



全国医药院校高职高专创新教材

QUANGUO YIYAO YUANXIAO GAOZHIGAOZHUAN CHUANGXIN JIAOCAI

# 药理学

(供临床、护理、助产及相关专业使用)

YAOLI XUE

主编 曾南 许永全 刘莹

中国医药科技出版社

全国医药院校高职高专创新教材

(供临床、护理、助产及相关专业使用)

# 药理学

主编

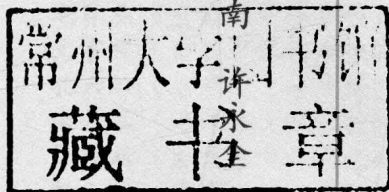
曾

南

萍

刘

莹



中国医药科技出版社

## 内 容 提 要

本书是全国医药院校高职高专创新教材之一, 依照教育部教育发展规划纲要等相关文件要求, 结合卫生部相关执业考试特点, 根据《药理学》教学大纲的基本要求和课程特点编写而成。全书本教材共 41 章, 包括绪论、药物效应动力学、药代动力学、各类药物等章节, 内容精炼清晰, 满足学生对于“三基”的掌握, 并注意临床用药的新进展。本书本着“理论适度够用, 技术应用能力突显”的原则, 注重培养医药卫生类高职学生的综合职业能力, 适合医药卫生高职高专、函授及自学高考等相同层次不同办学形式教学使用, 也可作为医药行业培训和自学用书。

### 图书在版编目 (CIP) 数据

药理学/曾南, 许永全, 刘莹主编. —北京: 中国医药科技出版社, 2013. 2

全国医药高职高专创新教材

ISBN 978 - 7 - 5067 - 5909 - 0

I. ①药… II. ①曾… ②许… ③刘… III. ①药理学 - 高等职业教育 - 教材

IV. ①R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 013224 号

美术编辑 陈君杞

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100082

电话 发行: 010 - 62227427 邮购: 010 - 62236938

网址 [www.cmstp.com](http://www.cmstp.com)

规格 787 × 1092 mm<sup>1/16</sup>

印张 18<sup>1/2</sup>

字数 664 千字

版次 2013 年 2 月第 1 版

印次 2014 年 1 月第 2 次印刷

印刷 三河市双峰印刷装订有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978 - 7 - 5067 - 5909 - 0

定价 46.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

# 目 录

## CONTENTS

第一章 绪论 .....	(1)
第一节 药理学的基本概念 .....	(1)
第二节 药理学的发展史 .....	(1)
第三节 药理学研究方法 .....	(2)
第四节 新药开发与研究 .....	(2)
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 药物作用的主要机制 .....	(9)
第三章 药物代谢动力学 .....	(16)
第一节 药物的跨膜转运 .....	(16)
第二节 药物在体内的 ADME 过程 .....	(18)
第三节 药时曲线及主要药动学参数 .....	(23)
第四章 影响药物效应的因素 .....	(28)
第五章 传出神经药理学概论 .....	(33)
第一节 传出神经系统的分类 .....	(33)
第二节 传出神经系统的递质和受体 .....	(34)
第三节 传出神经系统药物的作用方式和分类 .....	(36)
第六章 拟胆碱药 .....	(38)
第一节 胆碱受体激动药 .....	(38)
第二节 抗胆碱酯酶药 .....	(40)
第三节 胆碱酯酶复活药 .....	(43)
第七章 抗胆碱药 .....	(45)
第一节 M 胆碱受体阻滞药 .....	(45)
第二节 N <sub>1</sub> 胆碱受体阻滞药——神经节阻滞药 .....	(48)
第三节 N <sub>2</sub> 胆碱受体阻滞药——骨骼肌松弛药 .....	(48)
第八章 拟肾上腺素药 .....	(50)
第一节 $\alpha$ 受体激动药 .....	(50)
第二节 $\beta$ 受体激动药 .....	(52)

第三节	$\alpha$ 、 $\beta$ 受体激动药	(53)
第九章	抗肾上腺素药	(57)
第一节	$\alpha$ 肾上腺素受体阻断药	(57)
第二节	$\beta$ 肾上腺素受体阻断药	(60)
第十章	麻醉药	(63)
第一节	局部麻醉药	(63)
第二节	全身麻醉药	(64)
第三节	复合麻醉	(67)
第十一章	镇静催眠药	(69)
第一节	苯二氮草类	(70)
第二节	巴比妥类	(73)
第三节	其他镇静催眠药	(75)
第十二章	抗癫痫药与抗惊厥药	(76)
第一节	抗癫痫药	(76)
第二节	抗惊厥药	(81)
第十三章	抗精神失常药	(82)
第一节	抗精神病药	(82)
第二节	抗抑郁症药	(87)
第三节	抗躁狂症药	(88)
第十四章	治疗中枢神经系统退行性疾病药	(90)
第一节	抗帕金森病药	(90)
第二节	治疗阿尔茨海默病药	(93)
第十五章	镇痛药	(98)
第一节	阿片生物碱类镇痛药	(98)
第二节	人工合成阿片类镇痛药	(103)
第三节	其他镇痛药	(105)
第四节	阿片受体拮抗药	(106)
第十六章	解热镇痛抗炎药	(107)
第一节	概述	(107)
第二节	常用的解热镇痛抗炎药	(108)
第三节	解热镇痛药的复方制剂	(114)
第十七章	影响自体活性物质的药物	(117)
第一节	组胺和抗组胺药	(117)
第二节	5-羟色胺类药与拮抗药	(120)
第三节	膜磷脂代谢产物类药物及其阻断药	(122)

第四节 腺苷 .....	(124)
第五节 一氧化氮 .....	(125)
第六节 多肽类 .....	(125)
第十八章 利尿药和脱水药 .....	(128)
第一节 利尿药 .....	(128)
第二节 脱水药 .....	(133)
第十九章 抗高血压药 .....	(135)
第一节 抗高血压药的分类 .....	(135)
第二节 常用抗高血压药 .....	(136)
第三节 其他抗高血压药 .....	(140)
第四节 抗高血压药的应用原则 .....	(143)
第二十章 抗心律失常药 .....	(145)
第一节 抗心律失常药的电生理学基础 .....	(145)
第二节 抗心律失常药作用机制及分类 .....	(146)
第三节 常用抗心律失常药 .....	(147)
第四节 抗快速型心律失常药的应用原则 .....	(148)
第二十一章 抗慢性心功能不全药 .....	(149)
第一节 慢性心功能不全的病理生理学及其治疗药物的分类 .....	(149)
第二节 肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制药 .....	(150)
第三节 $\beta$ 受体阻断药 .....	(152)
第四节 利尿药 .....	(152)
第五节 增强心肌收缩力药 .....	(153)
第六节 血管扩张药 .....	(156)
第二十二章 抗心绞痛药与抗动脉粥样硬化药 .....	(158)
第一节 抗心绞痛药 .....	(158)
第二节 抗动脉粥样硬化药 .....	(162)
第二十三章 作用于血液系统的药物 .....	(165)
第一节 抗贫血药 .....	(165)
第二节 抗凝血药 .....	(168)
第三节 纤维蛋白溶解药 .....	(171)
第四节 抗血小板药 .....	(172)
第五节 止血药 .....	(173)
第六节 血容量扩充剂 .....	(174)
第二十四章 作用于呼吸系统的药物 .....	(175)
第一节 平喘药 .....	(175)

第二节 镇咳药	(178)
第三节 祛痰药	(179)
第二十五章 作用于消化系统的药物	(181)
第一节 抗消化性溃疡药	(181)
第二节 消化功能调节药	(184)
第二十六章 子宫平滑肌兴奋药及松弛药	(188)
第一节 子宫平滑肌兴奋药	(188)
第二节 子宫平滑肌松弛药	(190)
第二十七章 肾上腺皮质激素类药	(192)
第一节 糖皮质激素	(192)
第二节 盐皮质激素	(199)
第三节 促皮质素及皮质激素抑制药	(199)
第二十八章 甲状腺激素及抗甲状腺药物	(201)
第一节 甲状腺激素	(201)
第二节 抗甲状腺药	(202)
第二十九章 胰岛素与口服降血糖药	(206)
第一节 胰岛素	(206)
第二节 口服降血糖药	(208)
第三十章 性激素类药物及避孕药	(212)
第一节 雌激素类药及雌激素拮抗药	(212)
第二节 孕激素类药	(213)
第三节 雄激素类药及同化激素类药	(214)
第四节 避孕药	(216)
第三十一章 抗病原微生物药物概论	(218)
第一节 常用基本概念	(218)
第二节 抗菌药物作用机制	(219)
第三节 细菌耐药性及其产生机制	(220)
第四节 抗菌药物的合理应用	(221)
第三十二章 $\beta$ -内酰胺类抗生素	(224)
第一节 天然青霉素	(225)
第二节 半合成青霉素	(226)
第三节 头孢菌素类抗生素	(228)
第四节 其他 $\beta$ -内酰胺类抗生素	(230)
第三十三章 大环内酯类与林可霉素类抗生素	(232)
第一节 大环内酯类抗生素	(232)

第二节 林可霉素类抗生素 .....	(234)
第三十四章 氨基糖苷类与多肽类抗生素 .....	(236)
第一节 氨基糖苷类 .....	(236)
第二节 多肽类 .....	(239)
第三十五章 四环素类与氯霉素类抗生素 .....	(242)
第一节 四环素类 .....	(242)
第二节 氯霉素类 .....	(244)
第三十六章 人工合成抗菌药 .....	(246)
第一节 磺胺类 .....	(246)
第二节 喹诺酮类 .....	(248)
第三节 其他类 .....	(252)
第三十七章 抗真菌药与抗病毒药 .....	(253)
第一节 抗真菌药 .....	(253)
第二节 抗病毒药 .....	(256)
第三十八章 抗结核病药与抗麻风病药 .....	(260)
第一节 抗结核病药 .....	(260)
第二节 抗麻风病药 .....	(263)
第三十九章 抗寄生虫病药 .....	(265)
第一节 抗疟药 .....	(265)
第二节 抗阿米巴病药及抗滴虫病药 .....	(268)
第三节 抗血吸虫病药及抗丝虫病药 .....	(270)
第四节 抗肠蠕虫药 .....	(271)
第四十章 抗恶性肿瘤药 .....	(273)
第一节 抗恶性肿瘤药的分类及不良反应 .....	(273)
第二节 常用抗肿瘤药物 .....	(275)
第四十一章 影响免疫功能药 .....	(279)
第一节 免疫抑制药 .....	(279)
第二节 免疫增强药 .....	(280)

药理学是在药理学的基础上发展起来的。药物的发现是从寻找各种食物时得到毒性反应后寻找解毒物开始的。古人在狩猎、生产、战斗等过程中，认识到某些天然物质可以治疗疾病与伤痛，这些经验被记录流传下来。在中国和埃及最早的文字记载中，收录了许多至今仍被认为有效的药方。20世纪所著《神农本草经》是中国最早的药物学著作，全书记载药物365种，其中不少药物沿用至今。唐代所著《新修本草》是中国第一部由政府颁发的药典，记载药物884种。明代李时珍所著《本草纲目》是举世闻名的药物学巨著，共记载药物1892种，已被译成英、法、俄、日、朝、拉丁语7种语言文字，传播到世界各地。



# 第一章 | 绪 论

## 第一节 药理学的基本概念

药物 (drug) 是指可以改变或查明机体的生理功能及病理状态, 用于预防 (保健)、治疗、诊断疾病及具有某些特殊用途 (如避孕等) 的化学物质。传统药物以天然产物为主, 多数是植物, 也有动物和矿物及加工品, 都不是单纯的化学物质; 现代药物除中成药外多为人工合成品、从天然药物中提取的有效成分或生物制品。药物和毒物之间并无绝对的界限, 毒物是指在较小剂量即对机体产生毒害作用, 损害人体健康的化学物质, 任何药物用量过多都会引起毒性反应。因此, 只有具有一定的应用指征, 并在一定的剂量之内能产生疗效的物质才能称为药物。

药理学 (pharmacology) 是研究药物与机体 (含病原体) 之间相互作用及作用规律的学科。药理学中, 研究药物对机体的作用及作用机制, 称为药物效应动力学 (pharmacodynamics), 简称药效学; 研究药物在机体的影响下所发生的变化及其规律, 称为药物代谢动力学 (pharmacokinetics), 简称药动学。药理学是一门以生理学、生物化学、病理学等为基础, 将基础医学与临床医学、医学与药学紧密联系, 为临床合理用药、防治疾病提供基本理论的桥梁学科。药理学的学科任务是: ① 阐明药物与机体相互间的作用与作用机制, 为临床合理用药、发挥药物最佳疗效、减少不良反应提供理论依据。② 研究开发新药, 发现药物新用途。③ 为其他生命科学的研究探索提供重要的科学依据和研究方法。

## 第二节 药理学的发展史

药理学是在药物学的基础上发展起来的。药物的发现是从尝试各种食物时遇到毒性反应后寻找解毒物开始的。古人在寻食、生产、争斗等过程中, 认识到某些天然物质可以治疗疾病与伤痛, 这些经验被记录流传下来。在中国和埃及最早的文字记载中, 收录了许多迄今仍被认为有效的药物。约公元 1 世纪所著《神农本草经》是中国最早的药书, 也是世界上第一部药物学著作, 全书收载药物 365 种, 其中不少药物沿用至今。唐代的《新修本草》是中国第一部由政府颁发的药典, 收载药物 884 种。明代李时珍所著《本草纲目》是举世闻名的药物学巨著, 共收载药物 1892 种, 已被译成英、德、法、俄、日、朝、拉丁语 7 种语言文字, 传播到世界各地。

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,基于化学与实验生理学发展的基础,建立了实验药理学整体动物水平的研究方法。19世纪20年代开始了器官药理学研究,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,药学工作者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,如发现砷凡钠明(606)能治疗梅毒,开创了应用化学合成药物治疗传染病的新纪元。1940年青霉素应用于临床,进入了抗生素研究的新时代。1946年后,随着科学技术的发展,涌现出大量抗生素、抗癌药、抗精神病药、抗高血压药、抗组胺药、抗胆碱酯酶药、抗肾上腺素药、抗溃疡病药等新领域的新药。

随着自然科学技术及生物化学、生物物理学、免疫学、生理学、分子生物学、生物统计学等学科,尤其是单克隆技术、基因重组技术及基因敲除技术的发展,药理学已由过去的只与生理学有联系的单一学科发展成为与生物化学、生物物理学、免疫学、遗传学和分子生物学等许多学科相关联的综合学科,并出现了许多分支学科,如临床药理学、分子药理学、免疫药理学、遗传药理学、生化药理学、时间药理学等。其中分子药理学和生化药理学的发展将药物作用机制的研究从宏观引入微观,即从系统、器官水平进入分子水平。受体及其亚基的克隆、通道蛋白的克隆等促进了人类对生命本质的认识及药物分子与生物大分子之间的相互作用规律的认识,推动了药理学与其他生命科学的发展。

### 第三节 药理学的研究方法

药理学的研究方法很多,根据其研究对象不同可分为基础药理学方法和临床药理学方法。前者包括实验药理学方法和实验治疗学方法。实验药理学方法以健康动物和正常器官、组织、细胞、亚细胞、受体分子和离子通道等为实验对象,进行药物效应动力学和药物代谢动力学研究,其对分析药物作用、作用机制及药动学的过程具有重要意义。实验治疗学方法是以病理模型动物或组织器官为实验对象,观察药物治疗作用的一种方法,既可在整体进行,也可用培养细菌、寄生虫及肿瘤细胞等方法在体外进行。临床药理学方法是以健康志愿者或患者为研究对象,研究药物与人体相互作用的规律,对药物的疗效和安全性进行评价,促进新药开发,对指导临床合理用药具有重要意义。

药理学研究必须遵循科学研究的一般规律,进行科学的实验设计(随机、对照、重复、均衡的原则)和严格的实验操作。

### 第四节 新药开发与研究

新药是指化学结构、药物组成或药理作用不同于现有药品的药物。我国《药品管理法》规定“新药指我国未生产过的药品”;“已生产过的药品改变剂型、改变给药途径、增加新的适应证或制成新的复方制剂,亦属新药范围”。

新药开发是一个非常严格而复杂的过程，药理学研究是必不可少关键步骤。新药上市须经过临床前评价和临床评价两个阶段。临床前评价由药理学和药理学两部分内容组成，前者包括药物制备工艺路线、理化性质及质量控制标准等，后者是以符合《实验动物管理条例》的实验动物为研究对象进行的药效学、药动学及毒理学研究，旨在证明药物的安全性、有效性。对已经通过临床前有效性和安全性评价的新药，由于人和动物对药物的反应性及代谢存在明显的种属差异，且受目前检测手段的限制，一些难以量化的药物不良反应无法在动物实验中观察，因此最终必须依靠以人为研究对象的临床药理研究才能对药物作出准确的评估。新药的临床评价分4期临床试验（Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期）进行。新药通过Ⅲ期临床试验后，才能被批准生产、上市。Ⅳ期临床试验为新药上市后的监测，其对最终确立新药的临床价值有重要意义。

因为药物的选择非常重要，一些药物有多方面的作用，一些与治疗目的无关的作用有时会引起对患者不利的影响。凡符合用药目的，有效且副作用小，患者能耐受，且无不良反应的药物，称为理想药物。不符合用药目的，并给患者带来不适或痛苦的反应称为不良反应。不良反应分为副作用、毒性反应、过敏反应、特异质反应、继发反应、后遗效应、停药反应、首剂效应、反跳反应、耐受性、成瘾性、滥用、药物依赖性等。

（一）副作用（side effect）：指药物在治疗剂量下出现的与治疗目的无关的作用。副作用通常较轻微，可以预料，并可避免。如服用阿司匹林治疗发热、疼痛时，可引起胃肠道不适、恶心、呕吐等。

（二）毒性反应（toxic reaction）：指药物剂量过大或用药时间过长时，对机体造成的严重损害。毒性反应通常较严重，不可预料，且不可逆。如服用过量阿司匹林可引起水杨酸中毒，表现为头痛、眩晕、耳鸣、视力模糊、呼吸深快、大汗淋漓、昏迷等。

（三）过敏反应（allergic reaction）：指机体对药物产生的免疫反应。过敏反应通常较严重，不可预料，且不可逆。如服用青霉素可引起过敏性休克、过敏性哮喘、过敏性皮炎等。

（四）特异质反应（idiosyncrasy）：指少数患者对某些药物产生的异常反应。特异质反应通常较严重，不可预料，且不可逆。如服用异烟肼可引起肝功能损害，表现为黄疸、转氨酶升高、肝区疼痛等。

（五）继发反应（secondary reaction）：指由于药物的治疗作用而引起的继发性反应。继发反应通常较严重，不可预料，且不可逆。如长期使用广谱抗生素可引起菌群失调，导致二重感染、伪膜性肠炎等。

（六）后遗效应（after effect）：指停药后血药浓度已降至最低浓度时仍残存的生物效应。后遗效应通常较轻微，可以预料，并可避免。如服用巴比妥类药物可引起次日嗜睡、乏力等。

（七）停药反应（withdrawal reaction）：指长期用药后突然停药时出现的戒断症状。停药反应通常较严重，不可预料，且不可逆。如长期使用吗啡类药物可引起戒断症状，表现为烦躁不安、失眠、疼痛、恶心、呕吐等。

（八）首剂效应（priming effect）：指首次用药时出现的较强烈反应。首剂效应通常较严重，不可预料，且不可逆。如首次服用洋地黄类药物可引起洋地黄中毒，表现为心律失常、恶心、呕吐、视力模糊等。

（九）反跳反应（rebound effect）：指停药后症状反而加重。反跳反应通常较严重，不可预料，且不可逆。如长期使用β受体阻滞剂类药物可引起反跳性心动过速、高血压等。

（十）耐受性（tolerance）：指长期用药后机体对药物的反应性降低。耐受性通常较轻微，可以预料，并可避免。如长期使用镇痛药可引起耐受性，表现为镇痛效果减弱。

（十一）成瘾性（addiction）：指长期用药后机体对药物产生依赖。成瘾性通常较严重，不可预料，且不可逆。如长期使用阿片类药物可引起成瘾性，表现为停药后出现戒断症状。

（十二）滥用（abuse）：指非医疗目的使用药物。滥用通常较严重，不可预料，且不可逆。如长期使用安眠药可引起滥用，表现为嗜睡、意识障碍、呼吸抑制等。

（十三）药物依赖（drug dependence）：指长期用药后机体对药物产生依赖。药物依赖通常较严重，不可预料，且不可逆。如长期使用阿片类药物可引起药物依赖，表现为停药后出现戒断症状。

## 第二章 | 药物效应动力学

药物效应动力学简称药效学 (pharmacodynamics), 是药理学的一个组成部分, 主要研究药物对机体的作用和作用机制, 以阐明药物防治疾病规律的学说。

### 第一节 药物作用的基本规律

#### 一、药物作用与药理效应

药物作用 (drug action) 指药物对机体的初始作用, 是动因。药理效应 (pharmacological effect) 指药物作用的结果, 是机体反应的表现。二者意义接近, 在习惯用法上并不严格区分。但两者并用时, 应体现先后顺序。

#### 二、药物作用的基本表现

##### (一) 兴奋作用和抑制作用

药理效应是机体器官原有功能水平的改变, 功能提高称为兴奋 (excitation), 功能降低称为抑制 (inhibition)。如肾上腺素升高血压是兴奋作用, 安定类化合物镇静催眠是抑制作用。

##### (二) 抗病原体及抗肿瘤

即杀灭或抑制病原体, 使病原体 (包括细菌、病毒、真菌、寄生虫等) 引起的感染性疾病、寄生虫病得到控制, 以及抑制肿瘤细胞繁殖或破坏肿瘤细胞达到治疗癌症的目的。

##### (三) 补充不足

补充不足又称补充治疗 (supplement therapy), 其目的在于补充营养物质或内源性活性物质。如胰岛素治疗胰岛素分泌不足而产生的糖尿病, 硫酸亚铁治疗缺铁性贫血等。

#### 三、药物作用的特异性、选择性

##### (一) 药物作用的特异性

多数药物通过化学反应而产生药理效应。这种化学反应的专一性使药物的作用具有特异性 (specificity)。如哌唑嗪特异地阻断  $\alpha$  受体, 而对其他受体影响不大。特异性的物质基础是药物的化学结构。

## （二）药物作用的选择性

药物作用具有选择性 (selectivity), 是指在适当剂量时, 有些药物可影响机体的多种功能, 有些药物只影响机体的一种功能, 前者选择性低, 后者选择性高。选择性高的药物, 作用范围窄, 临床应用少, 不良反应也少; 选择性低的药物, 作用广泛, 临床应用多, 不良反应较多。如阿托品对心脏、血管、胃肠道平滑肌、腺体及中枢神经功能都有影响, 作用较广泛, 选择性低; 碘则具有较高的选择性, 主要作用于甲状腺, 对其他器官或组织影响很小。应注意, 药物作用特异性强并不一定引起选择性高的药理效应, 即两者不一定平行。此外, 选择性是相对的, 仅是程度的不同, 临床应用的所有药物, 几乎没有一个能产生绝对的选择作用。

## 四、药物作用的两重性

因药物的选择性是相对的, 有些药物有多方面的作用, 一些与治疗目的无关的作用有时会引起对患者不利的影 响。凡符合用药目的, 有利于防病、治病的作用称为治疗作用 (therapeutic effect); 凡不符合用药目的, 并给患者带来不适或痛苦的反应称为不良反应 (adverse reaction)。药物对机体能产生预防和治疗作用, 同时也会出现不良反应, 称为药物作用的两重性。

### （一）治疗作用

根据治疗效果, 治疗作用可分为对因治疗和对症治疗。

1. 对因治疗 (etiologic treatment) 用药目的在于消除原发致病因素, 彻底治愈疾病, 又称治本。如抗生素杀死或抑制致病菌。

2. 对症治疗 (symptomatic treatment) 用药目的在于改善疾病症状, 又称治标。如阿司匹林用于发热。这种治疗不能消除病因, 仅能减轻或消除患者的痛苦, 但对病因未明暂时无法根治的疾病却是必不可少的。

临床实践中, 应遵循“急则治其标, 缓则治其本”、“标本兼治”的原则。

### （二）不良反应

多数不良反应是药物固有的效应, 一般情况下是可以预知的, 但不一定能避免。临床上必须先充分考虑到药物的安全有效, 根据治疗需要权衡利弊, 制定适宜的治疗方案。药物不良反应主要有以下几类:

1. 副作用 (side reaction) 指药物在治疗剂量时产生的与治疗目的无关的作用。其与治疗作用同时发生, 是药物固有的作用, 可能给患者带来不适或痛苦, 但一般较轻微, 危害不大, 多数可自行恢复。产生副作用的原因是由于药物的选择性低, 作用范围广, 涉及多个效应器官。如阿托品用于解除胃肠痉挛时, 可引起口干、便秘、心悸等反应。药物随着治疗目的的不同, 其治疗作用与副作用是可以相互转化的。

2. 毒性反应 (toxic reaction) 指药物剂量过大或用药时间过长而引起的机体损害性反应, 一般比较严重。毒性反应一般是可以预知的, 也是应该尽量避免的不良反应。毒性反应的表现主要是对神经、消化、血液、循环系统及肝、肾等造成功能性或器质性损害, 甚至可危及生命。毒性反应可因剂量过大而立即发生, 称为急性毒性

(acute toxicity), 多损害循环、呼吸和中枢神经系统功能;也可因长期使用,药物在体内蓄积而逐渐发生,称为慢性毒性(chronic toxicity),多损害肝脏、肾脏、骨髓、血液和内分泌系统等功能。特殊毒性反应包括致畸作用(teratogenesis)、致癌作用(carcinogenesis)和致突变作用(mutagenesis),常称为“三致作用”。有些药物能影响胚胎正常发育而引起畸胎,如沙利度胺(thalidomide,反应停)在20世纪60年代用于妊娠初期反应,结果造成胎儿“海豹肢”畸形。某些药物可能还有致癌、致突变作用,应予警惕。

3. 变态反应(allergic reaction) 指少数人对某些药物产生的病理性免疫反应。这种反应只发生在少数过敏体质的患者,与该药的作用、使用剂量和疗程无关,在远远低于治疗量时也可发生严重反应。变态反应通常分为4种类型,即过敏反应(hypersensitive reaction)、溶细胞反应(cytotoxic reaction)、免疫复合物反应(immune complex reaction)及迟发型变态反应(delayed reaction)。临床表现有皮疹、药热、哮喘、溶血性贫血、类风湿关节炎等,严重时还可引起休克。

4. 后遗效应(residual effect) 指停药后血药浓度已降至阈浓度以下而残存的药理效应。如服用巴比妥类催眠药后,次晨出现困倦、头晕、乏力等表现。

5. 继发反应(secondary reaction) 指药物治疗作用发挥后所引起的不良后果。如长期服用广谱抗生素后,肠内一些敏感细菌被抑制或杀灭,导致肠道菌群的共生平衡状态遭到破坏,而一些不敏感的细菌如耐药葡萄球菌、白色念珠菌等大量繁殖,出现葡萄球菌性肠炎或白色念珠菌病等。

6. 特异质反应(idiosyncrasy) 指少数特异体质患者对某些药物反应特别敏感,反应性质也可能与正常人不同,但与药物的固有药理作用相关,且严重程度与剂量成正比,药理性拮抗药救治可能有效。目前认为,这是一类先天遗传异常所致的反应。如先天性血浆胆碱酯酶缺乏者在使用骨骼肌松弛药琥珀胆碱时发生呼吸肌麻痹、严重窒息的特异质反应。

7. 药物依赖性(drug dependence) 指患者连续使用某种药物后,机体对这种药物产生了生理性的或是精神性的依赖和需求,分生理依赖性(physiological dependence)和精神依赖性(psychological dependence)两种。前者又称躯体依赖性(physical dependence),具有耐受性或停药症状。后者是需要药物缓解精神紧张和情绪障碍,但无耐受性和停药症状的一种依赖性。

## 五、药物作用的量效关系、构效关系

### (一) 量效关系

在一定剂量范围内,药理效应的强弱与其剂量的大小或血药浓度的高低呈平行的关系,称为剂量-效应关系(dose-effect relationship),简称量效关系。

1. 药物剂量 一般是指药物每天的用量,是决定血药浓度和药物效应的主要因素。可根据需要分次使用。用药的剂量太小往往无效,剂量太大又会出现中毒症状。剂量可分为:最小有效量(minimal effective dose, 阈剂量, threshold dose)、治疗量(thera-

peutic dose, 常用量)、最大有效量 (maximal effective dose)、极量 (maximum dose)、最小中毒量 (minimum toxic dose) 和最小致死量 (minimum lethal dose)。对大多数人最适当的剂量称为治疗量或常用量, 是比阈剂量大而又小于极量之间的剂量。极量即国家药典对某些药物规定了允许使用的最高剂量, 用药时, 一般不得超过极量, 否则对可能发生的医疗事故, 医护人员应负法律责任。

2. 量效曲线 以药物效应强度为纵坐标, 药物剂量或血药浓度为横坐标, 得到的曲线即为量效曲线 (dose effect curve)。药理效应按性质可分为量反应和质反应两种。量反应 (quantitative response) 是指药理效应的强弱可用连续性数量值表示的反应, 如血压、心率、血脂浓度、尿量等; 质反应 (qualitative response) 是指药理效应不呈量的连续变化, 只能用阳性或阴性 (全或无) 来表示, 如死亡或存活、惊厥或未惊厥等, 常用阳性反应的频数或阳性反应率表示。

(1) 量反应的量效曲线 以药物的剂量或浓度为横坐标, 以效应强度为纵坐标作图, 可得到一先陡后平酷似抛物线的曲线 (图 2-1A); 若将横坐标的药物的剂量或浓度转变成对数值, 则曲线呈对称的“S”形 (图 2-1B)。量效曲线包含以下几个特征性的变量。

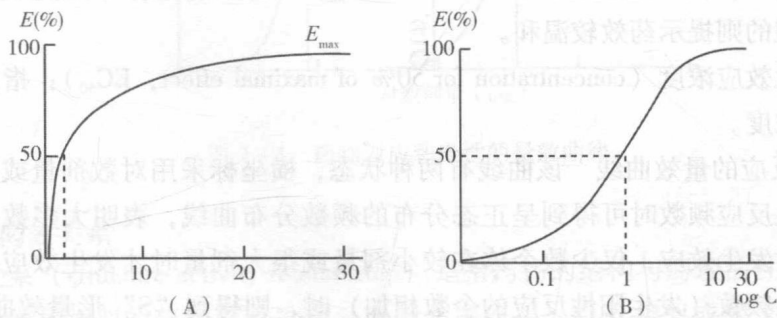


图 2-1 量反应的量效关系曲线

①最小有效量: 指刚能引起药理效应的最小剂量或最小药物浓度, 又称阈剂量或阈浓度。

②效价强度 (potency): 指药物产生一定效应时所需的剂量或浓度。其数值越小则强度越大。能引起同等效应的药物, 其效价强度不一定相同。能引起同等效应的两个药物的剂量称“等效剂量”, 等效剂量大者效价强度小, 等效剂量小者效价强度大。

③效能 (efficacy): 指药物可产生的最大效应 (maximal effect,  $E_{\max}$ )。药物效应增强到最大程度后, 即使再增加剂量, 效应不再增强。

药物的效价强度和效能的含义完全不同, 二者并不平行。例如, 如图 2-2 所示, 环氯噻嗪、氢氯噻嗪和呋塞米都是利尿剂, 从效价强度来看, 3 种药物的等效剂量分别为 0.6mg、30mg 及 90mg, 前两种药物的强度大于后者; 从效能来看, 前两种药物的最大效应明显弱于后者。在临床应用时, 对同类药的效价强度和效能应进行综合考虑和比较, 强度高的药物用量小, 而效能高的药物效应强, 各有特点。一般而言, 药物

的效能有较大实际意义，因为效能高的药物会比效能低的药物获得更强的治疗效果。

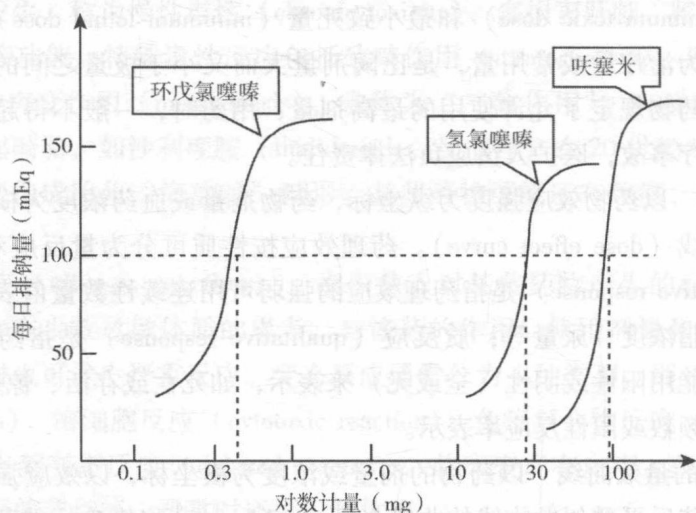


图 2-2 利尿作用强度和效能的比较

④斜率 (slope): 指量效曲线中段 (50%  $E_{max}$ ) 的曲线坡度。曲线越陡提示药效越剧烈，较平坦的则提示药效较温和。

⑤半最大效应浓度 (concentration for 50% of maximal effect,  $EC_{50}$ ): 指能引起 50% 最大效应的浓度。

(2) 质反应的量效曲线 该曲线有两种状态，横坐标采用对数剂量或浓度，若纵坐标采用阳性反应频数时可得到呈正态分布的频数分布曲线，表明大多数个体是在某个合适剂量时发生效应，仅少数个体在较小剂量或很大剂量时才发生效应；如纵坐标改用累加阳性频数 (发生阳性反应的个数相加) 时，则得到“S”形量效曲线 (图 2-3)。

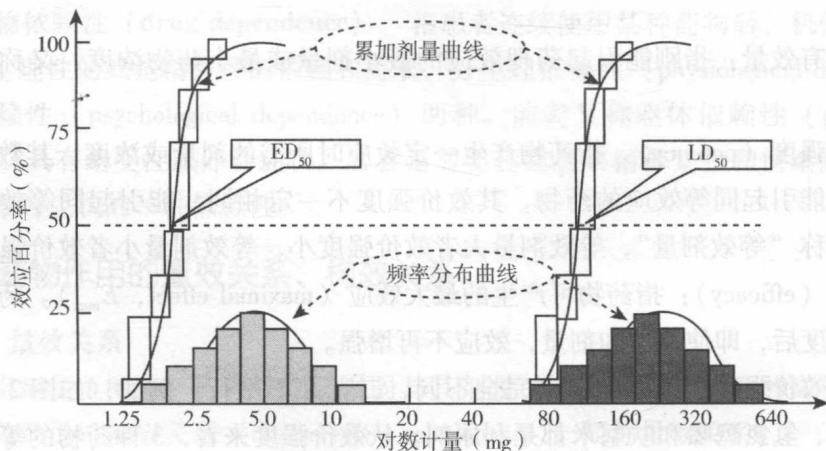


图 2-3 质反应量效关系示意图



量效曲线上,药物引起 50% 的实验动物出现阳性反应时的剂量即为半数有效量 (median effective dose,  $ED_{50}$ ); 如效应为死亡, 则称为半数致死量 (median lethal dose,  $LD_{50}$ )。通常将药物的  $LD_{50}/ED_{50}$  的比值称为治疗指数 (therapeutic index, TI), 用以表示药物的安全性。治疗指数大的药物相对较治疗指数小的药物安全, 但仅用治疗指数评价药物的安全性存在一定缺陷。如某药的 ED 和 LD 两条曲线的首尾有重叠 (图 2-4), 即有效剂量与其致死剂量之间有重叠。因此, 有人用 1% 致死量 ( $LD_1$ ) 与 99% 有效量 ( $ED_{99}$ ) 的比值或 5% 致死量 ( $LD_5$ ) 与 95% 有效量 ( $ED_{95}$ ) 之间的距离来衡量药物的安全性。

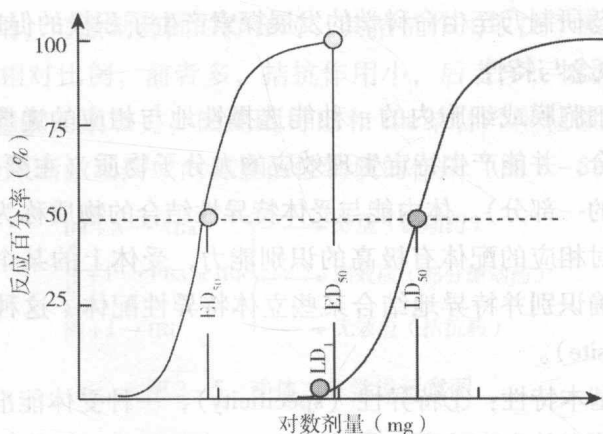


图 2-4 药物效应和毒性的量效曲线

## (二) 构效关系

构效关系 (structure activity relationship) 是指药物的结构与药理活性或毒性之间的关系。化学结构相似的药物可通过同一机制发挥作用, 引起相似或相反的效应。药物结构的改变, 包括基本骨架、侧链长短、立体异构等的改变, 可影响药物的理化性质, 进而改变药物的体内过程、药效乃至毒性。分析药物的构效关系有利于深入认识药物的作用, 对定向设计药物结构、研制开发新药有重要意义。

## 第二节 药物作用的主要机制

药物的作用机制 (mechanism of action), 或称作用原理 (principle of action), 是指药物在何处产生效应及如何产生相应效应的。大多数药物的作用来自于药物与机体大分子之间的相互作用, 故药物的作用机制既可以是系统、器官组织、细胞水平, 也可以是分子、量子水平。研究药物的作用机制, 对提高疗效、防止不良反应及开发新药等都有重要意义。

药物作用的主要机制可分为药物作用的受体机制和非受体机制。