

第一版
化学工业出版社

第一部分 药理学理论





第一章

药理学概论

内 容 提 要

一、药理学的性质与任务

药物是指用以预防、诊断及治疗疾病的物质。

药理学是一门研究药物与机体(包括病原体)相互作用规律及其机制的学科。药理学研究内容包括两个方面:① 药物效应动力学,研究药物对机体的作用及规律,简称药效学;② 药物代谢动力学,研究药物在体内的过程,即机体对药物处理的规律,简称药动学。

药理学的学科任务是:阐明药物对机体的作用及作用机制,研究机体对药物作用的规律性,同时为开发新药、发现药物新用途及探索细胞生理生化及病理过程提供实验资料。

学习药理学必须要掌握药理学的基本知识和基本理论,尤其是药物的主要作用、临床应用、不良反应和配伍应用的基本规律,为预防、诊断、治疗疾病和开展临床工作奠定良好的基础。

二、药物与药理学的发展史

世界上最早的中药学著作是我国的《神农本草经》,全书共收载药物 365 种。世界上最早的药典是我国唐代的《新修本草》,全书共收载药物 884 种。明代药物学家李时珍著的《本草纲目》是当时世界上最伟大的一部药物学巨著,全书共 52 卷,约 190 万字,收载药物 1 892 种,在国际上有数种文字译本流传。

现代药理学迅速发展,分化出了许多新的分支,如生化药理学、免疫药理学、遗传药理学、分子药理学、临床药理学等。

三、新药研究与开发

新药研究的过程大致可分为三步,即临床前研究、临床研究和上市后药物监测。

习题与参考答案

【习题】

一、名词解释

1. 药物
2. 药理学
3. 新药

二、填空题

1. 药理学研究内容包括_____和_____。
2. 药效学的研究内容是_____。
3. 药动学的研究内容是_____。
4. 新药研究的过程大致可分为_____、_____和_____三个阶段。

三、选择题

1. 药理学研究方向是()。
A. 药物对机体的作用
B. 机体对药物的作用
C. 药物在体内的过程
D. 药物的不良反应
E. 药物与机体的相互作用
2. 药效学的研究方向是()。
A. 药物的临床疗效
B. 药物对机体的作用及作用机制
C. 药物的作用机制
D. 药物作用的影响因素
E. 药物在体内的变化规律
3. 药动学的研究方向是()。
A. 药物作用的动能来源
B. 药物作用的动态规律
C. 药物在体内的变化
D. 药物作用强度
E. 药物在体内转运、代谢及血药浓度随时间的变化规律

【参考答案】

一、名词解释

1. 药物:指用以预防、诊断及治疗疾病的物质。
2. 药理学:一门研究药物与机体(包括病原体)相互作用规律及其机制的学科。
3. 新药:指化学结构、药品组分或药理作用不同于现有药品的药物。

二、填空题

1. 药效学 药动学

2. 药物对机体的作用及规律
3. 机体对药物处理的规律
4. 临床前研究 临床研究 上市后药物监测

三、选择题

1. E
2. B
3. E



内 容 提 要

一、药物作用与药物效应

1. 药物作用与药物效应:① 药物作用是指药物与机体组织细胞之间的初始作用。② 药物效应是指继发于药物作用之后所引起的机体功能或形态方面发生的改变,是药物作用的结果。二者有一定的因果关系,但在习惯用法上一般并无严格区别,常相互通用。

2. 药物作用的基本表现:兴奋作用;抑制作用。

二、药物作用的类型

药物作用的类型有以下几种:

1. 局部作用与吸收作用。
2. 直接作用与间接作用。
3. 选择作用与细胞毒作用。

三、药物作用的两重性

1. 防治作用:凡符合用药目的,能达到防病治病效果的作用。

(1) 预防作用是指提前用药以防止疾病或症状发生的作用。

(2) 治疗作用是指能达到防治疾病目的的作用,包括对因治疗和对症治疗。对因治疗,又称治本,是消除原发致病因子的治疗。对症治疗,又称治标,是指改善疾病症状的治疗。

2. 不良反应:药物所引起的不符合用药目的同时给机体带来痛苦或危害的反应。其包括:

- ① 副反应;
- ② 毒性反应;
- ③ 变态反应;
- ④ 特异质反应;
- ⑤ 后遗效应;
- ⑥ 依赖性(精神依赖性和躯体依赖性);
- ⑦ 停药反应。

四、药物剂量与效应的关系

药物剂量与药物效应之间的关系被称为量-效关系。

(一) 药物剂量与效应

药物剂量与效应包括:

1. 最小有效量。
2. 最小致死量。
3. 效能。
4. 效价强度。
5. 极量。
6. 安全范围。

(二) 量反应和质反应

1. 量反应:药物效应的强弱能用数量增减表示反应性质变化的反应。
2. 质反应:药物效应用全或无、阴性(-)或阳性(+)表示反应性质变化的反应。
 - (1) 半数有效量(ED_{50}):能引起半数动物(50%)产生药效反应(阳性反应)的剂量。
 - (2) 半数致死量(LD_{50}):能引起半数动物(50%)死亡的剂量。
 - (3) 治疗指数(TI): LD_{50} 与 ED_{50} 的比值。此比值越大,药物安全性越大,毒性越小。

五、药物的作用机制

药物的作用机制主要包括以下几个方面:

1. 理化反应。
2. 参与或干扰细胞代谢过程。
3. 影响细胞膜物质转运过程。
4. 影响酶的活性。
5. 作用于细胞膜的离子通道。
6. 改变机体内活性物质的释放与分泌。
7. 作用于受体。

六、药物与受体

(一) 受体的概念

受体是存在于细胞膜或细胞内能与特异性配体(如药物、神经递质、激素及自体活性物质等)结合并产生特定效应的大分子蛋白质。

(二) 受体的特性

受体的特性有:① 特异性;② 可逆性;③ 饱和性;④ 高敏性;⑤ 多样性;⑥ 可调节性(向上调节或向下调节)。

(三) 作用于受体的药物分类

1. 激动药:与受体既有较强的亲和力,又有较强的内在活性的药物。
2. 部分激动药:与受体有较强的亲和力,但只有较弱的内在活性的药物。
3. 拮抗药:能与受体结合,具有较强的亲和力,而无内在活性,有对抗激动药作用的药物。

习题与参考答案

【习题】

一、名词解释

1. 药效学
2. 副作用
3. 后遗效应
4. 激动药
5. 拮抗药
6. 极量
7. 半数有效量(ED_{50})
8. 半数致死量(LD_{50})
9. 治疗指数(TI)

二、填空题

1. 药物依赖性分为_____依赖性和_____依赖性。
2. 受体的特性有_____、_____、_____、_____、_____、_____。
3. 作用于受体的药物分为_____、_____、_____三类。
4. 受体的调节包括_____和_____两方面。

三、选择题

1. 肌注阿托品治疗胃肠绞痛引起的口干现象称为()。
A. 毒性反应
B. 后遗效应
C. 副作用
D. 变态反应
E. 治疗作用
2. 药物产生副作用的药理基础是()。
A. 用药时间过长
B. 药物作用的选择性低
C. 用药剂量过大
D. 机体敏感性太高
E. 组织器官对药物亲和力过高
3. 注射庆大霉素引起的听力明显减退属于()。
A. 变态反应
B. 毒性反应
C. 副作用
D. 后遗效应
E. 停药反应
4. 药物的内在活性指()。
A. 药物对受体亲和力的大小
B. 药物穿透生物膜的能力
C. 激动受体时产生效应的能力
D. 药物的脂溶性高低
E. 药物的水溶性大小

四、问答题

1. 药物的不良反应包括哪些类型?
2. 简述药物的作用机制。
3. 简述受体的调节。

【参考答案】

一、名词解释

1. 药效学:研究药物对机体的作用及规律。
2. 副作用:在治疗剂量下出现的与治疗目的无关的作用。
3. 后遗效应:停药后血药浓度已降至阈浓度以下时残存的药理效应。
4. 激动药:与受体既有亲和力又有内在活性的药物。
5. 拮抗药:能与受体结合,具有较强的亲和力,而无内在活性,有对抗激动药作用的药物。
6. 极量:国家药典规定每个药物允许使用的最大剂量(包括单剂量、一日量及疗程量)。超过极量易引起中毒反应。
7. 半数有效量(ED_{50}):能引起半数动物(50%)产生药效反应(阳性反应)的剂量。
8. 半数致死量(LD_{50}):能引起半数动物(50%)死亡的剂量。
9. 治疗指数(TI): LD_{50} 与 ED_{50} 的比值。此比值越大,药物安全性越大,毒性越小。

二、填空题

1. 精神 生理
2. 特异性 可逆性 饱和性 高敏性 多样性 可调节性
3. 激动药 部分激动药 拮抗药
4. 向上调节 向下调节

三、选择题

1. C 2. B 3. B 4. C

四、问答题

1. 凡是与用药目的无关,并给病人带来不适或痛苦的反应称为药物不良反应。其包括副作用、毒性反应、变态反应、特异质反应、后遗效应、依赖性、停药反应等。

2. 药物的作用机制包括:理化性质改变,参与或干扰细胞代谢,影响生理活性物质转运,对酶的影响,作用于细胞膜的离子通道,影响核酸代谢,作用于受体等。

3. 受体不是固定不变的,而是经常代谢转换处于动态平衡状态。其数量、亲和力及效应力经常受到各种生理及药理因素的影响。受体的调节有向上调节和向下调节两种方式。



内 容 提 要

一、药物的体内过程

(一) 药物的跨膜转运

药物的跨膜转运方式主要有简单扩散、滤过和载体转运。

简单扩散是大多数药物在体内的转运方式。影响药物简单扩散的主要因素有药物分子量、溶解性(脂溶性和水溶性)和解离度。绝大多数药物均为弱酸性或弱碱性化合物。体液 pH 的变化会影响药物的解离度、极性及脂溶性。在酸性环境中,弱酸性药物解离度低,解离型的药物少,极性小,脂溶性高,易跨膜转运;而弱碱性药物解离度高,解离型的药物多,极性大,脂溶性低,不易跨膜转运。在碱性环境中,二者恰好相反。

(二) 药物的吸收

吸收是指药物从给药部位进入血液循环的过程。影响药物吸收的因素主要有:药物的理化性质、剂型、给药局部的酸碱度、血流状况、药物的相互作用、不同的给药途径等。

临床上常用的给药途径有四类:消化道给药、注射给药、呼吸道给药和经皮给药。不同的给药途径,其吸收速度按快慢排序,一般的顺序为:吸入、舌下、直肠、肌肉注射、皮下注射、口服、经皮给药。

某些口服药物经胃肠黏膜吸收进入肝脏时,部分可被代谢灭活,而使进入血液循环的有效药量明显减少。这一现象称为首关消除或首关效应。

(三) 药物的分布

分布是指药物被吸收后,随血液循环到达机体各组织器官的过程。影响药物分布的因素有以下几种:

1. 药物与血浆蛋白结合率。
2. 器官血流量。
3. 药物与组织细胞的亲和力。
4. 特殊屏障:① 血脑屏障;② 胎盘屏障;③ 血眼屏障。
5. 体液 pH 和药物的理化性质。

(四) 药物的代谢

代谢又称生物转化。生物转化的主要器官是肝脏。

体内药物的代谢可分为两类反应：I 相反应，包括氧化、还原、水解；II 相反应，为结合。

肝药酶是人体内药物代谢的主要酶系统。凡能使肝药酶活性增强或诱导合成的药物，称肝药酶诱导剂；凡能使肝药酶活性降低或抑制合成的药物，称肝药酶抑制剂。

(五) 药物的排泄

排泄是指药物或其代谢产物通过排泄器官自体内排至体外的过程。机体排泄药物的主要器官是肾脏，其次是消化道、呼吸道、汗腺、乳腺及唾液腺等。

尿液的 pH 可改变弱酸性与弱碱性药物的解离度与排泄速度。某些药物或其代谢产物从胆汁排泄，后经小肠上皮细胞再吸收经肝脏进入血液循环，即肝肠循环。

二、药动学基本概念、参数及意义

(一) 时量关系和时效关系

血浆药物浓度随时间而变化的动态过程称为时量关系。

药物作用强度随时间而变化的动态过程称为时效关系。

给药后测定不同时间的血药浓度，以血药浓度为纵坐标、时间为横坐标作图可得时量曲线，又称药时曲线。以药物的作用强度为纵坐标、时间为横坐标作图可得时效曲线；坐标轴和曲线围出的面积称为曲线下面积(AUC)，用以说明这一时段内吸收到血液中的相对累积药量。

(二) 生物利用度(F)

生物利用度(F)是指药物被吸收进入全身血液循环的百分率及速度。它反映一个药物制剂能被机体吸收利用的程度，是评价药物制剂质量的一个指标。

(三) 表观分布容积

表观分布容积(Vd)是假定药物均匀分布于机体所需要的理论容积，可反映药物在体内的分布情况。根据药物表观分布容积，可以计算出产生期望血药浓度所需要的给药剂量。

(四) 血浆清除率

血浆清除率(CL)是指机体在单位时间内清除药物的血浆容积。肝功能下降常影响脂溶性药物的清除率，而肾功能下降则主要影响水溶性药物的清除率。

(五) 药物的消除与蓄积

1. 消除是指药物在体内经分布、代谢和排泄，使血浆药物浓度降低的过程。

(1) 恒比消除：又称一级动力学消除，指在单位时间内消除恒定比例的药量。

(2) 恒量消除：又称零级动力学消除，指在单位时间内消除恒定数量的药量。

2. 蓄积是指药物进入体内的速度大于消除速度，体内血药浓度逐渐升高。药物蓄积过多，可引起蓄积中毒。

(六) 半衰期

半衰期($t_{1/2}$)即药物的血浆半衰期，指血药浓度下降一半所需要的时间。

(七) 血药稳态浓度

按恒比消除的药物，以 $t_{1/2}$ 为间隔时间，连续恒定给药，经 4~5 个 $t_{1/2}$ 后，血药浓度可达到相对平衡的稳态血药浓度，称血药稳态浓度(C_{ss})，又称坪值。

习题与参考答案

【习题】

一、名词解释

1. 首关消除
2. 肝药酶诱导剂
3. 肝药酶抑制剂
4. 生物利用度
5. 恒比消除
6. 恒量消除
7. 半衰期
8. 血药稳态浓度

二、填空题

1. 药物在体内消除的方式分两相：I 相反应，包括_____、_____和_____；
II 相反应，为_____。

2. 生物转化酶分为_____和_____两类。

三、选择题

1. 大多数药物在体内通过细胞膜时的转运方式是()。
A. 主动转运
B. 简单扩散
C. 易化扩散
D. 载体转运
E. 膜孔滤过
2. 下列说法正确的是()。
A. 首关消除高，生物利用度也高
B. 舌下给药可避免首关消除
C. 首关消除低，机体可利用的有效药量少
D. 胃肠道外给药也可产生首关消除
E. 首关消除使药物作用时间延长
3. 生物利用度是指口服药物的()。
A. 给药量
B. 吸收的速度
C. 吸收后进入血液循环的总量
D. 消除的药量
E. 吸收后进入血液循环的相对量和速度
4. 药物的半数致死量(LD₅₀)是指()。
A. 引起半数动物死亡的剂量
B. 引起动物死亡剂量的一半
C. 产生毒性反应的剂量的一半
D. 引起 60%动物死亡的剂量
E. 引起 80%动物死亡的剂量
5. 半数有效量(ED₅₀)是指药物()。
A. 与 50%受体结合的剂量
B. 引起最大效应 50%的剂量

- C. 引起 50% 动物死亡的剂量
E. 引起 50% 动物阳性反应的剂量
6. 常用来表示药物安全性的参数是()。
- A. 半数致死量
B. 半数有效量
C. 治疗指数
D. 最小有效量
E. 效价强度
7. 按一级动力学消除的药物, 其 $t_{1/2}$ ()。
- A. 与给药剂量有关
B. 与给药次数有关
C. 固定不变
D. 与给药途径有关
E. 与给药间隔有关
8. 关于药物与血浆蛋白的结合, 下列说法正确的是()。
- A. 结合是不可逆的
B. 所有药物都与血浆蛋白结合
C. 结合后药效增强
D. 结合后暂时失去活性
E. 结合率高的药物排泄快
9. 肝药酶的特点是()。
- A. 选择性高, 活性高, 个体差异小
B. 选择性高, 活性高, 个体差异大
C. 选择性高, 活性有限, 个体差异大
D. 选择性低, 活性有限, 个体差异小
E. 选择性低, 活性有限, 个体差异大
10. 药物按一级动力学消除, 是指()。
- A. 消除速率常数随血药浓度高低而变
B. 其血浆半衰期恒定
C. 单位时间内消除恒定量的药物
D. 药物剂量增加的比例与有效血液浓度维持时间延长的比例一致
E. 血浆浓度达到稳定水平
11. 药物的 $t_{1/2}$ 是指()。
- A. 药物被吸收一半所需的时间
B. 药物被排出一半所需的时间
C. 药物血药浓度下降至阈浓度以下所需的时间
D. 药物药效下降一半所需的时间
E. 药物的血浆浓度下降一半所需的时间
12. 按 $t_{1/2}$ 恒量重复给药时, 为缩短达到稳态血药浓度的时间, 可()。
- A. 首剂量加倍
B. 首剂量增加 3 倍
C. 连续恒速静脉滴注
D. 增加给药次数
E. 增加每次给药量
13. 影响药物血浆半衰期长短的主要因素是()。
- A. 药物剂型
B. 肝肾功能
C. 给药途径
D. 给药次数
E. 药物剂量

14. 影响药物从肾脏排泄的速度的因素是()。
- A. 药物剂量
B. 血药浓度
C. 尿液 pH
D. 药物剂型
E. 药物吸收的速度
15. 某药血浆半衰期为 15 小时,一次给药后在体内基本消除的时间约为()。
- A. 20 小时
B. 1 天
C. 2 天
D. 3 天
E. 4 天

四、问答题

试述影响药物分布的因素。

【参考答案】

一、名词解释

1. 首关消除:某些口服药物经胃肠黏膜吸收进入肝脏时,部分可被代谢灭活,而使进入血液循环的有效药量明显减少。这一现象称为首关消除或首关效应。
2. 肝药酶诱导剂:能使肝药酶活性增强或诱导合成的药物。
3. 肝药酶抑制剂:能使肝药酶活性降低或抑制合成的药物。
4. 生物利用度:指药物被吸收进入全身血液循环的百分率及速度。
5. 恒比消除:又称一级动力学消除,指在单位时间内消除恒定比例的药量。
6. 恒量消除:又称零级动力学消除,指在单位时间内消除恒定数量的药量。
7. 半衰期:药物的血浆半衰期,指血药浓度下降一半所需要的时间。
8. 血药稳态浓度:按恒比消除的药物,以 $t_{1/2}$ 为间隔时间,连续恒定给药,经 4~5 个 $t_{1/2}$ 后,血药浓度可达到相对平衡的稳态血药浓度,称血药稳态浓度(C_{ss}),又称坪值。

二、填空题

1. 氧化 还原 水解 结合
2. 特异性酶 非特异性酶

三、选择题

1. B 2. B 3. E 4. A 5. E 6. C 7. C 8. D 9. E 10. B 11. E 12. A
13. B 14. C 15. D

四、问答题

- 药物在体内的分布受很多因素的影响,如:① 药物与血浆蛋白结合率;② 器官血流量;③ 药物与组织细胞的亲和力;④ 特殊屏障;⑤ 体液 pH 和药物的理化性质。



第四章

影响药物作用的因素及合理用药原则

内 容 提 要

一、影响药物作用的因素

(一) 机体方面

1. 年龄。年龄对药物作用的影响在小儿和老年人方面体现得尤为突出。
2. 性别。妇女有月经、妊娠、哺乳等特点,用药时应注意。
3. 个体差异。对药物的反应少数人存在质和量的差异,这就是个体差异。其中,量的差异表现为高敏性和耐受性。质的差异有变态反应和特异质反应。
4. 病理状态。病理状态可使药物的反应性或药物在体内的代谢发生改变,影响药物的作用。
5. 心理和精神因素。患者的心理和精神因素可影响药物疗效。

(二) 药物方面

1. 药物的化学结构。一般来说,药物的化学结构相似,其作用也相似;但对于某些药物,虽然化学结构相似,但作用相反。
2. 剂量与制剂方面的影响。参见第二章“药物效应动力学”和第三章“药物代谢动力学”。

(三) 给药方法

1. 给药途径。给药途径不同,药物出现作用的快慢和强弱不同,有时甚至作用性质也不同。
2. 给药时间和次数。药物半衰期是给药间隔的基本参考依据。
3. 药物相互作用。药物相互作用是指联合应用两种或两种以上药物时,由于药物之间或药物与机体之间相互影响,使药物在药效学或药动学方面发生改变。

二、合理用药原则

1. 明确诊断,慎重用药。
2. 选择合适的给药方案。
3. 因人而异,用药个体化。

4. 对因、对症治疗并重。
5. 严密观察药物的疗效和不良反应。

习题与参考答案

【习题】

一、名词解释

1. 安慰剂
2. 耐受性
3. 耐药性

二、填空题

影响药物作用的机体方面因素有_____、_____、_____、_____以及_____。

三、选择题

1. 连续用药使人体对药物的敏感性下降称为()。
A. 耐药性
B. 耐受性
C. 依赖性
D. 副作用
E. 成瘾性
2. 导致药物效应出现个体差异的主要因素是()。
A. 遗传因素
B. 环境因素
C. 机体因素
D. 剂量因素
E. 疾病因素
3. 安慰剂是指()。
A. 治疗辅助用药
B. 保持病人乐观情绪的制剂
C. 无药理活性的制剂
D. 含有极少量药理活性成分的制剂
E. 对症治疗用药
4. 影响药效的因素是()。
A. 年龄和性别
B. 给药时间
C. 给药途径
D. 病理状态
E. 以上都是

【参考答案】

一、名词解释

1. 安慰剂:由本身没有特殊药理活性的中性物质(如乳糖、淀粉等)制成的外形似药的制剂。
2. 耐受性:机体对长期应用的药物反应性降低。

3. 耐药性:病原体或肿瘤细胞对反复应用的化学治疗药物的敏感性降低,也称抗药性。

二、填空题

年龄 性别 个体差异 病理状态 心理和精神因素

三、选择题

1. B 2. A 3. C 4. E

第五章

传出神经系统药物概述



内容提要

一、传出神经系统的递质与分类

(一) 传出神经系统的递质

1. 乙酰胆碱(ACh)。ACh是胆碱能神经递质,在胆碱能神经纤维末梢内,由胆碱和乙酰辅酶A在胆碱乙酰化酶催化下生成,贮存于囊泡中。当神经冲动到达末梢时,释放到突触间隙,与突触后膜上的胆碱能受体特异性结合产生相应的效应;随后迅速被突触部位的胆碱酯酶(AChE)水解为胆碱和乙酸。

2. 去甲肾上腺素(NA)。NA主要存在肾上腺素能神经末梢部位,由酪氨酸在酪氨酸羟化酶催化下生成多巴,再经多巴脱羧酶脱羧后生成多巴胺,然后进入囊泡经多巴胺 β -羟化酶催化生成NA,并贮存于囊泡中。当神经冲动到达末梢时释放到突触间隙,与突触后膜上的相应受体特异性结合产生效应。大部分NA(75%~90%)被重新摄取到神经末梢,小部分被单胺氧化酶(MAO)及儿茶酚氧位甲基转移酶(COMT)破坏。

(二) 传出神经系统的分类

1. 胆碱能神经。兴奋时,纤维末梢释放ACh。其包括交感神经和副交感神经的节前纤维、副交感神经的节后纤维、运动神经、少数交感神经的节后纤维(如支配汗腺及骨骼肌血管)。

2. 肾上腺素能神经。兴奋时,末梢释放去甲肾上腺素。其主要是大部分交感神经的节后纤维。

二、传出神经系统受体的类型及效应

(一) 胆碱受体

1. M受体(毒蕈碱型胆碱受体)。M受体主要分布于节后胆碱能神经纤维所支配的效应器,兴奋时表现为心脏抑制、血管扩张、内脏平滑肌收缩、腺体分泌增加、瞳孔缩小等。

2. N受体(烟碱型胆碱受体)。N受体有 N_1 和 N_2 两种亚型。N受体兴奋时表现为神经节兴奋和肾上腺髓质分泌、骨骼肌收缩。

(二) 肾上腺素受体

1. α 受体(α 型肾上腺素受体)。 α 受体有 α_1 和 α_2 两种亚型。 α 受体兴奋时表现为皮肤、黏