

全国中等卫生学校教材

YAOLIXUE

药理学

张远 编



北京大学医学出版社

全国中等卫生学校教材

药 理 学

张 远 编

北京大学医学出版社

图书在版编目(CIP)数据

药理学/张远 编. —北京:北京大学医学出版社,2007.7

(全国中等卫生学校教材)

ISBN 978-7-81071-701-4

I. 药… II. 张… III. 药理学—专业学校—教材 IV. R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 079043 号

药 理 学

编 者: 张 远

出版发行: 北京大学医学出版社(电话: 010-82802230)

地 址: (100083)北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 莱芜市圣龙印务有限责任公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 冯智勇 责任校对: 金彤文 责任印制: 张京生

开 本: 787mm×1092mm 1/16 印张: 19 字数: 484 千字

版 次: 2007 年 7 月第 1 版 2007 年 7 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-81071-701-4

定 价: 27.70 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

前 言

随着我国医学教育事业的蓬勃发展,为适应中等医学教育的需要,编写了这本教材。以培养中级实用型卫生技术人员为目标,体现思想性、科学性、启发性、先进性和适用性的原则,紧密联系临床实际,突出重点,着重实用,便于学生学习和掌握。并在教材后增加了“药理学实验指导”,有利于加深学生理解药理学的基本理论知识,加强学生基本技能的训练。

为保证医疗、教学的安全用药,本书附有麻醉药品和精神药品品种目录,便于广大临床医护人员参考。

由于时间比较仓促和编写水平有限,书内缺点和错误在所难免,恳请同道和读者不吝赐教并指正。

编者
2007.7

目 录

第一章 总论	(1)	二、胆碱酯酶抑制药	(28)
第一节 绪言	(1)	第三节 M胆碱受体阻断药	(30)
一、药理学的研究对象和任务	(1)	一、阿托品和阿托品类生物碱	(30)
二、药理学的发展简史	(1)	二、阿托品的合成代用品	(33)
三、新药研发与药品管理	(2)	第四节 N胆碱受体阻断药	(34)
第二节 药物效应动力学	(2)	一、神经节阻断药	(34)
一、药物的作用和药理效应	(3)	二、骨骼肌松弛药	(35)
二、药物的治疗作用与 不良反应	(3)	第五节 拟肾上腺素药	(36)
三、量效关系	(4)	一、 α 和 β 受体激动药	(37)
四、药物的作用机制	(5)	二、 α 受体激动药	(39)
五、药物与受体的相互作用及 受体学说	(5)	三、 β 受体激动药	(41)
第三节 药物代谢动力学	(6)	第六节 抗肾上腺素药	(42)
一、药物的跨膜转运	(7)	一、 α 受体阻断药	(42)
二、药物的体内过程	(8)	二、 β 受体阻断药	(44)
三、药代动力学基本参数 及其概念	(12)	三、 α 和 β 肾上腺素受体 阻断药	(46)
第四节 影响药物效应的因素	(16)	第三章 麻醉药	(47)
一、机体方面的因素	(16)	第一节 全身麻醉药	(47)
二、药物方面的因素	(18)	一、吸入麻醉药	(47)
三、给药途径和用药时间	(19)	二、静脉麻醉药	(49)
四、联合用药及药物相互作用	(20)	三、复合麻醉	(50)
五、药物依赖性和耐受性	(21)	第二节 局部麻醉药	(51)
第二章 传出神经药理	(22)	一、局部麻醉药的药理	(51)
第一节 概述	(22)	二、常用给药方法	(52)
一、传出神经的分类与 化学传递	(22)	三、常用局部麻醉药	(53)
二、传出神经的递质	(22)	第四章 镇静、催眠药、抗焦虑药	(54)
三、传出神经的受体	(24)	一、苯二氮革类	(54)
四、传出神经药物的作用方式 与分类	(26)	二、巴比妥类	(56)
第二节 拟胆碱药	(27)	三、其他类	(57)
一、M胆碱受体激动药	(27)	第五章 抗精神失常药	(60)
		一、抗精神病药	(60)
		二、抗躁狂症药	(63)

三、抗抑郁药..... (64)	四、交感神经抑制药..... (97)
五、血管扩张药 (100)	
第六章 抗癫痫药和抗惊厥药..... (67)	第十二章 治疗充血性心力衰竭药 ... (103)
一、抗癫痫药..... (67)	一、充血性心力衰竭的病理生理和 药物作用的环节 (103)
二、抗惊厥药..... (70)	二、常用药物 (104)
第七章 抗帕金森病药..... (72)	第十三章 抗心律失常药 (112)
一、拟多巴胺类药物..... (72)	一、正常的心肌电生理 (112)
二、中枢胆碱能受体阻断药..... (73)	二、心律失常发生的机制及 药物分类 (113)
第八章 镇痛药..... (75)	三、常用的抗心律失常药物 (114)
一、阿片生物碱类镇痛药..... (75)	第十四章 抗心绞痛药 (120)
二、人工合成镇痛药..... (78)	一、硝酸酯类药 (120)
三、其他类镇痛药..... (80)	二、 β 受体阻断药 (122)
四、阿片受体拮抗剂..... (81)	三、钙通道阻滞药 (123)
五、癌症病人的止痛治疗..... (81)	第十五章 调血脂药 (124)
第九章 中枢兴奋药..... (83)	一、血脂代谢与高脂血症 (124)
一、主要兴奋大脑皮质的药物..... (83)	二、调血脂药 (124)
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..... (84)	第十六章 利尿药和脱水药 (128)
三、脑功能改善药..... (84)	一、利尿药 (128)
第十章 解热镇痛抗炎药..... (87)	二、脱水药 (132)
一、概述..... (87)	第十七章 作用于呼吸系统的药物 ... (134)
二、水杨酸类..... (88)	一、平喘药 (134)
三、苯胺类..... (90)	二、镇咳药 (138)
四、吡唑酮类..... (90)	三、祛痰药 (139)
五、其他抗炎有机酸类..... (91)	第十八章 作用于消化系统的药物 ... (142)
六、选择性抑制 COX-2 的药物 (92)	一、助消化药 (142)
七、解热镇痛药的复方配伍..... (92)	二、抗消化性溃疡药物 (142)
八、抗痛风药..... (92)	三、止吐药 (145)
第十一章 抗高血压药..... (95)	四、泻药 (146)
一、利尿药..... (95)	五、止泻药 (147)
二、血管紧张素 I 转化酶抑制药及 血管紧张素 II 受体 (AT_1) 拮抗剂..... (95)	六、利胆药 (148)
三、钙通道阻滞药..... (96)	

第十九章 作用于血液及造血系统的药物	(150)	第二节 脂溶性维生素	(190)
一、促凝血药	(150)	第二十四章 抗菌药物	(192)
二、抗凝血药	(152)	第一节 抗菌药物概论	(192)
三、抗血栓药	(153)	第二节 β -内酰胺类抗生素	(195)
四、抗贫血药	(154)	一、青霉素类	(195)
五、促血/白细胞增生药	(157)	二、头孢菌素类	(198)
六、扩充血容量药	(158)	三、其他 β -内酰胺类抗生素	(201)
第二十章 子宫兴奋药	(161)	四、 β -内酰胺酶抑制剂	(202)
一、垂体后叶激素类	(161)	第三节 大环内酯类及其他 抗生素	(204)
二、麦角生物碱类	(162)	一、大环内酯类	(204)
三、前列腺素类	(162)	二、林可霉素类	(205)
第二十一章 组胺与抗组胺药	(164)	三、万古霉素类	(206)
一、组胺受体激动药	(164)	第四节 氨基糖苷类抗生素及 多粘菌素	(207)
二、H受体阻断药	(165)	一、氨基糖苷类抗生素	(207)
第二十二章 激素类药物	(168)	二、多粘菌素类	(210)
第一节 肾上腺皮质激素类药物	(168)	第五节 四环素和氯霉素	(211)
一、糖皮质激素类药	(168)	一、四环素类	(211)
二、盐皮质激素	(172)	二、氯霉素	(212)
三、促皮质素	(172)	第二十五章 人工合成抗菌药	(214)
第二节 性激素类药及避孕药	(173)	一、喹诺酮类药物	(214)
一、雌激素类药及雌激素 拮抗药	(173)	二、磺胺类药物	(215)
二、孕激素类药	(174)	三、甲氧苄啶	(217)
三、雄激素类药和同化 激素类药	(175)	四、硝基呋喃类药物	(218)
四、避孕药	(176)	第二十六章 抗真菌药和抗病毒药	(220)
第三节 甲状腺激素及 抗甲状腺药	(178)	一、抗真菌药	(220)
一、甲状腺激素	(179)	二、抗病毒药	(221)
二、抗甲状腺药	(180)	第二十七章 抗结核病药和 抗麻风病药	(224)
第四节 胰岛素及口服降血糖药	(182)	一、抗结核病药	(224)
一、胰岛素	(182)	二、抗麻风病药	(227)
二、口服降血糖药	(184)	第二十八章 抗寄生虫药	(229)
第二十三章 维生素类药	(188)	一、抗疟药	(229)
第一节 水溶性维生素	(188)	二、抗阿米巴病药及抗滴虫药	(232)

三、驱肠虫药	(234)	第三十一章 解毒药	(249)
第二十九章 抗恶性肿瘤药	(237)	一、有机磷酸酯类中毒解毒药	(249)
一、细胞增殖周期及药物		二、金属和类金属中毒解毒药	(251)
作用环节	(237)	三、氰化物中毒解毒药	(251)
二、常用的抗肿瘤药	(238)	四、灭鼠药中毒解救药	(252)
三、抗肿瘤药物常见的不良反应和		第三十二章 皮肤科及五官科用药 ...	(254)
防治措施	(242)	一、皮肤科用药	(254)
四、抗恶性肿瘤药的合理应用	(242)	二、眼科用药	(256)
第三十章 免疫功能调节药	(245)	三、耳鼻喉科用药	(257)
一、免疫抑制药	(245)	附录1 药物剂型及处方	(258)
二、免疫增强药	(246)	附录2 麻醉药品品种目录	(263)
		附录3 精神药品品种目录	(264)

药理学实验指导

实验一 药理学实验的基本技能	(267)
实验二 药理学总论实验	(269)
实验三 传出神经系统药物实验	(273)
实验四 中枢神经系统药物实验	(278)
实验五 心血管系统药物实验	(281)
实验六 内脏系统药、激素类药及其他药物实验	(283)
药名中文索引	(289)

第一章 总 论

第一节 绪 言

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 (包括病原体) 的作用及作用机制, 即药物效应动力学 (pharmacodynamics), 简称药效学; 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 (pharmacokinetics), 简称药动学。

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。

药理学研究成果为揭示和发展生命科学提供重要的科学资料。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。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。药理学是医学基础课程之一, 又为临床各科的用药打下基础, 是基础与临床之间的桥梁课程, 学好药理学, 是医学生掌握防病治病知识的重要武器, 与保障人民的生命健康、保障病人的生命安全密切相关。

二、药理学的发展简史

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, 记载中药 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, 共记载药物 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 20 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甘(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。

三、新药研发与药品管理

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。

(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。1998 年公布了《国家基本药物(西药)目录》,收载了西药 27 大类 740 种。基本药物是指疗效确切、毒副反应清楚、价格较低、适合国情、临床必不可少的药物,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。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。

第二节 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。根据剂量与效应的关系，剂量可分为：

1. 无效量 药物剂量过小，在体内达不到有效浓度，不能引起药理效应的剂量。
2. 最小有效量 出现疗效的最小剂量，称最小有效量（minimal effective dose）。
3. 治疗量 大于最小有效量，产生疗效，又不引起毒性反应的剂量，即临床用药的剂量称治疗量（therapeutic dose）。
4. 最小中毒量 引起中毒反应的最小剂量称最小中毒量（minimal toxic dose）。大于最小中毒量和最小致死量之间的剂量为中毒量。
5. 极量 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。
6. 最小致死量 药物引起死亡的最小剂量为最小致死量，大于最小致死量的为致死量。

药理效应应有以下两类：

1. 量反应 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。
2. 质反应 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。

四、药物的作用机制

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。

五、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。

受体可被调节：①向下调节：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。②向上调节：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，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。如镇痛新属阿片受体部分激动药，镇痛作用较弱，但成瘾性小。

药物作用的受体学说，主要有以下三种：

(1) 占领学说：认为药物效应的强度与被占领的受体数量成正比，被占领的受体数量愈多，药物效应愈强。占领 50% 受体，效应是最大效应的一半；但不能解释药物占领了受体但不产生效应的问题。

(2) 速率学说：认为药物效应的强弱并不取决于受体被占领的多少，而取决于药物—受体复合物的解离速度。激动药的解离速率大，部分激动药解离速率小，而拮抗药的解离速率很低。

(3) 二态模型学说：认为受体有两种构象状态，即活化状态和失活状态，可相互转变。活化状态与激动药有亲和力，结合后产生效应；失活状态与拮抗药有亲和力，结合后不产生效应，但能减弱或阻断激动药的作用；部分激动药对活化状态和失活状态都有不同程度的亲和力，因此本身可以引起弱的效应，也可阻断激动剂的部分效应。

第三节 药物代谢动力学

药物代谢动力学 (pharmacokinetics, 简称药动学) 是研究药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄等过程 (图 1-1) 以及血药浓度随时间变化规律的科学。血药浓度及作用部位的药物浓度与药物的疗效及毒性反应密切相关。临床医生可以运用药动学的参数科学地计算药物剂量，以达到所需的血药浓度，指导临床合理用药，对提高药物疗效和用药的安全性有重要的意义。

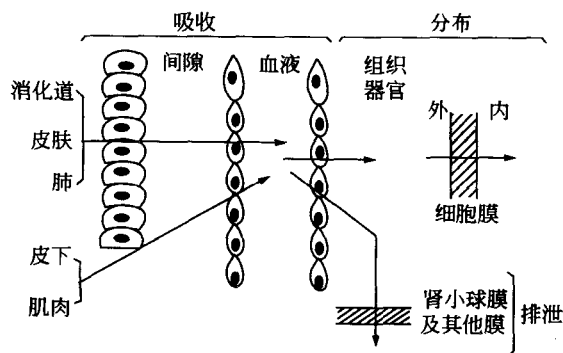


图 1-1 药物通过各种生物膜的转运而产生的吸收、分布和排泄

一、药物的跨膜转运

药物的吸收、分布和排泄等体内过程，都要通过体内的各种生物膜，这一过程称为药物的跨膜转运。生物膜主要由类脂质、蛋白质、脂蛋白及低聚糖等组成。膜的结构是以脂质双分子层为基本骨架，其极性部分向外，非极性部分向内，球蛋白镶嵌在脂质双分子层内。生物膜上布满细孔，称为膜孔，水和一些小分子水溶性物质可以通过。多数药物经膜扩散转运。

药物跨膜转运可分为被动转运和主动转运两种方式。

(一) 被动转运

被动转运 (passive transport) 又称下山转运或顺梯度转运，是指药物从膜的高浓度一侧向低浓度一侧的扩散过程，不消耗能量，不需要载体参与，故无饱和与竞争抑制现象，转运速率与膜两侧浓度成正比，浓度差越大，转运越快，当膜两侧药物浓度达平衡时转运停止。转运的程度与药物的理化性质、分子量、脂溶性、极性及解离度等密切相关，非解离型、极性小、脂溶性大的药物易通过生物膜，临床应用的大多数药物以此种方式转运。

常用的药物多属弱酸性或弱碱性化合物，在体液内只部分解离，因而存在解离型与非解离型两种互变形式，解离型的极性高，脂溶性低，难以通过细胞膜；而非解离型的极性低，脂溶性高，易于通过细胞膜。药物解离的多少和药物所在溶液的 pH 值有关，弱酸性药物在碱性体液中易于解离，弱碱性药物则在酸性体液中易于解离。解离特性以 pK_a 表示，是指弱酸性或弱碱性药物在 50% 解离时溶液的 pH 值。各种药物有其固定的 pK_a 值，同一药物所处体液的 pH 值有微小变化时，其解离度可发生显著变化，从而影响药物在体内的转运。如口服弱酸性药物丙磺舒 ($pK_a=3.4$) 后，在胃液 ($pH=1.4$) 中非解离型与解离型之比为 100:1，即 99% 为非解离型，解离型约 1%；而在血液 ($pH=7.4$)，非解离型和解离型之比为 1:10 000，即 0.01% 为非解离型，解离型约 99.99%。

当细胞膜两侧的 pH 值不同时，弱酸性药物在酸性侧解离少，以非解离型为主，这样就容易通过细胞膜而转运到碱性侧；在碱性侧弱酸性药物则主要呈解离型，不易通过细胞膜，因此，在弱酸性药 (如巴比妥类) 中毒时，碱化尿液可加速这些药物的排出。

(二) 主动转运

主动转运 (active transport) 又称上山转运，药物的转运与细胞膜两侧浓度高低无关，

需要依靠细胞膜上的特异性载体并消耗能量，药物可从低浓度一侧向高浓度一侧转运。载体对药物的转运：①有特异的选择性；②有饱和性；③有竞争性抑制现象。临床可利用丙磺舒竞争性抑制青霉素的分泌而提高青霉素的血药浓度，而利尿酸竞争性抑制尿酸的排泄，则成为利尿酸诱发痛风不良反应的原因。

二、药物的体内过程

药物体内过程包括吸收（absorption）、分布（distribution）、代谢（metabolism）和排泄（excretion），简称为 ADME 系统，与药物在体内的血药浓度密切相关，与药物效应开始快慢、效应的强弱以及维持时间的长短等有关。

（一）吸收

吸收（absorption）是指药物从用药部位向血液循环中转运的过程，多数药物的吸收过程属被动转运，药物吸收的速度与药理效应起始的快慢有关，吸收的程度与药物的作用强度有关。药物口服后从胃肠道粘膜吸收，弱酸性药物如巴比妥类、水杨酸类虽易在胃内吸收，但因胃吸收表面积较小及排空迅速，故吸收量少。药物吸收主要部位在小肠，因小肠粘膜吸收面积大，血流量丰富，肠腔内 pH 值为 4.8~8.2 等原因，弱酸性药物大部分在小肠吸收。影响药物吸收的因素主要有以下几方面：

1. 药物的理化性质 分子量小、脂溶性高、极性低以及非解离型药物易被吸收，强酸、强碱和极性强的季铵盐如骨骼肌松弛剂筒箭毒碱，均不易通过细胞膜吸收。

2. 药物的制剂 同一药物制成不同剂型，可影响吸收的速度和程度，注射剂和溶液剂的吸收大于片剂和胶囊剂，片剂的崩解和胶囊剂的溶解速度是吸收的限速因素，油剂、混悬剂或植入片可在局部滞留，形成贮存库，吸收慢但作用持久。

3. 给药途径 不同的给药途径影响药物的吸收速度和程度，它们的药时曲线亦不相同（图 1-2）。除静脉注射外，其他给药途径均要通过吸收过程才能进入血液循环，吸收速度快的顺序为：吸入、舌下、直肠、肌内注射、皮下注射、口服、皮肤。吸收程度以吸入、舌下、直肠、肌内注射、皮下注射较完全，口服次之。完整的皮肤对多数药物均不易穿透，少数脂溶性极大的药物及新型药膜能经皮吸收。

4. 首关消除 口服某些药物，在胃肠道吸收后，经肝门静脉进入肝脏，在进入体循环

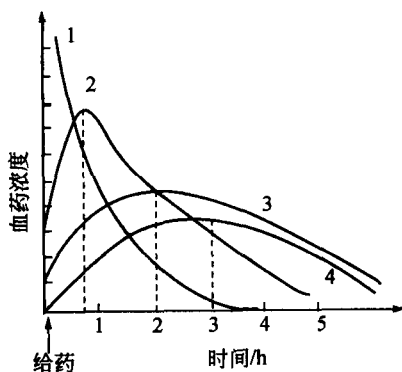


图 1-2 不同给药途径的药时曲线

1. 静注 2. 肌注 3. 皮下注射 4. 口服

前被肠粘膜及肝脏酶代谢灭活或结合贮存,使进入体循环的药量明显减少,这种现象称首关消除(first pass elimination),或称首关效应、第一关卡效应。有明显首关消除的药物如利多卡因、硝酸甘油等,口服给药时,在肝内被大量代谢灭活,因此不宜口服给药,应改变给药途径,分别采用注射用药及舌下含服才能达到疗效。

5. 机体状态 机体生理状态可影响药物的吸收,如年龄、性别、疾病等。口服给药受胃内容物的性质和量及胃肠蠕动快慢的影响,蠕动过快时药物吸收减少;蠕动慢时,药物吸收比较充分。给药部位血流状态,如上臂三角肌比臀部肌肉血流丰富,注射药物吸收迅速而完全。处于休克、微循环障碍患者,肌内或皮下注射吸收缓慢而不完全,一旦纠正休克后全身血液循环改善,药物吸收明显增加,此时必须注意调整药物剂量,避免因血药浓度增高而引起毒性作用。

(二) 分布

分布(distribution)是指药物从血循环向各组织脏器、细胞间液和细胞内转运的过程。药物在体内的分布是不均匀的,随着药物的吸收和消除不断变化,药物的作用强度取决于药物分布到靶器官的浓度。影响药物分布的因素有:

1. 药物和血浆蛋白结合 药物进入血液循环后可不同程度地与血浆蛋白(主要是白蛋白及少量 β -球蛋白和酸性糖蛋白)结合,成为结合型药物。因而,药物在血循环中以结合型和游离型(活性型)两种形式存在。药物的蛋白结合率是指治疗剂量的药物和血浆蛋白结合的百分率。不同的药物蛋白结合率差异很大,有的可达95%以上。结合率高的多种药物同时服用,可发生竞争性排挤现象,使游离型药物浓度增高,药物作用增强而引起不良反应,如抗凝血药双香豆素口服,血浆蛋白结合率为99%,再服结合率为98%的保泰松,保泰松可竞争排挤已与血浆蛋白结合的双香豆素,使其游离型浓度成倍增加,抗凝活性增强引起出血。

结合型药物指药物与蛋白质结合的大分子复合物,其特点是:①暂时失去药理活性;②不易透过毛细血管壁、血脑屏障及肾小球,减少了代谢、排泄,使作用维持时间延长;③与蛋白质的结合是疏松和可逆的,当游离型药物浓度下降时,结合型药物即可释放药物,成为游离型,恢复其原有的药理活性。

2. 药物的理化性质和体液pH值 脂溶性药物容易分布。水溶性大分子药物或解离型药物则难以分布,如静脉注射右旋糖酐后,因分子大,不易透出血管壁,故可扩充血容量。

血液和细胞间液的pH值约为7.4,细胞内pH值较低,为7.0。故弱酸性药物在细胞外解离型多,不易进入细胞内,弱碱性药物较易分布到细胞内。这一原理可用于巴比妥类药物中毒的治疗,使用碳酸氢钠碱化尿液和血液,有利于药物自脑细胞向血浆转运,并促进药物自肾排泄。

3. 药物与组织的亲和力 某些药物对某些组织器官有较高的亲和力,如碘在甲状腺中的浓度比在血浆中高约25倍,提供合成甲状腺素的原料。氯喹在肝中浓度比血浆高700倍,可用于治疗阿米巴肝脓肿。

4. 体内屏障

(1) 血脑屏障:是血液与脑细胞、血液与脑脊液、脑脊液与脑细胞间三种隔膜的总称,脑部毛细血管上皮细胞连接紧密,无细胞间隙,并被星状角质细胞所包围,因而起到了保护脑组织的功能。分子量、极性高、脂溶性小的药物难以通过血脑屏障,脂溶性高的药物如硫喷妥钠则可以透过。药物与血浆蛋白结合使分子增大,不易透过血脑屏障,治疗流行性脑