

普通高等医学专科院校“十二五”规划教材

药理学

主 审 许 莉

主 编 刘吉成 陶 霞 王 勇 刘晓菊

副主编 杨薪正 邬 蓉 温 燕 李 融

I XUE YAOLI XUE YAOLI XUE YAOLI



第二军医大学出版社
Second Military Medical University Press

普通高等医学专科院校“十二五”规划教材

药 理 学

(供临床、护理、药学、康复、口腔、检验、影像等专业用)

主 审	许 莉	
主 编	刘吉成	陶 霞 王 勇 刘晓菊
副主编	杨薪正	鄢 蓉 温 燕 李 融
编 者	杨薪正	西安医学高等专科学校
	刘吉成	齐齐哈尔医学院
	廖国珍	西安医学高等专科学校
	陶 霞	第二军医大学
	鄢 蓉	第二军医大学
	赵晓兰	西安医学高等专科学校
	戴新涛	西安医学高等专科学校
	谭 飞	西安医学高等专科学校
	温 燕	第二军医大学
	王 勇	第二军医大学
	何卫才	西安生物医药学院
	张 鹏	陕西航空医科学校
	张 凤	第二军医大学
	李 卿	第二军医大学
	丁 力	第二军医大学
	刘晓菊	湖北仙桃职业学院
	李 融	湖北仙桃职业学院
	颜国祥	湖北仙桃职业学院
	胡 波	湖北仙桃职业学院



第二军医大学出版社
Second Military Medical University Press

内 容 提 要

本书共分 39 章,主要讲述药理学的基本概念,常用药物的药理作用、临床应用和不良反应等。本书内容为适应医学大专层次的学生使用,将药理学的内容进行优化,努力做到简明扼要,使学生更好更快地吸收本学科知识,减轻学生负担,达到事半功倍之目的。

本书适用于医学专科水平的临床、护理、药学、康复、口腔、检验、影像等专业的学生使用,也可供低年资的医师、护士在临床工作时参考。

图书在版编目(CIP)数据

药理学 / 刘吉成,陶霞,王勇,等主编. —上海: 第二军医大学出版社, 2012. 1

ISBN 978 - 7 - 5481 - 0374 - 5

I. ①药… II. ①刘… ②陶… ③王… III. ①药理学-医学院校-教材 IV. ①R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 003571 号

出 版 人 陆小新
责任编辑 蔡艳萍

药 理 学

主编 刘吉成 陶霞 王勇 刘晓菊

第二军医大学出版社出版发行

<http://www.smmup.cn>

上海市翔殷路 800 号 邮政编码: 200433

发行科电话/传真: 021 - 65493093

全国各地新华书店经销

江苏南通印刷总厂有限公司印刷

开本: 787×1092 1/16 印张: 19.5 字数: 486 千字

2012 年 1 月第 1 版 2012 年 1 月第 1 次印刷

ISBN 978 - 7 - 5481 - 0374 - 5/R • 1169

定价: 45.00 元

目 录

第一章 绪言	(1)
第二章 药物效应动力学	(4)
第一节 药物作用的基本规律	(4)
第二节 药物的量效关系	(6)
第三节 药物作用机制	(8)
第三章 药物代谢动力学	(11)
第一节 药物的转运	(11)
第二节 药物的体内过程	(12)
第三节 药物的速率过程	(15)
第四章 影响药物作用的因素和合理用药原则	(20)
第一节 影响药物作用的因素	(20)
第二节 合理用药原则	(24)
第五章 传出神经系统药理概论	(25)
第六章 胆碱受体激动药和胆碱酯酶抑制药	(30)
第一节 胆碱受体激动药	(30)
第二节 胆碱酯酶抑制药	(33)
第七章 胆碱受体阻断药	(37)
第一节 M 受体阻断药	(37)
第二节 N 受体阻断药	(41)
第八章 肾上腺素受体激动药	(45)
第一节 α 、 β 受体激动药	(45)
第二节 α 受体激动药	(48)
第三节 β 受体激动药	(49)
第四节 α 、 β 、DA 受体激动药	(51)
第九章 肾上腺素受体阻断药	(52)
第一节 α 受体阻断药	(52)

第二节 β 受体阻断药	(55)
第十章 麻醉药	(58)
第一节 局部麻醉药	(58)
第二节 全身麻醉药	(61)
第十一章 镇静催眠药和抗惊厥药	(66)
第一节 镇静催眠药	(66)
第二节 抗惊厥药	(72)
第十二章 中枢兴奋药和促大脑功能恢复药	(73)
第一节 中枢兴奋药	(73)
第二节 促大脑功能恢复药	(75)
第十三章 抗癫痫药	(76)
第十四章 治疗中枢神经系统退行性疾病药	(82)
第一节 抗帕金森病药	(82)
第二节 治疗阿尔茨海默病药	(85)
第十五章 抗精神失常药	(88)
第一节 抗精神病药	(88)
第二节 抗躁狂症药	(92)
第三节 抗抑郁症药	(93)
第十六章 镇痛药	(96)
第一节 阿片类镇痛药	(96)
第二节 人工合成镇痛药	(98)
第三节 其他镇痛药	(100)
第四节 阿片受体拮抗药	(100)
第十七章 解热镇痛抗炎药和抗痛风药	(101)
第一节 解热镇痛抗炎药的基本药理作用	(101)
第二节 常用的解热镇痛抗炎药	(102)
第三节 抗痛风药	(105)
第十八章 抗心律失常药	(107)
第一节 抗心律失常药对心肌电生理的影响和药物分类	(107)
第二节 常用抗心律失常药	(110)

第三节	抗心律失常药的合理应用	(117)
第四节	快速型心律失常的药物选用	(117)
第十九章	利尿药和脱水药	(119)
第一节	利尿药	(119)
第二节	脱水药	(124)
第二十章	抗高血压药	(127)
第一节	抗高血压药分类	(127)
第二节	常用抗高血压药	(128)
第三节	其他抗高血压药	(134)
第四节	抗高血压药物治疗的新概念	(137)
第二十一章	抗慢性心功能不全药	(140)
第一节	肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制药	(141)
第二节	减轻心脏负荷药	(142)
第三节	正性肌力作用药	(143)
第四节	其他抗慢性心功能不全药	(147)
第二十二章	抗心绞痛药和调血脂药	(149)
第一节	抗心绞痛药	(149)
第二节	调血脂药	(153)
第二十三章	作用于血液及造血系统药	(158)
第一节	抗凝血药	(158)
第二节	抗血小板药	(161)
第三节	纤维蛋白溶解药	(162)
第四节	促凝血药	(164)
第五节	抗贫血药	(165)
第六节	促白细胞增生药	(167)
第七节	血容量扩充药	(168)
第二十四章	影响自体活性物质的药物	(170)
第一节	组胺和抗组胺药	(170)
第二节	5-羟色胺和抗5-羟色胺药	(172)
第三节	脂质衍生物	(174)
第四节	多肽类	(178)
第五节	一氧化氮及其供体与抑制剂	(180)
第六节	腺苷及缺血预适应	(181)

第二十五章 作用于消化系统药	(182)
第一节 抗消化性溃疡药	(182)
第二节 助消化药	(186)
第三节 止吐药	(187)
第四节 促胃肠动力药	(187)
第五节 泻药和止泻药	(188)
第六节 利胆药	(191)
第二十六章 作用于呼吸系统药	(193)
第一节 平喘药	(193)
第二节 镇咳药	(197)
第三节 祛痰药	(199)
第二十七章 肾上腺皮质激素类药	(200)
第一节 糖皮质激素类药	(201)
第二节 盐皮质激素类药	(205)
第三节 促皮质素和皮质激素抑制药	(205)
第二十八章 甲状腺激素类药和抗甲状腺药	(207)
第一节 甲状腺激素类药	(207)
第二节 抗甲状腺药	(208)
第二十九章 胰岛素及口服降血糖药	(212)
第一节 胰岛素	(212)
第二节 口服降血糖药	(214)
第三节 其他新型降血糖药	(218)
第三十章 性激素及作用于女性生殖系统的药物	(220)
第一节 雌激素类药和抗雌激素类药	(221)
第二节 孕激素类药和抗孕激素类药	(223)
第三节 雄激素类药和抗雄激素类药	(224)
第四节 避孕药	(226)
第五节 子宫平滑肌收缩药和舒张药	(228)
第三十一章 作用于男性生殖系统的药物	(231)
第一节 抗前列腺增生药	(231)
第二节 勃起功能障碍的治疗药物	(233)
第三节 男用避孕药	(234)

第三十二章 抗菌药物概论	(236)
第三十三章 抗生素	(241)
第一节 β -内酰胺类	(241)
第二节 大环内酯类、林可霉素类	(247)
第三节 氨基糖苷类	(249)
第四节 多肽类抗生素	(252)
第五节 四环素类和氯霉素类	(254)
第三十四章 人工合成抗菌药	(257)
第一节 喹诺酮类	(257)
第二节 磺胺药和甲氧苄啶	(261)
第三节 硝基咪唑类和硝基呋喃类	(265)
第三十五章 抗结核病药	(267)
第一节 抗结核病药	(267)
第二节 抗结核病药的应用原则	(270)
第三十六章 抗真菌药和抗病毒药	(272)
第一节 抗真菌药	(272)
第二节 抗病毒药	(275)
第三十七章 抗寄生虫药	(279)
第一节 抗疟药	(279)
第二节 抗阿米巴病药和抗滴虫病药	(282)
第三节 抗血吸虫病药和抗丝虫病药	(284)
第四节 抗肠蠕虫药	(285)
第三十八章 抗恶性肿瘤药	(288)
第一节 抗肿瘤药的药理学基础	(288)
第二节 常用抗肿瘤药物	(289)
第三节 抗肿瘤药的联合应用	(296)
第三十九章 免疫功能调节药	(298)
第一节 免疫抑制药	(298)
第二节 免疫增强药	(302)

第一章 绪 言

学习目标

1. 掌握 药理学的概念;新药的概念和研究内容。
2. 熟悉 药理学性质与任务。
3. 了解 学习药理学的方法。

一、药理学的性质和任务

药物(drug)是指可以改变或查明机体生理功能及病理状态,用于预防、诊断和治疗疾病的物质。药物与毒物之间并无严格界限,任何药物用量过大都可产生中毒。药物根据来源不同可分为3类:①天然药物,即从植物、动物和矿物中提取的活性物质,如吗啡、阿托品等;②合成药物,即人工合成的化学物质,如磺胺药等;③基因工程药物,即利用DNA重组技术生产的药物,如人重组白介素-2等。

药理学(pharmacology)是研究药物与机体(包括病原体)之间相互作用及其规律的一门学科。药理学是以生理学、生物化学和病理学等学科为基础,并与内科学、外科学等临床学科密切相关,为临床合理用药提供科学依据,是联系基础医学与临床医学的桥梁学科,亦是在药物研究中归属于药学(pharmacy)的一门学科。药理学研究内容包括药物效应动力学和药物代谢动力学。

药理学的学科任务:①阐明药物作用及作用机制,为临床合理用药提供科学依据;②研究开发新药,发现药物新用途;③探索生命现象的本质和揭示疾病发生、发展的规律。

二、药理学的发展史

古人从生活经验中得知某些天然物质可以治疗疾病与伤痛。其中有不少经验流传至今,例如饮酒止痛、大黄导泻、楝实祛虫、柳皮退热等。在宗教迷信与邪恶的斗争中以及在封建君王寻求享乐与长寿中药理学也有所发展,但更多的是将民间医药实践经验的累积和流传集成本草。这在我国及埃及、希腊、印度等均有记载。例如公元1世纪前后我国的《神农本草经》及埃及的《埃伯斯医药籍》(Ebers' Papyrus)等。明朝李时珍的《本草纲目》(1596)在药物发展史上有巨大贡献,是我国传统医学的经典著作。全书共52卷,约190万字,收载药物1892种,插图1160帧,药方11000余条,是现今研究中草药的必读书籍,在国际上有7种文字译本流传。

在西欧文艺复兴时期,人们的思维开始摆脱宗教束缚,认为事各有因,只要客观观察都可以认识。瑞士医生Paracelsus(1493—1541年)批判了古希腊医生Galen恶液质唯心学

说,结束了医学史上 1 500 余年的黑暗时代。后来英国解剖学家 W. Harvey(1578—1657 年)发现了血液循环,开创了实验药理学的新纪元。意大利生理学家 F. Fontana(1720—1805 年)通过动物实验对千余种药物进行了测试,得出了天然药物都有其活性成分,并选择作用于机体某个部位而引起典型反应的客观结论。

药理学作为独立的学科是从 19 世纪开始的。1804 年德国化学家 F. W. Serturmer(1783—1841 年)首先从罂粟中分离提纯了吗啡,并在犬身上证明了其镇痛作用。18 世纪后期英国工业革命开始,不仅促进了工业生产,也带动了自然科学的发展。其中,有机化学的发展为药理学提供了物质基础,从植物药中不断提纯其活性成分,得到纯度较高的药物,如依米丁、奎宁、土的宁和可卡因等。以后还进行了人工合成新药,如德国微生物学家 P. Ehrlich 从近千种有机砷化合物中筛选出治疗梅毒有效的新砷凡纳明。

德国 R. Buchheim(1820—1879 年)建立了世界上第一个药理实验室,写出第一本药书,也是世界上第一位药理学教授。其学生 O. Schmiedeberg(1838—1921 年)发展了实验药理学,开始研究药物的作用部位,被称为器官药理学。受体学说原是英国生理学家 J. N. Langley(1852—1925)提出的药物作用学说,现已被证实是许多特异性药物作用的关键机制。此后药理学得到飞跃发展,第二次世界大战结束后出现了许多前所未有的药理新领域及新药,如抗生素、抗癌药、抗精神病药、抗高血压药、抗组胺药、抗肾上腺素药等。近年来,药动学的发展使临床用药从单凭经验发展为科学计算,并促进了生物药学(biopharmaceutics)的发展。药效学方面逐渐向微观世界深入,阐明了许多药物作用的分子机制,也促进了分子生物学本身的发展。

三、药理学与新药的研究开发

药品是指加工成为某一剂型,规定有适应证、用法、用量及不良反应等的药物。药品是特殊的商品,其应用对象是人,用药的后果关系到用药者的健康甚至生命安全,因而世界各国均制订了相应的法律法规,用于管理药品的研制、审批、生产和销售等。我国于 1985 年首次颁布了《新药审批办法》,2007 年 7 月又制订了新的《药品注册管理办法》。

新药是指化学结构、药品组分或药理作用不同于现有药品的药物。我国的药品注册管理法规定,化学药品新药是指“未曾在中国境内上市销售的药品”;“改变给药途径且尚未在国内外上市销售的药品”;“已在国外上市销售但尚未在国内上市销售的药品”等;中药、天然药物的新药一般指“未在国内上市销售的从植物、动物、矿物等物质中提取的有效成分及其制剂”等。新药亦包括未在国内上市销售的生物制品,包括治疗用生物制品及预防用生物制品。我国的新药研究按《药品注册管理办法》的申报程序及根据新药类型,提供相应的新药研究申报资料。

新药的研究与开发是一项科技含量高、投资多、周期长、风险大、效益高的系统工程。不断发现和提供安全、高效、适应疾病谱及质量可控的新药,对于保护人民健康,发展国民经济具有重要的意义。

新药从发现到生产直至临床应用,一般要经历创新阶段和开发阶段。在创新阶段,要确定合成或分离提纯产物的有效成分,并在病理模型上进行筛选,从而发现有开发价值的化合物,即先导化合物。在开发阶段,要研究先导化合物的构效关系,按国家关于新药审批办法的有关规定进行工艺学研究、制剂研究、质量控制、药效学评价、安全性评价、临床药理研究

等。这些研究按其功能可分为以下几类：①提供物质供药理研究，涉及天然药物化学、微生物药物化学、合成药物化学等学科；②评价药物的治疗价值，主要涉及基础药理学和临床药理学两个方面；③解决药物在临床应用及生产中的问题，如药剂学、制药工程、药物分析等。虽然各药的开发过程不同，但药理研究却都是必不可少的关键步骤。新药开发研究有一个逐步选择和淘汰的过程。为了确保药物对病人的有效性和安全性，新药开发研究不仅有赖于可靠的科学实验结果，还要依靠各国政府对新药生产上市审批与管理制定的法规。

新药可通过实践经验或在理论指导下合成、筛选而发现。新药的研究大致可分为临床前研究（preclinical study）、临床研究（clinical study）和售后调研（postmarketing surveillance）。临床前研究主要是药物化学研究和药理学研究，前者包括药物制备工艺路线、理化性质及质量控制标准等；后者则是以实验动物为研究对象，进行药效学、药动学及毒理学研究。临床研究分为4期：Ⅰ期临床试验是在20~30例正常成年志愿者身上进行的初步药理学及人体安全性试验，为后续研究提供科学依据；Ⅱ期临床试验为随机双盲对照试验，观察病例不少于100例，对新药的有效性及安全性作出初步评价，并推荐临床用量；Ⅲ期临床试验是在新药批准上市前进行的多中心临床试验，观察例数不少于300例，对新药的有效性和安全性进行社会考察；Ⅳ期临床试验是在药品上市后在社会人群较大范围内继续进行的药品安全性和有效性评价，也称为售后调研。

四、学习药理学的方法

（1）运用归纳法掌握每类药物的共同规律。在熟知每类药物共性的基础上，运用对比法掌握主要药物的作用、应用、主要不良反应及其防治。

（2）密切联系生理学、生物化学、病理学等基础医学知识，加深对药物作用、作用机制的理解。

（3）利用药理学实验，验证、巩固药理学理论知识，锻炼操作能力，提高观察、分析和解决实际问题的能力。

（4）紧密结合临床实际，安全、有效、合理地用药，使病人以较小的风险获得较好的疗效。

（5）注意药物的双重性，谨慎选择药物。

（6）加强对药理学内在联系的理解，力求融会贯通。

思考题

（1）简述药理学的学科任务。

（2）什么是新药，新药的研究包括哪些内容？

第二章 药物效应动力学

学习目标

1. 掌握 药物基本作用与效应、作用类型、不良反应类型及其特点;受体激动药、受体阻断药的概念。
2. 熟悉 药物的量效关系。
3. 了解 药物作用机制。

药物效应动力学(pharmacodynamics)研究药物对机体的作用及作用机制,其内容包括药物与细胞靶点之间相互作用所引起的生物化学、生理学和形态学变化,药物作用的全过程和分子机制。药物效应动力学的研究为临床药物治疗和新药研究提供依据,也为促进生命科学的发展发挥重要作用。

第一节 药物作用的基本规律

一、药物的作用与效应

(一) 药物作用与药理效应

药物作用(drug action)是指药物对机体的初始作用。药理效应(pharmacological effect)是药物作用引起机体生理、生化功能或形态的变化,是药物作用的结果,是机体对药物反应的表现。如去甲肾上腺素对血管的初始作用(药物作用)是激动血管平滑肌 α 受体,而药理效应是引起血管收缩、血压升高。习惯上药物作用和药理效应相互通用。

(二) 药物的基本作用

1. 兴奋作用 凡能使机体生理功能、生化代谢增强的作用称兴奋作用,如肾上腺素加快心率,呋塞米增加尿量。

2. 抑制作用 凡能使机体生理功能、生化代谢减弱的作用称抑制作用,如雷尼替丁减少胃酸分泌,吗啡镇痛。

兴奋与抑制在一定条件下可以相互转化。长时间过度兴奋会转入衰竭性抑制,如严重惊厥可发展为昏迷;解除长期抑制可发生“反跳”现象,如长期应用抗癫痫药,突然停用会加重癫痫发作。

(三) 药物的效应

药理作用可以是药物直接对其所接触的器官、细胞产生作用,也可以是通过机体反射机制或生理性调节间接产生。例如,去甲肾上腺素可以直接作用于血管上的 α 肾上腺素受体,使血管收缩、血压升高,同时通过机体的血压反射机制使心率减慢。又如长期大量应用糖皮质激素,抑制了下丘脑-垂体-肾上腺生理性调节机制,引起肾上腺功能低下,甚至出现肾脏萎缩。

药物引起机体产生效应的范围与其药理作用的选择性(selectivity)有关。选择性强的药物作用范围窄,选择性不强的药物作用广泛。例如,青霉素抑制革兰阳性菌细胞壁的合成,杀灭敏感菌的作用有很强的选择性,属窄谱抗生素。药物的药理作用往往涉及受体、细胞乃至器官等不同水平或环节。同一种药物在发挥作用的不同水平或环节,其药理作用的选择性可能有很大差异。例如,阿托品阻断M胆碱受体的作用在受体水平有很强的选择性,但M胆碱受体分布广泛,因此在器官或系统水平该药对腺体、内脏、血管、心脏、神经系统等可产生广泛的药理作用。一般而言,选择性强的药物临床应用时针对性强,不良反应少,但增加剂量时,往往会因生理性反射、生化反应的失平衡等机制使药理作用变得广泛。

二、防治作用与不良反应

(一) 防治作用

能达到防治疾病的作用称为防治作用。防治作用可分为以下几类。

1. 预防作用(preventive action) 用药目的在于预防疾病的发生。如接种卡介苗预防结核病。

2. 对因治疗(etiological treatment) 用药目的在于消除致病因子,彻底治愈疾病称对因治疗,或称治本。如用抗菌药杀灭病原微生物。补充营养物质治疗营养缺乏称补充治疗,补充激素治疗内分泌功能低下称替代治疗,两者也属对因治疗。

3. 对症治疗(symptomatic treatment) 用药目的在于改善疾病症状称对症治疗,或称治标。如利尿药用于消除水肿,解热药用于发热病人。

一般说来,对因治疗比对症治疗重要,但在某些危重急症,如休克、惊厥、高热、心力衰竭、剧痛,对症治疗比对因治疗更为迫切,故对因治疗和对症治疗相辅相成,不可偏废。

(二) 不良反应

凡不符合用药目的并给病人带来不适或危害的反应称为不良反应(adverse reaction)。多数不良反应是药物固有效应的延伸,是可以预知的,但不一定能够避免。少数严重的不良反应较难恢复,例如链霉素引起的神经性耳聋、胂屈嗪引起的红斑狼疮等。不良反应主要类型如下所述。

1. 副反应(side reaction) 药物在治疗剂量时出现的与治疗目的无关的作用称副反应,亦称副作用。副反应是药物本身固有的,是因药物选择性低而引起的,一般较轻并可以预知,多数是可以恢复的机体功能变化。例如,卡托普利降血压时引起的干咳是副作用。有的药物随着治疗目的不同,治疗作用与副作用可以相互转化,副作用也可成为治疗作用。例

如,阿托品有舒张内脏平滑肌(用于缓解胃肠痉挛)和抑制腺体分泌(用于麻醉前给药)的作用,当其中一个作用是治疗作用时,另一个作用就成为副作用。

2. 毒性反应(toxic reaction) 药物用量过大、用药时间过长发生的危害性反应称毒性反应。毒性反应一般较严重,但是可以预知和避免。因剂量过大而立即发生的反应称急性毒性,如镇静催眠药苯巴比妥过量可抑制呼吸。因长期蓄积后逐渐产生的反应称慢性毒性,如抗癫痫药苯妥英钠长期应用可引起巨幼红细胞贫血。急性毒性多损害循环、呼吸及神经系统,慢性毒性多损害肝脏、肾脏、骨髓、内分泌等器官。致突变、致畸胎、致癌也属于慢性毒性的范畴。

3. 后遗效应(residual effect) 停药后血药浓度已降至阈浓度以下,残存的药理效应称后遗效应。如服用巴比妥类药,次日出现的头昏、困倦等。

4. 变态反应(allergic reaction) 药物作为抗原或半抗原所引发的免疫反应称变态反应,亦称过敏反应。变态反应常见于过敏体质的人,已致敏者其过敏可终身潜在。结构相似的药物有交叉变态反应。变态反应与药物的剂量关系不大,反应的严重程度个体差异很大。变态反应常表现为发热、发疹、肝、肾损害等,严重者可引起休克。可只出现一种表现,也可多种表现同时出现。致敏物质可能是药物、制剂中的杂质、药物代谢产物。在应用易引起过敏性休克的药物之前,必须按规定做皮肤过敏试验,如青霉素等。只有皮肤过敏试验为阴性者才能使用,但仍有少数假阳性反应或假阴性反应。

5. 继发反应(secondary reaction) 由药物的治疗作用所引起的不良后果称继发反应或称治疗矛盾。如长期应用广谱抗生素引起的二重感染。

6. 特异质反应(idiosyncratic reaction) 是指少数病人由于遗传异常,对某些药物产生的异常反应。如葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏者,应用磺胺药或维生素K发生的溶血现象。

7. 依赖性(dependence) 长期应用某些药物,机体对药物产生了依赖和需求,从而迫切要求继续使用以避免停药引起的不适称依赖性。依赖性可分为两类:①精神依赖性,也称心理依赖性或习惯性,是指用药后机体产生的一种愉快满足感,有连续用药的欲望,停药有主观不适,但无客观体征,停药对机体不产生严重危害;②躯体依赖性,也称生理依赖性 or 成瘾性,是指反复用药,机体必须有足量药物才能维持正常生理活动,突然停药可出现戒断症状,表现为一系列的生理功能紊乱。药物滥用,尤其是麻醉药品和精神药品滥用是引起依赖性的主要原因。药物依赖对病人、病人家庭和社会造成危害。

8. 停药反应(withdrawal reaction) 长期应用某些药物,突然停药后原有疾病的症状重现甚至加剧称停药反应,又称反跳。例如,高血压病人长期应用 β 受体阻断药,突然停药可使血压骤然增高。

第二节 药物的量效关系

一、量效关系

在一定范围内同一药物的剂量(或浓度)增加或减少时,药物的效应随之增强或减弱,药物的这种剂量(或浓度)与效应之间的关系称为量效关系(dose-effect relationship)。量效关

系可用量效曲线(dose-effect curve)或浓度-效应曲线(concentration-effect curve)定量地反映药物作用特点。量效曲线通常以药理效应的强度为纵坐标,药物剂量或浓度为横坐标。在离体器官或细胞实验,可以直接用药物浓度表示药量。在整体动物,由于药物浓度不易测得,则以给药剂量表示药量。

二、量效曲线

1. 量反应型量效曲线 药物效应可用具体数量或最大反应的百分率表示者称为量反应。例如,心率、血压、尿量等。量反应型量效曲线为长尾S形,如将剂量改用对数值表示则呈对称S形曲线(图2-1)。从曲线中可以看出,能引起效应的最小药量或最低药物浓度称最小有效量(minimal effective dose)或最小有效浓度(minimal effective concentration),亦称阈剂量或阈浓度。

2. 质反应型量效曲线 药物效应表现为反应性质的变化称为质反应。质反应以阳性或阴性、全或无的方式表示,例如生存或死亡、惊厥发生或不发生等。剂量以对数表示时,质反应型量效曲线为正态分布曲线。当纵坐标为累加阳性率时,质反应型量效曲线也呈对称S形曲线(图2-2)。

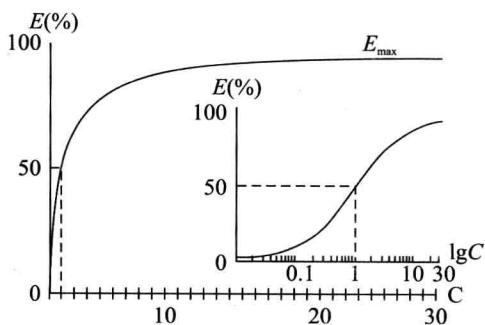


图2-1 量反应型量效曲线

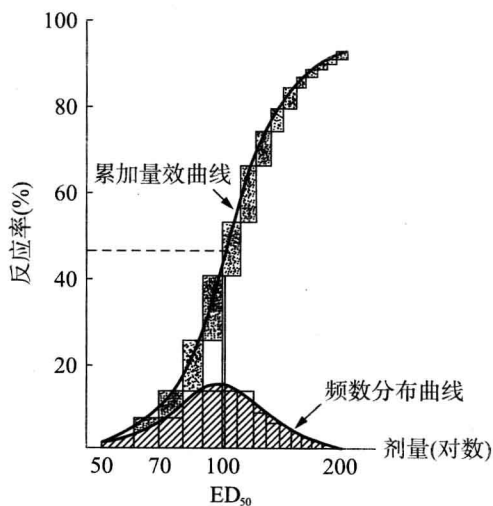


图2-2 质反应型量效曲线

三、量效曲线的意义

1. 药物的效能、效价强度比较 效能(efficacy)是指药物所能产生的最大效应。效价强度(potency)简称效价,是指引起等效反应所需的剂量,其值越小则强度越大。药物的效能与效价强度含义完全不同,两者并不平行。例如,强效利尿药呋塞米的效能大于中效利尿药氢氯噻嗪,而呋塞米的效价低于氢氯噻嗪(图2-3)。

2. 药物安全性评价

(1) 治疗指数(therapeutic index, TI): 指药物半数致死量(median lethal dose, LD_{50})与半数有效量(median effective dose, ED_{50})之比,即 $TI = LD_{50} / ED_{50}$,用以表示药物的安全性。

治疗指数越大药物越安全。半数致死量指能引起 50% 的实验对象死亡的剂量。半数有效量指能引起 50% 最大效应(量反应)或 50% 阳性反应(质反应)的剂量。

(2) 安全范围(margin of safety): 指 95% 有效量(ED_{95})与 5% 致死量(LD_5)之间的距离, 其距离越大越安全(图 2-4)。

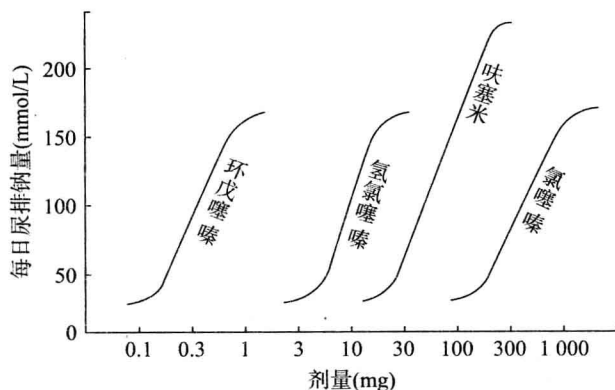


图 2-3 4 种利尿药的效能及效价比较

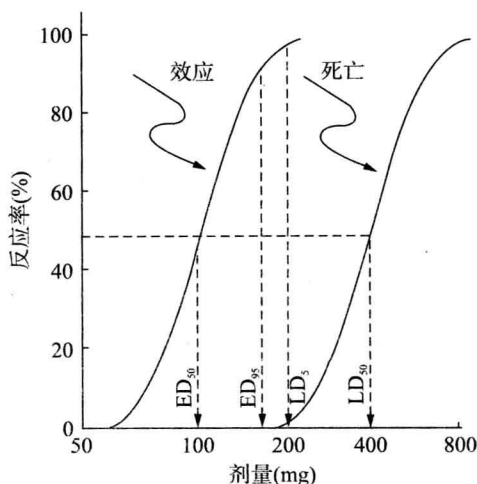


图 2-4 药物效应和毒性的量效曲线

第三节 药物作用机制

一、药物作用的靶点和机制

大多数药物的作用是药物与机体生物大分子之间相互作用, 引起机体生理生化功能改变的结果。药物与机体生物大分子的结合部位就是药物作用的靶点。机体的每一个细胞都有其复杂的生命活动过程, 药物作用的靶点几乎涉及生命活动过程的所有环节, 因此药物的作用机制十分复杂。已知药物的作用靶点涉及受体、酶、离子通道、核酸、转运体、免疫系统、基因等。此外, 有些药物通过理化作用或补充机体所缺乏的物质而发挥作用。药物作用机制主要有以下几个方面。

1. 改变细胞内环境的理化性质 药物通过化学反应和物理作用而产生作用。如抗酸药碳酸氢钠中和胃酸, 治疗消化性溃疡; 甘露醇提高血浆渗透压, 脱水消除脑水肿。

2. 影响细胞代谢 细胞代谢是细胞生命的基本过程, 也是药物作用的主要环节。有些药物通过参与机体物质代谢而产生作用, 如维生素、胰岛素、铁等。有些药物化学结构与正常代谢物质非常相似, 掺入代谢过程却不能引起正常代谢, 而产生抑制或阻断代谢, 如氟尿嘧啶结构与尿嘧啶相似, 掺入癌细胞 DNA 及 RNA 中干扰 DNA、蛋白质的合成, 发挥抗癌作用。

3. 影响酶的活性 酶是细胞生命活动的重要物质, 是药物作用的靶点。如新斯的明抑制胆碱酯酶, 产生拟胆碱作用; 氯解磷定复活胆碱酯酶, 解救有机磷酸酯类中毒。

4. 影响物质转运 体内许多物质(离子、递质、激素等)通过跨膜转运完成其交换、合成、释放等过程,维持机体正常生理功能。一些药物可通过干扰这一过程而发挥作用。如麻黄碱可促进肾上腺素能神经末梢释放去甲肾上腺素,产生拟肾上腺素作用;硝苯地平阻滞血管平滑肌钙通道,减少钙离子内流,松弛血管平滑肌。

5. 影响免疫 许多疾病涉及机体免疫功能。有些药物可通过调节免疫功能发挥药理作用。如左旋咪唑能增强机体免疫,糖皮质激素能抑制机体免疫。

6. 作用于受体 许多药物通过作用于受体发挥作用。

二、药物与受体的作用

(一) 受体的概念及特性

受体(receptor)是存在于细胞膜、胞质内、细胞核上的大分子物质,能识别、结合特异性配体(药物、递质、激素等)产生效应。受体具有下列主要特性:

1. 特异性 一种受体只能与其相应的配体结合,双方均有严格的结构和构象要求。
2. 灵敏性 大多数配体在浓度极低的情况下就可以与受体结合,产生显著的效应。
3. 饱和性 细胞或组织内受体的数目是有限的,受体结合配体的量也是有限的。
4. 可逆性 受体与配体的结合是可逆的,受体-配体复合物可以解离。能与同一受体结合的两种配体之间有竞争置换现象。
5. 多样性 同一受体可广泛分布于不同的细胞,产生不同的效应。
6. 可调节性 受体数目及敏感性受生理、病理及药物等因素的调节。
7. 亲和性 指受体与内源性配体、激动药或拮抗药之间有亲和力。
8. 竞争性 作用于同一受体的药物与受体结合存在竞争作用。

(二) 作用于受体药物的分类

药物作用于受体引起效应,须具备两个条件:一是药物与受体结合的能力,即亲和力;二是药物与受体结合后激动受体的能力,即效应力,又称内在活性。根据药物和受体结合后所产生的效应不同,将作用于受体的药物分为激动药和阻断药。

1. 激动药 既有亲和力又有效应力的药物称激动药。激动药根据激动受体强弱不同分为两类。

(1) 完全激动药:有较强亲和力和较强效应力的药物。如肾上腺素是 β 受体完全激动药。

(2) 部分激动药:有较强亲和力,但效应力较小,单独存在时有较弱的激动受体的作用,与激动药并用时可拮抗激动药的部分效应。如喷他佐辛为阿片受体部分激动药。

2. 阻断药 有较强亲和力,但无效应力,不能激动受体引起效应,但因占据受体而拮抗激动药的效应。阻断药分为两类:

(1) 竞争性阻断药:能和激动药可逆性地竞争同一受体,拮抗激动药的作用。竞争性阻断药和激动药同时存在时,所产生的效应取决于两者的浓度。因此,不管竞争性阻断药的浓度有多大,只要增加激动药的浓度,最终能夺回被竞争性阻断药所占有的受体。如阿托品是竞争性 M 受体阻断药。