

药理学考前辅导笔记（六）PDF转换可能丢失图片或格式，
建议阅读原文

https://www.100test.com/kao_ti2020/169/2021_2022__E8_8D_AF_E7_90_86_E5_AD_A6_E8_c23_169556.htm 第二十三章 抗心绞痛药 掌握硝酸甘油、硝苯地平、普萘洛尔抗心绞痛的药理作用、作用机制、临床应用及主要不良反应。熟悉其它抗心绞痛药的药理作用特点。了解抗心绞痛药物的联合应用。硝酸酯类 硝酸甘油（Nitroglycerine）、硝酸异山梨醇酯（消心痛），以前者最常用，后者为长效硝酸酯类。[抗心绞痛机理] 硝酸酯类基本的药理作用是直接松弛血管平滑肌，尤其是小血管的平滑肌：1、扩张容量和阻力血管 à 降低心脏前后负荷 à 心肌耗氧量下降。2、扩张阻力血管，减轻心脏射血阻抗；同扩张容量血管，减少回心血量，使左心室舒张期末压力和心室壁张力降低，有利于血流向心肌缺血区流动。3、改善冠脉侧支循环，增加缺血区血流量。[临床应用] 主要用于心绞痛、急性心肌梗塞及难治性充血性心力衰竭。[不良反应] 面部发红、血压下降，反射性心率加快；用于扩张颅内血管，故颅内压增高者慎用。本类药物易产生耐受性，但停药一段时间可消退。二、β受体阻断药 普萘洛尔（Propranolol）[抗心绞痛机理] 1、阻断心肌 β₁受体，减慢心率，降低心肌收缩力，从而降低心肌耗氧量。2、由于心率减慢，舒张期延长，使心内膜下层血流量增加。但同时由于心率减慢，造成回心血量增加以及抑制心肌收缩力，从而使心室容积增大，心室射血时间延长，反而增加心耗氧量。普萘洛尔合用硝酸酯类可协同降低心肌耗氧量，提高疗效和减轻副作用，因为： 普萘洛尔可取消硝酸酯类反射性引起的心率加快和心

肌收缩力增加。 硝酸酯类可缓解普耐洛尔引起的心室容积增加 [临床应用] 主要用于劳力型心绞痛，对兼有高血压和心律失常的心绞痛患者尤为适用。对变异型心绞痛无效。 [禁忌症] 房室传导阻滞和支气管哮喘者禁用。 三、钙拮抗药 硝苯地平（心痛定）、维拉帕米、地尔硫卓 [抗心绞痛机理] 1.通过阻滞细胞外Ca内流，使肌收缩力减弱,有利于降低心肌耗氧量。 2.通过阻滞窦房结慢反应细胞 Ca^{2+} 内流，减慢心率，使心肌耗氧量降低。 3.通过阻滞血管平滑肌细胞Ca内流，阻力血管扩张，心脏后负荷下降。 4.冠状动脉平滑肌扩张有利于冠脉流量供应。 [临床应用] 1.变异型心绞痛（与冠脉痉挛收缩有关）疗效好。常用心痛定（硝苯地平）。 2.劳力型心绞痛。常用地尔硫卓。 3.急性心肌梗塞。 第二十四章 调血脂药和抗动脉粥样硬化药 掌握洛伐他丁、考来烯胺和普罗布考的药理作用、作用机制、临床应用及主要不良反应。 熟悉氯贝丁酯、烟酸及其他常用抗动脉粥样硬化药物的药理作用特点。 动脉粥样硬化是缺血性心脑血管病的病理基础。在我国，心脑血管病发病率与死亡率近年也明显增加。因而，抗动脉粥样硬化药的研究日益受到重视。动脉粥样硬化病因、病理复杂，本类药物涉及面较广。本章主要介绍调血脂药、抗氧化药、多烯脂肪酸类及保护动脉内皮药等。 分类： 主要降低甘油三酯类：氯贝丁酯（安妥明）、非诺贝特、烟酸。 主要降低胆固醇类：消胆胺、亚油酸。 第一节 调血脂药 血脂以胆固醇酯（CE）和甘油三酯（TG）为核心，外包胆固醇（Ch）和磷脂（PL）构成球形颗粒。再与载脂蛋白（apo）相结合，形成脂蛋白溶于血浆进行转运与代谢。脂蛋白可分为乳糜微粒（CM）、极低密度脂蛋白（VLDL）、中间密度

脂蛋白（IDL）、低密度脂蛋白（LDL）和高密度脂蛋白（HDL）等。凡血浆中VLDL、IDL、LDL及apo B浓度高出正常为高脂蛋白血症，易致动脉粥样硬化。近年来证明HDL、apo A浓度低于正常，也为动脉粥样硬化危险因子。对血浆脂质代谢紊乱，首先要调节饮食，食用低热卡、低脂肪、低胆固醇类食品，加强体育锻炼及克服吸烟等不良习惯。如血脂仍不正常，再用药物治疗。凡能使LDL、VLDL、TC（总胆固醇）、TG、apo B降低，或使HDL、apo A升高的药物，都有抗动脉粥样硬化作用。胆汁酸结合树脂考来烯胺（消胆胺）和考来替泊（降胆宁）都为碱性阴离子交换树脂，不溶于水，不易被消化酶破坏。【药理作用】能明显降低血浆TC和LDL-c（LDL-胆固醇）浓度，轻度增高HDL浓度。本类药物口服不被消化道吸收，在肠道与胆汁酸形成络合物随粪排出，故能阻断胆汁酸的重吸收。由于肝中胆汁酸减少，使胆固醇向胆汁酸转化的限速酶7- α -羟化酶更多地处于激活状态，肝中胆固醇向胆汁酸转化加强。胆汁酸也是肠道吸收胆固醇所必需，树脂与胆汁酸络合，也影响胆固醇吸收。以上作用使肝中胆固醇水平下降，肝脏产生代偿性改变：一是肝细胞表面LDL受体数量增加，促进血浆中LDL向肝中转移，导致血浆LDL-c和TC浓度下降。另一改变是羟甲基戊二酰辅酶A（HMG-CoA）还原酶（肝脏合成胆固醇限速酶）活性增加，使肝脏胆固醇合成增多。因此，本类药物与HMG-CoA还原酶抑制剂合用，降脂作用增强。【临床应用】用于 α 型高脂血症，4~7天生效，2周内达最大效应，使血浆LDL、胆固醇浓度明显降低。对纯合子（homozygous）家族性高脂血症，因患者肝细胞表面缺乏LDL受体功能，本类药物无效。【

不良反应】常致恶心、腹胀、便秘等。长期应用，可引起脂溶性维生素缺乏。考来烯胺因以氯化物形式应用，可引起高氯性酸血症。也可妨碍噻嗪类、香豆素类、洋地黄类药物吸收，它们应在本类药用前1小时或用后4小时服用。烟酸 烟酸是一广谱调血脂药，对多种高脂血症有效。【药理作用】大剂量烟酸能使VLDL和TG浓度下降，1~4天生效，血浆TG浓度可下降20%~50%，作用程度与原VLDL水平有关。5~7天后，LDL-c也下降。与考来烯胺合用，降LDL-c作用加强。降脂作用可能与抑制脂肪组织中脂肪分解，抑制肝脏TG酯化等因素有关。本品能使细胞cAMP浓度升高，有抑制血小板和扩张血管作用，也可使HDL-c浓度增高。【体内过程】口服后吸收迅速，服用1g，经30~60分可达血药浓度高峰。血浆t_{1/2}为45分。用量超过3g，以原形自尿中排出增加。【临床应用】对Ⅰ、Ⅱa、Ⅱb型高脂血症均有效。也可用于心肌梗塞。【不良反应】有皮肤潮红、瘙痒等不良反应，是前列腺素中介的皮肤血管扩张所引起，服药前30分服用阿司匹林325mg可以减轻。胃肠刺激症状如恶心、呕吐、腹泻与较常见。大剂量可引起血糖升高。尿酸增加，肝功异常。苯氧酸类 氯贝特（氯贝丁酯）又名安妥明是最早应用的苯氧酸衍化物，降脂作用明显，但不良反应多而严重。新的苯氧酸类药效强毒性低，有吉非贝齐，苯扎贝特、非诺贝特、环丙贝特等。【药理作用】口服后，能明显降低病人血浆TG、VLDL、IDL含量，而使HDL升高。对LDL作用与患者血浆中TG水平有关。对单纯高甘油三酯血症患者的LDL无影响，但对单纯高胆固醇血症患者的LDL可下降15%。此外，本类药物也有抗血小板聚集、抗凝血和降低血浆粘度，增加纤溶酶活性等作用。降

低血浆TG、VLDL、IDL作用与增加脂蛋白脂酶活性，促进TG代谢有关，也与减少VLDL在肝脏中合成与分泌有关。升高HDL作用是降低VLDL的结果。正常时VLDL中的甘油三酯与HDL中的胆固醇酯有相互交换作用。VLDL减少，使交换减弱，胆固醇酯留于HDL中，使HDL升高。【体内过程】口服吸收迅速而完全，数小时即达血药浓度高峰，水解后放出有活性的酸基，能与血浆蛋白结合。部分有肝肠循环，主要以葡萄糖醛酸结合物形式从肾脏排出。【临床应用】本类药物以降TG、VLDL及IDL为主，所以临床应用于Ⅱb、Ⅱa、Ⅱb/a型高脂血症。尤其对家族性Ⅱb型高脂血症效果更好。也可用于消退黄色瘤。对HDL-c下降的轻度高胆固醇血症也有较好疗效。【不良反应】苯氧酸类药物不良反应较轻。有轻度腹痛、腹泻、恶心等胃肠道反应。偶有皮疹、脱发、视物模糊、血象异常等。HMG-CoA还原酶抑制剂HMG-CoA（3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A）还原酶抑制剂最早是从霉菌培养液中提取，有美伐他汀、乐伐他汀、以后又有美伐他汀的羟基化、甲基化衍生物普伐他汀、塞伐他汀。美伐他汀药效弱而不良反应多，未用于临床。【药理作用】能明显降低血浆TC和LDL-c。患者每天服用本类药物10~40mg，血浆TC与LDL-c可下降20%~40%。如与胆汁酸结合树脂合用，作用更强，也使VLDL明显下降，对TG作用较弱，可使HDL-c上升。能抑制肝脏合成胆固醇的限速酶HMG-CoA还原酶活性，从而阻断HMG-CoA向甲基二羟戊酸转化，使肝内胆固醇合成减少。由于肝内胆固醇含量下降，可解除对LDL受体基因抑制，使LDL受体合成增加，从而使血浆中LDL、IDL大量被摄入肝脏，使血浆LDL-c、IDL-c降低，由于肝脏胆固醇减少，

使VLDL合成减少。降LDL-c作用以乐伐他汀最强，普伐他汀最弱。【体内过程】乐伐他汀和塞伐他汀口服后在肝脏将内酯环打开才转化成活性物质。用药后1.3~2.4小时血药浓度达到高峰。原药和代谢活性物质与血浆蛋白结合率为95%左右。大部分药物分布于肝脏，随胆汁排出。【临床应用】对原发性高胆固醇血症、杂合子家族性高胆固醇血症、Ⅱ型高脂蛋白血症，以及糖尿病性、肾性高脂血症均为首选药物。对纯合子家族性高胆固醇血症无降低LDL-c功效，但可使VLDL下降。【不良反应】不良反应轻。约10%患者有轻度胃肠症状、头痛或皮疹。少数患者有血清转氨酶、碱性磷酸酶、肌磷酸激酶升高和肌肉触痛。超大剂量乐伐他汀可引起狗白内障，临床应用尚未发现，但应注意。

第二节 抗氧化剂

氧自由基可使血管内皮损伤，对LDL进行氧化修饰，可促进动脉粥样硬化形成与发展。维生素C、维生素E有抗氧化作用，部分动物实验表明的抗动脉粥样硬化形成的作用。近年发现普罗布考降脂作用较弱，而抗氧化作用较强，对动脉粥样硬化呈现良好防治效应。普罗布考（丙丁酚）是70年代创制的降血脂药。【药理作用】口服能使病人血浆TC下降25%，LDL-c下降10%~15%，HDL-c降低30%，对VLDL、TG影响较少。细胞培养法证明普罗布考有高脂溶性，能结合到脂蛋白之中，从而抑制细胞对LDL的氧化修饰。现知氧化修饰的LDL有细胞毒性，能损伤血管内皮，进而促进血小板，白细胞粘附并分泌生长因子等物质，造成平滑肌细胞移行和过度生长。普罗布考能抑制动脉粥样硬化形成，并使病变消退。可缓解心绞痛，改善缺血性心电图，还能使纯合子家族性高胆固醇血症患者皮肤及肌腱的黄色瘤明显缩小。【体内过

程】口服吸收差。用药后24小时达血药浓度高峰，1~3天出现最大效应。主要在分布于脂肪组织。血浆中以脂蛋白中最多。消除半衰期为23~47天。大部分经粪排出。【临床应用】用于杂合子及纯合子家族性高胆固醇血症，非家族性高胆固醇血症及糖尿病、肾病所致高胆固醇血症。与考来烯胺、烟酸、HMG-CoA还原酶抑制剂合用作用加强。【不良反应】仅约10%病人有腹泻、腹胀、腹痛、恶心。偶有嗜酸白细胞增多、感觉异常、血管神经性水肿。个别患者心电图Q-T延长，对心肌损伤、心室应激增强病人应避免使用。

第三节 多烯脂肪酸类

多烯脂肪酸是指有2个或2个以上不饱和键结构的脂肪酸，也称多不饱和脂肪酸（PUFAs）。根据第一个不饱和键位置不同，可分n-6、n-3两大类。n-6PUFAs包括亚油酸、 γ -亚麻油酸主要含于玉米油、葵花子油、红花油、亚麻子油等植物油中，降脂作用较弱，临床应用疗效可疑。n-3PUFAs除 γ -亚麻油酸外，主要有二十碳五烯酸（EPA）和二十二碳六烯酸（DHA）等长链PUFAs。含于海洋生物藻、鱼及贝壳类中。人摄取长链PUFAs后，易结合到血浆磷脂、血细胞、血管壁及其他组织中，改变体内脂肪酸代谢。实验表明，口服EPA，DHA或富含EPA与DHA的鱼油，可使血浆TG、VLDL明显下降，TC和LDL也下降，HDL有所升高。并能抑制血小板聚集，全血粘度下降，红细胞可变形性增加，出血时间略有延长。长期服用n-3PUFAs，能预防动脉粥样硬化斑块形成，并使斑块消退。n-3PUFAs也可使白细胞表面白三烯含量减少，血小板与血管内皮反应减弱，并能抑制血小板活化因子、血小板衍化生长因子的产生，可抑制移植血管增厚，有预防血管再造术后再梗阻作用。目前，国内外已有鱼油

或纯EPA，DHA制品。 第四节 保护动脉内皮药 在动脉粥样硬化的发病过程中，血管内皮损伤有重要意义。机械、化学、细菌毒素因素都可损伤血管内皮，改变其通透性，引起白细胞和血小板粘附，并释放各种活性因子，导致内皮进一步损伤，最终促使动脉粥样硬化斑块形成。所以保护血管内皮免受各种因子损伤，是抗动脉粥样硬化的重要措施。硫酸多糖 硫酸多糖是一类含有硫酸基的多糖，从动物脏器或藻类中提取或半合成的硫酸多糖如肝素、硫酸类肝素、硫酸软骨素A、硫酸葡聚糖等都有抗多种化学物质致动脉内皮损伤的作用。对血管再造术后再狭窄也有预防作用。这类物质具有大量阴电荷，结合在血管内皮表面，能防止白细胞、血小板以及有害因子的粘附，因而有保护作用，对平滑肌细胞增生也有抑制作用。 第二十五章 利尿药和脱水药 掌握呋塞米、氢氯噻嗪、螺内酯的药理作用、临床应用及主要不良反应。熟悉各类常用药物及主要作用部位。了解利尿药的分类。第一节 利尿药的作用部位和分类 利尿药是直接抑制肾小管对水、钠的重吸收和促进它们排泄的药物。分类 药物 尿电解质排泄 排钠力 主要作用部位 $\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Cl}^-$ (滤过钠量%) 高效类 (呋喃苯胺酸) ~ 23 髓袢升支粗段 髓质和皮质部 利尿酸 ~ 23 同上 中效类 噻嗪类 ~ 8 髓袢升支类粗段 皮质部 低效类 螺内酯 - ~ 2 远曲小管和集合管 氨苯喋啶 - ~ 2 同上 第二节 常用的利尿药 一、强效利尿药有：呋喃苯胺酸(速尿，Furosemide)、利尿酸和布美他尼 [作用] 主要抑制髓袢升支粗段髓质部和皮质部对 Cl^- 的主动再吸收和 Na^+ 的被动再吸收，肾脏稀释功能降低；另一方面由于再吸收到髓质间液的 NaCl 减少，髓质高渗状态降低，尿的浓缩功能受抑制，结果集合管尿液中水的再吸

收减少，而产生利尿作用。 [应用] 1、心、肝、肾性各类水肿，多用于其它利尿药无效的各种顽固性水肿。 2、急性肺水肿和脑水肿：常用速尿，速尿通过利尿和扩张血管，减少血容量和细胞外液，进而减少回心血量。 3、预防急性肾功能衰竭：通过利尿，促进有害物质的排泄和减轻肾小管萎缩坏死。 4、药物中毒时可强迫利尿加速毒物排泄。 [不良反应] 1、水和电解质紊乱可致血容量降低，低血钾、低血钠、低血氯性碱中毒和高尿酸血症。久用应补钾。 2、胃肠道反应常见恶心、呕吐、上腹不适、腹泻，可致胃及十二指肠溃疡。 3、耳毒性表现为耳鸣、眩晕或暂时性耳聋。利尿酸对耳毒性比速尿大，更易引起永久性耳聋。本类药物应避免与氨基甙类抗生素合用。 4、抑制尿酸排泄，可引起高尿酸血症而诱发痛风。

二、中效利尿药 效价从弱到强依次为：氢氯噻嗪（Hydrochlorothiazide） [作用] 1、利尿作用 抑制肾小管髓袢升支粗段皮质部 Cl^- 、 Na^+ 的重吸收。 2、降压作用 3、抗利尿作用 可能与抑制磷酸二酯酶，使远曲小管和集合管cAMP增加有关。 [应用] 1、治疗各种原因所致的水肿，为轻、中度心脏性水肿首选的利尿药。 2、防治高血压，作为基础降压药与其它药物合用，减少不良反应，提高疗效。 3、肾性尿崩症和加压素无效的中枢性尿崩症 [不良反应] 1、长期应用可引起电解质紊乱，如低血钾 2、反复使用可出现高血糖症、高尿酸血症。

100Test 下载频道开通，各类考试题目直接下载。详细请访问 www.100test.com