

卫生部规划教材



全国高等学校教材

面向21世纪课程教材
Textbook Series for 21st Century

· 供 · 麻 · 醉 · 学 · 专 · 业 · 用

第2版

麻醉药理学

主 编 戴体俊
副主编 喻 田 唐显玲

人民卫生出版社

全国高等学校教材

供麻醉学专业用

麻 醉 药 理 学

(第2版)

主 编 戴体俊

副主编 喻 田 唐显玲

编 者 (以姓氏笔画为序)

林财珠 (福建医科大学)

唐显玲 (泸州医学院)

莫 宁 (广西医科大学)

喻 田 (遵义医学院)

潘建春 (温州医学院)

戴体俊 (徐州医学院)

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

麻醉药理学/戴体俊主编. —2版. —北京:人民卫生出版社, 2005.7

ISBN 7-117-06950-3

I. 麻… II. 戴… III. 麻醉学—药理学—医学院校—教材 IV. R971

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 072518 号

麻 醉 药 理 学 第 2 版

主 编:戴体俊

出版发行:人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址:(100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址:[http://www. pmph. com](http://www.pmph.com)

E - mail: [pmph @ pmph. com](mailto:pmph@pmph.com)

邮购电话:010-67605754

印 刷:北京人卫印刷厂

经 销:新华书店

开 本:850×1168 1/16 印张:12.25

字 数:307 千字

版 次:2000 年 6 月第 1 版 2005 年 9 月第 2 版第 5 次印刷

标准书号:ISBN 7-117-06950-3/R·6951

定 价:17.00 元

著作权所有,请勿擅自用本书制作各类出版物,违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

全国高等学校麻醉学专业规划教材

第 2 版修订说明

全国高等学校麻醉学专业教材是国家教育部《面向 21 世纪麻醉学专业课程体系和教学内容改革研究》课题的重要组成部分。麻醉学专业课程设置虽是基于临床医学专业课程，但是面向未来的发展，麻醉学专业也应具有较宽的覆盖面，特别是危重病、急救及急诊医学、疼痛诊疗、生命复苏以及药物以来及其治疗等领域。为适应我国高等医学教育改革和发展的需要，根据教育部《关于“十五”期间普通高等教育教材建设与改革的意见》，在广泛听取第 1 版教材编写及使用意见的基础上，全国高等学校麻醉学专业第二届教材编审委员会成立，并对全国高等学校麻醉学专业教材进行修订。此次编写，根据目前麻醉医学的成熟进展，对内容做了相应的更新和调整，同时，对部分学科的交叉内容也进一步做了调整，整套教材内容涵盖了目前麻醉医学领域的主要方面，突出基本理论、基本知识和基本技能，强调“少而精”，突出麻醉学的特点，将原有的临床医学内容与麻醉学专业有机结合，体现思维、素质及创新教学等特点，以期更符合面向 21 世纪我国麻醉学人才培养的目标和规格。

本套教材共 7 种，2005 年秋季全部出齐。供全国高等医药院校麻醉医学专业本科生及接受规范化培训的麻醉科住院医师使用，也可供急诊科、急救中心及 ICU 医师参考。

全国高等学校麻醉学专业 第二届教材编审委员会

主任委员	曾因明（徐州医学院）
副主任委员	徐启明（中南大学湘雅医学院） 郑方（哈尔滨医科大学）
委员 (以姓氏笔画为序)	王俊科（中国医科大学） 李德馨（南京军区总医院） 李文硕（天津医科大学） 李树人（首都医科大学附属北京友谊医院） 严超凡（徐州医学院） 郭政（山西医科大学） 蒋豪（复旦大学中山医院） 曾邦雄（华中科技大学同济医学院）

全国高等学校麻醉学专业规划教材 第2版目录

01 麻醉解剖学	主编 张励才	副主编 张建一 邓兆宏
02 麻醉生理学	主编 谭秀娟 罗自强	副主编 闵 苏
03 麻醉药理学	主编 戴体俊	副主编 喻 田 唐显玲
04 麻醉设备学	主编 郑方 范从源	副主编 赵嘉训 连庆泉
05 临床麻醉学	主编 徐启明	副主编 郭曲练 姚尚龙 王国林
06 危重病医学	主编 曾因明 邓小明	副主编 李文志 刘功俭
07 疼痛诊疗学	主编 谭冠先	副主编 邓迺封 傅志俭

前 言

由段世明教授主编的《麻醉药理学》(人民卫生出版社, 2000年)出版已经5年了。此书问世以来,深受广大读者的欢迎,为麻醉学人才的培养发挥了重要的作用。5年来,麻醉药理学有了较大的发展。而且,由于麻醉药理学通常在普通药理学之后讲授,而普通药理学规划教材已由金有豫教授主编的第5版发展为杨宝峰教授主编的第6版。因此《麻醉药理学》也必须进行修订。

本次修订的主要原则是:①进一步强调“三基”、“五性”和“三特定”。本教材对象是本科生,培养目标主要是临床麻醉科医师。概念、名词、术语等必须规范、严谨,不成熟的进展尽量不写;②不强调教材的系统性和完整性,而注意与杨宝峰教授主编的《药理学》“互补”,以减少不必要的重复,并突出麻醉学专业特色;③强调教材应便于教与学。如把原总论第一章有关吸入麻醉药的内容并入第四章中;④为加强启发性、培养学生的创造能力,各论中几乎都有一“概述”,增加“理想条件”、“展望”等内容;⑤删去机械、繁琐、费解的浓度效应和第二气体效应的图解,改用简洁的文字表述。增添了绪言、新型镇静催眠药、氙气、M胆碱受体的最新分型、我国拥有自主知识产权的新药盐酸戊乙奎醚、阿片类依赖的强化效应和手术治疗等新进展。

本书中、英文药名原则上采用卫生部药典委员会主编的《中国药品通用名称》(化学工业出版社, 1997)。为照顾习惯用法,少数药品加用常用名,如丙泊酚(propofol, 异丙酚)等。药品用途仅介绍应用原则,详细用法参阅《临床麻醉学》等书籍。药品用量无法律意义,仅供参考,以药品说明书或最新版《国家基本药物》为准。

本教材主要供麻醉学专业学生使用,也可供临床麻醉工作者参考。

本教材除参考段世明主编《麻醉药理学》外,其他主要参考书还有:Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed (2001); Katzung's Basic and Clinical Pharmacology, 8th ed (2001); Miller's Anesthesia, 5th ed (2001); 杨藻宸主编《药理学和药物治疗学》(2000); 庄心良等主编《现代麻醉学》(第3版, 2003); 人民卫生出版社《药理学》(第4、5、6版)等。

徐州医学院颜梅、张捷同志协助主编做了大量工作,在此一并致谢。

以往诸版教材为本书的出版打下了良好的基础,在此向段世明、郑斯聚及以往诸版的编者们致以衷心的感谢和崇高的敬意!

尽管编者们尽了很大努力,但限于能力和水平,不足之处在所难免,恳请读者不吝指正。

戴体俊

2005年2月18日

目 录

第一章 总论	1
第一节 绪言	1
一、麻醉药理学的性质与任务	1
二、麻醉药理学的发展史	1
三、麻醉药理学展望	2
第二节 药物效应动力学	3
一、药物的基本作用	3
二、麻醉药物的不良反应	3
三、药物作用的构效、时效和量效关系	4
四、麻醉用药的效能和效价强度	5
五、药物的作用机制	6
第三节 药物代谢动力学	7
一、房室模型	8
二、细胞膜的结构与药物的转运	9
三、药代动力学的速率过程	10
四、药物的吸收	11
五、药物的分布	11
六、药物的消除	13
七、药物的血药浓度-时间关系	16
八、静脉推注药代动力学分析	17
九、静脉输注药代动力学分析	18
十、效应室药物浓度	20
第四节 计算机辅助输注	21
一、概述	21
二、常用的指数衰减输注方法	21
三、TCI系统性能的评价指标	22
四、影响TCI系统的因素	22
五、TCI面临的挑战	22
第二章 镇静催眠药与安定药	24
第一节 镇静催眠药	24
一、苯二氮革类	24

二、巴比妥类	30
三、新型镇静催眠药	33
第二节 安定药	34
一、吩噻嗪类	34
二、丁酰苯类	37
第三章 阿片类镇痛药及其拮抗药	40
第一节 概述	40
一、阿片受体	40
二、内源性阿片肽	40
三、阿片受体功能	40
第二节 阿片受体激动药	41
第三节 阿片受体激动-阻断剂	46
第四节 阿片受体阻断药	48
第五节 非阿片类中枢性镇痛药	49
第四章 吸入麻醉药	52
第一节 概述	52
一、简史	52
二、吸入麻醉药的理想条件	53
三、理化性质与分类	53
四、体内过程	55
五、作用机制	58
第二节 恩氟烷	61
第三节 异氟烷	64
第四节 氧化亚氮	66
第五节 其他吸入麻醉药	69
第五章 静脉麻醉药	76
第一节 巴比妥类静脉麻醉药	76
第二节 非巴比妥类静脉麻醉药	79
第六章 局部麻醉药	85
第一节 概述	85
一、分类和构效关系	85
二、局麻药的作用机制	86
三、药理作用	87
四、影响局麻药药理作用的因素	88
五、体内过程	89

六、不良反应	90
第二节 酯类局麻药	91
第三节 酰胺类局麻药	92
第七章 骨骼肌松弛药及其拮抗药	95
第一节 概述	95
一、神经肌接头的兴奋传递	95
二、骨骼肌松弛药的作用机制	96
三、肌松药的药效动力学	97
四、肌松药的药代动力学	98
五、理想的肌松药应具备的条件	98
第二节 去极化肌松药	99
第三节 非去极化肌松药	100
第四节 肌松药的拮抗药	104
一、抗胆碱酯酶药	104
二、钾通道阻滞药	105
第八章 作用于胆碱受体的药物	107
第一节 概述	107
一、胆碱能神经的递质及其受体	107
二、作用于胆碱受体的药物分类	108
第二节 拟胆碱药	109
第三节 M 胆碱受体阻断药	110
第四节 N ₁ 胆碱受体阻断药	115
第九章 作用于肾上腺素受体的药物	117
第一节 概述	117
一、肾上腺素能神经及其递质	117
二、肾上腺素受体	118
三、肾上腺素能神经的外周作用及机制	119
第二节 拟肾上腺素药	120
一、构效关系	120
二、 α 、 β 肾上腺素受体激动药	121
三、 α 肾上腺素受体激动药	125
四、 β 肾上腺素受体激动药	129
第三节 肾上腺素受体阻断药	131
一、 α 肾上腺素受体阻断药	131
二、 β 肾上腺素受体阻断药	133
第十章 强心苷和抗心律失常药	139

第一节	强心苷类	139
第二节	抗心律失常药	142
一、	抗心律失常药物的基本作用机制	143
二、	抗心律失常药物的分类	143
三、	麻醉期间常用的抗心律失常药	144
第十一章	控制性降压药	148
第一节	概述	148
第二节	血管扩张药	148
第三节	钙通道阻滞药	152
第四节	钾通道开放药	154
第五节	神经节阻滞药	154
第六节	其他降压药	155
第十二章	血浆容量扩充药	156
第一节	概述	156
第二节	常用药物	157
第十三章	药物依赖性	162
第一节	概述	162
一、	常用术语	162
二、	依赖性物质的分类	163
三、	依赖性物质滥用的危害	164
四、	药物依赖性潜力的实验评价	164
五、	药物滥用的防治原则	166
第二节	阿片类药物依赖	166
一、	依赖性的发生机制	167
二、	治疗	167
第三节	其他药物依赖	169
第十四章	围手术期的药物相互作用	172
第一节	概述	172
一、	药物相互作用基本概念	172
二、	药物相互作用的基本机制	173
第二节	麻醉药的相互作用	175
第三节	围术期常用药物的相互作用	176
中文索引	181
英文索引	183

第一章 总 论

第一节 绪 言

一、麻醉药理学的性质与任务

药物 (drug) 指用于预防、诊断、治疗疾病或计划生育的化学物质。药理学 (pharmacology) 是研究药物与机体 (包括病原体) 相互作用的科学。其中, 研究药物对机体作用 (防治作用、不良反应等) 的叫药物效应动力学 (pharmacodynamics), 简称药效学; 研究机体对药物作用 (吸收、分布、生物转化、排泄等) 的叫药物代谢动力学 (pharmacokinetics), 简称药动学。麻醉药理学 (anesthetic pharmacology) 和神经药理学、心血管药理学等一样, 是药理学的一个分支, 是麻醉常用药物 (全麻、局麻、肌松药等) 的药理学, 主要研究这些药物与机体的相互作用。它既包括以动物、病原体为主要实验对象的基础药理学, 也包括以病人、志愿者为对象的临床药理学。麻醉药理学是麻醉学的一门专业基础课, 可为麻醉科医生合理用药打下基础。

二、麻醉药理学的发展史

围术期最常用、最重要的药物是全身麻醉药 (包括吸入麻醉药和静脉麻醉药)、局部麻醉药和骨骼肌松弛药。麻醉药是适应手术的需要而出现的, 首先要解决的是手术疼痛问题。我国有关麻醉的记载最早见于春秋战国时期《列子》:“鲁公扈、赵齐婴二人有疾, 扁鹊逐饮二人毒酒, 迷死三日, 剖胃探心。易而置之, 投以神药, 即悟如初, 二人辞归。”文中“毒酒”成分虽未详述, 但显然是麻醉剂; “神药”则为催醒 (analeptic) 药。汉代名医华佗 (约公元 200 年) 施行手术和用“麻沸散”麻醉的记载与传说很多, 据《后汉书·华佗列传》中记载:“疾发结于内, 针药所不能及者, 乃令先以酒服麻沸散, 既醉无所觉, 因剖破腹背, 抽割积聚; 若在肠胃, 则断截湔洗, 除去疾秽, 既而缝合, 敷以神膏, 四、五日创 (疮) 愈, 一月之间皆平复。”惜其著作未能传世。此后不断有进行手术施以麻醉的记载, 所用麻醉药中主要是曼陀罗、乌头、闹洋花、茉莉花根等, 现知这些药物多数具有镇痛、致幻作用。其他如川芎、当归等可能发挥辅佐作用。这些药物一般用酒浸泡或与酒同服, 乙醇可能也起一定作用。西欧古代也曾用罂粟、曼陀罗、曼德拉草 (mandaragora) 和酒精进行麻醉。而直到乙醚麻醉 (1846 年) 的成功, 才揭开近代麻醉学的序幕。可卡因 (1884 年) 是最早用于临床麻醉的局部麻醉药, 而普鲁卡因的合成 (1905 年) 奠定了局部麻醉药的基础。1872 年, Gre 用水合氯醛开启了静脉麻醉药的先河, 随后环己巴比妥 (1923 年)、硫喷妥钠 (1933 年) 应用于临床麻醉。1935 年 King 从筒箭毒中分离出右旋筒箭毒碱。1942 年 Griffiths 将其作为肌松药用于临床。

1970年,徐州医学院的医务人员率先进行了“中药麻醉”,最初是用中药汤剂口服,后经进一步的研究发现其主要药物是洋金花,而洋金花的主要有效成分是东莨菪碱,故由中药汤剂发展为洋金花(总碱)静脉复合麻醉,再发展为东莨菪碱静脉复合麻醉。由于中药麻醉时间过长而带动了催醒药的研究,先是用毒扁豆碱,后又研制成功催醒宁和催醒安。它们都是胆碱酯酶抑制剂,中枢作用较强而毒性较低。约20年前,我国学者从中草药千重塔中分离出一种新生物碱石杉碱甲(Huperzine A),是一高效、低毒的抗胆碱酯酶药。但由于现代麻醉技术的发展已很少使用催醒药,故石杉碱甲主要用于阿尔茨海默病。

近50年来,麻醉药物更是有了突飞猛进的发展。1956年,氟烷应用于临床,因麻醉作用强,诱导迅速平稳、苏醒迅速及不易燃烧爆炸等优点迅速取代乙醚而风靡数十年。随后,甲氧氟烷、恩氟烷、异氟烷、七氟烷、地氟烷等现代氟化烃麻醉药相继问世,成为吸入麻醉药的主流。近年来,又开始试用氙气麻醉。静脉麻醉丙泮尼地1956年用于临床,随后羟丁酸钠(1956年)、氯胺酮(1962年)、依托咪酯(1972)、丙泊酚(1977)先后用于临床麻醉。继普鲁卡因之后,丁卡因(1930)、利多卡因(1944)、布比卡因(1960)、罗哌卡因(1988)相继问世,成为目前最常用的局麻药。1951年,Bover. Ginzl证明琥珀胆碱为短效肌松药,同年Theolaff将其用于临床,成为去极化肌松药的代表。随后泮库溴铵、阿曲库铵、维库溴铵、罗库溴铵、米库氯铵等非去极化肌松逐渐成为肌松药的主角。

三、麻醉药理学展望

广大临床麻醉工作者是麻醉药理学研究的主力军,他们在长期的实践中积累了大量的资料和宝贵的经验,但自乙醚应用150多年来,麻醉药理学却没能形成独立的学科。直到近一二十年,国外才有麻醉药理学的专著问世。1985年,徐州医学院率先开办了麻醉学本科专业,组建了麻醉药理学教研室,出版了戴体俊主编的《麻醉药理学》讲义(内部印刷),其后又出了修订版。随着全国设置麻醉学专业的院校越来越多,便正式出版了全国麻醉学专业试用教材《麻醉药理学》(郑斯聚、段世明主编,中国医药科技出版社,1990年)。经几年试用,1996年由上海科学技术文献出版社出版了段世明教授、郑斯聚主任医师主编《麻醉药理学》。2000年,包括段世明教授主编的《麻醉药理学》在内的麻醉学专业教材(一套7册)被教育部列为“面向21世纪课程教材”,由人民卫生出版社出版。这些教材为麻醉学科的人才培养和麻醉药理学的发展做出了巨大贡献。迄今,我国开设麻醉学专业的院校已有四、五十所,除本科生之外,还招收了大量的博士、硕士研究生,从事麻醉药理学工作的人也越来越多,极大地推动了麻醉药理学的发展。此外,随着人民生活水平的提高,人们对麻醉质量的要求也越来越高。而且,随着麻醉学科工作范围的不断拓宽,麻醉科医生已走出手术室,除临床麻醉工作外,还承担了急救复苏、危重病、疼痛和药物依赖的诊疗等任务。这一切,无疑都大大促进了麻醉药理学的发展。

麻醉药理学是麻醉学与药理学的交叉学科,需要麻醉学家和药理学家共同努力和紧密合作,需要学习相关学科的理论、方法和技术,需要成立自己的学术组织,出版麻醉药理学的专门杂志,加快国内外学术交流等等。相信不久的将来,麻醉药理学会得到长足的发展,为麻醉学、药理学增光添彩,也将为探索生命奥秘发挥更大的作用。

第二节 药物效应动力学

一、药物的基本作用

药物作用 (drug action) 是指药物对机体所产生的初始作用, 是动因, 是分子反应机制。药物效应 (drug effect) 指初始作用所引起的机体功能和/或形态改变, 是继发的。例如, 肾上腺素对支气管平滑肌的初始作用是激动支气管平滑肌细胞膜上的 β_2 受体, 并引起一系列生化反应。其效应则是使支气管平滑肌松弛。

但习惯上, 药物作用与药物效应两者常互相通用。

(一) 兴奋作用和抑制作用

任何药物都不能使机体产生新的作用, 只能使机体原有活动的功能水平发生改变。使原有功能提高的称为兴奋 (excitation)、亢进 (augmentation), 功能降低的称为抑制 (inhibition)、麻痹 (paralysis)。过度兴奋转入衰竭 (failure), 是另外一种性质的抑制。

(二) 药物作用的选择性

1. 概念 同一剂量的某一药物对不同的组织器官引起不同 (兴奋或抑制, 强度亦可不同) 的反应称为药物作用的选择性 (selectivity)。

2. 机制 产生选择性的机制多种多样, 如药物在体内分布不匀; 与不同的组织、受体、受体亚型亲和力不同; 各组织器官结构不同、生化过程有差异等。

3. 特点 药物作用的选择性是相对的, 有的药物选择性较高, 有的药物则选择性较低。同一药物剂量小时往往选择性较高, 剂量增大后则选择性降低。如主要兴奋大脑皮质的咖啡因剂量增大时可兴奋皮层下中枢和脊髓。

4. 意义 通常选择性高的药物针对性强, 是研制新药的主要方向。但少数情况下, 选择性低的药物如广谱抗菌药、广谱抗心律失常药在应用上也有方便之处。

(三) 局部作用和全身作用

从药物的作用部位来看, 药物作用可分为局部作用 (local action) 和全身作用 (general action) 两种。局部作用指药物被吸收进入血液之前对其所接触组织的直接作用, 如口服硫酸镁 (magnesium sulfate) 在肠道不吸收引起的导泻作用。全身作用指药物进入血液循环后, 分布到全身各部位引起的作用, 也称吸收作用或系统作用 (systematic action), 如注射硫酸镁产生的抗惊厥和降压作用。

二、麻醉药物的不良反应

药物作用具有二重性 (dualism)。凡符合用药目的、达到防治疾病效果的称为治疗作用 (therapeutic action), 凡不符合用药目的、甚或引起不利于患者的反应称为不良反应 (untoward reaction)。显然, 区分标准为是否符合用药目的。

不良反应又可分为副反应、毒性作用、后遗效应、停药反应、特异质反应、变态反应、“三致”作用等。现仅介绍副反应。

副反应 (side reaction) 又称副作用, 是药物在治疗剂量时出现的与治疗目的无关的作用。副反应是与治疗作用同时发生的药物固有的作用, 会给病人带来不适, 但多数可以自行恢复的

功能性变化。副反应的发生系药物选择性不高、作用广泛所致。当把某药的某一药理作用当作治疗作用时，其他药理作用就成为与治疗目的无关的副作用。多数药物的作用并非单一，如阿托品 (atropine) 可阻断多部位的 M 胆碱受体，产生扩瞳、心率加快、抑制腺体分泌和松弛平滑肌等多种效应。当阿托品用于缓解内脏绞痛时，其松弛平滑肌的作用符合用药目的，因此是治疗作用。而其他作用因不符合用药目的，就是副反应了，如抑制腺体分泌可致的口干等。而当阿托品用作麻醉前给药以预防呼吸道并发症时，其抑制腺体分泌的作用是治疗作用，而其他作用就是副反应了，如松弛平滑肌所致的腹胀等。所以，副反应是随用药目的的改变而改变的。再如，普鲁卡因 (procaine) 是常用的局部麻醉药。当普鲁卡因用于局麻时，其局部作用 (即阻滞给药部位神经冲动产生和传导) 符合用药目的，是治疗作用。此时，普鲁卡因被吸收入血后产生的全身作用因不符合用药目的，就成为不良反应了。但普鲁卡因用于静脉复合麻醉时，其全身作用 (镇静、镇痛、抑制腺体分泌和神经肌接头传递以及抗心律失常作用等) 符合用药目的，因此是治疗作用而不是毒性反应。

副反应是药物本身所固有的，是在常用剂量下发生的，可以预知并可设法纠正。如某些吸入麻醉药可刺激呼吸道腺体分泌，合用抗胆碱药则可有预防作用。

三、药物作用的构效、时效和量效关系

(一) 构效关系

药物的化学结构与其效应的关系称为构效关系 (structure activity relationship, SAR)。药物作用的特异性取决于化学反应的专一性，后者取决于药物的化学结构，包括基本骨架、活性基团、侧链长短、立体构型、旋光性、手性等。多数药物的左旋体药理活性较强，而右旋体较弱或全无。但也有少数药物的右旋体作用强，如右旋糖酐、右旋筒箭毒碱等。同类药物往往有相同的基本骨架，若其他结构稍有变化，便可有强度上或性质上 (后者如同一种受体的激动药和阻断药) 的改变。但也有部分药物的作用与其结构关系不大，如全身麻醉药。

了解药物的构效关系不仅有助于药物的作用机制，对寻找和合成新药也有指导意义。

(二) 时效关系

药物效应与时间的关系称为时效关系 (time-effect relationship)。药物效应常随着时间变化。从给药到开始出现效应的一段时间成为潜伏期 (latent period)，主要反映药物的吸收、分布过程和起效的快慢。静脉注射时无吸收过程但可能有潜伏期。根据潜伏期可将药物分成 (超) 速效、中效、慢效药。从开始起效到效应消失称为持续期 (persistent period)，反映了药物作用维持时间的长短。根据持续期可将药物分为 (超) 短效、中效、长效药。图 1-1。

机体“生物钟”对药物效应有明显影响，由此产生一门分支科学——时间药理学 (chronopharmacology)。时间药理学是研究药物与机体生物节律 (biological rhythm) 相互关系的科学，是时间生物学 (chronobiology) 与药理学的交叉学

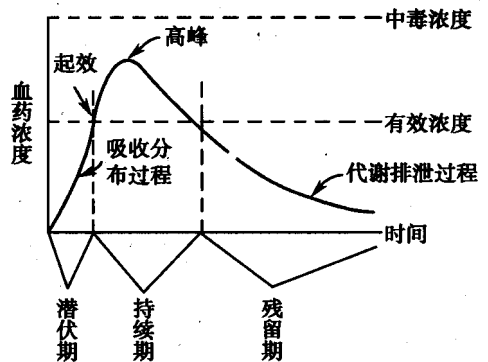


图 1-1 药物作用的时量 (效) 关系曲线

科。生物节律对药物的药动学、药效学均有影响，药物也可影响生物节律。我国学者研究发现：7：00 给人前臂注射利多卡因作用维持 20min，13：00 注射维持 52min，23：00 注射维持 25min。镇痛药曲马朵 (tramadol) 对小鼠的急性死亡率、镇痛作用及药动学均存在昼夜节律性。

了解时间药理学对制订合理的治疗方案、选择最佳给药时机、发挥最大疗效和减少不良反应均有重要意义。

(三) 量效关系

药物的剂量与其效应的关系称为量效关系 (dose-effect relationship)。不同的药物有不同的量效关系，量效曲线也多种多样。但一般说来，在一定的范围内，药物效应随剂量的增大而增强 (但并非成正比)。若剂量继续增大到一定限度，效应可不再增强甚至减弱，而不良反应往往加重，因此，不能为提高疗效而任意加大剂量。

能引起药理效应的最小剂量 (浓度) 称为最小有效量或阈剂量 (threshold dose)，高于此量的依次称为治疗量 (常用量)、极量、最小中毒量和最小致死量。极量 (maximal dose) 是药典规定的最大用量。超过极量用药引起医疗事故者应负法律责任。

半数有效量 (median effective dose, ED_{50}) 指药物引起半数实验动物发生阳性反应 (质反应) 的剂量。若以死亡作为阳性反应的指标，则为半数致死量 (median lethal dose, LD_{50})。因此， LD_{50} 可视为 ED_{50} 的一个特例。 ED_{50} 表示药物作用强度的大小， LD_{50} 表示药物毒性的大小，两者的测定原理、计算方法相同。药物的治疗指数 (therapeutic index, TI) 等于两者的比值，即 $TI = LD_{50} / ED_{50}$ ，表示对半数动物有效的剂量增大多少倍可引起半数动物死亡，是评价药物安全性的重要指标。TI 越大，药物越安全。

四、麻醉用药的效能和效价强度

药物 (不受剂量限制) 产生最大效应的能力叫效能 (efficacy)。全麻药的效能通常指它所能达到的最大麻醉深度。例如，乙醚、氟烷等挥发性全麻药，如果给予足够高的浓度，均能使病人的麻醉达到三期四级、甚至延髓麻痹而死亡，故都是高效能全麻药。而氧化亚氮，即使吸入浓度高达 80%，也只能引起浅麻醉，再加大浓度，则势必引起缺氧，甚至吸入 100% 氧化亚氮 (临床上不允许)，也不能产生深麻醉。如造成死亡，也是由缺氧引起，而非麻醉太深之故。因此，氧化亚氮是低效能全麻药。又如东莨菪碱，即使与氯丙嗪、哌替啶合用，也只能引起浅麻醉，加大东莨菪碱剂量，不仅不能加深麻醉，反会引起病人兴奋，如烦躁、谵妄、肌紧张、抽搐等。因此，氧化亚氮和东莨菪碱的全麻效能均低。吗啡对锐痛有效，而阿司匹林等解热镇痛药仅对钝痛有效，无论是用多大剂量，也不能明显缓解锐痛和内脏绞痛，故吗啡的镇痛效能高而阿司匹林的镇痛效能低。达到某一效应所需要的剂量或浓度，叫做药物的效价强度 (potency)。达到此效应所需要的剂量或浓度越小，则效价强度越大。吸入全麻药的效价强度常用“肺泡气最低有效浓度” (minimum alveolar concentration, MAC) 表示。MAC 指在一个大气压下，使 50% 的病人或动物对伤害性刺激不再产生体动反应 (逃避反射) 时呼气末潮气 (相当于肺泡气) 内麻醉药浓度，单位是 Vol%。乙醚、氟烷虽同属高效能全麻药，但效价强度不同。氟烷的 MAC 较小，故其效价强度大于乙醚。氧化亚氮的 MAC 高达 105%，其不仅效能低且效价强度也小。全麻药甲氧氟烷的 MAC (0.16%) 最小，故其效价强度最大。又如吗啡、芬太尼虽属高效能镇痛药，由于芬太尼 0.1mg 的镇痛作用与吗啡 10mg 相当，故称芬太尼的镇痛作用比吗啡约强 100 倍，这是指效价强度而非效能。临床使用的同类药的制剂中，每

片或每支的含量虽然不同，但其产生效应的强度可能相似。如每支吗啡为 10mg，哌替啶为 100mg，芬太尼为 0.1mg，它们的镇痛效果大致相似，称为“等效剂量”。同类药物的比较，一般应在等效剂量下进行。如吸入麻醉药的比较，通常在同一 MAC 下进行。

如不说明是效能还是效价强度，仅说一药比另一药作用强若干倍，容易引起误解。

如不造成使用不便，效能高低往往比效价强度大小更有意义。

麻醉深度取决于脑内麻醉药的分压，后者则直接取决于该药在动脉血中的分压，间接取决于该药的肺泡内的分压或浓度。由于临床上很难直接测定脑组织内麻醉药浓度，便用 MAC 作为吸入全麻药的镇痛效价强度指标。

采用肺泡内浓度（分压）的基本原理是：在稳定状态下（即达到动态平衡时），肺泡内麻醉药的分压和动脉血、脑组织相等，故肺泡内麻醉药的分压可反映脑内分压，从而作为麻醉深度和从麻醉状态恢复的指标。由于脑血流量大，吸入麻醉药脂溶性高，这种平衡可较快达到。

MAC 是一个被广泛应用的重要概念。它有以下特点：肺泡内药物浓度容量反复、频繁、精确地测定；对各种伤害性刺激，无论是夹鼠尾还是切开腹壁，或是电刺激，MAC 几乎不变；个体差异、种属差异都较小；性别、身长、体重以及麻醉持续时间等均不明显影响 MAC（但联合用药、温度和年龄等可使之改变，如老年人 MAC 较低）。此外，麻醉药的 MAC 可以“相加”，即一种药物 0.5MAC 加另一种 0.5MAC 全麻药仍然使一半动物对伤害性刺激不发生体动反应。

MAC 实即半数有效量的一种，改变指标，亦可人为地定出“清醒 MAC”（亚 MAC 范围）或“气管插管 MAC”（超麻醉范围）。通过测定循环、呼吸抑制时的 MAC，可确定治疗指数（安全系数）。通过配伍药物引起的全麻药 MAC 的改变，可知二者合用是协同还是拮抗。

尽管 MAC 是吸入麻醉药极其重要的参数，但全麻药的作用包括镇痛、镇静、催眠、遗忘、肌松、意识消失等诸多方面。MAC 仅反映吸入麻醉药的镇痛作用，用它来代替吸入麻醉药的全部作用是不全面的。

五、药物的作用机制

药物作用机制（mechanism of action）指药物在何处起作用、如何起作用和为什么起作用的问题。学习药物的作用机制有助于更好地了解和使用的药物，也有利于研究、发展新药和生命科学。

药物作用机制是多种多样的，而且随着科学的发展而发展。

药理的作用机制可以归纳为下列两大类型。

（一）非特异性作用机制

非特异性作用机制一般是药物通过其理化性质，如酸碱性、脂溶性、解离度、表面张力、渗透压等发挥作用，而与药物的化学结构无明显关系，主要有以下几种：

1. **改变细胞外环境的 pH** 如给消化性溃疡、胃酸过多的病人用氢氧化钠或碳酸镁等抗酸药，通过中和作用，降低胃酸酸度，促进溃疡愈合。

2. **螯合作用** 如给汞、砷、镉等重金属化合物中毒的病人用二巯丙醇，后者可与汞、砷、镉等离子螯合生成螯合物，促使毒物经尿排出。

3. **渗透压作用** 如口服硫酸镁，由于 Mg^{2+} 和 SO_4^{2-} 均不易由肠胃吸收，从而使肠腔内渗透压升高，阻止水分向肠腔吸收，肠内容物容积增大而刺激肠壁，促进肠蠕动，产生泻下效

应。给脑水肿病人静注甘露醇使血浆渗透压升高，可促使脑组织间液进入血液，经肾排泄时，由于甘露醇不被肾小管重吸收而使原尿的渗透压升高，阻止水分重吸收，产生利尿作用，使脑水肿减轻。

4. 通过脂溶性影响神经细胞膜的功能 全身麻醉药由于脂溶性高，进入细胞膜时可引起膜膨胀，并使膜脂质分子排列紊乱、流动度增加，干扰细胞膜传导冲动的功能，产生全身麻醉作用。还有一些药物作用在于改变细胞膜兴奋性，但不影响其静息电位。膜稳定药(membrane stabilizer)可降低细胞膜对离子的通透性，如局部麻醉药、某些抗心律失常药等；膜易变药(membrane labilizer)则增加细胞膜对离子的通透性，如藜芦碱等。这些都是作用特异性低的药物。

5. 消毒防腐 例如酸类、醛类、卤素类、重金属化合物、表面活性剂等，分别通过分子、离子或表面活性作用于病原微生物，或使蛋白质变性，或使细胞内物质外流，从而发挥杀灭微生物的作用。

(二) 特异性作用机制

药物的特异性作用机制与其化学结构有密切的关系。

1. 对酶的影响 例如胆碱酯酶抑制药通过抑制胆碱酯酶，使神经末梢释放的乙酰胆碱灭活缓慢而堆积，通过乙酰胆碱引起药理效应或毒性；胆碱酯酶复活药碘解磷定通过使受有机磷酸酯类农药或战争毒剂抑制的胆碱酯酶恢复活性，而产生解毒作用。

2. 对离子通道的影响 例如钙拮抗剂的作用机制中就包括着对细胞膜钙通道的阻滞作用；局部麻醉药进入外周神经细胞后，能从膜内侧阻滞钠通道等。

3. 影响自体活性物质的合成和储存 例如色甘酸钠通过稳定肥大细胞的细胞膜，阻滞组胺和过敏介质的释放而发挥防止支气管哮喘发作的作用。

4. 参与或干扰细胞代谢 补充生命代谢物质以治疗相应缺乏症的例子很多，如铁盐补血、胰岛素治糖尿病等。有些药物化学结构与正常代谢物非常相似，掺入代谢过程却往往不能引起正常代谢的生理效果，实际上导致抑制或阻断代谢的后果，称为抗代谢药(antimetabolite)。例如5-氟尿嘧啶结构与尿嘧啶相似，掺入癌细胞DNA及RNA中干扰蛋白合成而发挥抗癌作用。

5. 影响核酸代谢 核酸(DNA及RNA)是控制蛋白质合成及细胞分裂的生命物质。许多抗癌药是通过干扰癌细胞DNA或RNA代谢过程而发挥疗效的，许多抗生素(包括喹诺酮类)也是作用于细菌核酸代谢而发挥抑菌或杀菌效应的，这将在有关章节详述。

6. 影响免疫机制 除免疫血清及疫苗外，免疫增强药(左旋咪唑)及免疫抑制药(如环孢霉素)通过影响免疫机制发挥疗效。某些免疫成分可直接入药。

7. 通过受体 相当多的药物作用都是直接或间接通过受体而产生的。

必须指出：一个药物可以有多种机制，包括特异性和非特异性机制。

(戴体俊)

第三节 药物代谢动力学

药物代谢动力学(pharmacokinetics)简称药代动力学或药动学，是定量研究机体对药物处置(吸收、分布、代谢及排泄)动态变化规律的学科。大多数药物的治疗作用、不良反应的