

高等医药院校试用教材

药理学

(供中医、中药专业用)

主编 王钦茂 副主编 李仪奎

上海科学技术出版社



高等医药院校试用教材

药 理 学

(供中医、中药专业用)

主 编 王钦茂

副主编 李仪奎

编 委 张效禹

李石蓝

沈梅贞

协 编 胡月娟

上海科学技术出版社

高等医药院校试用教材

药 理 学

(供中医、中药专业用)

主编 王钦茂 副主编 李仪奎

上海科学技术出版社出版、发行

(上海瑞金二路450号)

新华书店 上海发行所经销 上海市印刷十二厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 19.75 字数 480,000

1985年12月第1版 1996年10月第13印刷

印数 196,901-206,900

ISBN7-5323-0227-X/R·67(课)

定价:11.80元

ISBN 7-5323-0227-X



9 787532 302277 >

前 言

为了提高教材质量,促进高等中医药教育事业的发展,卫生部于1983年8月在上海召开了全国高等中医院校普通课、西医课教材编审会议,成立首届全国高等中医院校普通课、西医课教材编审委员会;组成十七个学科编审小组,根据卫生部1982年10月颁发的中医、针灸、中药各专业教学计划对各科教学大纲作了修订;并组织编写本套教材。

中医学院的普通课和西医课教材主要是为培养中医药高级专门人才服务的。本套教材是根据各专业培养目标对本门学科的要求,按照新的教学大纲,各编审小组制定了编写提纲,在总结二十多年来中医学院普通课、西医课教学经验的基础上编写而成。

在编写过程中,以辩证唯物主义和历史唯物主义为指导,力求从高等中医教育的实际出发,既保证教材内容的科学性、系统性和完整性,又贯彻“少而精”和理论联系实际的原则。在更新教材内容的同时,注意充实近年来运用现代科学技术研究中医药学的新成果,从而使本套教材为培养高级中医药人才编写出新的风格和特点。

本套教材包括《英语》、《日语》、《高等数学》、《数理统计方法》、《医用物理学》、《物理学》、《无机化学》、《有机化学》、《物理化学》、《分析化学》、《正常人体解剖学》、《组织学与胚胎学》、《生理学》、《生物化学》、《微生物与寄生虫学》、《病理学》、《药理学》、《西医内科学基础》和《西医外科学总论》等十九门学科,共二十二种教材。其中部分教材是在原有基础上更新、充实、修改而成。

教材质量的高低,将直接影响培养目标的实现。要使中医学院的普通课、西医课教材适应高等中医教育的需要,还要进行长期的努力。要通过大量实践,不断总结经验,加以提高,才能逐步完善。由于水平有限,经验不足,编写时间仓促,本套教材存在不足之处,恳切期望广大师生和读者随时提供宝贵意见,以便在今后修订时加以改进。

全国高等中医院校普通课、西医课教材编审委员会

一九八四年十月

编写说明

本教材主要供中医学院和医药院校中医专业、中药专业教学之用,其他医药专业及各级医务人员亦可选用或参阅。

教材内容,主要依据卫生部颁发教学计划所定培养目标的要求,并紧密联系高等中医院校《药理学》和《基础药理学》教学大纲(试用稿),以及贯彻少而精的原则选择。重点在于阐明现代药理学的基本概念和基本规律,以及各章的代表性药物;同时致力于沟通中药药效与现代药理学知识的关系,在各章中还结合中医理论介绍有关中草药及其现代药理研究成果,在药物评价中重点讨论对中药新制剂的评价等。其目的在于启发和鼓励学生把所掌握的药理学基本理论和基本技能,应用于对中医药学的研究;同时为日后的临床治疗提供一定的药物知识。

使用本教材时,应从中医中药专业教学的实际需要出发,侧重讲授有关内容,中医专业重点讲授药理学的基本理论和药理作用,了解常用药物的作用、用途和不良反应等基本知识;中药专业则为药理学的基本理论和基本实验技能,以及常用药物的药理作用。书中有部分内容以小字排印,供学生参阅,各院校亦可按需要加以选用。制剂内容以国产品为主,行首有*者为国家《药典》或《国家基本药物目录》载有的。

全书共Ⅷ篇40章,其中1、2、17、22、25、26、27、28、29、30章由王钦茂编写;3、4、18、20、21、40章由李仪奎编写;5、6、7、8、9、31章由张效禹编写;10、11、12、13、14、15、16、38章由李石蓝编写;32、33、34、35、36章由沈梅贞编写;19、23、24、37、39章由胡月娟编写。

在定稿前,邀请了全国中医学院和部分医药院校的药理教师参加审稿会议,参加会议的代表有周金黄教授和李希贤教授,曾广信、李秀挺、黄正良、杭秉蓓、孙士华等副教授,以及徐秋萍、沈映君、孙学蕙、蓝芳、朱荃、孙水平、于庆海、林启云、郑爱光、刘月盈、李建蓝、刘振亚、李瑾焘、刘宗香等讲师。此外,龙子江同志负责编辑索引、插图的汇集整理和制剂的校对,特此一并致谢。

本教材主要参阅全国各医药院校《药理学》教材,特别是全国中医高等院校《药理学》协作教材,该书主编周金黄教授自始至终支持本教材的编审工作,并不辞高年亲自参加和指导审稿会议。整个编写过程还得到编委所在单位领导的支持和鼓励。

限于水平和时间仓猝,不足之处,恳切地请求兄弟院校教师以及读者批评指正。

编写组

1984.12

目 录

I 总 论

1 绪论	1	3 药效学	16
1.1 药理学的概念和任务	1	3.1 药物作用的基本规律	16
1.2 药理学的发展史	1	3.2 药物作用的机理	19
2 药动学	5	3.3 影响药物作用的因素	22
2.1 药物的跨膜转运	5	4 临床药理学	25
2.2 药物的吸收及其影响因素	7	4.1 临床药理学的概念和任务	25
2.3 药物的分布及其影响因素	9	4.2 新药临床试用研究	25
2.4 药物的排泄及其影响因素	10	4.3 试验设计应注意的问题	26
2.5 药物的代谢(药物的生物转化)	10	4.4 中药的临床药理学研究	27
2.6 临床药动学的基本概念	12		

II 传出神经系统药理

传出神经系统药理概论	29	7.2 N ₁ 胆碱受体阻断药	49
5 传出神经的解剖	29	7.3 N ₂ 胆碱受体阻断药	50
5.1 神经冲动的突触传递及传出神经		8 拟肾上腺素药	52
5.2 分类	29	8.1 主要兴奋 α 受体的拟肾上腺素药	53
5.3 传出神经递质的合成及其代谢	31	8.2 主要兴奋 β 受体的拟肾上腺素药	55
5.4 传出神经的受体	32	8.3 兴奋 α 和 β 受体的拟肾上腺素药	56
5.5 传出神经系统药物的作用方式和分类	35	8.4 兴奋多巴胺、 β 和 α 受体的拟肾上腺素药	57
6 拟胆碱药	37	8.5 主要兴奋肾上腺素受体的中草药	59
6.1 直接作用于胆碱受体的拟胆碱药	37	9 抗肾上腺素药	61
6.2 抗胆碱酯酶药	39	9.1 α 受体阻断药	61
7 抗胆碱药	45	9.2 β 受体阻断药	62
7.1 M胆碱受体阻断药	45		

III 中枢神经系统药理

10 麻醉药	65	12.1 抗癫痫药	78
10.1 全身麻醉药	65	12.2 抗震颤麻痹药	81
10.2 局部麻醉药(简称局麻药)	68	13 抗精神失常药	83
11 镇静催眠药	72	13.1 抗精神分裂症药	83
11.1 苯二氮䓬类	72	13.2 抗忧郁症药	86
11.2 巴比妥类	73	14 镇痛药	88
11.3 其他	75	14.1 阿片生物碱类	89
11.4 镇静催眠中草药	76	14.2 人工合成镇痛药	91
12 抗癫痫药和抗震颤麻痹药	78	14.3 阿片受体拮抗药	93

14.4 镇痛中草药·····	93	15.5 解热镇痛中草药·····	99
15 解热镇痛药·····	95	16 中枢兴奋药·····	101
15.1 水杨酸类·····	96	16.1 大脑皮质兴奋药·····	101
15.2 苯胺类·····	97	16.2 脑干兴奋药·····	102
15.3 新型抗炎镇痛药·····	97	16.3 脊髓兴奋药·····	103
15.4 吡唑酮类·····	98		

IV 心血管系统药理

17 抗高血压药·····	105	19.5 抗心律失常药的应用概况·····	131
17.1 中枢性交感神经抑制药·····	106	19.6 中草药抗心律失常的研究概况·····	131
17.2 神经节阻断药·····	107	20 抗心绞痛药·····	133
17.3 外周性交感神经抑制药·····	107	20.1 影响心肌耗氧量和供血的因素·····	133
17.4 肾上腺素能受体阻断药·····	108	20.2 硝酸酯类化合物·····	133
17.5 血管扩张药·····	109	20.3 β 受体阻断药·····	135
17.6 利尿降压药·····	110	20.4 冠脉扩张药·····	136
17.7 血管紧张素转化酶抑制药·····	111	20.5 抗心绞痛中草药·····	137
17.8 降压中草药的研究概况·····	111	21 降血脂药·····	139
17.9 抗高血压药的应用原则·····	112	22 利尿药及脱水药·····	142
18 强心药·····	114	22.1 利尿药作用的生理学基础·····	142
[附] 扩血管药物治疗心力衰竭·····	122	22.2 利尿药的分类·····	144
19 抗心律失常药·····	124	22.3 中效利尿药·····	144
19.1 心肌电生理简介·····	124	22.4 强效利尿药·····	145
19.2 心律失常的电生理及抗心律失常药的作用机理·····	125	22.5 弱效利尿药·····	146
19.3 抗心律失常药的分类·····	127	22.6 利水中草药的研究概况·····	147
19.4 常用抗心律失常药·····	128	22.7 脱水药·····	148

V 呼吸、消化、血液及子宫药理

23 呼吸系统药理·····	150	25.1 凝血与抗凝血·····	161
23.1 祛痰药·····	150	25.2 抗凝血药·····	161
23.2 止咳药·····	151	25.3 止血药·····	164
23.3 平喘药·····	151	25.4 止血中草药概述·····	165
23.4 祛痰、镇咳、平喘中草药·····	153	25.5 抗贫血药·····	166
24 消化系统药理·····	155	25.6 血容量扩充药·····	169
24.1 抗溃疡病药·····	155	26 子宫兴奋药·····	172
24.2 泻药·····	156	26.1 催产素·····	172
24.3 止泻药·····	157	26.2 麦角生物碱·····	172
24.4 肝脏疾病辅助药·····	158	26.3 前列腺素·····	174
25 血液及造血系统药理·····	161	26.4 兴奋子宫的中草药·····	174

VI 激素及其他体内活性物质

27 肾上腺皮质激素类药物·····	176	27.2 糖皮质激素·····	178
27.1 分类、来源及构效关系·····	176	27.3 促皮质激素·····	185

27.4 有关中医药的研究概况·····	184	30.4 主要影响子宫和胎盘功能的药物·····	197
28 甲状腺制剂及抗甲状腺药·····	186	30.5 非外科女、男性绝育术的药物·····	198
28.1 甲状腺激素·····	186	30.6 男用避孕药·····	198
28.2 抗甲状腺药·····	188	30.7 避孕节育中草药研究概况·····	198
29 胰岛素制剂及口服降血糖药·····	191	31 体内活性物质及其拮抗药·····	200
29.1 胰岛素制剂·····	191	31.1 组胺及抗组胺药·····	200
29.2 口服降血糖药·····	192	31.2 前列腺素·····	205
30 避孕药·····	195	31.3 慢反应物质·····	207
30.1 主要抑制排卵的药物·····	195	31.4 5-羟色胺及其拮抗药·····	207
30.2 主要阻碍受精的药物·····	196	31.5 激肽类·····	208
30.3 主要干扰孕卵着床的药物·····	197	31.6 血管紧张素·····	208

VII 化学治疗药物

32 化疗药物概论·····	210	35.1 抗真菌药·····	247
32.1 化疗药物的一些基本概念·····	210	35.2 抗病毒药·····	249
32.2 化疗药物的作用机理·····	211	36 抗结核病药·····	251
32.3 细菌的抗药性·····	212	36.1 常用药物·····	251
32.4 抗感染中草药研究概况·····	213	36.2 抗结核病药的用药原则·····	254
33 磺胺类和其他合成抗菌药·····	215	37 抗寄生虫病药·····	257
33.1 磺胺类药物·····	215	37.1 抗疟药·····	257
33.2 甲氧苄氨嘧啶·····	220	37.2 抗血吸虫病药·····	260
33.3 呋喃类药·····	221	37.3 丝虫病及抗丝虫病药·····	262
33.4 吡嗪酸·····	222	37.4 肠虫病及驱肠虫药·····	262
33.5 黄连素·····	222	37.5 抗阿米巴病药·····	264
34 抗生素·····	224	38 抗恶性肿瘤药·····	266
34.1 主要用于革兰氏阳性细菌感染的 抗生素·····	224	38.1 烷化剂·····	267
34.2 主要用于革兰氏阴性细菌感染的 抗生素·····	232	38.2 抗代谢药·····	269
34.3 广谱抗生素·····	237	38.3 抗癌抗生素类·····	271
34.4 抗生素及其他抗菌药合理应用的 原则·····	242	38.4 抗癌植物药和中草药·····	271
35 抗真菌和抗病毒药·····	247	38.5 激素类药物·····	278
		38.6 其他抗癌药·····	274
		38.7 抗癌药联用原则·····	274

VIII 解毒药及新药评价

39 中毒与解救·····	278	40.2 临床前药理研究·····	284
39.1 有机磷农药中毒的解毒药·····	278	40.3 毒理学研究·····	286
39.2 金属及类金属中毒的解毒药·····	278	40.4 制剂安全试验·····	287
39.3 氰化物中毒的解毒药·····	280	附录	
39.4 毒蛇咬伤的解救药·····	280	表 1 药物的药动学数据·····	289
39.5 中草药中毒及其解救·····	281	表 2 有重要临床意义的药物交互作用表·····	292
40 药物评价·····	283	中文名索引·····	295
40.1 准备阶段·····	283	外文名索引·····	301

I 总论

I 绪论

1.1 药理学的概念和任务

药理学(Pharmacology)是研究药物与机体间相互作用的一门科学,它阐明药物防治疾病的基本规律性,从而为临床合理用药提供基本理论。它是联系基础医学和临床医学,以及医学和药学之间的桥梁。所谓药物(Drugs)是指用于预防、治疗和诊断疾病的物质,也包括用于计划生育的物质。这些物质具有一定的生物活性,在一定剂量下能影响机体的生理生化活动,从而纠正罹病机体紊乱的功能,或者对病原体或肿瘤细胞发挥抑制、杀灭作用。

药理学的任务主要是研究药效学(药效动力学 Pharmacodynamics)和药动学(药代动力学 Pharmacokinetics)。前者是研究药物对机体和病原体的作用和作用机理;后者是研究机体对药物的影响,即药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄等过程。这两个方面是同时进行并互相联系的,弄清这两方面的问题,将有助于中医药学工作者了解常用药物的作用、用途及不良反应等基本知识,为继承和发展中医药学提供现代医学科学的基础知识,并为临床合理用药奠定理论基础。祖国医药学在长期医疗实践中,积累了极其丰富的防治疾病的知识。为此,我们必须充分运用现代科学的理论和实验方法,对中药进行实验研究,阐明其作用规律和机理,寻找有效成分和发现新药,说明其有效提取物的效价和相互配伍的依据,进行剂型改革以及开展中药的基本理论研究等,从而为创立现代的中药药理学做出贡献^[1]。

学习和研究药理学应以辩证唯物主义为指导思想,来认识和掌握药物与机体的相互关系,正确评价药物在防治疾病中的作用。在学习中,必须坚持理论联系实际的原则,重点学习现代药理学的基本概念和基本规律,以及各章的代表性药物。并逐步提高独立学习和分析问题的能力,以便在今后的医疗实践中不断地学习和掌握更多的药物和药理学知识,从而适应药理学迅速发展和更新的需要,以及沟通现代药理学和中药药效的关系。

1.2 药理学的发展史

药理学的发展大致可分为两个阶段,即古代本草学或药物学阶段,以及现代药理学阶段。

(1) 本草学或药物学阶段 起源于古代,是劳动人民随着生产实践和医疗实践逐渐积

[1] 周金黄. 中西医结合杂志 1983; 3:56

累起来的。古人为了寻觅食物, 难免遇到一些具有泻下、致吐、镇痛、止血等特殊作用的物质, 以后随着经验的积累进而利用其治疗疾病, 这便是药物和药物知识的起源。早在公元几千年以前的史料, 我国的甲骨文和埃及的草纸文中, 就有关于医药卫生知识的记载。中药的来源以自然界植物为主, 动物和矿物次之, 所以古来相沿把记载药物的书籍称为本草学, 国外则称为药物学。

我国的本草学历史悠久, 文献极为丰富, 总计有七百余种之多^[1]。《神农本草经》是我国最早专门记载药物知识的著作, 是公元一世纪前后, 有人借“神农”之名所写, 共收集药物 365 种, 涉及 120 余种疾病的疗法。此后, 历代的学者不断地对本草进行了增补和修订。唐代的《新修本草》是我国第一部由政府颁布的药典, 全书共载药 844 种。明朝李时珍广泛收集民间用药知识和经验, 考证医书八百余卷, 并经实地考察和反复实践, 历时 27 年, 编写成《本草纲目》, 收载药物 1892 种, 插图 1160 幅, 附方 11000 多个。其内容之丰富, 超过了世界任何本草或药物学文献, 对我国和东西方国家医药发展都有重要影响, 先后被译成拉丁、英、法、德、日、俄、朝等多种文字。新中国成立后, 于 1953 年、1963 年、1977 年相继颁布了《中华人民共和国药典》, 其中 1977 年版系在前两版基础上增补修订而成。收载常用中西药。第一部为中药, 共 1151 种, 包括制剂、成方和复方。我国历代主要本草学见表 1-1。

表 1-1 历代主要的本草学

书 名	年 代	著 者	药物数	附 注
神农本草经	汉	不详	365	为秦汉前民间流传的中草药经典著作
神农本草经集注	梁 (约公元 500 年)	陶弘景	730	
新修本草 (唐本草)	唐 (659 年)	李勣、 苏敬等	844	为我国第一部国家药典
经史证类备急本草 (证类本草)	宋 (1100 年)	唐慎微	1500	1108~1249 年间曾多次重修增订, 改名
本草纲目	明 (1596 年)	李时珍	1892	为世界闻名的药物学巨著
本草纲目拾遗	清 (1765 年)	赵学敏	921	对本草纲目的补充与正误

在本草学中已记载了有关的药理学知识, 例如《神农本草经》中写有麻黄治喘、大黄导泻、常山截疟、雷丸祛虫以及海藻治瘰等, 至今仍为中西医临床所袭用。我国本草把药物的作用称为药性。其中以四气(寒、热、温、凉)和五味(辛、甘、酸、苦、咸)说明药物的基本作用, 以升降浮沉说明药物作用的趋向, 以归经说明药物作用的选择部位。此外, 尚有补和泻, 有毒和无毒等。这些知识主要是由临床实践经验积累起来的。

国外药物学知识同样有着悠久的历史。例如公元二世纪罗马盖仑(Galen)的百科全书本草篇中, 载有药物约 400 种, 对许多药物作了植物分类, 他还创造了阿片酊及其他许多药物制剂, 至今许多简单的植物浸膏仍被称为盖仑制剂(Galenicals)。

(2) 现代药理学的发展 药理学的建立和发展是与现代科学技术的发展密切有关的。19 世纪初期, 由于化学的发展, 许多植物药的化学成分被提纯, 使药物从古老的粗制剂发展成为化学纯品, 德国药师 Sertürner 首先于 1807 年从阿片中提出吗啡; 之后, 其他的化学家

[1] 谢宋万. 中医杂志 1981; 2: 68

又提出了土的宁(1818)、咖啡因(1819)、奎宁(1820)和阿托品(1831)等纯生物碱。1829年德国化学家 Wöhler 由氰酸胺合成尿素成功;此后,许多新的有机药物如氯仿(1831)和氯醛(1831)等相继被合成。此外,生理学家建立了许多实验生理学的方法,很快便被用来观察植物药和合成药对动物生理功能的影响。Magendie (1819)和他的学生 Claude Bernard (1856)在青蛙身上所做的古典实验,分别确定了土的宁作用于脊髓以及箭毒作用于神经肌肉接头的特性,初步揭示了药物具有明显的选择性,并为药理学研究提供可靠的实验方法。Schmiedeberg (1838~1921)和来自世界各地的门生,开始研究药物的代谢,并在离体组织和麻醉动物上进行了大量的药理研究,为现代药理学的发展起了奠定基础和培养人材的作用。

1909年德国 Ehrlich 发明肿凡纳明(606)治疗梅毒和其他螺旋体病具有特效,从而开创了应用化学药物治疗传染病的新纪元。1935年德国 Domagk 发现了第一个磺胺药百浪多息;1940年英国 Florey 在 Fleming 研究基础上提出了青霉素,由此进入了抗生素的新时代。有关研究药物防治寄生虫和细菌等病原体传染病的科学已成为药理学的一个重要分支,即化学治疗学(简称化疗学)。现代化疗学已扩大到抗肿瘤的领域。

随着生物学以及许多新技术、新方法的广泛应用,药理学又有了重大发展,对药物作用机理的研究已由宏观进入微观,即由原来的系统、器官水平进入到细胞、亚细胞水平,甚至到分子和量子水平,因而又出现了许多药理学分支,如分子药理学、量子药理学,以及生化药理学、精神药理学、免疫药理学、遗传药理学和时辰药理学等边缘学科,它们从不同的角度研究和阐明药物作用的基本理论。近三十年来,迅速发展起来的临床药理学,主要采用实验方法研究药物与人体(正常的、病态的)之间相互作用,它是联系实验药理学和药物治疗学的一门桥梁科学。它为临床制定合理的给药方案,指导合理和安全的用药,对新老药物进行科学的评价,以及为药品的生产和管理提供科学的依据。

(3) 我国药理学的发展 我国现代药理学发展已有五十多年的历史。在本世纪二十年代,我国医药院校先后设立了药理学课程,用以代替几无实验而偏于叙述的药物学课程。

新中国成立后,药理学的队伍空前壮大,从解放前的几十人已发展到数千人,制药工业也得到了蓬勃的发展。解放以前,仅有一些依赖进口原料加工生产少数制剂的中小企业,基本上没有什么药厂。但现在已建立了一个具有一定规模和基本配套的制药工业体系,部分药物还可出口^[1]。几十年来,中草药的药理研究,一直在药理学研究中占有重要的地位,并已取得了许多成就^[2],举例来说:

在神经系统药物方面,洋金花所含的东莨菪碱用于中药复方麻醉在临床上获得成功;汉肌松、锡生藤碱和氯甲左箭毒有良好的肌松作用,临床上可取代筒箭毒碱;延胡索的有效成分延胡索乙素具有镇痛作用而无吗啡的成瘾性;胡椒碱及其衍生物抗痫灵对癫痫有疗效等。

在心血管药物方面,对国产萝芙木总碱制剂降压灵防治高血压病开展了综合研究;葛根的黄酮类成分、川芎嗪、丹参酮、毛冬青根黄酮甙等治疗冠心病均有效;羊角拗甙、黄夹甙、铃兰毒甙和黄麻甙等均具有强心作用,可用于充血性心力衰竭的治疗;枳实的有效成分对羟福林可用于升提血压。

在抗菌、抗病毒和消炎药方面,已发现有效中药百余种,其中黄连、黄芩的效价较高,并已分离出其有效成分;北五味子的提取物治疗肝炎有较好的疗效,其有效成分(γ -五味子素)已获得纯品。

[1] 国家医药管理总局政策研究室。中草药通讯 1979; (11):1

[2] 中医医学科学院药理研究所植物室。药学通报 1980; 14:746

在抗寄生虫病方面,青蒿素及还原青蒿素的研究较为突出,成为国际上一新化学结构类型的抗疟药;鹤草芽制剂可以祛绦虫。

在抗癌药方面,有成功的中药逐渐增多。例如三尖杉酯碱用于治疗白血病,羟基喜树碱对胃癌、肝癌有效,莪术油对早期宫颈癌有效,冬凌草素对食管癌有效,青黛的有效成分靛玉红对慢性粒细胞白血病有效。

在避孕药物方面,棉酚作为男用口服节育药的效果可靠,但有一定毒性,有待继续研究;引产药有天花粉蛋白及芫花原酸酯类等。

近年来,在中药理论的研究方面也取得了初步成果,主要反映在“活血化瘀”、“扶正固本”和“清热解毒”等几个治则方面^[1]。例如应用活血化瘀药物,使“气滞血瘀”转化为“气血流通”,以达到治疗冠心病、心绞痛的目的,根据这一治则制成了“冠心病Ⅱ号方”、“宽胸丸”、“丹参注射液”等;在防治慢性气管炎方面,根据扶正固本治则,研制了“痰饮丸”、“固本丸”等疗效较好的方剂。

在实现四个现代化的进程中,我国药理学必须在现代科学的发展趋势下向前发展;同时要在原有的基础上,进一步发扬我国医药学的固有特点,加强中医药的研究,为创造我国统一的新医药学而努力奋斗。

小结

药理学是为临床防治疾病时合理用药提供基本理论的一门医学基础科学,主要研究药物与机体间相互作用的规律性,即研究药物的作用和作用机理,以及阐明药物的体内过程。弄清这两方面的问题,将有助于合理应用药物,以保障人民的健康;同时利用药理学的基本理论、基本知识和基本技能,为继承发展中医药服务。

药理学的发展主要经历古代本草学或药物学,以及现代药理学等两个阶段。我国医药学已有数千年的历史,它在防治疾病中起着极重要的作用,并且对于世界的医药学也作出了重大的贡献。对于现代药理学来说,这些知识也提供了很多有用的资料和线索。进一步运用现代科学的先进技术和方法去整理和提高这些宝贵的知识,集古今中外医学科学之长处,使之融为一体,创造具有我国民族特色的医药学,则是我国医药工作者的共同努力方向。

[1] 国家医药管理总局技术情报所。中草药通讯 1979; (11):11.

2 药动学

药动学(Pharmacokinetics)又称药物代谢动力学。它研究药物在体内吸收、分布、代谢和排泄等过程的动态规律,即体内的药物浓度随时间的变化过程。药物的治疗和毒性作用的程度取决于血液和作用部位的药物浓度,后者又取决于药物的体内过程和给药方案。因此,药动学对指导临床合理用药及提高药物的疗效和安全性有着十分重要的意义。

药物在体内吸收、分布和排泄统称为转运,而其在体内发生的化学改变,则称为药物代谢或转化(生物转化)。这些过程中各种因素的相互影响如图 2-1 所示。药物在体内的各部位之间彼此有生物膜隔开,因此后者是影响药物吸收、分布和排泄最主要的生物因素。

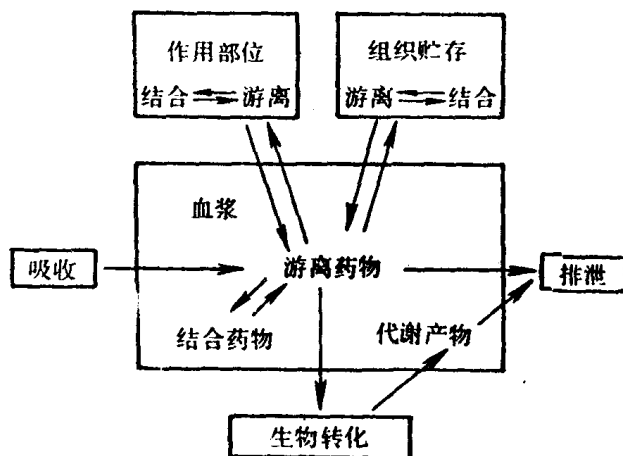


图 2-1 药物的体内过程示意图
□代表生物膜

2.1 药物的跨膜转运

药物通过生物膜的过程称为跨膜转运。生物膜包括质膜(即狭义的细胞膜)以及各种细胞器膜等,主要由蛋白质和脂质组成。目前认为,细胞膜的结构是以液态的脂质双分子层为基架,其中镶嵌着具有各种功能的蛋白质(如药物受体、递质受体、酶等);在膜上还存在着贯穿膜内外的含水孔道。这些结构与药物转运有关。药物通过细胞膜的基本形式见图 2-2。

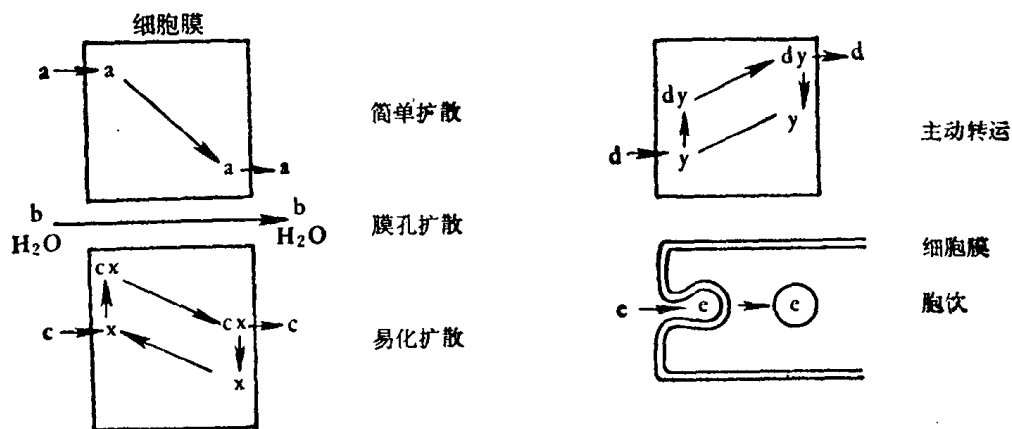


图 2-2 药物跨膜的基本形式
a、b、c、d、e: 不同的药物 x、y: 不同的载体

(1) 被动转运(Passive transport) 系药物顺浓度差由高浓度一侧通过细胞膜向低浓度一侧转运,直到膜两侧分子相等而处于动态平衡。不消耗能量,不需载体,无饱和现象及竞争性抑制。但受药物的脂溶性、极性、及分子大小等因素的影响。它包括简单扩散和膜孔扩散等。

① 简单扩散又称脂溶扩散,是药物转运的最主要方式。脂溶性物质可以直接溶解到脂质中去而通过细胞膜,所以其转运速度主要与药物的脂溶性有关,脂溶性愈大,愈易扩散。大多数药物为弱酸或弱碱,在体内均有一定程度的解离,非解离型脂溶性高,容易通过生物膜;而解离型或极性物质脂溶性低,难以通过。

药物的解离情况取决于该药的解离常数和体液的 pH, 其关系可用 Henderson-Hasselbalch 公式表示:

$$\text{对酸:} \quad \text{pH} = \text{pKa} + \lg \frac{\text{解离酸离子浓度}[\text{A}^-]}{\text{非解离酸分子浓度}[\text{HA}]}$$

$$\text{对碱:} \quad \text{pH} = \text{pKa} + \lg \frac{\text{非解离碱分子浓度}[\text{B}]}{\text{解离碱离子浓度}[\text{BH}^+]}$$

pKa 是解离常数的负对数,当 $\text{pH} = \text{pKa}$ 时,则药物有 50% 解离,如将上述酸式移项得:

$$\lg \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} = \text{pH} - \text{pKa}$$

$$\text{即} \quad \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} = 10^{\text{pH} - \text{pKa}}$$

溶液 pH 微小改变,就会明显影响药物的解离度。如 $\text{pH} - \text{pKa} = 1$ 时,药物约 90% 解离; $\text{pH} - \text{pKa} = 2$ 时,药物约 99% 解离,此时药物不易通过细胞膜。反之,如 $\text{pH} - \text{pKa} = -1$ 时,药物约 90% 不解离; $\text{pH} - \text{pKa} = -2$ 时,药物有 99% 不解离,则易扩散通过细胞膜。例如弱酸药物丙磺舒,其 $\text{pKa} = 3.4$,在胃液($\text{pH} 1.4$)中,大多呈非解离型(图 2-3),而在血浆($\text{pH} 7.4$)中则主要为解离型,血浆内的总药物量比胃液内高 10000 倍,故药物易通过胃粘膜而吸收;如用抗酸药将胃内 pH 提高至碱性,则丙磺舒几乎全部解离,其吸收甚少。由此可见,弱酸药在酸性环境中易吸收,而弱碱药在碱性环境中易吸收;强酸强碱及极性强的季铵盐均不易通过细胞膜。几种弱酸和弱碱性药物的 pKa 值见表 2-1。

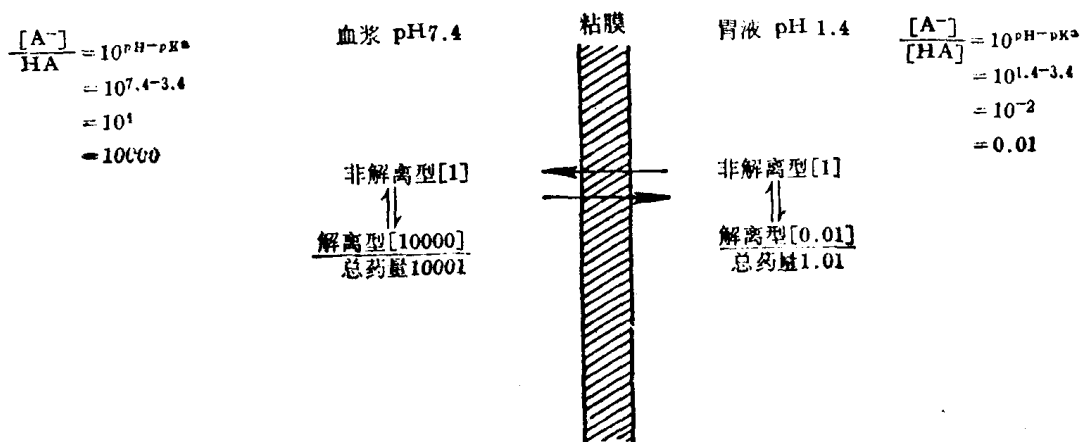


图 2-3 丙磺舒在胃中被动吸收示意图

表 2-1 一些弱酸和弱碱药物的 pKa 值(25°C)

弱酸药物	pKa	弱碱药物	pKa
青霉素G	2.3	利血平	6.6
对氨基水杨酸	3.2	吗啡	7.9
阿司匹林	3.5	奎宁	8.4
磺胺嘧啶	6.5	普鲁卡因	9.0
苯巴比妥	7.4	麻黄碱	9.6
苯妥英	8.3	阿托品	9.7

② 膜孔扩散, 小分子水溶性药物可通过生物膜的膜孔而扩散, 其速度与药物分子的大小有关, 如尿素等。

(2) 特殊转运 (Specialized transport) 系依赖药物和某种膜成分间的复合物形成, 促进脂溶性分子转运^[1], 有主动转运、易化扩散和胞饮等。

① 主动转运又名逆流转运, 即逆浓度(或电位)差的转运, 需要消耗能量和载体参与。载体可能是一种酶或其他蛋白质, 它在膜的一侧与药物分子结合成载体-药物复合物, 后者通过膜到达另一侧释放出药物后再回到原侧。载体有相对的选择特异性, 不同的载体只能运载某些特定的物质; 而且其转运能力有一定的限度, 即有饱和现象; 如果两个类似的药物均由该载体转运, 则此两药间可存在竞争性抑制关系。细胞膜上的钠泵以及青霉素通过肾小管细胞主动分泌而排泄等都属于主动转运。

② 易化扩散是载体转运的特殊形式, 它只能顺差转运, 且不耗能, 但具有载体转运的其他特点。其转运速度可增快数十倍乃至数万倍, 故称为易化扩散。例如葡萄糖进入细胞以及肠道吸收维生素 B₁₂ 等。

③ 胞饮与细胞对颗粒的吞噬作用类似, 由细胞膜内陷形成小泡而进入细胞内。例如口服菠萝蛋白酶的肠道吸收。

2.2 药物的吸收及其影响因素

吸收是指药物自给药部位进入血液的过程, 它是药物发挥吸收作用的前提。吸收的程度及快慢, 直接影响药物的血浓度, 决定药物的药效强度和作用时间。除非直接注入血管, 一般的给药方法均需通过消化道粘膜或毛细血管的类脂质膜吸收。

口服和胃肠道外给药的吸收 口服时药物从胃肠道粘膜吸收, 主要是通过被动转运的形式, 只有少数生理营养物质或其类似物质(如某些嘧啶与单糖)是通过载体转运而吸收的。注射给药时, 静脉注射则药物直接进入血中, 不经历吸收过程; 而在皮下或肌肉注射后, 可通过毛细血管壁而被吸收。毛细血管壁内皮细胞之间的间隙较大, 约达 60~120 Å, 一般药物均可顺利通过, 吸收迅速而完全。药物的油液或混悬液在注射局部形成一个小贮库, 故吸收较慢而作用较持久。

影响药物吸收的因素 包括给药的剂量和途径、药物的理化性质以及机体的机能状况等, 这些因素在口服给药时对吸收的影响尤为明显。

(1) 给药途径 不同的给药途径其吸收率和吸收速度也不一样, 常用给药途径的特点

[1] George R, et al. Ann Rev Pharmacol Toxicol. vol 21 Annual Reviews INC. 1981:31

表 2-2 常用给药途径的特点

途 径	吸收方式	用 途	缺点及注意事项
消化道 口服	由肠胃粘膜吸收; 变异很大, 受许多因素影响	最简便、最经济和较安全	食物和其他药物可影响吸收; 刺激性药物可引起消化道反应; 病情紧急、昏迷病人以及易被消化道破坏的药物不能采用口服给药
舌下	脂溶性分子经毛细血管迅速吸收, 不经肝脏直接进入体循环	硝酸甘油经舌下吸收, 迅速消除心绞痛	适用于脂溶性高、用量小、无劣味的极少数药物
直肠	由直肠粘膜吸收, 不经肝脏直接进入体循环	适用于被胃肠液破坏, 易致恶心、呕吐等刺激性大的药物, 以及昏迷患者	吸收不规则和不完全; 使用不方便; 对直肠可产生刺激性
注射给药 皮下	水溶剂吸收较快, 埋藏剂吸收慢而持久	适用于水溶剂、混悬剂及固体埋藏剂	不宜注射大容量药液; 刺激性药物可致疼痛和溃烂
肌肉	水溶剂吸收迅速	适用于注射中等容量及某些刺激性较小的药物或混悬剂和油剂	矿物油剂难吸收且有致癌危险; 用抗凝药时不宜采用肌注
静脉	直接进入血液立即发生作用	适用于急救病例; 可用于注射大容量及带有刺激性的药物; 并可调节剂量	较易发生不良反应; 注射速度要慢; 注射剂应澄明、无致热原; 油剂及不溶性药物不能静注
椎管内(蛛网膜下腔或硬膜外)给药 吸入	药物直接进入脑脊液 经肺泡毛细血管吸收, 吸收面积大, 速度快	适用于不易透过血脑屏障的药物及局部麻醉药 适用于挥发性液体及气体, 有些固体或液体制成的喷雾剂, 治疗肺部疾患较其他给药法有效, 副作用少	必须严格遵守无菌操作的要求; 硬膜外注射操作较难 对固体药物的颗粒大小有一定的要求
皮肤粘膜	皮肤可吸收脂溶性药物, 粘膜吸收较皮肤好	主要用于发挥局部治疗作用; 少数可发挥吸收作用, 如抗利尿素的鼻粘膜给药	大量吸收可引起中毒, 特别是粘膜和破损皮肤、炎症血流增加、封闭包其给药时

见表 2-2。按其吸收速率由低而高的顺序为: 口服、直肠给药、舌下给药、皮下注射、肌肉注射、吸入等。

(2) 药物的理化性质 一般说来, 既不水溶又不脂溶的药物很难吸收。水溶液比油剂、混悬剂或固体吸收快, 因为药物溶解后才能吸收。分子愈小、脂溶性愈大和非解离型比例愈高的药物愈易吸收。口服时, 弱酸药虽可经胃吸收, 但多数仍以肠道吸收为主, 此因肠道有大量突起的绒毛, 可供吸收面积达 200 m^2 , 还有血流量大, 及药物在肠内溶解较好等特点, 故对弱酸药和弱碱药的吸收量均较多。

(3) 吸收环境 口服给药时, 胃的排空速度、肠蠕动的快慢, 以及胃肠道内容物的量和性质都能影响吸收。胃排空过快和肠蠕动增加, 可使药物吸收量减少; 内容物多则阻碍药物与吸收面接触, 而减少和减慢吸收; 脂肪的含量可影响脂溶性药物的吸收。注射给药时, 药物吸收量与给药部位的血液供应有很大关系。倘注射部位的血管丰富和血液供应充足, 药物的吸收必然又快又完全, 反之则减少。休克时全身微循环很差, 故应采用静脉给药。

(4) 首次通过效应(First pass effect, 第一关卡效应) 口服给药时, 药物到达体循环前必须通过肝脏。在首先通过肝脏的过程中, 有些药物相当大一部分可被肠道粘膜和(或)被肝脏代谢灭活。这样, 进入体循环的药量将小于吸收量, 这叫首次通过效应。例如口服氯丙嗪后, 血药浓度只有肌肉注射同等剂量的 $1/3$ 。

(5) 生物利用度(Bioavailability) 或称生物有效度, 是指药物制剂在血管外给药后。

其中所含药物能被机体吸收利用的度量。近年发现在药物含量、纯度、崩解度等项指标均符合规定的药物制剂,服用后其疗效可有很大的差异,血中药物浓度甚至相差数倍之多。其原因主要与药物的晶型、填充剂、赋形剂及工艺过程等差异有关,这些因素即使在同一药厂不同批号的生产中也难以完全控制,故已规定某些药物在出厂前应测定生物利用度,其计算公式如下:

$$\text{绝对生物利用度}(\%) = \frac{\text{实际吸收量}}{\text{给药量}} \times 100$$

$$\text{相对生物利用度}(\%) = \frac{\text{检品的吸收量}}{\text{标准品的吸收量}} \times 100$$

实际测定时多采用相对生物利用度,它表示检品与标准品吸收量的相对比率,允许范围为 100%(±10%)。

2.3 药物的分布及其影响因素

药物吸收入血后,必须穿过一系列的生物膜,才能到达其作用部位及全身各组织。药物在体内的分布一般是不均匀的,这种选择性分布对某些药物具有重要临床意义,如碘选择性分布于甲状腺,故放射性碘可用于治疗甲状腺功能亢进;酒石酸锑钾在肝内浓度高,易致肝毒性;季铵盐类难以穿透血脑屏障,故不具有中枢作用等。药理作用的强度取决于药物在靶细胞的浓度,但另一方面,就大多数药物而言,药物分布浓度高低同其作用的靶器官之间并无规律性联系,如强心甙选择性分布于肝,而不是心脏,吗啡在中枢含量极低而较多地分布于肾、肺、肝等实质脏器。

影响药物分布的因素 影响药物在体内分布的因素很多,大致如下:

(1) 药物的理化性质 药物分子的脂溶性、解离度和分子大小等性质,共同决定其透过生物膜的程度及速度,其中药物的脂溶性最为重要。脂溶性或水溶性小分子药物容易透过生物膜,非脂溶性的大分子或解离型药物,则难以透过生物膜,从而影响其分布范围。

(2) 药物与血浆蛋白的结合 多数有机药物与血浆蛋白呈一定比率的结合,主要为白蛋白。结合型药物暂时失去药理活性,主要由于分子量变大而不能透出血管到达靶器官,故相当于暂时贮存;但结合反应是可逆的,处于动态平衡之中。蛋白结合有饱和性,同时应用两种蛋白结合率高的药物时,彼此间可发生竞争性置换现象,使被置换的药物游离型增加,从而使作用或毒性增强。例如抗凝血药双香豆素约有 99% 与血浆蛋白结合;如同时合用保泰松或水合氯醛,可排挤双香豆素与血浆蛋白的结合,而使游离药物的血浓度增高,抗凝作用加强,以致出血不止。

(3) 药物与组织成分的结合 很多药物在肌肉和其他细胞内蓄积的量超过细胞外液,一般为药物与组织中大分子物质呈可逆性的结合。有些药物对某些组织有特殊的亲和力。例如抗疟药氯喹在肝内的浓度比血浆浓度高 200~700 倍,故适用于阿米巴肝脓肿的治疗;四环素能沉积于新形成的骨和牙齿中,从而抑制新生儿骨的生长并导致牙齿黄染等。

(4) 血脑屏障和胎盘屏障

① 血脑屏障: 是血液与脑细胞、血液与脑脊液、脑脊液与脑细胞三者之间隔膜的总称。由于脑毛细血管内皮间连接紧密,缺乏间隙和胞饮泡,加之毛细血管的周围又包围着富含磷脂的神经胶质细胞,故此屏障较难跨越。许多脂溶性小的药物难以进入脑组织,特别是