剂溶剂的分类:

- (1) 极性溶剂有水、甘油、二甲基亚砷;
- (2) 半极性溶剂有乙醇、丙二醇、聚乙二醇;
- (3) 非极性溶剂有脂肪油、液状石蜡、油酸乙酯、乙酸乙酯。

13. 液体制剂常用的附加剂:

- (1) 增溶剂: 聚山梨酯类(吐温)、聚氧乙烯脂肪酸酯类(司盘)等。
- (2) 助溶剂: ①某些有机酸及其盐类, 如苯甲酸、碘化钾等; ②酰胺或胺类化合物, 如乙二胺等; ③一些水溶性高分子化合物, 如聚乙烯吡咯烷酮等。
- (3) 潜溶剂: 能与水形成潜溶剂的有乙醇、丙二醇、甘油、聚乙二醇等。
- (4) 防腐剂: 苯甲酸与苯甲酸钠、对羟基苯甲酸酯类、山梨酸与山梨酸钾、苯扎溴铵。

14. 表面活性剂的毒性顺序为: 阳离子表面活性剂>阴离子表面活性剂>非离子表面活性剂。两性离子表面活性剂的毒性和刺激性均小于阳离子表面活性剂。

- (1) 阴离子型:

- ①肥皂类，如硬脂酸钠、硬脂酸钙、三乙醇胺有机皂等；
- ②硫酸化物，如十二烷基硫酸钠、十六烷基硫酸钠、硫酸化蓖麻油；
- ③磺酸化物，如十二烷基苯磺酸钠。

(2) 阳离子型：季铵盐类，如新洁尔灭和洁尔灭。

(3) 两性离子型：卵磷脂、氨基酸型和甜菜碱型。

(4) 非离子型：脂肪酸甘油酯；蔗糖脂肪酸酯；脂肪酸山梨坦（司盘）；聚山梨酯（吐温）；聚氧乙烯脂肪酸酯；聚氧乙烯脂肪醇醚；聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物（泊洛沙姆）。

15. 一般来说，亲水亲油平衡值（HLB）值在 3~8 的表面活性剂适用作 W/O 型乳化剂；HLB 值在 8~16 的表面活性剂可用作 O/W 型乳化剂。

16. 低分子溶液剂包括低分子溶剂（<1nm）、溶液剂、芳香水剂、酊剂、甘油剂、糖浆剂、其他低分子溶液剂（搽剂、涂剂、涂膜剂、洗剂、灌肠剂）。

17. 乳剂的不稳定现象：分层（可逆）；絮凝（可逆）；合并与破坏；转相；酸败。

18. 注射剂的质量要求：

- (1) pH：注射剂的 pH 应和血液 pH 相等或相近；
- (2) 渗透压：与血浆相同的或略偏高的渗透压；
- (3) 稳定性；
- (4) 安全性；
- (5) 澄明；
- (6) 无菌；
- (7) 无热原。

19. 注射剂的制药用水：①纯化水不得用于注射剂的配置和稀释；②注射用水是最常用的注射用溶剂，可作为注射剂、滴眼剂的溶剂或稀释剂及容器的清洗溶剂；③灭菌注射用水主要用于注射用灭菌粉末的溶剂或注射剂的稀释剂。

20. 热原是微生物产生的一种内毒素，它是能引起恒温动物体温异常升高的致热物质，致热能力最强的是革兰氏阴性杆菌。

热原的性质包括：水溶性；不挥发性；耐热性；过滤性；热原能被强酸、强碱、强氧化剂（高锰酸钾、过氧化氢）、超声波破坏等。

热原的污染途径主要有：①溶剂带入；②原辅料带入；③用具带入；④制备带入；⑤使用带入。热原的除去方法有：药液或溶剂中的热源可以采用吸附法、离子交换法、凝胶过滤法、超滤法、反渗透法、也采用两次以上湿热灭菌法、提高灭菌温度和时间、微波法



等；容器或用具上的热源可以采用高温法和酸碱法。

21. 溶解度的影响因素包括：药物分子结构与溶剂、温度、药物的晶型、粒子大小、加入第三种物质、同离子效应。

增加溶解度的方法：加入增溶剂、加入助溶剂、制成盐类、使用混合溶剂、制成共晶。

22. 静脉注射脂肪乳剂：植物油脂为主要成分，+乳化剂（卵磷脂、豆磷脂、普朗尼克-F-68）+注射用水——水包油型乳剂。

23. 注射用无菌粉末又称粉针，适用于水中不稳定药物，尤其是对湿、热敏感的抗生素和生物制品。

24. 乳膏剂的特点：具有触变性和热敏性。

25. 气雾剂系指原料药物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。

26. 气雾剂的抛射剂一般可分为氯氟烷烃、氢氟烷烃、碳氢化合物及压缩气体四大类。气雾剂的潜溶剂：与水形成潜溶剂的有乙醇、丙二醇、甘油和聚乙二醇。气雾剂的润湿剂：常用的是表面活性剂。

27. 栓剂的特点：

(1) 局部作用栓剂：阴道栓和甘油栓；

(2) 全身作用栓剂：主要是直肠栓，吗啡栓、苯巴比妥钠栓。

28. 栓剂的常用基质：

(1) 油脂性基质：可可豆脂；半合成或全合成脂肪酸甘油酯：①椰油酯；②棕榈酸酯；③混合脂肪酸甘油酯。

29. 快速释放制剂的速释技术：

(1) 固体分散体分类：

①低共熔混合物——以微晶状态分散（常用）；

②固态溶液——呈分子状态分散（均相体系）；

③共沉淀物——非结晶性无定型物（玻璃态固熔体）；

(2) 包合技术：形成包合物——液体药物固体化的一种方式（β环糊精）。

30. 滴丸剂是固体或液体药物+适宜基质加热熔融溶解、乳化或混悬于基质中，滴入不相混溶、互不作用的冷凝介质中。

滴丸剂的常用基质：①水溶性基质有聚乙二醇、硬脂酸钠、甘油明胶、聚氧乙烯单硬脂酸酯、泊洛沙姆；②脂溶性基质有硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、氢化植物油、虫蜡、蜂蜡。

31. 缓释、控释制剂的释药原理分类：

- (1) 溶出原理：制成溶解度小的盐或酯；与高分子化合物生产难溶性盐；控制粒子大小。
- (2) 扩散原理：增加黏度以减小扩散速度，可以制成包衣、制微囊、不溶性骨架片、植入剂、乳剂。
- (3) 溶蚀与溶出、扩散结合原理：生物溶蚀型骨架系统。
- (4) 渗透压驱动原理：释药不受环境 pH 的影响。
- (5) 离子交换原理：由水不溶性交联聚合物组成的树脂。

32. 缓释、控释制剂的常用材料：

- (1) 骨架型缓释材料：
    - ①亲水性凝胶：羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚维酮、卡波姆、壳聚糖；
    - ②不溶性：聚甲基丙烯酸酯、乙基纤维素、聚乙烯、无毒聚氯乙烯、乙烯—醋酸乙烯共聚物；
    - ③生物溶蚀型：动物脂肪、蜂蜡、巴西棕榈蜡、氢化植物油、硬脂醇、单硬脂酸甘油酯。
  - (2) 包衣膜型缓释材料：
    - ①不溶性高分子材料：乙基纤维素；
    - ②肠溶性高分子材料：丙烯酸树脂 L 和 S 型、CAP。
  - (3) 增稠剂：明胶、PVP、CMC、PVA、右旋糖酐。
33. 经皮给药制剂的基本结构：①背衬层；②药物贮库层；③控释膜；④胶黏膜；⑤保护膜。

34. 靶向制剂应具备定位浓集、控制释药、无毒及生物可降解性等特点。

靶向制剂按靶向源分类：

- (1) 被动靶向制剂：微球、微囊、纳米粒、脂质体、乳剂；
- (2) 主动靶向制剂：修饰的药物载体、前体药物；
- (3) 物理化学靶向制剂：磁性、热敏、pH 敏感、栓塞性。

35. 被动靶向制剂在体内的分布：

- (1) 药物粒径大于  $7\ \mu\text{m}$  的微粒通常被肺的最小毛细血管床以机械滤过方式截留；
- (2) 药物粒径小于  $1\sim 2.5\ \mu\text{m}$  时一般被肝、脾中的巨噬细胞摄取；
- (3) 药物粒径小于  $10\text{nm}$  的纳米囊或纳米球可缓慢积集于骨髓；

(4) 靶向制剂的点电荷性：负电——肝；正电——肺。

36. 药物制剂的靶向性可由相对摄取率  $r_e$ 、靶向效率  $t_e$ 、峰浓度比  $C_e$  等参数来衡量。参数值愈大靶向效果愈好。

37. 新型靶向脂质体：①前体脂质体可预防脂质体之间相互聚集，且更适合包封脂溶性药物；②长循环脂质体；③免疫脂质体；④热敏脂质体；⑤pH 敏感性脂质体。

38. 通常要求脂质体的药物包封率达 80% 以上。载药量与药物的性质有关，通常亲脂性药物或亲水性药物较易制成脂质体。

39. 脂质体的稳定性：

(1) 物理稳定性：主要用渗漏率表示，即在贮存期间脂质体的包封率变化情况。

(2) 化学稳定性：①磷脂氧化指数；②磷脂量的测定；③防止氧化的措施。

40. 药物的体内的四个过程包括：吸收、分布、代谢、排泄。药物的吸收、分布和排泄过程统称为转运，而分布、代谢和排泄过程称为处置，代谢与排泄过程合称为消除。

41. 生物膜的结构：主要由类脂质、蛋白质和少量糖类所组成。由脂质构成的双分子层构成，膜结构具有半透性，脂溶性药物容易通过，脂溶性小的药物难以通过。小分子水溶性药物可经含水性小孔吸收。

42. 药物通过生物膜的转运方式：

(1) 被动转运：物质从高浓度向低浓度转运，转运速度与膜两侧的浓度差成正比，不消耗能量，不需要载体，无饱和现象和竞争抑制现象，主要有滤过和简单扩散。

(2) 载体转运有主动转运和易化扩散两种方式：

43. 影响药物吸收的物理化学因素：脂溶性和解离度、溶出速度、药物在胃肠道中的稳定性。

44. 影响药物吸收药物溶出的因素：粒子大小；湿润性；多晶型；溶剂化物。

45. 提高药物吸收药物溶出的办法：①药物微粉化；②使用表面活性剂；③制成盐或亲水性前体药物，可增加药物的溶解度，也可增加难溶性药物的吸收；④制成速释制剂，如固体分散体、环糊精包合物、磷脂复合物等方法提高溶出速度；⑤固体分散体。

46. 一般认为口服剂型药物的生物利用度的顺序为：溶液剂 > 混悬剂 > 胶囊剂 > 片剂 > 包衣片。

47. 药物的非胃肠道给药途径有：注射给药、吸入给药、鼻腔给药、口腔黏膜给药、眼部给药、皮肤给药。

48. 肺部给药时，药物粒子大小影响药物到达的部位。

49. 影响药物分布的因素：药物与组织的亲和力；血液循环系统；药物与血浆蛋白结

合的能力；微粒给药系统。

50. 药物代谢的主要部位是在肝脏，影响药物代谢的因素有：给药途径和剂型的影响；给药剂量的影响；代谢反应的立体选择性；酶诱导作用和抑制作用；基因多态性；生理因素。

51. 肾脏是人体排泄药物及其代谢物的最重要器官。药物的肾排泄是指肾小球滤过、肾小管分泌和肾小管重吸收的总和。

## 药物化学.

### 1. 药物的结构与命名：

(1) 通用名：指有活性的药物物质，而不是最终的药品。为 INN（国际非专利药品名称）；性质：一个药物只有一个药品通用名。

(2) 商品名：针对的是药物最终产品，即剂量和剂型已确定的含有一种或多种药物活性成分的药物；性质：由制药企业自己进行选择。

(3) 化学名：准确的表达药物的化学结构。通常以阿拉伯数字来标示取代基的位置；根据其化学结构式来进行命名的，母核+官能团。官能团要标示出位置。

### 2. 药物的溶解度、分配系数和渗透性对药效影响

(1) 溶解度：亲水性或亲脂性过高或过低都对药效产生不利影响；

(2) 脂水分配系数（P）：药物在生物非水相中物质的量浓度与在水相中物质的量浓度之比，P 值越大，脂溶性越高（常用  $\lg P$  表示）。

(3) 渗透性：药物既具有脂溶性又有水溶性，根据药物溶解性和肠壁渗透性的不同组合将药物分为四类：

第 I 类：高水溶性、高渗透性的两亲性分子药物，体内吸收主要取决于胃排空速率，如普萘洛尔、依那普利、地尔硫草。

第 II 类：低水溶性、高渗透性的亲脂性分子药物，体内吸收主要取决于溶解速率，如双氯芬酸、卡马西平、吡罗昔康。

第 III 类：高水溶性、低渗透性的水溶性分子药物，体内吸收主要取决于渗透效率的影响，如雷尼替丁、纳多洛尔、阿替洛尔。

第 IV 类：低水溶性、低渗透性的疏水性分子药物，体内吸收比较困难，如特非那定、酮洛芬、呋塞米。

### 3. 药物的酸碱性、解离度和 pKa 对药效的影响

(1) 酸性药物： $\lg \frac{[HA]}{[A^-]} = pK_a - pH$ ；(2) 碱性药物： $\lg \frac{[B]}{[HB^+]} = pH - pK_a$ 。

酸性药物： $pK_a > pH$ ，分子型比例高； $pK_a = pH$ ，解离 / 非解离各一半。

#### 4. 药物与作用靶标结合的化学本质（药物与生物大分子）

(1) 共价键键合类型是不可逆的结合形式。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）。

#### 5. 药物的手性特征及其对药物作用的影响：

(1) 对映异构体之间具有等同的药理活性和强度，如普罗帕酮、氟卡尼。

(2) 对映异构体之间药理活性相同，但强弱不同，如氯苯那敏、萘普生。

(3) 对映异构体中一个有活性，一个没有活性，如 L-甲基多巴、S-氨基烯酸。

(4) 对映异构体之间产生相反的活性，如哌西那朵、扎考必利、依托唑啉、异丙肾上腺素。

(5) 对映异构体之间产生不同类型的药理活性，如右丙氧芬（镇痛）——左丙氧芬（镇咳）；右美沙芬（镇咳）——左美沙芬（镇痛）；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，如左旋多巴、乙胺丁醇、四咪唑。

#### 6. 苯二氮草类的构效关系：

(1) 苯二氮草类镇静催眠药物的化学结构含有 A、B、C 三个环，其基本结构药物为地西洋。①A 环：苯二氮草 A 环上 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，其次序为  $NO_2 > Br > CF_3 > Cl$ ，如硝西洋和氯硝西洋活性均比地西洋强。②B 环：地西洋体内代谢时在 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。但 3 位羟基衍生物可保持原有药物的活性，临床上较原药物更加安全，3 位羟基的药物如奥沙西洋。③C 环：B 环 5 位上的苯环（C 环）取代是产生药效的重要基团之一，无苯基取代的化合物没有镇静催眠活性。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（氟安定）和氟地西洋等。

(2) 常见的药物结构特征及作用特点：奥沙西洋是地西洋的代谢产物；三唑仑 1、2 位并入三氮唑，1 位甲基，2 位氯原子，1，2 位并上三唑环，使代谢稳定性增加，活性显著增加，按第一类精神药品管理。

(3) 非苯二氮草类药物中，唑吡坦结构中含有咪唑并吡啶；佐匹克隆结构中含有吡咯酮药物，结构中含有一个手性中心，具有旋光性；艾司佐匹克隆是佐匹克隆的右旋异构体。

7. 巴比妥类药物为环丙二酰脲（又称巴比妥酸）的衍生物。巴比妥酸本身无治疗作用，当5位上的两个氢原子被烃基取代时才呈现活性。巴比妥类药物为5, 5-二取代巴比妥类化合物，口服时，可以吸收并进入脑中而发挥作用，当5位为单取代或无取代基时，口服不易吸收。①苯巴比妥为丙二酰脲类，5位取代基为芳烃和饱和烷烃，一般代谢氧化为酚或醇类，由于其不易被代谢而易被重吸收，因而作用时间长。5位取代基的氧化是巴比妥类药物代谢的主要途径，也是决定药物作用时间长短的因素，苯巴比妥不易被代谢，因而作用时间长；②苯妥英钠为乙内酰脲类，5位两个氢被苯基取代。具有“饱和代谢动力学”的特点，如果用量过大或短时下反复用药，可使代谢酶饱和，代谢将显著减慢，并易产生毒性反应。

#### 8. 二苯并氮草类药物

(1) 卡马西平是二苯并氮草类中第一个上市的药物。卡马西平结构中10、11双键，5位酰胺主要用于苯妥英钠等其他药物难以控制的癫痫大发作、复杂的部分性发作或其他全身性发作。

(2) 奥卡西平的10-酮基衍生物，可以阻断脑内电压依赖性的钠通道，也有很强的抗癫痫活性。

#### 9. 抗精神病药物吩噻嗪类的构效关系

吩噻嗪类抗精神病药物的代表药物是氯丙嗪，临床上常用来治疗以兴奋症为主的精神病，主要副作用是锥体外系作用。①吩噻嗪类药物的2位引入吸电子基团时可增强活性。当氯丙嗪2位氯被吸电子作用更强的三氟甲基取代时，抗精神病活性增强，如三氟丙嗪的作用活性为氯丙嗪的4倍。②2位乙酰基取代可降低药物的毒性和副作用，如乙酰丙嗪作用弱于氯丙嗪，但毒性亦较低。③吩噻嗪母核上的氮原子（10位）的取代基对活性的影响很大，10位N原子常为叔胺，也可为氮杂环，以哌嗪取代的侧链作用最强，例如奋乃静、氟奋乃静。④将吩噻嗪环上10位氮原子用碳原子取代，则得到噻吨类，又称硫杂蒽类药物。

10. 抗精神失常药代表药物中，氯丙嗪属于吩噻嗪类，有光毒化过敏反应；奋乃静属于吩噻嗪类，哌嗪取代的侧链，活性比氯丙嗪强十几倍；氯普噻吨属于噻吨类，又称硫杂蒽类药物，其顺式异构体活性大于反式异构体；利培酮是运用拮抗原理设计的非经典抗精神病药物，其活性代谢物帕利哌酮。

### 11. 抗抑郁药的药物化学考点

(1) 去甲肾上腺素重摄取抑制剂中，丙米嗪和氯米帕明属于二苯并氮草类；阿米替林属于二苯并庚二烯类；多塞平属于二苯并噁嗪类。

(2) 5-羟色胺(5-HT)重摄取抑制中，氟西汀含有手性碳，但使用外消旋混合物。两个对映体对人体5-羟色胺重吸收转运蛋白都显示了相似的亲和力；文拉法辛属于5-羟色胺-去甲肾上腺素双重摄取抑制剂；西酞普兰是含有苯并咪喃结构的5-羟色胺重摄取抑制剂，西酞普兰有一个手性碳，但药用为外消旋体；艾司西酞普兰是西酞普兰的S对映体，对5-羟色胺具有较高的亲和力和选择性；帕罗西汀含两个手性中心，市售帕罗西汀的构型是(3S, 4R)-(-)-异构体。帕罗西汀因其代谢酶CYP2D6具有饱和性而显示出非线性的药代动力学特征。

### 12. 镇痛药的的药物化学考点

(1) 构效关系：吗啡受体活性部位模型，主要结合点为：①一个负离子部位；②一个适合芳环的平坦区；③一个与烃基链相适应的凹槽部位。但是，吗啡类的镇痛活性与其立体结构密切相关，右旋吗啡完全没有药效及其他生理活性。

(2) 天然生物碱及其类似物中，吗啡具有菲环结构的生物碱，是由5个环稠合而成的复杂立体结构，含有5个手性中心，5个手性中心分别为5R, 6S, 9R, 13S, 14R。3位是具有弱酸性的酚羟基，17位是碱性的N-甲基叔胺，因此，吗啡具有酸碱两性。吗啡具有苯酚结构，在光照下即能被空气氧化变质，氧化可生成伪吗啡和N-氧化吗啡。伪吗啡亦称双吗啡，是吗啡的二聚物，毒性增大。故本品应避光，密封保存。有效的吗啡构型是左旋吗啡。吗啡在酸性溶液中加热，可脱水进行分子重排，生成阿扑吗啡，为多巴胺激动剂，可兴奋中枢的呕吐中心，临床上用作催吐剂。吗啡在体内羟基发生第II相生物结合反应为其主要代谢途径。将吗啡3位羟基甲基化得到可待因，可待因镇痛活性仅是吗啡的1/10，可待因具有较强的镇咳作用。纳洛酮是吗啡的N-甲基被烯丙基取代，为吗啡受体的拮抗剂，临床用于吗啡过量的解毒剂。

#### (3) 合成镇痛药：

①哌啶类：保留苯环和哌啶环同样具有镇痛作用。其中，哌替啶结构中含有4-苯基哌啶甲酸乙酯，是 $\mu$ 受体激动，酯键不易水解；代谢物去甲哌替啶代谢慢，蓄积，引发癫痫，不推荐慢性疼痛；芬太尼结构中含有丙酰胺结构，是 $\mu$ 受体纯激动，亲脂性高，透过血脑屏障。

②氨基酮类：把哌啶环打开，依靠氨基和酮基的亲和力，拉成类似哌啶环结构。代表药物美沙酮具有活性，清除慢，作用时间长；戒断症状轻，常用于海洛因等成瘾造成的戒

断治疗，称美沙酮维持疗法；随着尿液 pH 增加，再吸收。

(4) 其他合成镇痛药中，布桂嗪是部分激动剂，起效快，用于各种疼痛；曲马多是微弱的阿片  $\mu$  受体激动剂，2 个手性碳，临床用其外消旋体，对呼吸系统抑制小，成瘾性小。

### 13. 解热、镇痛药主要有水杨酸类和乙酰苯胺类。

(1) 水杨酸类主要有阿司匹林、贝诺酯。①结构特征：A. 分子中含有羧基而呈弱酸性，可以在 NaOH 或  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液中溶解。羧基是产生解热镇痛活性的必要结构药效团。B. 分子中具有酯键可水解，产生水杨酸，其分子中由于含有酚羟基，在空气中久置，易被氧化成一系列淡黄、红棕甚至深棕色的醌型有色物质，而使阿司匹林成品变色。C. 分子中苯环的 5 位引入芳环，可使其抗炎活性增加。②阿司匹林作用：A. 解热、镇痛、抗炎：又名乙酰水杨酸，为环氧酶 (COX) 的不可逆抑制剂，可以使 COX 发生乙酰化反应而失去活性，从而阻断前列腺素等内源性致热致炎物质的生物合成，起到解热、镇痛、抗炎的作用。B. 抑制血小板凝聚和防止血栓形成：本品可减少血小板血栓素  $\text{A}_2$  的生成，起到抑制血小板凝聚和防止血栓形成的作用。

(2) 乙酰苯胺类代表药物对乙酰氨基酚，又称为扑热息痛。对乙酰氨基酚分子中具有酰胺键，相对稳定，贮藏不当时可发生水解，产生对氨基酚。另外，在对乙酰氨基酚的合成过程中也会引入对氨基酚杂质。毒性较大，还可进一步被氧化产生有色的氧化物质。大剂量服用本品后，乙酰亚胺醌可耗竭肝内储存的谷胱甘肽，进而与某些肝脏蛋白的巯基结合形成共价加成物，引起肝坏死。误使用过量对乙酰氨基酚，应用含有巯基结构药物如谷胱甘肽或乙酰半胱氨酸解毒，对乙酰氨基酚与抗凝血药同用时，可增强抗凝血作用，应调整抗凝血药的剂量。

### 14. 非甾体抗炎药按含有的药效团分为羧酸类和非羧酸类两大类。

(1) 羧酸类抗炎药物主要有：芳基乙酸类药物和芳基丙酸类药物。①芳基乙酸类代表药物是含吲哚 3-乙酸结构的吲哚美辛，最强的 COX 抑制剂之一。②芳基丙酸类代表药物是布洛芬。

(2) 非羧酸类抗炎药：①昔康类：含有 1, 2-苯并噻嗪结构，其分子含有烯醇结构药效团。美洛昔康作用于环氧酶-2，几乎无胃肠副作用。②昔布类：是一类选择性的 COX-2 抑制剂。选择性 COX-2 抑制剂能避免药物对胃肠道的副作用。塞来昔布有增大心血管事件的风险。

15. 抗痛风药秋水仙碱为一种天然产物，控制尿酸盐对关节造成炎症，主要抑制细胞菌丝分裂，有一定的抗肿瘤作用，并可以控制尿酸盐对关节造成的炎症，可在痛风急症时使



用，长期用药可产生骨髓抑制；别嘌醇含有 6-羟基嘌呤，抑制黄嘌呤氧化酶来抑制尿酸生成，适用于慢性痛风患者；苯溴马隆含有苯并吡喃衍生物，增加尿酸排泄速率，是促尿酸排泄药，适用于原发性高尿酸血症。

16. 镇咳药按作用部位分为中枢性镇咳药和外周镇咳药，中枢性镇咳药可直接抑制延脑咳嗽中枢产生镇咳作用，多为吗啡的类似物，作用于阿片受体，具有成瘾性，属特殊管理药品。主要代表药物是可待因和右美沙芬。可待因是吗啡的 3 位甲醚衍生物，对延脑的咳嗽中枢有直接抑制作用，约有 8%的可待因代谢后生成吗啡，可产生成瘾性；右美沙芬含有苯吗喃的基本结构，抑制延髓咳嗽中枢而发挥中枢性镇咳作用，主要用于治疗干咳，本药无镇痛作用。其对映体左旋美沙芬无镇咳作用，却有镇痛作用。

17. 祛痰药主要有溴己新、氨溴索、乙酰半胱氨酸和羧甲司坦。溴己新含有二溴苯胺环己胺，溴己新分子在体内可发生环己烷羟基化、N-去甲基的代谢得到活性代谢物氨溴索。氨溴索可作为谷胱甘肽的类似物，用于对乙酰氨基酚中毒的解毒，还有镇咳作用。乙酰半胱氨酸为巯基化合物，易被氧化，具有较强的黏液溶解作用。羧甲半胱氨酸为半胱氨酸的类似物，含有羧甲基，作用机制与乙酰半胱氨酸也不同，使低黏度的唾液黏蛋白分泌增加，而高黏度的岩藻黏蛋白产生减少，因而使痰液的黏滞性降低。

#### 18. 平喘药

(1)  $\beta_2$ 受体激动剂沙丁胺醇，市售外消旋体，R-左旋体活性大，S-右旋体代谢慢，对气管副作用大；沙美特罗是一长效  $\beta_2$ 受体激动剂，作用时间长达 12 小时；特布他林对气管  $\beta_2$ 受体选择性较高。

(2) 影响白三烯的平喘药主要有孟鲁司特、扎鲁司特、曲尼司特、普仑司特、齐留通、色甘酸钠。孟鲁司特为选择性白三烯受体的拮抗剂，口服吸收迅速而完全，几乎完全被代谢，并全部从胆汁排泄，适用于哮喘病的预防和长期治疗。色甘酸钠为肥大细胞的稳定剂，其为含有凯琳结构的苯并吡喃的双色酮，两个色酮对于活性来说是必需的，且必须保持共平面，失去其平面性，就失去活性，连接两个色酮的碳链不应超过 6 个碳，临床上用于预防支气管哮喘。

(3) M 胆碱受体阻断剂噻托溴铵，为将东莨菪碱季铵化，并将其托品酸改造为二噻酚羟基乙酸而衍生出的药物。异丙托溴铵是将阿托品季铵化得到的盐。

(4) 用于控制哮喘症状的糖皮质激素药物主要有倍氯米松、氟替卡松和布地奈德。丙酸倍氯米松结构中含有孕甾烷母核，有氯原子，通过酶迅速地水解成有一些活性的单丙酸酯，然后继续水解成实际上没有活性的倍氯米松。丙酸氟替卡松是  $17\beta$ -羧酸衍生物， $17\beta$ -羧酸酯有活性，羧酸无活性，用后之迅速水解无活性，能避免皮质激素的全身作用。

(5) 磷酸二酯酶抑制剂平喘药主要有茶碱、氨茶碱、二羟丙茶碱、多索茶碱。茶碱为黄嘌呤衍生物，结构与咖啡因的相似，在用药期间应监测其血药浓度。

#### 19. 目前临床上使用的抗溃疡药物

(1) 组胺 H<sub>2</sub> 受体阻断剂主要有西咪替丁、雷尼替丁、法莫替丁、尼扎替丁以及罗沙替丁。西咪替丁含有咪唑五元环、含硫醚的四原子链和末端取代胍三个部分构成，多种晶型，A 型晶生物利用度疗效佳；雷尼替丁含有咪唑环，二氨基硝基乙烯，临床用反式体，顺式体无活性。

(2) 质子泵抑制剂抗溃疡药物的分子由吡啶环，亚磺酰基，苯并咪唑环三个部分组成，不同点是苯并咪唑环上或者吡啶环上连的取代基不同。主要代表药物有奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑钠等。

20. 临床上经常使用的莨菪生物碱类解痉药物，有阿托品、东莨菪碱、山莨菪碱和丁溴东莨菪碱及后马托品。阿托品是莨菪醇和莨菪酸形成的酯，临床用更安全、也更易制备的外消旋体阿托品；东莨菪碱的 6, 7 位间一个  $\beta$ -取向的氧桥基团，主要进入中枢神经系统，是莨菪生物碱中中枢作用最强的药物；山莨菪碱结构中醇部分在 6 位多了一个  $\beta$ -取向的羟基，难以透过血脑屏障，中枢作用很弱。

21. 促胃肠动力药现常用的有多巴胺 D<sub>2</sub> 受体拮抗剂甲氧氯普胺，外周性多巴胺 D<sub>2</sub> 受体拮抗剂多潘立酮，通过乙酰胆碱起作用的伊托必利和莫沙必利等。甲氧氯普胺结构与普鲁卡因胺类似，均为苯甲酰胺的类似物，无局部麻醉和抗心律失常的作用，本品系中枢性和外周性多巴胺 D<sub>2</sub> 受体拮抗剂，具有促动力作用和止吐的作用，是第一个用于临床的促动力药，本品有中枢神经系统的副作用（锥体外系症状），常见嗜睡和倦怠。多潘立酮为较强的外周性多巴胺 D<sub>2</sub> 受体拮抗剂。

#### 22. 抗心律失常药

(1) 钠通道阻滞剂根据对钠离子通道阻滞程度的不同，将钠通道阻滞剂分为 IA、IB、IC 三类。IA 类抗心律失常药代表药物是奎尼丁。奎尼丁是从金鸡纳树皮中提炼出来的生物碱，是抗疟药物奎宁的立体异构体。IB 类抗心律失常药代表药物是美西律，化学结构与利多卡因类似，以醚键代替了利多卡因的酰胺键，稳定性更好，主要用于急、慢性心律失常，如室性早搏，室性心动过速，心室纤颤及洋地黄中毒引起的心律失常。IC 类抗心律失常药代表药物是普罗帕酮。

(2) 钾通道阻滞剂的代表药物是胺碘酮，其结构与甲状腺素类似，含有碘原子，影响甲状腺素代谢，主要代谢物为 N-脱乙基胺碘酮，也具有相似的电生理活性。

(3)  $\beta$  受体拮抗剂的构效关系：A.  $\beta$  受体拮抗剂药物分为两类基本结构，即芳氧丙

醇胺类和苯乙醇胺类；B. 侧链上均含有带羟基的手性中心，是关键药效团；C. 芳氧丙醇胺类侧链较苯乙醇胺类多一个亚甲氧基；D. 苯环或其他芳环上不同位置带有不同取代基，氨基 N 上大多带有一个取代基。代表药物有普萘洛尔、美托洛尔、倍他洛尔、比索洛尔、拉贝洛尔。其中，普萘洛尔是芳氧丙醇胺类，芳环为萘核，S-构型(左旋体)大于其 R-对映体，临床用外消旋体，对  $\beta_1$  受体和  $\beta_2$  受体均有阻断作用。

### 23. 抗心绞痛药

(1) 硝酸酯类硝酸甘油舌下含服能通过口腔黏膜迅速吸收，直接进入人体循环可避免首过效应，舌下含服后血药浓度很快达峰，1~2 分钟起效，半衰期约为 42 分钟。在肝脏硝酸甘油经谷胱甘肽还原酶还原为水溶性较高的二硝酸代谢物、少量的单硝酸代谢物 and 无机盐。前者仍有扩张血管作用，但作用仅为硝酸甘油的 1/10。脱硝基的速度主要取决于谷胱甘肽的含量，谷胱甘肽的消耗可导致对本品的快速耐受性。硝酸异山梨酯又名消心痛。硝酸异山梨酯进入人体后很快被代谢为 2-单硝酸异山梨酯和 5-硝酸异山梨酯，两者均具有抗心绞痛活性，半衰期长，脂溶性大，易透过血脑屏障，有头痛的不良作用。

#### (2) 钙通道阻滞剂：

①1, 4-二氢吡啶类构效关系：A. 1, 4-二氢吡啶环是该类药物的必需药效团。B. N1 上不宜带有取代基，6 位为甲基取代， $C_4$  位常为苯环，3, 5 位存在羧酸酯的药效团；C. 该类药物遇光极不稳定，亚硝基苯吡啶衍生物对人体极为有害，故在生产、贮存过程中均应注意避光。

②芳烷基胺类维拉帕米，其分子中含有手性碳原子，右旋体比左旋体的作用强得多。现用外消旋体。

③苯硫氮草类地尔硫草，其分子结构中有两个手性碳原子，具有四个立体异构体，其活性大小顺序依此为顺式 D- > 顺式 DL- > 顺式 L- > 反式 DL- 体。临床仅用其 D-顺式异构体。即 2S、3S 异构体。口服吸收迅速完全，但有较高的首过效应，主要代谢途径为脱乙酰基、N-脱甲基和 O-脱甲基化。

硝苯地平（又名心痛定）具有对称结构的二氢吡啶类药物，取代苯环上有硝基；非洛地平是非对称结构，取代苯环上有两个氯原子；氨氯地平是非对称结构，1, 4-二氢吡啶环的 2 位甲基被 2-氨基乙氧基甲基取代；尼莫地平是非对称结构，容易通过血脑屏障而作用于脑血管及神经细胞，临床用于预防和治疗蛛网膜下出血后脑血管痉挛所致的缺血性神经障碍、高血压和偏头痛等。

### 24. 抗高血压药

(1) 血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂可以分成三类：①含巯基的 ACE 抑制剂的唯一

代表卡托普利，巯基是药效的关键基团，含有脯氨酸片段，也是产生药效的关键药效团。

②含二羧基的 ACE 抑制剂，有依那普利、赖诺普利、贝那普利，其中，依那普利有 3 个手性中心，均为 S 构型；赖诺普利不是前药，含碱性的赖氨酸基团；贝那普利是前药。③含磷酰基的 ACE 抑制剂代表药物是福辛普利。

(2) 血管紧张素 II (A II) 受体拮抗剂：氯沙坦含有四氮唑、咪唑、联苯结构，无 ACE 干咳副作用，代谢物活性强；缬沙坦是第一个不含咪唑环的药物；厄贝沙坦用于合并 2 型糖尿病的高血压患者；替米沙坦是第一个不含四氮唑环的酸性基团为羧酸基，用于原发性高血压。

## 25. 调节血脂药

(1) 羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶 (HMG-CoA 还原酶) 抑制剂的构效关系：3, 5-二羟基羧酸药效团，对产生药效有至关重要的作用。他汀类药物会引起肌肉疼痛或横纹肌溶解的副作用，特别是西立伐他汀。他汀类药物分为：天然的及半合成改造药物，洛伐他汀、辛伐他汀和普伐他汀；人工全合成药物，氟伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀。其中，洛伐他汀是天然来源药物，氢化萘环，8 个手性中心，六元内酯环（前药）；辛伐他汀是半合成药物，氢化萘环，7 个手性中心，六元内酯环（前药），多一个甲基。

(2) 苯氧乙酸类降血脂药物主要降低甘油三酯，此类药物可明显的降低 VLDL 并可调节性的升高 HDL 的水平及改变 LDL 的浓度。

26. 甾体激素类药物的基本母核主要有：孕甾烷、雄甾烷和雌甾烷。

27. 肾上腺糖皮质激素类药物中，可的松的 11 位有酮基，体内代谢为氢化可的松；地塞米松的 1, 2 位有双键，9 位  $\alpha$  F, 16 位  $\alpha$  甲基；泼尼松是通过可的松的 1, 2 位引入双键而得的；泼尼松龙是在泼尼松 11 位变为羟基，为泼尼松的代谢物。曲安奈德的  $C_{16}$  羟基与  $C_{17}$   $\alpha$ -羟基形成缩醛。

28. 雌激素在化学结构上都属于雌甾烷类，A 环为芳香环，无 19-甲基，3 位带有酚羟基，17 位带有羟基或羰基。天然的雌激素有雌二醇、雌酮和雌三醇。将雌二醇的 17  $\beta$  位羟基酯化，得到作用时间长的苯甲酸雌二醇。炔雌醇是在雌二醇的 17  $\alpha$  位引入乙炔基，因增大了空间位阻，提高了 D 环的代谢稳定性，口服有效。尼尔雌醇是将炔雌三醇的 3 位羟基醚化，提高了 A 环的代谢稳定性，是可口服的长效雌激素。

29. 孕激素类药物中，黄体酮不能口服，只能肌肉注射油剂或使用栓剂，作用时间短；醋酸甲羟孕酮是口服，长效避孕药；炔诺酮具有甾酮结构改造，引入 17  $\alpha$ -乙炔基，去除 19 甲基，是口服，短效避孕药，抑制排卵作用强于黄体酮。

30. 雄性激素中，甲睾酮是在睾酮的 17  $\alpha$  位引入甲基，增大 17 位的代谢位阻，可口服。

继续延长 17  $\alpha$ -烷基基的长度均导致活性下降。

31. 胰岛素分泌促进剂：①磺酰脲类胰岛素分泌促进剂：甲苯磺丁脲是最早的磺酰脲类胰岛素分泌促进剂；格列本脲结构中有氯原子；格列吡嗪结构中有吡嗪结构；格列齐特有两个并和的五元环结构；格列喹酮中有异喹啉结构；格列美脲具有五元吡咯环结构。②非磺酰脲类胰岛素分泌促进剂被称为“餐时血糖调节剂”。代表药物有瑞格列奈适用于糖尿病肾病患者；那格列奈适用于二甲双胍不能控制或不能耐受的患者及老年患者。

32. 胰岛素增敏剂有双胍类，代表药物二甲双胍及噻唑烷二酮类，代表药物罗格列酮和吡格列酮。

33.  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂主要有阿卡波糖、米格列醇和伏格列波糖，可竞争地与  $\alpha$ -葡萄糖苷酶结合，抑制该酶的活性，从而减慢糖类水解产生葡萄糖的速度，并延缓葡萄糖的吸收。此类药对 1、2 型糖尿病均使用。

34.  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物青霉素类青霉素结构特征为：①含有四元的  $\beta$ -内酰胺环与四氢噻唑环骈合的结构，具有较大的分子张力。②在酸性、碱性条件或者酶存在条件下，均可以使青霉素的  $\beta$ -内酰胺环发生裂解，生成青霉酸、青霉醛和青霉胺。③青霉素类药物的母核结构中有 3 个手性碳原子，其立体构型为 2S, 5R, 6R。④其母核的 2 位存在羧基，可以与碱金属离子成盐，可制成碱金属盐供注射用；⑤6 位上存在氨基，可与不同羧酸形成酰胺，酰胺基团的变化可影响青霉素类药物的抗菌谱。青霉素通常是指青霉素 G，也被称为苄基青霉素，是第一个在临床使用的抗生素。临床上常用青霉素钠或青霉素钾。在临床上使用其粉针剂。半合成青霉素药物：针对青霉素不耐酸、不能口服、抗菌谱窄、不耐酶等特点，对青霉素的母核 6-氨基青霉烷酸进行化学改造，在 6 位接上不同酰基侧链，分别合成了耐酸、可口服的青霉素、广谱青霉素及耐酶的青霉素。

35.  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物头孢菌素类头孢菌素结构特征：①基本母核为  $\beta$ -内酰胺环与氢化噻嗪环骈合得到，分子内张力较小，稳定性高于青霉素。②7 位的酰胺基是抗菌谱的决定性基团，对扩大抗菌谱提高抗菌活性有至关重要的作用。第一代头孢菌素类代表药物有头孢氨苄、头孢羟氨苄、头孢唑林；第二代头孢菌素类代表药物有头孢克洛、头孢呋辛、头孢呋辛酯；第三代头孢菌素类代表药物有头孢哌酮、头孢曲松；第四代头孢菌素类代表药物有头孢匹罗、头孢吡肟。

36. 其他  $\beta$ -内酰胺类药物有氧青霉素类克拉维酸，是  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂，是一种“自杀性”的酶抑制剂；青霉素类舒巴坦，为不可逆竞争性  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂；碳青霉烯类亚胺培南，常与肾肽酶抑制剂西司他丁钠合并使用；碳青霉烯类美罗培南为广谱碳青霉烯类抗生素；单环  $\beta$ -内酰胺类氨曲南。

37. 临床使用的氨基糖苷类抗生素主要有链霉素、卡那霉素、庆大霉素、妥布霉素、阿米卡星、依替米星、奈替米星、新霉素、巴龙霉素和核糖霉素等。阿米卡星对卡那霉素有耐药的铜绿假单胞菌、大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌均有显著作用。

38. 大环内酯类抗菌药物主要有红霉素、麦迪霉素和螺旋霉素等。红霉素水溶性小，只能口服，胃中不稳定，金黄色葡萄球菌，溶血性链球菌感染首选药；对红霉素 C-6 位羟基甲基化得到克拉霉素，耐酸，血药浓度高、持久的特点；罗红霉素是 C-9 位的衍生物；阿奇霉素是含 N 的 15 元环。

39. 四环素类抗菌药物有金霉素、土霉素和四环素。四环素类药物均为两性化合物，临床上使用其盐酸盐。四环素类药物分子中含有多个羟基、烯醇羟基及羰基，在近中性条件下能与多种金属离子形成不溶性螯合物。在体内该螯合物呈黄色，可沉积在骨骼和牙齿上，儿童服用会发生牙齿变黄，孕妇服用后其产儿可能发生牙齿变色、骨骼生长抑制。

40. 喹诺酮类抗菌药物是一类具有 1, 4-二氢-4-氧代喹啉（或氮杂喹啉）-3-羧酸结构的化合物。该类药物的作用靶点是 DNA 螺旋酶和拓扑异构酶 IV，结构中的 A 环中及其取代基 3 位羧基和 4 位羰基是产生药效关键的药效团。喹诺酮类抗菌药的典型药物有诺氟沙星，环丙沙星，左氧氟沙星，洛美沙星，加替沙星及莫西沙星等。诺氟沙星结构中，6 位氟原子，7 位存在的哌嗪基。左氧氟沙星药用为左旋体，临床上用外消旋体氧氟沙星。洛美沙星结构中，8 位氟原子取代基可提高口服生物利用度，可增加其光毒性。左氧氟沙星较氧氟沙星相比的优点为：①活性为氧氟沙星的 2 倍。②水溶性好，为氧氟沙星的 8 倍，更易制成注射剂。③毒副作用小，为喹诺酮类抗菌药已上市中的最小者。

41. 磺胺类抗菌药物的基本结构是对氨基苯磺酰胺。甲氧苄啶抗菌增效剂，是二氢叶酸还原酶可逆性抑制剂，阻碍二氢叶酸还原为四氢叶酸，影响辅酶 F 的形成，从而影响微生物 DNA、RNA 及蛋白质的合成，抑制了其生长繁殖。当磺胺类药物和抗菌增效剂甲氧苄啶一起使用时，磺胺类药物能阻断二氢叶酸的合成，而甲氧苄啶又能阻断二氢叶酸还原成四氢叶酸。二者合用，可产生协同抗菌作用，使细菌体内叶酸代谢受到双重阻断，抗菌作用增强数倍至数十倍。磺胺甲噁唑又名新诺明，磺胺甲基异噁唑（SMZ）。磺胺嘧啶的特点是进入脑脊液的浓度超过血药浓度一半可达到治疗浓度。

42. 抗结核分枝杆菌药有异烟肼、吡嗪酰胺、乙胺丁醇等。乙酰肼是在使用异烟肼治疗时产生肝毒性的原因，可以将肝蛋白乙酰化，导致肝坏死；吡嗪酰胺是烟酰胺的生物电子等排体；乙胺丁醇药用为右旋体。

43. 抗真菌药中唑类药物的化学结构特征是有有一个五元芳香杂环，该环含有两个或三个氮原子，含有两个氮原子为咪唑类，三个氮原子为三氮唑类。咪唑类抗真菌药物的代表

药物为噻康唑、益康唑、酮康唑等。三氮唑类代表药物有氟康唑、伏立康唑和伊曲康唑等。

44. 核苷类抗病毒药物中，非开环类药物有齐多夫定、司他夫定、拉米夫定；开环类药物有阿昔洛韦（开环的鸟苷类似物）、更昔洛韦、喷昔洛韦（更昔洛韦的生物电子等排衍生物）、泛昔洛韦（喷昔洛韦的前体药物）。

45. 非核苷类抗病毒药主要抗病毒药物有利巴韦林、金刚烷胺、金刚乙胺、膦甲酸钠和奥司他韦。利巴韦林为广谱抗病毒药；奥司他韦是流感病毒的神经氨酸酶抑制剂，通过抑制 NA，能有效地阻断流感病毒的复制过程，对流感的预防和治疗发挥重要的作用。

46. 直接影响 DNA 结构和功能的药物主要是烷化剂，烷化剂又被称为生物烷化剂，按化学结构烷化剂药物可分为氮芥类、乙撑亚胺类、磺酸酯及多元卤醇类、亚硝基脲类等。

(1) 氮芥类药物结构可分为两部分：烷基化部分和载体部分。环磷酰胺是前体药物，在体外对肿瘤细胞无效，只有进入体内后，经过活化才能发挥作用。环磷酰胺在肿瘤组织中经非酶促反应  $\beta$ -消除生成丙烯醛和磷酰氮芥。磷酰氮芥及其他代谢产物都可经非酶水解生成去甲氮芥。它们均为强的烷化剂。

(2) 乙撑亚胺类代表药物塞替派，塞替派可直接注射入膀胱，在临床上治疗膀胱癌的首选药物。

(3) 金属配合物抗肿瘤药物有顺铂、卡铂、奥沙利铂。

(4) 拓扑异构酶抑制剂：①临床使用的拓扑异构酶 I 的抑制剂主要是喜树碱、羟基喜树碱、伊立替康。②作用于拓扑异构酶 II 的抑制剂主要有生物碱类，代表药为鬼臼毒素的衍生物依托泊苷和替尼泊苷和蒽醌类抗肿瘤抗生素，主要代表有阿霉素和柔红霉素等。

47. 干扰核酸生物合成的药物（抗代谢药）

(1) 嘧啶类抗代谢物主要有尿嘧啶和胞嘧啶两类。

(2) 嘌呤拮抗剂：腺嘌呤和鸟嘌呤是 DNA 和 RNA 的重要组分，次黄嘌呤是腺嘌呤和鸟嘌呤生物合成的重要中间体。嘌呤类抗代谢物有次黄嘌呤和鸟嘌呤的衍生物以及腺嘌呤核苷拮抗物。巯嘌呤为黄嘌呤 6 位羟基以巯基取代得到的衍生物，可用于各种急性白血病的治疗，对绒毛膜上皮癌、恶性葡萄胎也有效。

(3) 叶酸拮抗剂主要有甲氨蝶呤、亚叶酸钙和培美曲塞。甲氨蝶呤为二氢叶酸还原酶的抑制剂。甲氨蝶呤在强酸性溶液中不稳定，酰胺基会水解，生成谷氨酸及蝶呤酸而失去活性。由于甲氨蝶呤是二氢叶酸还原酶的抑制剂，阻断二氢叶酸转变为四氢叶酸，当使用甲氨蝶呤剂量过大引起中毒时，可用亚叶酸钙解救。亚叶酸钙是四氢叶酸钙甲酰衍生物的钙盐，系叶酸在体内的活化形式，在体内可转变为四氢叶酸，能有效地对抗甲氨蝶呤引起的毒性反应，与甲氨蝶呤合用可降低毒性，不降低抗肿瘤活性。

#### 48. 抑制蛋白质合成与功能的药物（干扰有丝分裂的药物）

（1）长春碱类抗肿瘤药主要有长春碱和长春新碱，对淋巴白血病有较好的治疗作用。临床采用硫酸盐，称为硫酸长春碱和硫酸长春新碱。长春碱与长春新碱均对光敏感，应避免光保存，静脉滴注时应避免日光直接照射。长春瑞滨对肺癌，尤其对非小细胞肺癌的疗效好，还用于乳腺癌、卵巢癌、食道癌等的治疗。

（2）紫杉烷类药物紫杉醇是具有紫杉烯环的二萜类化合物，属有丝分裂抑制剂或纺锤体毒素。紫杉醇由于水溶性小，其注射剂通常加入表面活性剂，常会引起血管舒张，血压降低及过敏反应等副作用。紫杉醇临床为广谱抗肿瘤药物，主要用于治疗卵巢癌、乳腺癌及非小细胞肺癌，为治疗难治性卵巢癌及乳腺癌的有效药物之一。多西他赛的水溶性比紫杉醇好，毒性较小，但抗肿瘤谱更广，对除肾癌、结、直肠癌以外的其他实体肿瘤都有效。

#### 49. 调节体内激素平衡的药物

（1）雌激素调节剂分为雌激素调节药物主要有他莫昔芬、托瑞米芬和芳香酶抑制剂主要有氨鲁米特、依西美坦、来曲唑和阿那曲唑。

（2）雄激素拮抗剂主要是氟他胺，为非甾体类抗雄激素药物，除具有抗雄激素作用外，无任何激素样的作用。氟他胺用于前列腺癌或良性前列腺肥大，与亮脯利特合用（宜同时开始和同时持续使用）治疗转移性前列腺癌，可明显增加疗效。

50. 靶向抗肿瘤药：伊马替尼为酪氨酸激酶抑制剂；吉非替尼为第二代的 Bcr-Abl 激酶抑制剂，用于治疗非小细胞肺癌的选择性表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂。

51. 放疗与化疗的止吐药通过拮抗 5-HT<sub>3</sub> 受体的止吐药已经成为抗肿瘤治疗中辅助使用的止吐药，主要有昂丹司琼，格拉司琼、托烷司琼、帕洛诺司琼和阿扎司琼等。

### 药物分析

1. 国家药品标准的组成：《中华人民共和国药典》、《药品标准》、药品注册标准。

2. 国家药品标准的制订原则：针对性、科学性、合理性。

3. 国际药品标准：（1）《美国药典》缩写为 USP；（2）《中国药典》缩写为 ChP；（3）《英国药典》缩写为 BP；（4）《欧洲药典》缩写为 Ph. Eur. 或 EP；（5）《日本药局方》缩写为 JP。

4. 中国药典：

（1）《中国药典》（ChP）由国家药典委员会编制和修订，国家食品药品监督管理局（CFDA）颁布执行。



(2)《中国药典》每5年出版1版，现行版为《中国药典》(2015年版)[ChP(2015)]。

(3)《中国药典》由一部、二部、三部、四部及增补本组成。

(4)《中国药典》：①一部：第一部分——药材和饮片，植物油脂和提取物；第二部分——成方制剂和单味制剂。②二部：第一部分——化学药、抗生素、生化药品；第二部分——放射性药品及其制剂。③三部：生物制品；④四部：收载凡例、通则、药用辅料、品种正文。

## 5. 药典重要组成

### (1) 凡例

①规格：即制剂的标示量，系指每一支、片或其他每一单位制剂中含有主药的重量(或效价)或含量(%)或装量。注射液项下，如为“1ml:10mg”，系指注射液装量为1ml，其中含有主药10mg。

②贮藏的相关概念：遮光：系指用不透光的容器包装。避光：系指避免日光直射。密闭：系指将容器密闭，以防止尘土及异物进入。密封：系指将容器密封以防止风化、吸潮、挥发或异物进入。熔封或严封：系指将容器熔封或用适宜的材料严封，以防止空气与水分的侵入并防止污染。阴凉处：系指贮藏处温度不超过20℃。凉暗处：系指贮藏处避光并温度不超过20℃。冷处：系指贮藏处温度为2℃~10℃。常温：系指温度为10℃~30℃。除另有规定外，贮藏项下未规定贮藏温度的一般系指常温。

③标准物质包括标准品和对照品。

④精确度：供试品与试药的称取——小数点后多一位，如称取“0.1g”，系指称取重量可为0.06~0.14g；称取2g，指称取重量可为1.5~2.5g；称取“2.0”g，指称取重量可为1.95~2.05g；称取“2.00g”，指称取重量可为1.995~2.005g。“精密称定”指称取重量应准确至所取重量的千分之一。如精密称定2g，1.999g或2.000g。“称定”指称取重量应准确至所取重量的百分之一“约”若干时，指该量不得超过规定量的±10%“精密量取”指量取体积的准确度应符合国家标准中国对该移液管的精密度要求“恒重”，除另有规定外，系指供试品经连续两次干燥或炽灼后的重量差异0.3mg以下的重量。

(2) 通则包含：制剂通则、通用方法、检测方法和指导原则。

(3) 正文：①含量或效价的规定(含量限度)：抗生素或生化药品：含量限度用效价单位表示；制剂：用含量占标示量的百分率来表示。②“极易溶解”，是指溶质1g(ml)能在溶剂不到1ml中溶解。“几乎不溶或不溶”是指溶质1g(ml)在溶剂1000ml中不能完全溶解。③熔点：A.可以辅助鉴别药品真伪；B.反映药物纯度。④鉴别：阿司匹林的鉴

别——A. 加热水解后与  $\text{FeCl}_3$  反应生成紫堇色化合物；B. 碱水解后再酸化析出水杨酸沉淀及醋酸臭味；C. 红外光谱法鉴别（IR）。⑤检查包含：安全性、有效性、均一性、纯度检查。

6. 鉴别包括化学鉴别法、光谱鉴别法、化学分析法、色谱鉴别法。

（1）化学鉴别法：①颜色反应②沉淀反应③气体生成反应：尼可刹米与氢氧化钠共热→二乙胺臭气，使湿润的红色石蕊试纸变蓝色。④焰色反应：钾紫、钠黄、钙红、钡黄绿（通过绿玻璃显蓝色）。

（2）色谱鉴别法中的保留时间（ $t_R$ ），用于组分的鉴别；半高峰宽（ $W_{h/2}$ ）：峰高一半处的峰宽称为半高峰宽，与标准差  $\sigma$ （色谱峰上的拐点，即 0.607 倍峰高处至峰高垂线间的距离）的关系为  $W_{h/2}=2.355\sigma$ ，用于色谱柱柱效的评价；峰宽（ $W$ ）：通过色谱峰两侧的拐点作切线，在基线上的截距称为峰宽，或称基线宽度， $W=4\sigma$  或  $W=1.699 W_{h/2}$ ，用于色谱柱柱效的评价；峰高（ $h$ ）和峰面积（ $A$ ），用于组分的含量测定。

（3）化学分析法中“溶液澄清度”：阿司匹林显酸性（游离羧基），可溶于碳酸钠试液；而酯类杂质不溶于碳酸钠试液。“重金属”检查：硫代乙酰胺法——重金属杂质在 pH3.5 的醋酸盐缓冲液中与显色剂硫代乙酰胺反应呈黄色至褐色；与标准铅溶液同法反应对照，颜色不得更深。“炽灼残渣”：将阿司匹林于  $700^\circ\text{C}\sim 800^\circ\text{C}$  高温炽灼后，以残留的无机盐类的重量限制金属性杂质的量。

（4）气相色谱法（GC）——主要用于检查残留溶剂。

7. 滴定分析法：

（1）酸碱滴定法：利用酸和碱在水中以质子转移反应为基础的滴定分析方法，通常采用酸碱指示剂来指示滴定终点的到达。常用的酸碱指示剂有酚酞、甲基红、甲基橙。

（2）非水溶液滴定法：是质子传递反应为基础的在水以外的溶剂中滴定的方法。在非水溶剂中，药物的相对酸碱性得以提高，使在水中不能进行完全的滴定反应能够顺利进行。非水溶液滴定法包括非水碱量法和非水酸量法。非水碱量法中的溶剂是酸性溶剂（冰醋酸），滴定液是高氯酸的冰醋酸滴定液（加醋酐除水分），以邻苯二甲酸氢钾为基准物质，指示剂是结晶紫。

（3）氧化还原滴定法中的铈量法，以硫酸铈为滴定液，邻二氮菲为终点指示剂，常用于硫酸亚铁片、葡萄糖酸亚铁及其制剂、富马酸亚铁及其制剂、硝苯地平等药物。亚硝酸钠法则以亚硝酸钠为滴定液，永停法为终点指示剂，常用于含有芳伯氨基或潜在的芳伯氨基的物质，如盐酸普鲁卡因等药物。

8. 紫外-可见分光光度法中，吸收系数，表示当溶液浓度为 1%（ $1\text{g}/100\text{ml}$ ）、液层厚度

为 1cm 时，在一定条件（波长、溶剂、温度）下的吸光度。

9. 抗生素微生物检定法是根据量反应平行线原理设计，通过检测抗生素对微生物的抑制作用，计算抗生素活性（效价）的方法，主要有管碟法和浊度法。

10. 非无菌产品微生物限度检查法有平皿法和薄膜过滤法。

11. 评价抽验是药品监督管理部门为掌握、了解辖区内药品质量总体水平与状态而进行的抽查检验工作，由国家负责。

12. 监督抽验是药品监督管理部门在药品监督管理工作中，为保证用药安全而对监督检查中发现的质量可疑药品所进行的有针对性的抽验，由省级负责。

13. 体内药物检测：

（1）体内样品的种类：全血、血浆、血清、尿液。其中，全血和血浆加入肝素、EDTA、草酸盐、枸橼酸盐等抗凝剂；血清不需要加入抗凝剂。

（2）体内样品的测定法有：①免疫分析法：分为放射免疫法和荧光免疫法、发光免疫法、酶免疫法及电化学免疫法。②色谱分析法：分为气相色谱法（GC）、高效液相色谱法（HPLC）和色谱-质谱联用法（GC-MS、LC-MS）等。

## 药品管理与法规

### 1. 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）。

### 2. 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（包括复方樟脑酊、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。

### 3. 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、 $\gamma$ -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）卓、曲马多、咖啡因、麦角胺咖啡因片、含可待因复方口服液体制剂。

#### 4. 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。

#### 5. 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。

#### 6. 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、士的宁、亚砷酸注射液、A 型肉毒毒素及其制剂。

#### 7. 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。

8. 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。

#### 9. 药品类易制毒化学品购买许可

(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。

#### 10. 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。

11. 兴奋剂管理目录中品种类别分布如下：(1) 蛋白同化制剂品种(含类固醇) 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( $\beta$ -阻滞剂、利尿剂等) 57 个。

#### 12. 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)

#### 13. 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。

#### 14. 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。

#### 15、抗菌药物分级管理

抗菌药物临床应用应当遵循安全、有效、经济的原则。

抗菌药物临床应用实行分级管理。根据安全性、疗效、细菌耐药性、价格等因素，将抗菌药物分为三级：非限制使用级、限制使用级与特殊使用级。具体划分标准如下。

(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：主要包括以下几类：

- 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。

#### 16. 抗菌药物处方权、调剂资格授予

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；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。