

PUMC Lecture Notes

# 协和听课笔记

# 药理学

Pharmacology

◎ 主编 鲍贻倩

- ✧ 紧密围绕课堂教学，突出重点、难点
- ✧ 以图表为主，强调对比学习和形象记忆
- ✧ 密切结合临床，提高学习兴趣
- ✧ 专业网站支持，内容详尽

 [www.pmmp.com.cn/xiehe](http://www.pmmp.com.cn/xiehe)

 人民军医出版社  
PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

中国药典(CIP)数据

药理学(第2版)主编:王为民,人民卫生出版社,2008.2

(内附光盘)

ISBN 978-7-5091-1733-4

# 协和听课笔记：药理学

PUMC Lecture Notes: Pharmacology

主 编 鲍贻倩

编 者 马 松 毛晨辉 王一鸣 王志伟

张 红 张 晖 张 磊 张旭喆

李 超 陈 昊 周 乔 房丽丽

郑永昌 金 科 徐俊秀 童俊翔

责任编辑:李 颖 文字编辑:李 颖 封面设计:李 颖

出版人:李 颖

社址:北京市

出版发行:人民卫生出版社

通信地址:北京市100086信箱188分箱 邮编:100086

电话:总机(010)21937353 发行部(010)21937353

编辑部(010)21937353

发行部电话:(010)21937300-8024

网址:www.pumc.com.cn

印刷:北京人民卫生出版社 印刷厂:北京人民卫生出版社

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:11.25 字数:270千字

版次:2008年2月第1版 印次:2008年2月第1次印刷

 人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北京 人民军医出版社

本社地址:北京市丰台区... 本社电话:...

---

图书在版编目(CIP)数据

药理学/鲍贻倩主编. —北京:人民军医出版社, 2008. 5

(协和听课笔记)

ISBN 978-7-5091-1722-4

I. 药… II. 鲍… III. 药理学—医学院校—教学参考资料 IV. R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 051316 号

---

策划编辑:杨 淮 文字编辑:荣艺徽 责任审读:刘 平

出版人:齐学进

出版发行:人民军医出版社

经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱

邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927270;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300—8027

网址:[www. pmmp. com. cn](http://www.pmmp.com.cn)

---

印刷:潮河印业有限公司 装订:京兰装订有限公司

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:11.25 字数:270 千字

版、印次:2008 年 5 月第 1 版第 1 次印刷

印数:0001~4000

定价:28.00 元

---

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

# 前言

## PREFACE

中国协和医科大学是中国最早的一所八年制医科大学,在近 100 年的办学过程中总结了相当多的教学经验,尤其是各学科的授课老师,都是其所在领域的专家教授,有着独特的教学方式。刚进入协和的时候,就听说协和有三宝:图书馆、病历和教授。更有人索性就把协和的教授誉为“会走路的图书馆”。作为协和的学生,能够在这样的环境中学习,能够聆听大师们的教诲,确实感到非常幸运。同时,我们也想与大家分享我们的所学所获。恰好人民军医出版社也有这方面的构想,经过将近一年的策划、组织、撰写和审校,我们终于在去年顺利推出了这套丛书的前 3 册。丛书推出之后受到广大读者的极大欢迎,并且希望我们的丛书能够扩大涵盖面。我们深受鼓舞,于是又组织力量进行了后续分册的编写工作,以嗣读者。

总的来说,本套丛书有四个特点:

**第一,紧密围绕课堂教学,重点突出。**我们撰写本套丛书是以对老师上课笔记的整理为基础的,但又不局限于此。而是根据我们阅读的大量相关文献和国外教科书、当时的学习体会和进入临床实践后的感悟,又对此进行了丰富和补充。

**第二,密切结合临床。**我们以阅读框的形式加入了大量的临床应用材料,某些章节还附有临床病例讨论。医学的学习,尤其是桥梁学科的学习,真正的目的在于为临床工作打下牢固的基础。结束基础学科的学习,在临床工作了一年多,我们对此深有体会。无论是在病情的诊断、解释上,还是在选择治疗方法和药物上,都离不开对人体最基本的认识。桥梁学科科学好了,在临床上往往能够融会贯通,举一反三,否则顾此失彼,举步维艰。况且,学有所用,学以致用,往往能够在很大程度上提高学习兴趣。

**第三,以图表为主,强调对比学习和形象记忆。**如果说学习有什么窍门的话,我想在于对比,尤其是对于医学专业。临床工作中很重要的一点是鉴别诊

断,在桥梁课程的学习上也是这样。我们应该知道不同的生理状况、病理状态和临床表现之间有什么相同点、什么不同点。我们在总结笔记的时候做了大量这种对比,希望能够帮助大家理清思路,更重要的是,掌握一种学习方法。图形,无论在展现分子结构、器官状态,还是在阐明生理过程、作用机制上,都有着不可替代的作用,也能够帮助理解和记忆。因此我们尽可能加上插图,方便读者学习。

**第四,中英文对照。**协和的教学特色之一就是双语教学。事实上,随着社会的进步,对外交流的频繁,英语作为一种交流的工具,其重要性有目共睹。在医学界也是这样,想要了解国际上的最新进展,唯一的办法就是阅读英语原著;出国考察进修、对外学习交流,也都需要用到医学英语口语。而医学术语,则是这一切的基础。在本套丛书中,尽量为每一个医学术语提供相应的英语词汇,在潜移默化中达到学习英语的作用。每章的内容小结都是完全用英语写成的,在提供内容复习的同时,也为大家提供了学习英语和用英语思考医学问题的机会。

药理学是基础医学主干课程之一,也是沟通基础医学与临床医学的桥梁课。临床常用药物的药理学、药动学规律及其特点以及药物与机体之间相互作用及其作用规律,都为临床合理用药,防治疾病提供基本理论和基本知识,也为后续的临床课程学习奠定扎实的理论基础。在本书中,很好的体现了本套丛书的上述四个特点。本书以人民卫生出版社的第6版统编教材作为编写的参考基础教材,共分为10章,基本涵盖了教材的重点内容。每个章节都由本章核心问题、内容精要、内容小结、复习题和模拟题等部分组成。

本套丛书可供各大医学院校本、专科生及七年制、八年制学生使用,并可作为研究生入学考试的复习参考书,对住院医师也有一定参考价值。

本套丛书的编写得到了中国协和医科大学各科任课老师和各级领导的大力支持和帮助,对此表示深深的谢意!

由于时间仓促,对书中存在的不足和错误之处,敬请读者不吝赐教,以便再版时予以修订、充实和完善。

鲍贻倩

2008年2月

# 学习指导

本套丛书尽量在风格上保持一致性,每个章节都由本章核心问题、内容精要、内容小结、复习题和模拟题等部分组成。

## 本章核心问题

请在开始每一章的学习之前,阅读这个部分,以便获得对此章节的整体概念,此部分内容好像一个设计总图,这样在学习具体内容的时候,思路就会比较清楚。在结束每一章的学习之后,希望能够再回过头来看看这部分内容,因为这也是本章节的重点所在。如果能够顺利地阐明所有的核心问题,那么学习就是成功的,考试当然也就没有什么问题了。

## 内容精要

此部分详细阐述了每个章节最主要的知识点,还加入难点释疑、学习提示、临床应用和拓展阅读。可以在学习之后阅读此章节,帮助整理思路。

难点释疑:针对学习中常见的疑难问题作出解答;

学习提示:给你一些学习的小窍门,往往能够起到拨云见日的效果;

临床应用:密切结合临床所需,讲解相关的临床常识;

拓展阅读:介绍此领域的最新进展。

## 内容小结

此部分为全英文。希望能够再学完一章后阅读,起到巩固所学和熟悉英语的双重作用。

## 复习题和模拟题

用于自测,某些章节包括有病例分析。最有效的办法是在完成所有的习题后再参考习题答案。

# 目 录

## CONTENTS

### 第1章 药理学总论 / 1

一、药效学部分 / 1

二、药代动力学部分 / 8

三、临床用药基本原则和新药临床试验 / 13

### 第2章 传出神经系统药理学 / 19

一、总论 / 19

二、肾上腺素能受体激动药 / 22

三、肾上腺素能受体拮抗药 / 25

四、胆碱能受体激动药 / 27

五、胆碱能受体拮抗药 / 28

六、胆碱酯酶抑制药 / 31

七、胆碱酯酶复活药和有机磷酸酯类药物中毒 / 32

### 第3章 中枢神经系统药理学 / 37

一、概论 / 37

二、麻醉药 / 40

三、抗焦虑药 / 43

四、巴比妥类镇静催眠药 / 43

五、抗精神病药 / 44

六、帕金森病治疗药物 / 46

七、抗抑郁药 / 48

八、抗癫痫药 / 50

九、镇痛药 / 51

### 第4章 心血管系统药理学 / 56

一、抗心律失常药 / 56

二、抗慢性充血性心力衰竭药 / 57

三、抗高血压药 / 60

四、抗心绞痛药 / 71

五、抗动脉粥样硬化药物 / 72

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| 六、影响血液及造血系统药物 / 72            |  |
| <b>第 5 章 呼吸系统药理学 / 80</b>     |  |
| 一、抗哮喘药 / 80                   |  |
| 二、镇咳祛痰药 / 85                  |  |
| 三、其他呼吸系统用药 / 87               |  |
| <b>第 6 章 消化系统药理学 / 92</b>     |  |
| 一、抗消化性溃疡药 / 92                |  |
| 二、胃肠动力调节药 / 98                |  |
| 三、其他消化系统用药 / 102              |  |
| <b>第 7 章 抗炎药与免疫调节药 / 108</b>  |  |
| 一、解热镇痛抗炎药 / 108               |  |
| 二、抗痛风药 / 110                  |  |
| 三、免疫抑制药 / 110                 |  |
| 四、免疫增强药 / 111                 |  |
| <b>第 8 章 抗菌药物 / 116</b>       |  |
| 一、概论 / 116                    |  |
| 二、 $\beta$ -内酰胺类抗生素 / 122     |  |
| 三、氨基糖苷类抗生素 / 127              |  |
| 四、大环内酯类、林可霉素及多肽类抗生素 / 130     |  |
| 五、四环素类及氯霉素类抗生素 / 132          |  |
| 六、喹诺酮和磺胺类抗生素 / 134            |  |
| 七、抗结核病药以及抗麻风病药 / 138          |  |
| <b>第 9 章 肿瘤化疗药 / 147</b>      |  |
| 一、概述 / 147                    |  |
| 二、肿瘤化疗药总论 / 148               |  |
| 三、肿瘤化疗药各论 / 149               |  |
| 四、联合化疗的原则 / 153               |  |
| <b>第 10 章 内分泌和激素药理学 / 158</b> |  |
| 一、内分泌药理概述 / 158               |  |
| 二、甲状腺激素和抗甲状腺药 / 159           |  |
| 三、胰岛素与口服抗糖尿病药 / 161           |  |
| 四、肾上腺皮质激素类 / 164              |  |
| 五、性激素类药及避孕药 / 167             |  |

# 第 1 章 药理学总论

## chapter 1

### 本章核心问题

1. 掌握药效学基本原理、药物量效关系以及不良反应。
2. 掌握受体学说的基本概念、基本参数的意义以及受体作用的机制。
3. 掌握影响药物作用的因素。
4. 掌握药物的吸收、分布、代谢、排泄等体内基本过程。
5. 掌握药代动力学基本原理和重要概念(生物可用度、表观分布系数、半衰期、稳态浓度、房室模型等)。
6. 在理解上述基本概念的情况下掌握临床用药基本原则。

### 内 容 精 要

#### 一、药效学部分

药效学(pharmacodynamics)是研究药物对人体及病原体产生药物效应动态变化规律的科学,包括药物的作用及作用机制、药物的不良反应、影响药物作用的因素等。

##### (一)受体学说的基本概念和基本原理

绝大多数药物需要与位于细胞膜上或者细胞内部的特定分子结合才能够发挥特定的作用,这是现代药理学的基本原理之一。继 Ehrlich 首次提出受体的概念之后,经过不断的发展和完善,受体学说在药理学界得到广泛认可,成为药理学的基础理论之一。

1. 受体(receptor) 存在于细胞膜上、细胞质或细胞核中,特异性地结合相应的配体(ligand, 内源性的递质、激素或外源性的药物)而产生一定的生理学或药理学效应的生物大分子,绝大多数是糖蛋白或脂蛋白。

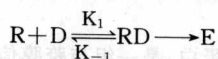
2. 受体的基本特性

(1) 饱和性(saturability)。

(2) 特异性(specificity)。

(3) 可逆性(reversibility)。

3. 受体占领学说(occupation theory) 药物能够产生的效应与受体被药物占领的比例成正比,基本数学表达式:



(式中 R 为受体, D 为药物, RD 为药物受体复合物, E 为效应)

4. 重要的相关参数

(1)  $K_A$ : 亲和力常数,即  $k_1/k_{-1}$ ,表示药物与受体结合的能力。

(2)  $K_D$ : 平衡解离常数,即  $k_{-1}/k_1$ ,根据推导(详见参考书), $K_D$  在数值上等于达到最大效应的 50% 时的药物浓度。 $K_D$  越大,亲和力越低,效应也越小。

(3) 内在活性(intrinsic activity)  $\alpha$ : 又称效应常数,是化合物的最大效应与同系化合物中最大效应之比( $\alpha$

= $E_{Amax}/E_{max}$ ),反映此种药物与相应受体结合产生生物效应的能力,其值在0~1之间。根据 $\alpha$ 可以将药物分成完全激动药(full agonist)、部分激动药(partial agonist)、拮抗药(antagonist)等。

- ①若 $\alpha=1$ ,完全激动药。
- ②若 $0<\alpha<1$ ,部分激动药。
- ③若 $\alpha=0$ ,完全拮抗药。
- ④部分激动药和完全拮抗药对于完全激动药而言,有拮抗作用。

拓展阅读

储备受体(spare receptor)和沉默受体(silent receptor)

某些药物达到最大效应时占领的受体数并非全部受体,而且占领更多的受体并不能增加效应,这部分多余的受体称为储备受体。药物占领的受体数必须达到一定的阈值才出现效应,只有达到阈值之后,效应才与占领的受体数成正比,阈值以下的占领受体称为沉默受体。这两个概念是对经典占领学说的补充和完善。

(二)受体的作用机制

1. 受体的分类(表 1-1)

表 1-1 受体的分类

| 受体分类 |      |                         | 配体特点                    | 基本作用机制                                       | 常见配体举例            |
|------|------|-------------------------|-------------------------|----------------------------------------------|-------------------|
| 受体   | 胞内受体 | 甾体激素受体                  | 绝大多数为脂溶性                | 与配体形成复合物后通过特殊的锌指结构直接与 DNA 作用,在转录和转录后水平调节细胞功能 | 性激素、肾上腺皮质激素、甲状腺激素 |
|      | 膜受体  | 受体门控离子通道                | 绝大多数为水溶性[一个特例是前列腺素(PG)] | 结合配体后通过信使物质以及蛋白磷酸化/去磷酸化过程等方式调节细胞功能           | N-乙酰胆碱、GABA       |
|      |      | G 蛋白耦联受体                |                         |                                              | 肾上腺素、胰高血糖素        |
|      |      | 催化性受体酪氨酸激酶系统(RTK)       |                         |                                              | 胰岛素、EGF、PGF       |
|      |      | 非催化性酪氨酸激酶相关受体(JAK-STAT) |                         | EPO、干扰素                                      |                   |

2. G 蛋白耦联受体的作用机制

(1)G 蛋白耦联受体(G protein associated receptor):具有类似结构的一大类受体大分子,由一条肽链组成,含 7 个跨膜螺旋结构,N 端在胞外,C 端在胞内。

(2)第二信使(second messenger):细胞内传递信息的小分子物质,接受受体与配体结合后传递过来的信息,增强、分化、整合并传递给相应的效应机制,发挥特定的效应。常见的第二信使有 cAMP、cGMP、DG、IP<sub>3</sub>、Ca<sup>2+</sup>、NO 等。

(3)G 蛋白(G protein):又称 GTP 结合蛋白,是一组与跨膜信号传导有关的膜蛋白,在生物信息转导过程中起了关键作用,由三个亚基组成,其中 $\beta\gamma$ 亚基形成二聚体,共同发挥作用, $\alpha$ 亚基是 G 蛋白的分类依据,有特异的 GTP 结合位点,有 GTP 酶活性。 $\beta\gamma$ 亚基复合体的功能不清,可能是酶激活物,也有人认为是 $\alpha$ 亚基在膜上的锚定结构。

G 蛋白广泛分布于原核生物和真核生物中,自 20 世纪 80 年代初以来,已发现 100 多种受体是通过 G 蛋白传输信号的;至少已分离到其中约 20 种 G 蛋白并鉴定出几种不同的依赖 G 蛋白的效应器。已知的 G 蛋白有 Gs(stimulatory G proteins)、Gi (inhibitory G proteins)、Gt (transducin)和 Go(other G Proteins)等。

G 蛋白与细菌毒素

G 蛋白能在细菌毒素的作用下发生 ADP-核苷化。百日咳毒素能催化  $G_i$  和  $G_t$ , 霍乱毒素催化  $G_s$  和  $G_t$ 。这是临床上细菌致病的一个重要原因。药理学上这可以用于鉴别 G 蛋白的种类。

比如霍乱是一种烈性的消化道传染病, 典型症状是分泌性腹泻。其机制就是霍乱毒素进入肠细胞之后能阻止  $G_s$  的  $\alpha$  亚基把 GTP 转化成 GDP, 使 G 蛋白持续处于激活状态, 产生大量 cAMP, 使得水和电解质不断地分泌到肠腔中丢失。如果不及时抢救, 患者会死于脱水以及相关并发症。又如百日咳毒素能阻止受体激活  $G_i$ 。在没有抑制剂的情况下, 刺激性通路仍将长时间地发挥其功能。这种毒素能影响许多细胞, 导致伴有典型性咳嗽的免疫缺失。

(4)G 蛋白作用机制(图 1-1)

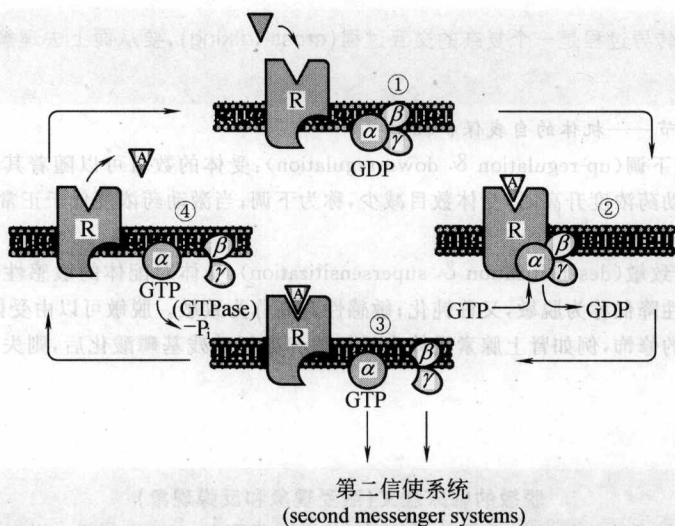


图 1-1 G 蛋白作用机制

- ①G 蛋白耦联受体与配体结合；
- ②受体、配体复合物激活 G 蛋白，使其释放 GDP，与 GTP 结合；
- ③整个复合体解离为三部分：对配体呈低亲和力的受体、激活的  $\alpha \cdot \text{GTP}$  亚单位和  $\beta \gamma$  复合体；
- ④受体与配体分离，激活的  $\alpha \cdot \text{GTP}$  亚单位激活下游反应

(5)几类主要的 G 蛋白及其下游信号通路(表 1-2)

表 1-2 G 蛋白的种类

| G 蛋白类型 | 第二信使 | 主要信号通路                                                                                                                                                         | 生理效应和功能举例                     |
|--------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| $G_s$  | cAMP | $G_{sa} \cdot \text{GTP} \rightarrow$ 活化 AC $\rightarrow$ 产生 cAMP $\rightarrow$ 激活 PKA $\rightarrow$ 蛋白磷酸化及下游通路 $\rightarrow$ 生理效应                             | 平衡调节产生配体的效应(如肾上腺素、阿片类递质的生理功能) |
| $G_i$  | cAMP | $G_{ia} \cdot \text{GTP} \rightarrow$ 结合抑制 AC $\rightarrow$ 阻断 cAMP 产生 $\rightarrow$ 抑制 $G_s$ 功能<br>$G_{\beta\gamma}$ 结合 $G_{sa} \cdot \text{GTP}$ 抑制 $G_s$ 功能 |                               |

(续 表)

| G 蛋白类型 | 第二信使                    | 主要信号通路                                                                                                                                                        | 生理效应和功能举例           |
|--------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Gt     | cGMP                    | $G_{ts} \cdot GTP \rightarrow$ 结合活化 cGMP 磷酸二酯酶 $\rightarrow$ 水解 cGMP $\rightarrow$ 关闭钠通道 $\rightarrow$ 细胞超极化兴奋                                                | 视觉产生                |
| Gq     | DG、 $IP_3$ 、 $Ca^{2+}$  | $G_{qa} \cdot GTP \rightarrow$ 活化 PLC $\rightarrow$ 产生 $IP_3$ 和 DG $\rightarrow$ 分别调节 $Ca^{2+}$ 和 PKC $\rightarrow$ 钙和钙调蛋白复合物及磷酸化的蛋白活化下游通路 $\rightarrow$ 生理效应 | 参与肾上腺素等多种介质和激素的生理作用 |
| Go     | 激活离子通道 (如 $Ca^{2+}$ 通道) | $G_{oa} \cdot GTP$ 或 $G_{py}$ 直接激活离子通道 ( $K^+$ , $Ca^{2+}$ ) 调节膜的通透性及电位                                                                                       | 迷走神经调节心脏节律细胞        |



### 学习提示

细胞内的信号转导过程是一个复杂的交互过程(cross talking),要从面上去理解整个过程,而不能管中窥豹。

#### 3. 受体作用的调节——机体的自我保护机制

(1)受体的上调和下调(up-regulation & down-regulation):受体的数目可以随着其配体的浓度发生调节性的变化。当受体激动药浓度升高时,受体数目减少,称为下调;当激动药浓度低于正常时,受体数目增加,称为上调。

(2)受体的脱敏和致敏(desensitization & supersensitization):受体对配体的敏感性随着配体的作用发生调节性的变化。敏感性降低称为脱敏,又称钝化;敏感性升高称为致敏。脱敏可以由受体数目减少引起,更主要的是发生了可逆性的修饰,例如肾上腺素受体在丝氨酸和苏氨酸残基磷酸化后,则失去对肾上腺素的信号转导作用。



### 拓展阅读

#### 脱敏的临床意义(耐受现象和反弹现象)

耐受现象是指长期使用某药物后导致受体发生脱敏,需要加大药物剂量才能达到原来的效果,而加大的药物剂量会导致不良反应的增加,宜换用其他药物或停用一段时间后再使用。

反弹现象是指长期使用某药物后导致受体脱敏,立即停药后受体的作用不足以产生正常效应,出现反弹。例如长期使用长效降糖药后突然停药,有发生酮症酸中毒的危险。

因此,临床用药必须结合药理学原理,不可盲目使用。

#### (三)药物量效关系

##### 1. 量效关系和量效曲线

(1)量效曲线(dose response curve):以药物的剂量(对数剂量)为横坐标,以药物效应为纵坐标的曲线(图 1-2)。

①药物强度(potency):药物达到某一效应时所需要的剂量。达到同样的效应时,所需剂量越小的药物强度越大。如图 1-2 中达到效应 P 时的药物强度  $C > A > B$ 。药物强度主要与药物和受体的亲和力及受体激动后引起反应的效能有关。由于量效曲线往往不平行(如图 1-2 中的曲线 A 和曲线 C),因此常用  $ED_{50}$  或  $EC_{50}$  反映药物强度。

②半效剂量(median effective dose,  $ED_{50}$ ):达到最大效应一半时所需的药物剂量。

③半效浓度(median effective concentration,  $EC_{50}$ ):达到最大效应一半时的药物浓度。在数值上等于  $K_D$ 。

④最大效能(maximal efficacy):量效曲线达到平台时所能产生的药物效应。如图 1-2 中最大效能  $A > C$ 。最大效能主要与药物和受体作用的方式有关,例如是完全激动药还是部分激动药。

(2)累积量效曲线(cumulative dose response curve):为克服药物反应的个体差异性,在大量动物或人群中测定达到一定效应的药物剂量,以反应阳性的动物或人的百分比为纵坐标,以药物剂量(对数剂量)为横坐标

所作的曲线(图 1-3)。

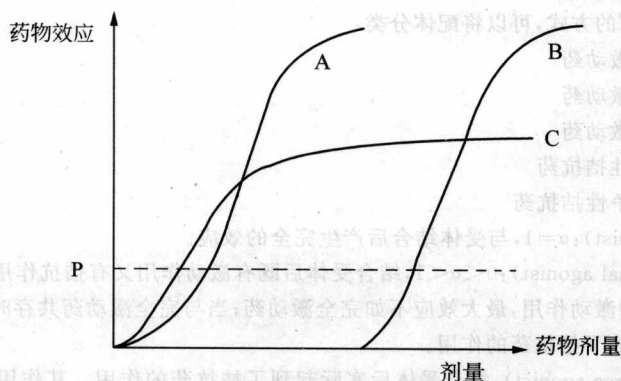


图 1-2 量效曲线

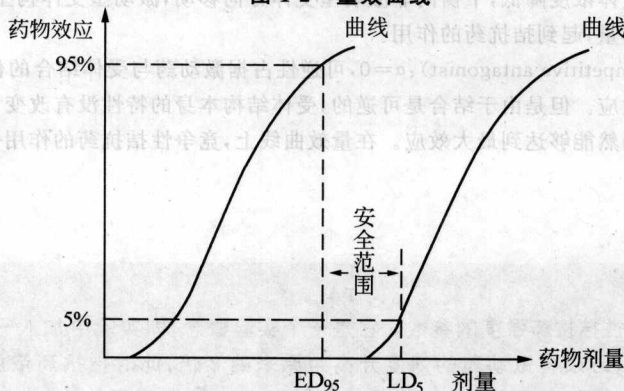


图 1-3 累积量效曲线

①半数有效量( $ED_{50}$ ):使得群体总数的一半呈阳性反应的药物剂量。

②半数致死量(median lethal dose,  $LD_{50}$ ):使得群体总数的一半死亡的药物剂量,即以死亡为阳性反应的半数有效量。

③治疗指数(therapeutic index, TI): $LD_{50}/ED_{50}$ ,衡量药物安全性的重要指标, TI 越大,药物安全性越高。

④安全范围(safety range):累积量效曲线上  $ED_{95}$  和  $LD_5$  之间的距离,也是衡量药物安全性的指标,尤其适用于治疗效应曲线和致死效应曲线不平行的药物。



## 学习提示

### 理清下列概念

#### 1. 半效剂量和半数有效量

两者都用  $ED_{50}$  表示,但前者是对单一个体而言的,用于衡量药物的强度;后者是经过群体试验累计得出的,用于药物安全性的评估。

#### 2. $EC_{50}$ 和 $K_D$

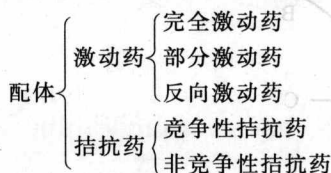
两者数值相同,前者是生物学概念,表示药物经过了吸收、分布、排泄等体内过程后综合表现出来的效应;后者是数学概念,是通过公式推算出来的。

#### 3. 强度和最大效应

前者是与剂量相关的,后者与剂量无关。如图 1-2 中, C 的强度大于 A, 而 A 的效能大于 C。药物的临床效果主要取决于最大效应以及药物的体内过程,而不取决于药物的强度。因此临床上首选最大效应强的药物,即使强度不高,仍可以通过加大剂量达到一定的药效。

## 2. 配体与受体的作用方式

根据配体与受体作用的方式,可以将配体分类:



(1)完全激动药(agonist): $\alpha=1$ ,与受体结合后产生完全的效应。

(2)部分激动药(partial agonist): $0<\alpha<1$ ,结合受体后既有激动作用又有拮抗作用。当其单独存在时,与受体结合能够产生微弱的激动作用,最大效应不如完全激动药;当与完全激动药共存时,占据受体位置而不能引起完全作用,相当于起到了拮抗药的作用。

(3)反向激动药(reverse agonist):结合受体后实际起到了拮抗药的作用。其作用机制为:药物与非激动型受体结合,使非激动型受体浓度降低,平衡向非激动型受体方向移动,激动型受体构型因平衡移动而自发改变,从而减少了激动型受体量,起到拮抗药的作用。

(4)竞争性拮抗药(competitive antagonist): $\alpha=0$ ,可逆性占据激动药与受体结合的位点,但是不能产生作用,起到了拮抗激动药的效应。但是由于结合是可逆的,受体结构本身的特性没有改变,一旦激动药的剂量大大超过了拮抗药的剂量,仍然能够达到最大效应。在量效曲线上,竞争性拮抗药的作用使得曲线平行右移,最大应保持不变。



### 拓展阅读

$pA_2$

药理学中衡量竞争性拮抗药强度的参数。它是一个实验概念,即实验中加入一定量拮抗药后,要想达到原来的药物效应,必须将激动药的浓度升高为原来的2倍,此时拮抗药浓度的负对数值即为 $pA_2$ ,即 $pA_2 = -\log[I] = -\log k$ 。

(5)非竞争性拮抗药(non-competitive antagonist): $\alpha=0$ ,不可逆地占据受体,引起受体结构的改变,使得激动药不能再与受体结合发挥作用。此时,无论激动药的剂量有多大,都不可能达到最大效应,因此曲线下移,但位置保持不变。

各种配体相互作用如图1-4:

其中A为完全激动药,B为完全激动药+非竞争性拮抗药,最大效能变化,但是 $ED_{50}$ 不变;C为完全激动药+部分激动药,D为完全激动药+竞争性拮抗药。

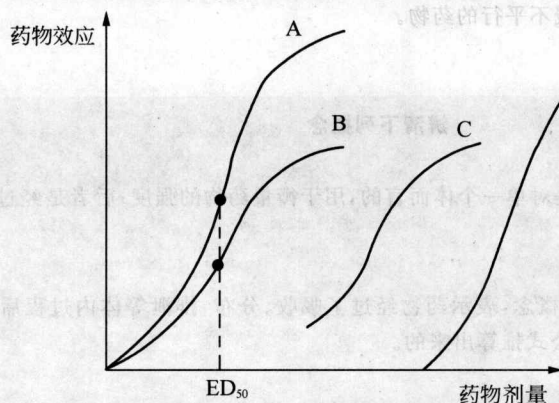


图 1-4 配体的相互作用

(四)影响药物效应的因素

1. 药物本身以及给药过程

(1)药物的剂量:效应直接和剂量相关,因此药物的使用必须严格控制剂量,以达到治疗效果又避免过多的不良反应,比如激素在不同情况下有替代治疗剂量、小剂量维持治疗、大剂量逐渐减量治疗、超大量冲击治疗等。

(2)药物的剂型和给药方式:注射比口服吸收快,而静脉滴注可以平稳地维持血药浓度。各种药物剂型和给药途径各有特点。随着制药工业的进步和人们需求的提高,新的剂型如缓释剂、皮下埋植、透皮吸收等受到欢迎。

(3)药物的纯度:影响药物的吸收和效应。纯度受制造过程的限制,即使同一厂家不同批次的药物纯度也有所差异,临床使用必须观察病人反应。

(4)药物相互作用:临床经常联合用药或者使用复方药剂,药物的相互作用不容忽视。比如氢氯噻嗪和螺内酯联合应用既可以加强利尿作用,又可以防止低钾。另外,乙醇能影响多种药物的作用,需要引起注意。女性避孕药在正常人群中普遍使用,临床上要注意其与治疗药物的相互作用。

2. 机体的个体差异性

(1)普遍性差异

①年龄:老年人由于器官功能衰减,对药物的代谢能力差,半衰期长,剂量应该酌减。新生儿由于代谢酶系统尚未完善,身体的结构功能与成人也有所不同,药物剂量要有所调整。

②性别:女性在一般情况下的生理状况就和男性不同,在妊娠期和哺乳期等特殊生理变化时期更要求特殊用药。要充分考虑药物能否通过胎盘屏障及是否有致畸作用等。药物的使用要注意对生育功能的影响。

③种族:不同种族基因有差别,对药物的反应自然有所差异。

(2)特异性差异

①个人身体状况:个人的营养状况与药物的分布相关,因为药物分布和脂肪含量、血浆蛋白含量有关。

②个体药物敏感性:不同个体内药物受体的数目、分布以及对药物的敏感性都有差异,这也是临床药物使用个体化的最根本原因。

③基础疾病:基础疾病尤其是全身性慢性病,如糖尿病、高血压、自身免疫病以及肝肾疾病是临床用药必须关注的焦点。有些疾病会改变药物的体内过程或者敏感性,比如肾病综合征引起的血浆蛋白比例失常;有些疾病会在某些药物的使用下恶化加重。

(五)药物的不良反应

俗话说:“是药三分毒。”认识不良反应是预防治疗不良反应,发挥药物最大作用的基础。

1. 定义 按照 WHO 国际药物监测合作中心的规定,药物不良反应(adverse drug reactions, ADR)系指正常剂量的药物用于预防、诊断、治疗疾病或调节生理功能时出现的有害的和与用药目的无关的反应,不包括过量用药及用药不当引起的反应。

2. 分类

(1)A 型反应:又称剂量依赖性不良反应,其严重程度与药物的剂量直接相关,可以调整药物剂量来防治此类反应。常见的 A 型反应有副作用、毒性反应、过度效应等。

(2)B 型反应:又称剂量无关性不良反应,少见,难以发现,难以预防。常见的 B 型反应有异质反应、过敏反应等。

两种不良反应的比较(表 1-3)。

表 1-3 两种不良反应的比较

| 类别  | A 型反应 | B 型反应 |
|-----|-------|-------|
| 性质  | 剂量相关  | 剂量无关  |
| 发生率 | 高     | 低     |

| 类 别 | A 型反应   | B 型反应 |
|-----|---------|-------|
| 死亡率 | 低       | 高     |
| 知晓率 | 高       | 低     |
| 预防  | 调整剂量    | 避免用药  |
| 治疗  | 调整剂量或停药 | 立即停药  |



## 学习提示

### 副作用、毒性反应与不良反应的区别

副作用(side effect)一种药物常有多种作用,在正常剂量情况下出现有害的与用药目的无关的反应称为副作用。药物作用越广泛,副作用越多。一般说来,副作用比较轻微,多为可逆性,停药后通常很快消退。副作用还随用药目的不同而改变。

毒性反应(toxic effect)是指药物剂量大或长期使用引起机体发生生理生化功能异常或组织结构病理变化的反应。

两者都属于 A 型不良反应。

3. 处理原则 及时调整剂量或停药,适当对症治疗。

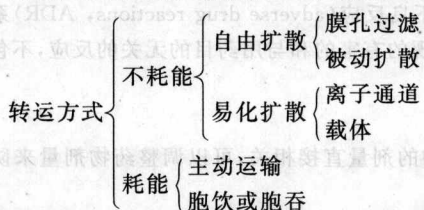
## 二、药代动力学部分

药代动力学(pharmacokinetics, PK)主要是研究机体处理药物过程的科学,和药效学一起构成了药理学研究的两个主要方面。PK 的研究对象是药物及其代谢物在体内的量或者浓度随时间变化的过程及其药理学意义,主要涉及药物的吸收、分布、代谢或生物转化以及排泄等四个环节。

### (一)药物的体内过程

#### 1. 药物在体内的转运(transportation)

药物在体内通过生物膜的方式概括如下:



(1)膜孔过滤(filtration through pores):很小的分子通过膜流动形成的孔隙通过细胞膜,如水分子、乙醇分子等。

(2)被动扩散(passive diffusion):直接通过脂双层,其动力是浓度梯度或电化学梯度,不消耗能量。与物质的脂溶性有关,非极性、难以解离、脂溶性高的分子易于通过。

但是大多数药物都是有机酸碱,在体内常常带电,要成为中性形式才能通过,因此其透过能力受环境 pH 和药物本身 pKa 影响。有些特殊的带电药物能和消化道的蛋白结合成中性复合物通过被动扩散运输,如季铵化合物。

(3)易化扩散(facilitated diffusion):通过膜上的载体蛋白或者离子通道转运,顺浓度梯度或者电化学梯度,不消耗能量,转运效率高,如红细胞对葡萄糖的吸收。

(4)主动运输(active transport):通过膜上的载体蛋白,由 ATP 供能可以逆浓度梯度或电化学梯度转运。如青霉素等药物通过这种方式转运。



拓展阅读

协同运输 (co-transport)

一种特殊的主动运输,发生在消化道或肾小管上皮细胞转运葡萄糖、氨基酸等物质时。这些物质的转运和钠离子等的主动运输一起发生,利用离子转运的能量为间接动力完成。

(5)胞饮或胞吞 (pinocytosis & endocytosis):大分子药物直接被细胞吞入胞内而完成转运,消耗能量,如金属药物等。

2. 给药方式和吸收 (absorption)

(1)给药方式 (表 1-4)

表 1-4 常用的给药方式汇总

| 分 类   | 给药方式     | 特 点                                                  | 举 例                   |
|-------|----------|------------------------------------------------------|-----------------------|
| 消化道给药 | 舌下含服     | 直接进入血循环,避免首关效应 (first pass effect)和消化酶作用,起效快,消化道副作用少 | 硝酸甘油                  |
|       | 口服       | 经过肠道吸收和肝脏代谢,活性和浓度发生改变,但方便安全经济,易于接受                   | 大多数药物                 |
|       | 直肠吸收     | 直接进入血循环,避免肝脏代谢和消化酶作用,起效快,消化道副作用少,尤其适于气味不好的药物         | 消炎痛栓;少数治疗泌尿系、生殖系疾病的药物 |
| 注射给药  | 静脉注射     | 起效快,血药浓度可以控制,但有创,安全性比口服差                             | 大多数治疗药物               |
|       | 动脉注射     | 获得局部治疗高浓度,可以用于急性或长期置管给药                              | 局部化疗药                 |
|       | 皮下注射     | 吸收快,安全性高,易于控制,但是局部疼痛和损伤大                             | 胰岛素                   |
|       | 肌肉注射     | 吸收快,安全性高,易于控制,但是局部疼痛和损伤大                             | 多数治疗药物                |
|       | 鞘内/脑室内注射 | 避开血-脑脊液屏障,直接作用于 CNS,效果好,但危险大,小心使用                    | 部分 CNS 疾病的治疗,如结核性脑膜炎  |
| 其他途径  | 吸入       | 直接作用于呼吸道或进入血液,对于呼吸道疾病效果最佳,也是全身麻醉药的一种重要给药方式           | 哮喘治疗                  |
|       | 经皮透入     | 新兴的方式,特别适合缓释药物                                       | 缓释避孕药                 |
|       | 鼻黏膜吸收    | 少用                                                   | 部分镇痛药                 |
|       | 局部外用     | 局部作用有限,对全身作用小                                        | 治疗皮肤病的药物              |

(2)口服药物的吸收

①首关效应 (first-pass effect):药物经消化道吸收后,经过肝门静脉入肝,在肝脏内代谢后发生浓度和活性的改变,称为首关效应。这是机体的自我保护机制,也是影响药物效果的重要原因。

②肝肠循环 (liver-intestine circulation):药物在肝脏代谢后经过胆管随胆汁排入肠腔,又被肠壁吸收,重新入血,这个过程称肝肠循环。这对于药物的毒性和长期作用有重要意义。

③影响消化道吸收的因素