

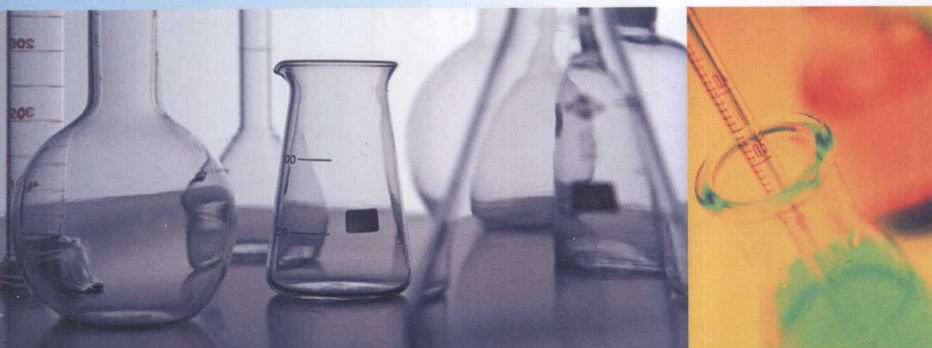
全国医学高等专科学校教材
高职高专医学专科系列规划教材



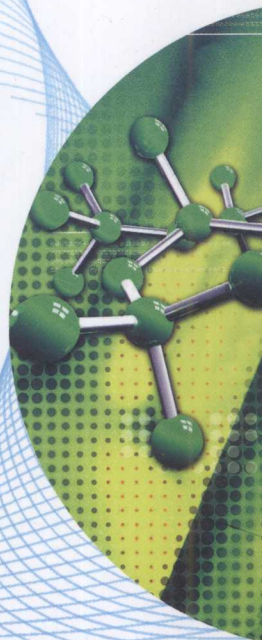
医药学院 610 2 11012479

药理学

pharmacology



■ 主编 宋海鹏



中南大学出版社
www.csupress.com.cn

全国医学高等专科学校教材
高职高专医学专科



医药学院 610 2 11012479

药理学

pharmacology

主 编：宋海鹏

副主编：何志军 杨红霞 冷一平

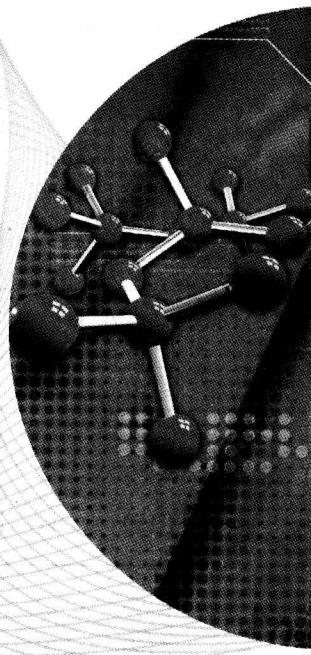
主 审：涂玉林

编 者：(以姓氏笔画为序)

刘一涛 李剑敏 宋海鹏 冷一平
杨红霞 何志军 唐瑰琦 葛 文



中南大学出版社
www.csupress.com.cn



内 容 提 要

本书是根据《国家中长期教育改革和规划纲要(2010—2020年)》对高职高专教育的要求,以及高职高专教育发展的特点编写而成。主要包括药理学总论、传出神经系统药物、中枢神经系统药物、心血管类、抗生素类等四十一章内容,本书既可作为高职高专院校教材、农村中医药人才培训和广大医学爱好者的读物,也可供基层医务人员、药店员工和健康教育工作者参考。

图书在版编目(CIP)数据

药理学/宋海鹏编著. —长沙: 中南大学出版社,

2011.3

ISBN 978-7-5487-0210-8

I. ①药… II. ①宋… III. ①药理学 IV. ①R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 029910 号

药 理 学

宋海鹏 主编

□责任编辑 李 娟

□责任印制 黄隐梦

□出版发行 中南大学出版社

社址: 长沙市麓山南路

邮编: 410083

发行科电话: 0731-88876770

传真: 0731-88710482

□印 装 国防科大印刷厂印刷

□开 本 787×1092 1/16 □印张 21 □字数 495 千字

□版 次 2011 年 3 月第 1 版 □2011 年 3 月第 1 次印刷

□书 号 ISBN 978-7-5487-0210-8

□定 价 38.00 元

图书出现印装问题, 请与出版社调换

前言

本书是根据《国家中长期教育改革和规划纲要(2010—2020年)》对高职高专教育的要求,以及高职高专教育发展的特点,结合编者从教药理学近30年的教学经验,携手兄弟院校从事药理学教学的老师、执业药师一道编写而成。编写力求符合高职高专教育特色,以满足广大高职高专医学类学生的需求。

本书结构上以章为纲,每章以药理学常见体系进行论述,共计41章。该书的立题依据主要有以下3个方面:

- (1) 高职高专教育发展迅猛,国家支持力度大,前景光明。
- (2) 高职高专层次医学教育经久不衰,招生人数稳中有升。
- (3) 围绕精品课程建设,学校将大力支持教材建设。

本书既保持了经典的药理学教材的编写体系与结构,但在内容和写作风格上具有颇为鲜明的特色,主要体现在以下3个方面:

- (1) 学术性 本书以现代生物——心理——社会医学模式为指导。
- (2) 创新性 本书引入了药物发展史,并且在每章都有一个“阅读知识”,也称之为“知识链接”,目的在于提高学生的学习兴趣,加强对药理知识的记忆和理解。
- (3) 实用性 本书力求以高职高专教育的要求为出发点和落脚点,使本书既可成为高职高专院校教材、农村中医药人才培训和广大医学爱好者的读物,也可供基层医务人员、药店员工和健康教育工作者参考。

本书由宋海鹏教授任主编,何志军、杨红霞、冷一平任副主编,参加本书编写的还有李剑敏、唐瑰琦、葛文、刘一涛等,编写的具体章节如下:宋海鹏编写了第一章、第八章至第十四章;李剑敏编写了第二十一章至第二十三章,唐瑰琦编写了第三十八、三十九章,何志军编写了第二章至第七章,第十五章至第十九章;冷一平编写了第二十、二十四、三十至三十七章以及第四十章,杨红霞编写了第二十五至二十八章,葛文编写了第二十九章,刘一涛编写了第四十一章。最后由宋海鹏教授统稿并定稿。本书在编写过程中,得到了湖南中医高等专科学校郭争鸣校长及各位领导的大力支持和帮助,南华大学涂玉林教授在百忙之中审阅了全书,并对该书的编写提供了很多宝贵意见,在此一并致谢!

限于我们的水平和能力,加之时间仓促,书中缺点和错误在所难免,恳请各位专家以及广大读者批评指正,以便再版时修订完善。

编者

2011年3月

目 录

第一章 药理学总论.....1	第三节 其他类镇静催眠药.....72
第一节 绪言.....1	第九章 抗癫痫药.....75
第二节 药物效应动力学.....4	第十章 抗帕金森病药.....81
第三节 药物代谢动力学.....9	第一节 中枢多巴胺能神经功能增强药.....82
第四节 影响药物作用的因素.....20	第二节 中枢胆碱受体阻断药.....84
第二章 传出神经系统药理概论.....25	第十一章 抗精神失常药.....86
第一节 传出神经系统的递质与受体.....25	第一节 抗精神病药.....86
第二节 传出神经系统药物作用方式与分类.....28	第二节 抗躁狂抑郁症药.....90
第三章 胆碱受体激动药与胆碱酯酶抑制药.....30	第三节 抗焦虑药.....94
第一节 胆碱受体激动药.....30	第十二章 镇痛药.....97
第二节 胆碱酯酶抑制药.....32	第一节 激动阿片受体的镇痛药.....98
第三节 胆碱酯酶复活药.....36	第二节 阿片受体阻断药.....102
第四章 胆碱受体阻断药.....38	第十三章 解热镇痛抗炎药及抗痛风药.....104
第一节 M 胆碱受体阻断药.....38	第一节 解热镇痛抗炎药.....104
第二节 N 胆碱受体阻断药.....42	第二节 抗痛风药.....109
第五章 肾上腺素受体激动药.....46	第十四章 中枢兴奋药.....112
第一节 α 受体激动药.....46	第一节 主要兴奋大脑皮质的药物.....112
第二节 α 、 β 受体激动药.....48	第二节 主要兴奋延脑呼吸中枢的药物.....114
第三节 β 受体激动药.....51	第十五章 抗高血压药.....117
第六章 肾上腺素受体阻滞药.....54	第一节 抗高血压药分类.....117
第一节 α 受体阻滞药.....54	第二节 常用抗高血压药.....118
第二节 β 受体阻滞药.....57	第三节 抗高血压药的用药原则.....123
第七章 麻醉药.....61	第十六章 抗心绞痛药.....126
第一节 局部麻醉药.....61	第一节 硝酸酯类.....127
第二节 全身麻醉药.....64	第二节 β 受体阻滞药.....128
第三节 复合麻醉.....66	第三节 钙拮抗药.....129
第八章 镇静催眠药.....68	第十七章 抗心律失常药.....131
第一节 苯二氮革类.....68	
第二节 巴比妥类.....71	

第一节 正常心肌细胞电生理.....131	第五节 血容量扩充药.....208
第二节 抗心律失常药的作用机制及药物分类.....133	第二十五章 子宫平滑肌兴奋药与抑制药211
第三节 常用抗心律失常药.....134	第一节 子宫平滑肌兴奋药.....211
第十八章 抗充血性心力衰竭药.....144	第二节 子宫平滑肌抑制药.....214
第一节 强心苷.....144	第二十六章 肾上腺皮质激素类药.....216
第二节 非强心苷类正性肌力药.....148	第一节 糖皮质激素类药.....216
第十九章 调血脂药.....151	第二节 盐皮质激素类药.....221
第一节 影响胆固醇吸收药.....151	第三节 促皮质素及皮质激素抑制药222
第二节 影响胆固醇和甘油三酯代谢药152	第二十七章 甲状腺激素和抗甲状腺药224
第三节 减少动脉壁摄取脂蛋白药.....154	第一节 甲状腺激素.....224
第四节 影响胆固醇分布和转运药.....154	第二节 抗甲状腺药.....226
第二十章 利尿药与脱水药.....156	第二十八章 胰岛素和口服降血糖药.....231
第一节 利尿药.....156	第一节 胰岛素.....231
第二节 脱水药.....162	第二节 口服降血糖药.....233
第二十一章 影响自体活性物质的药物165	第二十九章 性激素类药及抗生育药.....237
第一节 组胺及抗组胺药.....165	第一节 雌激素类药.....238
第二节 5-HT 类药及 5-HT 受体阻断药168	第二节 孕激素类药.....240
第二十二章 作用于呼吸系统的药物.....173	第三节 雄激素类及同化激素类药241
第一节 镇咳药.....173	第四节 促性腺激素类药.....242
第二节 祛痰药.....175	第五节 抗生育药.....242
第三节 平喘药.....177	第三十章 抗菌药物概论.....247
第二十三章 作用于消化系统的药物.....184	第一节 抗菌药物的基本概念.....247
第一节 助消化药.....184	第二节 抗菌药物的作用机制.....248
第二节 抗消化性溃疡药.....185	第三节 细菌的耐药性.....249
第三节 止吐药.....191	第四节 抗菌药物合理应用的基本原则250
第四节 泻药.....192	第三十一章 β -内酰胺类抗生素.....253
第五节 止泻药.....194	第一节 青霉素类.....254
第六节 利胆药.....194	第二节 头孢菌素类.....256
第七节 肝胆疾病用药.....195	第三节 其他 β -内酰胺类.....257
第二十四章 作用于血液及造血器官的药物201	第三十二章 大环内酯类、林可霉素类及万 古霉素类抗生素.....261
第一节 抗贫血药.....201	第一节 大环内酯类抗生素.....261
第二节 促凝血药.....203	第二节 林可霉素类抗生素.....263
第三节 抗凝血药.....205	第三节 万古霉素类抗生素.....263
第四节 纤维蛋白溶解药.....207	

第三十三章 氨基苷类及多黏菌素类抗生素265	第一节 抗疟药.....296
第一节 氨基苷类抗生素.....265	第二节 抗阿米巴病药及抗滴虫病药300
第二节 多黏菌素类.....270	第三节 抗血吸虫病药.....302
第三十四章 四环素类抗生素及氯霉素272	第四节 抗丝虫病药.....303
第一节 四环素类抗生素.....272	第五节 驱肠虫药.....303
第二节 氯霉素.....275	第三十九章 抗恶性肿瘤药.....307
第三十五章 人工合成抗菌药.....277	第一节 细胞增殖动力学与抗恶性肿瘤药 的分类.....307
第一节 喹诺酮类药物.....277	第二节 常用抗恶性肿瘤药.....308
第二节 磺胺类药.....280	第三节 抗肿瘤药物应用原则.....314
第三节 其他合成抗菌药.....282	第四十章 调节免疫功能药.....317
第三十六章 抗结核病药.....285	第一节 免疫抑制药.....317
第一节 常用药物.....285	第二节 免疫增强药.....319
第二节 抗结核药的用药原则.....288	第四十一章 消毒防腐药.....322
第三十七章 抗真菌药和抗病毒药.....290	第一节 概述.....322
第一节 抗真菌药.....290	第二节 常用的消毒防腐药.....323
第二节 抗病毒药.....292	参考文献.....326
第三十八章 抗寄生虫药.....296	

第一章 药理学总论

第一节 绪言



【学习要点】

- 掌握药理学的概念；
- 熟悉药效学、药动学的概念，药理学的任务、性质及研究方法，学习目的；
- 了解新药研制与开发的过程；
- 掌握药物的基本作用、不良反应、毒性反应、成瘾性、受体激动药和拮抗药等概念；
- 熟悉半数有效量、治疗量、极量、治疗指数、安全范围及受体等概念。

一、药理学的性质与任务

药理学(pharmacology)是研究药物与机体(包括病原体)相互作用及其规律的学科。其中，一方面研究药物对机体的作用，回答药物对机体究竟有哪些作用，其作用有什么规律和产生作用的机制等，这一研究又称为药物效应动力学(pharmacodynamics)——简称药效学。另一方面研究机体对药物的作用，回答机体对药物通过吸收、分布、转化和排泄等处置过程后结果怎样，以及药物在体内随时间而变化的动态规律，这一研究亦称为药物代谢动力学(pharmacokinetics)——简称药动学。

药理学的任务是阐明药物的作用和作用机制，为临床合理用药提供依据；研究开发新药，发现药物新用途；阐明机体的生理、生物化学现象，为生命科学探索提供资料。

药理学是以生理学、病理学、生物化学、微生物学、免疫学、遗传学、细胞分子生物学等基础医学理论和技术，来阐明药物的作用规律和机制，并为内、外、妇、儿等临床学科的合理用药提供理论依据。药理学同时又与生药学、药物化学、药剂学、制药学等学科紧密相连。因此，药理学既是基础医学与临床医学、医学与药学间的桥梁学科，也是临床医学专业和药学专业的基础课程和必修课程。

人们探索抗争疾病的药物，与寻找食物及居所同样重要，用植物、动物药物防治疾病，在各种人类文化史中早有记载。许多从动、植物中获取的药物至今仍有很高价值，但是现

今应用的大多数药物是第二次世界大战末期以来有机化学合成及生物技术发展的产物。

药物(drug)是指能对机体原有的生理、生化机能产生影响,用于预防、诊断、治疗疾病及计划生育的化学物质。药物主要来源于植物、动物、矿物或人工合成。

美国法律规定,药物有别于食物和器械,是一种可用于诊断、治疗、缓解症状、预防疾病,或用于改善机体功能或结构的物质。

一个简单明了的定义:药物是影响机体及其代谢过程的化学物质,是一种有用的毒物。

依照法律,药物分为两类:处方药物及非处方药物。

处方药物(prescription drug),它的缩写符号为 Rx。指那些考虑到医疗安全只能在医疗监护下使用的药物,必须由执业医师出具书面处方(例如内科医生、牙科医生或兽医)。

非处方药物,即“可在柜台上买到的药物”(over the counter, OTC),指那些不用医疗监护即具相当安全性的药物,可在无处方情况下由药店直接出售。在美国,食品和药品管理局(FDA)是作为决定哪些药物需要处方,哪些药物可在药店直接销售的官方机构。

二、药物与药理学的发展史

药理学的发展历史悠久。古代人用天然的动物、植物或矿物治疗疾病,积累了丰富的医药经验,并记载成书,称为本草学。如在公元 1 世纪,我国就著有《神农本草经》,收载药物 365 种,这是我国最早也是世界最早的药物学专著,其中不少药物如大黄导泻沿用至今。公元 659 年,唐代苏敬等编写的《新修本草》,收载药物 883 种,是世界上第一部由政府颁布的药典。1596 年,明代杰出的医药学家李时珍总结长期从事医药实践的经验,写成巨著《本草纲目》,全书 52 卷 190 万字,收载药物 1892 种处方 11096 个,配药图 1160 幅,如今陆续被译成英、法、德、日、俄、朝、拉丁等 7 种文本,备受世人关注,至今仍是研究药物的重要参考资料。历代医药学家还应用中医学的阴阳学说解释药物作用,使医学与药学紧密联系成一个完整的体系,为中华民族的生存、繁衍和发展发挥了重要作用。由于受当时社会发展的限制,直到 18 世纪末,对天然药物的利用与研究;我国基本上还停留在整体的、经验性的时期。

从 19 世纪初开始,随着有机化学、解剖学和生理学的迅速发展,实验药理学初具雏形并得以发展。标示近代药理学的发展开始,首先是药物研究的不断加强,即从天然药物中提取出有效成分,人工合成自然界并不存在的化学药物。其次是各种药理实验方法的逐步建立,即通过在体或离体的动物实验、病理模型或其他实验,对药物的作用部位、作用性质与治疗效果在整体、器官、细胞水平进行研究,从而产生了实验药理学,包括器官药理学和细胞药理学。

随着现代生命科学的发展和新技术的应用,特别是分子生物学的发展,促进了现代药理学研究正向纵深发展,由原来的系统、器官水平深入到细胞、亚细胞、分子和量子水平。并且出现了许多新的药理学的分支,如分子药理学、生化药理学、遗传药理学、免疫药理学、时间药理学、临床药理学等。分支学科的建立进一步丰富了药理学的内容。

临床药理学(clinical pharmacology)是研究药物与人体相互作用规律及其机制的学科。

研究的对象是人,特别是病人。已经证明,由于动物种属的差异,药物对机体的影响及机体对药物的反应,不同动物之间有较大的差别,用动物实验结果推测人体对药物的反应,有一定的局限性和危险性。例如 20 世纪 60 年代初期发生的“反应停”灾难(thalidomide disaster),新药“反应停”因未来得急做临床药理实验,就大规模临床使用,从而导致怀孕早期服过“反应停”的孕妇,出生的婴儿中,四肢短缺的“海豹肢”畸形儿特别的多。这一震惊世界的药害事件说明,动物药理实验根本不能作为评价药物安全有效性的最终标准。所以目前报批各类新药,必须同时呈报临床药理实验结果。

三、 新药开发与研究

药理学的发展为新药开发提供了理论基础和技术条件,市场竞争也促进了新药快速发展。根据我国药监局颁布的《新药审批办法》,新药是指我国未生产过的药品,已生产过的药品改变剂型、改变给药途径、增加新的适应证或制成新的复方制剂都属于新药范畴。新药的研制开发是一个非常严格而复杂的过程,各药虽然不尽相同,药理研究却是必不可少的关键步骤。

新药来源主要包括天然产物、半合成及全合成化学物质。过去选药主要方法是依靠实践经验,现在可以根据有效药物的植物分类学找寻近亲品种进行筛选或从有效药物化学结构与药理活性关系推断,定向合成系列产品,然后进行药理筛选。近年来,对于机体内在抗病物质(蛋白成分)利用 DNA 基因重组技术,即将 DNA 的特异基因区段分离并植入能够迅速生长的细菌或酵母细胞,以获得大量所需蛋白药物。此外,还可对现有药物进行化学结构改造(半合成)或改变剂型,也可获得疗效更好、毒性更小或应用更方便的药物。

新药研究过程大致可分三步,即临床前研究、临床研究和售后调研。

临床前研究包括用动物进行的系统药理研究及急慢性毒性观察。对于具有选择性药理效应的药物,在进行临床试验前还需要测定该药物在动物体内的吸收、分布及消除过程。临床前研究是要弄清新药的作用普及可能发生的毒性反应。在经过药物管理部门的初步审批后才能进行临床试验。目的在于保证用药安全。

临床研究分 4 期。I 期:20~30 人评价药物耐受性和生物利用度,确定有效量和给药方案;II 期:随机双盲对照 100 例以上观察疗效、不良反应;III 期:≥300 例较大范围观察,评价有效性、安全性及药物的相互作用。由此制定适应证、禁忌证、剂量疗程及说明可能发生的不良反应后,再经过药政部门的审批才能生产上市。

售后调研又称为 IV 期临床研究,在广泛的推广应用中重点了解长期使用后出现的不良反应和远期疗效。



【思考题】

1. 什么是药理学?
2. 什么新药? 新药研究有哪些过程?
3. 什么是药物?

第二节 药物效应动力学

药物作用是指药物与机体细胞间的初始作用。药物效应是继药物作用之后所引起的机体的反应。如肾上腺素激动血管上 α 受体叫做药理作用，继而引起血管收缩、血压升高叫做药物效应，通常二词互为通用。

一、药物作用的基本规律

(一)药物的基本作用

药物的基本作用是指药物对机体原有功能活动的影响。包括兴奋作用和抑制作用。

1. 兴奋作用 能使机体功能活动增强的作用称为兴奋作用。如血压升高、肌肉收缩、心率加快等。

2. 抑制作用 能使机体功能活动减弱的作用称为抑制作用。如中枢神经系统抑制、血压降低等。

药理效应在整体表现常常很复杂，如吗啡兴奋胃肠、胆道、泌尿道平滑肌而抑制呼吸中枢和痛觉通路的传导，阿托品阻断迷走神经对心脏抑制而表现为心率加快的兴奋作用等。

(二)药物作用的类型

1. 局部作用和吸收作用 药物未被吸收入血，在用药部位呈现的作用称为局部作用。如口服抗酸药中和胃酸的作用。药物被吸收进入血液循环后，分布到全身各器官、组织后所呈现的作用称为吸收作用。如阿司匹林的解热镇痛作用。有些药物口服不吸收，只在肠道产生局部作用，如口服硫酸镁导泻；有些外用药也可以通过皮肤或黏膜产生吸收作用，导致不良反应发生。

2. 药物作用的选择性 适量的药物入血后，仅对某些组织器官呈现明显作用的现象称为选择性。产生选择性的基础是：①药物在不同组织的分布不均；②药物与组织的亲和力不同或敏感性不同(受体不同)；③组织的结构差异或生理生化功能不同。

选择性决定药物引起机体产生效应的范围。选择性高的药物作用专一性强，大多数药理活性也较高，作用范围窄，使用时针对性强，无关的效应相对较少，如治疗量的洋地黄，对心肌有较高的选择性增强收缩力作用，但对骨骼肌的作用不明显。而选择性低的药物，通常作用较广泛，应用时针对性不强，不良反应较多，如广谱抗菌药。药物作用的选择性是相对的，当剂量增大时，由于生理反射、生化反应失平衡等机制使药理效应变得广泛，如洋地黄中毒时产生的视觉障碍等中枢神经系统毒性反应。药物的选择性是药物分类的基础和用药的依据。

(三)药物作用的两重性

1. 治疗作用(therapeutic action) 是指符合用药目的,达到治疗效果的作用。根据治疗效果可分为:①对因治疗 消除原发致病因子,彻底治愈疾病为对因治疗,中医称治本。如抗生素杀灭体内致病菌。②对症治疗 缓解症状称为对症治疗,中医称治标。如阿司匹林的退热作用。③替代疗法补 充生理剂量的营养物质或代谢产物,如激素。

2. 不良反应(adverse reaction) 不符合用药目的,给患者带来痛苦,甚至危害的作用称为不良反应。主要包括:

(1) 副作用(side reaction) 是指药物在治疗量时出现与用药目的无关的、对机体不利的作用。当药物的选择性越低、作用广泛,其中某一作用确定为用药目的时,而其他的作用就成为了副作用。副作用和治疗作用根据用药目的不同可相互转化。副作用是药物固有的作用,一般症状轻微可以恢复,对机体危害不大,可以预知但难以避免。

(2) 毒性反应(toxic reaction) 是指由于用药量过大、时间过长或机体对药物高度敏感,而引起的危害甚至危及生命的反应。毒性反应是药理作用的延伸,可以预知,控制剂量、限制疗程可减轻或避免毒性反应。用药后迅速发生的毒性反应,称为急性毒性反应;长期用药,在体内蓄积而发生的毒性反应,称为慢性毒性反应。致癌、致畸、致突变作用这三种反应也属于慢性毒性反应。

(3) 过敏反应(hypersensitive reaction) 机体被致敏原致敏后,再次受同一致敏原刺激所产生的一种异常或病理性免疫反应。过敏反应的产生与药物的剂量无关,常见于过敏体质的患者。引起过敏反应的致敏原可能是药物本身或其代谢产物或是混入制剂中的杂质。

(4) 后遗效应(residual effect) 是指停药后,血药浓度降至最低有效浓度以下时残存的药理效应。如服用苯巴比妥催眠,次晨出现头晕、困倦的现象。

(5) 继发反应(secondary effect) 是指药物治疗作用所引起的不良后果,又称治疗矛盾。如长期使用广谱抗生素抗感染,引起的二重感染。

(6) 特异质反应(idiosyncratic reaction) 是指少数特异体质的患者对某些药物特别敏感,由于先天遗传缺陷所致的反应。发生反应的性质也与常人不同,但与药物固有药理作用基本一致。如葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏的患者,在应用伯氨喹等药物时所引起的溶血反应。

(7) 依赖性(dependence) 是长期使用或周期性使用某种麻醉品或精神药物所产生的一种精神状态和躯体状态,表现出一种强迫性的要连续或定期应用该药物的行为反应。药物依赖性分为两种类型:①精神依赖性:患者用药后产生愉快、满足的感觉,有连续用药的欲望,以获得满足感或避免不适感。停药会造成病人的精神负担,不会对机体形成危害,不会出现戒断症状。②躯体依赖性:是长期反复用依赖性药物造成的一种躯体适应状态,必须有足量药物维持才能使机体处于正常功能状态。若中断用药将产生戒断症状,表现为精神和躯体方面一系列特有的症状,使患者非常痛苦和难于忍受。具有强烈成瘾性的剧毒药品,称为麻醉药品。

(8) 停药反应(withdrawal reaction) 长期用药后突然停药或减量过快出现的症状,又称停药反应。如长期应用可乐定降血压,突然停药可出现血压升高的现象。

二、药物的量效关系

在一定范围内,药量的增加其作用(效应)强度也相应增强的规律称为量效关系。当剂量超过一定限度时能引起质的变化,产生中毒反应。因此选用最合适的治疗剂量是十分重要的,同时说明企图通过增加剂量来加强药物的作用是有限的。

(一)剂量的概念

剂量,即用药的份量。剂量大小决定血药浓度的高低,从而决定药效的强弱。通过量效关系的研究,可定量地分析和阐明药物剂量与效应之间的规律,为临床用药提供参考。

(1) 无效量 用药量太小,不出现药理效应的剂量。

(2) 最小有效量 是指能引起药理效应的最小剂量,又称为阈剂量。

(3) 最小中毒量 即能引起中毒症状的最小剂量。

(4) 最小致死量 即能引起中毒死亡的最小剂量。

(5) 极量 即能引起最大效应而又不至于中毒的剂量,又称为最大治疗量。极量是药典明确规定容许使用的最大剂量,除非特殊需要,一般不采用极量。

(6) 治疗量和常用量 治疗量是介于最小有效量和极量之间的剂量。大于最小有效量而小于极量,临床最常采用的剂量称为常用量。

(二)量效曲线

量效关系用图解说明,以药物效应强弱为纵坐标,药物剂量(浓度)为横坐标,所绘制出的曲线即量效曲线。按观察指标不同,可分为量反应和质反应两种类型。

1. 量反应型量效曲线 药物效应强弱是连续增减的变量,效应强度可以用数字或量分级表示,如血压、心率、尿量等,称为量反应(graded response)。以药物剂量(浓度)的对数值为横坐标,药物效应强度为纵坐标作图则呈现典型的对称 S 型曲线,即量反应型量效曲线(图 1-1)。

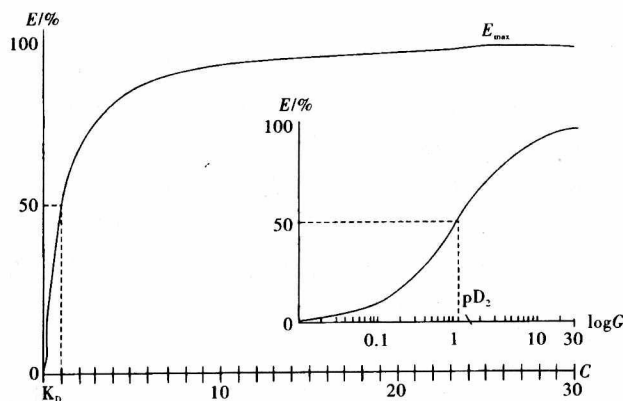


图 1-1 量反应型量效曲线

从量反应型量效曲线可以看出:

(1) 阈剂量(阈浓度) 药物开始呈现效应的剂量,也称为最小有效量。

(2) 效能 指药物产生的最大效应。随着剂量的增加,药物的效应随之增强,当效应

达到极限时, 增加剂量效应也不再增强。此极限既为最大效应, 效能反映了药物内在活性的大小。

(3) 效价(强度) 是指引起同等效应所需的剂量。所需剂量越小, 效价越高。效价反映了药物与受体的亲和力。

药物的效能与效价反映药物的不同性质, 二者并不平行。例如利尿药以每日排钠量为效应指标进行比较, 氢氯噻嗪的效价大于呋塞米, 而后的效能却大于前者(图 1-2)。

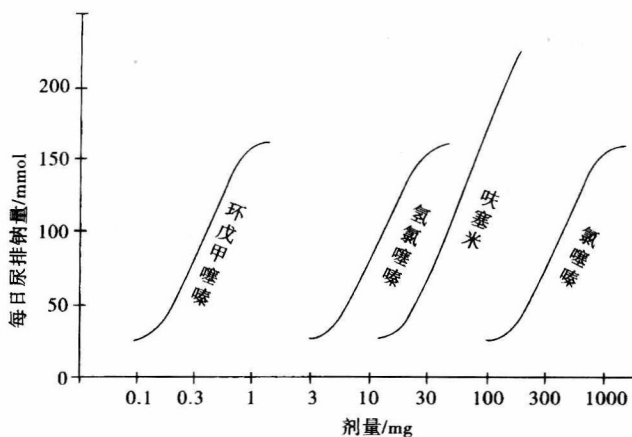


图 1-2 各种利尿药的效价强度及最大效应的比较

2. 质反应型量效曲线 药物效应的性质是全或无的变化, 用阳性或阴性表示如死亡与生存、抽搐与不抽搐等, 必须用多个动物或多个实验标本以阳性率表示, 称为质反应 (quantal response)。以药物剂量(浓度)的对数值为横坐标, 用累加阳性率或百分率为纵坐标作图也呈典型对称 S 型, 即质反应型量效曲线(图 1-3)。

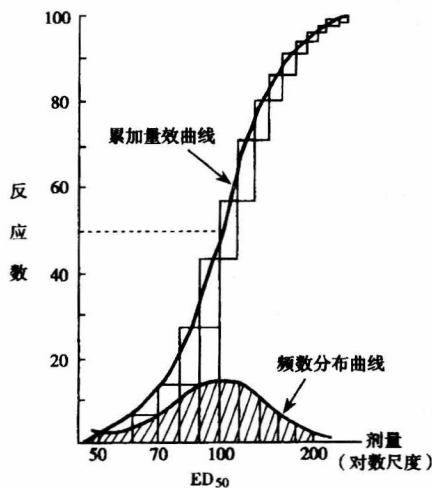


图 1-3 质反应型量效曲线

从质反应型量效曲线可以看出:

- (1) 半数致死量(LD_{50}) 使全部实验动物死亡一半所需的剂量。
- (2) 半数有效量(ED_{50}) 使全部实验动物或实验标本半数产生有效的作用所需的剂量。
- (3) 治疗指数(TI) 即 LD_{50}/ED_{50} 的比值。TI 越大, 说明药物安全性越大。

(4) 安全范围 是指药物最小有效量与最小中毒量之间的范围。有人以 5%致死量(LD_5)与 95%的有效量(ED_{95})的比值称为安全指数(SI)。 $ED_{95} \sim LD_5$ 之间的距离也称为安全范围(图 1-4)。

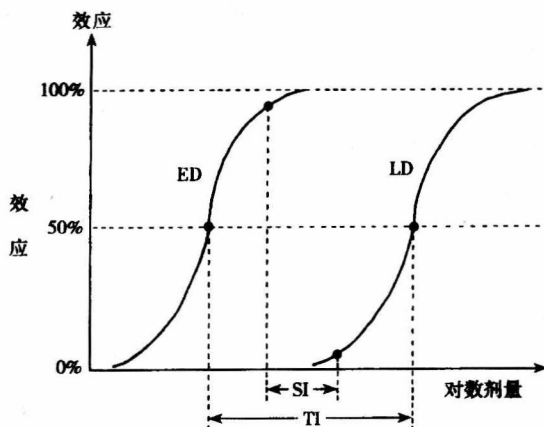


图 1-4 药物的有效量、致死量和安全性指标

TI: 治疗指数 SI: 安全指数

三、药物的作用机制

药物的作用机制是研究药物产生什么效应及如何产生这些效应的理论。阐明药物作用机制,有助于了解药物的治疗作用和不良反应,指导临床合理用药,是药效学研究的主要内容。

(一)药物作用的一般机制

1. 改变理化反应 如抗酸药中和胃酸以治疗溃疡病,甘露醇在肾小管内提高渗透压而利尿等。

2. 参与或干扰细胞代谢过程 补充生命代谢物质如维生素、铁剂,以治疗相应的缺乏症。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。

3. 影响生理物质的转运 很多无机离子、代谢物、神经递质、激素在体内主动转运需要载体参与。干扰这一环节可以产生明显的药理效应。如利舍平(利血平)的降压作用。

4. 对酶活性的影响 酶的品种很多,在体内分布极广,参与所有细胞生命活动,而且极易受各种因素的影响,是药物作用的一类主要对象。如新斯的明竞争性抑制胆碱酯酶。

5. 作用于细胞膜的离子通道 作用于细胞膜离子通道的药,如维拉帕米阻断心肌细胞膜上钙通道,而抗心律失常。

6. 影响免疫机制 除免疫血清及疫苗外,免疫增强药(如左旋咪唑)及免疫抑制药(如环孢素)通过影响免疫机制发挥疗效。

(二)药物受体作用机制

1. 基本概念

(1) 受体的概念 受体(receptor)是能识别、结合相应配体并传递信息引起效应的功能

蛋白。有特定分布、可调节。配体(ligand)是指能与受体特异性结合的物质。如神经递质、激素、自身活性物及药物等。受体上与配体特异性结合的位点称为受点。

(2) 受体的特性

- 1) 特异性 受体对配体具有高度特异性识别能力,只能与其结构相适应的配体结合。
- 2) 敏感性 受体与很低浓度的配体结合就能产生显著的效应。
- 3) 饱和性 受体的数目是一定的,因此受体与配体的结合具有饱和性,作用于同一受体的配体之间存在竞争现象。

4) 可逆性 配体与受体的结合是可逆的。配体可以从配体-受体结合物中解离出来,也可被其他配体置换。

5) 多样性 同一受体分布在不同的细胞而产生不同的效应。

2. 药物与受体

药物与受体结合引起效应,必须具备两个条件:一是药物与受体特异性结合的能力,即亲和力,决定药物作用的强度;二是内在活性,即药物与受体结合后产生效应的能力,决定药物作用的最大效应。由此,可将作用于受体的药物分为2类。

(1) 激动药(agonist) 是指与受体有较强亲和力,又具有较强内在活性的药物。

(2) 拮抗药(antagonist) 与受体有亲和力而无内在活性的药物。

3. 受体的调节

受体的数目、亲和力和效应力受到生理、病理或药物等因素的影响而发生变化,称为受体的调节。

(1) 向上调节 受体的数目增多,亲和力增加,敏感性增强,称为向上调节。长期使用受体阻断药时,可使受体向上调节,呈现增敏现象,这也是出现反跳现象的原因之一。

(2) 向下调节 受体的数目减少,亲和力减低,敏感性减弱,称为向下调节。长期使用受体激动药可使受体向下调节,使受体对激动药反应下降,药物效应减弱,呈现耐受性现象。



【思考题】

1. 药物的两重性包括什么?
2. 效能、效价强度的区别是什么?
3. 副作用与毒性反应的概念与区别是什么?
4. 治疗指数的概念是什么?
5. 受体激动药、阻断药的区别是什么?

第三节 药物代谢动力学

药物代谢动力学(pharmacokinetics, 简称药动学)是研究机体对药物的作用,即阐明药

物的体内过程及药物在体内随时间变化的速率过程的科学。利用药动学规律科学地计算临床用药剂量,对维持有效的血药浓度、控制药效的强弱久短、减少不良反应发生、达到临床最佳治疗效果具有重要意义。

一、药物的跨膜转运

药物转运是指药物在吸收、分布、生物转化和排泄时反复多次穿越细胞膜的过程。细胞膜是镶嵌蛋白质分子的双层脂质分子结构;脂质分子主要由磷脂构成,非常有利于脂溶性药物通过,而水溶性药物难通过;细胞膜中的蛋白质分子构成物质载体和离子通道,载体参与某些药物转运,离子通道除转运 K^+ 、 Na^+ 、 Ca^{2+} 等离子,还是某些药物作用的靶位。

(一)被动转运

被动转运(passive transport)是顺浓度差或电化学差由高浓度侧向低浓度侧跨膜转运,不消耗能量,不需要载体,无竞争抑制现象及无饱和现象。显然转运速度与浓度差成正比,即膜两侧浓度差越大,药物转运速度越快。

1. 转运类型

(1) 脂溶性扩散(简单扩散) 脂溶性药物溶于脂质而穿过细胞膜的过程。其扩散速度在细胞膜的性质、面积和膜两侧的浓度差不变时,取决于药物本身的性质,分子量小、极性小、脂溶性大的药物可通过,是大多数药物的主要转运方式。其影响因素有:

1) 分子量小于 200D 的药物容易通过。

2) 脂溶性油/水分配系数越大越容易通过。

3) 解离度 药物多是弱酸性或弱碱性有机化合物,其离子化程度与药物本身的 pK_a (酸性药物解离常数的负对数值)及药物所在溶液的 pH 而定。非离子型药物不带电荷可自由穿透细胞膜,而离子型药物带有正电荷或负电荷,在细胞膜的一侧形成电化学屏障,而不能通过细胞膜。所以,体液的 pH 即使有微小的变动,药物的离子化程度都会发生很大的变化,显著影响药物的扩散速度与扩散方向。一般规律是:

① 弱酸性药物在酸性体液中解离少,容易透过细胞膜;但在碱性体液中解离多,则很难透过细胞膜。

② 弱碱性药物在碱性体液中解离少,容易透过细胞膜;但在酸性体液中解离多,则很难透过细胞膜。

③ 强酸、强碱及极性强的季胺盐在 pH 生理范围内可全部解离,难以透过细胞膜。

(2) 膜孔扩散(滤过扩散) 水溶性小分子药物通过细胞膜的水通道由细胞膜的一侧到达另一侧的过程。扩散的速度受分子量大小、流体静压或渗透压的影响。毛细血管壁的膜孔较大,多数药物可以通过,如乙醇的吸收。肾小球的膜孔更大,大多数药物及代谢产物均可经过肾小球滤过而排泄;多数细胞膜的孔道较小,只有小分子药物可以通过;但脑内大部分毛细血管壁无孔隙,药物不能以滤过方式进入脑组织。

(3) 易化扩散 药物依赖特异性载体,顺浓度差跨膜转运,特殊的被动转运方式。吸收速度较快。如维生素 B_{12} 经胃肠道的吸收,葡萄糖进入红细胞的过程等。其特点是不消耗能量、需要载体、有竞争抑制现象和饱和现象。