

全国卫生专业技术资格考试专家委员会 | 编写

附赠
网络辅导卡

2012

全国卫生专业技术资格考试指导

药学（师）

适用专业

药学（师）

[附赠考试大纲]



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

全国卫生专业技术资格考试专家委员会 编写

2012

全国卫生专业技术资格考试指导

药 学 (师)

适用专业
药 学 (师)

[附赠考试大纲]

卫人网 exam.ipmph.com 人民卫生出版社 助力2012医学考试

购买试卷包

可抵扣现金 10 元

卡号: [REDACTED]

使用方法:
登录卫人网考试系统

温馨提示:
1. 此卡在本年度本类考试结束前激活使用有效;
2. 此卡在卫人网其他频道通用, 还可用于人民卫生出版社图书的防伪验证。

客服热线: 4006-300-567 服务邮箱: exam@pmph.com

人民卫生出版社

人 民 卫 生 出 版 社

出版说明

为贯彻国家人事部、卫生部《关于加强卫生专业技术职务评聘工作的通知》等相关文件的精神,自 2001 年全国卫生专业初、中级技术资格以考代评工作正式实施。通过考试取得的资格代表了相应级别技术职务要求的水平与能力,作为单位聘任相应技术职务的必要依据。

依据《关于 2011 年度卫生专业技术资格考试有关问题的通知》(人社厅发[2010]110 号)文件精神,自 2011 年度起卫生专业技术资格考试新增神经电生理(脑电图)技术(中级)和神经电生理(脑电图)技术(初级师)两个专业,卫生专业初中级技术资格考试专业增加至 117 个。其中,全科医学、临床医学等 65 个专业的“基础知识”、“相关专业知识”、“专业知识”、“专业实践能力”4 个科目全部实行人机对话考试。其他 52 个专业的 4 个科目仍采用纸笔作答的方式进行考试。

为了帮助广大考生做好考前复习工作,特组织国内有关专家、教授编写了《2012 全国卫生专业技术资格考试指导》药学(师)部分。本书根据最新考试大纲中的具体要求,参考国内外权威著作,将考试大纲中的各知识点与学科的系统性结合起来,以便于考生理解、记忆。全书内容分为四篇,与考试科目的关系如下:

第一篇 基础知识 内容包括生理学、生物化学、病理生理学、微生物学、天然药化、药物化学、药物分析。

第二篇 相关专业知识 内容包括药剂学、药事管理。

第三篇 专业知识 内容包括药理学。

第四篇 专业实践能力 内容包括医院药学综合知识与技能(总论)和医院药学综合知识与技能(各论)。总论部分的考核内容见本书第四篇;各论部分的考核内容请参考“药理学”考试大纲,要求请参见“医院药学综合知识与技能”考试大纲。

欢迎广大考生和专业人士来信交流学习:zgks2009@163.com。

目 录

第一篇 基础知识

第一章 生理学

第一节 细胞的基本功能	1
第二节 血液	4
第三节 血液循环	6
第四节 呼吸	9
第五节 消化	10
第六节 体温及其调节	11
第七节 尿的生成和排出	12
第八节 神经	13
第九节 内分泌	13

第二章 生物化学

第一节 蛋白质的结构与功能	16
第二节 核酸的结构与功能	19
第三节 酶	23
第四节 糖代谢	25
第五节 脂类代谢	27
第六节 氨基酸代谢	30
第七节 核苷酸代谢	31

第三章 病理生理学

第一节 绪论	33
第二节 疾病概论	33
第三节 水、电解质代谢紊乱	34
第四节 酸碱平衡紊乱	37
第五节 缺氧	38
第六节 发热	39
第七节 应激	41
第八节 凝血与抗凝血平衡紊乱	42
第九节 休克	43

第十节 缺血-再灌注损伤	45
第十一节 心脏病理生理学	46
第十二节 肺病理生理学	48
第十三节 肝脏病理生理学	50
第十四节 肾脏病理生理学	52
第十五节 脑病理生理学	54
第四章 微生物学	56
第五章 天然药物化学	68
第一节 总论	68
第二节 苷类	69
第三节 苯丙素类	71
第四节 醌类化合物	72
第五节 黄酮类化合物	74
第六节 萜类与挥发油	76
第七节 甾体及其苷类	78
第八节 生物碱	81
第九节 其他成分	83
第六章 药物化学	86
第一节 绪论	86
第二节 麻醉药	86
第三节 镇静催眠药、抗癫痫药和抗精神失常药	89
第四节 解热镇痛药、非甾体抗感染药和抗痛风药	95
第五节 镇痛药	99
第六节 胆碱受体激动剂	102
第七节 肾上腺素能药物	107
第八节 心血管药	111
第九节 中枢兴奋药和利尿药	120
第十节 抗过敏药和抗溃疡药	123
第十一节 降血糖药	128
第十二节 甾体激素	130
第十三节 抗肿瘤药物	135
第十四节 抗病毒药和抗艾滋病药	139
第十五节 抗菌药	141
第十六节 抗生素	147
第十七节 维生素	157
第七章 药物分析	161

第四十一节	抗疟药·····	520
第四十二节	抗阿米巴病药及抗滴虫病药·····	521
第四十三节	抗血吸虫病药及抗丝虫病药·····	522
第四十四节	抗肠道蠕虫病药·····	523
第四十五节	抗恶性肿瘤药·····	524
第四十六节	影响免疫功能的药物·····	529
第四十七节	维生素、矿物质与微量元素及营养药·····	530
第四十八节	调节水、电解质及酸碱平衡用药·····	535
第四十九节	消毒防腐药·····	537

第四篇 专业实践能力

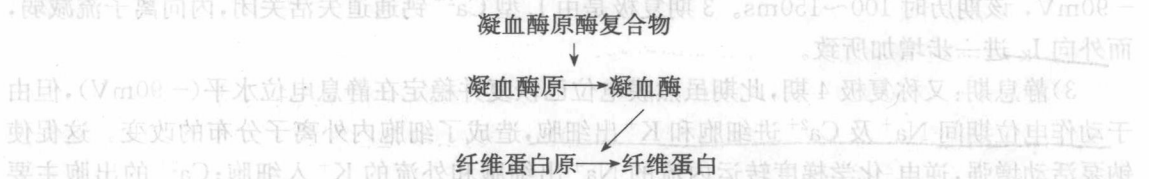
医院药学综合知识与技能·····	549
第一节 药品调剂·····	549
第二节 临床用药的配制·····	561
第三节 药品的保管·····	565
第四节 药物信息咨询服务·····	569
第五节 用药指导·····	573
第六节 治疗药物监测·····	581
第七节 治疗药物评价·····	582
第八节 时辰药理学及其临床应用·····	595
第九节 安全药理学·····	597
第十节 群体药物动力学·····	599
第十一节 新药注册研究与新药临床试验·····	600
第十二节 药物相互作用·····	603
第十三节 药物不良反应·····	609
第十四节 药物滥用及违禁药物·····	622
第十五节 妊娠期及哺乳期合理用药·····	625
第十六节 新生儿用药·····	634
第十七节 儿童用药·····	637
第十八节 老年人用药·····	639
第十九节 疾病对药物作用的影响·····	642
第二十节 药物(毒物)中毒和急救药物应用·····	645
药学初级(师)考试大纲·····	655

血小板的生理性止血作用取决于血小板的生理特性,它包括:①黏附:指血管内皮细胞受损时,血管内皮下胶原暴露,血浆中(von Willebrand)vW 因子首先与胶原纤维结合,导致 vW 因子变构,血小板膜上的 GPIb(糖蛋白)与变构的 vW 因子结合,从而使血小板黏附于内皮下组织;②释放:指血小板受刺激后将储存在致密体、 α -颗粒或溶酶体内的物质排出现象。主要释放的物质有 ADP、ATP、血栓素 A_2 、5-羟色胺、内皮素等,后者可进一步促进血小板的活化、聚集、加速止血过程;③聚集:是指血小板与血小板之间的相互黏着形成血小板止血栓的过程;④收缩:血小板的收缩与血小板中的收缩蛋白有关。血小板活化后,胞质内 Ca^{2+} 浓度增高可引起血小板的收缩反应。当血凝块中的血小板收缩时,可使血凝块回缩;⑤吸附:血小板表面可吸附血浆中多种凝血因子。如果血管内皮破损,随着血小板黏附和聚集于破损的局部,可使局部凝血因子浓度升高,有利于血液凝固和生理性止血。

2. 生理性止血

(1)生理性止血的基本过程:正常情况下,小血管受损后引起的出血,在几分钟内就会自行停止,这种现象称生理性止血。主要包括血管收缩、血小板血栓形成和血液凝固三个过程。生理性止血首先表现为受损血管局部及附近的小血管收缩,使局部血流减少。引起血管收缩的原因有:①损伤性刺激反射性的引起血管收缩;②血管壁的损伤引起局部血管肌源性收缩;③黏附于损伤处的血小板释放 5-羟色胺、 TXA_2 等收缩血管物质,引起血管收缩。血小板止血栓的形成,是指血管局部受损红细胞释放的 ADP 及局部凝血过程中生成的凝血酶均可使血小板活化而释放内源性 ADP 及 TXA_2 ,促使血小板发生不可逆的聚集,黏着在已黏附固定于内皮下胶原上的血小板上将伤口堵塞,达到初步止血。血管受损也会启动凝血系统,在局部迅速发生血液凝固,使血浆中可溶性的纤维蛋白原转变成不溶性的纤维蛋白,形成血凝块,达到永久性止血。

(2)血液凝固的基本步骤:血液由流动的液体状态变成不能流动的凝胶状态的过程,称为血液凝固。其实质是由凝血因子按一定顺序相继激活而生成的凝血酶,最终使可溶性纤维蛋白原转变成不溶性的纤维蛋白的过程。凝血过程可分为凝血酶原酶复合物的形成、凝血酶原的激活和纤维蛋白的生成三个基本步骤,相互之间的作用如图所示。



(3)生理性抗凝物质:体内的生理性抗凝物质可分为丝氨酸蛋白酶抑制物、蛋白质 C 系统和组织因子途径抑制物(TFPI)三类。丝氨酸蛋白酶抑制物中最重要的是抗凝血酶Ⅲ,它由肝脏和血管内皮细胞产生,通过与凝血酶和凝血因子 $FIXa$ 、 $FIXa$ 、 $FVIIa$ 、 $FVIIa$ 等分子活性中心的丝氨酸残基结合而抑制其活性。抗凝血酶Ⅲ与肝素结合后,其抗凝作用可增强 2000 倍。肝素是一种酸性黏多糖,主要由肥大细胞和嗜碱性粒细胞产生,在肺、心、肝、肌肉等组织含量丰富,生理情况下血浆中含量甚微。肝素主要通过增强抗凝血酶Ⅲ的活性间接发挥抗凝作用,还可刺激血管内皮细胞释放 TFPI 而抑制凝血过程。TFPI 是一种糖蛋白,主要由血管内皮细胞产生,是外源性凝血途径的特异性抑制剂。蛋白酶 C 由肝脏产生,其合成需要维生素 K 的参与,合成后以酶原形式存在于血浆中。活化后的蛋白酶 C 可水解灭活凝血因子 Va 和 $VIIIa$,抑制因子 Xa 和凝血酶的激活,并促进纤维蛋白的溶解。

动,即在食糜所在的一段肠管,间隔一定距离的环行肌在许多点上同时收缩,将小肠分成许多节段;随后,原来收缩的部位发生舒张,而原来舒张处收缩,如此反复进行,使小肠内的食糜不断地分开,又不断地混合。主要作用是使食糜与消化液充分混合,使食糜与肠黏膜紧密接触,以利于消化和吸收。蠕动发生在小肠的任何部位,但传播速度较慢,每秒钟仅 0.5~2cm。其作用是将分节运动的食糜向前推进,到达新的肠段再进行分节运动。

第六节 体温及其调节

1. 体温的定义和正常生理性变异

(1)体温的定义:一般所说的体温是指身体深部的平均温度。临床上常用腋窝、口腔和直肠的温度代表体温。人腋窝温度的正常值为 36.0~37.4℃;口腔温度的正常值为 36.7~37.7℃;直肠温度的正常值为 36.9~37.9℃。

(2)体温的正常生理变动:①昼夜变动:一般清晨 2~6 时体温最低,午后 1~6 时最高,每天波动不超过 1℃;②性别差异:成年女性的体温高于男性 0.3℃,而且随月经周期而发生变化,排卵前日最低;③年龄差异:儿童体温较高,新生儿和老年人体温较低;④肌肉活动、精神紧张和进食等情况也影响体温。

2. 产热和散热的基本过程

(1)产热过程:体内的热量是由三大营养物质在各组织器官中分解代谢产生的。安静时主要由内脏产热,其中肝脏是体内代谢最旺盛的器官,产热量最大,是主要的产热器官;运动时骨骼肌紧张性增强,产热量增加 40 倍,成为主要产热器官。人在寒冷环境中主要依靠两种方式增加产热量以维持体温:①寒战产热,指骨骼肌发生不随意的节律性收缩。寒战的特点是屈肌和伸肌同时收缩,不做外功,但产热量很高,代谢率可增加 4~5 倍。②代谢产热(非寒战产热):指通过物质代谢产生的热量,褐色脂肪组织的产热量最大,约占非寒战产热总量的 70%。甲状腺激素是调节产热活动的最重要体液因素,如果机体暴露于寒冷环境中几周,甲状腺分泌大量的甲状腺激素,使代谢率增加 20%~30%。寒冷刺激可兴奋下丘脑后部的寒战中枢,经传出通路到达脊髓前角运动神经元,引起寒战。肾上腺素、去甲肾上腺素以及生长激素也可刺激产热。

(2)散热过程:人体的主要散热部位是皮肤。当环境温度低于人的体表体温时,通过以下方式散热。①辐射散热:指机体的热量以红外线的形式传给外界较冷的物体。安静时辐射散热占总散热量的 60%。②传导散热:指机体的热量直接传给同它接触的较冷物体。机体深部的热量先传导给皮肤,再由皮肤将热量传导给它接触的物体,如衣服、床、椅等。③对流散热:指通过气体流动来交换热量。人体周围围绕着一薄层同皮肤接触的气体,人体的热量传给这层空气,被体表加热的空气上升,体表又与新移动过来的空气进行热量交换,这样便将体热不断散发到空间。④蒸发散热:指机体通过体表水分的蒸发而散失体热。在人的体温条件下,蒸发 1g 水可使机体散发 2.43kJ 的热量。当环境温度升高到接近或高于皮肤温度时,蒸发成为唯一有效的散热形式。蒸发散热有不感蒸发和发汗两种形式。

3. 体温的调节 人和其他恒温动物的体温,在体温调节中枢的控制下,通过调节机体产热和散热过程,维持体温的相对稳定。

(1)温度感受器的类型:分为外周和中枢温度感受器:①外周温度感受器指皮肤、黏膜和内脏上感受温度变化的游离神经末梢,可分为冷感受器和热感受器。当局部温度升高时,热感受器兴奋;温度降低时,冷感受器兴奋。②中枢温度感受器指中枢神经系统(脊髓、脑干网状结构

二氢尿嘧啶环:环中含有稀有碱基 DHU,此环与氨基酰 tRNA 合成酶的特异性辨认有关。

反密码环:环上有反密码子,不同的 tRNA,构成反密码子的核苷酸不同,它可辨认 mRNA 上的密码子,使氨基酸正确入位。

可变环:含稀有碱基较多,不同的 tRNA,此环碱基组成差异较大。

T ψ C 环:环中含胸苷、假尿苷和胞苷,此环上具有与核糖体表面特异位点连接的部位。

氨基酸臂:3'端为 CCA-OH,是携带氨基酸的部位。

(3)tRNA 的三级结构是倒 L 型,使 tRNA 有较大的稳定性。

3. 核蛋白体 RNA(ribosomal RNA, rRNA)在细胞内含量最多,约占 RNA 总量的 80% 以上。rRNA 的功能是与核蛋白体蛋白组成核蛋白体(ribosome),在细胞浆作为蛋白质的合成场所。原核生物和真核生物的核蛋白体均由易于解聚的大、小两个亚基组成。原核生物共有 5S、16S、23S 三种 rRNA(S 为沉降系数,可间接反映分子量的大小)。其中小亚基由 16S rRNA 与 20 多种蛋白质构成,大亚基则由 5S 及 23S rRNA 再加上 30 余种蛋白质构成。真核生物有 28S、5.8S、5S 和 18S 四种 rRNA。小亚基由 18S rRNA 及 30 余种蛋白质构成;大亚基则由 5S、5.8S 及 28S 三种 rRNA 加上近 50 种蛋白质构成。rRNA 二级结构的特点是含有大量茎环结构。可作为核蛋白体蛋白的结合和组装的结构基础。

四、核酸的理化性质

基本要点

核酸为两性电解质。因含磷酸而具有较强的酸性。DNA 大分子具有一定的刚性,分子很不对称,溶液中有很大的黏度,提取时易发生断裂,RNA 的黏度则要小得多。由于碱基成分的紫外吸收特征,DNA 和 RNA 溶液均具有 260nm 紫外吸收峰,这是 DNA 和 RNA 定量最常用的方法。

1. DNA 变性 是指双螺旋 DNA 分子在某些理化因素作用下,使互补碱基对间的氢键断裂,双螺旋结构松散,变成单链的过程。包括完全变性或局部变性。在变性过程中,共价键不被破坏。能引起核酸变性的因素有加热及化学处理(如有机溶剂、酸、碱、尿素及酰胺等)。DNA 变性后,生物活性丧失,但一级结构没有改变,所以在一定条件下仍可恢复双螺旋结构。热变性的 DNA 经缓慢冷却后,两条互补链可重新恢复天然的双螺旋构象,这一现象称为复性,也称退火。

2. 增色效应(hyperchromic effect) 由于变性时双螺旋松解,碱基暴露,对 260nm 紫外吸收将增加,OD₂₆₀ 值增高称之为增色效应;除去变性因素后,单链 DNA 依碱基配对规律恢复双螺旋结构,OD₂₆₀ 值减小称为减色效应。

3. T_m 值 DNA 的变性从开始解链到完全解链,是在一个相当窄的温度范围内完成的,在这一范围内,紫外光吸收值达到最大值的 50% 时的温度称为 DNA 的解链温度(融解温度)(melting temperature, T_m)。影响 T_m 大小的因素有 GC 含量,GC 含量越高, T_m 值越大;另外核酸分子越大, T_m 值也越大。

4. 探针 一小段已知序列的单链核苷酸用放射性核素(如 ³²P、³⁵S)或生物素标记其末端或全链,可依碱基配对规律与具有互补序列的待测核酸进行杂交,以探测它们的同源程度,这段核苷酸链称为探针。

发病原因与机制:

可能主要是下丘脑病变,渗透压调定点上移所引起的原发性高钠血症。

(七) 血钠浓度正常的血容量不足

又称等渗性脱水,特点是钠、水等比例丢失,血容量减少,血钠浓度在正常范围。

发病原因与机制:

任何原因致短时间内等渗性体液大量丢失。见于呕吐、腹泻、大面积烧伤、大量抽放胸水、腹水等。

(八) 水肿

水肿是指液体在组织间隙或体腔内过多积聚的病理过程。

二、钾代谢障碍

(一) 低钾血症 $<3.5\text{mmol/L}$

指血清钾浓度低于 3.5mmol/L 。

原因与机制:

1. 钾跨细胞分布异常 见于碱中毒、应用 β 受体激动剂、钡中毒、低钾性周期性麻痹。
2. 钾摄入不足 见于禁食或厌食患者。
3. 钾丢失过多 ①经肾过度丢失,为成人失钾的主要原因,见于应用排钾性利尿剂、肾小管性酸中毒、盐皮质激素过多、镁缺失等;②经肾外途径过度失钾,见于胃肠道失钾和经皮肤失钾。经胃肠道失钾,如腹泻、呕吐、胃肠减压、肠瘘等,是小儿失钾的主要原因;经皮肤失钾,见于过量出汗情况下。

(二) 高钾血症 $>5.5\text{mmol/L}$

指血清钾浓度高于 5.5mmol/L 。

原因与机制:

1. 肾排钾障碍 ①肾小球滤过率显著下降,主要见于急性肾衰竭少尿期,慢性肾衰竭末期,或休克等引起血压显著降低时;②远曲小管、集合管泌 K^+ 功能受阻,见于肾上腺皮质功能不全引起的原发性醛固酮分泌不足,某些药物(如消炎痛)或疾病所引起的继发性醛固酮不足,或该段肾小管对醛固酮反应性降低。

2. 钾跨细胞分布异常 ①酸中毒时,由于钾离子向细胞外转移和肾泌钾减少,致血钾升高;②高血糖合并胰岛素不足,糖尿病时由于胰岛素不足使钾进入细胞减少,若糖尿病发生酮症酸中毒则进一步促细胞内钾外移;③某些药物,如 β 受体拮抗剂、洋地黄类药物抑制 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶摄钾;④高钾性周期性麻痹,为常染色体显性遗传病。

3. 摄钾过多 常因静脉输入钾过多所致。

4. 假性高钾血症 见于血样溶血、血样放置时间过长等。

三、镁代谢障碍

(一) 低镁血症

指血清镁浓度低于 0.75mmol/L 。

原因和机制:

1. 摄入不足 见于长期禁食、厌食、静脉输注无镁的肠外营养液等。
2. 吸收障碍 见于广泛肠切除、吸收不良综合征、胃肠道瘘、急性胰腺炎等。

尿病等。

3. 磷向细胞内转移,见于应用促合成代谢的胰岛素、雄性激素及呼吸性碱中毒等。

(四) 高磷血症

成人血清磷浓度大于 1.61mmol/L ,儿童大于 1.90mmol/L 。

病因与发生机制:

1. 急、慢性肾上腺功能不全。
2. 甲状旁腺功能低下,尿排磷减少。
3. 维生素 D 中毒,促进小肠与肾重吸收磷。
4. 磷移出细胞,见于急性酸中毒、骨骼肌破坏及恶性肿瘤化疗等。
5. 其他,如甲状腺功能亢进,促溶骨;肢端肥大症生长激素过多抑制尿磷排泄。

第四节 酸碱平衡紊乱

一、酸、碱的概念及酸、碱物质的来源

能释放出 H^+ 的物质为酸,能接收 H^+ 的物质为碱。

体内的酸性物质可以分为:①挥发酸:糖、脂肪和蛋白质氧化分解的最终产物是 CO_2 , CO_2 与 H_2O 结合生成 H_2CO_3 ,也是机体在代谢过程中产生最多的酸性物质,因其经肺排出体外,故称为挥发酸;②固定酸:此类酸性物质不能经肺排出,需经肾排出体外,故称为固定酸或非挥发酸。主要包括磷酸、硫酸、尿酸和有机酸,在正常机体内,有机酸最终氧化成 CO_2 ,但在疾病状态下,可因有机酸含量过多,影响机体的酸碱平衡。

体内碱性物质的主要来源是食物中所含的有机酸盐,其在体内代谢的过程中可以转变成碳酸氢钠,机体在代谢过程中亦可生成少量碱性物质。

二、单纯型酸碱平衡紊乱

(一) 代谢性酸中毒

是指细胞外液 H^+ 增加和(或) HCO_3^- 丢失而引起的以血浆 HCO_3^- 减少为特征的酸碱平衡紊乱。

原因和机制:

1. HCO_3^- 直接丢失过多 病因有严重腹泻、肠道瘘管或肠道引流;Ⅱ型肾小管性酸中毒;大量使用碳酸酐酶抑制剂如乙酰唑胺;大面积烧伤等。
2. 固定酸产生过多, HCO_3^- 缓冲消耗 病因有乳酸酸中毒、酮症酸中毒等。
3. 外源性固定酸摄入过多, HCO_3^- 缓冲消耗 病因有水杨酸中毒、含氯的成酸性盐摄入过多。
4. 肾脏泌氢功能障碍 见于严重肾衰竭、重金属及药物损伤肾小管、Ⅰ型肾小管性酸中毒等。
5. 血液稀释,使 HCO_3^- 浓度下降 见于快速大量输入无 HCO_3^- 的液体或生理盐水,使血液中 HCO_3^- 稀释,造成稀释性代谢性酸中毒。
6. 高血钾

(二) 呼吸性酸中毒

呼吸性酸中毒是指 CO_2 排出障碍或吸入过多引起的以血浆 H_2CO_3 浓度升高为特征的酸

外,还含有大量的磷壁酸。革兰阴性菌细胞壁较薄但结构复杂。其特点是肽聚糖结构少,在肽聚糖外还有三层结构,由内向外依次为脂蛋白、脂质双层和脂多糖,三层共同构成外膜。

(2)细胞膜:又称胞质膜,位于细胞壁的内侧,紧密包绕在细胞质的外面,是一层半透性薄膜,柔软致密有弹性。主要化学成分为脂类、蛋白质及少量多糖,细胞膜的功能与真核细胞的细胞膜基本相同,主要有:①渗透和运输作用,即物质转运;②细胞呼吸作用;③生物合成作用;④参与细菌分裂。

(3)细胞质:又称细胞浆。为细胞膜内侧的胶状物质,基本成分为水、无机盐、核酸、蛋白和脂类。细胞质是细菌新陈代谢的主要场所,胞质内含有核酸和多种酶系统,参与菌体内物质的合成代谢和分解代谢。

(4)核质:是细菌的遗传物质。细菌是原核细胞,无定形核,没有核膜、核仁等完整结构,称为核质或拟核。细菌的核质是由一条双股环状的DNA分子组成,与细胞质界限不明显,DNA分子反复回旋盘绕成超螺旋结构,能控制细菌的各种遗传性状,亦称为细菌染色体。

3. 细菌的特殊结构 特殊结构是指某些细菌具有的结构,包括荚膜、鞭毛、菌毛和芽胞。

(1)荚膜:包绕在细菌细胞壁外层的一层较厚的黏性物质,称荚膜。①荚膜的化学组成:大多数细菌的荚膜是由多糖组成;少数细菌为多肽。荚膜具有抗原性,可帮助鉴别细菌以及作为分型的依据;②荚膜的主要功能为:抗吞噬作用、抗有害物质的损伤作用和黏附作用。

(2)鞭毛:在许多细菌的菌体上附有细长而弯曲的丝状物称为鞭毛,它是细菌的运动器官。根据鞭毛的数目及位置可将鞭毛菌分为四类:即周毛菌、丛毛菌、双毛菌、单毛菌。鞭毛的主要化学成分是一种弹性纤维蛋白(鞭毛蛋白)。鞭毛具有特殊的抗原性。也可根据鞭毛的数目、部位及抗原性对细菌鉴定和分类。

(3)菌毛:许多细菌表面有比鞭毛更纤细,更短而直的丝状物称为菌毛,其主要成分是蛋白质(菌毛蛋白),且具有抗原性。按其功能可分为普通菌毛和性菌毛。普通菌毛是细菌的黏附结构,与细菌的致病性有关。性菌毛参与F质粒的接合传递。

(4)芽胞:某些革兰阳性细菌在一定的环境条件下,胞质脱水浓缩,在菌体内部形成一个圆形的小体称为芽胞,芽胞是细菌的休眠状态。细菌形成芽胞后失去繁殖能力。芽胞带有完整的核质、酶系统和合成菌体组分的结构,能保存细菌全部生命活动的物质,不直接引起疾病。当环境适宜时,芽胞又能发育成细菌的繁殖体。繁殖体大量繁殖而致病。一个细菌只能形成一个芽胞,一个芽胞只能形成一个繁殖体。芽胞的大小、形状和在菌体内的位置随菌种而异,对鉴别细菌有重要意义。芽胞对外界抵抗力强,在自然界可存在几年或几十年。其原因与其结构有关。

三、细菌的繁殖与代谢

1. 细菌的能量代谢 能量代谢的基本生化反应是生物氧化。各种细菌的生物氧化过程、代谢产物和产生能量的多少有所不同。以有机物为受氢体的称为发酵;以无机物为受氢体的称为呼吸,其中以分子氧为受氢体的是有氧呼吸,以其他无机物为受氢体的是厌氧呼吸。

2. 细菌的分解代谢产物 检测细菌对各种基质的代谢作用及代谢产物,借以区别和鉴别细菌种类的生化实验,称为细菌的生化反应。细菌的生化反应是鉴别细菌的重要依据。常见的生化反应有:糖发酵试验、吲哚试验、甲基红试验等。

3. 细菌的合成代谢产物 细菌在新陈代谢中,除合成自身成分外,还能合成一些特殊产物,如热原质、毒素和侵袭酶类、色素、抗生素、维生素、细菌素等,这些产物在医学上具有重要意义。

4. 细菌的生长繁殖 ①细菌生长繁殖的条件主要有营养物质(包括水分、无机盐类、蛋白胨和糖)、酸碱度、温度、气体等。根据细菌对氧气的需要不同,分为专性需氧菌、微需氧菌、兼性厌氧菌、专性厌氧菌四大类;②生长方式:细菌以简单的二分裂法繁殖,其繁殖速度很快,大多数细菌约 20~30 分钟繁殖一代,少数细菌繁殖速度慢,如结核杆菌,需 18 小时繁殖一代;③生长曲线:细菌的生长过程具有规律性,呈生长曲线增长,生长曲线可人为的分为 4 个期,即迟缓期、对数期、稳定期、衰退期。

5. 细菌的人工培养 ①培养基:是由适合细菌生长需要的各种营养物质配制而成,经灭菌后方可使用,其营养组成和用途不同,可分为基础培养基、营养培养基、合成培养基、鉴别培养基、厌氧培养基等。按其性状不同,可分为液体培养基、半固体培养基和固体培养基。②细菌在培养基上的生长表现不同:在液体培养基上,细菌生长后,大多数细菌呈均匀混浊状态,少数出现沉淀和菌膜;在半固体培养基上,有鞭毛的细菌生长后出现混浊,无鞭毛的细菌沿穿刺线生长,主要用于检测细菌的动力和保存菌种;在固体培养基上,单个细胞生长后形成肉眼可见的细菌集团,叫菌落,不同的细菌其菌落大小、形态、颜色不同,可用来鉴定细菌。③细菌培养方法:取标本或细菌接种于适宜培养基上,置 37℃ 培养箱内孵育 18~24 小时即有大量细菌生长繁殖。

四、噬菌体

噬菌体是侵袭细菌、真菌的病毒,或称为细菌病毒,其特点是:①个体微小,在电镜下才可见;②不具备细胞结构,主要由蛋白质构成的衣壳和包含于其中的核酸组成;③只能在活细胞内以复制的方式增殖,是一种专性细胞内寄生的非细胞型微生物。不同的噬菌体形态不同,一般呈蝌蚪形、微球形和杆形三种形态。主要用于分子生物学和基因工程的实验系统,也用于细菌的鉴定和分型及生物制剂。

五、细菌的遗传变异

细菌具有遗传和变异的生命特征。细菌的子代与亲代之间在形态结构、生理功能等方面的相似现象称为遗传;细菌子代与亲代之间存在程度不同的差异,这种现象称为变异。

(1)细菌的遗传物质:①细菌染色体:是环状双螺旋 DNA,其功能是控制细菌的各种遗传特性。②质粒:质粒是独立存在于多种细菌内能自主复制的染色体以外的双股环状 DNA。可随细菌的分裂传入子代细菌,也可整合在细菌的染色体上改变细菌的遗传性状。③噬菌体:噬菌体感染细菌后,其基因可整合在细菌染色体上,相当于遗传物质,控制细菌的某种性状。

(2)遗传与变异原理:决定细菌遗传与变异的是遗传物质。细菌的 DNA 分子是由两条相互平行而方向相反的多核苷酸链组成,其功能是储存、复制和传递遗传信息,可将遗传信息传递给后代,这个过程是靠 DNA 的半保留复制来实现的。当遗传物质发生改变时,就产生了变异。细菌的变异现象常见的有抗原性变异、毒力变异、耐药性变异等。细菌变异的机制主要包括基因突变、基因的损伤后修复、基因的转移及重组。

六、消毒与灭菌

1. 消毒 指杀死物体上或环境中的病原微生物,并不一定杀死细菌芽胞或非病原微生物的方法。用于消毒的药品称为消毒剂。

2. 灭菌 指杀灭物体上所有微生物的方法。包括杀灭细菌芽胞在内的全部病原微生物和非病原微生物。

1. 流行性感冒病毒 属于 RNA 病毒,是引起人类流行性感冒的病原体,可分为甲、乙、丙型。外形呈球形或椭圆形或线状,其病毒的结构自内向外依次为核衣壳、基质蛋白和包膜。甲型流感病毒可产生血凝素(HA),使人和动物的红细胞凝集。也可产生神经氨酸酶,能溶解宿主细胞表面的神经氨酸,使成熟的病毒从细胞内释放出来。所致疾病为流行性感冒(简称流感)。流感病毒型别繁多,易发生变异,因此人类可反复多次的患病,可以通过接种疫苗来预防此病,也可用干扰素与其他抗生素一起治疗疾病。

2. 风疹病毒 主要引起风疹。

3. 麻疹病毒 主要引起麻疹。

4. 禽流感病毒 主要引起禽流感,也感染人类。

十八、肝炎病毒

肝炎病毒是一类主要感染肝细胞并引起病毒性肝炎的病原体。目前该病毒至少有甲型、乙型、丙型、丁型及戊型 5 种。不同型别的病毒,所含的核酸不同,有的为 DNA,有的为 RNA,其各自致病特点也不同。

1. 甲型肝炎病毒(HAV) ①生物学特性:HAV 呈圆球状,属于小 RNA 病毒科,无包膜,对外界有较强的抵抗力;②HAV 的传染源主要是带毒者和甲型肝炎病人,主要由粪-口途径传播,最终侵犯靶器官肝脏造成损伤而发病,HAV 也可经血或血制品及母婴传染,但很少见;③所致疾病为甲型肝炎,由于发病急,也称急性肝炎,其特点是不转为慢性肝炎或慢性携带者。

2. 乙型肝炎病毒(HBV) 属于 DNA 病毒科,是乙型肝炎的病原体,HBV 感染后临床表现呈多样性,可表现为重症肝炎、急性肝炎、慢性肝炎或无症状携带者,其中部分慢性肝炎可演变成肝硬化或肝癌:①HBV 的生物学性状:病人血清中病毒颗粒以三种形式存在,即大球形颗粒(Dane 颗粒)、小球形颗粒和管形颗粒。在细胞内以复制的形式而增殖。主要抗原组成有三种:表面抗原(HBsAg)、核心抗原(HBcAg)、e 抗原(HBeAg),这三种抗原均与 HBV 的致病机制有关;②HBV 的致病性:主要经血液、性接触、母婴和日常生活接触传播。HBV 进入体内,在肝细胞中增殖并不直接引起肝细胞损伤,而是通过机体的免疫病理反应导致肝细胞损伤而发病,临床上常用 HBV 抗原、抗体检测,来了解和判断疾病的状态。其预防可接种疫苗。

3. 丙型肝炎病毒(HCV) 主要经血或血制品传播,可引起急性肝炎,其症状较乙型肝炎为轻,主要特征是易发展成慢性肝炎、肝硬化和原发性肝癌。目前尚无疫苗可预防。

十九、虫媒病毒

虫媒病毒是一大类以节肢动物为媒介,在人、家畜及野生动物间传播疾病的病毒,此类病毒种类多,广泛存在于世界各地,虫媒病毒的共同特征为:①病毒呈球形;②核酸为单股正链 RNA,有包膜,其表面有血凝素;③对热、脂溶剂敏感,不耐酸;④宿主范围广泛,通过节肢动物进行传播;⑤致病具有明显的季节性和地方性。此类主要的病毒包括流行性乙型脑炎病毒和出血热病毒。

1. 流行性乙型脑炎病毒(简称乙脑病毒) 通过蚊子传播,引起流行性乙型脑炎(简称乙脑)。此病毒有包膜,其表面有血凝素,能凝集禽类的红细胞。

致病性与免疫性:乙脑病毒通过蚊子叮咬进入机体后穿过血脑屏障进入脑组织,损伤脑实质和脑膜。乙型脑炎临床表现为高热,剧烈头痛,频繁呕吐,惊厥或昏迷等严重的中枢神经系统症状,死亡率很高,部分病人恢复后可留有后遗症。可用疫苗接种的办法预防此病,免疫保

第五章 天然药物化学

第一节 总 论

(一) 绪论

1. 天然药物化学的定义与研究内容

(1)天然药物化学的定义:运用现代科学理论与方法研究天然药物中化学成分的一门学科。

(2)天然药物化学研究的内容:天然药物的化学成分(主要是生理活性成分或有效成分)的结构特点、理化性质、提取分离方法及主要类型化学成分的结构鉴定知识等。

有效成分:具有生理活性、能够防病治病的单体物质。

有效部位:具有生理活性的多种成分的组合物。

2. 天然药物化学在医药事业中的作用

- (1)提供化学药物的先导化合物;
- (2)探讨中药治病的物质基础;
- (3)提供中药炮制的现代科学依据;
- (4)控制中药、中药制剂的质量;
- (5)开辟药源、创制新药。

天然药物是化学药物的重要来源。首先,最初的化学药物来源于天然药物,目前《中国药典》中收载的很多化学药物依然源自于天然药物,如去乙酰毛花苷 C(西地兰)、异羟基洋地黄毒苷(地高辛)、毒毛花苷 K、羟甲香豆素、葛根素、莪术油、青蒿素、紫杉醇、甘草酸单铵、甘草酸二铵(甘利欣)、吗啡、小檗碱、石杉碱甲、盐酸麻黄碱、硫酸长春新碱等。其次,从天然药物中发现的一些活性非常好的化合物还是某些化学药物新药产生的重要基础,如联苯双酯是我国研究五味子素类木脂素过程中进行结构修饰开发的一个肝炎治疗新药,青蒿素琥珀酯、蒿甲醚等均源于对黄花蒿中青蒿素的结构修饰。此外,有些源自于天然药物的某些药物可能会存在这样或那样的毒副作用,需要我们在临床实践中注意观察和总结,如青木香中的马兜铃酸可产生急性肾衰竭、急性肾小管坏死等严重毒副作用;源自于鱼腥草的新鱼腥草素钠注射液等含有鱼腥草素的注射剂可引起过敏性休克、全身过敏反应和呼吸困难等,并有死亡病例发生;葛根素注射液等几种注射剂型有引起急性血管内容血的临床病例等。因此,掌握和了解一些天然药物化学知识对化学药物从业人员具有重要的意义。

(二) 中草药有效成分的提取方法

提取方法:溶剂法、水蒸气蒸馏法、升华法。其中溶剂法最为常用。

1. 溶剂法 依据天然产物中各种成分的溶解性能,选用对需要的成分溶解度大而对其他成分溶解度小的溶剂将所需要的成分从药材组织内溶解出来的一种方法。

(1)溶剂的选择

1)常用溶剂:水、亲水性有机溶剂、亲脂性有机溶剂,其极性大小如下:

7. (四) 提取 豆香基... 提取原生苷需要抑制或破坏酶的活性, 一般常用的方法是: 在中药中

1. 原生苷的提取 提取原生苷需要抑制或破坏酶的活性, 一般常用的方法是: 在中药中加入一定量的无机盐(如碳酸钙), 采用甲醇或 70% 以上乙醇提取, 或将药材直接加入到 50℃ 以上的水中进行提取, 同时在提取中尽量勿与酸和碱接触, 以免苷键被水解。

2. 次生苷的提取 利用酶的活性, 在有水的条件下, 采取 30~40℃ 发酵的办法, 然后, 根据苷类的极性大小, 选择合适的溶剂进行提取。

第三节 苯丙素类

凡是由一个或几个 C_6-C_3 单位构成的天然成分均称为苯丙素类。包括苯丙烯、苯丙醇、苯丙酸及其缩酯、香豆素、木脂素等。

(一) 苯丙酸

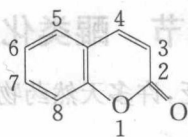
植物中分布的苯丙酸大多含有酚羟基, 常见的有对羟基桂皮酸、咖啡酸、阿魏酸等。

苯丙酸可以与不同的醇、氨基酸、糖、有机酸结合成酯的形式存在, 具有显著的生物活性。如存在于金银花、茵陈中的绿原酸(也称为 3-咖啡酰奎宁酸)是由咖啡酸与奎宁酸形成的酯, 具有抗菌利胆的作用。阿魏酸以其钠盐的片剂、注射剂形式用于临床, 具有抗血小板聚集的作用。

苯丙酸还可以聚合成二聚体或三聚体, 如丹参中的水溶性成分丹参素丙是由 2 分子丹参素甲聚合而成, 其水溶性成分表现出耐缺氧、抗冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称“冠心病”)、增加冠脉流量、抑制凝血和促进纤溶作用, 是丹参治疗冠心病的有效成分。

(二) 香豆素

1. 结构类型 香豆素的母核为苯并 α -吡喃酮环, 其结构可分为以下几类:



(1) 简单香豆素类: 是指仅在苯环上有取代基的香豆素类。多数天然香豆素成分在 7-位有含氧基团, 故伞形花内酯常可视为香豆素类的母体。

(2) 呋喃香豆素类: 香豆素核上的异戊烯基与邻位酚羟基环合成呋喃环, 如补骨脂内酯、白芷内酯。

(3) 吡喃香豆素类: 香豆素 C_6 或 C_8 异戊烯基与邻位酚羟基环合成 2,2-二甲基 α -吡喃环结构。如: 花椒内酯。

2. 理化性质及显色反应

(1) 性状: 游离的香豆素都有完好的结晶, 大多具香味。小分子的有挥发性, 能随水蒸气蒸馏, 并能升华。而苷则多数无香味和挥发性, 也不能升华。

(2) 溶解性: 游离香豆素一般不溶或难溶于冷水, 可溶于沸水, 易溶于甲醇、乙醇、氯仿、乙醚; 香豆素苷能溶于水、甲醇、乙醇, 难溶于乙醚、苯等极性小的有机溶剂。

(3) 与碱的作用: 香豆素及其苷因结构中具有内酯结构, 在稀碱液中可水解开环, 生成顺式邻羟基桂皮酸盐而溶于水, 酸化又环合成游离香豆素而沉淀析出。

(4) 显色反应

1) 荧光性质: 香豆素衍生物在紫外光下大多具有荧光, 在碱液中荧光增强。香豆素母核无

抗菌作用的小檗碱,防己中的汉防己甲、乙素,吗啡碱,可待因均属于此类生物碱。其中汉防己乙素、吗啡碱又是酚性生物碱。5. 其他类生物碱:吡咯类生物碱,如党参中党参碱;吡啶生物碱,如麦角新碱、毒扁豆碱;喹啉衍生物,如喜树碱;萜类生物碱,如乌头中乌头碱;甾体类生物碱,如贝母中的贝母碱。

综合(二)生物碱的理化性质

1. 性状 大多数生物碱为结晶,极少数分子量较小的呈液态如烟碱、槟榔碱。个别小分子生物碱,如麻黄碱,具有挥发性。少数分子中有较长共轭体系及助色团的生物碱有颜色,如小檗碱等均呈黄色。

生物碱多有苦味或辛辣感,如苦参碱;极个别的生物碱有甜味,如甜菜碱。

2. 旋光性 多数生物碱具有旋光性,且多呈左旋。一般左旋体活性显著强于右旋体,如*l*-麻黄碱比*d*-麻黄碱收缩子宫的活性大1倍;*l*-莨菪碱的散瞳作用比*d*-莨菪碱约大100倍。

3. 碱性

(1)碱性的来源:生物碱分子中含有氮原子,氮原子上有一孤对电子,能接受质子,因而表现出碱性,与酸结合成盐。

(2)碱性的表示方法:生物碱的碱性强弱一般用 pK_a 表示, K_a 是指碱的共轭酸(即生物碱盐)的解离常数。 pK_a 值越大,表示生物碱的碱性越强。

碱性的强弱顺序:①强碱: $pK_a > 12$,如胍类、季铵碱类;②中强碱: $pK_a 7 \sim 12$,如脂胺类、脂氮杂环类;③弱碱: $pK_a 2 \sim 7$,如芳胺类、六元芳氮杂环类;④近中性碱: $pK_a < 2$,如酰胺类、五元芳氮杂环类生物碱。

4. 生物碱的溶解度

(1)亲脂性生物碱的溶解性:游离生物碱易溶于极性小的有机溶剂如氯仿、乙醚、乙酸乙酯等,难溶于水,多数脂溶性生物碱在氯仿中的溶解度均较大,这是因为氮原子的未共享电子对与氯仿中的氢形成分子间氢键,产生溶剂化作用的结果。

(2)水溶性生物碱:季铵碱如小檗碱、含 $N \rightarrow O$ 配位键的生物碱如氧化苦参碱、分子量较小而极性又较大的生物碱如麻黄碱等易溶于水。

(3)特殊官能团生物碱:酸碱两性脂溶性生物碱除能溶于酸水外,由于分子中有酸性基团还能溶于碱水,如含有酚羟基的吗啡除了溶于酸水外,还可溶于氢氧化钠溶液。

(4)生物碱盐:生物碱盐一般能溶于水。多数生物碱及其盐在极性大的溶剂如甲醇、乙醇、丙酮中一般都能溶解。一般生物碱无机酸盐的水溶性大于有机酸盐。生物碱的无机含氧酸盐的水溶性大于不含氧酸盐。季铵型生物碱在水中的溶解度较大,但与盐酸或氢碘酸成盐后,水溶性明显减小。如小檗碱生成盐酸盐后,水溶性明显减小(1:500),可从水中析出。

5. 生物碱的沉淀反应

(1)生物碱沉淀试剂:最常用碘化铋钾试剂(Dragendoff试剂),产生橘红色沉淀。

(2)沉淀反应的条件:生物碱沉淀反应是在酸水溶液中进行的。

(三)生物碱的提取分离

1. 提取

(1)酸水提取法:一般用1%~5%的硫酸、盐酸或醋酸为溶剂,使生物碱成盐而溶于水。该法提取水溶性杂质较多,常采用有机溶剂萃取法:将酸水提取液调至中性,并浓缩至适当的体积,以弱碱氨水或石灰水碱化,使生物碱游离,再用亲脂性有机溶剂氯仿、乙醚等萃取生物