

乡村医生中等医学学历教育教材

药 理 学

Y A O L I X U E

**XIANGCUN YISHENG
ZHONGDENG
YIXUE XUELI
JIAOYU JIAOCAI**

江西科学技术出版社

主 编 朱 亮



乡村医生中等医学学历教育教材

药 理 学

YAO LI XUE

主 编 朱 亮

副主编 罗晓琴 冯丽华

编 者 (以姓氏笔画为序)

冯丽华(南昌大学医学院药学系,副教授)

江 丰(南昌卫生学校,高级讲师)

朱 亮(南昌大学医学院药学系,研究员)

罗晓琴(广东药学院,副教授)

彭 梅(南昌大学医学院第三附属医院,主任药师)

曾丽萍(江西护理职业技术学院,高级讲师)

江西科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

药理学/朱亮主编. —南昌:江西科学技术出版社,2000

(乡村医生中等医学学历教育教材)

ISBN 978-7-5390-1766-2

I. 药… II. 朱… III. 药理学 IV. R9

中国版本图书馆CIP数据核字(2000)第34805号

国际互联网(Internet)地址:

<http://www.jxkjchs.com>

选题序号:ZK2005127

赣科版图书代码:05265-202

药 理 学

朱亮主编

出版	江西出版集团·江西科学技术出版社
发行	
社址	南昌市蓼洲街2号附1号
	邮编:330009 电话:(0791)6623491 6639342(传真)
印刷	南昌市印刷五厂
经销	各地新华书店
开本	787mm×1092mm 1/16
印张	15.5
印数	17001-24000册
版次	2005年9月第2版 2007年11月第3次印刷
书号	ISBN 978-7-5390-1766-2
定价	25.00元

(赣科版图书凡属印装错误,可向承印厂调换)

编写说明

为了贯彻落实国务院《乡村医生从业管理条例》、《中共中央、国务院关于进一步加强农村卫生工作的决定》(中发[2002]13号)文件精神,促进乡村医生中等医学学历教育的顺利实施,我们根据江西省教育厅、江西省卫生厅印发的《江西省乡村医生专业教学计划》(赣教职成字[2005]20号)和相应的教学大纲编写了这本书。

在编写《药理学》的过程中,主要参考了2005年卫生部医师资格考试委员会国家医学考试中心颁发的《临床执业助理医师资格考试大纲》以及2004年人民卫生出版社出版的第六版卫生部规划教材《药理学》。适合乡村医生中等医学专业使用,有利于乡村医生顺利通过临床执业助理医生考试。

本书在编写过程中以药理学基本知识,基本理论为基础,在教材内容上力求科学性、先进性、系统性和实用性。注重体现乡村医师专业培训提高和执业助理医师资格考试的特定性。文字叙述简明扼要,内容编排重点突出,特别注意了涵盖执业助理医师资格考试的要求。全书共分为十七章,每章药物在内容上基本按照作用、临床应用、不良反应、用药注意或禁忌证等事项进行叙述,并对近年来临床上应用较广的新药进行简要介绍。第十七章介绍药物的一般知识。

本书在编写过程中得到了卫生厅科教处、乡村医师培训中心以及编写单位的大力支持,江西科学技术出版社的热心指导,各位编者尽职尽责才得以完成,在此一并表示衷心的感谢。

书中所附图表有些系作者自己所创,有些引自有关教材或参考书,谨向原作者表示谢意。

由于科学研究发展迅速,知识更新周期缩短。限于我们的学识和水平,加之时间仓促,不足之处在所难免,恳请各位读者批评指正。

编 者

2005年8月

目 录

第一章 总 论	(1)
第一节 概 述	(1)
一、药物学和药物的概念	(1)
二、药物学的性质和任务	(1)
三、药物与药理学的发展史	(1)
第二节 药物效应动力学	(2)
一、药物的基本作用	(2)
二、药物作用的形式	(3)
三、药物的作用机制	(5)
四、药物与受体	(6)
五、药物剂量与效应的关系	(7)
第三节 药物代谢动力学	(8)
一、药物的转运(transport of drug)	(8)
二、药物的体内过程	(9)
三、体内药量随时间的变化	(14)
四、影响药物作用的因素	(15)
第二章 传出神经系统药物	(19)
第一节 概 述	(19)
一、传出神经系统递质的分类	(19)
二、传出神经系统的受体类型及生理效应	(21)
三、传出神经系统药物的作用方式和分类	(23)
第二节 拟胆碱药	(24)
一、M 胆碱受体激动药	(24)
二、抗胆碱酯酶药	(26)
第三节 抗胆碱药	(28)
一、M 胆碱受体阻断药	(29)
二、N 胆碱受体阻断药	(32)
第四节 拟肾上腺素药	(34)
一、 α 、 β 受体激动药(α 、 β - adrenoceptor agonists)	(34)
二、 α 受体激动药(α - adrenoceptor agonists)	(37)
三、 β 受体激动药(β - adrenoceptor agonists)	(39)
第五节 抗肾上腺素药	(40)
一、 α 肾上腺素受体阻断药(α - adrenoceptor blockers)	(41)
二、 β 肾上腺素受体阻断药(β - adrenoceptor blockers)	(43)

第三章 局部麻醉药	(48)
一、局麻药应用方法	(48)
二、局麻药的作用	(48)
三、常用局麻药	(49)
第四章 中枢神经系统药物	(52)
第一节 镇静催眠药	(52)
一、苯二氮草类 (benzodiazepines)	(52)
二、巴比妥类	(54)
三、其他镇静催眠药	(56)
第二节 抗精神失常药	(56)
一、抗精神病药 (antipsychotic drugs)	(56)
二、抗躁狂药和抑郁症药	(60)
第三节 抗癫痫药和抗惊厥药	(63)
一、抗癫痫药	(63)
二、抗惊厥药	(66)
第四节 解热镇痛抗炎药	(67)
一、概述	(67)
二、常用药物	(68)
三、吡唑酮类	(70)
四、其他有机酸类	(70)
五、解热镇痛药的复方配伍	(71)
第五节 镇痛药	(72)
一、概述	(72)
二、常用的镇痛药	(72)
三、阿片受体拮抗剂	(78)
四、癌痛镇痛三阶梯疗法	(79)
第六节 中枢兴奋药	(79)
一、主要兴奋大脑皮层的药物	(79)
第五章 心血管系统药	(84)
第一节 抗高血压药	(84)
一、抗高血压药的分类	(84)
二、常用的抗高血压药	(85)
第二节 抗心绞痛药	(91)
一、硝酸酯类	(91)
二、 β 受体阻断药	(93)
三、钙通道阻滞药	(93)
第三节 抗心律失常药	(94)
一、心肌电生理简介	(94)
二、心律失常发生机制	(95)

三、抗心律失常药物的基本作用和分类	(96)
四、常用抗心律失常药	(97)
第四节 抗慢性心功能不全药	(102)
一、正性肌力作用药物	(102)
二、减轻心脏负荷药	(105)
第六章 利尿药和脱水药	(107)
第一节 利尿药	(107)
一、利尿作用的生理学基础	(107)
二、常用利尿药	(108)
第二节 脱水药	(111)
第七章 抗过敏药	(113)
一、抗组胺药——H ₁ 受体阻断药	(113)
二、过敏反应介质阻释剂	(116)
三、其他抗过敏反应药	(116)
第八章 作用于呼吸系统的药物	(118)
第一节 平喘药	(118)
一、支气管扩张药	(118)
二、抗炎性平喘药	(121)
三、抗过敏平喘药	(122)
第二节 镇咳药	(123)
第三节 祛痰药	(124)
第九章 作用于消化系统的药物	(127)
第一节 抗消化性溃疡药	(127)
一、抗酸药(antacids)	(128)
二、抑制胃酸分泌药	(129)
三、胃黏膜保护剂	(133)
四、抗幽门螺杆菌药	(134)
第二节 消化功能调节药	(134)
一、助消化药	(134)
二、止吐药和胃肠促动药	(135)
三、止泻药与吸附药	(135)
四、泻药	(136)
第三节 肝胆疾病用药	(137)
一、肝病用药	(137)
二、胆道疾病用药	(138)
第十章 子宫平滑肌兴奋药和抑制药	(140)
第一节 子宫平滑肌兴奋药	(140)
第二节 子宫平滑肌抑制药	(142)
第十一章 血液和造血系统药	(144)

第一节 止血药、抗凝血药及溶栓药	(144)
一、止血药	(145)
二、抗凝血药	(147)
三、溶栓药	(150)
第二节 抗贫血药	(151)
第三节 血容量扩充药	(153)
第四节 调节电解质和酸碱平衡药	(154)
第十二章 激素类药物	(158)
第一节 肾上腺皮质激素	(158)
一、盐皮质激素类	(158)
二、糖皮质激素类	(158)
第二节 甲状腺激素及抗甲状腺药	(162)
一、甲状腺激素	(162)
二、抗甲状腺药	(164)
第三节 胰岛素及口服降血糖药	(165)
一、胰岛素	(165)
二、口服降血糖药	(167)
第四节 性激素及抗性激素类药	(169)
一、雌激素类药	(169)
二、孕激素类药	(170)
三、雄激素及同化激素类药	(170)
四、抗性激素类药	(171)
第五节 计划生育用药	(172)
一、主要抑制排卵的避孕药	(172)
二、主要干扰孕卵着床的避孕药	(173)
三、主要阻碍受精的避孕药	(173)
四、男性避孕药	(174)
第十三章 抗微生物药	(175)
第一节 概述	(175)
一、基本概念	(175)
二、常用术语	(175)
第二节 β -内酰胺类抗生素	(176)
一、青霉素类	(176)
二、头孢菌素类	(179)
三、其他 β -内酰胺类	(180)
四、 β -内酰胺酶抑制剂	(181)
第三节 大环内酯类、林可霉素类及万古霉素类	(181)
一、大环内酯类	(181)
二、林可霉素类	(183)

三、万古霉素类	(183)
第四节 氨基糖苷类及多黏菌素类	(183)
一、氨基糖苷类	(183)
二、多黏菌素类	(185)
第五节 四环素类及氯霉素类	(185)
一、四环素类	(186)
二、氯霉素类	(187)
第六节 人工合成抗菌药	(190)
一、喹诺酮类	(190)
二、磺胺类抗菌药物	(192)
三、抗菌增效剂	(194)
四、硝基呋喃类	(195)
第七节 抗真菌药及抗病毒药	(196)
一、抗真菌药	(196)
二、抗病毒药	(198)
第八节 抗结核病药	(201)
第十四章 抗恶性肿瘤药	(205)
第一节 概述	(205)
一、细胞增殖周期及药物作用环节	(205)
二、抗恶性肿瘤药的分类	(206)
三、抗恶性肿瘤药的常见不良反应	(206)
第二节 常用抗恶性肿瘤药	(207)
一、抗代谢药	(207)
二、烷化剂	(208)
三、抗生素类	(208)
四、抗肿瘤植物药	(209)
五、激素类药	(211)
六、其他药物	(211)
第十五章 抗寄生虫药	(214)
第一节 抗疟药	(214)
一、疟原虫生活史及抗疟药作用环节	(214)
二、常用抗疟药	(215)
第二节 抗阿米巴病及抗滴虫病药	(217)
一、常用抗阿米巴病药	(217)
二、抗滴虫病药	(218)
第三节 抗肠蠕虫药	(218)
一、抗肠蠕虫药分类	(218)
二、抗肠蠕虫药的合理选用	(219)
第四节 抗血吸虫病药和抗丝虫病药	(220)

一、抗血吸虫病药	(220)
二、抗丝虫病药	(220)
第十六章 特殊解毒药	(222)
第一节 概述	(222)
一、中毒的一般处理	(222)
第二节 苯二氮草类镇静催眠药中毒解救药	(223)
第三节 氰化物中毒解救药	(224)
第四节 有机磷农药中毒解救药	(226)
一、M受体阻断药	(227)
二、胆碱酯酶复活药	(227)
第五节 金属和类金属中毒解救药	(229)
第六节 阿片类镇痛药中毒解救药	(231)
第七节 常用抗蛇毒药	(232)
第十七章 药物一般知识	(235)
第一节 药物制剂及制剂质量的外观检查	(235)
一、常用术语及含义	(235)
二、药物制剂	(235)
三、制剂的外观检查	(236)
第二节 处方及医嘱的一般知识	(236)
一、处方的种类和意义	(236)
二、医师处方的组成	(236)
三、书写医师处方的规则	(237)
四、医嘱	(237)
第三节 小儿剂量计算方法	(238)

第一章 总论

第一节 概述

一、药物学和药物的概念

药物(drug)是指用于预防、治疗和诊断疾病的化学物质。凡能影响机体器官生理功能及细胞代谢活动的化学物质都属于药物范畴。在较小剂量即对机体产生毒害作用,并损害人体健康的化学物质称为毒物。任何药物剂量过大都可出现毒性反应,所以药物与毒物之间无严格界限。

药理学(pharmacology)是研究药物与机体(含病原体)相互作用机制和规律的学科。药理学一方面研究药物对机体的作用及机制,阐明药物防治疾病的原理;另一方面研究机体对药物处置的过程,即药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄及其动态变化的规律。前者称为药物效应动力学(pharmacodynamics),简称药效学;后者称为药物代谢动力学(pharmacokinetics),简称药动学。

二、药理学性质和任务

药理学是以生理学、微生物学、生物化学、病理学等为基础,为指导临床合理用药提供理论依据,属基础医学范畴,它与主要研究药物本身的药学科学,如生物药剂学、药物化学、药剂学、制药学等学科有明显的区别。药理学是连接医学和药学、基础医学和临床医学的桥梁学科。

药理学的学科任务:①阐明药物的作用及作用机制,为临床合理用药、发挥药物最佳疗效、防治不良反应提供理论依据;②研制开发新药、发现药物新用途,为发掘祖国医药学遗产提供线索;③为探索细胞生理、生化及病理过程提供科学依据和实验方法。学习药理学的主要目的是了解药物的作用及作用原理,以及如何充分发挥其临床疗效,防治和减少其不良反应。

三、药物与药理学的发展史

古代人们为了生存从生活经验中得知某些天然物质可以治疗疾病与伤痛,其中有不少用药经验流传至今,例如饮酒止痛、大黄导泻、楝实祛虫、柳皮退热等。但更多的是将民间医药实践经验的累积和流传集成本草,这在我国及埃及、希腊、印度等均有记载,例如在公元一世纪前后我国第一部药理学著作《神农本草经》,载药365种,并按药物的主要功效将其分为上品、中品和下品。唐显庆四年(公元659年)颁行的《新修本草》,载药844种,是世界上最早由政府颁布的药典。明朝李时珍的《本草纲目》(公元1596年)在药物发展史上有巨大

贡献,是我国传统医学的经典著作,全书共 52 卷,约 190 万字,载药数达 1892 种,插图 1160 幅,药方 11000 多个,采用比较科学的药物分类法,叙述了药物的生态、形态、性味和功能,大大促进了中国医药的发展,是现今研究中药的必读书籍,在国际上有多种文字的译本流传。现代药理学是以实验研究为基础,始于 18 世纪,当时化学和生理学的进展为药物学的兴起奠定了基础。先从植物药中不断提纯其活性成分,如奎宁、土的宁、可卡因等。以后又开始了人工合成新药,如德国微生物学家 P. Ehrlich(1909)从近千种有机砷化合物中筛选出能有效治疗梅毒的新药凡纳明,开始了用合成药物治疗传染病。德国学者 Domagk(1935)发现磺胺类可治疗细菌感染。英国 Florey(1940)在 Fleming(1928)研究的基础上,从青霉菌培养液中分离出了抗寄生虫病和细菌感染的药物,从而开创了抗生素应用于临床的时代。药物根据来源分为两大类:天然药和化学合成药。天然药是利用自然界中的植物、动物或矿物质经加工后制成,化学合成药是用化学方法进行人工合成的药物。20 世纪中叶,是新药发展的黄金时代。在这一时期研制开发了种类繁多、临床应用广泛的新药,如抗生素、抗癌药、抗精神病药、抗高血压药、抗组胺药、抗肾上腺素药等。现在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诸多学科密切联系的综合性学科。

近代科学技术的进步以及分门别类研究自然界的思维方式和研究方法的形成,大大地推动了药学科学的发展。综合性的药学发展阶段可称之为药物学阶段,对药物学进行分门别类的研究因而逐渐形成了药学各分支学科。

第二节 药物效应动力学

药物效应动力学(pharmacodynamics,简称药效学)是研究药物对机体的作用及其作用机制,以及药物的剂量与效应之间关系的规律。它不仅是药物学的理论基础,而且也是指导临床合理用药的依据。

一、药物的基本作用

药物作用(drug action)是指药物对机体产生的初始作用,药物效应(drug effect)是指药物作用所引起的机体器官原有功能水平的改变。如肾上腺素激动血管平滑肌 α 受体使血管收缩是该药物的作用,而引起血压上升是其产生的药物效应。药物作用是过程,药物效应是作用的结果。两者习惯用法上并不严加区别。

药物作用有两种基本类型,即兴奋(excitation)和抑制(inhibition)。能使机体生理、生化功能活动增强称为兴奋,如心率加快、血压升高;功能减弱称为抑制,如平滑肌松弛、心率减慢、血压降低。兴奋和抑制在一定条件下可以互相转化,过度抑制使功能活动接近停止称为麻痹,过度兴奋使功能活动转入衰竭,是另外一种性质的抑制。在人体内,同一药物对不同器官的作用可能引起性质相反的效应。由于个体差异,同一药物在不同个体产生的效应也不尽相同。

二、药物作用的形式

药物作用的形式很多,通常分为:

(一)局部作用和全身作用

1. 局部作用(local action) 是指未被吸收的药物在用药部位所产生的作用,如氟轻松软膏剂的消炎止痒作用。

2. 全身作用(general action) 是指药物被机体吸收进入血液循环分布到机体有关器官后所呈现的作用,也称吸收作用。如硝酸甘油舌下片的抗心绞痛作用。

(二)普遍细胞作用和选择性作用

1. 普遍细胞作用(general cell action) 是指药物对与它接触的组织、器官等都有类似的作用,如煤酚皂对细菌和人体蛋白质均可使其变性。

2. 选择性作用(selectivity action) 是指药物对于机体某一个或几个器官组织的某些功能影响特别明显,而对其他器官组织则不明显,甚至无作用。如强心苷对心肌有作用,而对骨骼肌无明显作用。

药物作用的选择性主要来源于药物化学结构的特异性,多数药物是通过化学反应而产生药物效应的,故药物作用的特异性取决于化学反应的专一性,而后者又取决于药物的化学结构。这就是构效关系(structure - activity relationship),也是药物作用特异性的物质基础。药物作用特异性强并不一定引起选择性高的药物效应,二者不一定平行,例如阿托品特异性阻断 M 胆碱受体,但药物效应选择性并不高,对心脏、血管、平滑肌、腺体及中枢神经功能都有影响,而且有的兴奋、有的抑制,故副作用较多。特异性强或选择性高的药物应用时针对性较好,副作用较少;反之,作用广泛或选择性弱的药物副作用较多。但广谱药物在多种病因或诊断未明时也有其方便之处,例如广谱抗生素、广谱抗心律失常药等。

(三)防治作用和不良反应

药物的作用具有两重性,即对机体有利的防治作用和对机体不利的不良反应。防治作用包括预防和治疗两方面的作用。

1. 预防作用(preventive action) 在疾病发生前用药以预防疾病或症状的发生,如接种卡介苗预防结核病。

2. 治疗作用(therapeutic action) 是指药物作用的结果有利于改变病人的生理、生化功能或病理过程,使患病的机体恢复正常,达到防病治病的目的。治疗作用根据用药目的可分为:

(1)对因治疗(etiological treatment)用药目的在于消除原发致病因子,彻底治愈疾病,称为对因治疗或称治本,如抗生素杀灭体内致病菌。

(2)对症治疗(symptomatic treatment)用药目的在于改善症状,称为对症治疗或称治标,如发热服用退热药。对症治疗未能根除病因,但在诊断未明或病因未明、暂时无法根治的疾病却是必不可少的。在某些重危急症,如休克、惊厥、心力衰竭、高热、剧痛时,这些严重的症状作为二级病因可使疾病进一步恶化,如高热引起惊厥此时对症治疗可能比对因治疗更为迫切。

(3)补充治疗(supplement therapy)也称替代治疗,用药的目的在于补充营养物质和/或

内源性活性物质(如激素)的不足。可部分地起到对症治疗的作用,但应注意解决引起该物质缺乏的病因。

临床实践应遵循“急则治标,缓则治本,必要时标本兼顾”的原则。

3. 不良反应(adverse reaction, ADR) 凡与用药目的无关,并为病人带来不适或痛苦的危害反应统称为药物不良反应。多数不良反应是药物固有效应,在一般情况下是可以预知的,停药后可自行恢复。但少数较严重的不良反应是较难恢复的,称为药源性疾病(drug-induced disease),例如阿霉素引起的心肌损伤,庆大霉素引起的神经性耳聋等。

(1) 副作用(side effect): 又称副反应(side reaction), 是指药物在治疗剂量时出现的与治疗目的无关的作用。副作用是药物本身固有的作用,一般较轻微并可以预料到,所以可避免或减轻。治疗作用与副作用可随着用药目的不同而相互转化。发生副作用是由于药物作用选择性低,药物效应涉及多个效应器官,当某一效应用作治疗目的时,其他效应就成为副作用。例如阿托品具有松弛平滑肌和抑制腺体分泌的作用,当用于解除胃肠痉挛时,松弛平滑肌为治疗作用,而其抑制腺体分泌引起口干则为副作用;当用于麻醉前给药时,其抑制腺体分泌为治疗作用,而松弛平滑肌引起腹胀和尿潴留则成为副作用。

(2) 毒性反应(toxic reaction): 毒性反应是指用药剂量过大或时间过长,药物在体内蓄积过多时发生的对机体有损害性反应,一般比较严重,是可以预知也应该避免发生的不良反应。因用药剂量过大而立即发生的毒性反应称急性毒性,急性毒性多损害循环、呼吸及神经系统功能;因长期用药蓄积后逐渐产生的称为慢性毒性,慢性毒性多损害肝、肾、骨髓、内分泌等功能;某些药物可能有致癌、致畸胎、致突变作用,也属于慢性毒性范畴。在临床上应该注意控制用药的剂量、给药间隔时间或剂量的个体化,必要时应停药或改用其他药物,以避免毒性反应的发生。

(3) 变态反应(allergic reaction): 是指某些致敏机体对药物产生的病理性免疫反应。非肽类药物作为半抗原与机体蛋白结合为抗原后,经过接触10天左右的敏感化过程而发生的反应,也称过敏反应(hypersensitive reaction)。变态反应常见于过敏体质的病人,临床表现各药不同,各人也不同;反应性质与药物效应和剂量无关,用药理性拮抗药解救无效;反应的严重程度差异很大,轻者表现为皮疹、发热,重者出现肝肾功能损害、休克等;停药后反应逐渐消失,再用时可能再发。如少数过敏体质的人,对某些具有抗原性的药物产生变态反应,甚至可诱发过敏性休克。临床用药前常做皮肤过敏试验,阳性反应者禁用此类药物,但应注意有少数假阳性或假阴性反应。

(4) 后遗效应(residual effect): 是指停药后血药浓度已降至阈浓度以下时残存的药物效应。此种效应可能非常短暂,也可能较持久,例如服用巴比妥类催眠药后,次晨出现的乏力、困倦等现象;长期应用肾上腺皮质激素突然停药后肾上腺皮质功能低下,数月内难以恢复。

(5) 停药反应(withdrawal reaction): 是指突然停药后原有疾病加剧,又称反跳反应,例如长期服用可乐定降血压,停药次日血压将明显回升。

(6) 特异质反应(idiosyncratic reaction): 少数特异体质病人对某些药物特别敏感而产生的特殊反应。特异质反应与遗传有关,多数是由于机体生化机制的异常所致,这是一类先天性遗传性生化缺陷所致的反应,例如,对骨骼肌松弛药琥珀胆碱发生的特异质反应是由于先天性血浆胆碱酯酶缺乏所致。

三、药物的作用机制

药物作用机制(mechanism of drug action)是药效学研究的重要内容。药物的化学结构和理化性质各异、机体的生理生化过程又极为复杂,决定了药物作用机制的多样性。药物的作用机制或称作用原理是研究药物效应在何处产生的?如何产生的?由于药物可作用在器官、组织、细胞和分子水平,故药物的作用机制亦可见于不同水平,药物作用机制主要有下面几点:

1. 改变细胞周围理化条件 例如口服抗酸药中和胃酸以治疗溃疡病,静脉注射高浓度甘露醇在肾小管内提高血浆渗透压而利尿,以消除脑水肿或肺水肿等是分别通过简单的化学反应及物理作用而产生的药物效应。

2. 影响神经递质或激素 药物可通过影响神经递质的合成、摄取、贮存、释放或灭活中的任何一个或多个环节而引起的机体功能的改变。如利舍平可阻止神经递质的再摄取,甲苯磺丁脲可以促进胰岛素的分泌而使血糖降低。间羟胺能促进去甲肾上腺素能神经末梢释放去甲肾上腺素,溴苄胺则抑制其释放,故前者有拟肾上腺素作用,后者有抗肾上腺素作用。

3. 补充机体所缺乏的各种物质 有的药物本身就是细胞生活所需要的物质,如维生素、激素、胰岛素等,用药后可使体内缺乏症得以纠正。

4. 作用于特定的靶点 药物特异性地作用于受体、载体、酶、离子通道、免疫系统等靶点,产生相应的药物效应。

(1)参与或干扰细胞的物质代谢过程 有些药物的化学结构与机体或病原体所需要的正常代谢物相近,进入机体或病原体后,不参与正常代谢,却干扰机体或病原体的生化过程,导致代谢过程的抑制或阻断,而发挥作用。例如磺胺药在结构上与细菌代谢需要的对氨基苯甲酸相似,可以干扰细菌的代谢,从而产生抑菌效果。5-氟尿嘧啶结构与尿嘧啶相似,掺入癌细胞DNA及RNA中干扰蛋白质合成而发挥抗癌作用。

(2)影响酶的活性 酶的种类很多,在体内分布极广,参与所有细胞的生命活动,而且极易受各种因素的影响。某些药物通过抑制酶的活性而发挥作用,如氨茶碱就是因为抑制磷酸二酯酶而产生平喘作用,新斯的明竞争性抑制胆碱酯酶,苯巴比妥诱导肝微粒体酶。有些药物可激活酶的活性,从而显示药物作用,如胰岛素能促进己糖激酶和糖原合成酶的活性,促进糖原合成,从而发挥降血糖作用。而有些药本身就是酶,如胃蛋白酶。

(3)作用于细胞膜的离子通道 细胞膜上无机离子通道控制 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 K^+ 、 Cl^- 等离子跨膜转运,药物可以直接对其作用,而影响细胞功能。如利尿药氢氯噻嗪能抑制肾小管细胞膜对钠离子重吸收而发挥利尿作用,维拉帕米是通过阻滞心肌细胞膜钙通道而抗心律失常。

(4)影响载体转运 很多无机离子、代谢物、神经递质、激素在体内主动转运需要载体参与。干扰这一环节可以产生明显药物效应,例如利尿药抑制肾小管 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 、 $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ 交换而发挥排钠利尿作用。

(5)作用于受体 许多药物能与机体组织上的特殊受体结合而发挥药物作用。如异丙肾上腺素与支气管平滑肌的 β_2 受体结合,引起支气管平滑肌松弛,产生平喘作用。

5. 非特异性作用(nonspecific reaction) 有些药物的作用不依赖于化学结构,主要与理化性质有关,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,不能内用。一些麻醉催眠药可干扰细胞膜脂质结构,因此对各种细胞均有抑制

作用,只是中枢神经系统较敏感罢了。还有一些药物作用在于改变细胞膜兴奋性,但不影响其静息电位。膜稳定药阻止动作电位的产生及传导,如某些抗心律失常药等,以上都是作用特异性低的药物。

四、药物与受体

(一)受体的概念和特性

受体(receptor)是存在于细胞膜上、胞浆内或细胞核内的大分子蛋白质,可特异地与某些药物或体内活性物质结合,并能识别、传递信息,产生生物效应。与受体特异性结合的物质称为配体(ligand),配体是指内源性递质、激素、自身活性物质或化学结构特异性物质,如神经递质、激素、自体活性物质及药物等,也称第一信使(first messenger)。

在各种受体之中,最重要的药物受体是细胞蛋白质。它们的正常生理功能是与内源性配体起作用,即作为内源性配体的受体,特别是各种激素、生长因子、神经递质、局部激素(自体活性物质)。结合之后将调节信息传递放大给效应细胞。

受体的调节作用可能直接体现到细胞靶结构上(这种靶结构可称之为效应器蛋白质 effector proteins),也可能通过一个或多个中介分子才能到靶结构上(这种中介分子称之为转导子 transducers)。因此受体、转导子和靶细胞合在一起称之为受体效应器系统(receptor-effector system)或信号转导通路(signal transduction pathway)。如果效应蛋白还不是最终受影响的细胞成分,而可能诱发合成或释放出另外的信号分子,使信息再往下传递,这种“另外的信号分子”就称之为“第二信使”(second messenger),它们通常是某种小分子代谢物或离子,如环磷腺苷(cAMP)、钙离子等。“第二信使”是把引发调节作用的配体当作第一信使相对而言的。

在对各种转导系统的研究中,对cAMP、G蛋白耦联系统以及蛋白磷酸化的研究取得了最为骄人的成果,这些研究的代表人物均已获得诺贝尔奖。这些研究结果也大大丰富和推动了药物学科的发展。

受体具有以下特性:①高灵敏性:受体只需与很低浓度的配体结合就能产生显著的效应;②专一性:受体对配体的化学结构具有很高的特异性和选择性,一种特定的受体只与特定结构的配体结合,产生特定的生理效应;③高亲和性:受体与相应的配体有高度的亲和力;④饱和性:受体数目有限,故配体与受体结合具有饱和性,作用于同一受体的配体之间存在竞争抑制现象;⑤多样性:单一细胞内可能存在多种不同类型的受体,同一受体也可广泛分布到不同的细胞而产生不同效应。

(二)作用于受体的药物分类

药物必须与受体进行可逆性和非可逆性结合,方可产生效应。药物与受体结合产生效应不仅要有亲和力,而且还要有内在活性,根据药物与受体结合后所产生效应的不同,习惯上将作用于受体的药物分为激动药和拮抗药两大类。

1. 激动药(agonist) 指既有亲和力又有内在活性的药物,它们能与受体结合并激动受体而产生效应。激动药依其内在活性大小又可分为完全激动药和部分激动药,前者与受体结合具有较强亲和力和较强的内在活性,产生较强的激动效应;后者与受体有一定亲和力,但内在活性较低,仅产生较弱的激动效应,即使浓度增加也不能达到完全激动药那样的效

应,但却因占据受体而能拮抗激动药的部分生理效应,如吗啡为完全激动药,而喷他佐辛则为部分激动药。

2. 拮抗药(antagonist) 又称阻断药,指能与受体结合,具有较强亲和力而无内在活性的药物。它们本身不产生作用,但因占据受体而拮抗激动药的效应,如纳洛酮和普萘洛尔均属于拮抗药。拮抗药可依其与激动药是否竞争同一受体而区分为竞争性拮抗药和非竞争性拮抗药两种。竞争性拮抗药与激动药合用时,能与激动药互相竞争与受体结合,降低亲和力,而不降低内在活性,致使激动药不能发挥生物效应,如阿托品是乙酰胆碱的竞争性抑制药。而非竞争性拮抗药与激动药合用时,两者虽不是争夺相同受体,但前者与受体结合后可妨碍激动药与特异性受体结合,使亲和力与内在活性均降低。

五、药物剂量与效应关系

(一) 药物剂量

药品使用的分量称为剂量。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(minimal effective dose)时,不会产生治疗效果;如剂量过大,血浆中药物的浓度高于最低中毒浓度(minimal toxic dose, MTC),则会出现毒性反应。在最小有效浓度和最低中毒浓度之间可产生期望的疗效,而不出现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不可超过极量,极量(maximal dose)是指达到最大治疗作用尚未出现毒性反应的剂量。超过极量即可能出现中毒。超过最低中毒浓度并能引起毒性反应的剂量称为中毒量(toxic dose, TD),能引起半数动物中毒的剂量称为半数中毒量(median toxic dose, TD₅₀)。

(二) 药物的量效关系

药物效应与剂量在一定范围内成比例,以效应强度(E)为纵坐标、药物剂量或浓度(C或lgC)为横坐标作图则得量-效曲线(dose-effect curve),这就是剂量-效应关系(dose-effect relationship)。由于药物效应与血药浓度的关系较为密切,故在药效学研究中常用药物浓度-效应关系(concentration-effect relationship)。

药物效应按性质分为量反应和质反应两种,药物效应的强弱呈连续增减的量变,称为量反应(graded response),例如血压的升降、平滑肌舒缩等,可用具体数量或最大反应的百分率表示,其量效关系呈直方双曲线(rectangular hyperbola)(图1-1(A));如将药物浓度或剂量改用对数值(lgC)作图则呈典型的对称S形曲线,这就是通常所称量反应的量-效曲线(图1-1(B))。在曲线可以看出下列几个特定位点:刚能引起药物效应的最小有效浓度(minimum effective concentration, MEC)亦称阈浓度(threshold concentration)或阈剂量。继续增加浓度或剂量而效应量不再继续上升,这一药物效应的极限称为最大效应(maximum effect, E_{max}),也称效能(efficacy)。

有些药物效应只能用全或无、阳性或阴性表示,称为质反应(quantal response),如惊厥与不惊厥、死亡与生存等,必须用多个动物或多个实验标本进行实验,以阳性率表示其效应。用累加阳性率与对数剂量(或浓度)作图也呈典型对称S形的质反应的量-效曲线。在这一曲线可以看出的特定位点为半数效应浓度或剂量,即能引起50%的动物或实验标本产生反应的药物浓度或剂量;如效应为某种反应或治疗效果,则称为半数有效量(median effective