

〔美〕A.G. 吉尔曼 L.S. 戈特曼 A. 吉尔曼 主编

治療學的藥理基礎

上冊

人民卫生出版社

治疗学的药理基础

上册

主 译
谭 世 杰

终 审
(以姓氏笔画为序)

叶雨文(湖南医学院) 闫应举(青岛医学院)
金有豫(首都医学院) 徐叔云(安徽医科大学)
唐汝愚(第三军医大学) 廖锡麟(第二军医大学)
谭世杰(第二军医大学)

人 民 卫 生 出 版 社

30132

治疗学的药理基础

下 册

主 译

谭 世 杰

终 审

(以姓氏笔画为序)

叶雨文 (湖南医学院)	阎应举 (青岛医学院)
金有豫 (首都医学院)	徐叔云 (安徽医科大学)
唐汝愚 (第三军医大学)	廖锡麟 (第二军医大学)
谭世杰 (第二军医大学)	



120285

人 民 卫 生 出 版 社

Goodman and Gilman's
The Pharmacological Basis of Therapeutics
Sixth Edition

A.G. Gilman, L.S. Goodman and A. Gilman
MacMillan Publishing Co. Inc. (New York), Collier
MacMillan Canada, Ltd. (Toronto) and Baillière
Tindall (London), 1980

责任编辑 高 间

书名题字 刘 毅 为

治疗学的药理基础

上 册

谭 世 杰 主 译

人 民 卫 生 出 版 社 出 版
(北京市崇文区天坛西里10号)

北京密云卫新综合印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米16开本 53 $\frac{1}{2}$ 印张 5插页 1257千字

1987年7月第1版 1987年 月第1版第1次印刷

印数: 00,001—5,850

统一书号: 14048·4992 定价: 10.05元

[科技新书目142—73]

Goodman and Gilman's
The Pharmacological Basis of Therapeutics
Sixth Edition
A.G.Gilman, L.S.Goodman and A.Gilman
MacMillan Publishing Co.Inc. (New York), Collier
MacMillan Canada, Ltd. (Toronto) and Baillière
Tindall (London), 1980

责任编辑 高 间
书名题字 刘 毅 为

治疗学的药理基础

下 册

谭 世 杰 主 译

人 民 卫 生 出 版 社 出 版
(北 京 市 崇 文 区 天 坛 西 里 10 号)
北 京 密 云 卫 新 综 合 印 刷 厂 印 刷
新 华 书 店 北 京 发 行 所 发 行

787×1092毫米 16开本 53印张 4插页 1250千字
1987年7月第1版 1987年7月第1版第1次印刷
印数: 00,001—4,000
统一书号: 14048·4998 定价: 9.90元
〔科技新书目138—87〕

初 审

(以姓氏笔画为序)

王浴生 (华西医科大学)	王振纲 (中国协和医科大学)
仇士杰 (第二军医大学)	叶雨文 (湖南医学院)
冯高阔 (江西医学院)	金钰珠 (重庆医科大学)
刘桂德 (第一军医大学)	闫应举 (青岛医学院)
吕怡芳 (白求恩医科大学)	金有豫 (首都医学院)
赵 一 (广西中医学院)	赵更生 (西安医科大学)
唐汝愚 (第三军医大学)	徐叔云 (安徽医科大学)
盛宝恒 (第四军医大学)	蔡志基 (北京医科大学)
廖锡麟 (第二军医大学)	

译 者 与 校 者

(以姓氏笔画为序)

马士卿	马传庚	王大元	王汝楷	王浴生	王振纲	王霞文	尹遐龄	仇士杰
韦德惠	车锡平	冯高阔	卢振东	龙 焜	古维新	叶松柏	包定元	吕 向
吕式琪	吕忠智	吕怡芳	孙 周	孙颂三	阳兴玉	朱銓英	刘 赛	刘文清
刘桂德	刘菊芳	闫应举	金钰珠	肖殿模	陈 正	陈兴坚	陈厚昌	陈家钰
陈敏珠	陈崇宏	沈企华	芮耀诚	严幼芳	许道林	李万亥	李如琛	李孝光
李英衡	李锐松	杨正苑	杨家粹	邱培伦	罗 光	宗瑞义	郑可耀	郑修文
郑钦岳	郑瑶琴	林启云	周宏灏	单春文	金有豫	张宝恒	张经国	张尊仪
姜 渭	赵 一	赵月英	赵更生	赵德化	姚丹帆	胡友梅	高望新	顾月卿
顾科民	顾雅珍	钱定华	唐汝愚	贾宏钧	徐元秀	徐叔云	陶静仪	袁盛榕
曹龙光	曹延年	盛宝恒	黄钺华	覃俊佳	董忠田	彭华民	曾昭贤	雷海鹏
楼雅卿	蔺桂芬	谭月华	谭世杰	谭建权	廖能格	廖锡麟	熊永德	裴印权
蔡志基	霍颐年	薛春生	戴琍明					

译 序

《治疗学的药理基础》这部巨著，自1941年初版问世，至1980年发行第6版，已整整40年了。40年来，随着现代生物科学理论和技术的迅猛进展，传统的药理学发生了重大变化，出现了一系列新的药理学分支，许多方面取得了重大突破，特别是临床药理学和分子药理学的进展更是引人注目。由于本书作者们从第1版开始，在编写过程中始终紧紧抓住关键性的三原则，即“药理学与有关医学科学的联系；以医学领域中重大进展的论点重新阐明药物的作用与应用；药效学在治疗上的应用”，并紧随时代步伐，不断吸取和反映现代医学科学的新成就，对内容充实更新，从而使本书至今仍不失为世界范围内药理学和医学工作者的权威性参考巨著。

本书第6版对现代临床药理学的基本内容，如药动学、药效学、毒副反应的性质和原理以及药物相互作用的机制等，都作了精辟的阐述。对分子药理学的核心内容，如递质与受体学说，和对基础与临床医学的今后发展具有重要意义的cAMP、cGMP等小分子环核苷酸、前列腺素、非甾体类抗炎药物等，均列有专章介绍，或结合药物作了深入的论述。这对医务人员制订合理治疗方案、临床合理选药和对新药作出确切评价，提供了有指导意义的科学依据。原作者在内容取材上是极其严肃慎重的，对资料确实可靠并对实践具有指导意义的重点内容皆使用大号字排印，对一系列纯生理学和药理学机制，不够成熟但有参考价值的新药品、新理论和新资料等，均以小号字排印；为了避免对药物滥用，原作者对某些药物的新用途常有简练的评价。所有这些，为读者参阅提供了很大方便。

本书原著1955年第2版，曾由四个军医大学的药理工作者联合翻译，于1963年由上海科技出版社出版。本版(第6版)则由全国16所医学院校的103位药理工作者协同翻译，由人民卫生出版社出版。从事本版翻译的工作者，除少数老一辈的药理学家外，绝大多数为中年药理学工作者。由于译者、校者和审阅者的高度责任感和通力合作，使这部约260万字的巨著能在不到两年的时间内圆满地完成翻译、校对、审阅和定稿任务。对大家付出的辛勤劳动和人民卫生出版社的积极支持，谨致以衷心的感谢。

在翻译过程中，曹龙光同志负责同各单位联络和整理稿件及图表，做了大量工作；甘哲、肖晓辉、杨秋生、王淑锦、申京建、罗慧英、侯欣荣、黄爱玲等同志参加索引的编制，常耀华同志协助拍摄插图，花了很多时间和精力，在此一并致谢。

第6版原作者较多，文笔各异，兼之我们想使本版译本早日与读者见面，故组织参加翻译的人员较多，译文笔调亦不一致。尽管各单位校、审以及终审人作了很大努力，译文中难免仍有欠妥或错误之处，衷心希望读者给予指正。

为了紧缩篇幅，降低成本，各章所附参考文献均予删略，需用者请按章查阅本书1980年第6版原著。原著中有很小一部分内容不合国情，已予节删，并此声明。

谭世杰

1985年6月于上海第二军医大学

第 6 版原序

本教科书的初版是在将近40年前编写刊行的。当时基础药理学在生物医学教程中作为一门有意义的学科并未获得应有的认识，该书的问世大大改变了这一面貌。初版发行几年之后，有位卓越的药理学家对它作了恰当的评论：“这本书体现了药理学在教育与实践中的‘复兴’，或更确切地说是‘创举’。”第二版于50年代中期出版，反映了第二次世界大战后生物医学科学的茁壮成长与巨大突破。以后各版是许多著者的集体创作，反映了药理学在职能、体裁、内容等方面的重大改变；它在生物医学科学中所处的地位；以及它在临床医学与合理治疗中获得的成就。初版序言予以重印，因为它明确地宣告指导编写本书的三大原则，以后各版的编写紧密地遵循这一指导思想，从而广泛地鼓舞国内外的学者、医师以及从事保健事业的人员卓有成效地运用《治疗学的药理基础》。

熟悉本教科书以往各版的先生们将会意识到目前这本书的组织结构具有许多重大改变。值得着重指出的是：在第1篇的一般原理中已扩编分为三章叙述，包括第3章治疗学原理的新颖导言。药物动力学的数据以加速的方式成为可以利用的资料，关于这一主题的基本原理和合理使用等方面仍在不断研究中。第1章对于药物动力学进行了基本讨论，有关这门知识灵活运用具体步骤都在附录Ⅱ中予以详述，它包括许多重要药物的表册与说明。与此齐头并进的有关于药物相互作用的认识。某些药物与临床征候有关的相互作用则从基本机制上予以分析。并在附录Ⅲ中将药物的相互作用编成索引，便于参考。

另一重大变化是新增第12章有关神经体液传递与中枢神经系统的内容，它是第3篇的引言，描述药物改变中枢神经系统功能的原理。这章也是第4章神经体液传递与自主神经系统的重要补充。第17篇是本版增加的新篇章，讨论了毒理学这个重要问题的要领，至于毒理学知识的详细讨论，理所当然地留待更专门的著作去阐述。对于临床医师而言，熟悉这门学科的基本内容越来越重要，本书重点放在日常生活环境中最常碰到的金属与非金属毒物中毒的原理与描述上。

关于神经递质、自体活性物质、激素与药物受体的研究，对于药物作用机制的了解和疾患病理生理的认识产生了深刻影响。在一些章节中列举了范例进行探讨，其中包括药物作用于受体来整调环磷腺苷(cAMP)的合成；在重症肌无力的病因学中抗体对菸碱型胆碱受体所起的作用；多种抗炎药物抑制前列腺素与有关自体活性物质的生物合成； $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{ATP}$ 酶在洋地黄强心甙类的作用机制中所占的地位。

新近批准的药物当然要进行充分讨论，就是某些在发展阶段中的药物，只要表现有成为治疗制剂的苗头，同样也在讨论之列。本版中首次介绍的药物有治疗惊厥发作的氯硝安定(Clonazepam)、丙戊酸(Valproic acid)与新的苯二氮草类(Benzodiazepines)；阿片样激动剂-拮抗剂环丁甲羟氢吗啡(Nalbuphine)、布普林诺啡(Buprenorphine)与环丁甲二羟吗南(Butorphanol)；抗炎剂苏林大(Sulindac)与丙酸衍生物；抗高血压药物长压定(Minoxidil)、甲硫丙脯酸(Captopril)、哌唑嗪(Prazosin)、肌丙抗增压素(Saralasin)；肾上腺素能阻断剂如美多心安(Metoprodol)。

蔡羟心安(Nadolol)、噻吗心安(Timolol)；抗生素类的丁胺卡那霉素(Amikacin)、头孢羟唑(Cefamandole)、头孢甲氧霉素(Cefoxitin)、铁卡霉素(Ticarcillin)；抗恶性肿瘤药物的顺氯氨铂(Cisplatin)、他莫西芬(Tamoxifen)；以及其它许多药物。

新药种类繁多，同时对老药的新认识资料又极为丰富，为了避免第6版篇幅过分扩展，曾作了积极努力，要求把次要部分予以压缩或重新编写。本版几乎有半数章节作了全部重写，其余部分作了大力修订。

……(下略)。

阿弗莱特·戈·吉尔曼
路易士·司·戈特曼
阿弗莱特·吉尔曼

初版原序

指导本书编写的三大原则是：药理学与有关医学科学的联系；以医学领域中重大进展的论点重新阐明药物的作用与应用；和药效学在治疗上的运用。

虽然药理学本身是一门基础医学科学，但它广泛地从临床前期与临床医学许多学科中吸收资料与技术，并对这些课题作出卓越的贡献。因此，为了向医学生与医师们适当阐述药理学，全面地把药理知识与医学联系起来是必需的。此外，以医学科学最近进展的成就重新阐明常用药物的作用与应用是现代药理教科书的使命，其重要性不亚于对新药的介绍。在许多事例中，这些新颖解释要求从药物作用中根除那些传统的陈旧概念。最后，如书名所示，贯穿全书是以临床药理学为重点。这是本书的任务，因为就药物在防治疾病中发生作用与应用的观点看来，医学生必须接受药理学教育。药理学论据本身对医学生并无价值，除非他们能运用所获得的知识到医学实践中去。这本书也是为临床医师们写的，趁此机会使他们在药物治疗中赶上时代的进展，并在日常工作中为药物的合理应用获得必要的基本原理。

参考文献选择的标准须加说明。引证本书包含的每件事实虽属可能，但显然是不智之举。因此选文偏重于综述性论著、有关新药的资料，以及争辩中的原始文献等。在许多场合下只将最近研究的进展加以引证。为了便于读者参考，文献资料主要以能找到的英文著述为限。

作者们对于耶鲁大学医学院同道们的热情帮助与严肃批评致以深切谢忱。特别对亨利·格·巴贝教授经常的鼓舞与宝贵的教益表示衷心感激。

路易士·司·戈特曼

阿弗莱特·吉尔曼

于美国康州纽海芬

1940年11月20日

目 录

第1篇 一般原理	(1)
第1章 绪言：药物吸收、分布和消除的动力学	(1)
第2章 药效学：药物作用的机理和药物浓度与效应的关系	(26)
第3章 治疗学原理	(38)
第2篇 作用于突触和神经效应器接头的药物	(52)
第4章 神经递质传递与自主神经系统	(52)
第5章 胆碱能激动药	(82)
第6章 抗胆碱酯酶药	(91)
第7章 阿托品、东莨菪碱及有关的抗毒蕈碱药	(109)
第8章 去甲肾上腺素、肾上腺素和拟交感胺类	(126)
第9章 肾上腺素能神经抑制药和肾上腺素受体阻断药	(162)
第10章 神经节兴奋药和阻断药	(194)
第11章 神经肌肉阻断药	(202)
第3篇 作用于中枢神经系统的药物	(215)
第12章 神经递质的传递与中枢神经系统	(215)
第13章 麻醉学的简史与原理	(234)
第14章 全身麻醉药	(250)
第15章 局部麻醉药	(271)
第16章 治疗用气体：氧、二氧化碳、氮和水蒸气	(291)
第17章 催眠药及镇静药	(306)
第18章 脂肪族醇类	(341)
第19章 治疗精神病的药物	(353)
第20章 治疗癫痫的有效药物	(405)
第21章 治疗帕金森氏病的药物；中枢性肌肉松弛药	(430)
第22章 阿片类镇痛药和对抗剂	(447)
第23章 药物成瘾性和药物滥用	(486)
第24章 中枢神经系统兴奋药	(531)
第25章 中枢神经系统兴奋药〔续〕	(538)
第4篇 自体活性物质	(551)
引言	(551)
第26章 组胺和5-羟色胺及其拮抗剂	(552)
第27章 多肽类——血管紧张素、血浆激肽及其它	(585)
第28章 前列腺素类，前列环素与血栓素A ₂	(603)
第5篇 治疗炎症的药物	(616)
第29章 镇痛、解热和抗炎症药；用于治疗痛风的药物	(616)

第6篇 心血管药	(661)
第30章 洋地黄及其同类强心甙	(661)
第31章 抗心律失常药	(689)
第32章 抗高血压药和高血压的药物治疗	(718)
第33章 血管扩张药与心绞痛的治疗	(739)
第34章 治疗高脂蛋白血症的药物	(752)
第7篇 水、盐及离子	(765)
第35章 影响体液的容量和成分的药物	(765)
第8篇 影响肾功能和电解质代谢的药物	(799)
引言	(799)
第36章 利尿药和其它用于消除水肿的药物	(806)
第37章 影响肾脏保水的药物	(829)
第38章 有机化合物肾小管转运的抑制药	(840)

目 录

第9篇 影响子宫活动的药物	(847)
第39章 催产素、前列腺素、麦角生物碱和其它药物.....	(847)
第10篇 局部作用药物	(862)
第40章 表面作用药物.....	(862)
第41章 防腐药和消毒药; 杀霉菌药和杀皮肤寄生虫药.....	(877)
第42章 抗酸药及助消化药.....	(904)
第43章 轻泻药及泻药.....	(918)
第11篇 寄生虫病的化学治疗	(931)
第44章 蠕虫病的化学治疗药物.....	(931)
第45章 疟疾的化学治疗药物.....	(956)
第46章 阿米巴病的化学治疗药物.....	(979)
第47章 治疗原虫感染的其它药物.....	(988)
第12篇 细菌性疾病的化学治疗	(999)
第48章 抗菌药物的一般概念.....	(999)
第49章 磺胺类、甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲基异噁唑和泌尿道抗菌药.....	(1022)
第50章 青霉素类与头孢菌素类.....	(1040)
第51章 氨基甙类.....	(1072)
第52章 四环素类与氯霉素.....	(1089)
第53章 用于结核病和麻风病化学治疗的药物.....	(1105)
第54章 其他抗菌药; 抗真菌药和抗病毒药.....	(1125)
第13篇 恶性肿瘤的化学治疗	(1149)
引言.....	(1149)
第55章 抗增殖药和免疫抑制药.....	(1156)
第14篇 作用于血液与造血器官的药物	(1211)
第56章 对缺铁性贫血和其它低色素性贫血有效的药物.....	(1212)
第57章 维生素 B ₁₂ 、叶酸和巨幼红细胞性贫血的治疗.....	(1225)
第58章 抗凝血药、抗血栓形成药和溶血栓药.....	(1240)
第15篇 激素与激素的拮抗剂	(1259)
引言.....	(1259)
第59章 腺垂体激素及同类物质.....	(1262)
第60章 甲状腺及抗甲状腺药.....	(1287)
第61章 雌激素类和孕激素类.....	(1308)
第62章 雄激素类和同化类固醇类.....	(1334)
第63章 促肾上腺皮质激素; 肾上腺皮质类固醇类及其合成同类物; 肾上腺皮	

0191275/88/2141990L

质类固醇生物合成抑制剂.....	(1350)
第64章 胰岛素和口服降血糖药；胰高血糖素.....	(1379)
第65章 影响钙化作用的药物：钙、甲状旁腺激素、降钙素、维生素D及其它 化合物.....	(1402)
第16篇 维生素	(1427)
引言.....	(1427)
第66章 水溶性维生素：维生素B族与抗坏血酸.....	(1435)
第67章 脂溶性维生素：维生素A、K和E	(1456)
第17篇 毒理学	(1473)
第68章 毒理学原理.....	(1473)
第69章 重金属与重金属对抗剂.....	(1486)
第70章 环境的非金属性毒物：空气污染物、溶剂与蒸气以及除害剂.....	(1508)
附录 I 书写处方的原则及指导病人遵守医嘱	(1529)
附录 II 给药方案的设计和最佳化；药物动力学数据	(1544)
附录 III 药物的相互作用	(1584)
索引 中文索引	(1587)
英汉药名对照	(1644)

第1篇 一般原理

第1章 绪言; 药物吸收、分布和消除的动力学

药理学(pharmacology)就其整体而言,包括药物的历史、来源、理化性质、调剂、生化与生理效应、作用机制、吸收、分布、生物转化和排泄以及治疗应用和其他用途等方面的知识。既然药物是广义地指影响生命过程的任何化学物质,药理学涉及的内容显然是十分广泛的。

对医师和医学生来说,药理学的范围却不象上面所列的那样广泛。医师主要是着眼于那些用来预防、诊断和治疗人类疾病或用于避孕的药物。学习时可把范围适当地局限于为临床合理用药提供基础方面的内容。其次,医师也关心那些虽然不是用来治病,但通常关系到家庭和工业上中毒以及环境污染的化学品,学习时可着重于对中毒或污染的预防、识别和处理的一般原则。此外,所有医师都有责任帮助解决日益严重的滥用药物的社会问题。

本章和后续两章所论述的药理学基本概念对所有药物的描述、评价和比较都是适用的。熟悉这些原理对于以后学习各个药物时非常重要。其中许多主题在Goldstein等(1974),Levine(1978)以及Melmon和Morrelli(1978)等编著的书中有详尽讨论。

对药理学主要的课题范围作简要的讨论,这对从医学生和医师的特殊要求和兴趣出发,如何学好药理学这个问题就会进一步弄清楚。曾经有一个时期,要求医师必需具有广泛的植物学知识,因为他必须选择适当的植物制备他所需要的药物粗制品。但目前直接从天然药源获得的药物为数不多,更重要的是大多数植物药已经高度纯化或标准化,和合成化学药物没有多少差别。这样,现代临床医师对生药学(pharmacognosy)的兴趣就相应地比较小。然而科学的好奇心激励着临床医师们学会一点关于药物来源的知识,业已证明这方面的知识不但有兴趣,而且实际上也是有用的。关于药物历史的知识同样具有类似的意义。

药物的制备、调剂和配发过去曾经属于医师的职责范围,目前这项任务几乎完全授权给药师。不过为了开好处方,医师须具备一些关于药物理化性质及其常用剂型的知识,而且应当基本上熟悉药剂学方法(practice of pharmacy)。医师如果在这方面推卸责任,他必定不能把药理学和医学知识应用到开写处方上去,也不能给具体患者选用最适宜的药物。有关开好处方所必需的知识在附录I中简述。

药物动力学,或称药动学(pharmacokinetics),它论述药物的吸收、分布、生物转化与排泄。这些因素连同药物的剂量,决定药物在作用部位的浓度,从而亦决定随时间而变化的效应强度。如果能灵活地运用生物化学与酶学的基本原理,和那些控制物质通过生物膜的主动和被动转运以及分布的理化定律,那么对药理学的这一部分重要内容是不难理解的。

研究药物的生化与生理效应,以及它们的作用机制,称之为药效学(pharmacodynamics,见第2章)。它是在19世纪中期才兴起的一门实验性医学科学。药效学作为一门边缘科学,不仅在题材方面,而且在实验技术方面大量借助于生理学、生物化学、细胞与分子生物学、微生物学、免疫学、遗传学和病理学。它的特点主要是着重于药物的特征性能。顾名思义,它是一门动态的学科。一位学生如果只打算把药物的药理作用死记硬背下来,那么他就失去一个把全部医学前期课程串联起来的极好机会。举例来说,只有运用肾脏生理学基本原理和水肿发病机制的知识,才能深透理解促尿钠排泄药物的作用和效

应,反之,通过促尿钠排泄药物药效学的研究,才有可能对正常与异常的肾脏生理学作深入一步的理解。

药效学的另一分支是研究药物作用和效应与其化学结构的关系。这样的构效关系是分析药物作用的必要环节。从已知的有效药物中探索这种关系常可导致发现更好的药物。但对一般医师来说,只有当他们需要根据构效关系来归纳其他药理资料时才会对它感兴趣。

医师主要关心的是药物对人体的作用,这是可以理解的。有理由强调临床药理学,因为药物效应一般有明显的种属差异,药物的效应又可因疾病而发生改变。而且药物的有些作用,如情绪和行为方面的效应,只有在人体才能适当地加以研究。可是技术上、法律上和医德上的一些问题,使在人体进行药理评价受到限制,药物的选择也只好部分地以动物实验中进行的药理评价为依据。因此,要决定动物实验中得到的结论能在多大程度上合理地推断到人体,就得需要一些动物药理学和比较药理学的知识(见第3章)。

药物治疗学(pharmacotherapeutics)论述药物在防治疾病中的应用。许多药物以相当恒定的方式兴奋或抑制人体的生化或生理功能,能缓解症状,或更理想地使疾病的过程向有利的方面好转。另一方面,化学治疗药物所以能够用来治病,那是因为它们对人体的作用很小,但却能毁灭或除去病原性细胞或病原体。

一种药物能否用来治病,主要取决于它是否能产生所需要的效应而副作用又比较轻。从医师关心药物治疗应用的角度出发,药物作用的选择性(selectivity)是它最重要的特征之一。药物治疗应该立足于药物的作用和效应与疾病的生理学、生物化学、微生物学、免疫学和行为学等方面的相互联系上。药效学是在学习医学前期课和临床课过程中为进行这样的联系提供最好的机会。

毒理学(toxicology)是在药理学中论述药物不良反应方面的问题。它不仅涉及治疗上应用的药物,而且涉及与家庭的、环境的或工业上中毒可能有关的许多其他化学品。治疗上应用的药物的不良反应可看作药理学内容不可分割的组成部分。其他化学品的毒性作用是一个大课题,医师通常要着重注意那些可用于任何原因引起药物中毒的预防、诊断和治疗的一般原则。

药物动力学(药动学)

药物要产生它们特有的效应,必须在作用部位有适当的浓度。虽然用药的剂量无疑是个因素,但其达到的浓度还须取决于它的吸收、分布、结合或在组织的局部积存、生物转化以及排泄等的程度和速率。这些因素如图1—1所示。

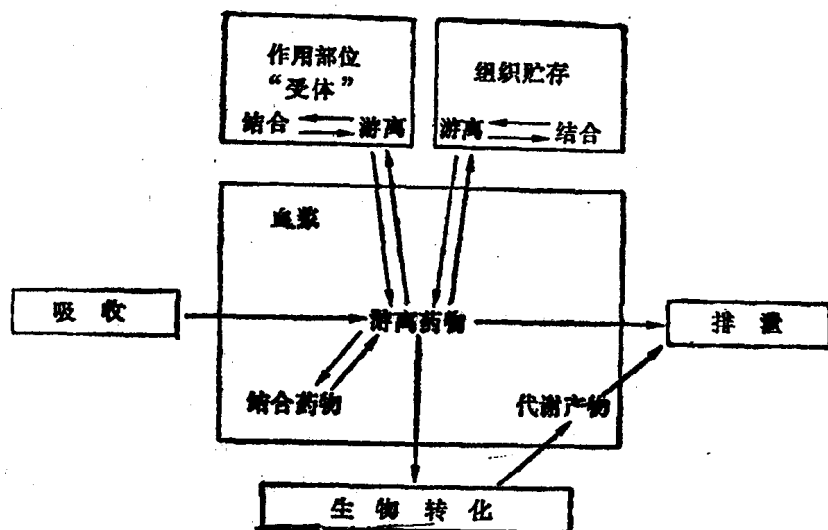


图1—1 药物的吸收、分布、结合、生物转化和排泄与其在作用部位的浓度之间的相互关系示意图

图上未描绘代谢产物可能的分布与结合。

药物跨膜转运的理化因素

药物的吸收、分布、生物转化和排泄都涉及通过细胞膜的问题。因此，有必要讨论药物通过膜的机制，以及影响这一转运的分子和膜的理化性质。一种药物的重要特性是它的分子大小和形状、在吸收部位的溶解度、电离度与其离子型和非离子型的相对脂溶度。

当药物透过细胞时，它显然必定要穿过胞浆膜。药物转运的其他屏障是单层细胞（小肠上皮）或多层细胞（皮肤）。虽然存在这些结构上的差别，但药物的扩散和通过各种交界的转运具有很多共同性质。由于药物转运一般是穿过细胞而不是在细胞之间经过的，所以胞浆膜是共同的屏障。

细胞膜 Overton以及Collander和Bärlund的经典观察导致了以下学说，即细胞膜是一薄层类脂物质，具有分散的充满水的孔道。后来的工作提示胞浆膜是由内外两侧紧密与蛋白质相连的双层类脂质所组成。这一假说以后扩展为一个比较动态的模型，即类脂质与内在和表层蛋白质呈镶嵌式排列（见Symposium, 1972a）。内在蛋白质以有规则的或随机的排列埋藏或嵌入到不连续的双层类脂质内，形成镶嵌结构的基质。内在蛋白质呈球状，以其带离子和高度极化的基团大都定位于膜的表面，与细胞内和细胞外水溶物质相接触；以其非极化疏水残基在膜的内部隔离开来不与水相接触。表层蛋白质以静电或疏水性相互作用与内在蛋白质的暴露表面紧紧相连，但不参与和膜的结构及功能有重要关系的类脂质-蛋白质相互作用。细胞膜的厚度约80Å。

被动转运 药物以被动过程或包括有膜成分主动参与的机制通过膜。前者，药物分子按浓度梯度经膜的水孔道或溶解于膜中被动扩散。这种转运和膜两侧浓度梯度及药物的脂-水分配系数成正比。分配系数愈大，药物在膜中的浓度愈高，扩散就愈快。达到稳定状态之后，若该药物为非电解质，则游离型药物在膜两侧的浓度相同。假如是电解质，则稳定状态浓度取决于膜两侧的pH差值，这个差值可影响在膜两侧分子的电离状态和该离子的电化梯度。通过小孔道称为滤过，因为它涉及水的巨流（bulk flow），这是膜两侧的静水压或渗透压差导致的结果。水的巨流携带水溶性小分子通过小孔道。滤过是许多小的、水溶性极性物质与非极性物质共同的转运机制。机体内各种不同的膜的膜孔大小不一。毛细血管内皮细胞的膜孔较大（直径为40Å），象白蛋白这样的大分子（分子量67,000）也有少量通过，从血浆到达细胞外液。与此相比较，红细胞膜、小肠上皮和大多数细胞膜的孔道直径约为4Å，只能让水、尿素和其他水溶性小分子通过。分子量超过100~200的物质一般不能通过膜孔。

大多数无机离子较小，能通过膜孔，但它们在细胞膜两侧的浓度梯度一般是由跨膜电位（如氯离子）和主动转运（如钠和钾离子）来决定的。

弱电解质和pH的影响 大多数药物是弱酸或弱碱，以非离子化和离子化这两种形式存在于溶液中。由于药物分子一般比较大，难以通过膜孔，须以扩散方式经膜类脂质成分通过膜屏障。非离子化分子通常是脂溶性的，能以扩散方式通过细胞膜。与此相反，离子化部分因脂溶性低，一般不能穿过类脂质膜。

弱电解质的分布通常由其pKa和膜两侧的pH梯度所决定。为了说明pH对药物分布的影响，用图1—2说明一种弱酸（pKa=4.4）在血浆（pH=7.4）和胃液（pH=1.4）之间的分布情况。假定胃粘膜是简单的类脂质屏障，只有该酸的脂溶性非离子化型才能透过。非离子化型与离子化型药物在各pH时的比值可根据Henderson-Hasselbalch公式计算。例如在血浆中，非离子化型与离子化型的比例为1:1000；在胃液中的比例为1:0.001。因此当该系统达稳定状态时，血浆与胃液二者总浓度之比为1000:1。对于pKa为4.4的弱碱（ $BH^+ \rightleftharpoons B + H^+$ ），这一比例正好倒转过来。这些问题对药物的吸收和排泄有密切关系，下面将作专门讨论。由于膜两侧的pH梯度使弱电解质在两侧建立起