



21世纪全国成人高等医药院校规划教材

药理学

王道军 主编



中国科学技术出版社

21 世纪全国成人高等医药院校规划教材

药 理 学

主 编 王道军

副主编 韩晓杰

编 委 何东明 陈喜斌 于朝阳 宋生芳
于 苗 潘华栋 王克强 陈 非

中国科学技术出版社

· 北京 ·

21 世纪全国成人高等医药院校规划教材 丛书编委会

专 家 组: 刘家权 郑伟清 杨绍珍 魏 玲 龚启梅 蔡 珍
梁观林 陈莉延 李明华 文 忠 宋燕丰 郭 祝
李 立 廖少玲 颜文贞 李春燕 邱锡坚 姜文频
韩晓杰 修 霞 于铁夫 聂亚玲 许堂林 万桃香

秘 书 处: 陈露晓

责任编辑: 许 慧 高立波

封面设计: 张 磊

责任校对: 刘红岩

责任印制: 王 沛

图书在版编目 (CIP) 数据

药理学/王道军主编. —北京: 中国科学技术出版社,
2007. 7

21 世纪全国成人高等医药院校规划教材

ISBN 978 - 7 - 5046 - 4698 - 9

I. 药... II. 王... III. 药理学—成人教育: 高等教育—
教材 IV. R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 088270 号

自 2006 年 4 月起本社图书封面均贴有防伪标志, 未贴防伪标志的为盗版面书。

出版发行: 中国科学技术出版社

社 址: 北京市海淀区中关村南大街 16 号

邮 编: 100081

电 话: 010 - 62103210 传真: 010 - 62183872

印 刷: 广州市锐先印刷有限公司

开 本: 787mm × 1092mm 1/16

印 张: 16.25 字数: 300 千字

版 次: 2007 年 7 月第 1 版

印 次: 2007 年 7 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978 - 7 - 5046 - 4698 - 9/R · 1252

定 价: 29.00 元

前 言

随着医药卫生事业的发展和社会需求的增长,成人高等医学学历(专科)教育得以迅速地发展。为了进一步培养符合社会需要的实用型高级医学人才,让一批已接受过中专学历教育的在职人员在经过数年临床实践后,能够进一步提高自己的能力水平,我们组织一批专家和一些一线骨干教师编写了本教材。

在本教材编写过程中,我们紧扣成人教育和专科教育的特点,严格遵循“三基”(基本理论、基本知识、基本技能)和“五性”(思想性、科学性、先进性、启发性、适应性)的编写指导原则。在内容的编写上注意了与中专、本科教材的衔接,强调遵论联系临床实践,体理素质教育和适应知识更新的要求,

该书从药理学的发展、内容和任务及其研究方法出发展开讲述,其内容包括药效学、药物代谢动力学、影响药物作用的因素、作用于胆碱受体的药物、局部麻醉药、镇静催眠药和抗惊厥药、抗癫痫药、抗帕金森病药、镇痛药、中枢兴奋药、抗心律失常药、抗心功能不全的药物、抗高血压药、组胺受体激动药与组胺受体阻断药、消化系统用药、呼吸系统用药、子宫平滑肌兴奋药与抑制药、抗菌药物、抗寄生虫药、抗恶性肿瘤药、免疫抑制和免疫增强剂等方方面面。该书内容讲解详略得当,语言通达流畅。

本教材适合于全国高等医药院校专科成人教育和其他相关人员的学习用书。

由于编写者水平有限和经验不足,加之编写时间紧迫,书中难免存在一些疏忽和不尽人意之处,恳请广大师生朋友给予批评和指正。

编 者
2007 年 5 月

目 录

第一章 绪 论.....	1
第二章 药效学.....	3
第一节 药物的基本作用.....	3
第二节 药物的量效关系.....	5
第三节 药物安全性评价.....	7
第四节 药物的作用机制.....	9
第五节 受体学说	10
第三章 药物代谢动力学	15
第一节 药物的体内过程	15
第二节 药物的速率过程	20
第四章 影响药物作用的因素	25
第一节 药物方面的因素	25
第二节 机体因素	28
第五章 传出神经系统药理概论	31
第一节 概述	31
第二节 传出神经系统的递质和受体	31
第三节 传出神经系统药物基本作用及其分类	35
第六章 作用于胆碱受体的药物	37
第一节 胆碱受体激动药	37
第二节 抗胆碱酯酶药和胆碱酯酶复活药	41
第三节 胆碱受体阻断药	44
第四节 N胆碱受体阻断药	47
第七章 作用于肾上腺素受体的药物	49
第一节 肾上腺素受体激动药	49

第二节 肾上腺素受体阻断药	53
第八章 局部麻醉药	58
第九章 镇静催眠药和抗惊厥药	60
第一节 苯二氮革类	60
第二节 巴比妥类	61
第三节 其他镇静催眠药	63
第四节 抗惊厥药	64
第十章 抗癫痫药	65
第十一章 抗帕金森病药	68
第一节 拟多巴胺类药	68
第二节 抗胆碱药	71
第十二章 抗精神失常药	72
第一节 抗精神病药	72
第二节 抗躁狂抑郁症药	76
第三节 抗焦虑药	79
第十三章 镇痛药	80
第一节 阿片生物碱类镇痛药	80
第二节 人工合成镇痛药	83
第三节 其他镇痛药	85
第四节 阿片受体的拮抗药	86
第十四章 中枢兴奋药	87
第一节 主要兴奋大脑皮层的药物	87
第二节 兴奋延脑呼吸中枢的药物	88
第十五章 解热镇痛抗炎药	90
第一节 非选择性环氧酶抑制药	90
第二节 选择性环氧酶-2 抑制药	94
第十六章 抗心律失常药	96
第一节 心脏的电生理学基础	96
第二节 抗心律失常药的基本作用机制和分类	98
第三节 常用抗心律失常药	100
第四节 临床用药原则	105
第十七章 抗心绞痛不全的药物	107
第十八章 抗高血压药	115
第一节 抗高血压药分类	115

第二节 常用抗高血压药·····	116
第三节 临床用药原则·····	124
第十九章 抗心绞痛药·····	125
第一节 硝酸酯类·····	125
第二节 β 受体阻断药·····	127
第三节 钙通道阻断药·····	128
第四节 其他抗心绞痛药·····	129
第二十章 调血脂药与抗动脉粥样硬化药·····	131
第一节 调血脂药·····	131
第二节 抗氧化剂·····	136
第三节 多烯脂肪酸类·····	138
第四节 黏多糖和多糖类·····	139
第二十一章 血液和液血系统用药·····	140
第一节 抗凝血药·····	140
第二节 止血药·····	142
第三节 抗贫血药·····	143
第四节 促进白细胞增生药·····	145
第五节 血容量扩充剂·····	146
第二十二章 利尿药及脱水药·····	147
第一节 利尿药·····	147
第二节 脱水药·····	151
第二十三章 组胺受体激动药与组胺受体阻断药·····	153
第一节 组胺受体激动药·····	153
第二节 组胺受体阻断药·····	154
第二十四章 消化系统用药·····	158
第一节 助消化药·····	158
第二节 抗消化性溃疡药·····	158
第三节 止吐药及胃肠动力药·····	161
第四节 泻药·····	161
第五节 止泻药·····	162
第二十五章 呼吸系统用药·····	164
第一节 平喘药·····	164
第二节 镇咳药·····	168
第三节 祛痰药·····	170
第二十六章 子宫平滑肌兴奋药与抑制药·····	171
第一节 子宫平滑肌兴奋药·····	171

第二节	子宫平滑肌抑制药·····	173
第二十七章	激素类药和抗激素药·····	174
第一节	肾上腺皮质激素类药·····	174
第二节	性激素类药和避孕药·····	177
第三节	甲状腺激素及抗甲状腺药·····	181
第四节	降血糖药·····	185
第二十八章	抗菌药物·····	188
第一节	概 论·····	188
第二节	β -内酰胺类抗生素·····	193
第三节	大环内酯类、林可霉素及其他抗生素·····	200
第四节	氨基糖苷类抗生素及多黏菌素·····	203
第五节	四环素类及氯霉素类抗生素·····	207
第六节	合成抗菌药·····	209
第七节	抗真菌药·····	216
第八节	抗病毒药·····	218
第九节	抗结核病药及抗麻风病药·····	220
第二十九章	抗寄生虫药·····	224
第一节	抗疟药·····	224
第二节	抗阿米巴病药及抗滴虫病药·····	228
第三节	抗血吸虫病药和抗丝虫病药·····	230
第四节	抗肠蠕虫药·····	232
第三十章	抗腺性肿瘤药·····	234
第一节	抗恶性肿瘤药的作用及分类·····	234
第二节	常用抗恶性肿瘤药·····	236
第三十一章	免疫抑制和免疫增强剂·····	243
第一节	免疫应答和免疫病理反应·····	243
第二节	免疫抑制剂·····	244
第三节	免疫增强剂·····	247

第一章 绪 论

一、药理学的内容和任务

药物是指可用于预防、治疗、诊断疾病或计划生育的物质。药物是防治疾病的基本手段。有关药物的知识涉及许多学科,其内容包括药物的来源、形状、化学结构、制剂、机体对药物的处置、药物对机体的作用、不良反应、用途、剂量、用法等。药理学(pharmacology)研究药物与机体(包括病原体)相互作用的规律及原理,是基础医学与临床医学的桥梁,也是药学与医学的桥梁。药理学提供有关药物的基础理论和基本知识,为防治疾病合理使用药物提供理论依据;药理学也是新药研究的重要内容之一。药理学的两个重要的分支是药物效应动力学和药物代谢动力学,二者是药理学中研究药物与机体相互作用的两个方面。药物效应动力学(pharmacodynamics,简称药效学)研究药物对机体的作用及作用原理,而药物代谢动力学(pharmacokinetics,简称药动学)研究药物在机体的影响下所发生的变化及其规律。

药理学的学科任务包括三个方面:①阐明药物与机体相互作用的基本规律和原理,作为药物治疗学的基础,指导临床合理用药;②药效学和药动学研究是新药研究、开发工作中的重要组成部分;③药理学的理论和研究进展对阐明生物机体的生物化学及生物物理学现象提供重要的科学资料,是推动生命科学发展的一个重要学科之一。

二、药理学的发展

药物的发展在人类历史上经历了漫长的岁月。早在公元1世纪前后,我国劳动人民在药人积累的大量药物知识的基础上,就出版了世界上第一部药物学著作《神农本草经》。该书收载药物365种,并将其按疗效和毒性做了分类,其中大部分药物至今仍应用,如大黄导泻、麻黄止喘、常山治疟、饮酒止痛等。公元659年,唐朝政府组织编写了《新修本草》,收载药物844种,该书是世界上最早由政府颁布的药典,比西方最早的《纽伦堡药典》要早883年。明朝伟大医药学家李时珍以毕生精力对药物做实际调查、考证,写成了190万字的药学巨著《本草纲目》,该书对1892种药物的来源、形态、性味和功用做了详细的描述,并附有大量插图和方剂,提出了科学的药物分类法,促进了祖国医药的发展。

以实验研究为基础的现代药理学始于19世纪,当时药理学、化学和生理学的进展为药理学的兴起奠定了基础。药理学作为独立的学科应从德国R. Buchheim(1820~1879)算起。1846年他建立了世界上最早的药理实验室,次年被Dorpat大学任命为药理学教授并正式开设药理学课程。1856年他出版了世界上第一本药理学教科书,他也是世界上第一位药理学教授。1935年德国Domagk发现磺胺类可以治疗细菌感染。1940年英国H. W. Florey在A. Fleming(1928年)研究的基础上,从青霉菌培养液中分离出青霉素。

1942年青霉素用于临床,以后各种抗生素不断发现并投入使用,使人们对细菌感染疾病的治疗进入了一个崭新的时代,并发展成药理学的重要分支——化学治疗学。

近年来,随着分子生物学、生物化学、生物物理学、免疫学、生物统计学的迅速发展,以及电子技术、同位素技术等先进实验手段在药理实验中的应用,药理学也有了很大的发展,对药物作用机制的研究,由系统、器官深入到细胞、亚细胞、受体、分子和量子水平。随着药理学领域的不断扩展和深化,产生了生化药理学、分子药理学、量子药理学、免疫药理学、神经精神药理学、遗传药理学、时辰药理学及临床药理学等新的分支学科。

我国现代药理学发展的历史虽然不长,但在基本理论和新药研究方面取得了许多可喜的成就。例如,在抗血吸虫病药物方面,对沿用已久的酒石酸锑钾的药效学和药动学进行了更系统的研究,制订了合理的治疗方案,提高了疗效,减少了中毒病例的发生;同时研制了安全有效并可供口服的非锑剂抗血吸虫病药吡喹酮,这些工作为治疗和消灭血吸虫病作出了突出贡献;在理论上阐明了吗啡的镇痛作用部位在第三脑室周围和导水管周围灰质,对镇痛药作用机理的探讨产生了重要影响;在中草药的研究中,对镇痛药罗通定、强心药铃兰毒甙、钙拮抗剂汉防己甲素及抗疟药青蒿素等进行了大量工作,阐明其作用及作用机制,为中面医药的结合起到了推动作用。此外,药理工作者应用现代实验手段对活血化瘀、补肾益气、清热解毒等中医理论进行了深入探讨和科学分析,对祖国医药遗产的继承、利用和发展发挥了重要作用。

三、药理学研究方法

药理学研究方法发展很快,种类繁多,归结起来可分为如下三大类:

1. 实验药理学方法

(1)离体实验:采用离体动物器官、组织或细胞,研究药物的作用、作用部位、作用机理及药物代谢等。该方法可直接观察药物对靶器官的作用,便于对药物的作用进行分析。

(2)用麻醉动物研究药物的作用;其特点是除去了高级神经系统对药物作用的影响。

(3)用健康不麻醉动物进行药效动力学和药代动力学研究:近几年来,随着遥控遥测技术的发展,该方法更加完善。由于药物是用于人体的,而人体是整体存在的,故本方法更有实际意义。

(2)和(3)都是在完整的机体上进行研究,故称为“在体实验”。

2. 实验治疗学方法 实验治疗学方法是通过建立与临床病理改变相应的实验动物病理模型,以观察药物对动物疾病的防治作用。大部分化学治疗药物、抗高血压药物及抗恶性肿瘤药等都可通过动物病理模型观察其药理作用。它是把药理研究与临床相联系的重要途径之一。

3. 临床药理学方法 临床药理学方法是以人体为对象,直接研究药物的疗效、毒副作用及药动学等内容。

在学习药理学基本理论的同时,也要掌握常用的药理实验方法及基本操作,注重培养学生分析问题解决问题的能力。

第二章 药效学

第一节 药物的基本作用

一、药物作用与药理效应

药物作用(drug action)是指药物与机体生物分子相互作用所引起的初始作用。药理效应(pharmacological effect)则是药物引起机体功能生理、生化的继发性改变,是机体反应的具体表现。如去甲肾上腺素与血管平滑肌细胞的 α 受体结合进而引起的血管收缩、血压上升,前者为去甲肾上腺素的药理作用,而后者为其产生的药理效应。因此,药理效应实际上是通过机体固有的生理、生化功能的影响而产生的,药物作用是动因,效应是结果,通常效应与作用互相通用。

药理效应有两种基本的类型,即兴奋和抑制。功能的增强称为兴奋(stimulation),如心率如快、血压升高;功能的减弱称为抑制(inhibition),如阿司匹林退热,苯二氮草类药物镇静、催眠作用。在分析药物所产生的效应时,既要注意药物对靶器官或靶部位的直接作用,同时也要考虑到由于机体的整体性而产生的反射性或生理调节性影响,这样才能对药物的作用有全面的认识。如去甲肾上腺素可以直接使血管收缩,使血压升高,但同时反射性地使心率减慢。

药理效应的专一性和选择性(selectivity)是药物引起机体产生效应的范围。药物进入机体后对某些组织、器官产生明显的作用,而对其他组织、器官作用很弱或几无作用,如强心苷对心肌有选择性作用,而对骨骼肌却无明显的作用。药物作用的选择性主要来自于化学结构上的特异性,但药物的选择作用一般是相对的,它和药物的剂量有关,如小剂量的苯巴比妥呈镇静作用,中剂量时有镇静催眠作用,大剂量时还可出理呼吸抑制作用。药物作用的选择性具有重要的意义,它是药物分类的基础。选择性高的药物可以针对性地治疗某种疾病或症状,且副作用较少。选择性低的药物治疗时针对性不强,且副作用较多,但作用范围较广。如广谱抗生素和广谱抗肠虫药,应用时也有其方便之处。

药物的作用具有两重性。一方而药物可以影响机体的生理和生化功能或病理过程,有利于患病的机体,以达到防病治病的目的,称之为治疗作用(therapeutic action);另一方而,也可以引起机体生理生化功能紊乱,甚至器官组织的形态改变等,不利于患病机体,甚至产生危害机体的反应,统称为不良反应(untoward reaction)。

二、药物的治疗作用

1. 对因治疗(etiological treatment) 用药目的在于消除原发致病因子,以便彻底治愈疾病。例如抗生素杀灭体内病原微生物。

2. 对症治疗(symptomatic treatment) 用药目的在于消除原发致病因子,以便改善疾病的症状。对症治疗虽未能根除病因,但有时也非常重要。对于某些诊断不明或病因未明暂时无法根治的疾病对症治疗却是必不可少的。如高热会引起昏迷、抽搐,甚至死亡,再如休克、惊厥、心力衰竭时必须立即采取有效的对症治疗,以挽救病人,此时对症治疗可能比对因治疗更为迫切。所以在实际工作中,这两种治疗相辅相成,不可偏废。此外,体内营养物质或代谢物不足,给予补充,称为补充治疗(supplement therapy),也可以纠正发病原因,但引起缺乏症的原发病灶并未除去。

三、药物的不良反应

凡不符合用药目的并给病人带来不适或痛苦的反应统称为不良反应。多数不良反应是药物固有药理效应的延伸,在一般情况下是可以预知的,且停药后可以自行恢复。但少数较严重的不良反应是较难恢复的,如阿霉素引起的心肌损伤、氯霉素对骨髓造血功能的抑制作用、胼屈嗪引起的红斑狼疮及使用广谱抗生素所继发的二重感染等。这些由于用药不当造成的新疾病统称为药源性疾病(drug induced disease)。药源性疾病与副作用和急性毒性不同,一般是指具有较大损害性且不易恢复的慢性毒性反应。药物的不良反应可分为:

1. 副作用(side effect) 是药物在治疗剂量时,机体出现的与治疗目的无关的作用,可能给患者带来不适或痛苦,一般较轻微。副作用是由于药物作用选择性低、作用较广而引起,且多数是可以恢复的机体功能性变化。有时副作用是随治疗目的而改变的,当某一作用被用来作为治疗目的时,其他作用就成了副作用。例如阿托品用于解除胃肠痉挛时,由于抑制腺体分泌而引起口干等副作用,当用于全身麻醉前给药时,阿托品减少呼吸道分泌作用,则可以防止分泌物阻塞呼吸道及吸入性肺炎的产生,此时抑制腺体分泌就成为治疗作用。药物的副作用是药物而有的,可以预知并可设法避免或减轻。

2. 毒性反应(toxic reaction) 是指在药物剂量过大或用药时间过长药物在体内蓄积过多时机体发生的危害性反应,一般比较严重,但是可以预知并且可以避免的一种不良反应。毒性反应可因药物剂量过大而立即发生,称为急性毒性(acute toxicity);也可因长期用药蓄积后逐渐产生,称为慢性毒性(chronic toxicity)。某些药物可能有致癌、致畸胎、致突变作用,称为三致作用,它属于慢性毒性范畴。剂量不当是引起毒性反应的主要原因,因此控制给药剂量或给药时间或剂量的个体化是防止此类不良反应发生的主要措施,必要时,可以停药或改用其他药物。

3. 后遗效应(after effect) 是指停药后,血浆中药浓度已降至阈浓度以下时残存的生物效应。此种效应可能非常短暂,也可能比较持久。例如服用长效巴比妥类催眠药后,次晨仍有“宿醉”现象;长期使用肾上腺皮质激素,由于其对垂体前叶的负反馈作用引起肾上腺皮质萎缩,一旦停药后,肾上腺皮质功能低下,数月内难以恢复。

4. 停药反应(withdrawal reaction) 是指突然停药后原有疾病出现加剧现象,又称为

反跳反应。例如长期服用可乐定降压后突然停药,停药次日血压可剧烈回升。对于这类药物在使用时如需停药,应逐步递减剂量,以免发生停药反应。

5. 变态反应(allergic reaction) 是指机体接受药物后所发生的免疫病理反应,又称为过敏反应。这种反应与药物的药理作用和剂量无关。如微量的青霉素就可引起过敏性休克。变态反应常见于过敏体质的病人。变态反应是由于药物作为半抗原与机体蛋白结合形成全抗原,从而引起免疫反应。停药后反应逐渐消失,再用时可能再发。致敏物质可能是药物本身,可能是其代谢物,也可能是药物中的杂质。临床用药前常做皮肤过敏试验,阳性反应者禁用该类药物。

6. 特异质反应(idiosyncratic reaction) 某些药物可以使少数病人出现特异性的不良反应,反应性质可能与常人不同。例如对骨骼肌松弛药琥珀胆碱的特异质反应是由于先天性血浆胆碱酯酶缺乏所致;红细胞葡萄糖磷酸脱氢酶缺乏引起还原型谷胱甘肽缺乏的患者,如服用具有氧化作用的药物如磺胺药时,就可能引起溶血。目前认为特异质反应多半是由于机体生化机制的异常所致,且与遗传有关,是一种遗传性生化缺陷。

第二节 药物的量效关系

一、剂量的概念

药物所用的分量称为剂量。临床用药有严格的剂量限制,如剂量过小,血浆中药物的浓度低于最小有效浓度,则不会产生治疗效果;如剂量过大,则会出现毒性反应。出现疗效所需的最小剂量称为最小有效量(minimal effective dose);开始出现中毒性反应的最小剂量称为最小中毒量(minimal toxic dose)。在最小有效量和最小中毒量之间可以产生期望的疗效,而又不是中毒的剂量,称为治疗量(therapeutic dose)。对某些作用强烈或毒性较大的药物在使用时应注意其极量,极量(maximal dose)是指达到最大的治疗作用但尚未引起毒性反应的剂量,超过了即可能引起中毒。超过最小中毒量并能引起毒性反应的剂量称为中毒量(toxic dose),其中引起半数动物中毒的剂量称为半数中毒量(median toxic dose, TD_{50});引起半数动物死亡的剂量称为半数致死量(median lethal dose, LD_{50})。

二、量效关系及量效反应曲线

药物效应的强弱与其剂量大小或浓度高低呈一定的关系,即剂量—效应关系(dose—effect relationship),简称量效关系。如以药物的效应为纵坐标,药物的剂量或浓度为横坐标作图,即可得到药物的量效曲线(dose—effect curve)。由于所用的效应指标不同,药物的量效曲线有以下两种类型:

1. 量反应(graded response)的量效曲线 药理效应的强度呈连续性量的变化,可用数或量的分级表示,如血压升降的千帕数、尿量增减的毫升数、心率增减的次数等,称之为“量反应”,其量效曲线称“量反应”的量效曲线。以药理效应为纵坐标,药物剂量或浓度为横坐标作图,即可得长尾S形“量反应”量效曲线,如将药物剂量或浓度改用对数值作图则呈对称

的 S 形曲线(图 2-1)。

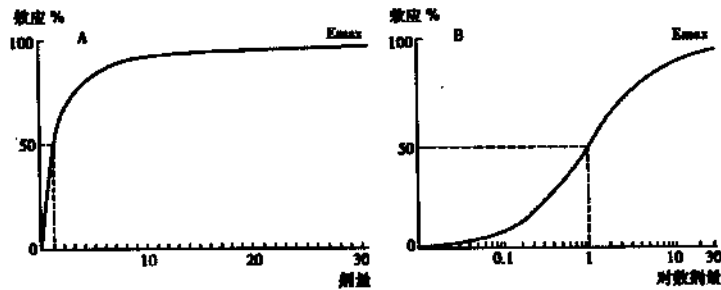


图 2-1 量反应的量效关系曲线

从该曲线上可以看出,当药物达到一定的剂量或浓度时才产生效应,此时的剂量称为阈剂量或阈浓度(threshold dose or threshold concentration),也称为最小有效量或最小有效浓度(minimal effective concentration)。药物的效应随剂量或浓度的增加而增加,但其增加的速率不同,量效曲线中段的斜率较大,剂量稍有增减,效应即可产生明显的变化,量效曲线的两端较为平坦,此时剂量增减较明显时,效应才有一定变化。当药物的剂量或浓度增加到某一值时,药物的效应不再随剂量或浓度的增加而增加,即出现了药物的最大效应(maximal effect, E_{max}),亦称为效能(efficiency),反映了药物本身的内在活性。对于两个药理效应相同的药物而言,可以从它们的量效曲线上的效能或等效剂量(效应强度, potency)比较两药的强弱。效应强度只表示药物达到一定效应所需的剂量,它反映药物与受体的亲和力,常用产生 50% 最大效应的剂量来表示,称为半数有效量(50% effective dose, ED_{50}),因此药物的效能与效应强度含义完全不同,二者并不平行。不能简单地认为一药的效价强度高就胜过另一药。如氢氯噻嗪的效应强度大于呋塞米,但呋塞米的效能远远超过氢氯噻嗪,其临床效果也超过氢氯噻嗪。

2. 质反应(quantal response)的量效曲线 有些药理效应表现出反应性质的变化,只能用阳性或阴性表示,也称全或无反应,如死亡或生存、惊厥或不惊厥等,称之为“质反应”,其量效曲线称“质反应”的量效曲线。以药物的某一反应在某一样本群体中出现的频数为纵坐标,药物剂量为横坐标作图,则呈现常态分布曲线;加以累加百分率为纵坐标,以对数剂量为横坐标,则“质反应”的量效曲线也呈对称的 S 形曲线(图 2-2)。

从质反应量效曲线中可以看出,在群体中不同药物剂量产生的反应的差异接近于常态分布。在 S 形曲线中间部位(50% 反应处)接近于一直线,此处的斜率最大,其相应的剂量可使群体中半数个体出现某一反应,通常称为半数效应量,如该效应为疗效,则称为半数有效量(ED_{50}),如效应为死亡,则称为半数致死量(LD_{50})。这些剂量都是用于表示药物作用特性的参数,常用于药物的安全性和有效性的评价。

三、药物的时间—效应关系

药物的效应随时阈而变化,即从给药开始,到出现效应并达到效应的峰值,直至效应消失,这一过程称为药物的时效关系(time—effect relationship)。一般把药物效应的经时过

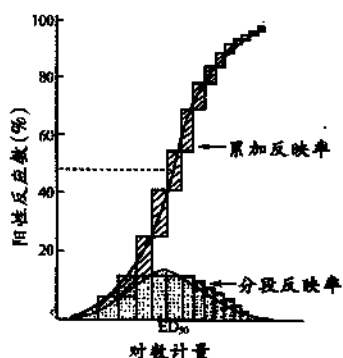


图 2-2 质反应的频数分布曲线和质剂量效曲线

程分为三期：从给药开始到出现效应的时间为潜伏期(latent period)；从效应的出现到效应消失的时间为持续期(persistent period)；从效应的消失到体内药物完全消除的时间称为残留期(residual period)，在此期内，残留体内的药物虽无效应，但对随后的用药会有影响，易产生蓄积现象。

第三节 药物安全性评价

临床前毒理学研究是新药安全性评价的重要项目，可分为全身用药的毒性试验、局部用药毒性试验、特殊毒性评价几部分。

一、急性毒性试验

急性毒性试验是临床前新药安全性评价的第一步，是评价单次或短时间内多次给药后动物所产生的毒性反应，包括定性(毒性反映的类型、出现和消失时间、可能的靶器官和死亡原因等)和定量(致死量、最大给药量、半数致死量等)两方面内容。该项研究一般与药效学研究同时进行，通过急性毒性研究资料和药效学研究资料，获得治疗指数或其他定量指标。 TD_{50}/ED_{50} 的比值称为治疗指数(在动物实验中常用 TD_{50}/ED_{50} 作为治疗指数，性质相似)，治疗指数大的药物相对治疗指数小的药物较安全。但对于量效曲线中段斜率较平坦的药物来说，尽管治疗指数较大，量效曲线与毒性剂量曲线的首尾仍可能重叠，即 ED_{95} 可能大于 TD_5 ，就是说在没能获得充分疗效的剂量时可能已有少数实验对象中毒，因此不能认为治疗指数大的药物就一定安全(图 2-3)。还由于该指标的药物效应及毒性反应性质不明确，这一安全指标并不可靠。较好的药物安全性指标是 ED_{95} 与 TD_5 之间的距离，称为安全范围，其值越大越安全。药物的安全性与药物的剂量有关，因此如果将量效曲线与毒性剂量曲线同时画出并加以比较则比较具体。治疗指数可初步判断试验药物是否有继续研究的价值，为长期毒性及特殊毒性研究的剂量选择和指标设计提供参考，为临床试验中剂量设置和不良反应检能提供依据。

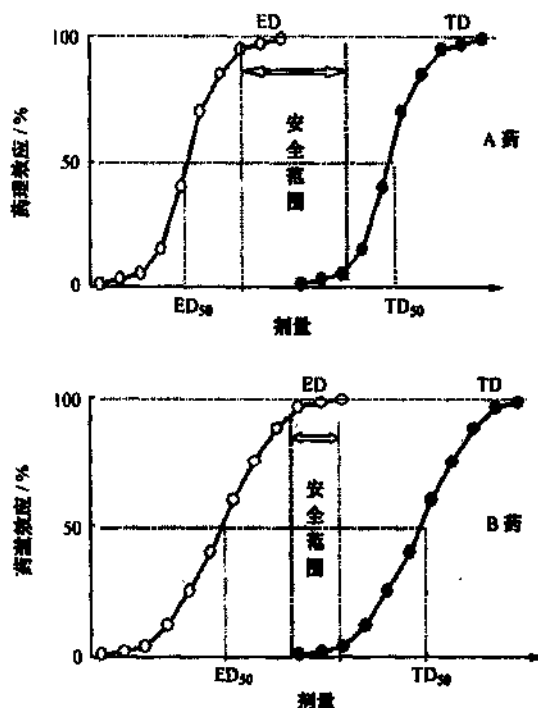


图 2-3 药物的治疗指数和安全范围

A 药的治疗指数与 B 药相同,但 A 药的安全范围比 B 药大

二、长期毒性试验

长期毒性试验是指对动物反复多次连续用药的毒性试验,以观察反复给药情况下实验动物出现的毒性反应、量效关系、主要靶器官损害程度及其可逆性等,并获得反复给药情况下实验动物能耐受的剂量范围及安全无毒性反应的安全剂量。长期毒性试验的意义就在于判断受试药物是否能进行临床试验,预测人类临床用药的可能毒性和安全范围,制定临床试验中的防治措施,确定应着重评价的生理生化指标,选择 I 期临床初试剂量等提供重要参考。

三、制剂的全身毒性试验

静脉制剂的全身毒性试验又称常规安全性评价,主要考察静脉制剂对注射局部、血液系统、免疫系统等的毒性作用,包括:血管刺激性试验、体外溶血试验、过敏性试验、热原试验等。

四、局部用药毒性试验

局部用药主要指皮肤用药、滴眼、滴鼻及直肠、阴道给药制剂等。局部用药毒性试验主

要指局部用药制剂对用药部位的刺激性试验,观察药物对皮肤、眼、鼻及呼吸道、直肠、阴道黏膜的刺激性反应。由于局部用药制剂或多或少地会被机体吸收,也容易产生全身反应,所以对于这些制剂应先进行局部吸收试验,根据其从局部吸收的程度进行相应的全身用药毒性试验。

五、特殊毒性试验

特殊毒性试验就是指“三致”试验,即致畸、致癌、致突变试验,分别考察药物对生物体的遗传物质、肿瘤发生、生殖系统及胚胎发育所产生的毒性作用。而对于作用于中枢神经系统的药物,特别是麻醉药品和精神药品,还应进行连续用药后药物产生的身体依赖性(即成瘾性)和精神依赖性试验。这些毒性反应常常是在经过了较长的潜伏期以后或在特定的条件下才会暴露出来,其发生率较低,但造成的后果比较严重,因此是药物安全性评价中必不可少的重要内容。

第四节 药物的作用机制

药物作用的机制是研究药物如何与机体细胞结合而发挥作用的。药物效应多种多样,是不同药物分子和机体不同靶细胞间相互作用的结果。药物作用的性质首先取决于药物的化学结构,包括基本骨架、活性基团、侧链长短及立体构型等因素。这些构效关系是药物化学研究的主要课题,但它有助于加强医生对药物作用的理解。药理效应是机体细胞原有功能水平的改变,从药理学的角度来说,药物作用机制要从细胞功能方面去探索。

一、作用于受体

大多数药物通过作用于受体发挥作用,药物与受体的相互作用及作用后的信号转导过程是药物作用机制的中心内容,将在本章第五节中详细阐述。

二、对酶的影响

酶是细胞生命活动的重要物质,也是药物作用的主要靶标。酶的种类很多,在体内分布很广。不少药物能抑制酶的活性,如新斯的明竞争性抑制胆碱酯酶,尿激酶激活血浆溶纤酶原,苯巴比妥诱导肝微粒体酶,解磷定能使遭受有机磷酸酯抑制的胆碱酯酶复活等。而有些药物本身就是酶,如胃蛋白酶。

三、作用于细胞膜离子通道

细胞膜上无机离子通道控制 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 K^+ 、 Cl^- 等离子跨膜转运,药物可直接对其作用,而影响细胞功能。如局部麻醉药阻滞 Na^+ 通道,阻滞神经冲动的传导。

四、影响核酸代谢

核酸(DNA 及 RNA)是控制蛋白质合成及细胞分裂的生命物质。许多抗癌药是通过干