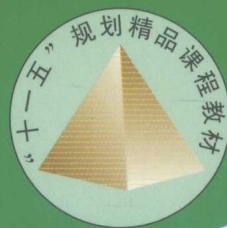


“十一五”规划精品课程教材

全国高等医药院校教材

供基础、预防、临床、护理、妇幼、口腔、药学等专业用



药 理 学

主编 谭安雄



世界图书出版公司

图书在版编目(CIP)数据

药理学/谭安雄主编. —西安:世界图书出版西安公司, 2008. 7
ISBN 978-7-5062-9805-6

I. 药... II. 谭... III. 药理学-医学院校-教材 IV. R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 095480 号

药 理 学

主 编 谭安雄
责任编辑 汪信武

出版发行 世界图书出版西安公司

地 址 西安市北大街 85 号

邮 编 710003

电 话 029-87285225 87285879 87285507(医学教材公社)
029-87235105(总编室)

传 真 029-87285817

经 销 全国各地新华书店

印 刷 陕西新世纪印刷厂

开 本 889×1194 1/16

印 张 19.5

字 数 600 千字

印 数 1~5000

版 次 2008 年 7 月第 1 版

印 次 2008 年 7 月第 1 次印刷

I S B N 978-7-5062-9805-6

定 价 38.00 元

☆如有印装错误,请寄回本公司更换☆

《药理学》编写人员名单

主 编 谭安雄

副主编 姜德建 谭 斌 阮 耀 高亦琬
张永东 芦 靖 李春英 吕 冬

编 者 (以姓氏拼音为序)

蔡小夫 张掖医学高等专科学校
陈利巧 邢台医学高等专科学校
高亦琬 宁夏医学院高职学院
何 颖 大庆医学高等专科学校
贾旭峰 大庆医学高等专科学校
姜德建 中南大学药学院
李春英 大庆医学高等专科学校
芦 靖 邢台医学高等专科学校
吕 冬 邵阳医学高等专科学校
马瑜红 南阳医学高等专科学校
阮 耀 南阳医学高等专科学校
宋 宁 邢台医学高等专科学校
谭安雄 邵阳医学高等专科学校
谭 斌 湘南学院
王俊杰 湘南学院
熊巨良 邵阳医学高等专科学校
闫晓钰 张掖医学高等专科学校
杨先振 楚雄医药高等专科学校
姚 伟 山东医学高等专科学校
曾志海 商洛职业技术学院
张永东 山东医学高等专科学校

前 言

《药理学》是医学各专业的必修课，是一门重要的基础课。为促进医学高等专科学校教育教学与教材改革，提高教学水平，我们组织国内 11 所医药高等院校长期从事药理学教学及研究的老师编写了“十一五”规划精品课程教材《药理学》，供基础、预防、临床、护理、妇幼、口腔、药学等专业学生使用。

该教材遵循教育部提出的“思想性、科学性、先进性、启发性、适用性”的教材编写原则，突出了医学专科教育特点及人才培养目标，注重对学生基本理论、基本知识和基本技能的培养。在内容选择和编写体系上，深入浅出、材料精选、详略适当、重点突出、实用性强。本教材具有以下特点：①在每一章节前均有重点内容提要，有利于学生学习和掌握主要内容。②在每章之末附有思考题，与重点内容提要相呼应，以利于学生巩固深化所学内容。③既注重基本知识和基本理论的传授，又适当地介绍了药理学的新知识、新技术。④为方便老师教学及帮助学生学习，该教材同时编写有配套教材《药理学学习指导及实验教程》。

本教材的出版，得到了世界图书出版西安公司及各位编者所在学校的大力支持，在此一并表示衷心地感谢！

限于我们的学识和水平，加之时间仓促，不足之处诚望各位读者批评指正。

谭安雄

2008 年 5 月

目 录

第一章 绪 论	(1)	二、药物与受体相互作用的学说	(21)
一、药理学研究的内容和任务	(1)	三、作用于受体药物的分类	(22)
二、药理学发展简史	(1)	四、受体的调节	(22)
三、药理学研究方法	(2)	第四章 影响药物效应的因素及合理用药	(24)
第二章 药物代谢动力学	(3)	第一节 药物方面的因素	(24)
第一节 药物跨膜转运	(3)	一、药物剂型和给药途经	(24)
一、被动转运	(3)	二、药物剂量	(24)
二、主动转运	(4)	三、给药时间、次数和疗程	(25)
第二节 药物的体内过程	(4)	四、反复用药	(25)
一、药物的吸收	(4)	五、药物相互作用	(25)
二、药物的分布	(6)	第二节 机体方面的因素	(26)
三、药物的生物转化	(7)	一、年 龄	(26)
四、药物的排泄	(7)	二、性 别	(27)
第三节 药物消除动力学	(8)	三、心理因素	(27)
第四节 药物代谢动力学的重要参数	(9)	四、病理因素	(27)
一、半衰期	(9)	五、遗传因素	(27)
二、时量曲线	(9)	六、生活习惯	(28)
三、表观分布容积	(10)	第三节 合理用药原则	(28)
四、清除率	(10)	第五章 传出神经系统药理学概论	(29)
五、生物利用度	(10)	第一节 概 述	(29)
六、房室模型	(10)	一、传出神经的解剖学分类	(29)
七、稳态血药浓度	(11)	二、传出神经按递质的分类	(29)
第三章 药物效应动力学	(13)	第二节 传出神经系统递质与受体	(30)
第一节 药物作用的基本规律	(13)	一、传出神经系统递质	(30)
一、药物的基本作用	(13)	二、传出神经系统受体及效应	(31)
二、药物作用的方式	(13)	第三节 传出神经系统药物的作用方式及分类	(33)
三、药物作用的选择性	(14)	一、传出神经系统药物的作用方式	(33)
第二节 药物作用的两重性	(14)	二、传出神经系统药物的分类	(33)
一、药物的防治作用	(14)	第六章 胆碱受体激动药	(35)
二、药物的不良反应	(15)	第一节 M、N受体激动药	(35)
第三节 药物的量效关系	(17)	第二节 M受体激动药	(36)
一、量反应	(17)	第三节 N受体激动药	(38)
二、质反应	(18)	第七章 抗胆碱酯酶药与胆碱酯酶复活药	(39)
第四节 药物作用机制	(19)	第一节 胆碱酯酶	(39)
第五节 药物与受体的作用	(20)	第二节 抗胆碱酯酶药	(39)
一、受体的性质与特征	(20)		

一、易逆性抗胆碱酯酶药	(40)	第十五章 抗精神失常药	(75)
二、难逆性抗胆碱酯酶药	(41)	第一节 抗精神病药	(75)
第三节 胆碱酯酶复活药	(42)	一、吩噻嗪类	(75)
第八章 胆碱受体阻断药	(44)	二、硫杂蒽类	(78)
第一节 M 受体阻断药	(44)	三、丁酰苯类	(78)
一、阿托品类生物碱	(44)	四、其他类	(78)
二、阿托品的合成代用品	(46)	第二节 抗躁狂症药	(79)
第二节 N 受体阻断药	(46)	第三节 抗抑郁症药	(79)
一、N ₁ 受体阻断药 (神经节阻断药)	(46)	一、去甲肾上腺素和 5-HT 再摄取抑制药	(80)
二、N ₂ 受体阻断药 (骨骼肌松弛药)	(46)	二、去甲肾上腺素摄取抑制药	(81)
(一) 去极化型肌肉松弛药	(46)	三、5-HT 再摄取抑制药	(81)
(二) 非去极化型肌肉松弛药	(47)	四、其他抗抑郁药	(81)
第九章 肾上腺素受体激动药	(48)	第十六章 镇痛药	(83)
第一节 α 、 β 受体激动药	(48)	第一节 阿片生物碱类镇痛药	(83)
第二节 α 受体激动药	(50)	第二节 人工合成镇痛药	(85)
第三节 β 受体激动药	(51)	第三节 其他镇痛药	(86)
第十章 肾上腺素受体阻断药	(53)	第四节 阿片受体拮抗药	(87)
第一节 α 受体阻断药	(53)	第十七章 解热镇痛抗炎药	(89)
一、短效 α 受体阻断药	(53)	第一节 解热镇痛抗炎药的基本作用	(89)
二、长效 α 受体阻断药	(54)	一、解热作用	(90)
第二节 β 受体阻断药	(54)	二、镇痛作用	(90)
第十一章 局部麻醉药	(56)	三、抗炎、抗风湿作用	(90)
第一节 局部麻醉药的药理作用	(56)	第二节 非选择性 COX 抑制药	(90)
第二节 局部麻醉药的给药方法	(56)	一、水杨酸类	(90)
第三节 常用局部麻醉药	(57)	二、苯胺类	(91)
第十二章 镇静催眠药和抗惊厥药	(60)	三、吡唑酮类	(92)
第一节 苯二氮䓬类	(60)	四、其他有机酸类	(92)
第二节 巴比妥类	(62)	第三节 选择性 COX-2 抑制药	(93)
第三节 其他镇静催眠药	(64)	附: 抗痛风药	(93)
第四节 抗惊厥药	(64)	第十八章 中枢兴奋药及促大脑功能恢复药	(95)
第十三章 抗癫痫药	(66)	第一节 中枢兴奋药	(95)
第一节 常用抗癫痫药	(67)	一、主要兴奋大脑皮层的药物	(95)
第二节 抗癫痫药应用原则	(69)	二、呼吸中枢兴奋药	(96)
第十四章 治疗中枢神经系统退行性疾病药	(70)	第二节 促大脑功能恢复药	(97)
第一节 抗帕金森病药	(70)	第十九章 钙通道阻滞药	(98)
一、拟多巴胺类药	(70)	第一节 概 述	(98)
二、抗胆碱药	(72)	第二节 药理作用与应用	(98)
第二节 治疗阿尔茨海默病药	(73)	第三节 常用钙通道阻滞药	(101)
一、胆碱酯酶抑制药	(73)	第二十章 利尿药和脱水药	(103)
二、M 受体激动药	(73)	第一节 利尿药	(103)
三、神经细胞生长因子增强药	(74)	一、利尿药的分类	(103)
四、代谢激活药	(74)		

二、利尿药作用的生理学机制	(103)	二、钙通道阻滞药	(132)
三、常用利尿药	(105)	三、非苷类正性肌力药	(132)
(一) 高效能利尿药	(105)	(一) β 受体激动药	(132)
(二) 中效能利尿药	(106)	(二) 磷酸二酯酶抑制药	(133)
(三) 低效能利尿药	(108)	第二十四章 抗心律失常药	(135)
第二节 脱水药	(109)	第一节 抗心律失常药的电生理学基础	(135)
第二十一章 肾素 - 血管紧张素系统药	(111)	一、心肌正常电生理	(135)
第一节 肾素 - 血管紧张素系统	(111)	二、心律失常发生的电生理学机制	(136)
第二节 血管紧张素转化酶抑制药 (ACEI) ...	(112)	第二节 抗心律失常药的基本作用及分类	(136)
一、药理作用、临床应用及不良反应	(112)	一、抗心律失常药的基本作用	(136)
二、常用的 ACEI	(113)	二、抗心律失常药的分类	(137)
第三节 AT_1 受体阻断药	(114)	第三节 常用抗心律失常药	(138)
一、基本药理作用	(114)	一、I 类——钠通道阻滞药	(138)
二、 AT_1 受体拮抗药与 ACEI 的异同点	(115)	(一) Ia 类药物: 适度阻滞钠通道类	
三、常用 AT_1 受体拮抗药	(115)	药物	(138)
第二十二章 抗高血压药	(117)	(二) Ib 类药物: 轻度阻滞钠通道类	
第一节 抗高血压药物的分类	(117)	药物	(139)
第二节 常用抗高血压药	(117)	(三) Ic 类药物: 重度阻滞钠通道类	
一、利尿药	(117)	药物	(140)
二、钙通道阻滞药	(118)	二、II 类—— β 受体阻断药	(141)
三、交感神经抑制药	(119)	三、III 类——延长 APD 的药物	(141)
(一) 中枢交感神经抑制药	(119)	四、IV 类——钙通道阻滞药	(142)
(二) 神经节阻断药	(119)	五、其他类	(143)
(三) 抗肾上腺素能神经末梢药	(120)	第四节 抗心律失常药的应用原则	(143)
(四) 肾上腺素受体阻断药	(120)	第二十五章 抗心绞痛药	(145)
四、RAS 抑制药	(121)	第一节 概 述	(145)
(一) ACEI	(122)	第二节 硝酸酯类	(145)
(二) AT_1 受体阻断药	(122)	第三节 β 受体阻断药	(147)
(三) 肾素抑制药	(123)	第四节 钙拮抗药	(148)
(四) 醛固酮受体阻断药	(123)	第五节 其他抗心绞痛药物	(149)
五、血管扩张药	(123)	第二十六章 调血脂药和抗动脉粥样硬化药	(150)
第三节 抗高血压药的合理应用	(124)	一、HMG - CoA 还原酶抑制药	(151)
第二十三章 抗慢性心力衰竭药	(126)	二、胆汁酸螯合剂	(152)
第一节 强心苷类	(127)	三、烟酸类	(152)
第二节 RAAS 抑制药	(130)	四、苯氧酸类	(153)
一、ACEI	(130)	五、抗氧化药	(153)
二、 AT_1 受体拮抗药	(130)	六、多烯脂肪酸类	(154)
三、醛固酮拮抗药	(130)	七、黏多糖和多糖类	(154)
第三节 利尿药	(131)	第二十七章 作用于血液及造血系统的药物	(156)
第四节 β 受体阻断药	(131)	第一节 抗凝血药	(156)
第五节 其他抗慢性心力衰竭药	(131)	第二节 抗血小板药	(159)
一、扩血管药	(131)	一、抑制血小板代谢的药物	(159)

二、阻碍 ADP 介导血小板活化的药物	(160)	第二节 消化功能调节药	(182)
三、凝血酶抑制剂	(160)	一、助消化药	(182)
四、血小板膜糖蛋白受体阻断药	(160)	二、止吐药和胃肠促动药	(183)
第三节 纤维蛋白溶解药	(161)	(一) 止吐药	(183)
第四节 促凝血药	(162)	(二) 胃肠促动药	(183)
第五节 作用于造血系统的药物	(163)	三、泻 药	(184)
一、抗贫血药	(163)	(一) 容积性泻药	(184)
二、促白细胞生成药	(165)	(二) 刺激性泻药	(185)
第六节 血容量扩充药	(166)	(三) 润滑性泻药	(185)
第二十八章 影响自体活性物质的药物	(168)	四、止泻药	(185)
第一节 组胺及抗组胺药	(168)	五、利胆药	(186)
一、组 胺	(168)	第三十一章 作用于子宫平滑肌的药物	(188)
二、抗组胺药	(168)	第一节 子宫平滑肌兴奋药	(188)
(一) H_1 受体阻断药	(168)	一、垂体后叶素类	(188)
(二) H_2 受体阻断药	(170)	二、前列腺素类	(189)
(三) H_3 受体阻断药	(170)	三、麦角生物碱类	(189)
第二节 5-HT 类药及 5-HT 受体阻断药	(170)	第二节 子宫平滑肌抑制药	(190)
一、5-HT 类药	(170)	一、 β_2 受体激动药	(190)
二、5-HT 受体拮抗药	(172)	二、其 他	(190)
第二十九章 作用于呼吸系统的药物	(174)	第三十二章 肾上腺皮质激素类药	(192)
第一节 镇咳药	(174)	第一节 糖皮质激素类药	(192)
一、中枢性镇咳药	(174)	第二节 盐皮质激素类药	(197)
二、外周性镇咳药	(174)	第三节 促皮质素及皮质激素抑制药	(198)
第二节 祛痰药	(175)	一、促皮质素	(198)
一、痰液稀释药	(175)	二、皮质激素抑制药	(198)
二、黏痰溶解药	(175)	第三十三章 甲状腺激素及抗甲状腺药	(200)
第三节 平喘药	(175)	第一节 甲状腺激素	(200)
一、肾上腺素受体激动药	(176)	第二节 抗甲状腺药	(202)
二、茶碱类	(176)	一、硫脲类	(202)
三、 M 受体阻断药	(177)	二、碘制剂	(203)
四、肥大细胞膜稳定药	(177)	三、放射性碘	(204)
五、糖皮质激素类	(178)	四、 β 受体阻断药	(204)
第三十章 作用于消化系统的药物	(179)	第三十四章 降血糖药	(206)
第一节 抗消化性溃疡药	(179)	第一节 胰岛素	(206)
一、抗酸药	(179)	第二节 口服降血糖药	(208)
二、抑制胃酸分泌药	(180)	一、磺酰脲类	(208)
(一) H_2 受体阻断药	(180)	二、双胍类	(210)
(二) 质子泵抑制药	(180)	三、胰岛素增敏药	(211)
(三) M_1 受体阻断药	(181)	四、葡萄糖苷酶抑制药	(211)
(四) 胃泌素受体阻断药	(181)	五、其他类	(211)
三、胃黏膜保护药	(181)	第三十五章 性激素与避孕药	(213)
四、抗幽门螺杆菌药	(182)	第一节 雌激素类药和抗雌激素类药	(213)

一、雌激素类	(213)	二、多黏菌素类	(236)
二、抗雌激素类药	(215)	三、杆菌肽类	(236)
第二节 孕激素类药及抗孕激素类药	(215)	第三十九章 氨基糖苷类	(238)
一、孕激素类药	(215)	第一节 氨基糖苷类的共性	(238)
二、抗孕激素类药	(217)	第二节 常用氨基糖苷类的特点及应用	(239)
第三节 雄激素类药和同化激素类药	(217)	第四十章 四环素类及氯霉素类	(241)
一、雄激素类药	(217)	第一节 四环素类	(241)
二、同化激素类药	(218)	一、天然四环素类	(241)
第四节 避孕药	(219)	二、半合成四环素类	(242)
一、主要抑制排卵的避孕药	(219)	第二节 氯霉素类	(242)
二、抗着床避孕药	(220)	第四十一章 人工合成抗菌药	(244)
三、男性避孕药	(221)	第一节 喹诺酮类	(244)
四、外用避孕药	(221)	一、概 述	(244)
第三十六章 化学治疗药概论	(222)	二、常用喹诺酮类药物	(245)
第一节 抗菌药物的基本概念	(222)	第二节 磺胺类	(246)
第二节 抗菌药物的作用机制	(223)	一、概 述	(246)
第三节 细菌的耐药性及其产生机制	(223)	二、常用磺胺类药物	(247)
一、耐药性	(223)	第三节 其他合成类抗菌药	(248)
二、耐药性产生机制	(224)	一、甲氧苄啶	(248)
第四节 抗菌药的合理应用	(224)	二、硝基呋喃类	(249)
一、抗菌药物临床应用的基本原则	(224)	三、硝基咪唑类	(249)
二、抗菌药物的联合应用	(225)	第四十二章 抗真菌药和抗病毒药	(251)
第三十七章 β 内酰胺类	(226)	第一节 抗真菌药	(251)
第一节 青霉素类	(226)	一、抗生素类抗真菌药	(251)
一、天然青霉素	(226)	二、唑类抗真菌药	(252)
二、半合成青霉素	(227)	三、丙烯胺类抗真菌药	(253)
第二节 头孢菌素类	(228)	四、嘧啶类抗真菌药	(254)
第三节 其他 β 内酰胺类	(229)	第二节 抗病毒药	(254)
一、头霉素类	(229)	一、抗人类免疫缺陷病毒药	(254)
二、氧头孢烯类	(229)	二、其他抗病毒药	(255)
三、碳青霉烯类	(229)	第四十三章 抗结核病药及抗麻风病药	(258)
四、单酰胺菌素类	(230)	第一节 抗结核病药	(258)
第四节 β 内酰胺酶抑制剂	(230)	一、一线抗结核病药	(258)
第三十八章 大环内酯类、林可霉素类及		二、二线抗结核病药	(261)
多肽类	(233)	三、新一代抗结核病药	(262)
第一节 大环内酯类	(233)	四、抗结核病药的应用原则	(262)
一、沿用大环内酯类	(233)	第二节 抗麻风病药	(263)
二、新型大环内酯类	(234)	第四十四章 抗寄生虫病药	(265)
第二节 林可霉素类	(235)	第一节 抗疟药	(265)
第三节 多肽类	(235)	一、疟原虫的生活史和抗疟药的作用环节	
一、糖肽类	(235)		(265)

二、常用抗疟药	(266)	第四十七章 解毒药	(291)
(一) 主要用于控制疟疾症状的抗疟药	(266)	第一节 金属与类金属中毒解毒药	(291)
(二) 主要控制复发和传播的抗疟药	(268)	第二节 氰化物中毒解毒药	(292)
(三) 主要用于病因性预防的抗疟药	(269)	一、高铁血红蛋白形成药	(293)
第二节 抗阿米巴病药和抗滴虫病药	(269)	二、供硫药	(293)
一、抗阿米巴病药	(269)	第四节 其他解毒药	(294)
(一) 治疗肠内、肠外阿米巴病药	(270)	一、灭鼠药中毒解毒药	(294)
(二) 治疗肠内阿米巴病药	(270)	(一) 抗凝血类灭鼠药中毒解毒药	(294)
(三) 治疗肠外阿米巴病药	(271)	(二) 磷毒鼠类中毒解毒药	(294)
二、抗滴虫病药	(271)	(三) 毒鼠强中毒解毒药	(294)
第三节 抗血吸虫病药和抗丝虫病药	(271)	二、蛇毒中毒解毒药	(295)
一、抗血吸虫病药	(271)	第四十八章 基因治疗	(296)
二、抗丝虫病药	(272)	第一节 概 述	(296)
第四节 抗肠蠕虫病药	(273)	第二节 基因治疗的分类、方式和途径	(296)
第四十五章 抗恶性肿瘤药	(276)	一、基因治疗分类	(296)
第一节 概 述	(276)	二、基因治疗方式	(296)
一、抗恶性肿瘤药物的分类	(276)	三、基因治疗途径	(297)
二、抗恶性肿瘤药物的作用机制	(277)	第三节 基因转移的技术	(297)
三、抗恶性肿瘤药物的主要不良反应	(278)	一、病毒介导的基因转移技术	(297)
第二节 常用抗恶性肿瘤药	(279)	二、非病毒介导的基因转移技术	(297)
一、烷化剂	(279)	第四节 基因治疗的靶向调控	(298)
二、抗代谢药	(280)	一、基因转移水平的靶向调控	(298)
三、抗肿瘤抗生素类药	(281)	二、基因转录水平的靶向调控	(298)
四、抗肿瘤植物药	(282)	三、表达时间和表达水平的靶向调控	(298)
五、激素类药	(283)	第五节 基因治疗的应用和展望	(298)
六、其 他	(284)	一、基因治疗的应用	(298)
第四十六章 调节免疫功能药	(286)	二、基因治疗的展望	(298)
第一节 免疫抑制药	(286)	参考文献	(300)
第二节 免疫增强药	(288)		

第一章 绪论

本章重点 药理学、药动学和药效学的含义。

一、药理学研究的内容和任务

药物(drug)是指可以影响机体原有的生理功能或生物化学过程,用以预防、治疗和诊断疾病的化学物质。药物来源于动物、植物、矿物、微生物或人工合成。

药理学(pharmacology)是研究药物与机体(含病原体)相互作用及作用规律的科学。药理学研究的内容主要包括两个方面:①研究药物对机体的作用及其作用机制,包括药物的作用、临床应用和不良反应等,即药物效应动力学(pharmacodynamics),简称药效学;②研究机体对药物的影响及其规律,包括药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄及药物在体内随时间的演变过程,即药物代谢动力学(pharmacokinetics),简称药代学。药物效应动力学和药物代谢动力学两个过程是同时进行的,并且有着紧密的联系。

药理学的主要学科任务:一是阐明药物的作用及作用机制,为临床合理用药、发挥药物最佳疗效、防治不良反应提供理论依据;二是开发新药,发现药物的新用途;三是阐明生物机体的生理、生物化学现象,为其他生命科学研究提供重要的科学资料。

药理学与基础医学、临床医学和护理学有着密切而广泛的联系,它是以生理学、生物化学、分子生物学、病理学、微生物学、免疫学等为基础,又为内科学、外科学、儿科学和护理学等临床医学的防治疾病、合理用药提供理论依据,因此,药理学是基础医学与临床医学的桥梁课程,也是医学生的必修课程。

医学生学习药理学,主要是要学习药理学的基本理论、基本知识,掌握药物的主要作用、临床应用和严重的不良反应及其防治,熟悉药物的作用机制、用药注意事项,了解药物的代谢动力学特点和药物的相互作用。

学习药理学应坚持辩证唯物主义,要理论联系实际;要密切联系生理学、生物化学、分子生物学、病理学、微生物学、免疫学等学科的知识;要重点掌握药理学总论部分的基本原理与概念;在学习药理学各论时,要理解每一类药物的共性,掌握重点药物,熟悉非重点药物的特性。系统全面掌握药理学的基本知识和基本理论,为学习后续课程打下坚实的基础。

二、药理学发展简史

远古时,人们在生活和生产中积累了丰富的医药经验,认识到某些天然物质可以治疗疾病与伤痛,世界上许多国家都留下了关于医药的记载,如印度的《寿命吠陀》,埃及的《草纸文》,我国的《山海经》和《扁鹊方书》等,其中有不少流传至今,例如饮酒止痛、柳皮退热、大黄导泻、楝实祛虫等。公元一世纪前后,我国就著有《神农本草经》,是我国第一部药物学专著,全书收载药物365种,其中不少沿用至今。唐代的《新修本草》是我国第一部由政府颁布的药典,收载药物884种。明朝大药物学家李时珍著的《本草纲目》是世界闻名的一部药物学巨著,全书52卷,约190万字,共收载药物1892种,方剂11000余条,插图1160幅,已被译成7种文字,传播到世界各地,成为世界重要的药物学文献之一,至今仍是研究中医、中药的重要资料。

药理学的建立和发展与现代科学技术的发展紧密相关。19世纪初,在化学和实验生理学发展的基础上,建立了实验药理学整体动物水平的研究方法。化学的发展把药物从复杂的粗制品发展成为化学纯品。生理学理论和方法的建立为药理学的发展奠定了坚实的科学基础,使药物研究进入了一

学习笔记

个新的时代。1806年 Serturner (德国) 从鸦片中提取得到吗啡 (morphine), 1819年 F. Magendie (法国) 从马钱子中提取土的宁, 并用青蛙试验确定土的宁的作用部位在中枢神经系统的脊髓, 1823年从金鸡纳树皮中提取奎宁, 1833年从颠茄中提取得到阿托品 (atropine), J. N. Langley (英国) 于1878年根据阿托品与毛果芸香碱对猫唾液分泌的拮抗作用研究, 提出了受体概念, 为受体学说的建立奠定了基础。

进入20世纪后, 药理学得到了空前迅速的发展。Ehrlich (德国) 1911年发现脾凡明能治疗锥虫病和梅毒, 从而开始使用化学合成药物治疗传染病。Domagk (德国) 1935年发现磺胺药能治疗细菌感染, 利用人工合成的化合物及改造天然有效成分的分子结构作为新的药物来源, 以发展新的、更有效的药物。Florey (英国) 1940年在 Fleming (英国) 研究的基础上, 从青霉菌培养液中分离出青霉素, 并开始将抗生素应用于临床, 促进了化学治疗学的发展。20世纪30年代至50年代, 药理学发展更快, 临床上常用的药物, 如磺胺类药物、抗生素、抗组胺药、镇痛药、抗高血压药、抗癌药、抗精神失常药、维生素类药物都是在这一时期研制问世的。

随着现代科学技术及生理学、生物化学、细胞生物学、分子生物学等学科的发展, 尤其是单克隆技术、基因重组技术及基因敲除技术等迅猛发展, 使药理学有了更大的发展。在药理学的深度和广度方面, 出现了许多药理学的分支学科, 如分子药理学、生化药理学、遗传药理学、免疫药理学、量子药理学、神经药理学、时辰药理学、临床药理学等。这些分支学科的建立和发展极大地充实和发展了药理学的研究内容。将药物作用机制的研究从宏观引入到微观, 即从原来的系统、器官水平进入到细胞、亚细胞及分子水平。通道蛋白的克隆、受体及其亚基的克隆等加深了我们对生命本质的认识及药物分子与生物大分子之间相互作用规律的认识。随着先进科学技术和手段的不断涌现, 药理学将得到更大的发展, 为人类健康作出更大的贡献。

三、药理学研究方法

药理学既是理论科学, 也是实践科学。药理学的方法是实验性的, 即在严格的控制条件下, 观察药物的作用及其在体内的变化, 整理、统计和科学分析实验结果, 得出正确结论。将感性认识升华到理性认识。药理学常应用其他多门学科的理论和方法进行药物研究, 现代药理学研究越来越依赖于基础学科的前沿知识, 如基因工程、分子药物配体理论等。常用的药理学研究方法有整体与离体功能检测法、行为方法、形态学方法、生物学检定法、电生理学方法和分子生物学方法、免疫学方法及化学分析方法等。其研究可在整体、器官、组织、细胞和分子水平进行。根据实验对象性质的不同, 可将药理学的实验方法分为:

1. 实验药理学方法 以健康动物 (包括清醒动物和麻醉动物) 及其正常器官、组织、细胞、亚细胞、受体分子等为实验对象, 进行在体或离体实验, 研究药物效应动力学和药物代谢动力学。实验药理学方法对于分析药物作用、作用机制及药物代谢动力学的过程具有重要意义。

2. 实验治疗学方法 采用病理模型动物或组织器官为实验对象, 观察药物的治疗作用。此方法既可在整体进行, 也可用培养细菌、肿瘤细胞等方法在体外进行。

3. 临床药理学方法 药物的动物实验研究资料必须使用临床药理学方法在人体进行观察, 才能对药物的疗效和安全性进行评价。以健康志愿者或病人为对象, 研究药物的药物效应动力学、药物代谢动力学和药物的不良反应。

思考题

1. 药理学的含义是什么? 药理学与其他相关学科的关系是什么?
2. 药物代谢动力学、药物效应动力学的含义是什么?
3. 药理学研究的主要内容包括哪两个方面?
4. 药理学的主要学科任务是什么?

(谭安雄)

第二章 药物代谢动力学

本章重点 影响药物吸收的因素；首关消除的概念；药物与血浆蛋白的结合及其意义；肝药酶、肝药酶诱导药及抑制药的定义及意义；影响药物经肾脏排泄的因素；肝肠循环的概念；一级消除动力学、零级消除动力学的特点；时量曲线、生物利用度、半衰期、稳态血药浓度、表观分布容积、清除率的概念及其意义。

药物代谢动力学（pharmacokinetics）是研究药物的体内过程，即药物的吸收、分布、生物转化和排泄的过程，阐述药物在体内的变化规律。药物必须在其作用部位达到一定浓度时才能产生相应的药理作用，而作用部位的浓度因药物的吸收、分布、生物转化和排泄的影响在不断地变化（图 2-1）。

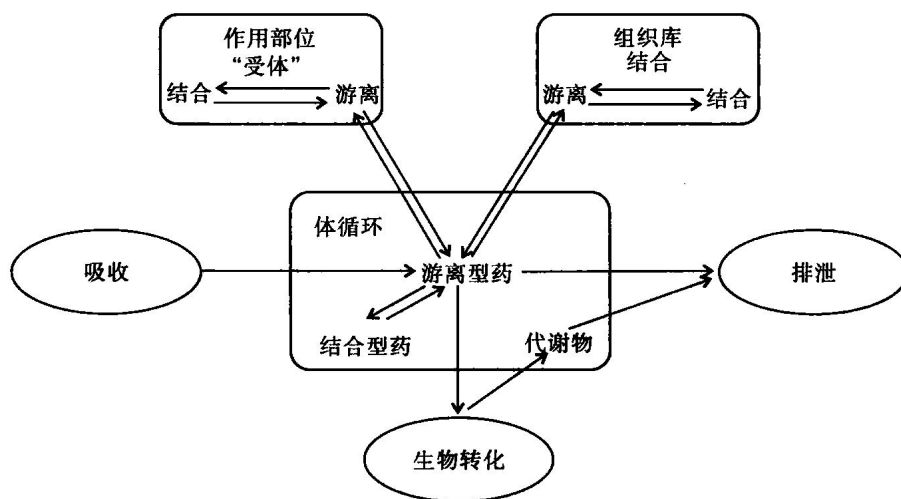


图 2-1 药物的体内过程

第一节 药物跨膜转运

药物跨膜转运是药物在体内通过各种细胞膜的运输过程。药物在体内被吸收、分布、生物转化和排泄时都要通过各种细胞膜，药物跨膜转运可分为被动转运和主动转运两种方式（图 2-2）。

一、被动转运

被动转运（passive transport）是药物依赖细胞膜两侧的浓度差，从高浓度一侧向低浓度一侧的转运，不消耗能量。转运速度与浓度差成正比，膜两侧浓度差越大，药物转运速度越快。被动转运主要包括以下 3 种类型：

1. 简单扩散（脂溶扩散） 指药物溶于脂质而通过细胞膜的过程。是药物最主要的转运方式，其扩散速度除取决于膜的性质、面积及膜两侧的浓度梯度外，还与药物的性质有关。分子量小，

学习笔记

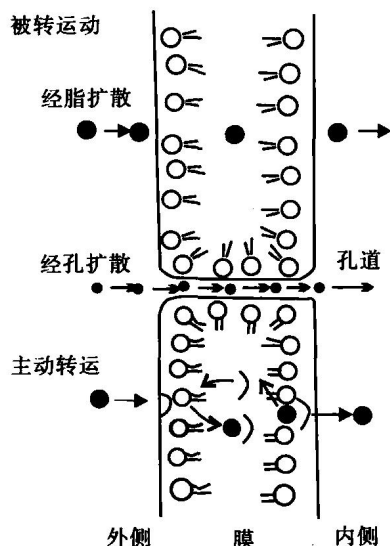


图2-2 药物的跨膜转运

脂溶性大，极性小的药物较易通过。药物多是弱酸性或弱碱性有机化合物，其离子化程度受其解离度（ pK_a ）及其所在溶液的 pH 而定，这是影响药物跨膜被动转运、吸收分布排泄的一个可变因素。其中解离度对药物影响最大，体液中 pH 值的变化将影响药物解离度，从而影响药物转运：非解离型（分子态）药物疏水而亲脂，可以自由通过细胞膜；而离子型（解离型）药物极性大，不易通过细胞膜。弱酸性药物在酸性环境中解离度小、极性小、脂溶性大，分子态多，易通过细胞膜转运；弱碱性药物则相反。如弱酸性药物在胃液中非离子型多，在胃中即可被吸收。弱碱性药物在酸性胃液中离子型多，主要在小肠吸收。由于膜两侧 pH 不同，当分布达平衡时膜两侧的药量会有相当大的差异。

2. 膜孔扩散（滤过） 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，顺浓度梯度跨膜转运。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。

二、主动转运

主动转运（active transport）是靠载体逆浓度梯度的跨膜转运，药物从低浓度一侧向高浓度一侧的转运。特点是需要载体、需消耗能量、有竞争抑制现象和饱和现象。这种转运对体内代谢物质和神经递质的转运，以及通过干扰这些物质而产生药理作用的药物有重要意义。如血液中的碘进入甲状腺泡的转运，去甲肾上腺素能神经末梢对去甲肾上腺素的再摄取；少数与正常代谢物相似的药物，如 5-氟尿嘧啶、甲基多巴等也是通过主动转运方式被吸收的。如果两个药均经同一载体转运，可发生竞争性抑制，如丙磺舒与青霉素均为弱酸性药物，合用时可竞争肾小管的分泌，使青霉素的作用时间延长。

第二节 药物的体内过程

一、药物的吸收

吸收（absorption）是药物自给药部位进入血液循环的过程。药物只有经吸收后才能发挥全身作用。药物吸收的快慢和多少，直接影响着药物起效的快慢和作用的强弱，而药物吸收的快慢和多少，受多种因素的影响，其中吸收部位的血液循环状况是影响药物吸收的共性。因为药物被血液循环带走的速度决定了膜一侧的药物浓度。血流丰富、流速快时，不含（或少含）药物的血液能迅速取代含有高浓度药物的血液，而维持了较大的浓度差，使药物的跨膜转运吸收速率增快。扩张血管药物的吸收快，而收缩血管的药物吸收慢，就是受到了吸收部位血液循环的影响。给药途径对药物吸收的快慢顺序一般为：腹腔注射 > 吸入 > 肌肉注射 > 皮下注射 > 舌下 > 直肠 > 口服 > 皮肤。

1. 肠道给药

（中国药典），特殊制剂

手与笔地

(1) 口服：口服是最常用的给药方式，多数药物经胃肠道以简单扩散方式被吸收。其吸收过程为：药物首先通过胃肠黏膜进入毛细血管，然后经肝门静脉进入肝脏，最后进入体循环。因胃黏膜表面有较厚的黏液层、pH 值低，吸收面积小，故吸收的药量少，弱酸性药物可部分在胃内吸收；而小肠内 pH 值接近中性、黏膜薄、绒毛多、吸收面积大、血流丰富、肠蠕动可增加药物与黏膜的接触机会，对弱酸性和弱碱性药物均易吸收，所以小肠是口服药物的主要吸收部位。

经胃肠道吸收的药物受多种因素的影响：①由胃肠黏膜吸收的药物，需先经门静脉入肝脏才能进入体循环。口服药物在通过肠黏膜和经门静脉系统首次通过肝脏时，会被代谢灭活，使进入体循环的药量减少，称为首关消除（first-pass elimination）。首关消除多的药物，机体对其可利用的有效药量少，要达到有效浓度必须加大用量，因此易发生毒性反应，对首关消除高的药物应避免口服给药。②药物的剂型也影响吸收。液体药物易于吸收，片剂、胶囊剂等固体药物必须先经胃肠道崩解、溶解后才可能被吸收。③口服吸收还受胃肠道 pH 值、胃排空的速度、食物及胃肠道内正常存在的酶和菌群等多种因素的影响。

药物口服的优点是：方便、经济和相对安全，适用于大多数患者和药物。其缺点是：吸收较慢，不完全，影响药物吸收的因素多，个体差异大，不适用于易被消化液破坏、首关消除多、对胃刺激性大的药物，也不适用于昏迷、抽搐、呕吐及婴儿等病人。如一些青霉素类抗生素因被胃酸破坏而口服无效，多肽类激素如胰岛素因在肠内水解而必须采用非胃肠道途径给药等。

(2) 舌下给药：将药物含于舌下，通过舌下丰富的毛细血管迅速吸收，起效快，应用方便，可在很大程度上避免首关消除，适用于首关消除多的药物。如硝酸甘油口服经胃肠道吸收通过肝脏时可被代谢失活达 90%，仅有少数药物能到达全身循环。若采用舌下给药，由血流丰富的口腔黏膜吸收，可直接进入体循环。但舌下给药吸收面积小，仅适用于脂溶性高且用量小的药物。

(3) 直肠给药：药物经肛门灌肠或应用栓剂置入直肠，主要由直肠黏膜血管吸收经痔静脉进入下腔静脉，较少经过肝门静脉，可在一定程度上避免首关消除，吸收也较迅速。直肠给药可减少对胃肠道的刺激，也适用于服药不配合的儿童。如退热用的消炎痛栓剂等，但目前多数直肠用药的目的是产生局部作用。

2. 注射给药

(1) 静脉注射：给药部位为手背或足背静脉，小儿可用头皮静脉。可使药物 100% 进入体循环，没有吸收过程，剂量准确，作用迅速，适用于药物容量大、不易吸收或刺激性强的药物。特别适合危重病人的治疗，但危险性也较大。静脉注射对制剂、配伍用药和给药速度等均有严格要求，应用不慎可致严重不良后果。

(2) 肌肉注射：是将药物注入肌肉组织，药物既以简单扩散方式通过毛细血管，又以滤过方式经其较大的上皮细胞间隙入血而全部吸收。水溶液、混悬液、油溶液制剂均可肌肉注射。一般作用较口服快，但有些药物（如地西泮、苯妥英钠、四环素、氨苄西林等）肌肉注射吸收不比口服吸收快，甚至更慢。其吸收速度主要与注射局部的血流量、药物在组织间液的溶解度、注射药物的剂型等有关。药物在组织间液溶解越快，吸收就越快。水溶性制剂易溶于组织间液，故吸收快；而混悬液、油溶液或植入片吸收较慢，将药物溶于油内可起到储存作用，有些药物一次注射后数周内仍可维持较高浓度。肌肉组织较皮下组织血流量丰富，故肌肉注射吸收较快，而疼痛较轻，局部热敷或按摩可加速药物吸收；注射液中加入少量缩血管药则可减少药物的吸收速度而延长其局部作用。

(3) 皮下注射：是将药液注入皮下组织，药物经皮下毛细血管较快吸收，主要适用于水溶液制剂。刺激性药物可引起剧痛、炎症或硬结，应避免皮下注射。皮下注射液中加入透明质酸酶可增加药物的吸收。

3. 呼吸道给药 药物经口、鼻吸入，从肺泡吸收进入血液循环。因肺泡表面积大、血流量大，药物吸收迅速，气体及挥发性药物（如吸入麻醉药）可直接进入肺泡吸收。药物溶液需要经喷雾

学习记忆

器分散为微粒,气雾剂可将药液雾化为直径达 $5\mu\text{m}$ 左右的微粒,可以达到肺泡而迅速吸收,如异丙肾上腺素气雾剂可用于治疗支气管哮喘。较大微粒的喷雾剂只能用于鼻咽部的局部治疗,如抗炎、祛痰、通鼻塞等。

4. 皮肤、黏膜给药 除汗腺外,皮肤不透水,但脂溶性药物可以缓慢通透而吸收。许多杀虫药可以经皮吸收而中毒。近年来有许多促皮吸收药如氮酮,可与药物制成贴皮剂,经皮给药后可达到局部或全身疗效,如硝酸甘油制成缓释贴皮剂用于预防心绞痛的发作。黏膜的吸收能力较皮肤强,将药液直接点滴、喷洒或涂抹于黏膜表面(如眼、鼻、口腔、咽喉和阴道、尿道等部位),多产生局部作用。如局部麻醉药的表面麻醉,药物可穿过黏膜层,使黏膜下神经末梢被麻醉。

二、药物的分布

分布(distribution)是药物吸收后随血液循环到各组织器官中的过程。药物分布广而不均,影响药物分布的因素主要有药物与血浆蛋白的结合率、体液的 pH 值、局部组织血流量等。

1. 血浆蛋白结合率 药物进入血液循环后以一定比例可逆性地与血浆蛋白结合成为结合型药物,未被结合的药物为游离型药物,只有游离型药物才能转运,产生药理效应。以血浆蛋白结合率来表示药物与血浆蛋白结合的程度,即血中与蛋白结合的药物占总药量的百分数。结合型药物的特点有:①分子变大不能通过毛细血管,药理活性暂时消失。②不被代谢和排泄,作用维持时间延长。③游离型和结合型药物处于动态平衡过程,随游离型药物向血管外的转运,二者可以互相转换。④药物与血浆蛋白结合具有饱和性。⑤两个血浆蛋白结合率高的药物同时应用时,可能竞争与同一蛋白的结合而发生置换现象。如口服的抗凝血药双香豆素血浆蛋白的结合率为 99%,解热镇痛药保泰松的结合率为 98%,前者被后者置换,抗凝作用增强,易致严重出血,甚至危及生命。血浆蛋白过少(如慢性肾炎、肝硬化)或变质(如尿毒症)时,药物血浆蛋白的结合率下降,也容易发生毒性反应。

2. 体液 pH 值和药物的理化性质

(1) 体液 pH 值:生理情况下细胞内液 pH(约 7.0)略低于细胞外液(约 7.4),弱碱性药物在细胞外液解离型少,易进入细胞内,故细胞内浓度略高;弱酸性药物则相反,在细胞外液浓度略高,所以改变血液的 pH 值则能改变药物的分布方向。根据这一原理,弱酸性药物巴比妥类中毒时,可用碳酸氢钠碱化血液及尿液,促使脑细胞中药物向血浆转移并加速自尿排泄而解毒。

(2) 药物的理化性质:脂溶性药物或水溶性小分子药物均易透过毛细血管进入组织;水溶性大分子药物或离子型药物难以通过血管壁进入组织。如右旋糖酐的分子较大,静脉给药后不易透过血管壁,可提高血浆胶体渗透压,吸收组织中的水分而扩充血容量。

3. 器官血流量 药物进入血液后,先向血流量相对多的组织器官分布,然后向血流量相对少的组织器官转移,这种现象称再分布。血流量较多的器官如心、肝、肾和脑组织药物分布速度快而药量多,血流量少的器官如肌肉、皮肤、脂肪和大多数内脏等分布速度慢而药量少。如静脉注射硫喷妥钠,首先分布于血流量大的脑组织中发挥麻醉效应;但因脂肪组织的数量明显多于脑组织,摄取硫喷妥钠的能力很强,故又从脑快速向脂肪等组织转移,药物效应很快消失。

4. 组织的亲和力 脂溶性高的药物易分布于含脂质高的组织中,如脑和脂肪组织。某些药物对特定的组织有特殊亲和力,因而在该组织中分布多,作用强。如氯喹在肝脏中的浓度高,适用于治疗阿米巴性肝脓肿;碘在甲状腺中的浓度比在血浆中高。

5. 体内屏障

(1) 血-脑屏障(blood-brain barrier):脑毛细血管内皮细胞间紧密连接,基底膜外还有一层星状细胞包围,形成了血浆与脑脊液之间的屏障,它有利于维持中枢神经系统内环境的相对稳定。只有脂溶性高的药物才能以简单扩散方式通过血-脑屏障,一般药物较难穿透进入脑脊液。婴幼儿因血-脑屏障发育不健全,很多药物易通过,可致中枢神经系统的不良反应。病理状态下,如患脑脊髓膜炎时,毛细血管通透性增加,肌肉注射大量青霉素,可使脑脊液中达到有效治疗浓度。

(2) 胎盘屏障：是胎盘绒毛与子宫血窦间的屏障。此屏障将母体与胎儿的血液隔开，但由于母亲与胎儿间交换营养成分与代谢废物的需要，其通透性与一般毛细血管无显著差别，只是到达胎盘的母体血流量少，进入胎儿循环较慢。但几乎所有的药物都能穿过胎盘屏障进入胚胎循环，故妊娠期间用药应谨慎，防止造成胎儿或新生儿的损害。如妊娠头3个月应禁用有致畸作用的药物；临产前禁用吗啡，以免引起新生儿呼吸抑制。

(3) 血-眼屏障：是指血-房水屏障和血-视网膜屏障。吸收入血的药物在房水、晶状体等组织的浓度远低于血液，此屏障可使全身给药很难在眼内达到有效治疗浓度。作用于眼的药物多局部应用，以提高眼内药物浓度，减少全身的不良反应。

三、药物的生物转化

生物转化 (biotransformation) 是药物在体内发生化学结构的改变。又称药物的代谢 (drug metabolism)，是药物消除的重要环节。体内的药物主要在肝脏代谢而失去药理活性，并转化为极性高的水溶性代谢物而利于排出体外。其次是在肠、肾、肺和血浆中被代谢。

多数药物经过生物转化后失去药理活性，称为灭活。如巴比妥被氧化灭活、普鲁卡因被水解灭活等。但有些药物经生物转化后药理作用或毒性反而增加，如对乙酰氨基酚的代谢产物对肝脏有毒性作用，可引起肝细胞坏死。地西洋经过生物转化后，其代谢物仍具有药理活性，连续用药可发生蓄积中毒。少数药物如可的松，只有经过生物转化后才具有药理活性，称为活化。

1. 生物转化方式和步骤 生物转化方式包括氧化、还原、水解和结合，可分为两期进行。

(1) I期反应：包括氧化、还原、水解反应。是药物在一些酶的作用下，引入或脱去功能基团（如—OH、—CH₃、—NH₂、—SH等），多数药物极性增加而失活，不再产生药理作用，少数药物被活化。

(2) II期反应：为结合反应。是原形药物或其代谢产物在酶的作用下，与体内的葡萄糖醛酸、乙酰基、甘氨酸、硫酸等结合，药物的极性进一步增加，药理活性完全消失，灭活后易于排出体外。

2. 生物转化酶系 药物的生物转化必须在酶的催化下完成。转化药物的酶可分为以下两类：

(1) 微粒体酶：存在于肝脏微粒体的细胞色素P450单氧化酶系统，是促进药物生物转化的主要酶系统，简称肝药酶。P450酶系成员众多，是一个超大家族，大约有100余种同工酶，能对数百种药物起反应。肝药酶的选择性低，变异性大，酶的活性易发生改变。除遗传性差异外，年龄、营养状态、疾病等均可影响其活性，而且易受药物的诱导或抑制。

(2) 非微粒体酶：存在于肝、肠、肾细胞的线粒体、细胞浆、血浆中的一些酶，专一性强。如胆碱酯酶水解乙酰胆碱 (ACh)、单胺氧化酶氧化肾上腺素等。

3. 肝药酶的诱导与抑制 某些药物可影响肝药酶活性，因而影响该药本身及其他药物的药效，合用时应注意调整剂量。

(1) 肝药酶诱导药：可使肝药酶活性增强或生成增加的酶。如苯巴比妥、苯妥英、保泰松等，能促进P450酶系统的活性增加，用后可使经肝药酶转化的其他药物生物转化加速、药效降低，这是其产生自身耐受性及与其他药物交叉耐受性的原因。如苯巴比妥与抗凝血药双香豆素合用，因苯巴比妥的药酶诱导作用，可使双香豆素的代谢加快，血药浓度降低，抗凝血作用减弱。

(2) 肝药酶抑制药：可使肝药酶活性降低或生成减少的酶。如氯霉素、异烟肼、西米替丁等，用药后可使经肝药酶转化的其他药物生物转化减慢、药效增强，甚至出现毒性反应。如异烟肼的药酶抑制作用，可使双香豆素的代谢减慢，血药浓度升高，抗凝血作用增强，可引起出血。

四、药物的排泄

排泄 (excretion) 是药物原型及其代谢产物通过排泄器官或分泌器官排出体外的转运过程。排泄的途径主要是肾脏，其次还有胆汁、乳汁、唾液、汗液、胃肠及肺脏等。

1. 肾脏排泄 药物由肾小球滤过、肾小管重吸收及主动分泌通道排泄。