

基础精讲班

药 学 专 业 知 识 （ 一 ）

国 家 执 业 药 师 资 格 考 试

主讲老师：姜 雅

2019

第二章 药物的结构与药物作用

2015 $4A+5B+1X=10;$

2016 $4A+2B+1X= 7;$

2017 $4A+4B = 8;$

2018 $4A+2B$

2019

➤ 第二章 药物的结构与药物作用

化学结构确定后，自身的理化性质也就确定，进入体内后和人体相互作用就会产生一定的生物活性（包括毒副作用）。因此，通过化学药物的化学结构认识药物的理化性质，认识该药物在体内的药效动力学、药物动力学、安全性和药物-药物相互作用是执业药师业务水平的基础。

2019

5073

➤ 第一节 药物理化性质与药物活性

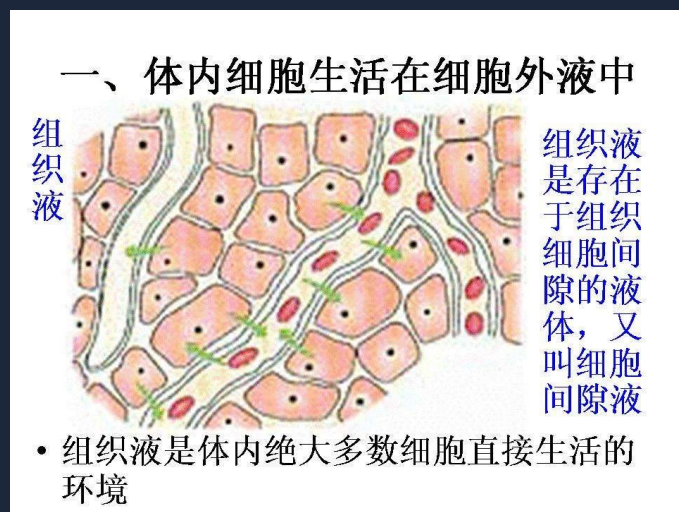
| | 内容 | 历年分值 |
|--------------------------|--|--|
| 1. 药物的溶解度、分配系数和渗透性对药效的影响 | ① 药物的脂水分配系数及其影响因素 ② 药物溶解性、渗透性及生物药剂学分类 ③ 药物活性与药物的脂水分配系数关系 | 2015B (2) ; 2018A (1) |
| 2. 药物的酸碱性和解离度、pKa对药效的影响 | ① 药物解离常数 (pKa)、体液介质pH与药物在胃和肠道中的吸收关系 ② 药物的酸碱性、解离度与中枢作用 | 2015A (1) ; 2016A (2) ; 2016B (3) , 2017A (1) |

》第一节 药物理化性质与药物活性

一、药物的溶解度、分配系数和渗透性对药效的影响

1: 溶解度, 水溶好? 酯溶好?

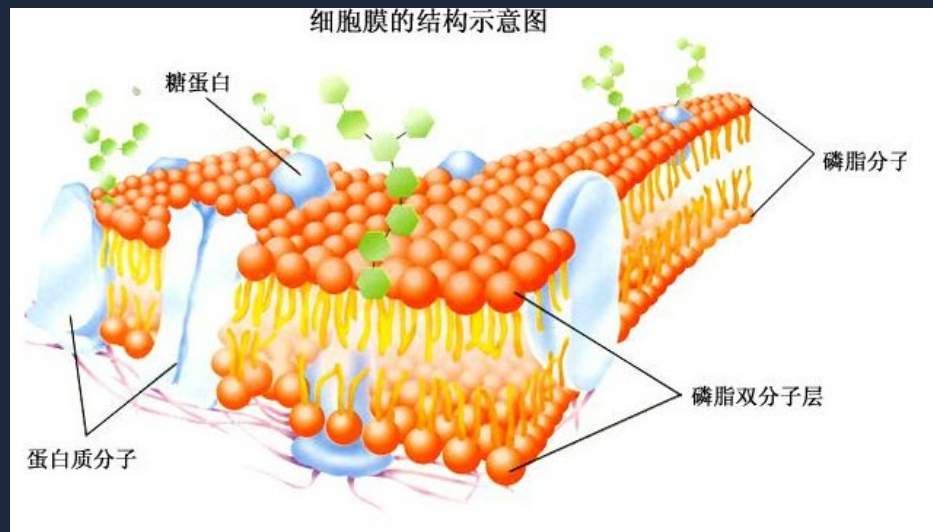
① 水溶性是药物可口服的前提, 药物需要溶解在水中进行转运和扩散 (血液体液均为水相环境)



2019

》第一节 药物理化性质与药物活性

②药物 透过生物膜（磷脂）要求有一定脂溶性



亲水性或亲脂性过高或过低都对药效产生不利影响

2019

5073

➤ 第一节 药物理化性质与药物活性

2. 脂水分配系数（P）——药物在生物非水相中物质的量浓度与在水相中物质的量浓度之比

$$P = \frac{C_{\text{org}}}{C_{\text{w}}}$$

C_{org} : 药物在非水相或正辛醇中浓度

C_{w} : 药物在水中浓度

P值越大，脂溶性越高（常用lgP表示）

2019
5073

第一节 药物理化性质与药物活性

脂溶性较低时，随着脂溶性增大，药物的吸收性提高，当达到最大脂溶性后，再增大脂溶性，则药物的吸收性降低。

吸收性和脂溶性呈近似于抛物线的变化规律。



2019

5073

➤ 第一节 药物理化性质与药物活性

药物结构对P的影响：

- ①水溶性增大：官能团形成氢键能力强/离子化程度高（羟基、巯基）、羧基、磺酸基、氨基、季铵等）
- ②脂溶性增大：含有非极性结构（**烃基**、**卤素**、**脂环**）

2019
5073

➤ 第一节 药物理化性质与药物活性

3. 渗透性

药物既具有脂溶性又有水溶性。足够的亲水性能够保证药物分子溶于水相，适宜的亲脂性保障药物对细胞膜的渗透性

2019

5073

》第一节 药物理化性质与药物活性

2：药物的渗透性：生物药剂学分类系统根据药物溶解性和肠壁渗透性的不同组合将药物分为四类：（考试考理解记忆—四类）

| 分类 | | 体内吸收 | 代表药 |
|-----|--------------------|----------------------|---------------------|
| I类 | 高水溶解性、高渗透性的两亲性分子药物 | 取决于胃排空速率（【供不应求，胃→肠】） | 普萘洛尔、依那普利、地尔硫草（扑一地） |
| II类 | 低水溶解性、高渗透性的亲脂性分子药物 | 取决于溶解速率 | 双氯芬酸、卡马西平、吡罗昔康（双马骡） |

➤ 第一节 药物理化性质与药物活性

续表

| 分 类 | | 体内吸收 | 代表药 |
|-------|--------------------|----------|----------------------|
| III 类 | 高水溶解性、低渗透性的水溶性分子药物 | 受渗透效率影响 | 雷尼替丁、纳多洛尔、阿替洛尔(阿雷那多) |
| IV 类 | 低水溶解性、低渗透性的疏水性分子药物 | 体内吸收比较困难 | 特非那定、酮洛芬、呋塞米(米粉特难吃) |

2019

5073

➤ 第一节 物理化学性质与药物活性

2018A

根据生物药剂学分类系统，属于第IV类低水溶性、低渗透性的药物是

- A. 双氯芬酸 B. 吡罗昔康 C. 阿替洛
D. 雷尼替丁 E. 酮洛芬

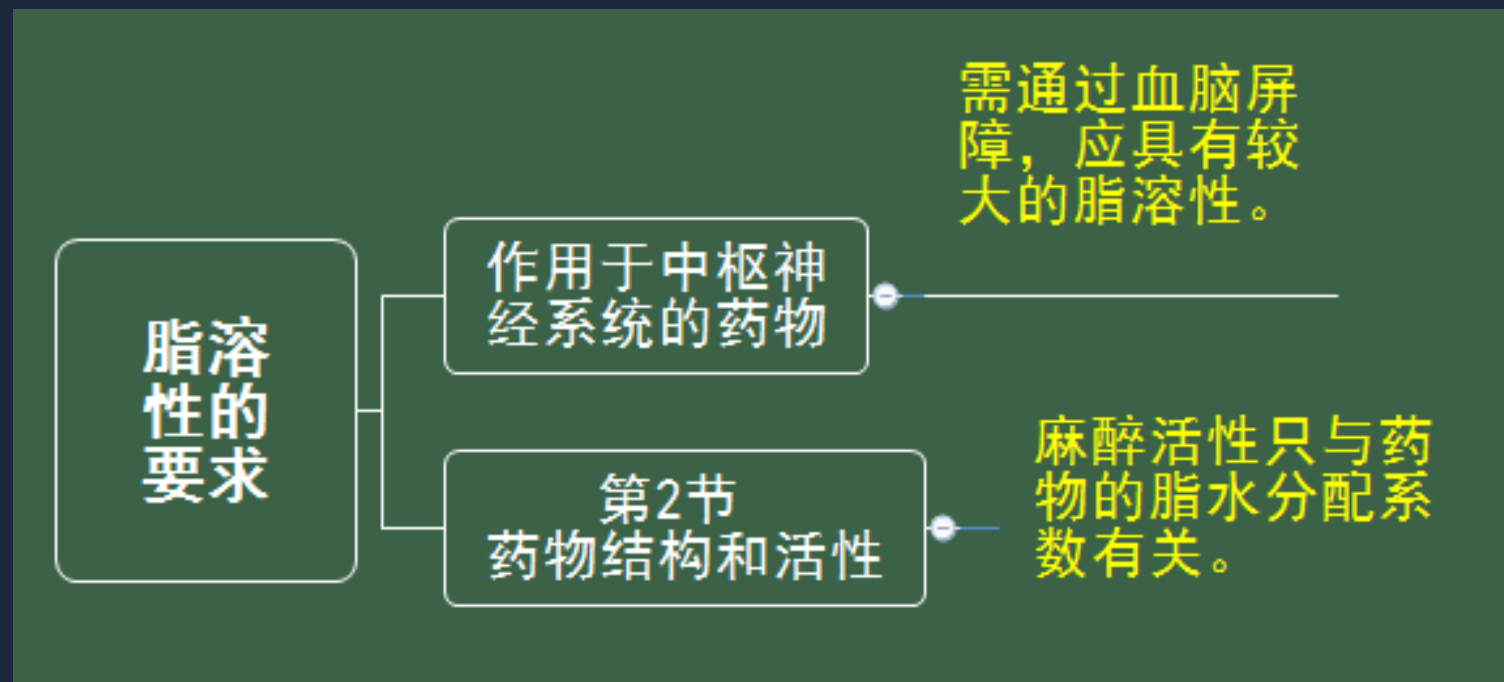
【答案】： E

2019

5073

第一节 药物理化性质与药物活性

各类药物因其作用不同，对脂溶性有不同要求。



》第一节 药物理化性质与药物活性

历年真题：关于药物的脂水分配系数对药效的影响叙述正确的是

- A. 脂水分配系数适当，药效为好
- B. 脂水分配系数愈小，药效愈好
- C. 脂水分配系数愈大，药效愈好
- D. 脂水分配系数愈小，药效愈低
- E. 脂水分配系数愈大，药效愈低

【答案】：A

2019

5073

➤ 第一节 药物理化性质与药物活性

2015真题

- A. 渗透效率
- B. 溶解速率
- C. 胃排空速度
- D. 解离度
- E. 酸碱度

生物药剂学分类系统根据药物溶解性和肠壁渗透性的不同组合将药物分为四类

2019

5073

➤ 第一节 药物理化性质与药物活性

- A. 渗透效率
- B. 溶解速率
- C. 胃排空速度
- D. 解离度
- E. 酸碱度

46. 阿替洛尔属于第Ⅲ类，是高水溶性、低渗透性的水溶性分子药物，其体内吸收取决于

47. 卡马西平属于第Ⅱ类，是低水溶性、高渗透性的亲脂性分子药物，其体内吸收取决于

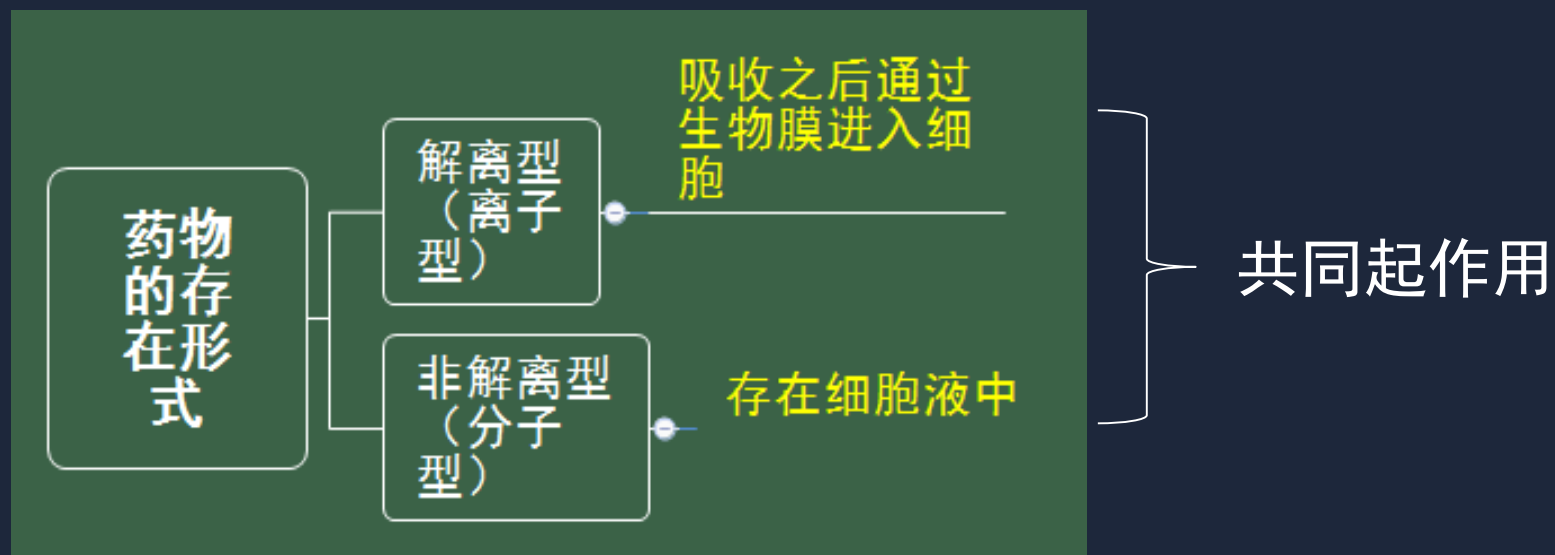
【答案】：AB

2019

5073

第一节 药物理化性质与药物活性

二、药物的酸碱性、解离度和pKa对药效的影响



2019

5073

第一节 药物理化性质与药物活性

酸性药物：
$$\lg \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]} = \text{p}K_{\text{a}} - \text{pH}$$

碱性药物：
$$\lg \frac{[\text{B}]}{[\text{HB}^+]} = \text{pH} - \text{p}K_{\text{a}}$$

[HA]和[B]：非解离型酸/碱药物浓度

[A⁻]和[HB⁺]：解离型酸/碱药物浓度

pK_a：解离常数；pH：体液的pH

pK_a为固定值，pH却是可以人为改变的。

2019
5073

➤ 第一节 药物理化性质与药物活性

举例——酸性药物： $pK_a > pH$ ，分子型比例高； $pK_a = pH$ ，解离 / 非解离各一半。 $pK_a < \text{消化液} pH$ 时，离子型增加，吸收减少。

总结：酸酸碱碱易吸收，酸碱碱酸易排泄。

2019

5073

➤ 第一节 药物理化性质与药物活性

【酸酸碱碱促吸收，酸碱碱酸促排泄】

| | | |
|-----------|-------------------|----------------|
| 弱酸性药物 | 胃液中（pH低）呈非解离型，易吸收 | 水杨酸、巴比妥 |
| 弱碱性药物 | 胃液中（pH低）呈解离型，难吸收 | 奎宁、麻黄碱、氨苯砜、地西洋 |
| | 肠液中（pH高）呈非解离型，易吸收 | |
| 极弱碱性 | 酸性中解离少，易吸收 | 咖啡因和茶碱 |
| 强碱性、完全离子化 | 胃肠中多离子化，吸收差 | ①胍乙啶 ②季铵、磺酸 |

$$\lg \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]} = \text{p}K_{\text{a}} - \text{pH}$$

$$\lg \frac{[\text{B}]}{[\text{HB}^+]} = \text{pH} - \text{p}K_{\text{a}}$$

》第一节 药物理化性质与药物活性

酸性药物在体液中的解离程度可用公式来计算。

$$\lg \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]} = \text{p}K_{\text{a}} - \text{pH}$$

已知苯巴比妥的 $\text{p}K_{\text{a}}$ 约为7.4，在生理 pH 为7.4的情况下，其以分子形式存在的比例是

- A. 30%
- B. 40%
- C. 50%
- D. 75%
- E. 90%

【答案】：D

2019

5073

感谢观看

请继续关注，精彩内容待续……

2019

5073

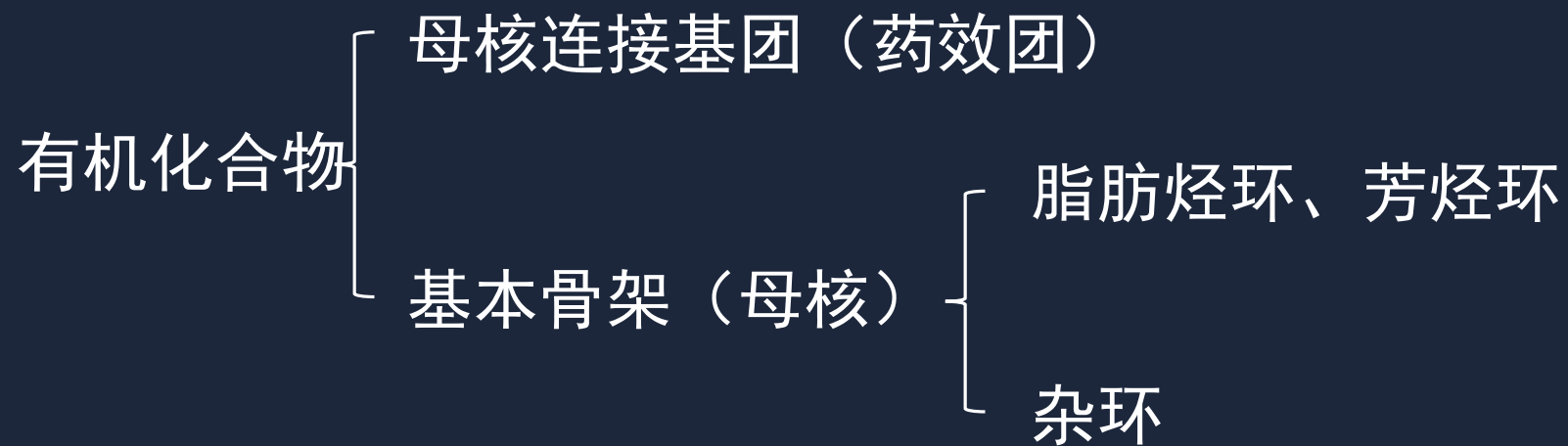
➤ 第二节 药物结构与药物活性

| 内容 | | 历年分值 |
|---------------|--------------------|--------------------------------------|
| 一、药物结构与官能团 | 药物的主要结构骨架与药效团 | |
| | 药物的典型官能团对生物活性影响 | 2015A(1) ; 2016B(3) |
| 二、药物化学结构与生物活性 | 药物化学结构对药物转运、转运体的影响 | 2018A(1) ; 2017B(1) ; |
| | 药物化学结构对药物不良反应的影响 | 2017B(1) |
| | 药物与作用靶标结合的化学本质 | 2015B(3) ; 2016A(1) ; 2018A(2) |
| | 药物的手性特征及其对药物作用的影响 | 2017A(1) |

➤ 第二节 药物结构与药物活性

一、药物的结构与官能团

1. 药物的主要结构骨架与药效团



【结论】母核和各种基团或结构片段的变化——影响药物各种性质（理化、药动、药效、毒副作用等）

2019

➤ 第二节 药物结构与药物活性

2. 药物的典型官能团对生物活性影响

药物结构中不同的**官能团**的改变可使整个分子的**理化性质、电荷密度等发生变化**，进而改变或影响药物与受体的结合、影响药物在体内的吸收和转运，最终影响药物的**药效**，有时会产生毒副作用。

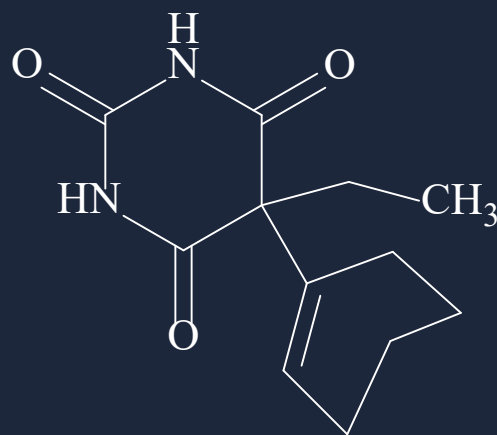
2019

5073

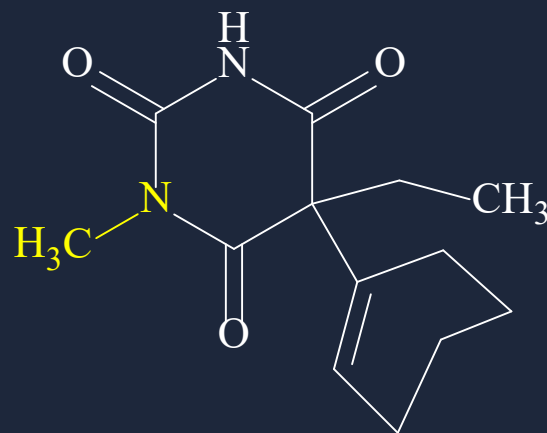
》第二节 药物结构与药物活性

2. 药物典型官能团对生物活性的影响★

| | | |
|----|-------------------------|------------------------------------|
| 烃基 | 改变溶解度、解离度、分配系数，位阻↑，稳定性↑ | 环戊巴比妥引入甲基→海索比妥，不易解离，口服后大约10分钟内即可生效 |
|----|-------------------------|------------------------------------|



环己巴比妥



海索比妥

2019

➤ 第二节 药物结构与药物活性

续表

| | | |
|----|--------------|----------------------|
| 卤素 | 强吸电子基，影响电荷分布 | 安定作用：氟奋乃静 > 奋乃静，4-5倍 |
|----|--------------|----------------------|

2019
5073

➤ 第二节 药物结构与药物活性

续表

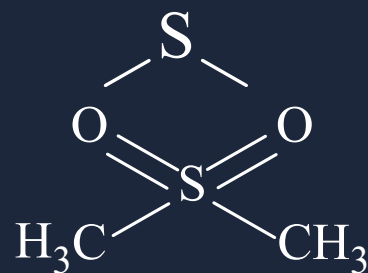
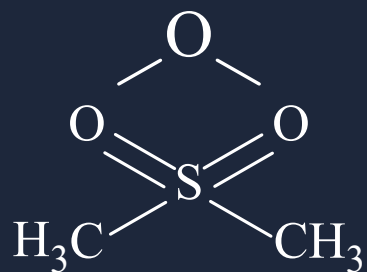
| | | |
|----|------------------------|--|
| 羟基 | 增强与受体结合力， 水溶性↑，改变活性 | ①脂肪链上：活性和毒性下降 ②芳环上：酸性、活性和毒性增强 ③酰化/酯化/成醚：活性降低 |
| 巯基 | 形成氢键能力比羟基低，但脂溶性高，更易吸收 | ①解毒药：与重金属形成不溶性硫醇盐， 如二巯丙醇 ②加成反应、与酶的吡啶环结合 |

2019
5073

第二节 药物结构与药物活性

续表

| | | |
|------|----------------------|---------------------|
| 醚和硫醚 | 醚类在脂-水交界处定向排布，易通过生物膜 | 不同点：硫醚类可氧化成亚砷或砷，极性↑ |
|------|----------------------|---------------------|



2019

➤ 第二节 药物结构与药物活性

续表

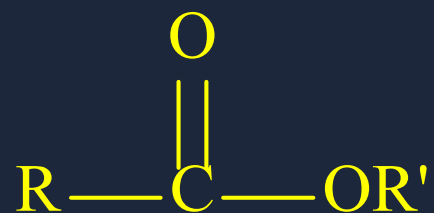
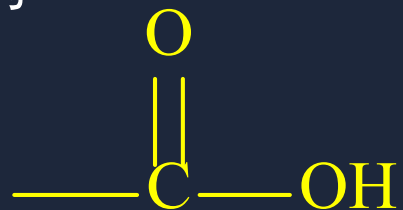
| | | |
|-----------------|--|-------------------------------------|
| 磺酸、 羧酸和 酯 | 磺酸基——水溶性解离度 ↑，不易吸收，仅有磺酸 基一般无活性 羧酸——水溶性解离度较 磺酸小 | 羧酸成酯：脂溶性↑，易吸收 酯类前药：增加吸收，减少刺 激 |
|-----------------|--|-------------------------------------|

2019

5073

➤ 第二节 药物结构与药物活性

结构



酯是羧酸分子羧基中的—OH被—OR' 取代后的产物

2019

5073

➤ 第二节 药物结构与药物活性

续表

| | | |
|----|-------------------------------|---|
| 酰胺 | 易与生物大分子形成氢键， 增强与受体的结合能力 | 因为：构成受体或酶的蛋白质和 多肽结构中含有大量的酰胺键 |
| 胺类 | N上未共用电子：碱性、氢键 接受体（与多种受体结合） | ①活性：伯胺 > 仲胺 > 叔胺 ②季铵：作用强，水溶性大，难 透过生物膜，无中枢作用 |

2019

5073

➤ 第二节 药物结构与药物活性

| 官能团结构 | 名称 | 官能团结构 | 名称 |
|--|----|--|----|
| $\text{NH}_2\text{-R}$ | 伯胺 | $\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{R}-\text{N}-\text{R} \end{array}$ | 叔胺 |
| $\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{HN}-\text{R} \end{array}$ | 仲胺 | $\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{R}-\text{N}^{\oplus}-\text{R} \\ \\ \text{R} \end{array}$ | 季铵 |

氨基四兄弟、伯仲叔和季、
按氢排顺序、季胺最是惨、倾家又欠款

2019
5073

➤ 第二节 药物结构与药物活性

在药物分子中引入那种基团可使亲水性增加

- A. 苯基
- B. 卤素
- C. 烃基
- D. 羟基
- E. 酯基

【答案】： D

2019
5072

➤ 第二节 药物结构与药物活性

【2015真题】酸类药物成酯后，其理化性质变化是

- A. 脂溶性增大，易离子化
- B. 脂溶性增大，不易通过生物膜
- C. 脂溶性增大，刺激性增加
- D. 脂溶性增大，易吸收
- E. 脂溶性增大，与碱性药物作用强

【答案】：D

2019
5073

➤ 第二节 药物结构与药物活性

二、药物化学结构与生物活性

- (1) 药物化学结构对药物转运、转运体的影响
- (2) 药物化学结构对药物不良反应的影响
- (3) 药物与作用靶标结合的化学本质
- (4) 药物的手性特征及其对药物作用的影响

2019
5073

➤ 第二节 药物结构与药物活性

(一) 结构对药物转运、转运体的影响

转运：被动转运、载体媒介转运（需要转运体）、膜动转运

| | | |
|--|-------------|---|
| 1. 小肠 上皮细胞 的寡肽药 物转运体 (PEPT1) | 二肽类底物 | 乌苯美司（二肽）、 β 内酰胺类、ACEI、伐昔洛韦（类似于二肽） |
| | 三肽类底物 | 头孢氨苄 |
| | 互相、同类之间不宜合用 | β 内酰胺、ACEI |

➤ 第二节 药物结构与药物活性

2. 肾近端小管上皮细胞的转运体P-糖蛋白 (P-gp)

举例：底物——地高辛；抑制剂——奎尼丁。

奎尼丁抑制P-gp，使地高辛经P-gp的外排性分泌受到抑制，重吸收增加，血药浓度↑★。

由于吸收性差，通过结构修饰增加转运体转运：阿昔洛韦 + L-缬氨酸→伐昔洛韦（前药），通过PEPT1吸收增加（D型不识别）

2019

5073

➤ 第二节 药物结构与药物活性

（二）结构对药物不良反应的影响

1. 对细胞色素P450的作用（肝药酶）

细胞色素P450（CYP450）是一组结构和功能相关的超家族基因编码的同工酶。主要分布于肝脏。90%以上的药物代谢都要通过肝微粒体酶的细胞色素。

细胞色素P450亚型：很多很多 CYP3A4（50%）。

2019

5073

➤ 第二节 药物结构与药物活性

(1) CYP抑制剂

| 类型 | 含有的结构片段 | 代表药 |
|------|-----------------------------|------------------|
| 可逆性 | 咪唑环、吡啶环（与血红素中铁离子螯合） | 酮康唑（抗真菌） |
| 不可逆 | 烯炔、炔炔、呋喃、噻吩、胍 | 异烟肼（已经） |
| 类不可逆 | 苯并二噁烷、胺类（转化为亚硝基，与血红素中铁离子螯合） | 地尔硫卓、丙咪嗪 尼卡地平 |

➤ 第二节 药物结构与药物活性

(2) CYP诱导剂（机制复杂）：

对乙酰氨基酚代谢的产生氢醌与谷胱甘肽结合排泄；大量饮酒→增加氢醌的量产生毒性

一方面大量消耗体内的谷胱甘肽，造成谷胱甘肽耗竭，另一方面与体内的蛋白等生物大分子作用产生毒性。

2019

5073

➤ 第二节 药物结构与药物活性

2. 对心脏快速延迟整流钾离子通道（hERG）的影响

许多作用各异、结构多样的药物对hERGK⁺通道具有抑制作用，诱发尖端扭转型室性心动过速，产生心脏不良反应。（上市药撤药主因）

最常见为心脏用药：抗心律失常、抗心绞痛、强心药等。

2019

5073

➤ 第二节 药物结构与药物活性

2017B[46-47]

- A. 伐昔洛韦
- B. 阿奇霉素
- C. 特非那定
- D. 酮康唑
- E. 沙丁胺醇

46. 通过寡肽药物转运体（PEPT1）进行体内转运的药物是

47. 对hERG K⁺通道具有抑制作用，可诱发药源性心律失常的药物是

【答案】 AC

2019

5073

➤ 第二节 药物结构与药物活性

（三）药物与作用靶标结合的化学本质（药物与生物大分子）

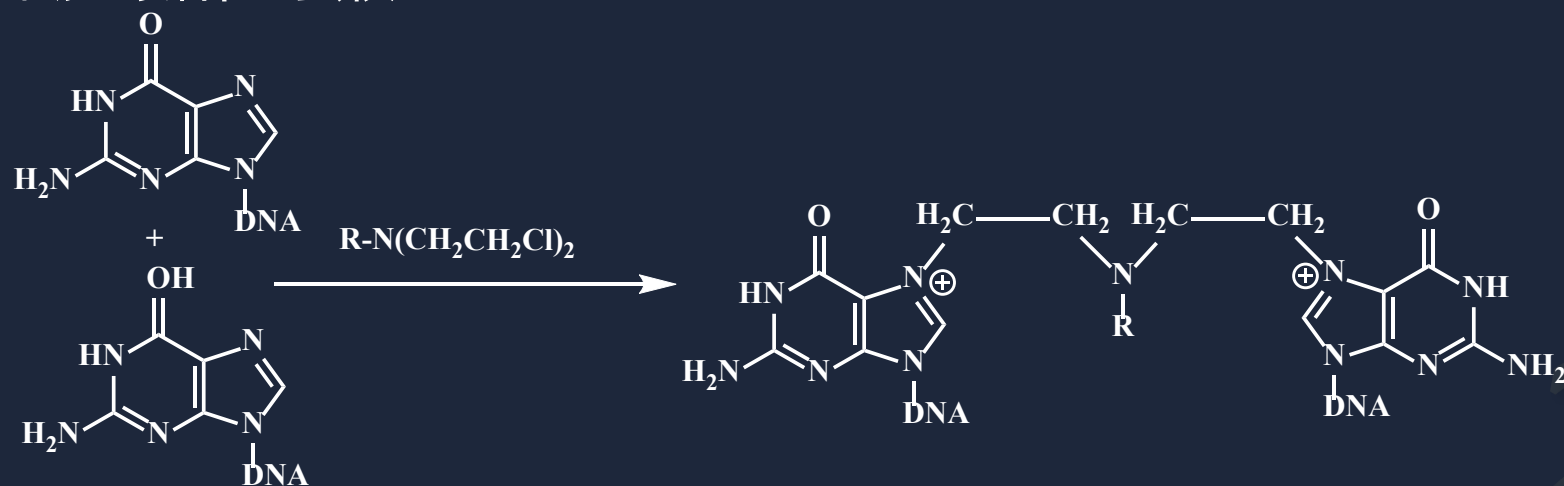
| | | |
|------|--------------------------------|----------|
| 键合形式 | 共价键 | 不可逆的结合形式 |
| | 非共价键 | 可逆的结合形式 |
| 键合目的 | 降低药物与生物大分子复合物的能量，增加稳定性，发挥药理活性。 | |
| 键合模式 | 不限于一种结合模式。 | |

2019
5073

第二节 药物结构与药物活性

1. 共价键键合类型

不可逆的结合形式。多发生在化学治疗药物的作用机制上（比如**烷化剂类抗肿瘤药物**，与DNA中鸟嘌呤碱基形成共价结合键，产生细胞毒活性-蛮横）。

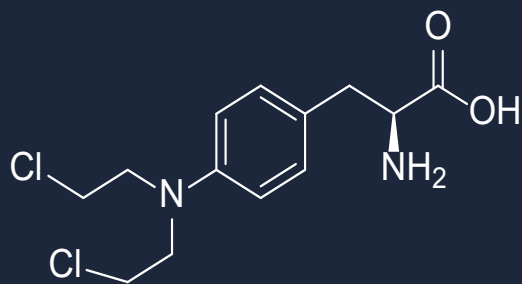


第二节 药物结构与药物活性

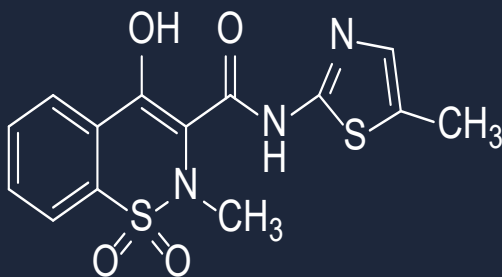
2018A

药物分子与机体生物大分子相互作用方式有共价键合和非共价键合两大类，以共价键合方式。与生物大分子作用的药物是

A: 美法仑



B: 美洛昔康

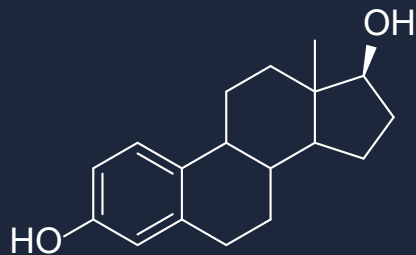


2019

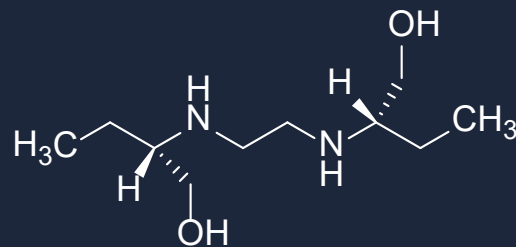
5073

第二节 药物结构与药物活性

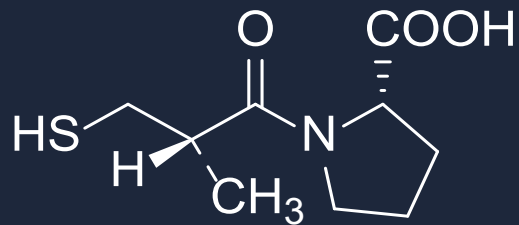
C: 雌二醇



D: 乙胺丁醇



E: 卡托普利



【答案】：B

2019

5073

➤ 第二节 药物结构与药物活性

2. 非共价键键合类型

可逆的结合形式。键合形式有：范德华力、氢键、疏水键、静电引力、电荷转移复合物、偶极相互作用力

2019

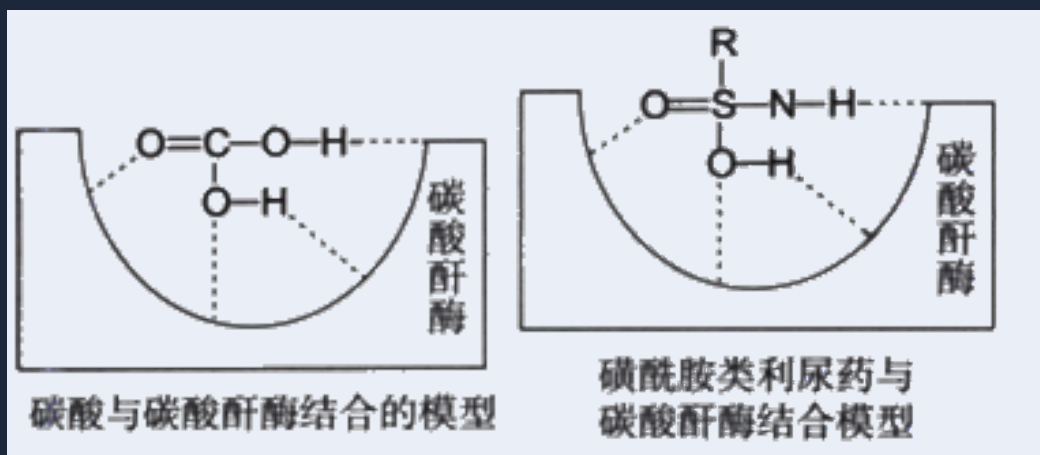
5073

➤ 第二节 药物结构与药物活性

(1) 氢键：含有孤对电子的O、N、S等原子 和 与非碳的杂原子以共价键相连的氢原子之间形成的弱化学键；键能较弱

特点：最常见的非共价形式，最基本化学键合形式

受体或供体：羰基、羟基、巯基、氨基等。碳酸与碳酸酐酶的
结合，磺酰胺类利尿药与碳酸酐酶结合



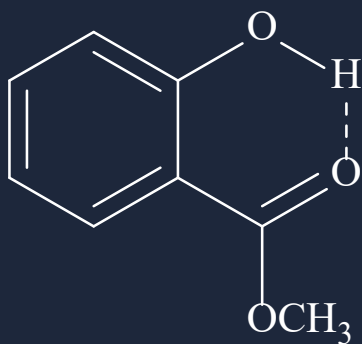
2019

第二节 药物结构与药物活性

药物自身分子间/分子内氢键：

水杨酸甲酯（分子内氢键），用于肌肉疼痛

对羟基苯甲酸甲酯无，则抑菌



水杨酸甲酯



对羟基苯甲酸甲酯

2019

》第二节 药物结构与药物活性

(2) 离子-偶极/偶极-偶极

碳原子和其他电负性较大的原子（N、O、S、卤素）成键时，由于电负性较大原子的诱导作用使得电荷分布不均匀，导致电子的不对称分布，产生电偶极。

特点：比静电作用弱很多；常见于羰基类（乙酰胆碱与受体）



➤ 第二节 药物结构与药物活性

(3) 电荷转移复合物

缺电子的电子接受体和富电子的电子供给体相结合时，电子将在两者之间转移。实质是分子间的偶极-偶极相互作用。

电子供给体：烯烃、炔烃或芳环，或含弱酸性质子的化合物
(某些杂环电子云密度不均，既是供体又是受体)

举例：氯喹插入到疟原虫DNA碱基对间形成~

2019
5073

➤ 第二节 药物结构与药物活性

(4) 疏水性相互作用

药物和生物大分子中**非极性链部分亲脂能力相近**，结合比较紧密，导致两者周围围绕的、能量较高的水分子层破坏，形成无序状态的水分子结构，导致体系的能量降低。

2019

5073

➤ 第二节 药物结构与药物活性

(5) 范德华引力

特点：非共价键键合方式中最弱的

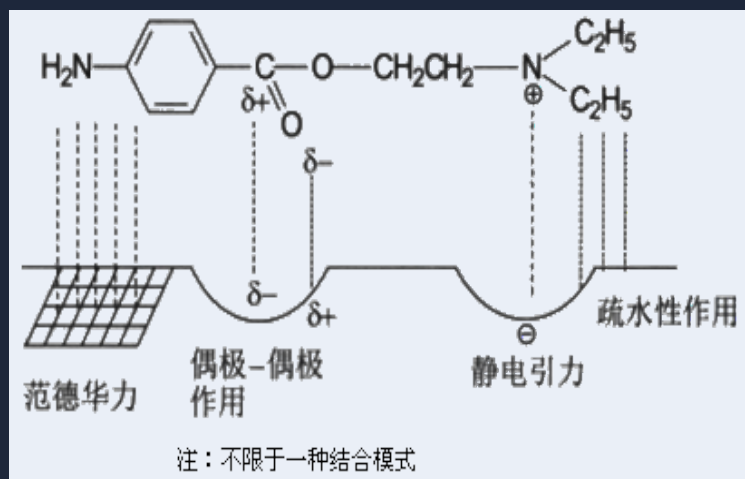
键合作用最终目的：降低药物与生物大分子复合物的能量，增加稳定性，发挥药理活性。

2019

5073

第二节 药物结构与药物活性

通过这些键合作用，有时是弱性的非共价键合作用，降低了药物与生物大分子复合物的能量，增加了复合物的稳定性，发挥药物的药理活性作用。药物与生物大分子相互作用有时不单纯是一种结合模式，如局部麻醉药普鲁卡因与受体的作用。

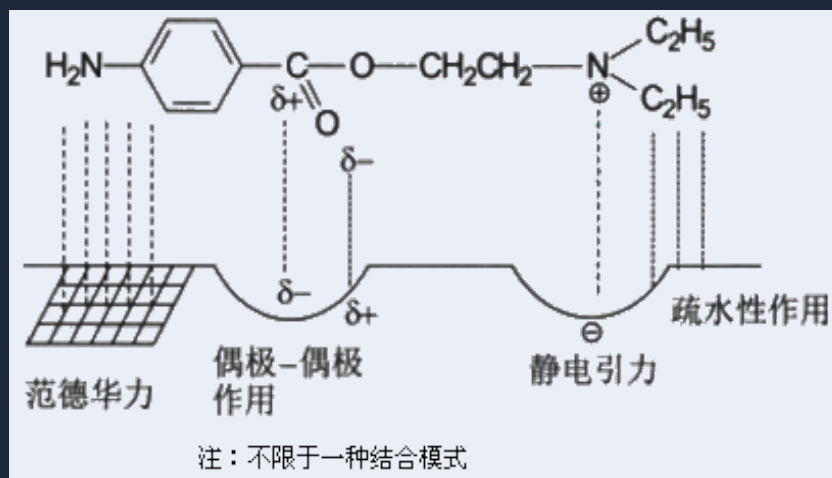


第二节 药物结构与药物活性

普鲁卡因在体内与受体之间存在多种结合形式结合模式如图所示：（图片）图中，B区域的结合形式是（）

- A. 氢键作用
- B. 离子-偶极作用
- C. 偶极-偶极作用
- D. 电荷转移作用
- E. 疏水作用

【答案】：C



➤ 第二节 药物结构与药物活性

总结：

| 烷化剂类抗肿瘤药 | |
|-----------------|----------------------------|
| 氢键 | 最常见、最基本，磺酰胺类利尿药通过氢键和碳酸酐酶结合 |
| 离子-偶极/偶极-偶极相互作用 | 乙酰胆碱与受体 |
| 电荷转移复合物 | ➤偶极-偶极作用、氯喹插入到疟原虫DNA碱基对间形成 |
| 疏水性相互作用 | |
| 范德华引力 | 暂时、最弱 如局麻药普鲁卡因与受体的作用 |

➤ 第二节 药物结构与药物活性

盐酸普鲁卡因与药物受体的作用方式不包括（ ）

- A. 静电作用
- B. 偶极作用
- C. 共价键
- D. 范德华力
- E. 疏水作用

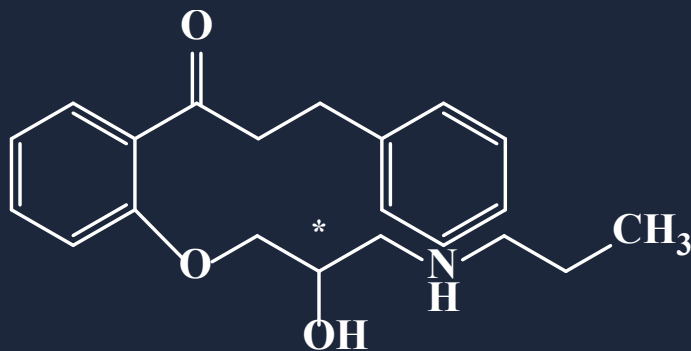
【答案】：C

2019
5073

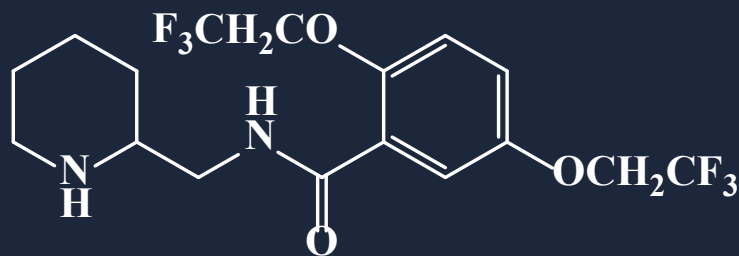
➤ 第二节 药物结构与药物活性

(四) 药物的手性特征及其对药物作用的影响 (例子是考点)

1. 对映异构体之间具有等同的药理活性和强度, 属静态手性类药物。



普罗帕酮



氟卡尼

2019

➤ 第二节 药物结构与药物活性

2. 对映异构体之间药理活性相同，但强弱不同

①氯苯那敏（右旋>左旋）-组胺类抗过敏药

②非甾体类抗炎药：萘普生[（S）-（+）>（R）-（-）]，且R型体内可转化为S型。

3. 对映异构体中一个有活性，一个没有活性

举例：①L-甲基多巴（抗高血压药物）；②（S）-氨己烯酸

2019

5073

➤ 第二节 药物结构与药物活性

4. 对映异构体之间产生相反的活性

对受体均有一定的亲和力，但通常只有一种对映体具有活性，另一对映体反而起拮抗剂的作用。

| 药物 | 对映体/药理作用 | 对映体/相反作用 |
|--------|--------------------------------------|------------------------------|
| 哌西那朵 | (+) /阿片受体激动药 镇痛作用 | (-) /阿片受体拮抗药 |
| 扎考必利 | (R) /5-HT ₃ 受体拮抗药 抗精神病 | (S) /5-HT ₃ 受体激动药 |
| 依托唑啉 | (-) /利尿 | (+) /抗利尿 |
| 异丙肾上腺素 | (R) / β -受体激动作用 | (S) / β -受体拮抗作用 |

➤ 第二节 药物结构与药物活性

5. 对映异构体之间产生不同类型的药理活性
举例：

- ①右丙氧芬（镇痛）--左丙氧芬（镇咳）；
- ②右美沙芬（镇咳）--左美沙芬（镇痛）；
- ③奎宁（抗疟）--奎尼丁（抗心律失常）。

2019

5073

➤ 第二节 药物结构与药物活性

6. 一种对映体具有药理活性，另一对映体具有毒性作用

| 药物 | 对映体/药理作用 | 对映体/相反作用 |
|------|---------------------|----------------|
| 氯胺酮 | (S) -体，安眠镇痛 | (R) -体，术后幻觉 |
| 乙胺丁醇 | (D) -体，抗结核 | (L) -体，活性弱，毒性强 |
| 青霉胺 | (-) -体，免疫抑制， 抗风湿 | (+) -体，致癌 |
| 四咪唑 | (S) -体，广谱驱虫药 | (R) -体，呕吐 |
| 米安色林 | (S) -体，抗忧郁 | (R) -体，细胞毒作用 |
| 左旋多巴 | (S) -体，抗震颤麻痹 | (R) -体，竞争性拮抗剂 |

➤ 第二节 药物结构与药物活性

| | |
|------------|----------------------------|
| 等同的药理活性和强度 | 普罗帕酮、氟卡尼（普天同拜佛） |
| 活性相同，强度不同 | 氯苯那敏、萘普生、美沙酮（敏感强弱不同，是无奈之举） |
| 一个有活性，一个无 | 甲基多巴、氨己烯酸、氯霉素 |

2019
5073

➤ 第二节 药物结构与药物活性

| | |
|------------|---------------------------------|
| 活性相反 | 哌西那朵、扎考必利、依托唑啉，异丙肾上腺素（一扎一排反了） |
| 不同类型的活性 | 丙氧酚、奎宁/奎尼丁（有病练葵花宝典不累） |
| 一个有活性，一个有毒 | 氯胺酮，米安色林，乙胺丁醇，丙胺卡因，左旋多巴，青霉胺，四咪唑 |

2019

5073

➤ 第二节 药物结构与药物活性

2017A7. 手性药物的对映异构体之间在生物活性上有时存在很大差别。下列药物中，一个异构体具有麻醉作用，另一个对映异构体具有中枢兴奋作用的是

- A. 苯巴比妥
- B. 米安色林
- C. 氯胺酮
- D. 依托唑啉
- E. 普鲁卡因

【答案】：C

2019

5073

感谢观看

请继续关注，精彩课程内容待续……

2019

5073

▶▶ 第三节 药物化学结构与药物代谢

1. 定义

药物代谢：通过生物转化将药物（通常是非极性分子）转变成极性分子，再排泄至体外的过程。

2. 意义

生物转化是药物在人体内发生的化学变化，也是人体对自身的一种保护机能。

2019

5073

》 第三节 药物化学结构与药物代谢

(1) 第Ⅰ相生物转化：（官能团化反应）

体内的酶分子对药物分子进行：氧化、还原、水解、羟基化等反应，在药物分子中引入或使药物分子暴露出极性基团（羟基、羧基、巯基、氨基）

把第一个女儿养大了，被抢了，哭的稀里哗啦的，想让别人还回来

2019

5073

➤ 第三节 药物化学结构与药物代谢

(2) 第Ⅱ相生物合成

将第Ⅰ相中药物产生的极性基团与体内的内源性成分（葡萄糖醛酸、硫酸、甘氨酸或谷胱甘肽）经共价键结合，生成极性大、易溶于水、易排出体外的结合物。

2019

5073

▶▶ 第三节 药物化学结构与药物代谢

注意：

有些药物经第I相反应后，无需进行第II相的结合反应，即排除体外

第I相生物转化反应对药物在体内的活性影响最大

2019

5073

» 第三节 药物化学结构与药物代谢

不符合药物代谢中的结合反应特点的是

- A. 在酶催化下进行
- B. 无需酶的催化即可进行
- C. 形成水溶性代谢物，有利于排泄
- D. 形成共价键的过程
- E. 形成极性更大的化合物

【答案】： B

2019
5073

» 第三节 药物化学结构与药物代谢

不属于药物代谢第1相生物转化中的化学反应是

- A. 氧化
- B. 还原
- C. 卤化
- D. 水解
- E. 羟基化

【答案】： C

2019
5073

» 第三节 药物化学结构与药物代谢

- A. 氧化反应
- B. 重排反应
- C. 卤代反应
- D. 甲基化反应
- E. 乙基化反应

1. 第Ⅰ相生物转化代谢中发生的反应是
2. 第Ⅱ相生物结合代谢中发生的反应是

【答案】：A D

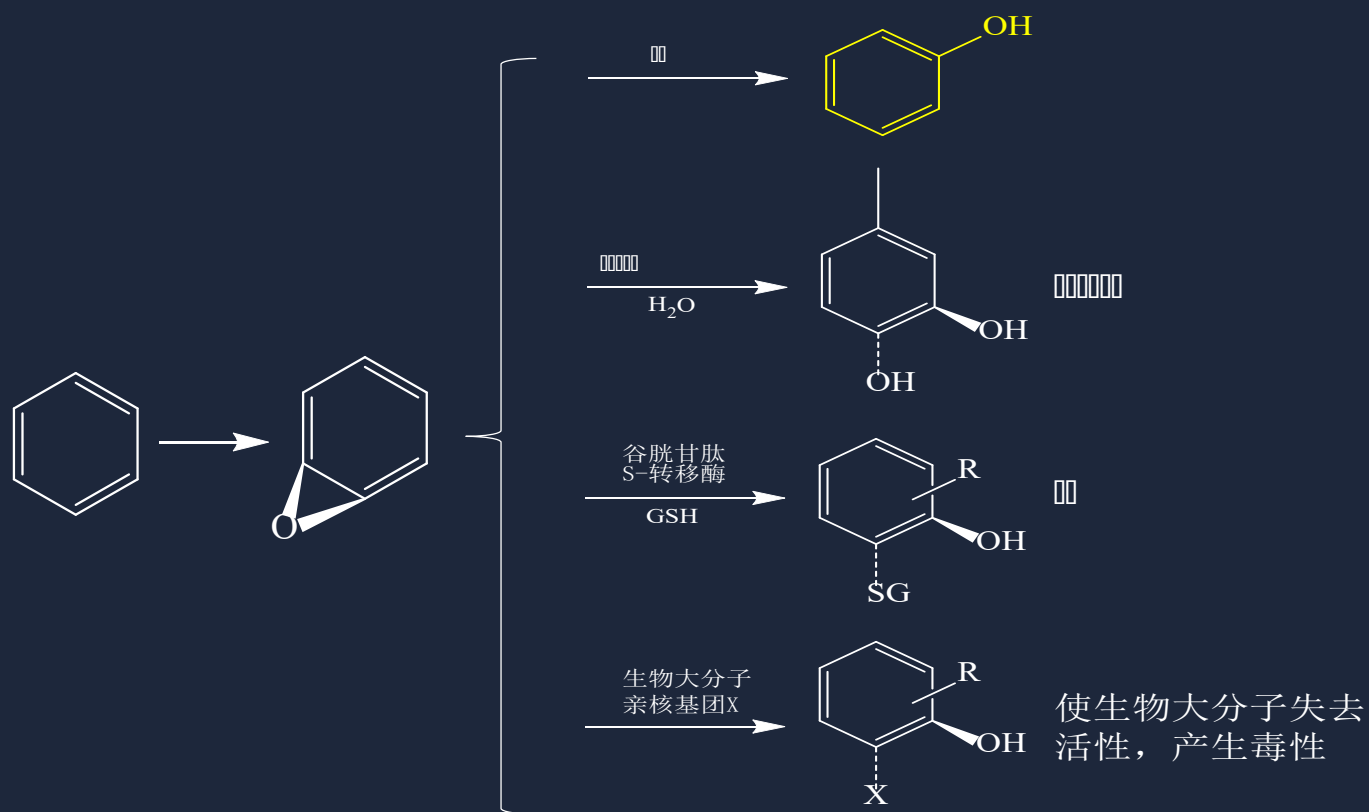
2019

5073

》 第三节 药物化学结构与药物代谢

一、药物结构与第I相生物转化的规律

1. 含芳环的药物——氧化代谢



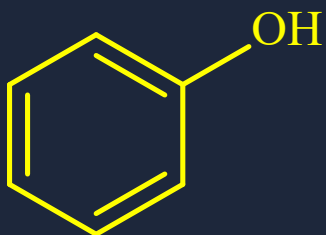
2019

》 第三节 药物化学结构与药物代谢

规则：含芳环药物的氧化是以生成酚的代谢产物为主

①通常发生在立体位阻较小的部位

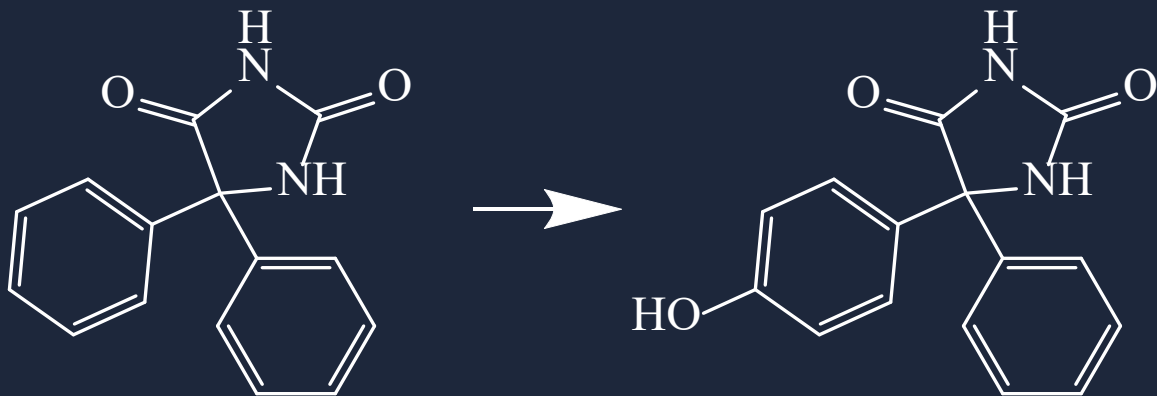
②如果药物分子中含有两个芳环时，一般只有一个芳环发生氧化代谢。



2019

5073

》 第三节 药物化学结构与药物代谢



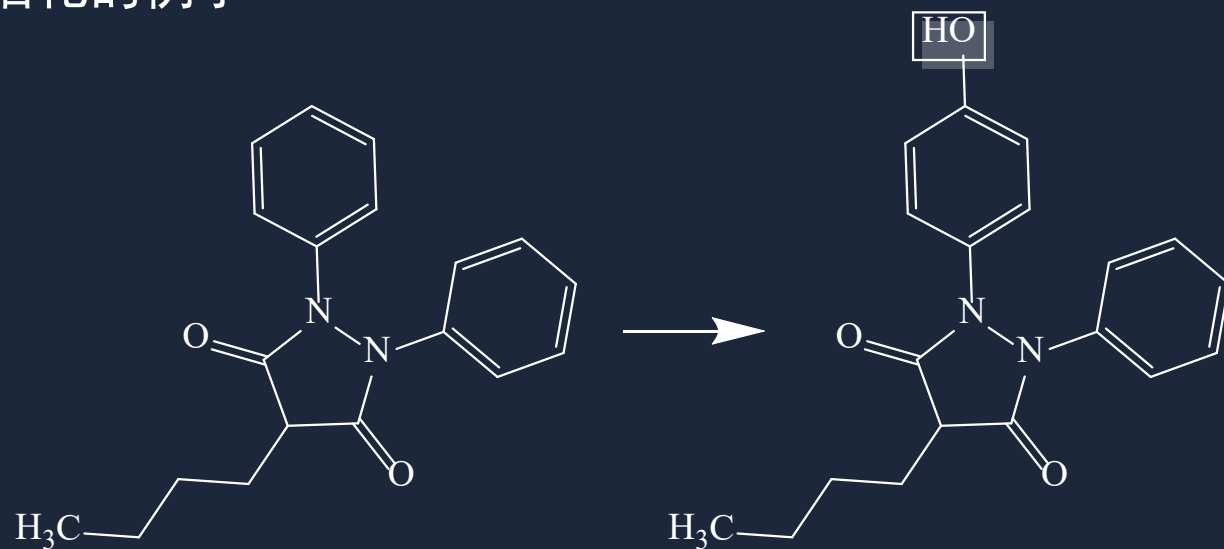
苯妥英钠

羟基苯妥英钠

2019
5073

》 第三节 药物化学结构与药物代谢

抗炎活性比保泰松强，毒副作用比保泰松低，这是药物经代谢后活化的例子



保泰松

羟布宗

2019

» 第三节 药物化学结构与药物代谢

含芳环的药物在体内主要发生

- A. 还原代谢
- B. 氧化代谢
- C. 甲基化代谢
- D. 开环代谢
- E. 水解代谢

【答案】： B

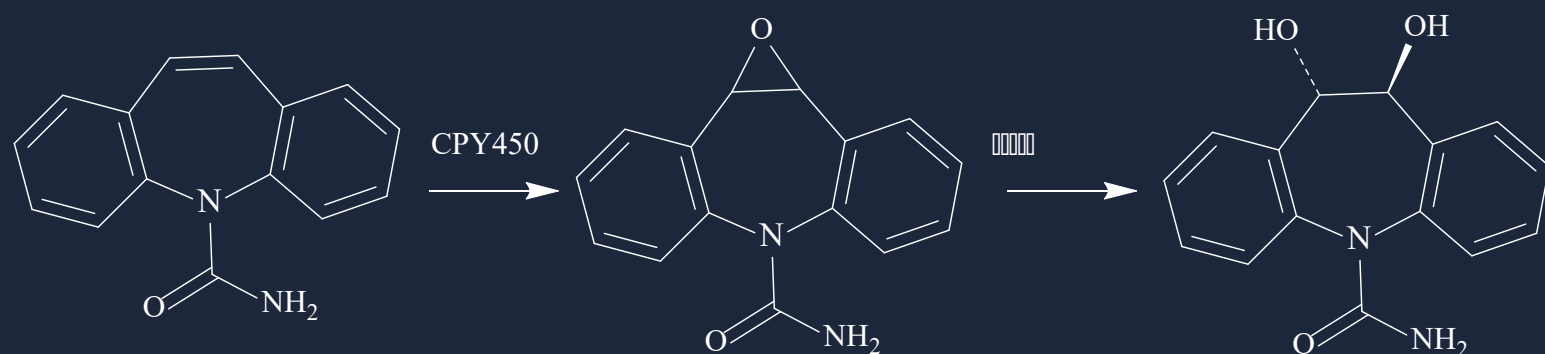
2019

5073

》 第三节 药物化学结构与药物代谢

2. 烯烃和炔烃的药物——氧化

① 烯烃化合物：也会被代谢生成环氧化合物，环氧化合物可以被转化为二羟基化合物。



卡马西平

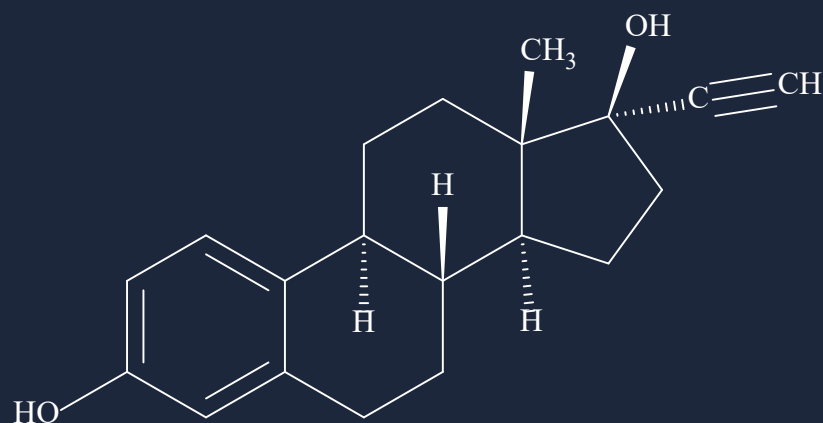
10,11-环氧化合物
活性成分

10S,11S-二羟基化合物
无活性，排出体外

2019

》 第三节 药物化学结构与药物代谢

②炔烃类反应活性比烯烃高，被酶催化氧化速度也比烯烃快。根据酶进攻炔键碳原子的不同，生成的产物也不同。如甾体化合物炔雌醇会发生这类酶去活化作用。



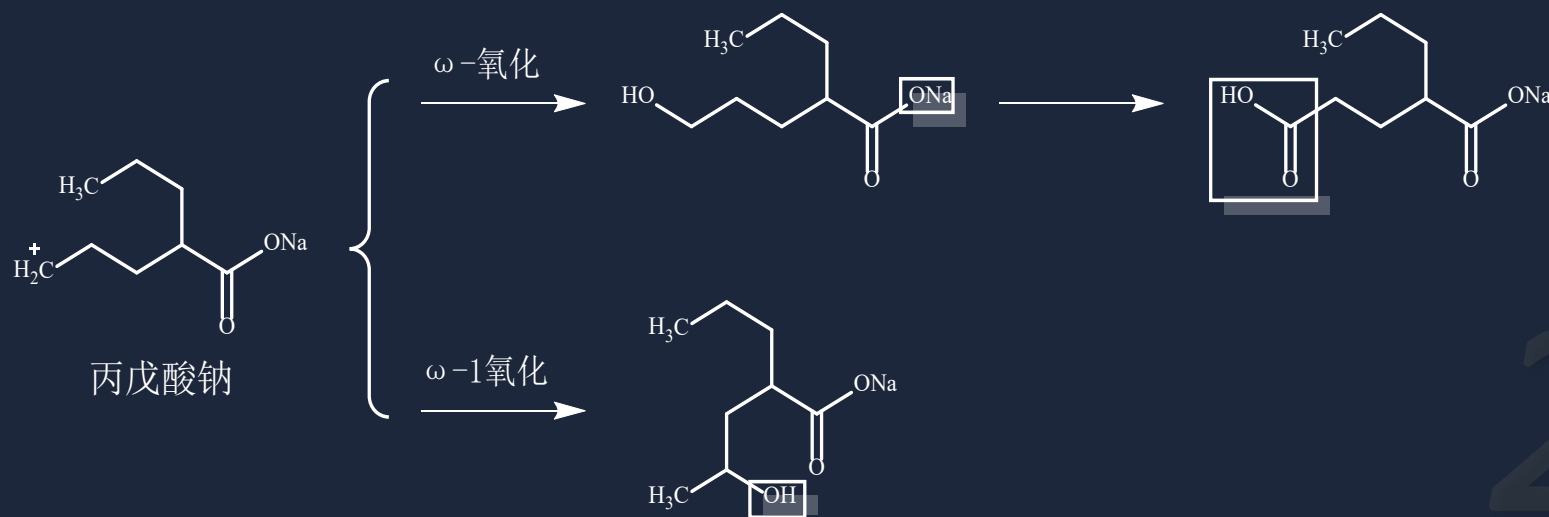
炔雌醇 Ethinylestradiol

2019

》 第三节 药物化学结构与药物代谢

3. 含饱和碳原子的药物--氧化增加一个羟基

①长碳链的烷烃常在碳链末端甲基上氧化生成羟基，羟基化合物可被脱氢酶进一步氧化生成羧基，称为 ω -氧化；氧化还会发生在碳链末端倒数第二位碳原子上，称 $\omega-1$ 氧化。

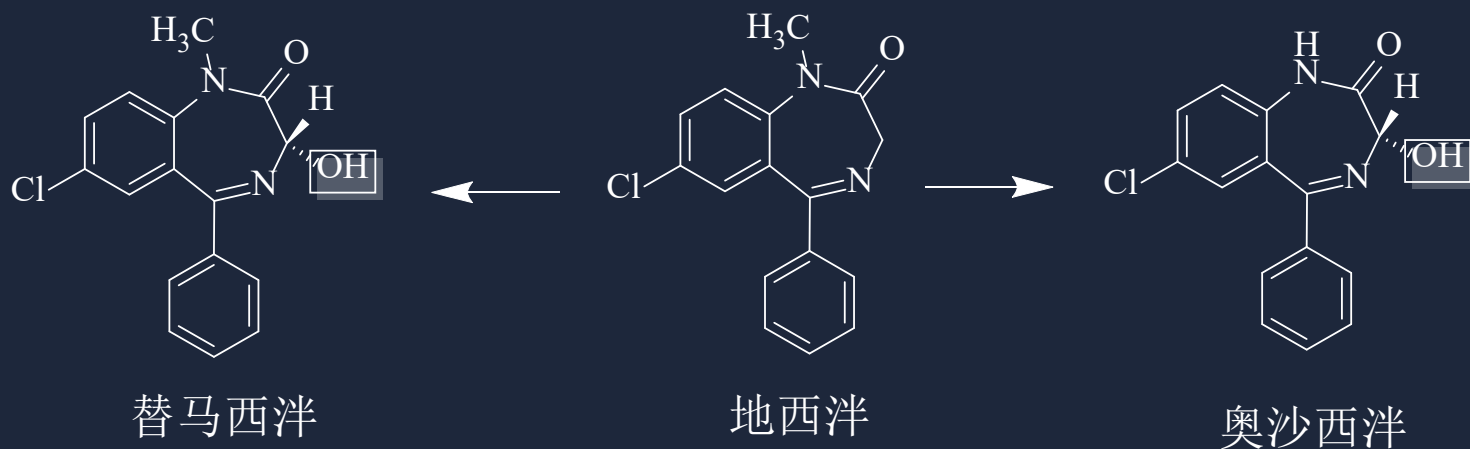


2019

》 第三节 药物化学结构与药物代谢

②除了 ω -和 $\omega-1$ 氧化外，还会在有支链的碳原子上发生氧化，主要生成羟基化合物。

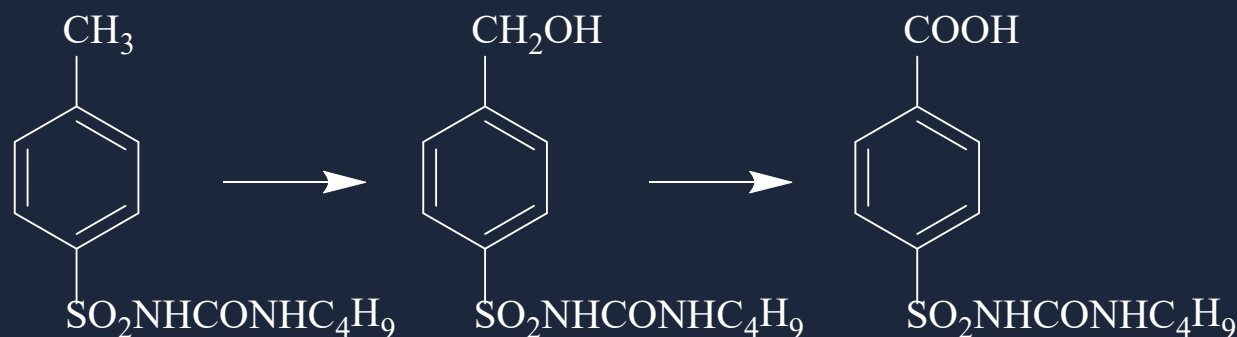
③当烷基碳原子和 sp^2 碳原子相邻时（如羰基的 α -碳原子、芳环的苄位碳原子及双键的 α -碳原子），易发生氧化生成羟基化合物。



2019

》 第三节 药物化学结构与药物代谢

④芳环和芳杂环的苄位，以及烯丙位的碳原子易被氧化生成苄醇或烯丙醇。对于伯醇会进一步脱氢氧化生成羧酸，仲醇会进一步氧化生成酮。



甲苯磺丁脲

失去活性

降血糖药

2019

5073

▶▶ 第三节 药物化学结构与药物代谢

4. 含卤素的药物——主要脱卤素

A. 体内一部分卤代烃和谷胱甘肽形成硫醚氨酸结合物排出体外；

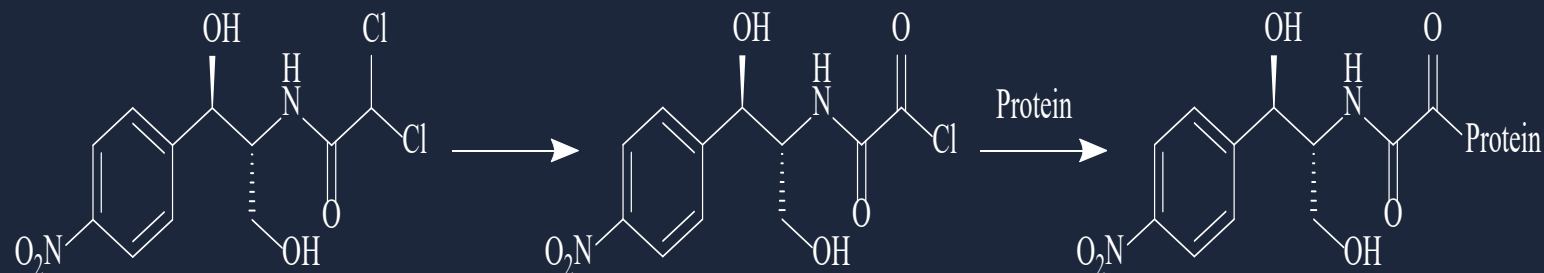
2019

5073

》 第三节 药物化学结构与药物代谢

B. 其余的在体内经氧化脱卤素（卤代烃最常见）反应和还原脱卤素反应进行代谢。

规则：①被代谢的分子中至少有一个卤素和一个 α -氢原子；②卤越多越易代谢：



氯霉素中的二氯乙酰基侧链代谢氧化后生成酰氯，能与CYP450酶等中的脱辅基蛋白发生酰化，是产生毒性的主要根源。

2019

» 第三节 药物化学结构与药物代谢

5. 胺类药物——氧化或脱氨基/烷基

主要发生在两个部位

一是在和氮原子相连接的碳原子上，发生N-脱烷基化和脱氨反应；

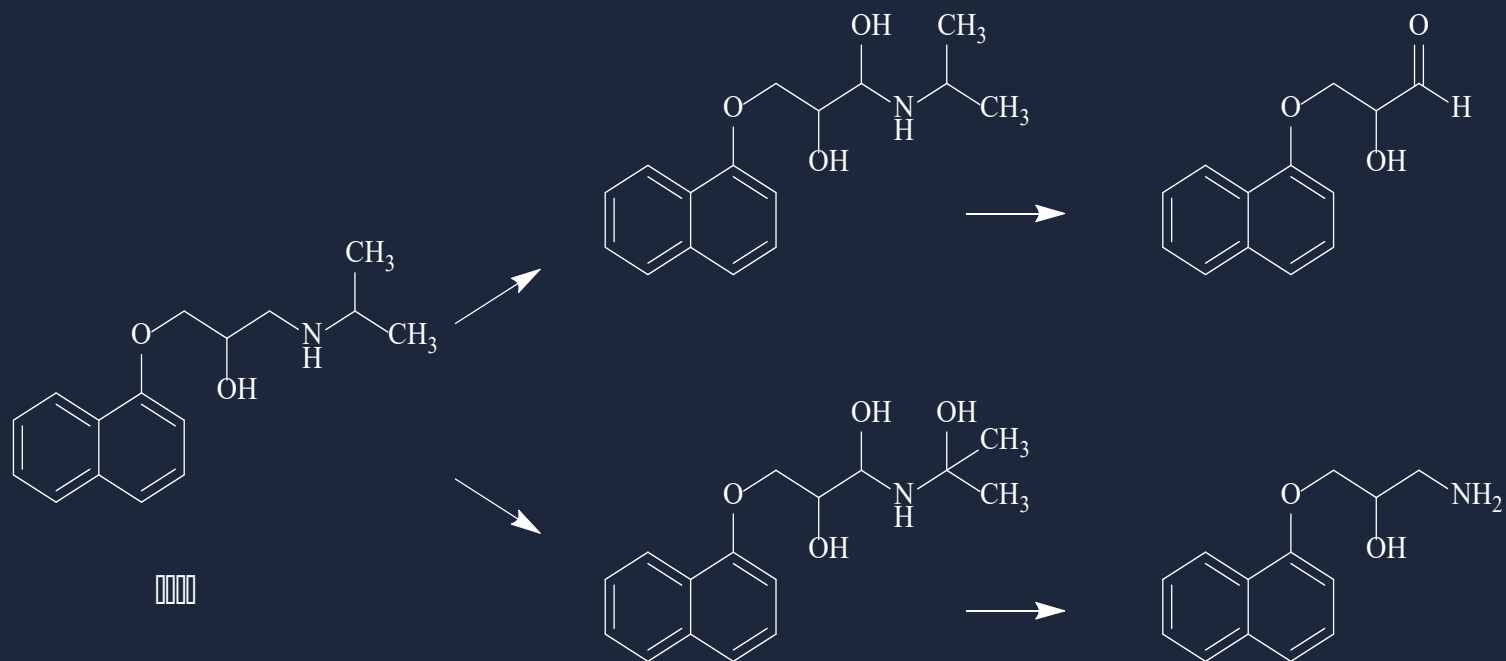
另一是发生N-氧化反应。

N-脱烷基化代谢是此类药物主要和重要的代谢途径之一。

2019

5073

》 第三节 药物化学结构与药物代谢



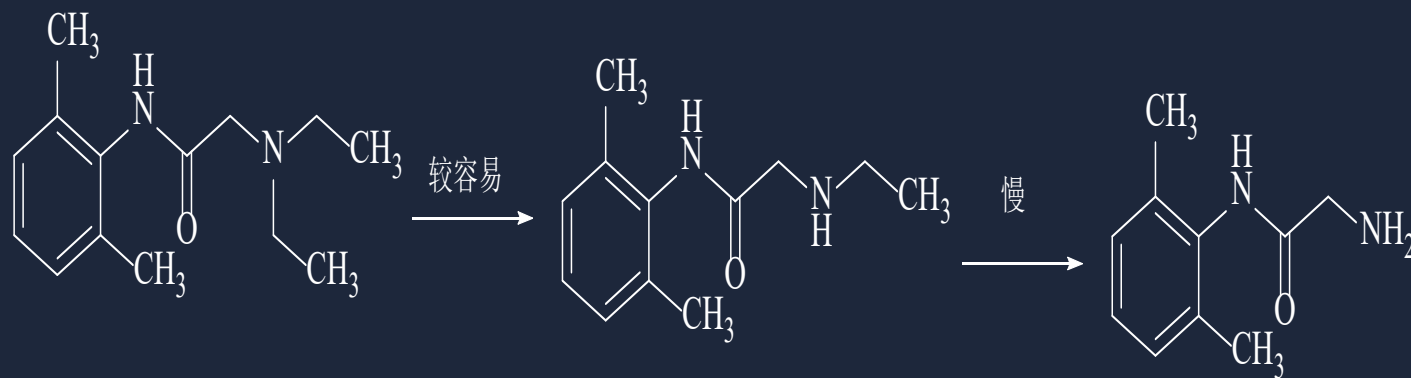
2019

5073

》 第三节 药物化学结构与药物代谢

特点：

- ①N-脱烷基化的基团——甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、烯丙基和苄基，及其他含 α -氢原子基团。
- ②体积越小，越易脱去；
- ③反应速度：叔胺>仲胺（利多卡因）

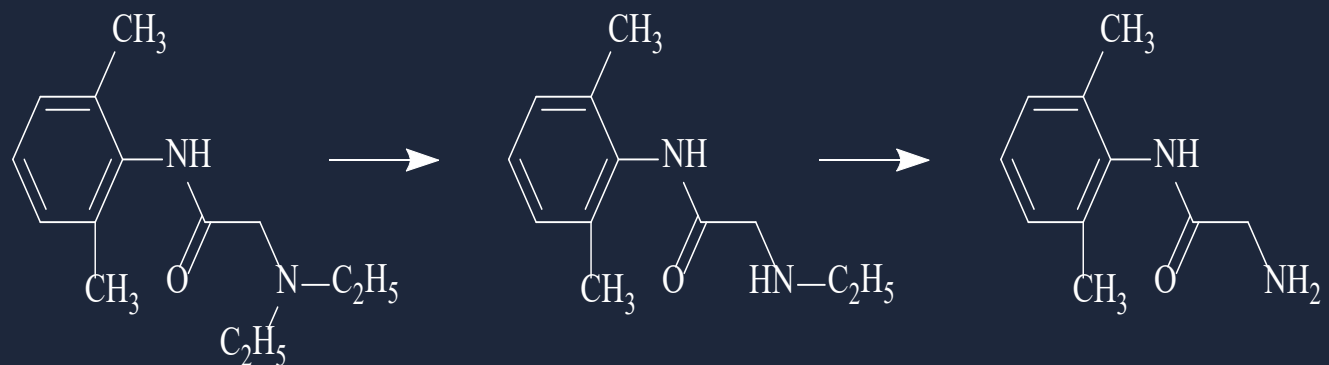


2019

》 第三节 药物化学结构与药物代谢

最佳选择题

利多卡因在体内代谢如下，其发生的第Ⅰ相生物转化反应是



- A. O-脱烷基化
- D. C-环氧化

- B. N-脱烷基化
- E. S-氧化

- C. N-氧化

【答案】： B

2019
5073

▶▶ 第三节 药物化学结构与药物代谢

6. 含氧的药物：醚类、醇类、酮类和羧酸类。

(1) 醚类药物：进行O-脱烷基化反应，生成醇或酚，以及羰基化合物。

(2) 醇和醛：氧化

醇在体内醇脱氢酶的催化下，脱氢氧化得到相应的羰基化合物。

伯醇→醛（不稳定）→羧酸

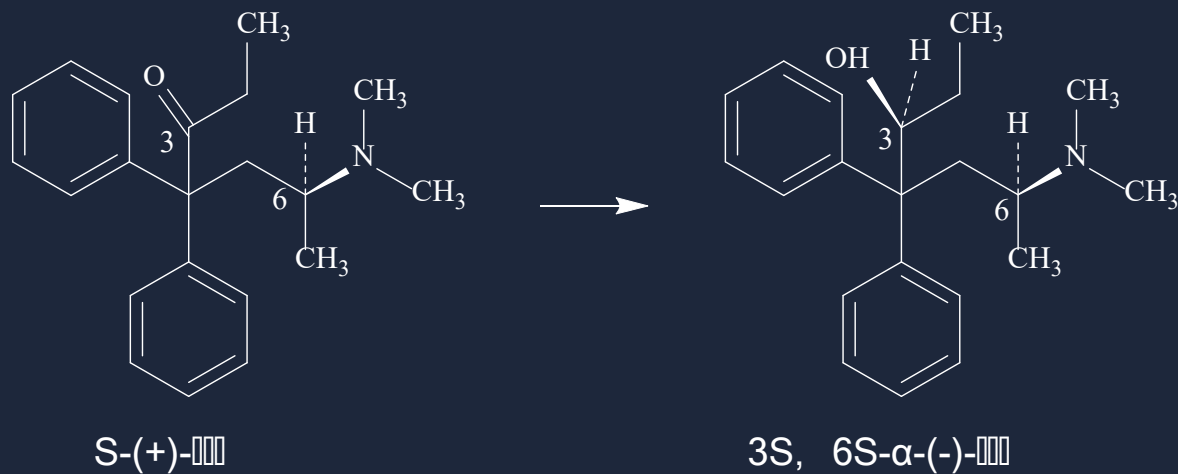
仲醇→酮

2019

5073

》 第三节 药物化学结构与药物代谢

(3) 酮的还原：在酮还原酶的作用，生成仲醇。



镇痛药S-（+）-美沙酮经代谢后生成3S，6S-α-（-）-美沙醇。

2019
5073

▶▶ 第三节 药物化学结构与药物代谢

醚类药物在体内主要发生

- A. 还原代谢
- B. 水解代谢
- C. 脱烃基代谢
- D. 羟基化代谢
- E. 甲基化代谢

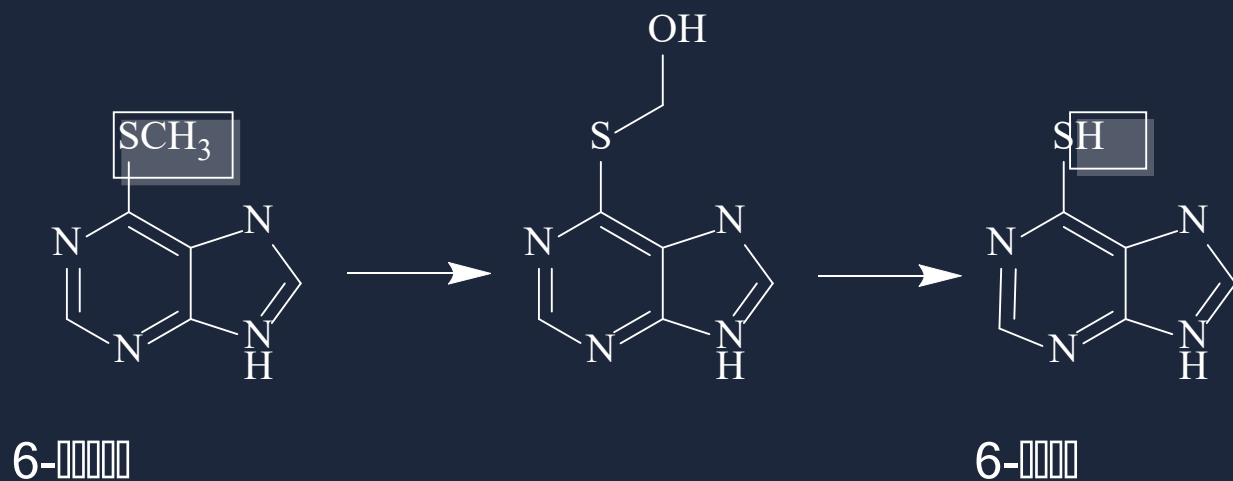
【答案】：C

2019
5073

》 第三节 药物化学结构与药物代谢

7. 含硫的药物：硫醚、含硫羰基、亚砷和砷类。

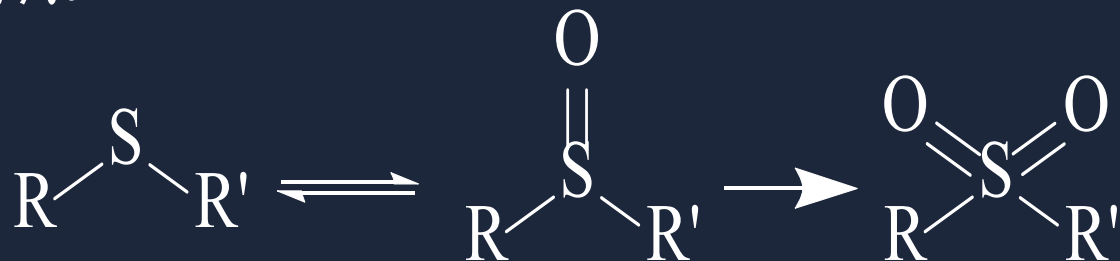
(1) 硫醚的S-脱烷基：氧化→巯基和羰基化合物



2019
5073

》 第三节 药物化学结构与药物代谢

(2) 硫醚的S-氧化反应：氧化生成亚砷，亚砷还会被进一步氧化生成砷。



(3) 硫羰基的氧化脱硫代谢：碳-硫双键（C=S）和磷-硫双键（P=S）的化合物经氧化代谢后生成碳-氧双键（C=O）和磷-氧双键（P=O）

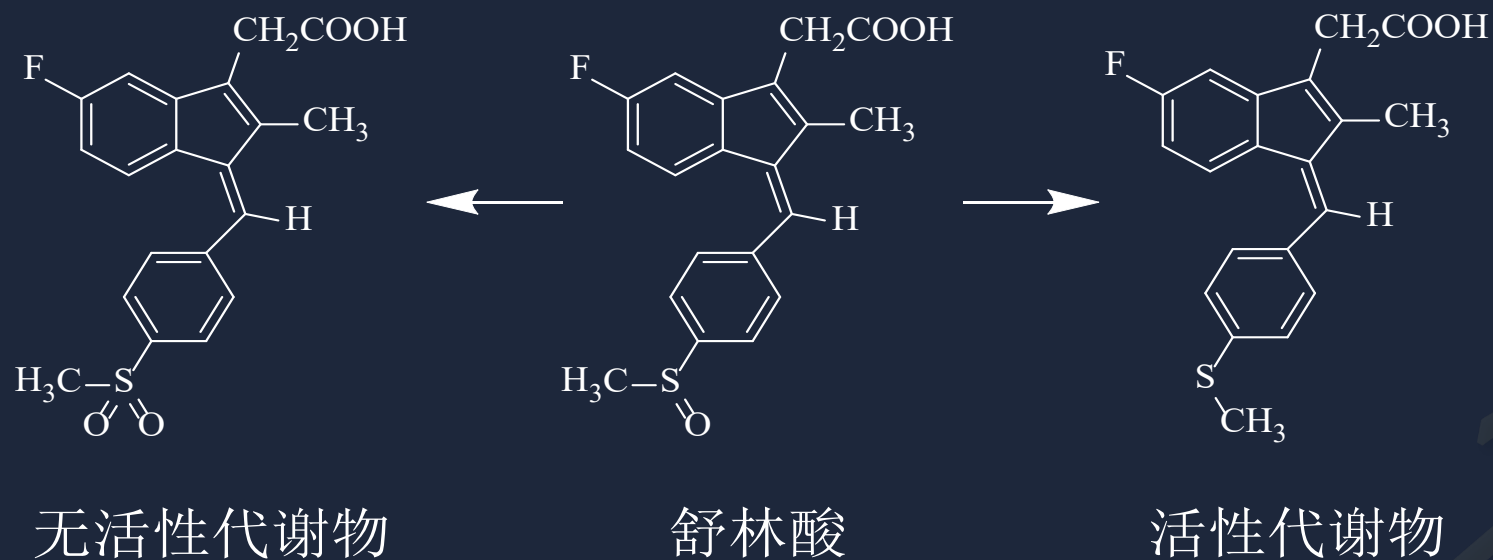
2019

》 第三节 药物化学结构与药物代谢

(4) 亚砷类的代谢:

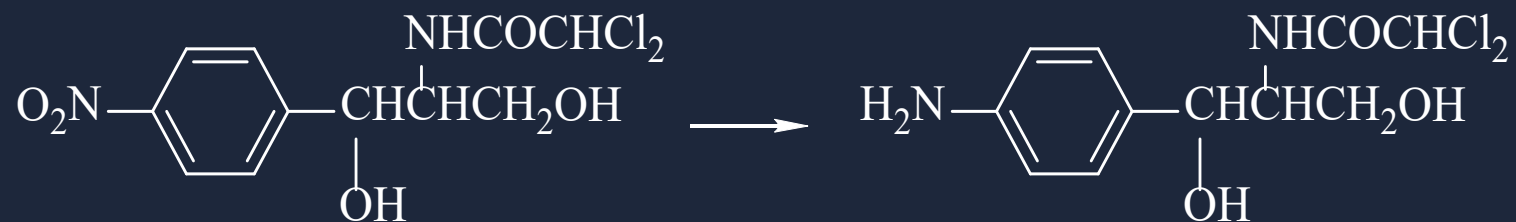
① 亚砷氧化成砷;

② 亚砷还原成硫醚。(举例: 前药舒林酸的代谢)



》 第三节 药物化学结构与药物代谢

8. 硝基的还原: $-\text{NO}_2 \rightarrow -\text{NH}_2$



氯霉素

2019

5073

▶▶ 第三节 药物化学结构与药物代谢

9. 酯和酰胺类药物——水解

酯和酰胺类药物，如羧酸酯、硝酸酯、磺酸酯、酰胺等药物在体内代谢生成酸、醇或胺



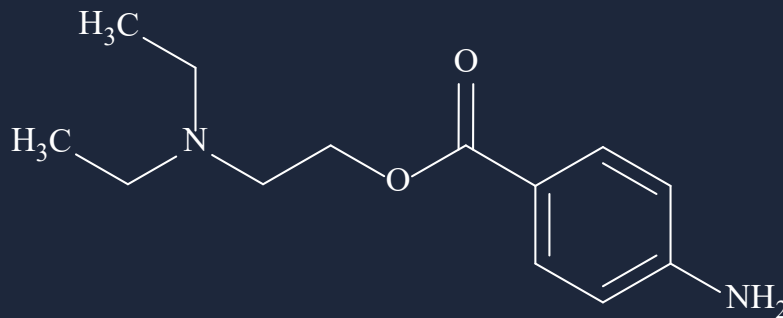
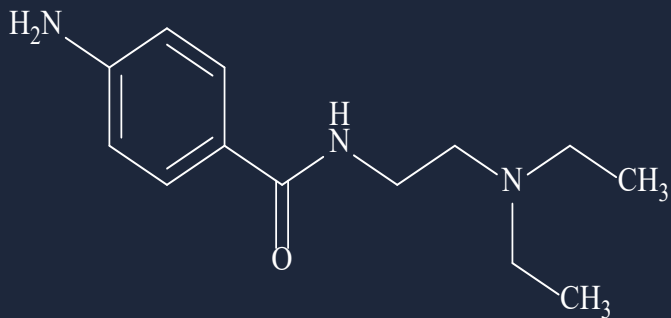
2019

5073

》 第三节 药物化学结构与药物代谢

特点：

① 酰胺比酯更稳定而难以水解：普鲁卡因胺在体内水解速度比普鲁卡因慢。

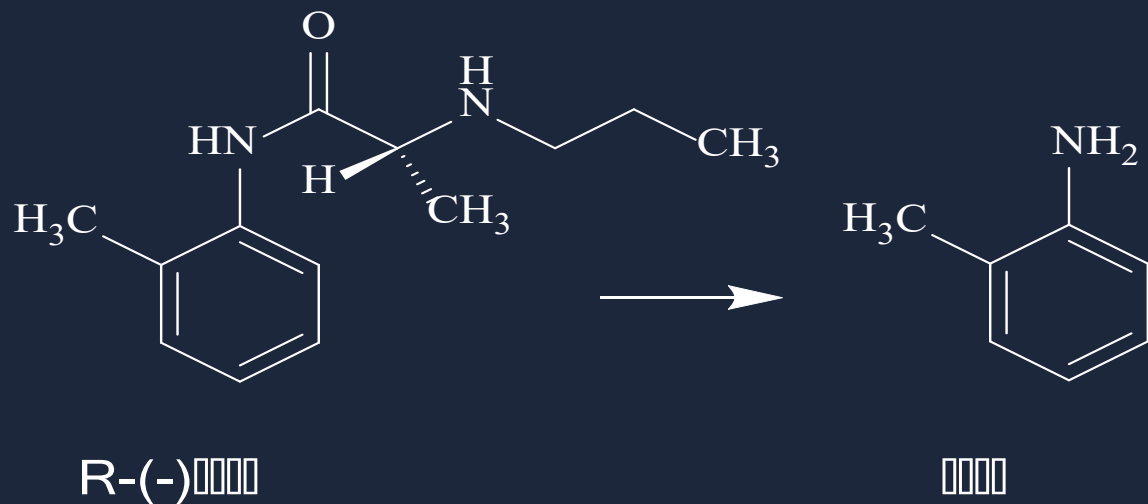


2019

5073

》 第三节 药物化学结构与药物代谢

②酯酶和酰胺酶的水解也有立体专一性：丙胺卡因在体内只有R-(-) 异构体被水解。



2019
5073

》 第三节 药物化学结构与药物代谢

续表

| | |
|------|--|
| 氧化反应 | ①芳环、烯烃、饱和碳→加羟基 ②炔烃→最终成酮或羰基 ③醚、硫醚、卤素、氨基→脱（烷基、卤、胺基） ④醇→醛或酮；醛→酸 ⑤硫醚→亚砷→砷 ⑥ $(C=S) \rightarrow (C=O)$; $(P=S) \rightarrow (P=O)$ |
| 还原反应 | 醛→醇；酮→仲醇；硝基→氨基 |
| 水解反应 | 酯→酸+醇 / 胺 |

» 第三节 药物化学结构与药物代谢

2017B[48-50]

- A. 芳环羟基化
- B. 硝基还原
- C. 烯烃氧化
- D. N-脱烷基化
- E. 乙酰化

48. 保泰松在体内代谢成**羟**布宗，发生的代谢反应是

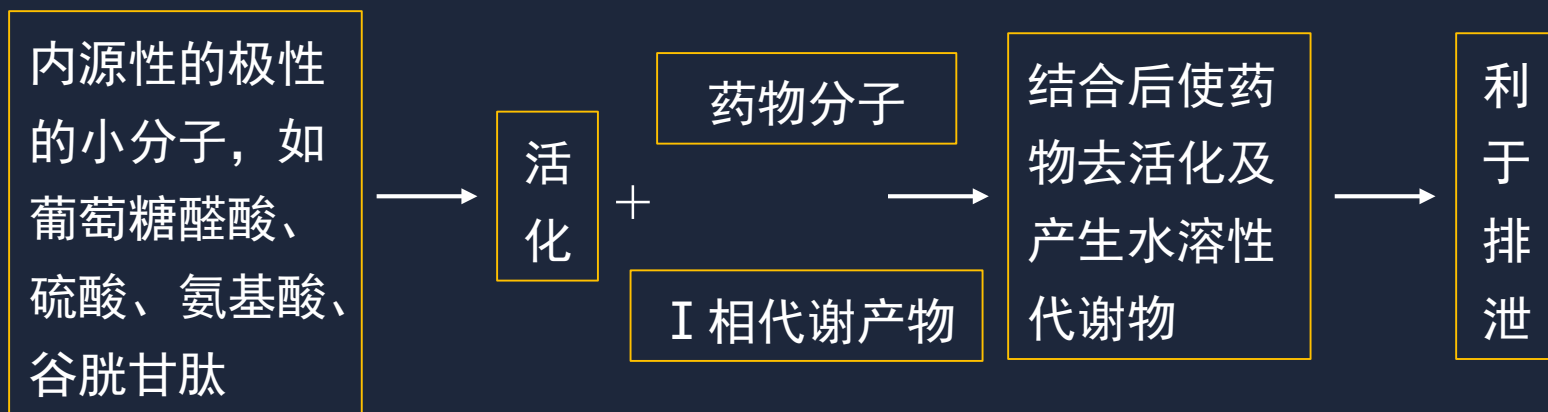
49. 卡马西平在体内代谢生成有毒性的**环氧化物**，发生的代谢反应是

50. 氟西汀在体内生成仍具有活性的代谢物**去甲氟西汀**，发生的代谢反应是

【答案】：ACD

» 第三节药物化学结构与药物代谢

知识点5：药物结构与第Ⅱ相生物转化的规律



药物或其代谢物中被结合的基团通常是：羟基、氨基、羧基、杂环氮原子及巯基

内源性的极性的小分子如葡萄糖醛酸、硫酸、氨基酸、谷胱甘肽

2019

▶▶ 第三节 药物化学结构与药物代谢

1. 与葡萄糖醛酸的结合反应

药物代谢中最普遍的结合反应，生成的结合产物，无生物活性，易溶于水 and 排出体外。

四种类型：O-，N-，S-和C-的葡萄糖醛酸苷化

2019
5073

» 第三节 药物化学结构与药物代谢

不属于葡萄糖醛酸结合反应的类型是

- A. O-葡萄糖醛苷化
- B. C-葡萄糖醛苷化
- C. N-葡萄糖醛苷化
- D. S-葡萄糖醛苷化
- E. P-葡萄糖醛苷化

【答案】：B

【解析】葡萄糖醛酸的结合反应共有四种类型：O、N、S和C的葡萄糖醛苷化

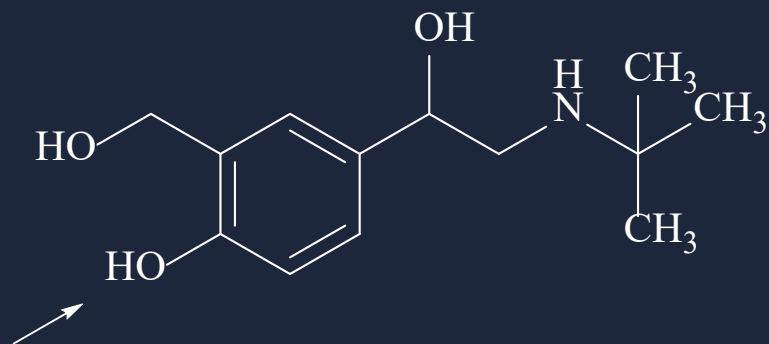
2019

5073

》 第三节 药物化学结构与药物代谢

2. 与硫酸的结合反应

参与结合的基团主要有：羟基、氨基和羟氨基。只有酚羟基化合物和胺类化合物能生成稳定的形成硫酸酯的结合产物后水溶性增加，毒性降低，易排出体外。



沙丁胺醇仅酚羟基能成硫酸酯

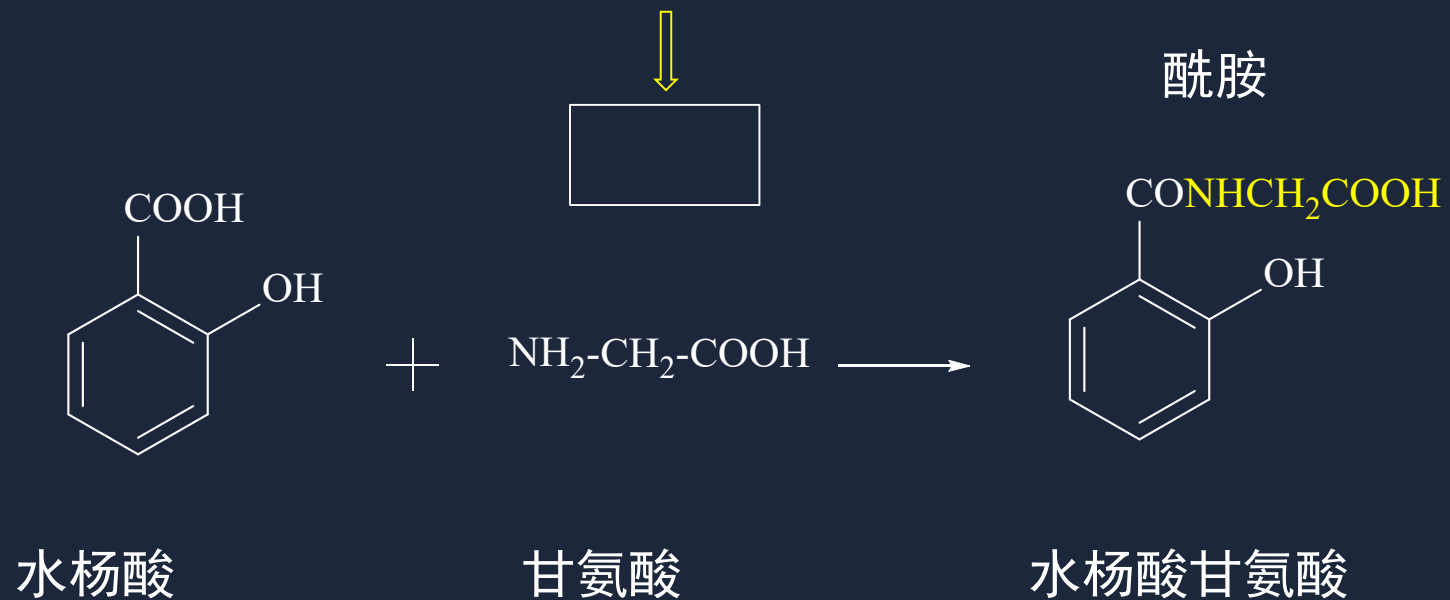
2019

5073

》 第三节 药物化学结构与药物代谢

3. 与氨基酸的结合反应

羧酸类化合物（芳香羧酸，芳乙酸，杂环羧酯+氨基酸）



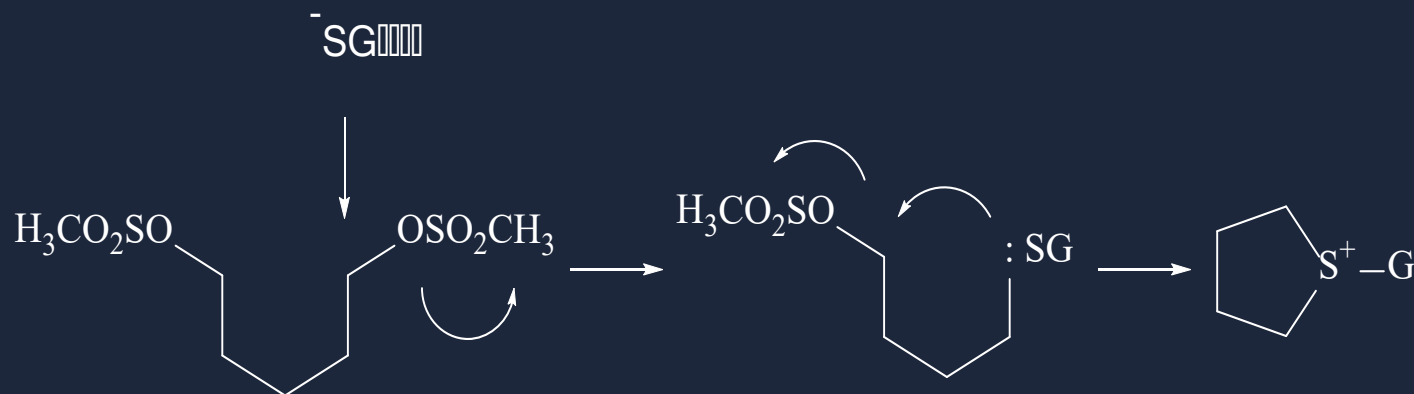
2019

5073

》 第三节 药物化学结构与药物代谢

4. 与谷胱甘肽的结合反应

谷胱甘肽：谷氨酸-半胱氨酸-甘氨酸组成的含硫醇基（巯基-SH）的三肽化合物。在体内起到清除代谢产生的有害亲电性物质的作用（与酰卤结合反应是解毒的）。



2019

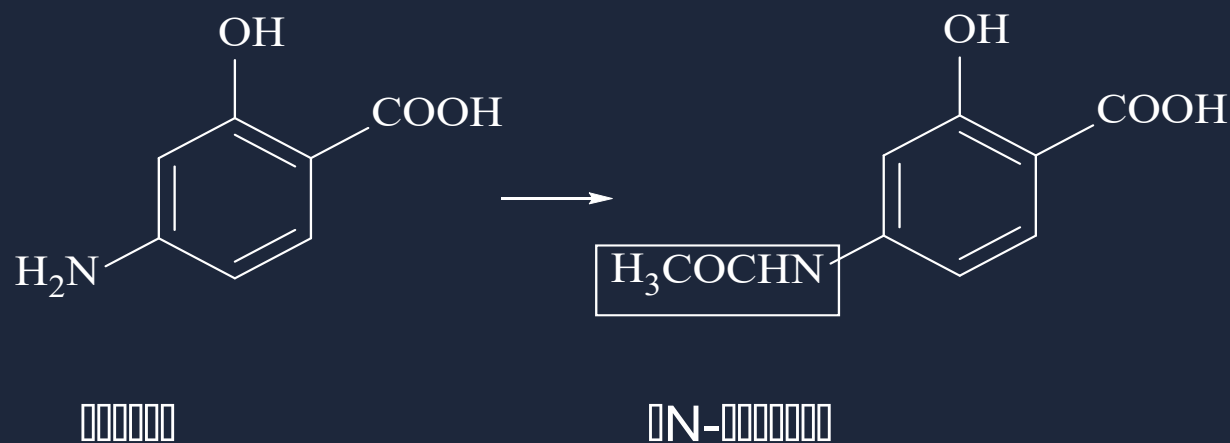
5073

》 第三节 药物化学结构与药物代谢

5. 乙酰化结合反应

乙酰化结合对象：含伯氨基、氨基酸、磺酰胺、肼、酰肼等基团药物（对乙酰水杨酸）

结合后极性减小，去活化：亲水性的氨基→水溶性小的酰胺
（前面4类结合反应都是使亲水性增加、极性增加）



2019
5073

▶▶ 第三节 药物化学结构与药物代谢

6. 甲基化结合反应

特点：（同乙酰化反应）降低被结合物极性和亲和性，去活化。

【例外情况：叔胺化合物甲基化后生成季铵盐，有利于提高水溶性而排泄】－

肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺、甲基化

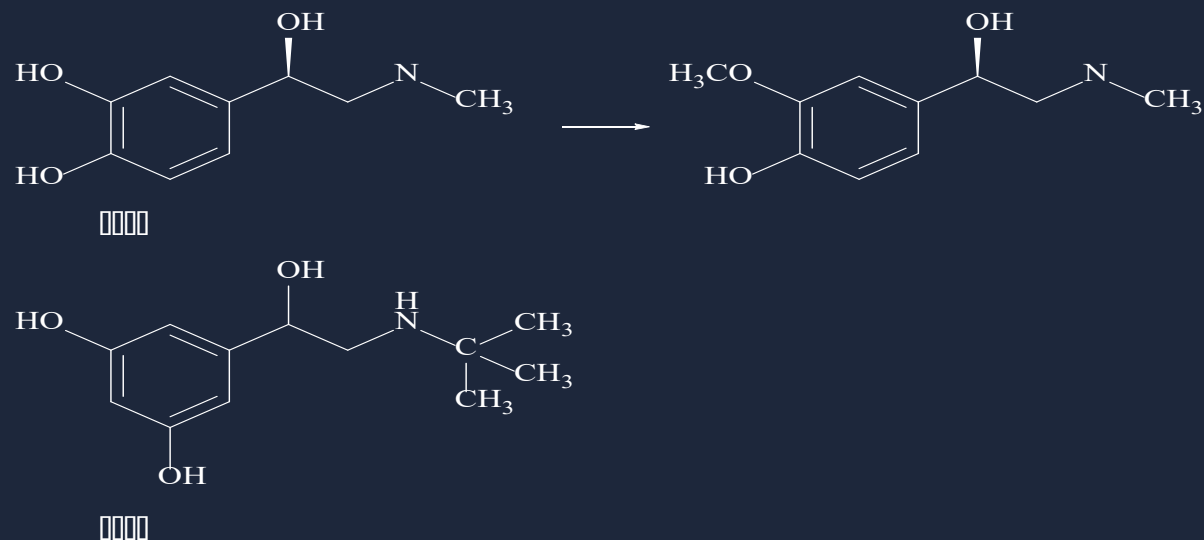
记忆方法：神曲多假

2019

5073

》 第三节 药物化学结构与药物代谢

甲基化对象：酚羟基、氨基、巯基



酚羟基甲基化特点：具有区域选择性（仅仅发生在3-位的酚羟基）和化学选择性（仅对邻二酚羟基）。非邻二酚羟基结构的药物如特布他林不发生甲基化反应。

» 第三节 药物化学结构与药物代谢

第 II 相生物转化类型

1. 与葡萄糖醛酸的结合反应
2. 与硫酸的结合反应
3. 与氨基酸的结合反应
4. 与谷胱甘肽的结合反应
5. 乙酰化结合反应
6. 甲基化结合反应

一肽二化三酸

2019

5073

▶▶ 第三节 药物化学结构与药物代谢

多项选择题

第Ⅱ相生物结合代谢中发生的反应有

- A. 甲基化
- B. 还原
- C. 水解
- D. 葡萄糖酰基化
- E. 形成硫酸酯

【答案】：A D E

2019
5073

» 第三节 药物化学结构与药物代谢

2018X111. 下列药物在体内发生生物转化反应, 属于第1相反应的有

- A. 苯妥英钠代谢生成羟基苯妥英
- B. 对氨基水杨酸在乙酰辅酶作用下
- C. 卡马西平代谢生成奥卡西平
- D. 地西泮经脱甲基和经基化生成奥沙西洋
- E. 硫喷妥钠经氧化脱硫生成戊巴比妥

【答案】： ACDE

2019

5073

感谢观看

请继续关注，精彩课程内容待续……

2019

5073