

第一专题 通过与酶发生作用（抑制/激活）的药物

前言——2009年考情分析及2010年应考对策

一、题型分值及我们的目标

一共60分，84题。

1. 最佳选择题24分（共24题，每题1分。）——目标22分，最低20分。
 2. 配伍选择题24分（共48题，每题0.5分。）——目标20分，最低18分。
 3. 多项选择题12分（共12题，每题1分。）——目标6分，最低4分。
- 目标总分48分，最低42分。

二、考点分布

1. 药理作用机制——42题（12+26/2+4），29分；
2. 临床应用——30题（5+20/2+5），20分；
3. 不良反应——9题（5+2/2+2），8分；
4. 首选药——2题（2），2分；
5. 药理作用——1题（多选），1分。

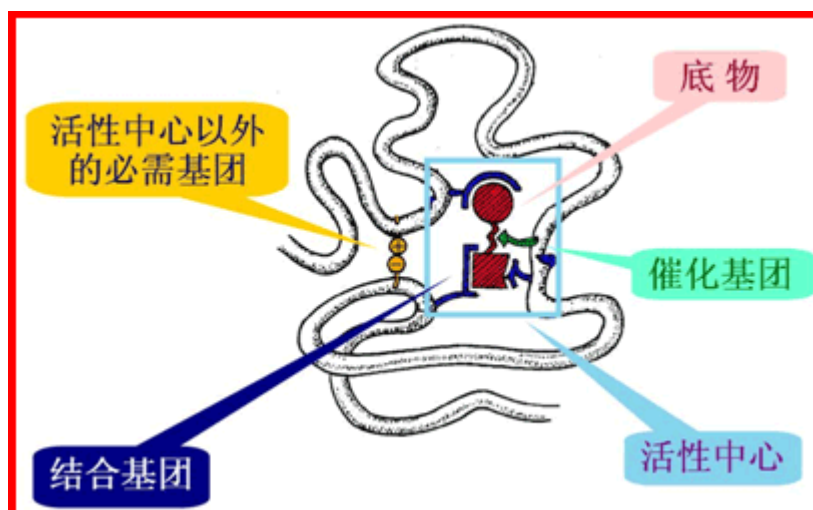
三、最后阶段的复习策略

1. 重点：药理作用机制+临床应用。
2. 方法：加强横向对比复习，注意总结归纳。

第一专题 通过与酶发生作用（抑制/激活）的药物

药物作用机制是多种多样的，其中有一部分药物是通过抑制或激活酶的活性而产生药理效应的。下面将本书中通过抑制或激活酶活性而发生作用的药物作一总结（按照书中顺序，共26类与酶密切相关的药物）。

一、酶是什么？



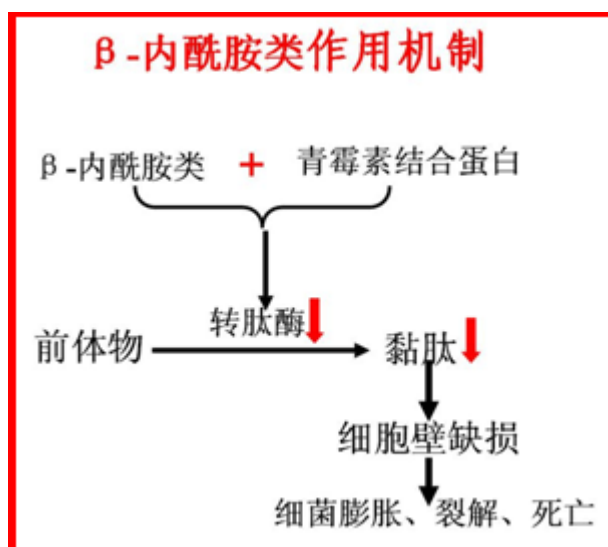
酶是药物作用的主要靶标。酶具有专一性，一种酶只能催化一种或一类反应，因此药物作用酶是多种多样的，复习时要特别记住药物作用酶的名称和环节。如磺胺类药抑制细菌二氢叶酸合成酶；

而甲氧苄啶抑制二氢叶酸还原酶；其中二氢叶酸合成酶和二氢叶酸还原酶 2 字之差，作用环节完全不同，切记不要混肴。另外有的酶名称有多种，如前列腺素合成酶又称之为环氧酶、环加氧酶等，应该分别记住。

1. 抑制转肽酶活性的药物—— β -内酰胺类抗生素（青霉素类、头孢菌素和非典型 β -内酰胺类）

青霉素结合蛋白（PBPs）是广泛存在于细菌表面的一种膜蛋白， β -内酰胺类抗生素可以和 PBPs 在活性位点上通过共价键结合，使其失去转肽作用，故 PBPs 为 β -内酰胺类抗生素的主要作用靶位。

β -内酰胺类抗生素能与细菌中的青霉素结合蛋白（PBPs）结合，从而使转肽酶活性降低，妨碍细菌细胞壁黏肽的合成，最终导致细菌细胞裂解。



（1）青霉素作用机制

青霉素靶点被称为青霉素结合蛋白（PBPs），是广泛存在于细菌表面的一种膜蛋白。青霉素抑制转肽酶，使细胞壁合成障碍。此外青霉素增加细胞壁自溶酶的活性，产生自溶或胞壁质的水解。

（2）头孢菌素类作用机制

头孢菌素作用机制与青霉素相似，也是作用于转肽酶，抑制敏感细菌的细胞壁合成。目前研究认为两类抗生素作用位点可能不同，作用于不同的 PBPs。

青霉素易产生耐药性，而头孢类不易产生耐药性的原因？

● β -内酰胺酶是耐青霉素类、头孢菌素类的细菌分泌的，能使 β -内酰胺环水解而失活的酶，是病原菌对一些常用的 β -内酰胺类抗生素产生耐药的主要方式。青霉素更易为革兰阴性菌的 β -内酰胺酶破坏，而头孢菌素则更好地耐受 β -内酰胺酶。

2. 抑制 β -内酰胺酶药物——克拉维酸、舒巴坦、他唑巴坦等

β -内酰胺酶抑制剂是一类新的 β -内酰胺类药物，能够抑制 β -内酰胺酶，与青霉素类、头孢菌素类合用用于耐药菌的感染。

（1）克拉维酸：属于 β -内酰胺酶不可逆的竞争型抑制剂，其与酶发生牢固的结合，使酶不可逆的失活。常与其他 β -内酰胺类抗生素合用，以增强抗菌作用。

（2）舒巴坦：为半合成的竞争性 β -内酰胺酶抑制剂，对金黄色葡萄球菌和革兰阴性杆菌产生的 β -内酰胺酶有很强不可逆抑制作用。抗菌作用略强于克拉维酸，与 β -内酰胺类抗生素合用有抗菌协同作用。

（3）他唑巴坦：为不可逆的 β -内酰胺酶竞争性抑制剂，对青霉素酶和 β -内酰胺酶均有较强的抑制作用，较舒巴坦抑酶作用强。

3. 抑制肽酰基转移酶药物——氯霉素

氯霉素抗菌作用机制主要是其作用于核糖体的 50S 亚基，通过与 rRNA 分子可逆性结合，抑制由 rRNA 直接介导的肽酰基转移酶，使肽链不能延伸，从而抑制细菌的蛋白合成。

4. 抑制 DNA 回旋酶及拓扑异构酶 IV——喹诺酮类药物

喹诺酮类药物的靶酶为细菌的 DNA 回旋酶及拓扑异构酶 IV。

● 抗 G⁻细菌的靶酶——DNA 回旋酶：

● 抗 G⁺细菌的主要靶酶——拓扑异构酶 IV。

导致细菌死亡，发挥杀菌作用。

为什么喹诺酮类药物不良反应少？

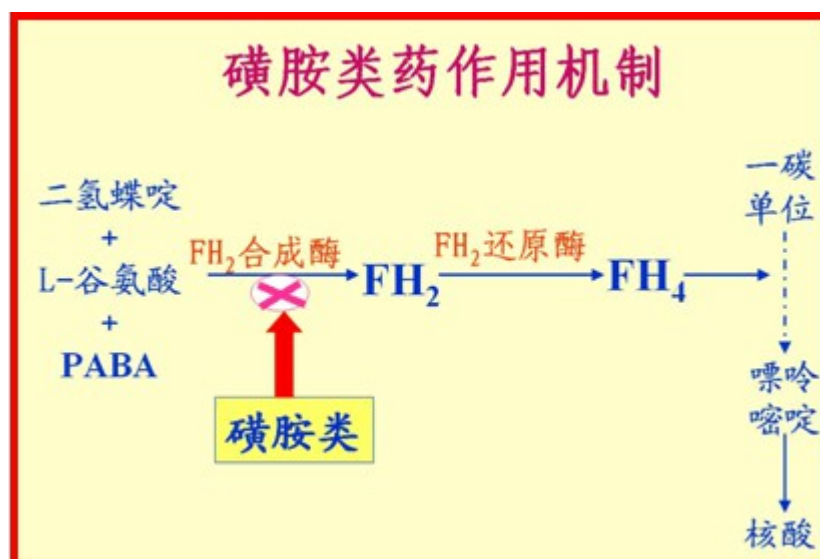
● 哺乳动物真核细胞（人的正常细胞）中不含 DNA 回旋酶，喹诺酮类仅在很高浓度才能将其抑制，故喹诺酮类对细菌选择性高，所以对人不良反应少。

5. 抑制细菌二氢叶酸合成酶——磺胺类药物

(1) 磺胺类药

磺胺类药主要是抑制细菌生长繁殖，对磺胺敏感的细菌不能直接利用周围环境中的叶酸，只能利用对氨基苯甲酸（PABA）和二氢喋啶及 L-谷氨酸，在细菌体内经二氢叶酸合成酶催化合成二氢叶酸，再经二氢叶酸还原酶的作用形成四氢叶酸及活化四氢叶酸。后者系一碳单位的传递体，在嘌呤及嘧啶核苷酸的合成过程起着重要作用。

磺胺类药的化学结构与 PABA 相似，与二氢叶酸合成酶结合，并竞争拮抗 PABA，抑制了后者活性，妨碍二氢叶酸的合成，从而影响叶酸的生成，抑制细菌生长繁殖。临床上作为抗菌药使用。



(2) 氨苯砒——抗麻风——抑制二氢叶酸合成酶，。

氨苯砒化学结构、抗菌作用及其作用机制都与磺胺类药物相似。对麻风杆菌有较强的直接抑制作用，并能促使细胞内病菌释出而杀灭之。临床用于治疗各型麻风病。

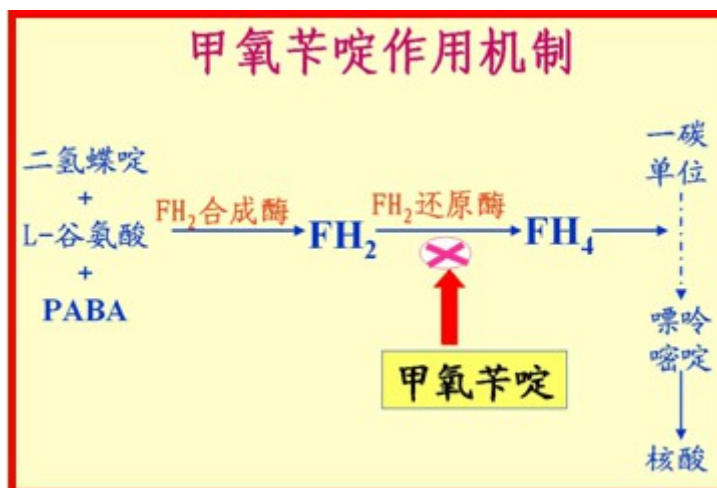
(3) 对氨基水杨酸（PAS）

PAS 的化学结构与对氨基苯甲酸（PABA）相似，其作用机制是抑制二氢叶酸合成酶，竞争性抑制细菌叶酸合成。临床上 PAS 常与异烟肼合用，治疗各种结核病。

6. 抑制二氢叶酸还原酶的药物

(1) 甲氧苄啶（TMP）

TMP 的抗菌作用机制是抑制二氢叶酸还原酶，使二氢叶酸不能还原成四氢叶酸，从而阻止细菌核酸的合成。与磺胺药合用，可使细菌的叶酸合成代谢遭受双重阻断，增强磺胺药的抗菌作用达数倍甚至数十倍。



(2) 甲氧蝶呤——抗恶性肿瘤药

甲氧蝶呤与二氢叶酸还原酶有高亲和力和抑制力，阻止二氢叶酸还原成四氢叶酸，使胸腺嘧啶核苷酸和嘌呤核苷酸的合成中止。

主要用于**儿童急性淋巴性白血病**，疗效较好。对绒毛膜上皮癌也有较好疗效，也可用于乳腺癌、膀胱癌、睾丸癌、头颈部肿瘤等。

(3) 乙胺嘧啶——预防疟疾用药。

乙胺嘧啶抑制**疟原虫的二氢叶酸还原酶**，影响疟原虫叶酸代谢过程，阻碍疟原虫的核酸合成，导致疟原虫的生长繁殖受到抑制。

乙胺嘧啶对原发性红细胞**外期**疟原虫有抑制作用，是较好的病理性**预防药**。

7. 抑制细菌 DNA 依赖的 RNA 聚合酶——利福平

利福平选择性抑制细菌依赖性 DNA 的 RNA 聚合酶，阻碍 RNA 合成，但对动物细胞 RNA 聚合酶则无影响。

主要与其他抗结核病药合用，用于各种结核病及重症患者，也可作为对异烟肼和链霉素耐药菌株的替换药物，对耐药金黄色葡萄球菌、肺炎球菌及其他细菌所致的感染也有效，尤其胆道感染效果好。也可用于治疗麻风病。局部应用治疗沙眼。

8. 胸苷酸合成酶抑制剂——氟尿嘧啶 (5-Fu)

5-Fu 在体内经活化生成 5-氟尿嘧啶脱氧核苷酸 (5F-dUMP) 后，与胸苷酸合成酶结合，抑制此酶的活性，使脱氧胸苷酸缺乏，DNA 复制障碍。5-Fu 也可代谢成为 5-氟尿嘧啶核苷，作为伪代谢物形式掺入到 RNA 中，影响 RNA 功能和蛋白质合成。5-Fu 主要作用于 S 期，但对其他期的细胞亦有作用。主要用于乳腺癌和胃肠道肿瘤手术后的辅助治疗，也用于一些非手术恶性肿瘤的姑息治疗，尤其是胃肠道、乳腺、头颈部、肝、泌尿系统和胰腺的恶性肿瘤。

9. 核苷酸还原酶抑制剂——羟基脲

羟基脲可抑制核苷二磷酸还原酶活性，导致核糖核酸还原转化为脱氧核糖核酸受阻，DNA 生物合成受抑制。本品选择性杀灭 S 期细胞，是周期特异性药物。主要治疗慢性粒细胞性白血病、真性红细胞增多、原发性血小板增多、头颈癌、卵巢癌等。

10. DNA 多聚酶抑制剂——阿糖胞苷

本品在体内经酶转化为二磷酸和三磷酸核苷酸 (AraCDP 和 AraCTP)，AraCTP 的积聚可强力抑制 DNA 多聚酶，抑制细胞的 DNA 合成，干扰 DNA 修复，最终导致细胞死亡。

治疗急性非淋巴细胞性白血病首选药物，对成人的急性非淋巴细胞白血病特别有效。亦联合应用于非霍奇金淋巴瘤以及急性淋巴细胞性白血病的复发。

11. 抑制抑制 HIV 病毒的反转录酶和乙肝病毒 DNA 多聚酶药物——拉米夫定

本品在细胞内的胸苷酸激酶的作用下发生磷酸化，其磷酸化产物可以抑制 HIV (艾滋病病毒)

病毒的反转录酶，对 HIV 的复制有很强的抑制作用。此外，本品对乙肝病毒（HBV）的 DNA 多聚酶也有抑制作用，产生抗 HBV 的作用。本品的抗病毒作用强而持久，且能提高机体的免疫机能，但病毒易产生耐药性，应与齐多夫定合用。

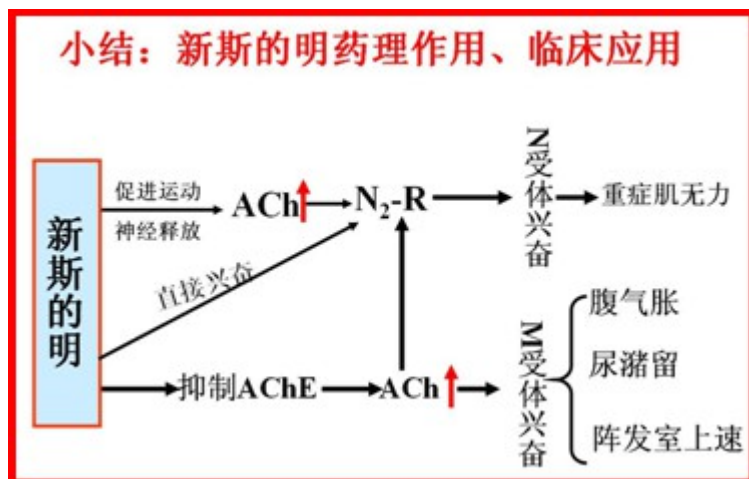
主要用于治疗 HIV 感染和慢性乙型肝炎。

12. 胆碱酯酶抑制药

(1) 易逆性胆碱酯酶抑制药

① 新斯的明

新斯的明与胆碱酯酶结合后形成的复合物没有活性，水解速度非常慢，导致内源性 ACh 累积而产生药效，产生乙酰胆碱的 M 样和 N 样作用。



临床用于：①重症肌无力；②术后腹气胀和尿潴留；③阵发性室上性心动过速；④非去极化型肌松药（筒箭毒碱）过量时解毒。

② 毒扁豆碱

作用机制类似于新斯的明，但作用的选择性很低，毒性大。临床局部应用治疗青光眼，作用较毛果芸香碱强而持久。

③ 胆碱酯酶抑制剂——噻啶啉（抗寄生虫药）

噻啶啉能使虫体肌肉痉挛、麻痹，失去附着能力而随粪便排出体外。临床上主要用于治疗蛔虫、钩虫、蛲虫感染以及蛔虫、钩虫混合感染。

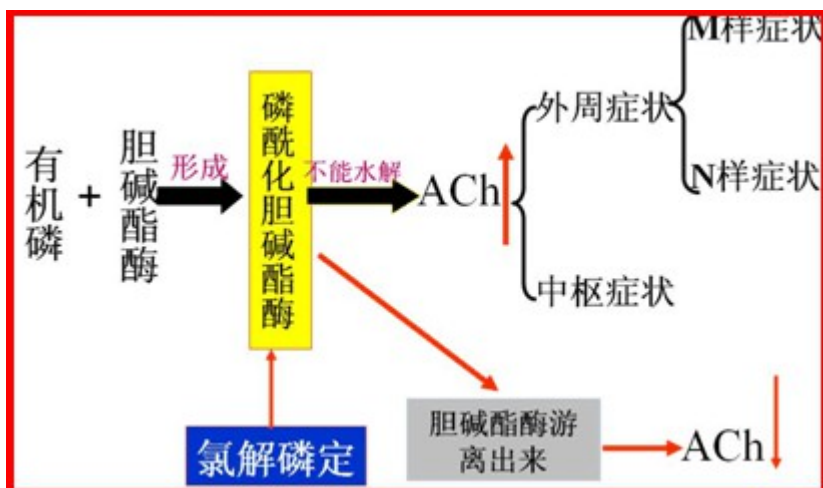
(2) 难逆性胆碱酯酶抑制药——有机磷酸酯类（乐果、敌敌畏、敌百虫、马拉硫磷等）

有机磷酸酯类进入人体后，与胆碱酯酶的酯解部位结合，形成磷酰化胆碱酯酶，使酶失去活性。结合早期的磷酰化胆碱酯酶尚能水解出胆碱酯酶。若抢救不及时，磷酰化胆碱酯酶将发生进一步的化学结构改变，形成更稳定的、不能水解的化合物，使中毒的酶不能活化，这一过程称为酶的“老化”。此时必须等机体产生新的胆碱酯酶才能重新获得水解乙酰胆碱的能力。**所以急性中毒时应及时使用胆碱酯酶复活剂抢救。**

13. 胆碱酯酶复活药——氯磷定、碘解磷定

碘解磷定和氯磷定与磷酰化胆碱酯酶接触后，与磷酰化胆碱酯酶的磷酰基团以共价键结合，形成复合物，复合物裂解产生磷酰化解磷定（或磷酰化氯磷定），并使胆碱酯酶游离而复活。**中毒过久的老化磷酰化胆碱酯酶，其化学结构已发生变化，无法与其有效结合造成解毒效果差。所以在治疗有机磷酸酯类中毒时，需及早应用胆碱酯酶复活药。**

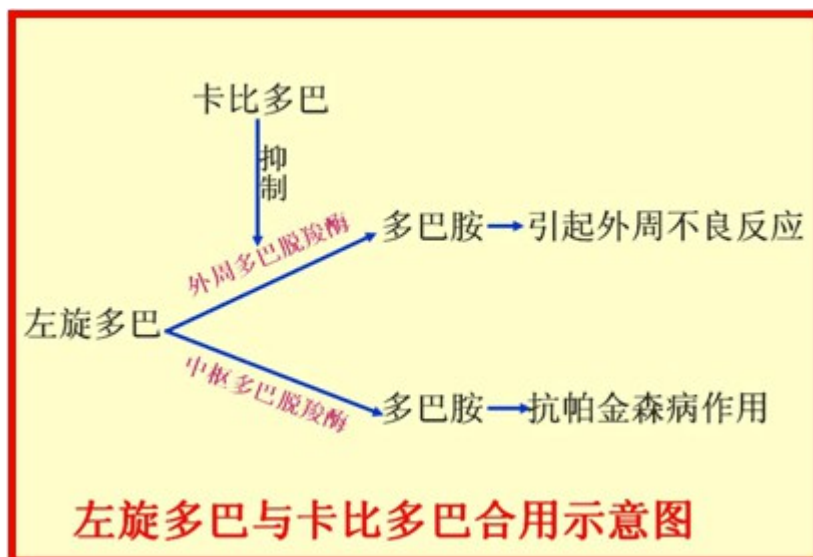
碘解磷定和氯磷定还能与体内游离的有机磷酸酯类结合，形成无毒的磷酰化物，阻止剩余的有机磷酸酯类与胆碱酯酶继续结合，对解毒作用也有一定意义。



14. 左旋芳香氨基酸脱羧酶抑制剂——卡比多巴（左旋多巴的最佳配偶）

卡比多巴

为外周左旋芳香氨基酸脱羧酶抑制剂，不能通过血脑屏障而进入脑，故和左旋多巴合用时，可抑制外周的左旋多巴转化为多巴胺，降低外周 DA 的生成，减少副作用，同时使进入中枢神经系统的左旋多巴增加，使循环血中左旋多巴含量增高 5~10 倍，因而可使较多的左旋多巴到达黑质-纹状体而发挥作用，从而提高左旋多巴的疗效，同时又可减轻左旋多巴在外周的不良反应。



15. β 型单胺氧化酶 (MAO-B) 抑制剂——司来吉兰（治疗帕金森病的次选思路：节流）

司来吉兰——

抑制纹状体中的 B 型单胺氧化酶 (MAO-B)，减少 DA 降解，增加 DA 在脑内的浓度；也可抑制突触处 DA 的再摄取而延长多巴胺作用时间。常与左旋多巴合用，可减少后者的剂量和副作用，使左旋多巴的“开关”现象消失。

16. 第二代可逆性胆碱酯酶抑制剂

(1) 多奈哌齐

对中枢神经系统胆碱酯酶选择性高，使脑内 ACh 增加，改善脑细胞功能。用于轻、中度 AD（阿尔茨海默病-老年痴呆症）的治疗，可改善患者的认知功能及延缓病情发展。

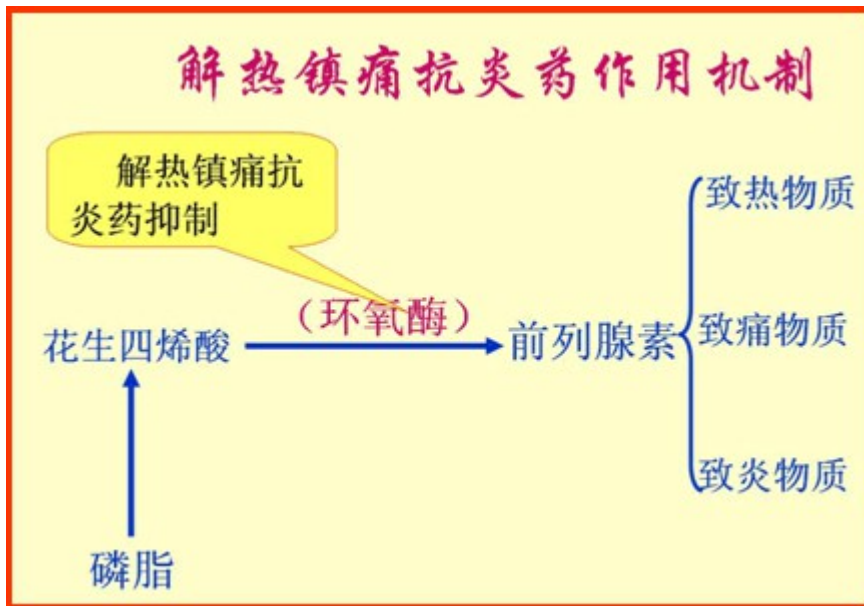
(2) 加兰他敏

对神经元中的胆碱酯酶有高度选择性，在胆碱能高度不足的区域（如突触后区域）活性最大。主要用于治疗轻、中度阿尔茨海默病 (AD)。

(3) 卡巴拉汀

又名利凡斯的明，对大脑皮质和海马乙酰胆碱酯酶有选择性抑制作用，可改善 AD 患者认知功能障碍，提高记忆力、注意力和方位感，还有减慢淀粉样蛋白前体（APP）形成的作用。

17. 环氧酶抑制药——解热镇痛抗炎药



环氧酶（COX）有两种同工酶 COX-1 和 COX-2。

COX-1 为结构型，主要存在于血管、胃、肾等组织中，具有多种生理功能，如参与胃黏膜血流、胃黏液分泌的调节，保护胃肠功能，参与血管舒缩、血小板聚集及肾功能等的调节。

COX-2 为诱导型，由各种损伤性化学、物理和生物因子诱导其产生，进而增加 PGs（前列腺素类）合成。当下丘脑 PGE₂ 增加时，使体温调定点升高，产热增加，散热减少，使体温上升。PGE₂ 和 PGF_{2a}。有轻度而持久的致痛作用，也使痛觉感受器增敏。

传统的 NSAID（非甾体类抗炎药）既抑制 COX-1 也抑制 COX-2，

- 对 COX-2 的抑制作用——治疗作用的基础，
- 对 COX-1 的抑制作用——不良反应的原因。

环氧酶（COX）分类及功能	
COX-1	COX-2
生成：固有	需经诱导
功能：生理性保护 保护胃肠 调节血管舒缩 血小板聚集 肾脏功能	参与发热、疼痛、炎症过程，引起发热、疼痛及炎症反应。
非选择抑制剂：传统的NSAIDs	（抑制COX-1和COX-2）
选择性抑制剂：尼美舒利等	（抑制 COX-2）

(1) 非选择性环氧酶抑制药 既能抑制 COX-2，又能抑制 COX-1，因此在产生疗效的同时，都

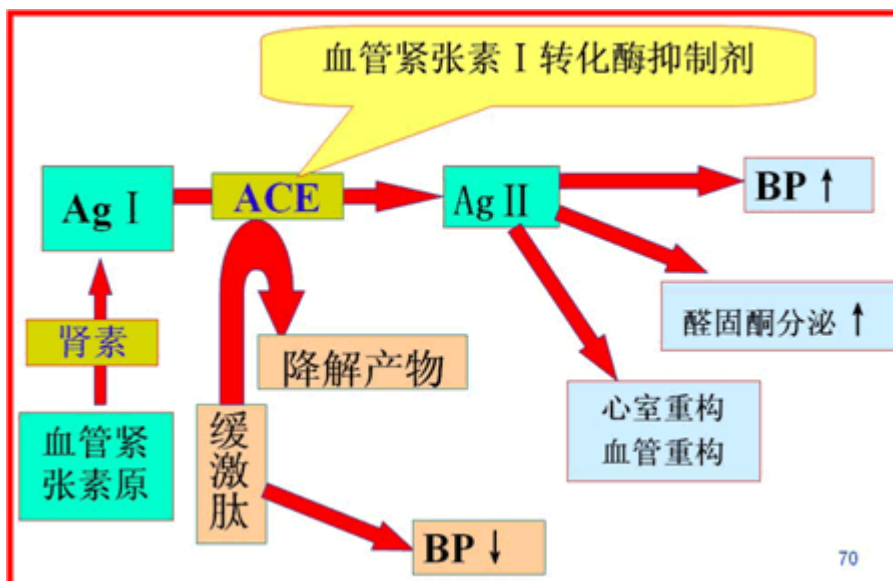
会产生不同程度的胃肠道反应——阿司匹林不良反应（为您扬名易），大剂量可引起肾脏等损害。

传统的NSAID均是非选择性环氧酶抑制药，主要有水杨酸类（阿司匹林、水杨酸钠等）、苯胺类（对乙酰氨基酚）、吡唑酮类（保泰松）及其他类（吲哚美辛、舒林酸、双氯酚酸、吡罗昔康）等。

(2) 选择性诱导型环氧酶抑制药——美洛昔康、尼美舒利、塞来昔布等。是COX-2选择性抑制剂，通过抑制COX-2阻断花生四烯酸合成前列腺素而发挥抗炎镇痛作用，在产生抗炎镇痛作用的同时，对胃肠道和肾脏的不良反应较少。

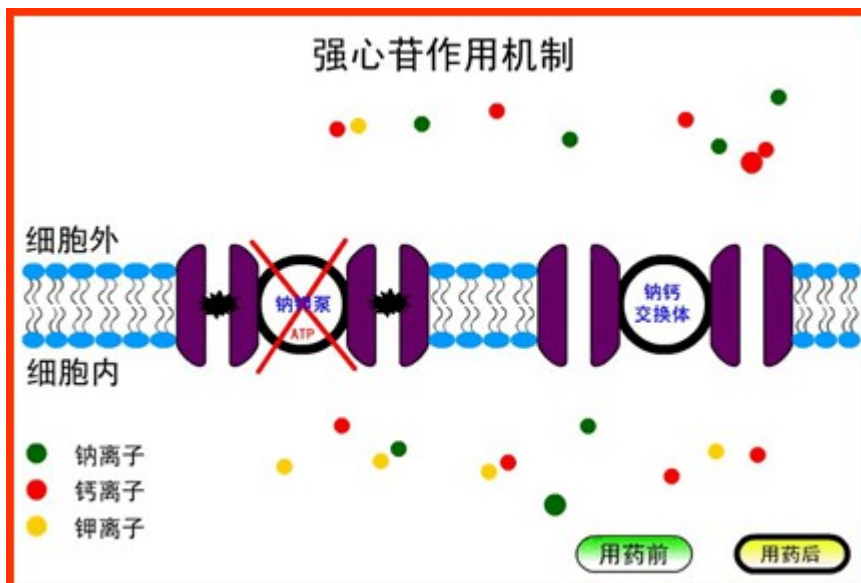
18. 抑制血管紧张素转化酶——血管紧张素转化酶抑制剂（XX普利）

该类药物能抑制血管紧张素I转化酶（ACE）活性，使Ang II的生成减少，缓激肽的降解减少，扩张血管，降低血压。该类药不仅具有良好的降压效果，对高血压患者的并发症及一些伴发疾病亦具有良好的影响，是伴有糖尿病、左心室肥厚、左心功能障碍及急性心肌梗死的高血压患者的首选药物。



19. 抑制Na⁺, K⁺-ATP酶药物——强心苷（洋地黄毒苷、地高辛）

Na⁺, K⁺-ATP酶（钠钾泵）是强心苷的特异性受体，强心苷的正性肌力作用的机制主要是抑制细胞膜结合的Na⁺, K⁺-ATP酶，抑制该酶的活性，使Na⁺, K⁺转运受到抑制，使细胞内Ca²⁺增加。钙离子作用于收缩蛋白，心肌收缩力增强。



20. 磷酸二酯酶抑制剂——米力农、维司力农

(1) 米力农、维司力农：通过抑制磷酸二酯酶Ⅲ（PDE-Ⅲ）的活性，升高细胞内 cAMP 水平，从而产生心收缩力加强和扩张血管作用。

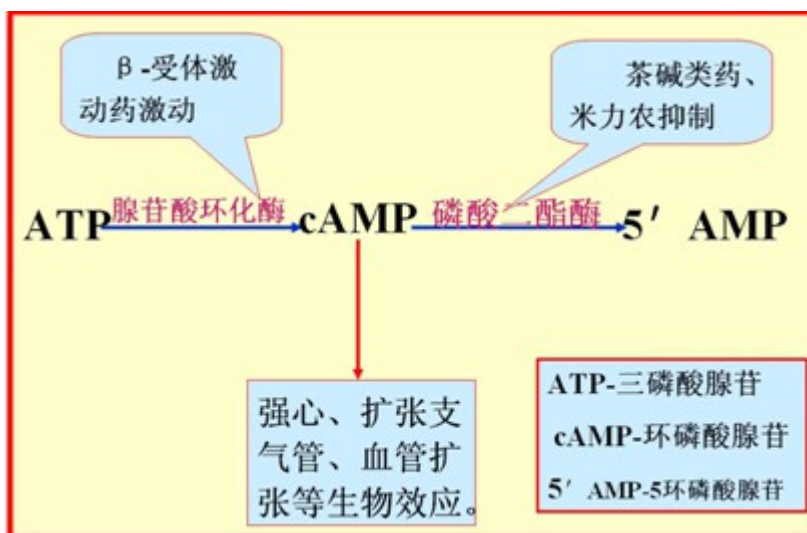
(2) 茶碱类：抑制磷酸二酯酶，提高平滑肌内 cAMP 的含量，抑制过敏性介质（如组胺或白三烯）释放，阻断腺苷受体，拮抗腺苷或腺苷受体激动剂引起的哮喘。常用药物有氨茶碱、胆茶碱等。

21. 提高腺苷酸环化酶活性药物——β 受体激动药

β 受体激动药通过激动 β 受体，提高腺苷酸环化酶活性，增加细胞内 cAMP 水平，Ca²⁺内流，从而增强心肌收缩力。

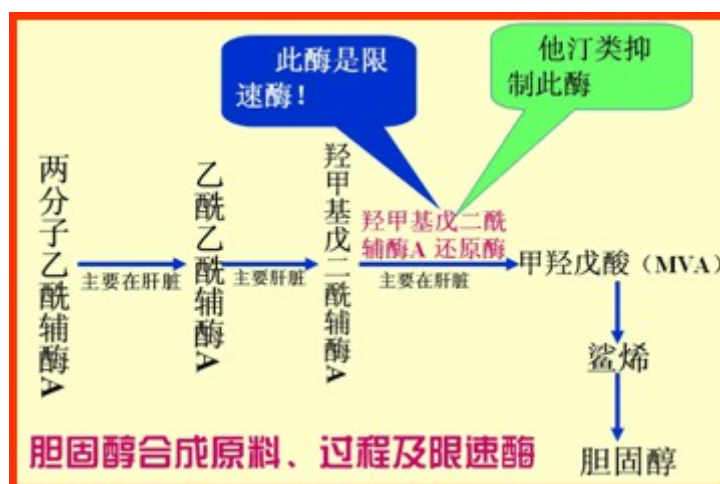
多巴酚丁胺、扎莫特罗及多巴胺等均能激动 β₁受体，增强心肌收缩力，增加心排出量，改善心、肾功能，短期内应用可改善症状。

cAMP 是干什么用的？



22. 羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶（HMG-CoA 还原酶）抑制剂——他汀类（洛伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀等）

人体内胆固醇主要来自肝脏合成，在胆固醇合成过程中 HMG-CoA 还原酶使 HMG-CoA 转换为中间产物甲羟戊酸（MVA）。他汀类具有与 HMG-CoA 相似的结构，且和 HMG-CoA 还原酶的亲和力高出 HMG-CoA 数千倍，对该酶发生竞争性抑制，使胆固醇合成受阻。

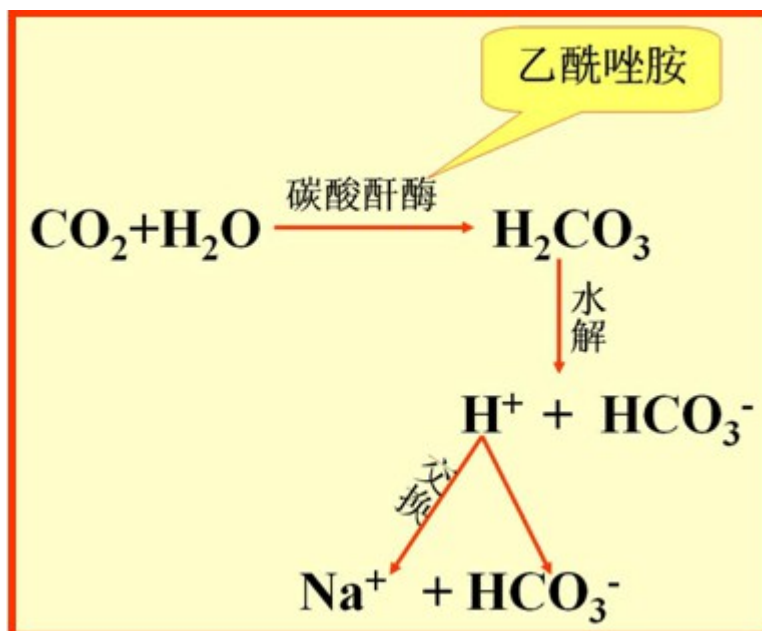
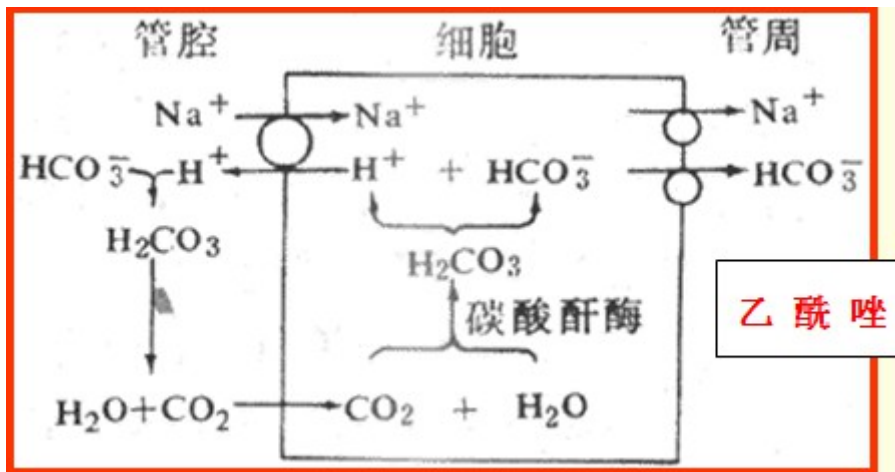


他汀类为调血脂药，主要用来降低胆固醇。

23. 碳酸酐酶抑制剂——乙酰唑胺

通过抑制近曲小管的碳酸酐酶的活性而 H₂CO₃生成减少，H⁺与 Na⁺、HCO₃⁻的交换减少，抑制 HCO₃⁻的重吸收，使尿中 HCO₃⁻、K⁺和水的排出增多，而产生利尿作用。但目前临床一般不作利尿药用。由于

乙酰唑胺抑制睫状体向房水中分泌 HCO_3^- ，减少房水的生成，降低眼内压，临床主要用于治疗青光眼。



24. 胃壁细胞 H^+ 泵抑制剂——奥美拉唑

奥美拉唑与胃壁 H^+ 泵 ($\text{H}^+-\text{K}^+-\text{ATP 酶}$) 结合，灭活 H^+ 泵，减少胃酸分泌。这种作用基本不可逆，胃酸分泌水平的恢复必须等新质子泵的合成。因此本药作用维持时间长，停药后 3 天胃酸分泌水平仍不能完全恢复。此外还可能具有抗幽门螺杆菌作用。临床用于胃和十二指肠溃疡、反流性食道炎和卓-艾综合征。

25. 过氧化物酶抑制剂——硫脲类 (丙硫氧嘧啶、甲硫咪唑)

硫脲类药物主要抑制甲状腺内的过氧化物酶，使碘化物不能氧化成 I^+ ， I^+ 不能与酪氨酸结合生成一碘酪氨酸 (MIT) 和二碘酪氨酸 (DIT)，MIT 和 DIT 不能偶联成 T_3 和 T_4 ，从而抑制甲状腺激素的生物合成。发挥抗甲状腺作用。

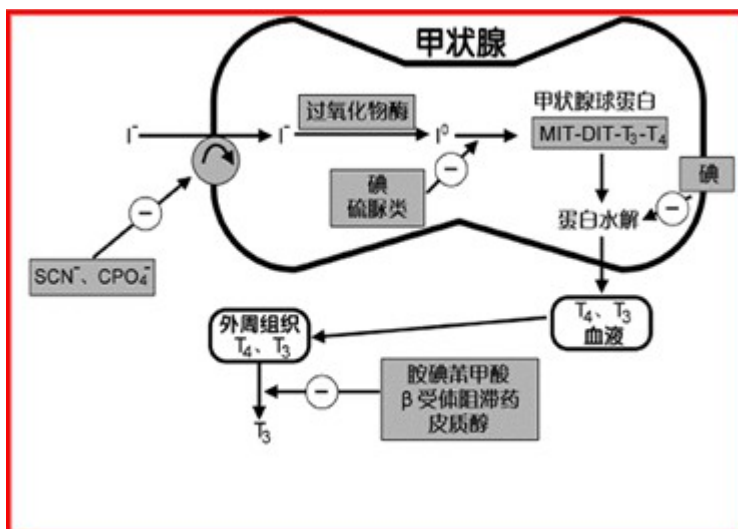


图 31-1 甲状腺激素的生物合成

方框内显示了不同药物对甲状腺生物合成的影响

26. α -葡萄糖苷酶抑制剂——阿卡波糖、伏格列波糖

食物中的淀粉（多糖）经口腔唾液、胰淀粉酶消化成含少数葡萄糖分子的低聚糖（或称寡糖）以及双糖与三糖，进入小肠经 α -葡萄糖苷酶作用下分解为单个葡萄糖，为小肠吸收。在生理状态下，小肠上、中、下三段均存在 α -葡萄糖苷酶，在服用 α -葡萄糖苷酶抑制剂后上段可被抑制。

α -葡萄糖苷酶抑制剂被称为第三代口服降血糖药，临床常用阿卡波糖和伏格列波糖，其降血糖的机制是在小肠竞争性抑制 α -葡萄糖苷酶，减少碳水化合物如淀粉、糊精等的水解，延缓葡萄糖的吸收，降低正常人和糖尿病患者餐后的血糖值。临床用于各型糖尿病。

