



国家卫生健康委员会“十三五”规划教材配套教材
全国高等学校配套教材
供基础、临床、预防、口腔医学类专业用

第4版

药理学 学习指导与习题集

主 编 乔国芬

副主编 龚冬梅 王 芳 许超干



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



国家卫生健康委员会“十三五”规划教材配套教材
全国高等学校配套教材
供基础、临床、预防、口腔医学类专业用

药理学

学习指导与习题集

第4版

主 编 乔国芬

副主编 龚冬梅 王 芳 许超千

编 委 (按姓氏笔画排序)

万莉红 (四川大学)

马丽杰 (内蒙古医科大学)

王 芳 (华中科技大学)

王 爽 (中国医科大学)

王姿颖 (山东大学)

石 卓 (吉林大学)

朱文博 (中山大学)

乔国芬 (哈尔滨医科大学)

刘 宇 (山西医科大学)

刘 雅 (陆军军医大学)

汤慧芳 (浙江大学)

许超千 (牡丹江医学院)

孙鹏远 (大连医科大学)

杨 俭 (南京医科大学)

杨素荣 (复旦大学)

余 鹰 (天津医科大学)

沈 瑛 (上海交通大学)

张 炜 (河北医科大学)

季 勇 (南京医科大学)

金增亮 (首都医科大学)

周 虹 (北京大学医学部)

孟晓明 (安徽医科大学)

赵 铭 (西安交通大学)

胡长平 (中南大学)

郜 娜 (郑州大学)

徐 丹 (武汉大学)

徐添颖 (海军军医大学)

龚冬梅 (哈尔滨医科大学)

康金森 (新疆医科大学)

曾祥周 (海南医学院)

霍 蓉 (哈尔滨医科大学)

编写秘书 霍 蓉 (兼)

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

药理学学习指导与习题集 / 乔国芬主编. -- 4 版

. -- 北京: 人民卫生出版社, 2018

全国高等学校五年制本科临床医学专业第九轮规划教材配套教材

ISBN 978-7-117-27875-1

I. ①药… II. ①乔… III. ①药理学 - 高等学校 - 教学参考资料 IV. ①R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 293492 号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有, 侵权必究!

药理学学习指导与习题集

第 4 版

主 编: 乔国芬

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京汇林印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 20

字 数: 525 千字

版 次: 2005 年 1 月第 1 版 2019 年 1 月第 4 版

2019 年 1 月第 4 版第 1 次印刷 (总第 18 次印刷)

标准书号: ISBN 978-7-117-27875-1

定 价: 43.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

前言

《药理学学习指导与习题集》第4版是全国高等学校五年制临床医学专业第九轮规划教材《药理学》第9版的配套学习教材,由《药理学》第9版参编者及参编单位共同编写完成,供全国高等学校相关专业本科生、研究生及医药工作者学习和应试的参考用书。

本版配套教材在第3版的基础上进行了适当的修改。全书共49章,内容包括学习目标、重点和难点内容、习题及参考答案。习题包括名词解释、填空题、选择题(A1型、A2型及B1型题)、简答题和论述题。试题反映了药理学教学大纲的要求,突出药理学基本理论和基本知识,编写内容主要涉及常用药的药理作用、作用机制和临床应用、重要的药代动力学、构效关系、药物相互作用、不良反应和禁忌证等方面的知识,着重培养学生的独立自学、勤于思考、综合分析和解决问题的能力。

本书知识点新、内容系统、题型全面、试题量大、难易不一。试题答案准确、全面。通过本配套教材的学习,能帮助学生更好地理解 and 掌握《药理学》第9版,是学好药理学的良师益友。更可作为教师备课、讲课、选题及对各类考生命题时的参考教材。

本书编写得到了参编单位的大力支持,哈尔滨医科大学药理学教研室的老师及研究生做了大量的编务工作,在此表示衷心感谢。

希望广大师生在使用本书过程中,提出宝贵意见。

乔国芬

2018年8月

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	22
第四章 影响药物效应的因素	30
第五章 传出神经药理概论	34
第六章 胆碱受体激动药	38
第七章 抗胆碱酯酶药和胆碱酯酶复活药	42
第八章 胆碱受体阻断药(Ⅰ)——M胆碱受体阻断药	48
第九章 胆碱受体阻断药(Ⅱ)——N胆碱受体阻断药	52
第十章 肾上腺素受体激动药	56
第十一章 肾上腺素受体阻断药	65
第十二章 中枢神经药理学概论	72
第十三章 全身麻醉药	78
第十四章 局部麻醉药	82
第十五章 镇静催眠药	87
第十六章 抗癫痫药和抗惊厥药	90
第十七章 治疗中枢神经系统退行性疾病药	98
第十八章 抗精神失常药	104
第十九章 镇痛药	112
第二十章 解热镇痛抗炎药	120
第二十一章 离子通道概论及钙通道阻滞药	127
第二十二章 抗心律失常药	133
第二十三章 作用于肾素-血管紧张素系统的药物	143
第二十四章 利尿药	148

第二十五章 抗高血压药	156
第二十六章 治疗心力衰竭的药物	163
第二十七章 调血脂药与抗动脉粥样硬化药	177
第二十八章 抗心绞痛药	185
第二十九章 作用于血液及造血系统的药物	191
第三十章 影响自体活性物质的药物	200
第三十一章 作用于呼吸系统的药物	207
第三十二章 作用于消化系统的药物	213
第三十三章 子宫平滑肌兴奋药和抑制药	219
第三十四章 性激素类药及避孕药	224
第三十五章 肾上腺皮质激素类药物	230
第三十六章 甲状腺激素及抗甲状腺药	235
第三十七章 胰岛素及其他降血糖药	240
第三十八章 抗骨质疏松药	245
第三十九章 抗菌药物概述	251
第四十章 β -内酰胺类抗生素	257
第四十一章 大环内酯类、林可霉素类及多肽类抗生素	264
第四十二章 氨基苷类抗生素	268
第四十三章 四环素类及氯霉素类	274
第四十四章 人工合成抗菌药	279
第四十五章 抗病毒药和抗真菌药	285
第四十六章 抗结核药及抗麻风病药	292
第四十七章 抗寄生虫药	298
第四十八章 抗恶性肿瘤药	303
第四十九章 影响免疫功能的药物	309

第一章

药理学总论——绪言

学习目标

1. 掌握 药物及药理学的概念。
2. 熟悉 新药的开发与研究。
3. 了解 药物与药理学的发展史。

重点和难点内容

一、药物与药理学

药物是指可以改变或查明机体的生理功能及病理状态,用以预防、诊断和治疗疾病的物质。

药理学是研究药物与机体(含病原体)相互作用及作用规律的学科,既研究药物对机体的作用及作用机制,即药物效应动力学,也研究药物在机体的影响下所发生的变化及其规律,即药物代谢动力学。

二、新药的开发与研究

新药是指化学结构、药品组分和药理作用不同于现有药品的药物。我国《药品管理法》《药品注册管理办法》规定:新药是指未曾在中国境内外上市销售的药品;对已上市的药品改变剂型、改变给药途径、增加新的适应证,均不属于新药,但药品注册可以按照新药申请的程序进行申报。

新药研发过程可分为临床前研究、临床研究和上市后药物监测三个阶段。

新药的临床前研究主要由药物化学和药理学相关内容组成,前者包括药物制备工艺路线、理化性质及质量控制标准等,后者包括以符合《实验动物管理条例》的实验动物为研究对象的药理学、药代动力学及毒理学研究。

新药的临床研究一般分为四期。Ⅰ期临床试验是在20~30例正常成年志愿者身上进行初步的药理学及人体安全性试验;Ⅱ期临床试验为随机双盲对照临床试验,观察病例不少于100例,主要是对新药的有效性及安全性作出初步评价,并推荐临床给药剂量;Ⅲ期临床试验是新药批准上市前,试生产期间,扩大的多中心临床试验,目的在于对新药的有效性、安全性进行社会性考察,

观察例数一般不应少于 300 例;Ⅳ期临床试验是上市后在社会人群大范围内继续进行的受试新药安全性和有效性评价,在药品广泛长期使用条件下考察其疗效和不良反应,也叫售后调研。

习题

一、名词解释

1. 药物
2. 药理学
3. 药物效应动力学
4. 药物代谢动力学
5. 新药
6. 售后调研

二、填空题

1. 药理学是研究药物与_____包括_____相互作用及_____的学科,包括_____和_____。
2. 我国最早的药学著作《_____》,收载_____种药物。我国第一部由政府颁发的“药典”是《_____》,收载药物_____种。
3. 明代李时珍所著《_____》是世界闻名的药物学巨著,共收载_____种药物,现已译成_____种文字,传播到世界各地。
4. 研究药物对机体作用及作用机制的学科被称为_____,研究机体影响下药物的变化及规律的学科被称为_____。
5. 药物一般是指可以改变或查明机体的_____及_____,用以_____,_____疾病的物质。
6. 新药研究过程大致可分三个阶段,即_____,_____和_____。
7. 新药的临床前研究由_____和_____相关内容组成,而临床研究则分为_____期。
8. 我国《药品管理法》等规定的新药是指未曾在_____上市销售的药品,对已上市的药品_____,_____均不属于新药。

三、选择题

【A1 型题】

1. 药物是
 - A. 一种无毒的化学物质
 - B. 能干扰细胞代谢活动的化学物质
 - C. 用来预防、诊断和治疗疾病的物质
 - D. 能改变机体生理功能的物质
 - E. 具有营养和保健作用的物质
2. 药理学是
 - A. 药物效应动力学
 - B. 研究药物与机体相互作用及机制与规律的学科
 - C. 研究新药的学科
 - D. 基础科学
 - E. 临床科学

3. 我国由政府颁布的最早的药物学著作是

- A. 《神农本草经》 B. 《黄帝内经》 C. 《千金方》
D. 《新修本草》 E. 《本草纲目》

4. 代表我国古代药物学最高成就的著作是

- A. 《神农本草经》 B. 《黄帝内经》 C. 《千金方》
D. 《新修本草》 E. 《本草纲目》

5. 近现代新药发展的黄金时期是

- A. 19 世纪末 B. 20 世纪初期
C. 20 世纪 30 年代到 50 年代 D. 20 世纪 70 年代
E. 20 世纪 90 年代

【A2 型题】

6. 患者,男,51 岁,因严重肺感染入院,患者入院前 1 个月内曾使用过多种抗菌药物,疗效不明显,医生建议该患者做咽拭子和痰培养进行药物敏感性试验,该试验属于

- A. 药物代谢动力学试验 B. 药物效应动力学试验
C. 病理学试验 D. 微生物学试验
E. 流行病学试验

7. 某制药公司开发出一种抗菌新药,欲申请进入临床试验,除填写《药品注册申请表》外,必须向所在省药品监督管理部门提供的资料是

- A. 临床前研究资料 B. 毒理学数据
C. 药效学数据 D. 药物的制备工艺路线
E. 药物的质量控制标准

8. 某药厂开发的降糖新药,经过多年动物实验后,已经进入临床试验阶段,目前在三个大型三甲级医院的内分泌科住院的Ⅱ型糖尿病患者中同时进行该药的降糖效果评价和安全性试验,计划加入研究的合格患者数在 500 人左右,请问该药已进入的临床研究阶段是

- A. 临床前研究 B. 临床Ⅰ期 C. 临床Ⅱ期
D. 临床Ⅲ期 E. 临床Ⅳ期

【B1 型题】

(9~10 题共用备选答案)

- A. 药物代谢动力学 B. 药物效应动力学 C. 药物治疗学
D. 实验药理学 E. 临床药理学

9. 研究药物在机体的影响下发生的变化及规律的科学是

10. 以健康志愿者为对象,研究药物的药效学和药动学等并评价药物安全性的学科是

四、简答题

1. 简述新药研究过程的三个阶段。
2. 简述新药的临床研究分期及主要内容。

参考答案

一、名词解释

1. 药物: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

物质。

2. 药理学:是研究药物与机体(含病原体)相互作用及作用规律的学科。
3. 药物效应动力学:主要研究药物对机体的作用及作用机制,又称药效学。
4. 药物代谢动力学:主要研究药物在机体的影响下发生的变化及其规律,又称药动学。
5. 新药:是指化学结构、药品组分和药理作用不同于现有药品的药物。
6. 售后调研:是指上市后在社会人群大范围内继续进行的受试新药安全性和有效性评价,是在广泛长期使用条件下继续考察药物的疗效和不良反应,售后调研对最终确立新药的临床价值有重要意义。

二、填空题

1. 机体 病原体 作用规律 药物效应动力学 药物代谢动力学
2. 神农本草经 365 新修本草 844
3. 本草纲目 1892 7
4. 药物效应动力学 药物代谢动力学
5. 生理功能 病理状态 预防 诊断 治疗
6. 临床前研究 临床研究 上市后药物监测
7. 药物化学 药理学 四
8. 中国境内外 改变剂型 改变给药途径 增加新的适应证

三、选择题

【A1型题】

1. C 2. B 3. D 4. E 5. C

【A2型题】

6. B 7. A 8. D

【B1型题】

9. A 10. E

四、简答题

1. 简述新药研究过程的三个阶段。

答:新药的研究过程主要分为临床前研究、临床研究和上市后药物监测三个阶段。

2. 简述新药的临床研究分期及主要内容。

答:新药的临床研究一般分为四期。Ⅰ期临床试验是在20~30例正常成年志愿者身上进行的药理学及人体安全性试验,是新药人体试验的起始阶段。Ⅱ期临床试验为随机双盲对照临床试验,观察病例不少于100例,主要是对新药的有效性及安全性作出初步评价,并推荐临床给药剂量。Ⅲ期临床试验是新药批准上市前、试生产期间,扩大的多中心临床试验,目的是对新药的有效性、安全性进行社会性考察,观察例数一般不应少于300例。新药通过临床试验后,方能被批准生产、上市。Ⅳ期临床试验是上市后在社会人群大范围内继续进行的新药安全性和有效性评价,是在广泛长期使用的条件下考察疗效和不良反应,也叫售后调研,该期对最终确定新药的临床价值有重要意义。

(龚冬梅)

第二章

药物代谢动力学

学习目标

1. 掌握 药代动力学的基本参数及概念:生物利用度、血药峰浓度、血浆半衰期($t_{1/2}$)、表观分布容积、清除率、房室概念、肝药酶诱导剂及抑制剂、首次负荷剂量、首过消除、稳态血药浓度(坪值)等基本概念;零级动力学、一级动力学与药物半衰期的理论与实际意义。
2. 熟悉 药物的跨膜转运:被动转运和主动转运(重点为简单扩散的理论和实际意义)。
3. 了解 吸收、分布、代谢(生物转化)与排泄的过程及其影响因素。

重点和难点内容

一、药物分子的跨膜转运

1. 药物通过细胞膜的方式 药物在体内通过各种细胞膜的方式有滤过(水溶性扩散)、简单扩散(脂溶性扩散)、载体转运(包括主动转运和易化扩散)和膜动转运(包括入胞和出胞)。药物分子借助于流体静压或渗透压随体液通过细胞膜的水性通道由细胞膜的一侧到达另一侧称为滤过(filtration),为被动转运(passive transport)方式。非极性药物分子以其所具有的脂溶性溶解于细胞膜的脂质层,顺浓度差通过细胞膜称为简单扩散(simple diffusion),也是一种被动转运方式,故又称被动扩散(passive diffusion)。绝大多数药物按简单扩散方式通过生物膜。许多内源性生理物质和药物通过与细胞膜一侧的转运蛋白结合,转运蛋白发生构型改变,在细胞膜的另一侧将结合的内源性物质或药物释出,这种转运方式称为载体转运(carrier-mediated transport)。载体转运有主动转运和易化扩散两种方式。主动转运(active transport)需要耗能,能量可直接来源于ATP的水解,或是间接来源于其他离子如 Na^+ 的电化学梯度。主动转运可逆电化学差转运药物。易化扩散(facilitated diffusion)不需要能量,不能逆电化学差转运,所以实际上是一种被动转运。膜动转运是指大分子物质通过膜的运动而转运,包括胞饮和胞吐。

2. 影响药物通透细胞膜的因素 药物通过细胞膜的速度与可利用的膜面积大小有关。膜表面大的器官,如肺、小肠,药物通过其细胞膜脂层的速度远比膜表面小的器官(如胃)快。

药物以简单扩散方式通过细胞膜时,除了药物的解离度和体液的pH影响外,药物分子跨膜转

运的速度还符合 Fick 定律:

$$\text{通透量(单位时间分子数)} = (C_1 - C_2) \times \frac{\text{面积} \times \text{通透系数}}{\text{厚度}}$$

上式表明药物通过细胞膜的速率与膜两侧的药物浓度差($C_1 - C_2$)、膜面积、药物分子的通透系数(药物分子的脂溶度)和细胞膜的厚度等因素有关。

血流量的改变也可影响细胞膜两侧药物浓度差,药物被血流带走的速度决定膜一侧的药物浓度,血流量丰富、流速快时,不含药物的血液能迅速取代含有较高浓度的药物浓度的血液,从而得以维持药物浓度差,使药物跨膜速率增高。此外,营养状况和蛋白质的摄入影响细胞膜转运蛋白的数量,从而影响药物的跨膜转运。转运蛋白的功能受基因型控制,基因多态性影响药物的跨膜转运。

二、药物的体内过程

1. 吸收 药物自用药部位进入血液循环的过程称为吸收(absorption)。血管外给药途径均存在吸收过程。不同给药途径有不同的吸收过程和特点。从胃肠道吸收的药物在到达全身血液循环前被肠壁和肝脏部分代谢,从而使进入全身血液循环内的有效药量减少的现象,称为首过消除(first pass elimination),也称首过代谢(first pass metabolism)或首过效应(first pass effect)。

2. 分布 药物吸收后从血液循环到达机体各个部位和组织的过程称为分布(distribution)。药物在体内分布的程度和速度,主要取决于组织器官血流量和药物与血浆蛋白、组织细胞的结合能力。此外,药物载体转运蛋白的数量和功能状态、体液 pH、生理屏障作用以及药物的分子量、化学结构、脂溶性、 pK_a 、极性、微粒制剂的粒径等都能够影响药物的体内分布。

3. 代谢 药物作为外源性物质在体内经酶或其他作用使药物的化学结构发生改变,这个过程称为代谢(metabolism)或生物转化(biotransformation)。代谢是药物在体内消除的重要途径。肝脏是最主要的药物代谢器官。此外,胃肠道、肺、皮肤、肾等也可产生有意义的药物代谢作用。药物经过代谢后其药理活性或毒性发生改变。大多数药物被灭活,药理作用降低或完全消失,但少数药物被活化而产生药理作用或毒性。需经活化才产生药理效应的药物称为前药(pro-drug)。药物代谢通常涉及 I 相(phase I)和 II 相(phase II)反应。I 相反应通过氧化、还原、水解,在药物分子结构中引入或脱去功能基团(如 $-OH$, $-NH_2$, $-SH$)而生成极性增高的代谢产物。II 相反应是结合(conjugation)反应,是药物分子的极性基团与内源性物质(如葡萄糖醛酸、硫酸、醋酸、甘氨酸等)经共价键结合,生成极性大、水溶性高的结合物而经尿排泄。参与 I 相反应的 CYP₄₅₀ 单加氧酶和 II 相反应的结合酶的活性可因某些药物的反复应用而被诱导,导致酶活性增高。具有遗传多态性特征的药物代谢酶的被诱导程度受其表型和基因型多态性的影响,野生型纯合子的可诱导性显著高于野生型杂合子,更高于突变型纯合子。有些药物本身就是其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。

4. 排泄 药物以原形或代谢产物的形式经不同途径排出体外的过程称为排泄(excretion),是药物体内消除的重要组成部分。药物及其代谢产物主要经肾脏从尿液排泄,其次经胆汁从粪便排泄。挥发性药物主要经肺随呼出气体排泄。药物也可经汗液和乳汁排泄。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。被分泌到胆汁内的药物及其代谢产物经由胆道及胆总管进入肠腔,然后随粪便排泄出去,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、小肠间的循环称为肠肝循环(enterohepatic cycle)。

三、房室模型

房室模型是将机体视为一个系统,系统内部按动力学特点分为若干房室。房室是一个假设空间,其划分与解剖学部位或生理学功能无关,只要体内某些部位药物的转运速率相同,均视为同一室。在多数情况下,药物可进、出房室,故称为开放性房室系统。通常有两种开放性模型,即开放性一室模型(one-compartment open model)和开放性二室模型(two-compartment open model)。如果给药后,体内药物瞬时在各部位达到平衡,即血液浓度和全身各组织器官部位浓度迅即达到平衡,可看成一室模型。但多数情况下,药物在某些部位的药物浓度可以和血液中的浓度迅速达到平衡,而在另一些部位中的转运有一延后的、但彼此近似的速率过程,迅速和血液浓度达到平衡的部位被归并为中央室,随后达到平衡的部位则归并为周边室,称二室模型。若转运到周边室的速率过程仍有较明显的快慢之分,就成为三室模型。反映二室模型动力学过程的数学公式为: $C_t = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$ 。式中 C_t 为 t 时的血浆药物浓度, α 为分布相的速率常数, β 为消除相的速率常数,分别反映体内药物分布和消除的速度。

四、药物消除动力学

一次给药后在不同时间测定血药浓度,可以描记出血药浓度与时间关系的曲线即药-时曲线。静脉注射形成的曲线由急速下降的以分布为主的分布相和缓慢下降的以消除为主的消除相两部分组成,而口服给药形成的曲线则由迅速上升的以吸收为主的吸收相和缓慢下降的以消除为主的消除相两部分组成。

一级消除动力学(first-order elimination kinetics)是体内药物按恒定比例消除,在单位时间内的消除量与血浆药物浓度成正比。其药-时曲线在常规坐标图上作图时呈曲线,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。大多数药物在体内按一级动力学消除。反映药物在体内按一级动力学消除时血浆药物浓度衰减规律的方程式为: $\frac{dC}{dt} = -K_e C$ 。式中 C 为药物浓度; K_e 为消除速率常数(elimination rate constant),反映体内药物的消除速率,负值表示药物经消除而减少; t 为时间。

零级消除动力学(zero elimination kinetics)是药物在体内以恒定的速率消除,即不论血浆药物浓度高低,单位时间内消除的药物量不变。在半对数坐标图上其药-时曲线呈曲线,故称非线性动力学。通常是因为药物在体内的消除能力达到饱和所致。零级动力学的计算公式为 $\frac{dC}{dt} = -K_0$, 此处的 K_0 为零级消除速率常数。

五、药物代谢动力学重要参数

1. 峰浓度和达峰时间 血管外给药时药-时曲线的最高点称为血浆峰浓度(peak concentration, $C_{\max}$),达到峰浓度的时间称为达峰时间(peak time, $T_{\max}$)。

2. 曲线下面积 药-时曲线下所覆盖的面积称为曲线下面积(area under curve, AUC),其大小反映药物进入血液循环的相对量。

3. 生物利用度 药物经血管外途径给药后吸收进入全身血液循环的相对量和速度称为生物利用度(bioavailability, F)。吸收进入血液循环药物的相对量以 AUC 表示,即 $F = \frac{A}{D} \times 100\%$, A 为体内药物总量, D 为用药剂量。药物进入全身循环的速度以达峰时间表示。如果药品含有同一有

效成分,而且剂量、剂型和给药途径相同,则其在药学方面应是等同的。两个药学等同的药品,若其所含有效成分的生物利用度无显著差别,则认为生物等效(bioequivalence)。

4. 表观分布容积 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体液容积称为表观分布容积(apparent volume of distribution, V_d)。 $V_d = \frac{A}{C_0}$, A 为体内药物总量, C_0 为血浆和组织内药物达到平衡时的血浆药物浓度。

5. 消除速率常数 单位时间内消除药物的分数称为消除速率常数(elimination rate constant, k_e)。 k_e 反映体内各种途径消除药物的总和。对于正常人来说, k_e 基本恒定,其数值大小反映药物在体内消除的速率,只依赖于药物本身的理化性质和消除器官的功能,与药物剂型无关。

6. 消除半衰期 血浆药物浓度下降一半所需要的时间称为药物消除半衰期(half life, $t_{1/2}$)。按一级动力学消除的药物, $t_{1/2}$ 为一个常数($t_{1/2} = \frac{0.693}{k_e}$),不受药物初始浓度和给药剂量的影响,仅取决于 k_e 值。药物按零级动力学消除时, $t_{1/2}$ 和血浆药物初始浓度成正比,即给药剂量越大, $t_{1/2}$ 越长($t_{1/2} = 0.5 \times \frac{C_0}{k_e}$)。

7. 清除率 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,也就是单位时间内有多少毫升血浆中所含药物被机体清除,是体内肝脏、肾脏和其他所有消除器官清除药物的总和。清除率以单位时间的容积(ml/min 或 L/h)表示。清除率的计算公式为:

$$CL = \frac{A}{AUC_{0 \rightarrow \infty}}$$

A 为体内药物总量。

六、药物剂量的设计和优化

1. 多次给药的稳态血浆浓度 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})。

2. 靶浓度 合理的给药方案是使稳态血浆药物浓度(C_{ss})达到一个有效而不产生毒性反应的治疗浓度范围,称为靶浓度(target concentration)。

3. 维持剂量 在大多数情况下,临床多采用多次间歇给药或是持续静脉滴注,以使稳态血浆药物浓度维持在靶浓度。因此,要计算药物维持剂量(maintenance dose)。为了维持选定的稳态浓度或靶浓度,需调整给药速度以使进入体内的药物速度等于体内消除药物的速度。这种关系可用下述公式表示: $\frac{CL \times C_{ss}}{F}$ 。所谓给药速度,是给药量和给药间隔时间之比,也即单位间隔时间的给药量。

4. 负荷剂量 患者急需达到稳态血药浓度以迅速控制病情时,可用负荷剂量(loading dose)给药法。负荷剂量是首次剂量加大,然后再给予维持剂量,使稳态血药浓度(即事先为该患者设定的靶浓度)提前产生。

5. 个体化治疗(individualized treatment) 在制订一个药物的合理治疗方案时,必须知道所用药物的 F 、 CL 、 V_{ss} 和 $t_{1/2}$,了解药物的吸收速度和分布特点,并且要根据可能引起这些参数改变的患者情况对剂量进行调整。除了一些病理、生理方面的原因可以改变这些参数外,就是在正常人中许多药物的 F 、 CL 、 V_{ss} 值,其变异也很大。对于治疗范围很窄的药物,应测出 $C_{ss, \max}$ 值,直接估算 F 、 CL 、 V_{ss} ,使给药方案较为精确。

习题

一、名词解释

1. 首过效应
2. 生物利用度
3. 时量曲线
4. 半衰期
5. 房室模型
6. 表观分布容积
7. 稳态血药浓度
8. 一级消除动力学
9. 零级消除动力学
10. 负荷剂量

二、填空题

1. 药物在体内的过程有_____、_____和_____。
2. 经被动转运通过细胞膜的弱酸性药物,其转运环境的 pH 越大,则药物呈离子状态者越_____,由于呈离子状态者脂溶性_____,所以此药通过细胞膜也越_____。
3. 经被动转运通过细胞膜的弱碱性药物,其转运环境的 pH 越小,则药物呈离子状态者越_____,由于呈离子状态者脂溶性_____,所以此药通过细胞膜也越_____。
4. 主动转运可_____膜两侧浓度高低的影响,消耗_____,_____饱和性及竞争性抑制。
5. 生理情况下,由于机体细胞外液的 pH_____,细胞内液的 pH_____,故弱碱性药物_____进入细胞,当弱碱性药物中毒时,可通过_____化血液,从而使药物从_____转入_____,增加药物_____解救之。
6. 药物通过生物转化,绝大多数成为_____性高的_____溶性产物,_____从肾排泄。
7. 肝药酶的特点是_____性低,有_____现象。
8. 消除速率常数的缩写是_____,半衰期的缩写是_____,表观分布容积的缩写是_____,稳态血浓度的缩写是_____。

三、选择题

【A1 型题】

1. 药物代谢动力学是研究
 - A. 药物进入血液循环与血浆蛋白结合及解离的规律
 - B. 药物吸收后在机体细胞分布变化的规律
 - C. 药物经肝脏代谢为无活性产物的过程
 - D. 药物从给药部位进入血液循环的过程
 - E. 药物体内过程及体内药物浓度随时间变化的规律
2. 按一级动力学消除的药物,其血浆半衰期等于
 - A. $0.693/K_e$
 - B. $K_e/0.693$
 - C. $2.303/K_e$
 - D. $K_e/2.303$
 - E. $0.301/K_e$

3. 一个 pK_a 为 8.4 的弱酸性药物在血浆中的解离度为
A. 10% B. 40% C. 50%
D. 60% E. 90%
4. 弱酸性或弱碱性药物的 pK_a 都是该药在溶液中
A. 90% 离子化时的 pH B. 80% 离子化时的 pH
C. 50% 离子化时的 pH D. 80% 非离子化时的 pH
E. 90% 非离子化时的 pH
5. 离子障是指
A. 离子型药物可以自由穿过细胞膜,而非离子型的则不能穿过
B. 非离子型药物不可以自由穿过细胞膜,而离子型的也不能穿过
C. 非离子型药物可以自由穿过细胞膜,而离子型的也能穿过
D. 非离子型药物可以自由穿过细胞膜,而离子型的则不能穿过
E. 离子型和非离子型都只能部分穿过细胞膜
6. 药物进入循环后首先
A. 作用于靶器官 B. 在肝脏代谢 C. 在肾脏排泄
D. 储存在脂肪 E. 与血浆蛋白结合
7. 某药按零级动力学消除,其消除半衰期等于
A. $0.693/K_e$ B. $K_e/0.5C_0$ C. $0.5 C_0/K_e$
D. $K_e/0.5$ E. $0.5/K_e$
8. 药物代谢和排泄速度决定其
A. 副作用的多少 B. 最大效应的高低
C. 作用持续时间的长短 D. 起效的快慢
E. 后遗效应的大小
9. 大多数药物跨膜转运的方式是
A. 易化扩散 B. 简单扩散 C. 主动转运
D. 过滤 E. 胞饮
10. 某酸性药在 $pH=5$ 时的非解离部分为 90.9%,其 pK_a 的近似值是
A. 6 B. 5 C. 4
D. 3 E. 2
11. 某药按一级动力学消除时,其半衰期
A. 随药物剂型而变化 B. 随给药次数而变化
C. 随给药剂量而变化 D. 随血浆浓度而变化
E. 固定不变
12. 某药的半衰期为 8 小时,一次给药后药物在体内基本消除的时间是
A. 1 天 B. 2 天 C. 4 天
D. 6 天 E. 8 天
13. 在碱性尿液中弱酸性药物
A. 解离多,重吸收少,排泄快 B. 解离少,重吸收多,排泄快
C. 解离多,重吸收多,排泄快 D. 解离少,重吸收多,排泄慢
E. 解离多,重吸收少,排泄慢

14. 时量曲线下面积反映
- A. 消除半衰期 B. 消除速度 C. 吸收速度
- D. 生物利用度 E. 药物剂量
15. 有首过消除的给药途径是
- A. 直肠下部给药 B. 舌下给药 C. 静脉给药
- D. 呼吸道喷雾给药 E. 口服给药
16. 舌下给药的优点是
- A. 经济方便 B. 不被胃液解离 C. 吸收规则
- D. 避免首过消除 E. 副作用少
17. 在时量曲线上,曲线在峰值浓度时表明
- A. 药物吸收速度与消除速度相等
- B. 药物的吸收过程已经完成
- C. 药物在体内的分布已达到平衡
- D. 药物的消除过程才开始
- E. 药物的疗效最好
18. 某药剂量相等的两种制剂口服后曲线下面积相等,但达峰时间不同,是因为
- A. 肝脏代谢速度不同 B. 肾脏排泄速度不同
- C. 血浆蛋白结合率不同 D. 分布部位不同
- E. 吸收速度不同
19. 在时量曲线中血药浓度上升达到最小有效浓度之间的时间距离称为
- A. 药物消除一半时间 B. 效应持续时间
- C. 峰浓度时间 D. 最小有效浓度持续时间
- E. 最大药效浓度持续时间
20. 在碱性尿液中弱碱性药物
- A. 解离多,重吸收少,排泄快 B. 解离少,重吸收多,排泄快
- C. 解离多,重吸收多,排泄快 D. 解离少,重吸收多,排泄慢
- E. 解离多,重吸收少,排泄慢
21. 以一级动力学消除的药物,若以一定时间间隔连续给一定剂量,达到稳态血药浓度时间的长短决定于
- A. 给药剂量 B. 生物利用度 C. 曲线下面积
- D. 给药次数 E. 半衰期
22. 每隔一个半衰期给药一次时,为立即达到稳态血药浓度可首次给予
- A. 5 倍剂量 B. 4 倍剂量 C. 3 倍剂量
- D. 加倍剂量 E. 半倍剂量
23. 诱导肝药酶的药物是
- A. 阿司匹林 B. 多巴胺 C. 去甲肾上腺素
- D. 苯巴比妥 E. 阿托品
24. 决定药物每天用药次数的主要因素是
- A. 血浆蛋白结合率 B. 吸收速度 C. 消除速度
- D. 作用强弱 E. 起效快慢