

医学硕士研究生入学考试 辅导丛书

药理学

陈红专 苏定冯 主编

本丛书

- 依据人民卫生出版社最新规划教材及部分医药院校自编教材
- 汇总全国重点医药院校近年试题
- 揭示 **专业课、专业基础课** 考试题型及各部分考点分布比重
- 体现专业研究热点及命题者研究方向
- 覆盖教材各部分重点、难点

 科学技术文献出版社

医学硕士研究生入学考试辅导丛书

药 理 学

主 编 陈红专 苏定冯

科学技术文献出版社

Scientific and Technical Documents Publishing House

北 京

图书在版编目(CIP)数据

药理学/陈红专,苏定冯主编.-北京:科学技术文献出版社,2004.4

(医学硕士研究生入学考试辅导)

ISBN 7-5023-4514-0

I. 药… II. ①陈… ②苏… III. 药理学-研究生-入学考试-自学参考资料 IV. R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 124750 号

出 版 者 科学技术文献出版社
地 址 北京市复兴路 15 号(中央电视台西侧)/100038
图书编辑部电话 (010)68514027,(010)68537104(传真)
图书发行部电话 (010)68514035(传真),(010)68514009
邮 购 部 电 话 (010)68515381,(010)58882952
网 址 <http://www.stdph.com>
E-mail: stdph@istic.ac.cn
策 划 编 辑 薛士滨
责 任 编 辑 薛士滨
责 任 校 对 唐 炜
责 任 出 版 王芳妮
发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销
印 刷 者 富华印刷包装有限公司
版 (印) 次 2004 年 4 月第 1 版第 1 次印刷
开 本 850×1168 32 开
字 数 489 千
印 张 16.375
印 数 1~8000 册
定 价 24.00 元

© 版权所有 违法必究

购买本社图书,凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责调换。

目 录

第一章	药理学总论—绪言	(1)
第二章	药物代谢动力学	(5)
第三章	药物效应动力学	(19)
第四章	影响药物效应的因素	(36)
第五章	传出神经系统药理概论	(38)
第六章	胆碱受体激动药	(46)
第七章	抗胆碱酯酶药和胆碱酯酶复活药	(53)
第八章	胆碱受体阻断药(I)——M 胆 碱受体阻断药	(64)
第九章	胆碱受体阻断药(II)——N 胆碱 受体阻断药	(73)
第十章	肾上腺素受体激动药	(78)
第十一章	肾上腺素受体阻断药	(91)
第十二章	中枢神经系统药理学概论(略)	(100)
第十三章	全身麻醉药	(101)
第十四章	局部麻醉药	(106)

第十五章	镇静催眠药·····	(112)
第十六章	抗癫痫药及抗惊厥药·····	(120)
第十七章	治疗中枢神经系统退行性疾病药·····	(131)
第十八章	抗精神失常药·····	(138)
第十九章	镇痛药·····	(150)
第二十章	解热镇痛抗炎药·····	(162)
第二十一章	离子通道概论及钙通道阻滞药·····	(173)
第二十二章	心律失常药·····	(182)
第二十三章	肾素-血管紧张素系统药物·····	(195)
第二十四章	利尿药和脱水药·····	(207)
第二十五章	抗高血压药物·····	(222)
第二十六章	治疗充血性心力衰竭的药物·····	(235)
第二十七章	抗心绞痛药·····	(252)
第二十八章	抗动脉粥样硬化药·····	(263)
第二十九章	作用于血液及造血器官的药物·····	(272)
第三十章	影响自体活性物质的药物·····	(288)
第三十一章	作用于呼吸系统的药物·····	(303)
第三十二章	作用于消化系统的药物·····	(314)
第三十三章	子宫平滑肌兴奋药和抑制药·····	(323)
第三十四章	性激素类药及避孕药·····	(330)
第三十五章	肾上腺皮质激素类药物·····	(342)
第三十六章	甲状腺激素及抗甲状腺药·····	(358)
第三十七章	胰岛素及口服降血糖药·····	(368)
第三十八章	抗菌药物概论·····	(378)
第三十九章	β -内酰胺类抗生素·····	(386)
第四十章	大环内酯类、林可霉素类及多肽类抗生素·····	(399)
第四十一章	氨基糖苷类抗生素·····	(407)
第四十二章	四环素类及氯霉素类抗生素·····	(418)
第四十三章	人工合成抗菌药·····	(425)
第四十四章	抗病毒药及抗真菌药·····	(434)

第四十五章 抗结核病药及抗麻风病药·····	(441)
第四十六章 抗寄生虫药·····	(448)
第四十七章 抗恶性肿瘤药物·····	(458)
第四十八章 影响免疫功能的药物·····	(472)
第四十九章 基因治疗·····	(479)
研究生入学考试模拟试题	
硕士学位研究生入学考试药理学模拟试题一·····	(483)
硕士学位研究生入学考试药理学模拟试题二·····	(489)
硕士学位研究生入学考试药理学模拟试题三·····	(490)
硕士学位研究生入学考试药理学模拟试题四·····	(491)
硕士学位研究生入学考试药理学模拟试题五·····	(492)
硕士学位研究生入学考试药理学模拟试题六·····	(493)
硕士学位研究生入学考试药理学模拟试题七·····	(497)
硕士学位研究生入学考试药理学模拟试题八·····	(501)
硕士学位研究生入学考试药理学模拟试题九·····	(505)
硕士学位研究生入学考试药理学模拟试题十·····	(508)



第一章

药理学总论—绪言

一、知识要点

+++++

掌握药物、药理学、药物效应动力学、药物代谢动力学的概念;新药开发与研究的基本过程。熟悉药理学的学科任务。了解药物与药理学的发展简史。

二、考研重点、难点及复习方法

+++++

本章重点是药理学、药物、药物效应动力学、药物代谢动力学的概念及新药开发与研究的基本过程。难点是新药研究中的基本概念。

(一) 药理学的性质与任务

1. 药物(drug) 是指可以改变或查明机体的生理功能及病理状态,可用以预防、诊断和治疗疾病的化学物质。

2. 药理学(pharmacology) 是研究药物与机体(含病原体)相互作用及作用规律的学科。其研究内容包括药物效应动力学和药物代谢动力学。

3. 药物效应动力学(药效学, pharmacodynamics) 研究药物对机体的作用及作用机制。

4. 药物代谢动力学(药动学, pharmacokinetics) 研究药物在机体的影响下所发生的变化及其规律。

5. 药理学的学科任务

(1) 阐明药物的作用及作用机制, 为临床合理用药、发挥药物最佳疗效、防治不良反应提供理论依据。

(2) 研究开发新药, 发现药物新用途。

(3) 为其他生命科学的研究探索提供重要的科学依据和研究方法。

(二) 新药开发与研究

新药开发是一个非常严格而复杂的过程, 药理学研究是必不可少的关键步骤。新药研究过程大致分为临床前研究、临床研究和售后调研(post-marketing surveillance)三个阶段。临床前研究是新药从实验研究过渡到临床试验必不可少的阶段, 包括药理学、药理学及毒理学研究。临床研究一般分为四期, 即 I 期、II 期、III 期和 IV 期。

三、典型试题分析

多选题(A 型题)

(1) 具有肯定药理效应的药物是

A. 有效的药物

B. 无效的药物

C. 不一定都有效的药物

D. 使用过的药物

E. 没有使用过的药物

【答案与分析】

正确答案是 C。本题考点是新药开发与研究。在新药开发中, 药理研究是必不可少的关键步骤。临床有效的药物都具有相应的药理效应, 但具

有肯定药理效应的药物却不一定都是临床有效的药物。如抗高血压药都能降低血压,但能降低血压的药物并不都是抗高血压药,更不一定是能减少并发症、延长寿命的好药。因此新药开发研究必须有一个逐步选择与淘汰的过程。

(2)药物的定义是

- A. 一种化学物质
- B. 能影响机体生理功能的物质
- C. 能干扰细胞代谢活动的化学物质
- D. 用于防治及诊断疾病的化学物质
- E. 有滋补、营养、保健作用的物质

【答案与分析】

正确答案是 D。本题考点是药物的概念。A、B、C 三个选项在理论上均属于药物的范畴,但均不完全。化学物质不一定是药物,影响机体生理功能或干扰细胞代谢活动的物质也可能是不能作为药用的毒物。D 选项较完整地表达了药物的含义。E 选项属于保健品范畴。

四、扩展练习

(一)名词解释

(1)药理学 (2)药物 (3)药物效应动力学 (4)药物代谢动力学

(二)多选题(X型题)

(1)新药研究过程有

- A. 临床前研究
- B. 毒性研究
- C. 临床研究
- D. 疗效观察
- E. 售后调研

(2)关于新药开发与研究,下列叙述哪些正确

- A. 安慰剂是不含活性药物的制剂
- B. 双盲法是药剂人员和病人均不能辨别试验药品和对照品

- C. 单盲法是病人不能辨别试验药品和对照品
D. 售后调研是在药物广泛推广使用中重点了解长期使用后出现的不良反应和远期疗效
E. 临床前研究是要弄清药物的作用谱和可能发生的毒性反应

五、扩展练习答案

(一) 名词解释

(1) 药理学(pharmacology): 是研究药物与机体(含病原体)相互作用及作用规律的学科。其研究内容包括药物效应动力学和药物代谢动力学。

(2) 药物(drug): 是指可以改变或查明机体的生理功能及病理状态, 可用以预防、诊断和治疗疾病的化学物质。

(3) 药物效应动力学(药效学, pharmacodynamics): 研究药物对机体的作用及作用机制。

(4) 药物代谢动力学(药动学, pharmacokinetics): 研究药物在机体的影响下所发生的变化及其规律。

(二) 多选题(X型题)

- (1) ACE (2) ACDE

(上海第二医科大学 周冠怀 李娟 陈红专)

第二章

药物代谢动力学

一、知识要点

+++++

掌握药物的吸收、分布、代谢、排泄的基本概念及影响因素;药物代谢动力学重要参数的概念及药理学意义。

熟悉药物消除动力学、体内药物的药量-时间关系;药物分子的跨膜转运方式。

了解房室模型及意义;药物剂量的设计和优化。

二、考研重点、难点及复习方法

+++++

(一)药物的体内过程

1. 吸收(absorption) 药物自用药部位进入血液循环的过程。

首关消除(first pass elimination),也称首关代谢(first pass metabolism)或首关效应(first

pass effect):从胃肠道吸收入门静脉系统的药物在到达全身血循环前必须先通过肝脏,如果肝脏对其代谢能力很强或由胆汁排泄的量大,则使进入全身血循环内的有效药物量明显减少,这种作用称为首关消除。有的药物在被吸收入肠壁细胞后被代谢一部分也属首关消除。

首关消除高的药物,生物利用度低,机体可利用的有效药物量少。

2. 分布(distribution) 药物吸收后从血循环到达机体各个部位和组织器官的过程。影响药物分布的因素有:

(1)血浆蛋白结合率:大多数药物在血浆中与血浆蛋白不同程度地可逆结合而形成结合型药物(bound drug)。结合型药物不能跨膜转运;当血浆中游离药物的浓度随着分布、消除而降低时,结合型药物可释出游离药物。药物与血浆蛋白结合的特异性低,同时应用两个结合于同一位点上的血浆蛋白结合率都很高的药物,可发生竞争性置换的相互作用。药物与内源性化合物也可在血浆蛋白结合部位发生竞争性置换作用。

(2)器官血流量:药物由血液向组织器官分布的速度主要决定于该组织器官的血流量和膜的通透性,如肝、肾、脑、肺等血流丰富的器官药物分布较快,尤其是在分布的早期,随后还可再分布(redistribution)。

(3)组织细胞结合:药物与组织细胞结合是由于药物与某些组织细胞成分具有特殊的亲和力,使药物的分布具有一定的选择性,在这些组织中的药物浓度高于血浆游离药物浓度,如碘主要集中在甲状腺。药物与某些组织亲和力强而结合成为药物作用部位具有选择性的重要原因。

(4)体液的 pH 和药物的解离度:在生理情况下细胞内液 pH(约为 7.0)略低于细胞外液(约 7.4)。由于弱酸性药物在较碱性的细胞外液中解离较多,因而细胞外液浓度高于细胞内液,升高血液 pH 值可使弱酸性药物由细胞内向细胞外转运,降低血液 pH 值则使弱酸性药物向细胞内转运,弱碱性药物则相反。根据这一原理,巴比妥类弱酸性药物中毒时,用碳酸氢钠碱化血液可使药物由脑细胞向血浆转运;同时碱化尿液,可减少巴比妥类药物在肾小管的重吸收,促进药物从尿中排出。

(5)体内屏障:如血脑屏障、胎盘屏障及血眼屏障。

3. 药物代谢(metabolism)或生物转化(biotransformation) 药物作为一种异物进入体内后,机体要动员各种机制使药物发生化学结构的改变,即药

物的转化,以利于从体内消除。药物代谢是药物在体内消除的重要途径。药物经代谢后作用一般降低或完全消失,但也有经代谢后药理作用或毒性反而增高者。

(1)药物代谢部位:体内各种组织均有不同程度的代谢药物的能力,但肝脏是最主要的药物代谢器官,此外,胃肠道、肺、皮肤、肾也可产生有意义的药物代谢作用。

(2)药物代谢步骤:大多数药物代谢发生在吸收进入血液后、肾脏排泄之前,也有少数药物代谢发生在肠腔和肠壁细胞内。药物代谢通常涉及 I 相(phase I)和 II 相(phase II)反应。

I 相反应包括氧化、还原、水解等反应,通过引入或脱去功能基团($-OH$, $-NH_2$, $-SH$),使原形药生成极性增高的代谢产物。这些代谢产物多为无活性的,但也有一些仍然有活性。

在 II 相反应过程中,内源性物质葡萄糖醛酸、硫酸、醋酸、甘氨酸等与 I 相反应产物的新功能基团结合,生成具有高度极性的、通常无活性的结合物后经肾排泄。

(3)细胞色素 P_{450} (cytochrome P_{450} , CYP_{450}) 单氧化酶系: CYP_{450} 为一类亚铁血红素-硫醇盐蛋白的超家族,它参与内源性物质和包括药物、环境化合物在内的外源性物质的代谢。 CYP_{450} 在哺乳动物主要存在于微粒体和线粒体中,人类有功能意义的约有 50 种,根据氨基酸序列的同一性分为 17 个家族和许多亚族。 $CYP1$, $CYP2$ 和 $CYP3$ 家族中各有 8~10 个同工酶,介导人体内绝大多数药物的代谢,尤其是 $CYP3A$ 代谢 50% 以上的药物;其他家族在类固醇、脂肪酸、维生素和其他内源性物质的合成和降解中起重要作用。

(4)药物代谢酶的诱导与抑制:参与 I 相反应的 CYP_{450} 氧化酶和 II 相反应的结合酶的活性可因某些药物如利福平、乙醇、卡马西平等的反复应用而被诱导,导致酶活性增高。这一作用是通过加速 CYP_{450} 的合成或减慢其降解而产生的。

有些药物本身就是他们所诱导的药物代谢酶的底物,因此在反复应用后,药物代谢酶的活性增高,其自身代谢也加快,这一作用称为自身诱导。

有些药物可抑制 CYP_{450} 酶活性,导致同时应用的酶底物药物代谢

减慢。

4. 排泄(excretion) 药物原形或其代谢产物通过排泄器官或分泌器官排出体外的过程。药物及其代谢产物主要经肾脏排泄,其次经消化道随粪便排泄。挥发性药物主要经肺随呼出气体排泄。汗液和乳汁排泄也是药物的排泄途径。

(1)肾脏排泄:肾脏是最重要的药物排泄器官,不少药物的大部分,甚至全部都经肾脏排泄而从体内消除。肾脏对药物的排泄方式为肾小球滤过和肾小管分泌,肾小管重吸收是对已经进入尿内药物的回收再利用过程。重吸收程度受尿液 pH 影响,改变尿液的 pH,可减少肾小管对酸性药物或碱性药物的重吸收;药物本身的 pKa 对其重吸收也有影响。

肾功能受损时,以肾脏排泄作为主要消除途径的药物消除速度减慢,因此,给量应相应减少,以避免蓄积作用。

(2)消化道排泄:药物可通过胃肠道壁脂质膜自血浆内以被动扩散方式排入胃肠腔内,位于肠上皮细胞膜上的 P-糖蛋白也可直接将药物及其代谢产物从血液内分泌入肠道。被分泌到胆汁内的药物及其代谢产物经胆道及胆总管进入肠腔,随粪便排泄。经胆汁排入肠腔的药物部分可再经小肠上皮细胞吸收经肝脏进入血液循环,这种肝脏、胆汁、小肠间的循环称肝肠循环(hepato-enteral circulation)。较大药量反复进行肝肠循环可延长药物的半衰期和作用维持时间。

(3)其他途径的排泄:药物可经汗液、唾液、泪液、头发、皮肤排泄,但量很少。也可部分经乳汁排泄,因乳汁 pH 略低于血浆,故碱性药物在乳汁内的浓度较血浆浓度略高,酸性药物则相反。非电解质类(如乙醇、尿素)易进入乳汁达到与血浆相同浓度。

(二) 药物消除动力学

1. 一级消除动力学(first-order elimination kinetics) 体内药物在单位时间内消除的药物百分率不变,即单位时间内消除的药物量与血浆药物浓度成正比。一级动力学消除的药-时曲线在坐标图上呈曲线,在半对数坐标图上则为直线,呈指数衰减,故一级动力学过程也称线性动力学过程(linear kinetics)。其微分方程式为: $dc/dt = -k_e C$, 积分方程式为: $C_t = C_0 e^{-k_e t}$ 。

大多数药物以一级动力学消除。按一级动力学消除的药物经过 5 个 $t_{1/2}$ 后,体内药物消除约 97%,即约经过 5 个 $t_{1/2}$ 后,药物可从体内基本消除。

2. 零级消除动力学(zero-order elimination kinetics) 药物在体内以恒定的速率消除,即单位时间内消除的药物量不变。因在半对数坐标图上的药-时曲线的下降部分呈曲线,故又称非线性动力学(nonlinear kinetics)。通常是由于药物在体内的消除能力达到饱和和所致。其微分方程式为: $dC/dt = -k_0$, 积分方程式为: $Ct = -k_0t + C_0$ 。

一些药物在体内可表现为混合消除动力学,即在低浓度或低剂量时,按一级动力学消除,达到一定高浓度或高剂量时,因消除能力饱和,按零级动力学消除。

(三)体内药物的药量-时间关系

1. 药-时曲线 为单剂量一次静脉注射或口服给药后不同时间的血浆药物浓度变化。口服药-时曲线的最高点称峰浓度(peak concentration, C_{max}),达到峰浓度的时间称达峰时间(peak time, T_{max})。药-时曲线下所覆盖的面积称曲线下面积(area under curve, AUC),其大小反映进入血循环的量。 $AUC_{0 \rightarrow t}$ 是药物从零时至 t 时的药-时曲线下面积, $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 则是药物从零时至所有原形药物全部消除时的药-时曲线下面积。

2. 多次给药的稳态血药浓度 按照一级动力学规律消除的药物,其体内药物总量随着不断给药而逐步增多,直至从体内消除的药物量和进入体内的药物量相等时,体内药物总量不再增加而达到稳定状态,此时的血浆药物浓度称为稳态浓度(steady-state concentration, C_{ss})。

多次给药后药物达到稳态浓度的时间仅决定于药物的消除半衰期。在剂量和给药间隔时间不变时,经 4~5 个半衰期血药浓度可达到稳态浓度的 94%~97%,即基本达到稳态血药浓度。提高给药频率或增加给药剂量均不能使稳态浓度提前达到,只能改变体内药物总量(即提高稳态浓度水平)或峰浓度(peak concentration, $C_{ss, max}$)与谷浓度(trough concentration, $C_{ss, min}$)之差。在剂量不变时,加快给药频率使体内的药物总量增加,峰谷浓度差缩小;延长给药间隔时间使体内药物总量减少,峰谷浓度差加大。

(四) 药物代谢动力学重要参数

1. 消除半衰期 (half life, $t_{1/2}$) 血浆药物浓度下降一半所需的时间。其长短可反映体内药物消除速度。

(1) 按一级动力学消除的药物, 其 $t_{1/2}$ 为常数, 不受药物初始浓度和给药剂量的影响, 仅取决于 k_e (一级消除动力学的消除速率常数) 值的大小。计算公式为: $t_{1/2} = 0.693/k_e$ 。

根据 $t_{1/2}$ 可确定给药间隔时间。一般来说, $t_{1/2}$ 长, 给药间隔长; $t_{1/2}$ 短, 给药间隔时间短。通常给药间隔时间约为一个 $t_{1/2}$ 。

按一级动力学消除的药物经过 5 个 $t_{1/2}$ 后可从体内基本消除。同样, 若按固定剂量及间隔时间给药或恒速静脉滴注, 约经 4~5 个 $t_{1/2}$ 基本达到稳态血药浓度。故根据 $t_{1/2}$ 可以预计连续给药后达到稳态血药浓度的时间和停药后药物从体内消除所需要的时间。

(2) 按零级动力学消除的药物, 其 $t_{1/2}$ 计算公式为: $t_{1/2} = 0.5C_0/K_0$, 表明零级动力学的血浆消除半衰期与血浆药物初始浓度成正比, 即给药剂量越大, $t_{1/2}$ 越长。

2. 清除率 (clearance, CL) 是机体消除器官在单位时间内清除药物的血浆容积, 即单位时间内有多少毫升血浆中所含药物被机体清除。因为它是体内肝脏、肾脏和其他消除器官清除药物的总和, 故实际上是总体清除率 (total clearance), 又因为它是根据血浆药物浓度计算的, 也称血浆清除率 (plasma clearance)。清除率以单位时间的容积 (ml/min 或 L/h) 表示, 其计算公式为: $CL = A/AUC_{0-\infty}$, A 为体内药物总量。

在一级消除动力学中, 单位时间内消除恒定百分率的药物, 因此清除率是一个恒定值。当体内药物消除能力达到饱和而按零级动力学消除时, 单位时间内清除的药物量恒定不变。

如果仅计算某一器官在单位时间内能将多少容积 (升或毫升) 血浆中的药物清除, 则称为该器官清除率。如肝清除率 (CL_H)、肾清除率 (CL_R)。

3. 表观分布容积 (apparent volume of distribution, V_d) 当血浆和组织内药物分布达到平衡后, 体内药物按此时的血浆药物浓度在体内分布时所需的体液容积。单位为升 (L)。其计算公式为: $V_d = A/C_0$, A 为体内药物总

量, C_0 为血浆和组织内药物分布达到平衡时的血浆药物浓度。由于药物在体内的分布并不是均匀的, 因此 V_d 并不是一个真正的容积空间。由于各种药物的 pK_a 值、血浆蛋白结合率、在脂肪组织内的分布以及与体内其他组织的结合率不同, V_d 变化范围很大(8~13 000 L/kg)。血浆蛋白结合率高, 但与组织蛋白亲和力低的药物, V_d 通常很低, 因为药物大多停留在血管内。

V_d 的主要意义是: ①根据药物的 V_d , 可以计算产生期望药物浓度(C)所需要的给药剂量 A (如果药物 100% 被利用): $A = V_d \cdot C$; ②根据 V_d 的大小, 可估计药物的分布范围, 例如 V_d 过大提示药物可能在特定组织或器官中蓄积。

4. 生物利用度(bioavailability, F) 经任何给药途径给予一定剂量的药物后进入全身血液循环内的百分率和速度。计算公式为: 生物利用度 = $A/D \times 100\%$, A 为进入血液循环的药量, D 为用药剂量。

静脉注射后全部药物进入血液循环, 生物利用度等于 100%。口服药物因吸收不完全或首关消除, 生物利用度可能小于 100%。

生物利用度可分为绝对生物利用度和相对生物利用度。以某药血管外给药(如口服)的 AUC 和静脉注射的 AUC 进行比较, 则得该药的绝对生物利用度: $F = AUC_{\text{血管外给药}} / AUC_{\text{静脉给药}} \times 100\%$ 。

如对血管外给药的某一种药物制剂的 AUC 与相同给药途径的标准制剂的 AUC 进行比较, 则可得相对生物利用度: $F = AUC_{\text{受试制剂}} / AUC_{\text{标准制剂}} \times 100\%$ 。

生物等效性(bioequivalence): 如果两种药品含有同一有效成分, 而且剂量、剂型和给药途径相同, 则它们在药学方面是等同的。两个药学等同的药品, 若它们所含的有效成分的生物利用度(进入血液循环的速度和数量)无显著差别, 则称为生物等效。

三、典型试题分析

+++++

问答题

简述药物代谢的主要步骤及其作用。