

全国医学专科学校教材

药 理 学

第二版

- 供医学专业用
- 张家铨 主编

人民卫生出版社

全国医学专科学校教材

(供医学专业用)

药 理 学

第二版

张 家 铨 主编

朱志华 张言志 张家铨
陈柏遐 郭元贞 容玉莲 编写
黄 光 蔡润溪

人 民 卫 生 出 版 社

第二版前言

1987年12月下旬，卫生部教材办公室在京召开会议，决定对全国医专试用教材进行小修订。

根据会议精神，在维持原教材体系的特点的原则下，对少数章节的顺序作了调整，把传出神经系统药物放在中枢神经系统药物之前叙述，这样便于理解神经递质的有关理论。在内容上，对少数章节，参考最新文献资料，进行了一些更新或重新编写。例如，改写第2章中有关“受体学说”的部分内容；第3章（药动学）新增第4节和第5节，从生理学和非数学推导论述了药动学的基本参数及其意义（第4节），多次用药时的基本药动学（第5节）。第13章抗精神失常药的概述中增加有关精神失常的临床知识，作为学习该章药理的基础。根据新的理论，对第23章利尿药的作用机理进行了修订。

插图删去16帧；新增（或取代旧的）插图计有12帧。在附录内容上，对“常用药物药动学参数”择其重要的药物重新编录（附录5）。为了使同学们能更好地理解和运用药动学的知识，特请桂林医学院韦玉先讲师编写了“药动学参数的计算题解”（附录6），以供参考。

鉴于近年来药物品种不断更新、增加，而一些药物由于疗效不很确切或毒副反应较严重等原因，已经国家卫生部于1982年9月宣布予以淘汰。这次修订除删减上述淘汰品种及陈旧品种外，还新增药物60余种，其中以中枢神经系统、心血管系统及化学治疗药物方面增加多些。此外，对书中错误和不当之处作了订正。总的说来，在全书总字数不变的前提下，修改的幅度约为原内容的10%。

由于时间所限，未能广泛地征求原作者和老师们的意见。虽然如此，本书（第1版）于1981年正式出版以来，我们曾经收到了使用本书的老师们的和医药界同道们的一些宝贵意见，对此次修订起到了促进与提高作用。对关心本书的老师和读者们，在此表示衷心地感谢。

限于篇幅，对药物的用法和剂量，不可能写得详尽。在此谨向同学们推荐我们（三人）合编的《常用药物手册》*作为学习本课程和临床专业实习时的参考。

这次修订时间仓促，参考的文献还不够全面，且个人水平有限；因此书中难免存在缺点与错误，恳切希望广大师生给予批评、指正。

张家铨

1988年5月

* 张家铨、吴景时、程鹏编：《常用药物手册》，第1版，北京，人民卫生出版社，1987

修订版说明

医学专科教育作为高等医学教育的一个重要层次,将在相当长的时期内存在和发展,以适应为农村培养人才这一卫生工作战略重点的需要。现行的全国医学专科学校试用教材编写出版于八十年代初,总体说已不完全符合形势发展的要求。为此,将通过医专教育改革的实践,着手组织编写一套新教材;而在新教材出版前,约请教材主编对各门教材进行了必要的局部修订,主要是更新过于陈旧的内容和改用法定计量单位,重新排印出版,作为过渡。这次修订,由于时间紧迫,改动范围不大,未能邀请全体编者参与工作,在此致以歉意。

人民卫生出版社
卫生部教材办公室
1988年2月

目 录

第一章 绪论	1	三、病理状态	30
一、药理学的研究对象和任务	1	四、抗药性	30
二、药物的来源与我国本草学的发展	1	第二节 药物方面的因素	31
三、现代药理学的发展	2	一、药物的化学结构与理化性质	31
四、药理学研究方法	3	二、药物的剂量	31
第二章 药物对机体的作用——药效学	5	三、药物剂型与疗效的关系	32
第一节 药物的作用	5	第三节 给药途径与给药次数	33
一、药物的基本作用	5	一、给药途径	33
二、药物作用的方式	5	二、用药次数和给药时间	34
三、药物作用的选择性	6	第四节 合并用药及药物相互作用	34
四、治疗作用与不良反应	6	第五章 传出神经系统药理概论	36
第二节 药物的作用部位与作用机理	8	一、传出神经系统的结构与功能	36
一、药物的作用部位	8	二、传出神经系统的递质和受体	36
二、药物的作用机理	8	三、传出神经递质的合成与代谢	37
第三章 机体对药物的作用规律——药动学	12	四、传出神经系统的受体分布和效应	39
第一节 生物膜与药物转运	12	五、传出神经系统药物的基本作用机理和分类	40
第二节 药物的体内过程	13	第六章 拟胆碱药和胆碱酯酶复活药	42
一、吸收	13	活药	42
二、分布	15	第一节 拟胆碱药	42
三、生物转化	16	一、完全拟胆碱药	42
四、排泄	18	二、节后拟胆碱药	43
五、药物的消除与蓄积	20	三、抗胆碱酯酶药	44
第三节 药物效应的过程	20	第二节 胆碱酯酶复活药	47
第四节 药动学基本参数及其意义	21	第七章 抗胆碱药	50
一、房室概念	21	一、M受体阻断药	50
二、分布容积	22	二、骨骼肌松弛药	54
三、药物的清除率	23	第八章 拟肾上腺素药	57
四、恒比消除与恒量消除	23	第一节 作用于 α 、 β 受体的药物	58
五、半衰期	24	第二节 主要作用于 α 受体的药物	61
第五节 多次用药时的基本药动学	25	第三节 主要作用于 β 受体的药物	63
一、给药间隔的选择	25	第九章 抗肾上腺素药	66
二、始初负荷剂量的估算	25	第一节 α 受体阻断药	66
第四章 影响药物作用的因素	28	第二节 β 受体阻断药	67
第一节 机体方面的因素	28	第十章 全身麻醉药	71
一、生理因素	28	第一节 吸入麻醉药	71
二、个体差异	29	一、体内过程	71

二、吸入麻醉的分期·····	72	四、抗血小板聚集作用·····	123
三、麻醉作用机理·····	74	第二节 常用解热镇痛药·····	124
四、常用的吸入麻醉药·····	75	一、水杨酸类·····	124
第二节 静脉麻醉药·····	76	二、苯胺类·····	125
第三节 中药麻醉·····	77	三、吡唑酮类·····	126
第四节 复合麻醉·····	78	四、其它消炎抗风湿药·····	127
第十一章 局部麻醉药·····	79	五、具有解热镇痛作用的中药·····	129
一、概念·····	79	〔附〕 抗痛风药·····	130
二、药理作用·····	79	第十七章 中枢兴奋药·····	132
三、局部麻醉的给药方法·····	80	第十八章 抗高血压药·····	138
四、常用的局部麻醉药·····	81	第一节 抑制交感神经系统药·····	139
第十二章 镇静催眠药·····	84	一、改变中枢交感活性的药物·····	139
第一节 概述·····	84	二、神经节阻断药·····	142
第二节 苯二氮草类·····	84	三、抗肾上腺素能神经药·····	143
第三节 巴比妥类·····	87	四、肾上腺素能受体阻断药·····	146
第四节 其它·····	90	第二节 血管扩张药·····	148
第五节 具有安神作用的中药·····	92	第三节 影响血管紧张素Ⅱ形成的抗 高血压药·····	149
第十三章 抗精神失常药·····	93	第四节 利尿降压药·····	150
第一节 抗精神病药·····	93	第五节 降压中草药·····	151
一、吩噻嗪类·····	93	第六节 抗高血压药的合理应用·····	154
二、硫杂蒽类·····	99	第十九章 强心甙·····	153
三、丁酰苯类·····	99	一、来源和化学·····	153
第二节 抗躁狂忧郁症药·····	100	二、药理作用·····	154
一、抗躁狂症药·····	101	三、作用机理·····	156
二、抗抑郁症药·····	101	四、用途·····	157
第十四章 抗惊厥、抗癫痫和抗巴 金森氏病药·····	105	五、中毒和防治·····	158
第一节 抗惊厥药·····	105	六、体内过程·····	159
第二节 抗癫痫药·····	105	七、给药方法·····	161
第三节 抗巴金森氏病药·····	109	八、制剂和用量·····	162
一、拟多巴胺类药物·····	109	第二十章 抗心律失常药·····	164
二、抗胆碱药·····	111	第一节 心肌细胞的跨膜电位·····	164
第十五章 镇痛药·····	113	第二节 抗心律失常药的作用机理与 分类·····	165
第一节 阿片类药物·····	113	第三节 常用的抗心律失常药·····	167
第二节 人工合成镇痛药·····	117	一、钠通道阻滞药·····	167
〔附〕 吗啡受体拮抗药——纳洛酮·····	120	二、钾转运促进药·····	170
第三节 具有镇痛作用的中药·····	121	三、 β 受体阻断药·····	172
第十六章 解热镇痛药·····	122	四、延长动作电位药·····	173
第一节 概述·····	122	五、钙转运阻断药——戊脉安·····	174
一、发热与解热·····	122	第二十一章 抗心绞痛药·····	176
二、镇痛作用·····	123	一、硝酸酯和亚硝酸类·····	176
三、消炎、抗风湿作用·····	123		

二、 β 受体阻断药	179
三、钙转运阻断药	179
四、抗心绞痛中药	181
第二十二章 降血脂药	183
一、抑制脂质生物合成的降血脂药	184
二、影响胆固醇及胆酸吸收的降血脂药——消胆胺	185
三、不饱和脂肪酸(多烯脂肪酸)	185
四、降血脂中药	185
第二十三章 利尿药和脱水药	187
第一节 利尿药的作用方式和分类	187
一、利尿药的作用方式	187
二、利尿药的分类	188
第二节 常用的利尿药	189
一、强效利尿药	189
二、中效利尿药	191
三、弱利尿药	192
第三节 利尿中药	193
第四节 脱水药	194
第二十四章 作用于呼吸系统的药物	196
第一节 祛痰药	196
一、恶性性祛痰药	196
二、粘痰溶解药	197
三、消痰药及刺激性祛痰药	198
第二节 镇咳药	198
一、中枢性镇咳药	199
二、末梢性镇咳药	200
第三节 平喘药	201
一、支气管扩张药	202
二、抗过敏反应药	205
三、肾上腺皮质激素	205
四、中药	206
第二十五章 主要作用于消化系统的药物	208
第一节 健胃药与驱风药	208
第二节 助消化药	208
一、稀盐酸	208
二、消化酶	209
三、其他助消化药	210
第三节 治疗溃疡病药	210

一、抗酸药	210
二、胃酸分泌抑制药	212
三、增强粘膜防御机能的药物	213
四、胃肠解痉药——抗胆碱药	214
第四节 泻药	214
一、容积性泻药	215
二、接触性泻药	216
三、润滑性泻药	217
第五节 止泻药	217
一、收敛、吸着性止泻药	217
二、减少肠蠕动止泻药	218
第六节 肝胆疾病的治疗药物	218
一、治疗肝脏疾病的辅助药	218
二、利胆药和胆石溶解药	220
第二十六章 主要作用于血液及造血系统的药物	223
第一节 抗贫血药	223
第二节 止血药	227
一、促进血液凝固过程的止血药	228
二、作用于血管的止血药	229
三、抗纤维蛋白溶解的止血药	230
四、止血中药	231
第三节 抗凝血药	231
第四节 血容量扩充剂	233
第二十七章 子宫兴奋药	235
第二十八章 肾上腺皮质激素与促皮质素	239
第一节 肾上腺皮质激素	239
一、分类与生理作用	239
二、化学	239
三、糖皮质激素的药理作用	241
四、体内过程	244
五、临床用途	244
六、不良反应及防治方法	245
七、禁忌症	247
八、剂量和用法	247
第二节 甘草	249
第三节 促皮质素	249
第二十九章 性激素与避孕药	251
第一节 性激素	251
一、雌激素与孕激素	251
二、雄激素和同化激素	252

第二节 避孕药.....	253	二、头孢菌素类(先锋霉素类).....	301
一、主要抑制排卵的避孕药.....	253	三、大环内酯类.....	303
二、主要阻碍受精的药物——外用避孕药.....	254	四、其他.....	304
三、主要干扰孕卵着床的药物.....	254	第三节 主要作用于革兰氏阴性细菌的抗生素.....	306
四、主要影响子宫和胎盘功能的药物.....	254	一、氨基甙类.....	306
五、抑制男性精子发生的药物——棉酚.....	255	二、多粘菌素类.....	309
第三十章 甲状腺激素和抗甲状腺药.....	256	三、其他.....	309
第一节 甲状腺激素.....	256	第四节 广谱抗生素.....	310
第二节 抗甲状腺药.....	258	一、四环素类.....	310
一、硫脲类.....	258	二、氯霉素.....	312
二、碘和碘化物.....	261	第五节 抗真菌与抗病毒感染药物.....	314
三、放射性碘.....	262	一、抗真菌药物.....	314
第三十一章 抗糖尿病药.....	263	二、抗病毒药物.....	316
第一节 胰岛素.....	263	第六节 抗感染中草药.....	317
第二节 口服降血糖药.....	265	第七节 合理应用抗菌药物的几个问题.....	319
一、磺酰脲类.....	266	第三十六章 抗结核病与抗麻风病药.....	323
二、双胍类.....	267	第一节 抗结核病药.....	323
第三十二章 组胺及抗组胺药.....	270	一、第一线抗结核病药.....	323
第一节 组胺.....	270	二、第二线抗结核病药.....	326
第二节 抗组胺药(H_1 受体阻断药).....	271	三、抗结核病药物应用原则.....	327
【附】钙盐.....	274	第二节 抗麻风病药.....	328
第三十三章 维生素与生化药物.....	275	一、砒类.....	328
第一节 维生素类.....	275	二、其他抗麻风病药.....	329
第二节 常用的生化药物.....	276	第三十七章 消毒防腐药.....	330
第三十四章 抗菌药概述、磺胺类与硝基呋喃类.....	283	一、酚类.....	330
第一节 抗菌药概述.....	283	二、醇类.....	330
一、化学治疗与化疗指数.....	283	三、醛类.....	331
二、病原体对化疗药物的抗药性.....	284	四、酸类.....	331
第二节 磺胺类.....	284	五、重金属化合物.....	331
第三节 其他合成抗菌药.....	291	六、氧化剂.....	332
第三十五章 抗生素.....	294	七、卤素类.....	333
第一节 概述.....	294	八、染料类.....	333
一、抗生素的分类.....	294	九、清洁剂.....	333
二、抗生素作用机理.....	294	十、其他.....	334
第二节 主要作用于革兰氏阳性细菌的抗生素.....	296	第三十八章 抗疟药.....	335
一、青霉素类.....	296	第一节 疟原虫的生活史与抗疟药的作用环节.....	335
		第二节 常用抗疟药.....	336
		一、主要用于控制症状的药物.....	336

二、主要用于控制复发和传播的药物	240
三、主要用于预防的药物	240
第三十九章 抗阿米巴病药及抗滴虫病药	342
第一节 抗阿米巴病药	342
一、治疗肠内外阿米巴病的药物	342
二、治疗肠内阿米巴病药	344
三、治疗肠外阿米巴病药	345
第二节 抗滴虫病药	346
第四十章 抗血吸虫病药、抗丝虫病药及抗黑热病药	347
第一节 抗血吸虫病药	347
一、锑剂	347
二、非锑剂	349
第二节 抗丝虫病药	351
第三节 抗黑热病药	351
第四十一章 驱肠虫药	353
第一节 主要用于驱肠线虫的药物	353
第二节 主要用于驱绦虫的药物	356
第四十二章 抗恶性肿瘤药	358
第一节 概述	358
一、细胞增殖动力学基本概念及药物对各期的作用	358
二、抗癌药的作用机理及分类	359
第二节 常用的抗癌药	359
一、干扰DNA合成的药物(抗代谢药)	359
二、影响细胞有丝分裂的药物	362
三、破坏DNA结构与功能的药物	363
四、抑制RNA 转录的药物	366
五、影响体内激素平衡的抗癌药	367
第三节 选择联合用药的原则	368
第四十三章 杀虫药与杀鼠药	370

第一节 杀虫药	370
第二节 杀鼠药	371
第四十四章 特异性解毒药	372
一、金属与类金属中毒解毒药	372
二、有机磷酸酯中毒解毒药	373
三、氰化物中毒解毒药	373
第四十五章 诊断用药	375
一、X线造影剂	375
二、器官功能诊断用药	375
三、诊断用的放射性物质	376
附录1 药物剂型与处方	377
一、药物剂型	377
二、药典	379
三、处方	379
附录2 病理状态影响药物效应举例	383
附录3 肾功能衰竭时一些药物半衰期延长	384
附录4 药物的相互作用	384
一、药动学的相互作用	385
二、药效学的相互作用	388
附录5 常用药物的药动学及药效学参数	390
附录6 药动学参数计算题解	392
一、半衰期($t_{1/2}$)与消除常数(K)	392
二、生物利用度(F)	395
三、AUC的计算	397
四、清除率(CL)的计算	398
五、药物的分布容积(Vd)	399
六、血浆平均稳态药物浓度(C_{av}^{∞} ; 平均 C_{ss})	401
七、负荷剂量(DL)	402
中文索引	404
外文索引	417

第一章 绪 论

一、药理学研究对象和任务

(一) 药物的概念与研究药物的学科 药物(Drug或Pharmacon) 是指能够对生活机体某种生理机能及(或)生化过程发生影响的化学物质;可用以预防、治疗和诊断疾病。自古以来,我国记载药物来源、性状、炮制和功用、主治的书籍,称之为“本草”,在外国称之为“药理学”(Materia Medica)。随着科学技术的不断发展和专业的分工,现代研究药物的学科逐渐分化成为几门独立的科学,即生药学(Pharmacognosy)、药物化学(Pharmaceutical Chemistry)、药理学(Pharmacology)和药剂学(Pharmacy)等。

(二) 药理学的研究对象和任务 药理学是研究药物与机体(包括病原体)之间的相互作用、作用规律及作用机理的科学。它是联系医学基础学科和临床各科的桥梁。

当药物进入机体并和机体组织接触时,就会引起机体组织细胞固有的生理机能、生化过程或形态上的变化,这就是所谓药物作用(Drug action)。因此,要研究药物的作用,就必须了解、熟悉许多有关学科的知识,特别是有机化学、生理学、生物化学、病理学以及临床学科的专业知识。

就学科本身的任务来说,药理学是一门实验性科学,通过实验研究寻找新的药物,进而阐明药物作用的机理;同时,研究机体对药物的吸收、分布、生物转化及排泄过程,掌握和运用这些规律,为指导临床合理用药提供理论基础。

祖国医药学在长期医疗实践中,积累了极其丰富的防治疾病的知识。因此,我们必须运用现代科学的知识和方法对中药进行实验研究,提高其疗效并阐明其作用机理;在中西医结合方针的指导下,为提高我国医药学水平做出应有的贡献。

(三) 学习药理学的目的 在治疗疾病的过程中,药物是影响疾病的“外因”,是促使疾病转化的重要条件,但必须注意机体的机能状态(例如心、肝、肾的功能),以及疾病过程的不同发展阶段等“内因”,亦即用药不但要因病、因症而异,而且也要因人而异。学习药理学的目的在于熟悉、掌握各类药物的药理作用特点及其基本规律,了解各类药物在使用不当时所产生的毒性反应;并在疾病的防治工作中辩证地运用这些规律,充分发挥药物的最大治疗效果,而尽量避免其对机体有害的不良反应。

二、药物的来源与我国本草学的发展

(一) 药物的来源 药物的起源是很悠久的,是劳动人民在生活与生产过程中长期与疾病作斗争而发现,并不断总结经验,积累、丰富起来的。我国民间药物的发现比西方民族医学的起源还早;世传“神农尝百草,始有医药”。尝,就是一种科学实践的过程,是药物筛选、鉴定的一种古老方法。

中药的来源主要取材于天然产物,可分三类,即动物性药、植物性药和矿物性药。其中以草木为最多。至于使用植物药中的有效化学成分,只是到1804年德国化学家F. Sertürner自阿片中分离出止痛的有效成分——吗啡,才使药物提高到纯品水平。一百

多年来,由于药物化学的进步,不但可用人工的方法合成天然药物的有效成分,如麻黄的有效成分麻黄碱;现在还能改造天然药物及合成新的化学药品,如巴比妥类、氯丙嗪、磺胺类、异烟肼等。

(二) 我国本草学的发展 我国本草学的发展很早,文献极为丰富,总计约有百种之多,历代均有增补修订。《神农本草经》(公元前1世纪)是最早一部药书,内载动、植、矿物药365种,其中如人参、甘草、五味子、麻黄、当归、附子等,至今仍有重要的医疗价值。《新修本草》是唐显庆四年

(659年)修订,载药850种,并用政府的名义公布,这是国家颁定药典的创始,不仅是中国的第一部药典,也是世界上最早的一部药典。

其后,以明朝李时珍的《本草纲目》(1590年)是最重要的本草书。李氏编写此书,历时30年,参考文献八百余种,总结前人的经验,并调查和亲自采集标本,考证、订正谬误,走访民间草医,收集验方,全书贯彻了实事求是的科学精神。全书16部,52卷,收载药物1892种,药方11,000余条。此书不仅内容丰富,收罗广泛,而且在世界本草学上也是首屈一指,

《本草纲目》曾被译成日、朝、法、德、英、拉丁等国文字,把麻黄治喘、砒剂治疗梅毒、樟脑的医疗应用等介绍到外国去,对世界药学的发展作出了很大的贡献。

清朝赵学敏撰《本草纲目拾遗》(1765年)10卷,载药921种。吴其璠所著《植物名实图考》(1848年)收药1714种。这两部书也都是贡献很大的药物学巨著。



图1-1 李时珍(1518~1593年)

三、现代药理学的发展

在19世纪上半期,由于化学与生理学的发展,药理学作为一门实验科学已经萌芽。例如法国F. Magendie在1819年曾用青蛙进行实验,发现切断或破坏脊髓,士的宁就不引起惊厥,因而确定了士的宁的作用部位是在脊髓而不是在外周神经。又如, Sertürner在用吗啡给狗注射之后,看到它的麻醉作用,因而认为阿片的麻醉作用不是依靠什么神秘的力量,而是由于吗啡这一化合物所产生的。

一百多年来,由于有机化学、制药工业、生理学、生物化学等的进一步发展,以及新技术、新方法的应用,使药理学获得巨大的成就,许多新型药物不断问世。

1926年我国创立了包括药理学会在内的中国生理学会,并定期出版了《中国生理学杂志》。这可以说是我国现代药理学的真正开端。

建国以来,我国广大药理学工作者与有关学科密切协作,在研究寻找新药及发掘祖国医药遗产方面取得了可喜的成果。如口服抗血吸虫病药吡喃丙胺、没食子酸铋钠的研究成功。抗疟新药青蒿素的提取与研究,引起了国际的重视。从延胡索中提出并人工合

成的延胡索素，进行了化学、药理及临床的系统研究。抗高血压药降压灵及几种强心甙（羊角拗甙、黄夹甙、铃兰毒甙）都具有较好的作用。对中药丹参、葛根、川芎、三七等进行了药理实验研究，临床观察证明对冠心病、心绞痛有一定疗效。棉酚等的研究为男用避孕药开创了一条新途径。此外，在免疫药理及临床药理学等方面也取得了一定的成果。

1979年9月成立了全国药理学会，并于1980年创刊《中国药理学杂志》，标志着我国药理学进入了新的发展阶段。

随着生物学以及许多新技术、新方法的广泛应用，药理学已经从器官和组织水平的研究，深入到分子水平。所谓分子药理学，就是探究药物分子怎样与机体的各种大、小分子，特别是生物大分子蛋白质、核酸的相互作用，以阐明药物的化学结构与生物活性间的关系。由于研究对象的扩大和研究问题的深入，药理学逐渐分成许多分支，主要的有：

药效动力学 (Pharmacodynamics)：简称药效学，研究药物的生物效应^①和作用机理，这是药理学的主要内容。一般地说，药效学可以看作是药理学的同义词。

药代动力学 (Pharmacokinetics)：简称药动学，研究药物在机体内的代谢过程，即药物的吸收、分布、生物转化和排泄的动态规律。

药物治疗学 (Pharmacotherapeutics)：与药理学的不同点在于以疾病为系统，研究各种疾病的药物治疗，指导临床如何选药、如何合理用药等问题。

此外，出现了许多边缘分支，如生化药理学、免疫药理学、精神药理学等等。近年由于临床药理学的开展，已逐渐使临床药物治疗走向个体化和浮动化，从而在提高药物疗效、降低不良反应的发生等方面起到了重要的作用。

四、药理学研究方法

药物临床前的药理研究，一般采用实验药理学方法和实验治疗学方法进行。在动物实验取得充分的数据后，还必须在人体进行观察，即进行临床药理学研究，才能对药物做出最后评价。

(一) 实验药理学方法 有急性实验法和慢性实验法。急性实验法是采用健康动物，从整体、器官、组织、细胞以至分子的水平来观察药物对机体的作用，因而也称为分析的方法。如果用健康而不麻醉的动物，在机体与外界环境保持正常联系的条件下，进行较长期的药理实验和观察，则称为慢性实验法，也称为综合法。只有把综合法与分析法密切结合起来，才能对药物的作用获得全面的与确切的了解。

(二) 实验治疗学的方法 这种方法必须预先进行某种手术，或用人工方法产生某种疾病，使动物形成病理模型以供实验，观察药物的治疗作用。例如，在研究抗癌药物时，通常把实验动物用人工方法移植癌细胞，使形成癌症的病理模型，然后按实验组（给抗癌药物）及对照组（不给抗癌药物）进行药物治疗的对比实验；这是在整体水平上进行实验观察，常称为“在体”(in vivo)实验。另外，也可应用活细胞培养研究药物对于细菌、寄生虫以及肿瘤细胞的治疗作用和作用机理；这种实验方法常称为离体 (in

^① 效应 (Effect) 是指药物作用于机体器官组织，引起器官组织在功能或形态上所产生的效果，往往与“作用”混为一谈。例如箭毒作用在于阻断运动神经肌肉接头处的胆碱受体，其效应是骨骼肌松弛。

vitro)实验。因此,实验治疗学方法既可在整体进行,亦可在体外进行。

(三) 临床药理学 (人体药理学) 方法 人体药理学有它自己的规律,因此临床观察对新、老药物的评价起着重要的作用。近代由于许多新技术(如电生理、放射性同位素示踪、色层分析……)的发展和在临床医学的应用,机体内微小的化学和物理的变化也可加以测定;很多药理实验可在正常的和有病的人体进行,以研究药物对人体的作用和作用规律。尤以血浆药物浓度的测定为临床用药的选择和调整给药方案起到重要的作用。但通常只能在系统的动物实验(包括药效和毒性实验)取得充分资料后,才可以拟定比较妥善的临床治疗计划,进行新药的临床试用。因此,决不可低估动物实验的重大意义,两者是辩证地、有机地联系着的。

小 结

药物是用来预防、治疗和诊断疾病的化学物质。所谓药物作用就是指药物对生活机体(包括病原体)所产生的影响,引起生理机能、生物化学过程或形态学的改变。

药理学就是研究药物与机体之间的相互作用、作用规律及其作用机理的科学。其主要任务为:(1)通过药效学及药动学的实验研究,为指导临床合理用药提供理论基础;(2)应用现代科学知识和新技术、新方法对中药进行整理提高,促进中西医结合,为提高我国的医药学水平作出贡献。

在我国,有关药物的知识是世界上发展最早的,本草学著作丰富,重要的如《神农本草经》及《本草纲目》等,对世界医药学作出了重大贡献。

实验药理学在19世纪上半期已萌芽,一百多年来,由于科学技术的长足进步,随着研究对象的扩大和研究问题的深入,药理学出现了许多分支,如药效学、药动学以及临床药理学等。

药物临床前的药理研究,一般采用实验药理学和实验治疗学的方法进行,但药物的最后评价和分析,必须经过临床药理学研究。

(桂林医学院 张家铨)

第二章 药物对机体的作用——药效学

第一节 药物的作用

一、药物的基本作用

药物与机体的器官、组织或细胞接触就会与组织细胞大分子组分相互作用，改变有关细胞组分的功能，从而激发一系列的生理、生化变化，此即药物的作用(参见第二节)。其表现有如下两种类型：(1)原有机能水平的提高，如反射的加强、腺体分泌的增加，以及肌肉的收缩等，称为兴奋(Excitation)或亢进(Augmentation)；反之，(2)器官原有机能水平的下降，如反射的减弱、腺体分泌的减少，以及肌肉的松弛等，称为抑制(Inhibition或Depression)。兴奋和抑制在一定条件下可以相互转化，过度兴奋可导致机能衰竭，表现为难于再兴奋的深度抑制状态。强大的抑制作用可使机能活动全部停止而不易恢复，称为麻痹(Paralysis)。此外，兴奋后常有低于正常水平的后抑制现象；而抑制解除后也常有机能比正常更为亢进的反跳(“回跃”)现象。

对于中枢神经系统来说，凡药物使过高的机能恢复至正常水平，称为镇静(Sedation)，是机能相对的下降。使低下机能恢复正常，称为回苏(Analepsis,也叫做苏醒)，是机能相对的提高。

应该指出，生理机能的变化和代谢(生化)的变化，往往是密切相关联的。例如，肾上腺素可使心肌收缩力加强，心率加速，伴随着心肌能量消耗的增多。

此外，同一药物对不同器官的相同组织的作用，可能引起性质相反的效应，如肾上腺素使皮肤粘膜的血管平滑肌收缩，而对骨骼肌的血管平滑肌却表现松弛(扩张)作用。看来，药物对机体机能的影响是错综复杂的。上述不同部位血管对肾上腺素反应的不同取决于所含大分子受体的特异性(参见第8章)。

二、药物作用的方式

当药物与机体接触，在用药的局部所表现的效果，称为局部作用(Local action)。例如，消毒药对皮肤粘膜表面的抑菌作用；普鲁卡因对感觉神经的麻醉作用。从作用方式来说，这种药物与器官组织接触后所产生的作用是一种直接作用(Direct action)，也称为原发作用(Primary action)。

和上述局部作用相反，当药物进入血循环，分布到全身和机体内部某些器官组织接触以后所发生的作用，则称为全身作用(Systemic action)，也叫做吸收作用。如皮下注射肾上腺素吸收后，可致心肌收缩加强、心率加快。

由于机体存在着广泛的神经反射和体液联系，因此药物的影响不一定局限于所接触的某一部位，往往也会引起远隔器官的机能变化，这种影响称为间接作用(Indirect action)，或继发作用(Secondary action)。例如，昏倒时嗅氨水，可以刺激鼻粘膜感觉神经末梢，反射地兴奋呼吸中枢和血管运动中枢，而产生苏醒作用。静脉注射去甲肾

上腺素时，由于它直接作用于血管，使血管收缩，血压上升，同时也能通过神经反射引起心跳变慢。

三、药物作用的选择性

绝大多数药物吸收之后，只是对某一两种器官或组织发生明显的作用，而对于其它组织作用很小或者毫无作用，这种作用就称为药物的选择作用 (Selective action)。例如，洋地黄对于心肌具有高度的选择作用——加强心肌的收缩力，可用于充血性心力衰竭的治疗；而对于骨骼肌却不产生影响。链霉素对结核杆菌产生抑制作用的浓度时对人体并无明显影响。抗感染药物就是依靠这种选择性作用而应用于临床治疗。

但是，药物的选择作用一般是相对的，这和用药的剂量有关。例如，咖啡因对大脑皮质表现明显兴奋作用，可是大剂量时也兴奋延脑乃至脊髓，甚至引起强直性惊厥。

选择性低的药物可干涉任何细胞原浆质中的最基本的生化过程，而作用于一切生活组织，称之为原浆毒 (Protoplasmic poison)。例如重金属盐类能和一切生活组织所必需的含巯基 (-SH) 的酶结合而破坏其活性；但是这类药物由于其在体内分布情况的不同以及其它因素，它们可能对体内某些寄生物的作用特别显著，而成为有价值的化疗药物。例如锑剂治疗血吸虫病就是一个例子。

关于药物选择性作用的机理还不完全清楚，它显然与药物的化学结构及其在体内的分布特点有关，而受体学说可给予部分说明。这将在有关章节中讨论。

四、治疗作用与不良反应

从临床效果来看，用药的目的在于防治疾病。治疗时希望达到防治效果的作用，称为治疗作用 (Therapeutic action)；反之，与治疗目的无关的药物作用，给病人带来痛苦不适的反应，统称为不良反应 (Untoward reaction)。

依照用药的目的不同，治疗作用可以分为对因和对症两种：

1. 对因治疗 指药物可以消除疾病的原因，使疾病得到彻底治愈，故又有“治本”之称。例如抗生素等杀灭体内致病微生物，而挽救了千百万人的生命。

2. 对症治疗 指药物只是消除疾病的症状，而不能去除病因，故又有“治标”之称。

有人认为对症治疗只是头痛医头、脚痛医脚，不是根本的治疗，意义不大。但是对某些严重的症状，如不及时加以适当的治疗，可能危及生命，或者发展下去，可能成为第二级的病因，此时对症治疗的重要性自不亚于对因治疗。例如，休克、心力衰竭、惊厥、哮喘等情况就必须立即采取有效的对症治疗，这比对因治疗更为迫切紧要。又如剧烈的疼痛是一种劣性刺激，对于中枢神经系统的冲击，可以成为休克的原因（第二级病因），因而止痛药的及时应用，可以切断这个环节，在防止休克的发生上起着决定性的作用，所谓“急则治其标”就是这个意思。

不良反应可从下述几个方面进行讨论。

1. 副作用 (Side effect) 是指药物在治疗剂量时所产生的与治疗目的无关的作用。产生副作用的药理基础是药物的选择性低，作用面广。例如，麻黄碱在解除支气管哮喘的同时，也能兴奋中枢神经系统，引起失眠。为了避免或减少副作用的产生，可同

时给予与副作用相反的药物，如麻黄碱与巴比妥合用。

治疗作用与副作用两者是可以互相转化的，例如利用阿托品的抑制腺体分泌作用作为麻醉前给药时，其平滑肌松弛作用引起手术后肠胀气、尿潴留就成为副作用；反之，利用其平滑肌松弛作用解除肠道平滑肌痉挛时，口干就成为副作用。

2. 毒性反应 (Toxic reaction) 任何药物用量过大都可引起毒性反应。有的反应可以看作是治疗作用的延伸，如抗凝血药过量可致组织出血。

根据中毒症状发生的快慢及接触药物的过程，有急性、亚急性及慢性毒性之分。急性毒性是指一次或突然使用中毒量，引起危及机体生命机能的严重反应。例如巴比妥类急性中毒可抑制呼吸中枢，导致缺氧甚至呼吸停止、死亡。

亚急性毒性指反复给予非中毒量，数小时或数天以后积累而中毒者。例如四环素在肾功能不良的病人用药数日可见中毒症状。慢性毒性多由于反复长时间用药，进入体内的药量超过排出的量所引起，多见于化学工业生产过程中。

个别敏感性高 (高敏性, Hypersensitivity) 的人即使在治疗量也可能出现毒性反应。因此必须严格按照规定量服用而不要任意超过，同时注意病人情况，适当调整剂量。

常见的毒性反应有胃肠道反应(恶心、呕吐、腹泻等)、中枢神经系统反应(头晕、耳鸣、听力下降)、心血管反应(血压下降、心搏过速或过缓，以至心律不齐)。应特别注意药物对造血器官及肝、肾的毒性，虽然发生率低，但较为严重，往往危及生命。如氨基比林可致粒性白细胞缺乏症，四环素对肝的毒性，磺胺药对肾小管的毒性等。

3. 变态反应 (Allergy) 变态反应是免疫反应的一种特殊表现。当药物作为抗原或半抗原(半抗原在体内与蛋白质结合形成抗原)初次进入体内，刺激免疫机制产生抗体。药物再次进入机体内，抗原与抗体结合形成抗原抗体复合物，这种复合物导致组织细胞损伤或功能紊乱，称为变态反应。常见的变态反应表现有皮疹、皮炎、发热、血管神经性水肿、腺体分泌增加、支气管痉挛、肠平滑肌痉挛、血管扩张及血压下降等。

最严重的是过敏性休克，它是一种速发型变态反应，主要症状为呼吸困难、缺氧(发绀)、血压下降、昏迷以至四肢抽搐、死亡。这种反应多见于注射给药；可皮下或静脉注射肾上腺素进行抢救。

预防药物变态反应，主要通过询问病史及作皮内过敏试验。

4. 药物的致畸性与致癌性作用 (Teratogenic and carcinogenic effect) 在妇女，妊娠20天至3个月之内，为胚胎器官形成期，对药物最为敏感，可能由于细胞分裂易受抑制。因此对未经充分研究和长时间使用的药物，孕妇应尽量少用或不用。

表2-1 在不同实验动物产生畸胎的药物

维生素A	重金属(无机汞盐、铅等)
菸酸	菸碱
硫脲嘧啶(用于甲亢)	奎宁
四环素	氯丙嗪及其衍生物
链霉素	水杨酸类
磺胺类	咖啡因
甲磺丁脲(及其它磺酰脲类)	

经动物实验研究证明可引起畸胎的常用药物如表2-1所示。如乙酰水杨酸（阿司匹林）、苯二氮䓬类（如利眠宁、安定）及苯妥英钠在人体可成为致畸原，孕妇慎用。

经常接触某些化合物可致癌变，早已知之。近年对有怀疑的药物开展动物致癌实验研究。有些抗肿瘤药久用能引起癌变，如硫唑嘌呤、环磷酰胺可致白血病、肉瘤、皮肤及膀胱癌。妇女于经绝期后综合征使用雌激素可使子宫内膜癌变发生率增加5倍。

第二节 药物的作用部位与作用机理

一、药物的作用部位

药物的作用部位是指药物始初作用的器官、组织或细胞，而所引起的机能或形态上的改变，则称之为效应（参见第1章）。

举药物对瞳孔的作用为例。

阿托品滴眼可引起散瞳（瞳孔括约肌麻痹）；吗啡滴眼瞳孔没有变化，但内服可使瞳孔缩小。说明吗啡并非直接缩瞳，而是吗啡作用于脑内影响瞳孔反应的某一区域（动眼神经核）而引起瞳孔缩小。

药理学研究的目的首先在于发现药物作用于何种效应器官，进而分析作用于组织细胞的哪一部分，如细胞外、细胞表面或细胞内的某一成分。

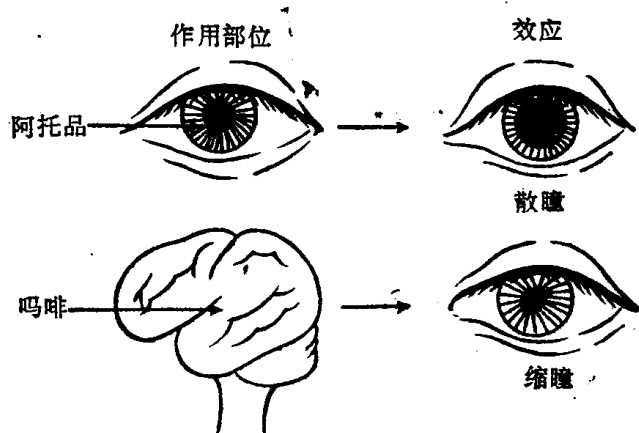


图2-1 阿托品与吗啡对瞳孔直径所产生效应的作用部位

（一）细胞外作用部位 药物在细胞外起反应，较为简单，可以是化学反应的结果。例如碳酸氢钠的抗酸作用，可中和过多的胃酸。依地酸钙钠（EDTA Na-Ca）用于铅中毒的治疗，是由于它与铅结合成为络合物而自尿中排泄。

有的药物可以通过改变组织细胞生活环境的物理条件（渗透压、离子浓度等）而发挥治疗作用。如硫酸镁口服后升高肠内渗透压而致泻。

（二）细胞内作用部位 生活机体的多数功能不在细胞外而在细胞内，因此药物产生作用，大多数是与细胞内成分或细胞膜表面发生相互作用。细胞内含有每个细胞所赖以生存的不同分子，它们参与细胞的呼吸、能量的供给及分裂繁殖的过程。

作用于细胞内的药物，可以影响细胞的生命过程，调节机体任何功能的进行的速度。这样，通过测定其功能的变化、耗氧量以及糖的利用，可得以阐明其作用机理。

二、药物的作用机理

确定药物的作用部位仍然是初步阶段，还要了解其作用机理，就是要回答药物如何影响所作用部位的功能而产生效应。

作用于细胞外的药物并不复杂，较易分析；作用于细胞内则较复杂，通常较难阐明。