

医学高等专科学校教材
中央广播电视大学医科大专推荐教材

Yaolixue

■主编
张 远 张 力

药 理 学

(第 二 版)

● Yaolixue

北京大学医学出版社

医学高等专科学校教材
中央广播电视大学医科大专推荐教材

药 理 学

(第二版)

主 编 张 远 张 力

副主编 悦随士 李建恒

编 者 (按姓氏笔画为序)

王新华 邯郸医学高等专科学校

王瑞婷 承德医学院

马丽杰 内蒙古医学院

马俊江 北京大学医学部

田河林 邯郸医学高等专科学校

李卫东 北京大学医学部

李学军 北京大学医学部

李宝群 承德医学院

李建恒 河北省职工医学院

沈丽霞 张家口医学院

张 力 张家口医学院

张 远 北京大学医学部

张延霞 邯郸医学高等专科学校

周玉娟 河北省职工医学院

悦随士 邯郸医学高等专科学校

郝志敏 承德医学院

郝希俊 承德医学院

邵 旦 承德医学院

北京大学医学出版社

YAO LI XUE

图书在版编目 (CIP) 数据

药理学/张远, 张力主编. —2 版. —北京: 北京大学医学出版社, 2003.2
ISBN 7-81071-424-4

I. 药… II. ①张…②张… III. 药理学
IV. R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 000807 号

北京大学医学出版社出版发行
(100083 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内)

责任编辑: 冯智勇

责任校对: 周 励

责任印制: 郭桂兰

莱芜市圣龙印务书刊有限责任公司印刷 新华书店经销
开本: 787mm × 1092mm 1/16 印张: 19.5 字数: 490 千字
2003 年 2 月第 2 版 2003 年 2 月第 1 次印刷 印数: 1 - 15000 册
定价: 25.50 元

版权所有 不得翻印

出版说明

为了适应学科发展和教学改革的新形势，我社组织北京大学医学部以及首都医科大学、山西医科大学、内蒙古医学院、华北煤炭医学院、承德医学院、张家口医学院、河北省职工医学院、邯郸医学高等专科学校的专家教授对我社 1994 年出版的医学大专教材作了修订，出版第二版，尽可能将最优秀的教材奉献给读者。这套医学大专教材，包括人体解剖学、组织学与胚胎学、医学基础化学、人体生理学、医学生物化学、医学寄生虫学、医学免疫学与微生物学、医学遗传学、病理学、病理生理学、药理学、诊断学基础、预防医学、护理学基础、内科学、外科学、妇产科学、儿科学、五官科学（耳鼻咽喉科学、眼科学、口腔科学）、皮肤性病学、传染病学、中医学等 22 本。其中 14 门基础医学教材为“中央广播电视大学医科大专指定教材”。

本套教材是根据医学大专学生的培养目标和教学大纲，在总结各校教学经验的基础上编写的。强调少而精和实用性，保证基本理论和基本知识的内容，适当反映学科发展趋势。这套系列教材除主教材外，各书配有辅导教材，即学习指导，便于学生自学。本套教材适用于医学高等专科学校学生（含临床医学、预防医学、口腔医学、护理学、妇幼卫生、精神卫生、医学检验、医学影像等专业）、大专层次的高职教育、网络教育、成人教育及专业证书班学生。授课教师可根据专业和学时数，选择重点讲授。

本套教材在策划、组稿、编写过程中，得到有关院校领导和中央电大医科课程主持教师的大力支持和各位编审人员的通力合作，在此一并致以衷心的感谢。

第二版前言

随着我国医学教育事业的蓬勃发展，教材建设备受重视，《药理学》第二版即将正式出版。《药理学》第一版自 1995 年出版以来得到了广大教师和学生的肯定，在 7 年中已重印 7 次，发行量达 10 万册。本书已列入“北京市高等教育精品教材建设工程立项项目”。第二版是在第一版的基础上，根据新世纪医学教育改革的精神及第一版在使用过程中的反馈意见进行了修订再版。

本版调整了部分编写院校，组织了在第一线、具有丰富教学经验的教师参加编写工作。修订中删减陈旧的内容，增补公认的新概念、新进展，使本书内容能与国家执业医师资格考试、临床助理医师考试、国家执业药师资格考试的要求接轨。编写中注意少而精、重点突出、删繁就简、着重实用的原则，便于学生学习和掌握。

本版主要章节均撰写了临床用药评价，并为保证医疗、教学、科研的安全用药，保留了麻醉药品和精神药品品种附录，便于广大临床医护工作者参考。

由于时间比较仓促及编写人员水平和能力所限，本教材中存在的不妥之处，恳请读者批评、指正。

编 者

2003 年 1 月

目 录

第一章 绪论	(1)	二、药物方面的因素	(20)
一、药理学研究对象和任务	(1)	(一) 药物的化学结构	(20)
二、药理学发展史	(2)	(二) 药物的理化性质和剂型	(20)
第二章 药物效应动力学	(3)	(三) 药物的剂量	(21)
一、药物的作用和药理效应	(3)	三、给药途径和用药时间	(21)
二、药物的治疗作用与不良反应	(4)	(一) 给药途径	(21)
三、量效关系	(4)	(二) 用药时间	(22)
四、构效关系	(6)	四、联合用药及药物相互作用	(22)
五、药物作用机制	(6)	(一) 药效学中药物相互作用	(22)
六、药物与受体的相互作用及受体学说	(7)	(二) 药动学中药物相互作用	(23)
第三章 药物代谢动力学	(9)	五、药物依赖性和耐受性	(23)
一、药物的跨膜转运	(9)	第五章 传出神经药理概论	(24)
(一) 被动转运	(9)	一、传出神经的分类与化学传递	(24)
(二) 主动转运	(10)	二、传出神经的递质	(25)
二、药物的体内过程	(10)	(一) 乙酰胆碱 (acetylcholine, ACh)	(25)
(一) 吸收	(10)	(二) 去甲肾上腺素 (noradrenaline, NA)	(25)
(二) 分布	(11)	三、传出神经的受体	(26)
(三) 代谢	(12)	(一) 受体的类型、分布与效应	(26)
(四) 排泄	(14)	(二) 递质与受体结合产生效应的机制	(27)
三、药代动力学基本参数及其概念	(14)	四、传出神经药物的作用方式与分类	(27)
(一) 时量曲线	(15)	(一) 传出神经药物的作用方式	(27)
(二) 药物消除动力学	(15)	(二) 传出神经药物的分类	(28)
(三) 房室模型	(16)	第六章 拟胆碱药	(29)
(四) 药代动力学参数	(17)	一、M 胆碱受体兴奋药	(29)
第四章 影响药物效应的因素	(19)	二、胆碱酯酶抑制药	(30)
一、机体方面的因素	(19)	(一) 可逆性胆碱酯酶抑制药	(30)
(一) 年龄	(19)	(二) 难逆性胆碱酯酶抑制药	(32)
(二) 性别	(19)	第七章 M 胆碱受体阻断药	(33)
(三) 精神因素	(19)	一、阿托品和阿托品类生物碱	(33)
(四) 病理状态	(19)		
(五) 遗传因素	(20)		
(六) 昼夜节律	(20)		

二、阿托品的合成代用品.....	(36)	二、抗胆碱药.....	(81)
第八章 N 胆碱受体阻断药.....	(38)	第十七章 镇痛药.....	(82)
一、神经节阻断药.....	(38)	一、阿片生物碱类镇痛药.....	(82)
二、骨骼肌松弛药.....	(38)	二、人工合成镇痛药.....	(86)
(一) 除极化型.....	(38)	三、其他类镇痛药.....	(88)
(二) 非除极化型.....	(39)	四、阿片受体拮抗剂.....	(88)
第九章 拟肾上腺素药.....	(41)	五、镇痛药成瘾及戒毒治疗.....	(89)
一、 α 和 β 受体兴奋药.....	(41)	六、癌症病人的止痛治疗.....	(89)
二、 α 受体兴奋药.....	(44)	第十八章 中枢兴奋药.....	(92)
三、 β 受体兴奋药.....	(45)	一、主要兴奋大脑皮层的药物.....	(92)
第十章 抗肾上腺素药.....	(47)	二、主要兴奋延脑呼吸中枢与刺激颈动 脉体和主动脉体化学感受器药物	(93)
一、 α 受体阻断药.....	(47)	三、脑功能改善药.....	(93)
二、 β 受体阻断药.....	(49)	第十九章 解热镇痛抗炎药.....	(96)
第十一章 全身麻醉药.....	(51)	一、概述.....	(96)
一、吸入麻醉药.....	(51)	二、水杨酸类.....	(98)
二、静脉麻醉药.....	(53)	三、苯胺类.....	(100)
三、复合麻醉.....	(54)	四、吡唑酮类.....	(100)
第十二章 局部麻醉药.....	(56)	五、其他抗炎有机酸类.....	(101)
一、局部麻醉药的药理.....	(56)	六、选择性抑制 COX-2 的药物.....	(102)
二、局部麻醉的常用给药方法.....	(57)	七、解热镇痛药的复方配伍.....	(102)
三、常用局部麻醉药.....	(58)	八、抗痛风药.....	(103)
第十三章 镇静、催眠、抗焦虑药.....	(60)	第二十章 抗高血压药.....	(105)
一、苯二氮革类.....	(60)	一、利尿药.....	(105)
二、巴比妥类.....	(62)	二、钙拮抗药.....	(105)
三、其他类.....	(64)	三、血管紧张素 I 转化酶抑制剂及 血管紧张素 II 受体 (AT_1) 拮抗 剂.....	(106)
第十四章 抗精神失常药.....	(66)	(一) 血管紧张素 I 转化酶抑制剂	(106)
一、抗精神病药.....	(66)	(二) 血管紧张素 II 受体 (AT_1) 拮 抗剂.....	(107)
(一) 吩噻嗪类.....	(66)	四、影响交感神经系统药.....	(107)
(二) 硫杂蒽类.....	(68)	五、松弛血管平滑肌药.....	(109)
(三) 丁酰苯类.....	(69)	第二十一章 治疗慢性心功能不全药	(112)
(四) 其他类.....	(69)	一、慢性心功能不全的病理生理和 药物作用的环节.....	(112)
二、抗躁狂抑郁症药.....	(70)	二、常用药物.....	(113)
(一) 抗躁狂症药.....	(70)		
(二) 抗抑郁症药.....	(70)		
三、抗焦虑药.....	(72)		
第十五章 抗惊厥药和抗癫痫药.....	(74)		
一、抗惊厥药.....	(74)		
二、抗癫痫药.....	(74)		
第十六章 抗震颤麻痹药.....	(79)		
一、拟多巴胺类药.....	(79)		

(一) 正性肌力药	(113)	(五) 多烯脂肪酸类	(145)
(二) 血管扩张药	(118)	(六) 抗脂质氧化剂	(145)
(三) β 肾上腺素受体阻断药 ...	(119)	第二十六章 利尿药和脱水药	(147)
(四) 血管紧张素转化酶抑制药和 血管紧张素 II 受体拮抗药	(120)	一、利尿药	(147)
(五) 醛固酮拮抗药	(121)	(一) 利尿药作用的生理学基础	(147)
(六) 利尿药	(121)	(二) 常用利尿药	(149)
第二十二章 抗心律失常药	(123)	二、脱水药	(152)
一、正常的心肌电生理	(123)	第二十七章 作用于呼吸系统的药物	(154)
(一) 心肌细胞膜电位	(123)	一、平喘药	(154)
(二) 自律性	(123)	(一) 肾上腺素受体激动药	(154)
(三) 兴奋性和不应期	(124)	(二) 茶碱类	(155)
(四) 传导性	(124)	(三) M 受体阻断药	(156)
二、心律失常发生的机制及药物分 类	(124)	(四) 糖皮质激素类	(156)
(一) 冲动形成异常	(124)	(五) 肥大细胞膜稳定药	(157)
(二) 冲动传导异常	(124)	二、镇咳药	(158)
三、常用的抗心律失常药物	(125)	三、祛痰药	(159)
第二十三章 钙拮抗药	(132)	第二十八章 作用于消化系统的药物	(162)
一、钙离子通道及钙拮抗药的分类	(132)	一、助消化药	(162)
(一) 钙离子通道	(132)	二、抗消化性溃疡药物	(162)
(二) 钙拮抗药的分类	(132)	(一) 抗酸药	(163)
二、钙拮抗药的药理作用与应用 ...	(133)	(二) 胃酸分泌抑制药	(163)
三、常用钙拮抗药	(135)	(三) 胃、十二指肠粘膜保护药	(164)
第二十四章 抗心绞痛药	(137)	(四) 抗幽门螺杆菌药	(165)
一、硝酸酯类	(137)	三、止吐药	(165)
二、 β 受体阻断药	(140)	四、泻药	(166)
三、常用钙拮抗药	(140)	(一) 容积性泻药	(166)
第二十五章 抗高脂血症药	(142)	(二) 接触性泻药	(166)
一、血脂代谢及高脂血症	(142)	(三) 润滑性泻药	(167)
(一) 血脂代谢	(142)	五、止泻药	(167)
(二) 高脂血症	(142)	六、利胆药	(167)
二、抗高脂血症药	(143)	第二十九章 作用于血液及造血系统的 药物	(169)
(一) HMG-CoA 还原酶抑制剂	(143)	一、止血药	(169)
(二) 胆汁酸结合树脂	(143)	(一) 促进凝血因子生成药	(169)
(三) 苯氧酸 (fibric acid) 类 ...	(144)	(二) 抗纤维蛋白溶解药	(170)
(四) 烟酸类	(144)	(三) 促血小板生成药	(170)

二、抗凝血药	(171)		(198)
三、抗血栓药	(172)	一、甲状腺激素	(198)
(一) 抗血小板药	(172)	二、抗甲状腺药	(199)
(二) 纤维蛋白溶解药	(173)	(一) 硫脲类	(199)
四、抗贫血药	(173)	(二) 碘及碘化物	(200)
(一) 铁制剂	(173)	(三) 放射性碘	(200)
(二) 维生素类	(174)	(四) β 受体阻断药	(201)
(三) 其他	(175)	第三十五章 胰岛素及口服降血糖药	(202)
五、促红细胞生成药	(175)	一、胰岛素	(202)
(一) 粒细胞集落刺激因子	(176)	二、口服降血糖药	(203)
(二) 粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子	(176)	(一) 磺酰脲类	(203)
六、扩充血容量药	(176)	(二) 双胍类	(204)
第三十章 子宫兴奋药	(179)	(三) α -葡萄糖苷酶抑制剂	(205)
一、垂体后叶激素类	(179)	(四) 胰岛素增敏剂	(205)
二、麦角生物碱类	(180)	第三十六章 抗菌药物概论及抗菌药物的合理应用	(207)
三、前列腺素类	(180)	一、抗菌药物概论	(207)
第三十一章 组胺与抗组胺药	(182)	(一) 抗菌药物基本概念	(207)
一、组胺受体激动药	(182)	(二) 抗菌药物作用机制	(207)
二、H受体阻断药	(183)	(三) 细菌的耐药性	(208)
(一) H_1 受体阻断药	(183)	二、抗菌药物的合理应用	(208)
(二) H_2 受体阻断药	(184)	第三十七章 人工合成抗菌药	(212)
第三十二章 肾上腺皮质激素类药物	(185)	一、喹诺酮类药物	(212)
一、糖皮质激素	(185)	二、磺胺类药物	(213)
二、盐皮质激素	(189)	三、甲氧苄啶	(215)
三、促皮质激素	(189)	四、硝基呋喃类药物	(216)
第三十三章 性激素类药及避孕药	(191)	第三十八章 β -内酰胺类抗生素	(218)
一、雌激素类药及雌激素拮抗药	(191)	一、青霉素类	(218)
(一) 雌激素类药	(191)	(一) 天然青霉素	(218)
(二) 孕激素拮抗药	(192)	(二) 半合成青霉素	(219)
二、孕激素类药	(192)	二、头孢菌素类	(221)
三、雄激素类药和同化激素类药	(193)	三、其他 β -内酰胺类抗生素	(224)
(一) 雄激素类药	(193)	(一) 头霉素类	(224)
(二) 同化激素类药	(194)	(二) 碳青霉烯类	(224)
四、避孕药	(194)	(三) 氧头孢烯类	(224)
(一) 主要抑制排卵的避孕药	(194)	(四) 单环 β -内酰胺类	(225)
(二) 抗着床避孕药	(196)	四、 β -内酰胺酶抑制剂	(225)
(三) 男性避孕药	(196)	第三十九章 大环内酯类及其他抗生素	(228)
第三十四章 甲状腺激素及抗甲状腺药			

一、大环内酯类	(228)	三、抗肿瘤药物常见的不良反应和 防治措施	(260)
二、林可霉素类	(229)	四、抗恶性肿瘤药的合理应用	(261)
三、万古霉素类	(230)	(一) 大剂量间歇疗法	(261)
第四十章 氨基糖苷类抗生素及多粘菌素	(232)	(二) 序贯疗法	(261)
一、氨基糖苷类抗生素	(232)	(三) 联合疗法	(261)
(一) 共同特点	(232)	第四十六章 影响免疫功能的药物 ..	(264)
(二) 常用药物	(233)	一、免疫抑制药	(264)
二、多粘菌素类	(234)	二、免疫增强药	(265)
第四十一章 广谱抗生素	(236)	第四十七章 解毒药	(268)
一、四环素类	(236)	一、有机磷酸酯类中毒解毒药	(268)
二、氯霉素	(237)	二、金属和类金属中毒解毒药	(270)
第四十二章 抗真菌药和抗病毒药 ..	(239)	三、氰化物中毒解毒药	(270)
一、抗真菌药	(239)	四、灭鼠药中毒解救药	(271)
二、抗病毒药	(240)	第四十八章 皮肤科及五官科用药 ..	(273)
第四十三章 抗结核病药和抗麻风病药	(242)	一、皮肤科用药	(273)
一、抗结核病药	(242)	(一) 清洁剂 (cleaning agent)	(273)
二、抗麻风病药	(245)	(二) 消毒防腐药 (antiseptics)	(273)
第四十四章 抗寄生虫药	(247)	(三) 抗真菌药 (antifungus agent)	(273)
一、抗疟药	(247)	(四) 抗病毒药 (antiviral agent)	(274)
二、抗阿米巴病药及抗滴虫药	(250)	(五) 杀虫药 (parasiticide)	(274)
三、驱肠虫药	(252)	(六) 角质促进或溶解药	(274)
第四十五章 抗恶性肿瘤药	(255)	(七) 止痒剂 (antipruritic)	(274)
一、细胞增殖周期及药物作用环节	(255)	(八) 留体抗炎药	(274)
(一) 根据增殖状态对细胞的分类	(255)	(九) 其他	(275)
(二) 细胞增殖周期与药物作用 环节	(256)	二、眼科用药	(275)
(三) 抗肿瘤药物的分类	(256)	三、耳鼻喉科用药	(276)
二、常用的抗肿瘤药	(256)	附录 1 药物剂型及处方	(278)
(一) 烷化剂	(256)	附录 2 麻醉药品品种目录	(283)
(二) 抗肿瘤抗生素	(257)	附录 3 精神药品品种目录	(284)
(三) 激素类药物	(258)	药名中文索引	(285)
(四) 抗代谢药	(259)	药名英文索引	(293)
(五) 植物药及其他药物	(259)		

第一章 绪 论

一、药理学研究对象和任务

药理学 (pharmacology) 是研究药物与机体相互作用规律和原理的科学, 是一门为临床合理用药、防治疾病提供基本理论的医学基础学科。药理学既研究药物对机体的作用及作用原理即药物效应动力学, 简称药效学 (pharmacodynamics), 也研究药物在体内的过程即阐明药物在体内吸收、分布、生物转化及排泄等过程中的变化及规律, 称为药物代谢动力学, 简称药动学 (pharmacokinetics)。药物 (drug) 是指用于预防、治疗或诊断疾病、但对用药者无害的各种物质。天然药物多数是植物, 也有动物和矿物, 现代药物多为天然药物的有效成分、人工合成药及生物制品, 近年来还发展了基因工程药物。制剂 (preparation) 是指药物经过加工, 制成便于病人使用、符合治疗要求、能安全运输和贮存的各种剂型, 如片剂、酏剂、注射剂、软膏等。

药理学也是新药研究以及发掘祖国医药学遗产的重要手段。药理学研究成果还为揭示和发展生命科学提供重要的科学资料。在药理学的教学中, 要运用生理学、生物化学、病理学、微生物学和免疫学等知识理解药物的药理作用和不良反应, 为临床合理用药提供坚实的理论基础。学习药理学的重点在于掌握各种药物有什么主要药理作用, 并联系其临床应用, 掌握重要的不良反应和禁忌证等, 对药物的作用机制也应有所了解。

近年来新药不断地被研究和开发, 新药系指我国未生产过的药品; 已生产的药品, 凡增加新的适应证、改变给药途径和改变剂型的亦属新药范围。新药的研究可分为临床前研究、临床研究和售后调研三个步骤, 最终目的是证明新药人用的安全性和有效性。研制的新药须经我国 1985 年颁布的《新药审批办法》批准。

(1) 临床前研究: 包括药学 (生产工艺、质量控制和稳定性等) 研究、药理学 (动物的药效学和药动学) 研究以及毒理学 (急、慢性毒性和特殊毒性等) 研究。临床前研究的资料须经过有关部门审核后方能进行临床研究。

(2) 临床研究: 我国目前分 3 期。I 期以健康志愿者为受试对象, 包括药物人体耐受性试验及药代动力学研究, 为制定给药方案提供依据。II 期以少量病人为对象, 进行新药与对照药的随机、双盲、对照的临床试验, 以观察新药的有效性和安全性。III 期为扩大的多中心临床试验, 一般不少于 300 例, 以进一步评价新药的有效性和安全性。新药通过此期试验后, 方被批准生产、上市。新药临床试验必须遵循赫尔辛基宣言原则及新药临床试验规范 (Good Clinical Practice, GCP)。

(3) 售后调研: 是新药上市后进行的社会性考查与评价, 考察广泛、长期使用后的疗效和不良反应。

为规范药品管理, 我国于 1953 年公布了《中华人民共和国药典》, 是记载药品标准的典籍, 收载疗效肯定的中西药品和制剂, 并规定其标准规格和检验方法, 作为药品生产、检验、供应、使用和管理的依据, 现为 2000 年版。1984 年公布了《中华人民共和国药品管理法》, 2000 年修订。1996 年公布了《国家基本药物目录》, 收载了西药约 770 种, 中药约

1200 种，均为我国防治疾病必需的药物，可减少滥用药物给人民健康带来的危害，每两年调整一次。近年还规定了处方药和非处方药。须凭医师处方购买的为处方药（prescription drugs）。用于缓解一般常见疾病的症状、其疗效和安全性均较好的药物，不需处方即可购买的为非处方药（over-the-counter，OTC），分为甲、乙两类，均在药房出售，乙类可在一般商店出售。此外我国还有麻醉药品（附录 2）和精神药品（附录 3）管理法等。

二、药理学发展史

药理学是在药物学的基础上发展起来的。《神农本草经》是我国最早的药物学著作，收载中药 365 种，其中不少药物仍然沿用至今，如大黄、麻黄等。明朝李时珍的《本草纲目》（1590 年）是最重要的本草书，全书 52 卷，约 190 万字，共收载药物 1892 种，已译成日、朝、英、德、法、俄、拉丁等 7 种文字，传播到世界各地，成为全世界重要的药物学文献之一。随着科学技术的发展和专业分工，现代研究药物的学科逐渐分化为几门独立的科学，即生药学、药物化学、药剂学和药理学。

现代药理学的建立是从 19 世纪开始的，其发展与现代科学技术的发展紧密相关。20 世纪中叶药理学取得了飞速的发展。1909 年发明的砷凡纳明治疗梅毒，开创了化学合成药物治疗传染病的新纪元，1935 年发明磺胺药，1940 年发现青霉素，从此进入抗生素的新时代。此外还在抗精神病药、抗高血压药、抗肿瘤药等方面开辟了药物治疗的新领域。近 20～30 年来，随着基础理论和实验技术的发展，药理学研究已深入到受体和分子水平，使药物作用原理的研究从宏观引入微观。在学科发展上，出现了许多新的分支，如生化药理学、分子药理学、遗传药理学、免疫药理学和临床药理学等。

我国药理学研究始于上世纪 20 年代，开展了麻黄、黄连、常山、鸦胆子等中药研究，取得了一些成果，但进展十分缓慢。新中国成立后，药理学逐步得到发展，专业队伍逐渐扩大，研究成果日益增多，特别是在中草药药理研究如强心苷（羊角拗苷）、镇痛药（罗通定）、抗胆碱药（山莨菪碱）、钙拮抗药（汉防己甲素）、血管舒张药（川芎嗪）、抗疟药（青蒿素）、抗肿瘤药（喜树碱、紫杉醇）等方面成绩显著。在理论研究上也取得不少成果，例如阐明了吗啡的镇痛作用部位是在第三脑室周围和导水管周围灰质，这对镇痛作用机制的研究起了重要作用，但与世界水平相比还有一定距离，我国的药理学工作者还要奋发努力，为药理学及其分支学科的发展做出贡献。

（张 远）

第二章 药物效应动力学

药物效应动力学（pharmacodynamics，简称药效学）研究药物作用于机体而引起的生理、生化效应及其规律和产生的原理，并介绍药效学的基本概念，药物剂量与效应关系、构效关系及药物与受体的相互作用。

一、药物的作用和药理效应

在药物的影响下，机体所产生的机能、形态和生化方面的改变称为药物的作用（action），是指药物与机体的初始反应，如肾上腺素与肾上腺素受体的相互作用。而药物作用于机体引起机体器官原有功能水平的改变，如肾上腺素引起心率加快、血压升高等称为效应（effect）。实际应用中二者互相通用。

1. 药物的基本作用 在药物对机体发生作用的过程中，药物通过影响机体某些器官或组织所固有的生理功能而发挥作用。使原有功能水平增强，称为兴奋（stimulation），如升高血压、兴奋呼吸等；使原有功能水平降低，称为抑制（inhibition），如降压、镇静、催眠等。因此，兴奋和抑制是药物作用的两种基本类型。一种药物对不同器官或组织可分别产生兴奋或抑制作用，例如肾上腺素可收缩皮肤粘膜血管（兴奋作用），舒张骨骼肌血管及松弛支气管平滑肌（抑制作用）。

2. 局部作用和吸收作用 药物与机体接触，在未被吸收入血液循环之前，在用药局部所表现的效应称为局部作用（local action）。例如普鲁卡因局部注射后对外周神经的麻醉作用、抗酸药中和胃酸作用等。药物吸收进入血液循环，分布到全身，对机体内部某些器官发生的作用，则称为吸收作用（absorptive action）或“全身作用”（systemic action），如口服麻黄碱吸收后扩张支气管。外用药也可通过皮肤或粘膜吸收产生吸收作用，甚至引起中毒，在临床用药时必须注意。有些药物口服不易吸收，只在肠道产生局部作用，如口服硫酸镁导泻，口服庆大霉素在肠道内杀菌等。

3. 直接作用和间接作用 药物直接作用于组织或器官引起的效应称为直接作用，如强心苷的强心作用。多数药物还可以通过不同的机制发挥间接作用，如强心苷的强心作用改善了心功能不全病人的体循环和肺循环功能而产生利尿、消除水肿和改善呼吸困难等；给昏倒的病人嗅氨水，可以反射地兴奋呼吸中枢和血管运动中枢，产生苏醒作用；长期大量应用糖皮质激素有抗炎和免疫抑制作用，但外源性激素的增多对脑垂体前叶的负反馈作用，干扰了肾上腺皮质功能的生理调节，使肾上腺皮质功能低下甚至萎缩等均为间接作用。

4. 药物作用的选择性 在一定剂量范围内，多数药物吸收后，只对某一、两种器官或组织产生明显的药理作用，而对其他组织作用很小甚至无作用，药物的这种特性称为选择性（selectivity）。例如强心苷主要兴奋心肌引起收缩力加强，而对骨骼肌的收缩无影响。药物选择性的原因可能与以下几方面有关：①药物化学结构的特异性；②药物只干扰某种组织的生化过程；③不同的组织器官对药物的亲和力和敏感性不同。药物的选择性是相对的，与用药的剂量有关，如苯巴比妥在小剂量时只有镇静作用，增加剂量则可引起催眠甚至昏迷和呼吸抑制。选择性作用的临床意义在于选择性高的药物针对性强，可以准确地治疗某种疾病，毒

副反应较少；选择性低的药物，作用范围广，影响多种组织器官，不良反应多。

二、药物的治疗作用与不良反应

1. 治疗作用 有利于改变机体的生理生化功能或病理过程，能达到防治疾病效果的作用称为治疗作用 (therapeutic action)。可分为：①对因治疗 (治本)：如抗生素杀灭体内致病微生物，解毒药促进体内毒物的消除等；②对症治疗 (治标)：可以改善症状治疗疾病，如解热、镇痛、平喘等。有些症状如休克、惊厥、哮喘等如不及时消除或改善，可能造成生命危险，因此对症治疗和对因治疗都很重要。在某些情况下对症治疗比对因治疗更为重要；③补充治疗：补充体内营养或内源性物质 (如激素) 不足的药物，故又称替代疗法，可部分起到对因治疗作用，但应注意引起缺乏的原因。

2. 不良反应 对机体带来不适、痛苦或损害的反应，称为不良反应 (adverse reaction)。

(1) 副作用 (side reaction)：是在治疗剂量时出现的与治疗目的无关的作用，可能给病人带来不适或痛苦。一般指对机体危害轻，而且是可以恢复的功能性变化，如阿托品引起口干、阿司匹林对胃肠道的刺激作用等。

(2) 毒性反应 (toxic reaction)：指用药剂量过大、疗程过长或消除器官功能低下时药物蓄积过多引起的危害性反应。毒性反应立即发生称急性毒性，如水杨酸引起恶心、呕吐等。急性毒性多损害胃肠道、循环、呼吸及神经系统功能。长期用药时，药物在体内蓄积逐渐发生的毒性称慢性毒性，如长期或大剂量应用醋氨酚可致肝、肾损害。慢性毒性多损害肝、肾、骨髓及内分泌功能。某些药物还有致癌、致畸胎、致突变 (干扰 DNA 复制，引起基因突变) 的毒性作用。

(3) 后遗效应 (after effect)：指停药后血浆药物浓度已降到阈浓度以下时残存的生物效应，如服用巴比妥类催眠药后，次日晨出现乏力、困倦现象，长期应用肾上腺皮质激素后引起肾上腺皮质萎缩，数月内难以恢复。

(4) 继发反应 (secondary reaction)：是在药物治疗作用之后的一种反应，是药物发挥治疗作用的不良后果，亦称治疗矛盾。例如长期应用广谱抗菌药时，肠道中敏感细菌被消灭，不敏感的细菌如葡萄球菌或真菌则大量繁殖，从而引起继发性感染。

(5) 变态反应 (allergy)：又称过敏反应，是少数人对某些药物产生的免疫反应，与剂量无关。临床表现有皮疹、药热、哮喘等，严重者引起过敏性休克。致敏原可以是药物本身，或其代谢产物，也可能是制剂中的杂质，它们与体内蛋白质结合形成全抗原，刺激机体产生抗体，引起抗原抗体反应。为预防变态反应发生，用药前要询问病人的过敏史，对于常致过敏的药物 (如青霉素等) 要做皮肤过敏试验，阳性反应者禁用该药。

(6) 特异质反应 (idiosyncratic reaction)：少数特异体质病人对某些药物反应特别敏感，反应性质也可能与常人不同，是一类先天性遗传异常反应。例如遗传性血浆胆碱酯酶活性降低的患者对琥珀胆碱高度敏感，易引起中毒。

三、量效关系

药物剂量与效应之间的规律性变化称为量效关系 (dose-effect relationship)。在一定剂量范围内，随剂量增加，药物效应逐渐增强。出现疗效的最小剂量，称最小有效量 (minimal effective dose)。大于最小有效量，临床用药的剂量称治疗量 (therapeutic dose)，继续增加剂量引起中毒反应的最小剂量称最小中毒量 (minimal toxic dose)。对剧毒药物，药典还规定了

极量 (maximal dose), 比治疗量大, 比最小中毒量小。医生用药不得超过极量, 否则可能引起医疗事故, 医生对此应负法律责任。药理效应有以下两类:

1. 量反应及量效曲线 以数量分级表示的药理效应称量反应 (graded response), 如血压、心率、尿量的改变等。以药物剂量或浓度为横坐标, 药物效应为纵坐标作图, 则得量效曲线。如将剂量或浓度改为对数, 则呈对称 S 形曲线 (图 2-1)。

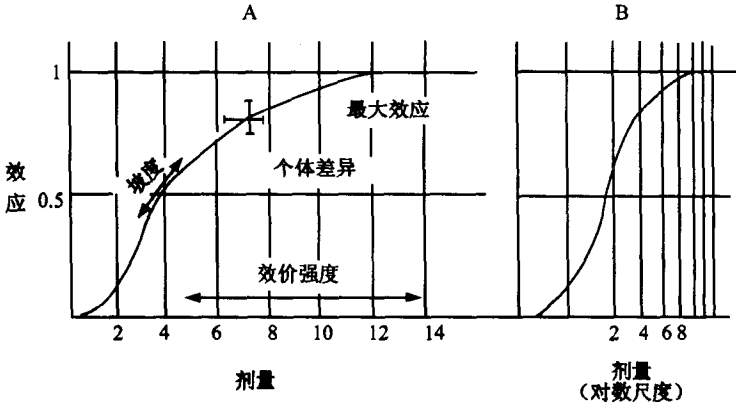


图 2-1 量反应的量效曲线

在量效曲线中, 中段斜率最大, 剂量稍有增减, 效应会明显加强或减弱。斜率较陡表明药效激烈, 斜率平坦表明药效温和。此外, 由此曲线尚可看出剂量或浓度与效应强度的关系: 最小有效量, 是能引起药理效应的最小剂量, 或称阈剂量。随着剂量或浓度的增加, 效应逐渐加强, 当效应增强至最大程度时, 再增加剂量或浓度, 效应不再增强, 此时的效应称为最大效应 (maximal effect), 又称效能 (efficacy)。若继续增加药物剂量, 效应不再加强, 反而会引起毒性反应; 产生一定效应所需的剂量或浓度, 称为药物的效价强度 (potency), 其值越小则强度越大。同一类药物, 他们的最大效应与效价强度不同, 如利尿药以每日排钠量为效应指标进行比较, 呋塞米的最大效应大于氢氯噻嗪, 表明两药效应不同。氢氯噻嗪的效价强度大于呋塞米, 而利尿效能低于呋塞米, 表明产生等效应时剂量不同 (图 2-2)。可见最大效应与效价强度均为药物的重要特性, 可用于药物的有效性评价。

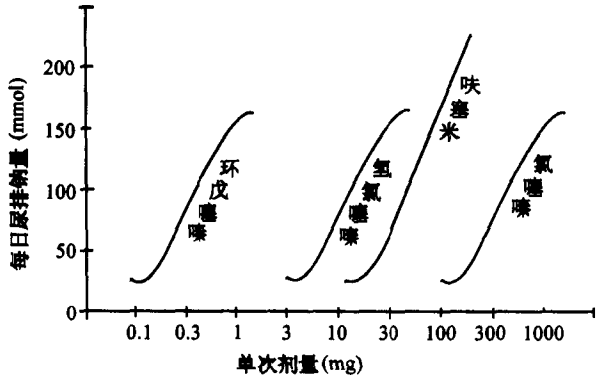


图 2-2 各种利尿药的效价强度及最大效应比较

2. 质反应及量效曲线 有些药理效应只能用阴性或阳性、全或无表示, 称为质反应 (quantal response), 如惊厥或不惊厥、生存或死亡等, 因此必须用多个动物进行实验。在群

体中的个体对同一药物反应（如惊厥）所需要的剂量不同，通常接近常态分布（图2-3），这种因个体而异的药物反应就是个体差异。如以阳性率表示效应，用累加阳性率与对数剂量（或浓度）作图呈对称S形曲线。曲线中央部（50%反应处）接近直线，斜率最大，其相应的剂量为半数效应量，如以疗效为指标则称为半数有效量（50% effective dose, ED_{50} ）。如以惊厥或死亡为指标，则称半数惊厥量（50% convulsive dose, CD_{50} ），或半数致死量（50% lethal dose, LD_{50} ）。通常以药物 LD_{50}/ED_{50} 的比值称为治疗指数（therapeutic index, TI），用以评价药物的安全性，治疗指数大的药物相对较安全。有人用1%致死量（ LD_1 ）与99%有效量（ ED_{99} ）的比值来衡量药物的安全性，5%致死量（ LD_5 ）与95%有效量（ ED_{95} ）之间的距离称为药物的“安全范围”。

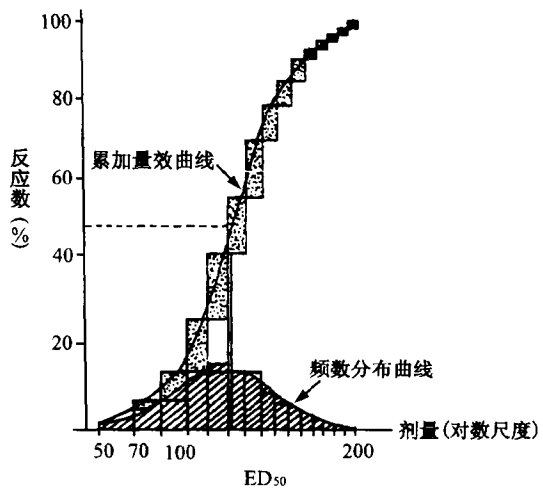


图2-3 质反应的频数分布曲线和累加量效曲线
频数分布曲线：100个人的有限剂量分布情况（常态分布）；累加量效曲线：频数分布曲线中每个长方形的累加曲线

四、构效关系

药物的化学结构决定了药物作用的特异性，如尿嘧啶并无抗癌活性，引入一个氟原子，成为5-氟尿嘧啶，就成了抗癌药。一般地说，结构相似的化合物能与同一酶或受体结合，产生相似的作用或拮抗作用。如氨甲酰胆碱和丙胺太林化学结构均与乙酰胆碱相似，前者具有拟胆碱作用，而后者则具有抗胆碱作用。有的药物结构相同，而光学异构体不同，则药理作用不同。多数左旋体具有药理作用，而右旋体则无作用，如左旋的氯霉素、左旋咪唑、左旋多巴等。也有少数右旋药物有较强的药理作用。近年来进行了定量构效关系（QSAR）药效模式图像技术等方面研究，不仅有助于定向合成新药，而且也有助于药物作用机制的研究和理解。

五、药物作用机制

药物作用机制（或机理）是研究药物如何起作用、在何处起作用等问题。由于药物可作用在器官、组织、细胞和分子水平，故药物作用机制亦可表现于不同水平。

1. 改变细胞周围的生理环境 如抗酸药中和胃酸、静脉注射甘露醇高渗溶液消除脑水肿和引起利尿。
2. 补充机体所需物质 如激素、维生素及各种元素等。
3. 对神经递质或激素的影响 如麻黄碱促进交感神经末梢释放去甲肾上腺素而引起升压作用，大剂量碘剂抑制甲状腺素释放等。
4. 对酶的抑制或促进 如新斯的明抑制胆碱酯酶而产生拟胆碱作用，尿激酶激活血浆纤溶酶原等。
5. 作用于细胞膜的离子通道 药物还可影响细胞膜的离子通道如 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 K^+ 、 Cl^-

等离子的跨膜转运而发挥作用。如钙拮抗药阻断钙离子通道而有血管扩张和抗心律失常作用，局麻药抑制钠离子通道而阻断神经传导等。

6. 影响核酸代谢 多数抗癌药是通过干扰细胞 DNA 或 RNA 的代谢过程而发挥疗效的，许多抗菌药也是影响细菌核酸代谢而发挥抑菌或杀菌效应。

7. 非特异性作用 一些药物并无特异性作用机制，如消毒防腐药对蛋白质的变性作用，因此只能用于体外杀菌或防腐，不能内服。一些麻醉催眠药（包括乙醇）对于细胞膜脂质结构的扰乱，而对各种细胞均有抑制作用，但中枢神经系统对其更为敏感。还有一些药物通过改变细胞膜的兴奋性，但不影响其静息电位。

8. 受体 见下述。

六、药物与受体的相互作用及受体学说

受体（receptor）是指首先与药物结合并能传递信息、引起效应的细胞成分。有些存在于细胞膜上，多为神经递质受体，如去甲肾上腺素、乙酰胆碱等及自身调节物质受体如前列腺素、组胺等；有些存在于胞浆内，多为激素类受体，如糖皮质激素、盐皮质激素、性激素和甲状腺素等。这些受体均为大分子蛋白质（糖蛋白或脂蛋白），在体内有特定的分布点。受体的两个基本特点：一是识别特异性配体及药物；二是受体与配体复合物能引起生理效应。

受体数目有限，故有饱和性。按受体分子结构和功能不同可分为 G 蛋白偶联受体、门控离子通道型受体、酶活性受体和细胞内受体 4 大类。药物与受体的结合多数是通过氢键、离子键和范德华引力，因此是可逆的；少数通过共价键结合，作用比较持久。细胞膜上的受体数目和反应性可因生物活性物质、激动剂及拮抗剂的浓度或作用的影响而发生改变。上述物质浓度过高或作用过强或长期激动受体，可使受体数目减少，称向下调节，此与长期应用激动剂后受体敏感性下降或产生耐受性有关，如哮喘时久用异丙肾上腺素治疗使疗效降低。反之受体数目增加，称向上调节，与长期应用拮抗剂后受体敏感性增加或与撤药症状有关，如长期用普萘洛尔的高血压患者突然停药，可引起血压反跳现象。因此临床选用药物要考虑受体的亚型，恰当地使用激动药和拮抗药，避免不良反应的发生。

药物与受体结合引起生理效应，须具备两个条件，一是与受体相结合的能力即亲和力（affinity），二是有内在活性（intrinsic activity），即药物能产生效应的能力。由此可以将药物分为三类：

（1）激动药（agonist）：药物与受体有较强的亲和力，也有较强的内在活性。它兴奋受体，产生明显效应，如吗啡兴奋阿片受体，引起镇痛和欣快作用。

（2）拮抗药（antagonist）：药物与受体亲和力较强，但无内在活性，故不产生效应，但能阻断激动药与受体结合，因而对抗或取消激动药的作用。如阿托品阻断乙酰胆碱和毛果芸香碱的拟胆碱作用。拮抗药又可分为竞争性拮抗药和非竞争性拮抗药。①竞争性拮抗药：和激动药互相竞争与受体结合，降低了激动药的亲和力，而不影响内在活性，故可使激动药的量效曲线平行右移，但最大效应不变（图 2-4），表明这种拮抗作用是可逆的，若增加激动剂的剂量，药理效应仍能达到未用拮抗药时的水平。②非竞争性拮抗药：和激动药互相竞争与受体结合，使亲和力和内在活性均降低，可使激动药的量效曲线平行右移，但降低最大效应，表明与受体结合牢固。能与受体发生不可逆性结合的药物也属非竞争性拮抗药。

（3）部分激动药：本类药物与受体的亲和力较强，但只有弱的内在活性，能引起较弱的生理效应，较大剂量时，如与激动药同时存在，能拮抗激动药的部分效应。如镇痛新属阿片