



21世纪高职高专教材

供药学、药剂学、中药学、制药工程、制剂工程、医药市场营销等专业使用

药理学

樊一桥 主编 

科学出版社
www.sciencep.com

21 世纪高职高专教材

(供药学、药剂学、中药学、制药工程、制剂工程、
医药市场营销等专业使用)

药 理 学

樊一桥 主编

巫冠中 主审

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本教材突出药学高等职业教育的特色,注意学科间的衔接,对本学科大量的理论知识,重新梳理调整,突出重点,以“适度、够用、实用”为原则,内容安排注重少而精,但又保证基本理论和基本知识的阐述。全书分药理学总论、传出神经系统药物、镇静催眠药、抗癫痫药和抗惊厥药、抗精神失常药、抗帕金森病药、镇痛药、中枢兴奋药、抗心绞痛药、抗高血压药等28章,各章节主要介绍国家基本药物及临床常用药物,同时结合药学高职学生的特点,适当增加药物的结构式、合理用药知识等。

本书主要作为高职高专药学、药剂学、中药学、制药工程、制剂工程、医药市场营销等专业的教材,同时也可供各类专业人员特别是医药卫生工作者自学或参考。

图书在版编目(CIP)数据

药理学 / 樊一桥主编. —北京:科学出版社,2004.8

(21世纪高职高专教材)

ISBN 7-03-014076-1

I. 药… II. 樊… III. 药理学—高等学校:技术学校—教材
IV. R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 080077 号

责任编辑:李国红 吴茵杰 / 责任校对:曾 茹

责任印制:刘士平 / 封面设计:卢秋红

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

丽源印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2004年8月第 一 版 开本:850×1168 1/16

2004年8月第一次印刷 印张:15 1/4

印数:1—5 000 字数:360 000

定价:22.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈路通〉)

21 世纪高职高专教材编写委员会

供药理学、药剂学、中药学、制药工程、制剂工程、
医药市场营销等专业使用

主任委员 王广基

副主任委员 杨静化 周俭慰 徐文强

委 员 (按姓氏笔画为序)

王 泽 王小平 毛金银 朱连喜

邬瑞斌 汤启昭 阮田保 苏 斌

邵 芸 陆振达 明广奇 季常新

於 平 段国峰 钱春华 高祖新

黄 纯 黄达芳 黄家利 曹观坤

蔡 凤 翟松涛 樊一桥

编委会秘书 王 莉

《药理学》编写人员

主 编 樊一桥

主 审 巫冠中

参 编 顾海铮 (中国药科大学高等职业技术学院)

总 序

近十几年来,中国高等职业技术教育的发展,为中国的高教事业撑起了一片新的蓝天绿地。高等职业技术教育越来越为社会和广大学生认同、看重。

高等职业技术教育对于学生承担着科学与技术的双重教育任务,既要讲授科学文化知识,又要培训实践技能。因此,它必须具有新的教育理念和新的培养模式。教材建设是办好高等职业技术教育的重要环节之一。

中国药科大学高等职业技术学院十分重视教材建设。经过两年多的运作,组织了一批有丰富知识、教学经验、实践经验的教师和一批有现代教育理念、熟悉科技发展进程和方向的青年骨干教师,围绕药学各专业高等职业教育培养的目标和方向,第一批编写了《工业药剂学》、《药物化学》、《化学原理与化学分析》、《药物分析》、《制药化工过程及设备》、《计算机组装与维护》、《医药市场营销》、《医学基础》、《医药工作应用文》、《制药机械学》、《生物化学》、《微生物学》、《中医学基础》、《药理学》、《生理学》、《医药应用统计》、《药用物理》、《中药炮制学》、《中药药剂学》、《中药方剂学基础》、《医药数学建模教程》、《高等数学》、《有机化学》、《实用中药鉴定学》等计 24 门课程的高职教材。

一本好的教材,会给学习者以巨大的深刻的启迪,学习者不但能从中循序渐进地学到科学文化知识,从中还能够较快地接触到这门课程的本质;能够打开视窗,拓展视野,发现和思考新问题;能够接受到相应的人文教育,提高学习者的品味;能够洞知科学技术的发展方向 and 前沿阵地。我们的教材编写人员尽力按这个方向编写教材,它们将受到广大读者的检验。

本套教材主要特色:紧扣职业技术教育,淡化理论推导,加强理论与实际的结合,面向药品生产、质量检验和销售一线的技术要求,特别是药剂专业与药学专业(质量保证),以工艺为主线进行了串联,充分体现了我院在进行示范性高职建设过程中的成果。因此,本套教材特别适合于药学类高职教育。

囿于水平、人力、时间,教材中会有不尽恰当的地方,甚至会有谬误,欢迎广大读者、教师、专家赐教,批评,以便再版时修订。

今后,我们还将计划编写出版药学类专业其他课程的教材。

本套教材主要面向高职专科生,考虑到专转本的需要,《药学高等数学》增加了部分带 * 内容。另外,根据教学计划的差异,有的课程的教材可供高职本科使用。

承蒙科学出版社的大力支持和关注,这套教材得以较快的速度编纂和付梓,在此,我们谨向科学出版社表示诚挚的谢意。

杨静化

2004 年 5 月

编写说明

为适应 21 世纪药学高等职业教育的培养目标,大力推进高等职业教育人才培养模式的改革,向药物生产和经营第一线输送具有一定理论知识和较强实践技能的技术应用型人才,当务之急是必须有一套与药学高等职业教育体系相配套的教材,本教材是在此背景下完成的。在编写过程中,我们旨在突出药学高等职业教育的特色,不过分苛求教材本身的系统性和完整性,而着重体现专业基础课服务于专业课、服务于医药行业的精神,注意学科间的衔接,删减重复性内容,密切关注本学科及行业理论、技术的发展,并将其融入到教材中,尽可能保证教材的“先进性”。对于本学科大量的理论知识,重新梳理调整,突出重点,以“适度、够用、实用”为原则,内容安排注重少而精,但又保证基本理论和基本知识的阐述。

在整个编写过程中,参考了刘国卿教授主编的《药理学》(2000)、李长龄主编的《药理学》(2001)、张洪泉主编的《药理学》(1999)、王秀清主编的《药理学》第 3 版等教材的有关内容,在此致以诚挚的谢意。

本教材的编写得到了中国药科大学巫冠中副教授的大力支持,巫老师在百忙之中仔细审阅了全书,并提出了宝贵的指导性意见,巫老师严谨求实的精神令人钦佩,在此对巫老师给予的指导和帮助再次深表感谢!

由于编者的学术水平、组织能力及编写经验有限,疏漏之处在所难免,恳请广大师生批评指正并提出建设性意见,我们一定虚心接受并铭感于心。

编 者

2004 年 5 月

目 录

第1章 药理学总论	(1)
第1节 绪言	(1)
一、药理学的性质与任务	(1)
二、药理学的发展史	(1)
第2节 药物效应动力学	(2)
一、药物的基本作用	(2)
二、药物作用的选择性	(3)
三、药物作用的两重性	(3)
四、量效关系	(4)
五、药物作用机制	(5)
第3节 药物代谢动力学	(7)
一、药物的跨膜转运	(7)
二、药物的体内过程	(8)
三、药代动力学的基本概念	(11)
第4节 影响药物作用的因素	(13)
一、药物方面的因素	(14)
二、机体方面的因素	(15)
第2章 传出神经系统药物	(18)
第1节 概论	(18)
一、传出神经系统的递质及受体	(19)
二、传出神经系统药物的基本作用	(22)
三、传出神经系统药物的分类	(23)
第2节 胆碱受体激动药	(23)
一、M、N受体激动药	(24)
二、M受体激动药	(25)
三、胆碱酯酶抑制药	(26)
四、胆碱酯酶复活药	(30)
第3节 胆碱受体阻断药	(31)
一、阿托品和阿托品类生物碱	(31)
二、阿托品的合成代用品	(34)
三、N ₁ 胆碱受体阻断药——神经节阻断药	(35)
四、N ₂ 胆碱受体阻断药——骨骼肌松弛药	(35)
第4节 肾上腺素受体激动药	(37)
一、 α 、 β 受体激动药	(37)
二、 α 受体激动药	(40)
三、 β 受体激动药	(42)

第5节 肾上腺素受体阻断药	(43)
一、 α 受体阻断药	(43)
二、 β 受体阻断药	(45)
第3章 镇静催眠药	(48)
第1节 苯二氮䓬类	(48)
第2节 巴比妥类	(51)
第3节 其他镇静催眠药	(52)
第4章 抗癫痫药和抗惊厥药	(53)
第1节 抗癫痫药	(53)
第2节 抗惊厥药	(56)
第5章 抗精神失常药	(58)
第1节 抗精神病药	(58)
一、吩噻嗪类	(59)
二、硫杂蒽类	(61)
三、丁酰苯类	(61)
四、其他类	(62)
第2节 抗躁狂症药和抗抑郁症药	(62)
一、抗躁狂症药	(62)
二、抗抑郁症药	(63)
第6章 抗帕金森病药	(65)
第1节 拟多巴胺类药	(66)
第2节 胆碱受体阻断药	(68)
第7章 镇痛药	(69)
第1节 阿片生物碱类镇痛药	(69)
第2节 人工合成镇痛药	(73)
第3节 其他镇痛药	(75)
第4节 阿片受体拮抗剂	(76)
第8章 解热镇痛抗炎药	(77)
第1节 水杨酸类	(79)
第2节 苯胺类	(80)
第3节 吡唑酮类	(81)
第4节 其他抗炎有机酸类	(82)
一、吲哚美辛和舒林酸	(82)
二、灭酸类	(82)
三、丙酸类	(83)
四、昔康类	(83)
第9章 中枢兴奋药	(85)
第1节 主要兴奋大脑皮质的药物	(85)
第2节 主要兴奋延脑呼吸中枢的药物	(86)
第10章 抗心绞痛药	(88)
一、硝酸酯类及亚硝酸酯类	(89)
二、 β 受体阻断药	(91)
三、钙拮抗药	(92)
四、其他抗心绞痛药	(92)

第 11 章 抗高血压药	(94)
第 1 节 抗高血压药的分类	(94)
第 2 节 常用抗高血压药	(95)
一、利尿降压药	(95)
二、中枢性降压药	(96)
三、影响交感神经递质的药物	(97)
四、肾上腺素受体阻断药	(98)
五、血管扩张药	(99)
六、血管紧张素转化酶抑制药	(100)
七、钙拮抗药	(102)
第 3 节 抗高血压药物的应用原则	(102)
第 12 章 抗心律失常药	(104)
第 1 节 心律失常的电生理学基础	(104)
一、正常心肌电生理	(104)
二、心律失常发生机制	(106)
三、抗心律失常的基础电生理学作用	(107)
第 2 节 抗心律失常药物的分类及常用药物	(107)
一、I 类药——钠通道阻滞药	(108)
二、II 类药—— β 肾上腺素受体阻断药	(112)
三、III 类药——延长 APD 的药物	(113)
四、IV 类药——钙拮抗药	(113)
第 13 章 抗慢性心功能不全药	(115)
第 1 节 强心苷	(116)
第 2 节 非强心苷类的正性肌力药	(120)
一、 β 受体激动药	(120)
二、磷酸二酯酶抑制药	(120)
第 3 节 血管扩张药	(121)
第 4 节 血管紧张素 I 转化酶抑制药	(121)
第 14 章 调血脂药	(123)
一、主要影响胆固醇吸收的药物	(124)
二、主要影响胆固醇合成的药物	(124)
三、主要降低三酰甘油的药物	(124)
四、影响脂蛋白合成、转运及分解的药物	(125)
五、其他类	(125)
第 15 章 利尿药及脱水药	(127)
第 1 节 利尿药	(127)
一、利尿作用的肾生理学基础	(127)
二、常用的利尿药	(128)
第 2 节 脱水药	(131)
第 16 章 作用于呼吸系统的药物	(133)
第 1 节 平喘药	(133)
一、肾上腺素受体激动药	(133)
二、茶碱类	(134)
三、M 胆碱受体阻断药	(135)

四、肾上腺皮质激素	(135)
五、肥大细胞膜稳定药	(136)
第2节 镇咳药	(136)
第3节 祛痰药	(137)
第17章 作用于消化系统的药物	(139)
第1节 助消化药	(139)
第2节 抗消化性溃疡药	(139)
一、抗酸药	(140)
二、 H_2 受体阻断药	(140)
三、M胆碱受体阻断药	(140)
四、胃壁细胞 H^+ 泵抑制药	(141)
五、促胃液素受体阻断药	(141)
六、黏膜保护药	(142)
七、抗幽门螺杆菌药	(142)
第3节 止吐药	(143)
第4节 泻药	(144)
一、容积性泻药	(144)
二、接触性泻药	(144)
三、滑润性泻药	(145)
第5节 止泻药	(145)
第6节 利胆药	(145)
第18章 组胺受体阻断药	(147)
第1节 H_1 受体阻断药	(147)
第2节 H_2 受体阻断药	(149)
第19章 作用于血液系统的药物	(150)
第1节 抗贫血药	(150)
第2节 抗凝血药和促凝血药	(151)
一、抗凝血药	(152)
二、促凝血药	(153)
第3节 纤维蛋白溶解药	(154)
第4节 抗血小板药	(155)
第5节 促进白细胞增生药	(156)
第6节 血容量扩充药	(157)
第20章 甲状腺激素及抗甲状腺药	(158)
第1节 甲状腺激素	(158)
第2节 抗甲状腺药	(159)
一、硫脲类	(159)
二、碘及碘化物	(160)
三、放射性碘	(160)
四、 β 受体阻断药	(161)
第21章 胰岛素和口服降血糖药	(162)
第1节 胰岛素	(162)
第2节 口服降血糖药	(164)
一、磺酰脲类	(164)

二、双胍类	(165)
三、 α -葡萄糖苷酶抑制药	(165)
第 22 章 肾上腺皮质激素类药物	(166)
第 1 节 糖皮质激素	(166)
第 2 节 促皮质素及皮质激素抑制药	(171)
一、促肾上腺皮质激素	(171)
二、皮质激素抑制药	(171)
第 23 章 性激素类药及避孕药	(172)
第 1 节 雌激素类药及抗雌激素类药	(172)
一、雌激素类药	(172)
二、抗雌激素类药	(174)
第 2 节 孕激素类药	(174)
第 3 节 雄激素类药和同化激素类药	(175)
一、雄激素类药	(175)
二、同化激素类药	(176)
第 4 节 避孕药	(176)
一、主要抑制排卵的避孕药	(176)
二、抗着床避孕药	(178)
第 24 章 抗菌药物	(179)
第 1 节 抗菌药物概述	(179)
一、常用术语	(179)
二、抗菌药物作用机制	(180)
三、细菌的耐药性	(181)
四、抗菌药物的合理应用	(182)
第 2 节 β -内酰胺类抗生素	(183)
一、青霉素类	(184)
二、头孢菌素类	(187)
三、非典型 β -内酰胺类抗生素	(188)
第 3 节 大环内酯类、林可霉素类抗生素	(190)
一、大环内酯类抗生素	(190)
二、林可霉素及克林霉素	(192)
第 4 节 氨基苷类抗生素及多黏菌素	(192)
一、氨基苷类抗生素	(192)
二、多黏菌素类	(195)
第 5 节 四环素类及氯霉素	(195)
一、四环素类	(195)
二、氯霉素	(197)
第 6 节 人工合成抗菌药	(198)
一、喹诺酮类药物	(198)
二、磺胺类药物	(201)
三、其他合成抗菌药	(203)
第 25 章 抗真菌药及抗病毒药	(205)
一、抗真菌药	(205)
二、抗病毒药	(206)

第 26 章 抗结核病药及抗麻风病药	(208)
一、抗结核病药	(208)
二、抗麻风病药	(210)
第 27 章 抗寄生虫病药	(212)
第 1 节 抗肠蠕虫药	(212)
第 2 节 抗疟药	(213)
一、疟原虫的生活史和抗疟药的作用环节	(213)
二、常用抗疟药	(215)
第 3 节 抗阿米巴病药和抗滴虫病药	(218)
一、抗阿米巴病药	(218)
二、抗滴虫病药	(219)
第 4 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	(221)
第 28 章 抗恶性肿瘤药	(222)
第 1 节 肿瘤细胞增殖周期	(222)
第 2 节 抗恶性肿瘤药的作用机制及分类	(223)
第 3 节 常用的抗恶性肿瘤药物	(224)
一、影响核酸生物合成的药物	(224)
二、直接破坏 DNA 并阻止其复制的药物	(227)
三、干扰转录过程和阻止 RNA 合成的药物	(229)
四、抑制蛋白质合成的药物	(229)
五、激素类药物	(230)
第 4 节 抗肿瘤药物的联合应用	(231)

第

1

章

药理学总论

第 1 节 绪 言

一、药理学的性质与任务

药理学(pharmacology)是研究药物与机体(包括病原体)相互作用规律及其原理的一门学科。药物(drug)是指用以防病治病及诊断疾病的化学物质。药理学一方面研究药物对机体的作用规律,另一方面研究药物本身在体内的过程,即机体对药物的影响,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。药理学研究的主要对象是机体。药理学是以生理学、生物化学、病理学等为基础,为指导临床合理用药提供理论基础的桥梁学科。药理学的学科任务是要为阐明药物作用机制、改善药物质量、提高药物疗效、开发新药、发现药物新用途并为探索细胞生理、生化及病理过程提供实验资料。药理学的方法是实验性的。近年来逐渐发展而设立的临床药理学是以临床病人为研究和服务对象的应用科学,其任务是将药理学基本理论转化为临床用药技术,即将药理效应转化为实际疗效,是基础药理学的后继部分。学习药理学的主要目的是要理解药物有什么作用、作用机制及如何充分发挥其临床疗效,要理论联系实际地了解药物在发挥疗效过程中的因果关系。

二、药理学的发展史

远古时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,这是药物的源始。这些实践经验有不少流传至今,如饮酒止痛、大黄导泻、楝实祛虫、柳皮退热等。以后在宗教迷信与邪恶斗争及封建君王寻求享乐与长寿中药物也有所发展。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1世纪前后我国的《神农本草经》及埃及的《埃伯斯医药籍》(Ebers, Papyrus)等。明朝李时珍的《本草纲目》(1596)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, 收载药物 1892 种, 插图 1160 帧, 药方 11 000 余条, 是现今研究中药的必读书籍, 在国际上有 7 种文字译本流传。在西欧文艺复兴时期(14 世纪开始)后, 人们的思维开始摆脱宗教束缚, 认为事各有因, 只要客观察都可以认识。瑞士医生 Paracelsus(1493~1541)批判了古希腊医生 Galen 恶液质唯心学说, 结束了医学史上 1500 余年的黑暗时代。后来英国解剖学家 Harvey(1578~1657)发现了血液循环, 开创了实验药理学新纪元。意大利生理学家 Fontana(1720~1805)通过动物实验对百余种药物进行了毒性测试, 得出了天然药物都有其活性成分, 选择作用于机体某个部位而引起典型反应的客观结论。这一结论以后为德国化学家 Serturmer(1783~1841)首先从罂粟中分离、提纯吗啡所证实。18 世纪后期英国工业革命开始, 不仅促进了工业生产也带动了自然科学的发展。其中有机化学的发展为药理学提供了物质基础, 从植物药中不断提纯其活性成分, 得到纯度较高的药物, 如依米丁、奎宁、土的宁、可卡因等。以后还开始了人工合成新药, 如德国微生物学家 Ehrlich 从近千种有机砷化合物中筛选出治疗梅毒有效的新药凡纳明(914)。药理学作为独立的学科应从爱沙尼亚 Buchheim(1820~1879)算起, 他建立了第一个药理实验室, 写出第一本药理教科书, 也是世界上第一位药理学教授。其学生 Schmiedeberg(1838~1921)继续发展了实验药理学, 开始研究药物的作用部位, 被称为器官药理学。受体原是英国生理学家 Langley(1852~1925)提出的药物作用学说, 现已被证实是许多特异性药物作用的关键机制, 此后药理学得到飞跃发展, 第二次世界大战结束后出现了许多前所未有的药理新领域及新药, 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。近年来药动学的发展使临床用药从单凭经验发展为科学计算, 并促进了生物药学(biopharmaceutics)的发展。药效学方面逐渐向微观世界深入, 阐明了许多药物作用的分子机制, 也促进了分子生物学本身的发展。我国现代药理学形成的标志是 20 世纪 20 年代各医学院相继开设实验药理学课程和 1926 年创立包括药理学会的中国生理学会, 1979 年成立全国药理学会, 1980 年创办《中国药理学报》, 此后相继创刊的还有《中国药理学与毒理学杂志》、《中国临床药理学杂志》、《中国药理学通报》和《中药药理与临床》等。1985 年中国药理学会成为一级学会, 并直接与国际药理学联合会(IUPHAR)接轨, 参加了各种国际药理学学术会议, 推动和加速了我国现代药理学的发展。

第 2 节 药物效应动力学

一、药物的基本作用

药物对机体的作用即药物作用(drug action), 是指药物与机体组织、细胞间的初始作用。这些作用表现为在药物影响下机体组织、器官原有功能所发生的改变, 这也称药物效应(drug effect)。但在实际应用中, 药物作用与药物效应常相互通用。药物不能使机体产生新的功能, 只能在机体原有功能的基础上加以调节, 即药物对机体功能活动的影响可表现为功能活动的加强或减弱。机体生理、生化功能的加强称为兴奋(excitation), 凡能引起兴奋作用的药物称为

兴奋药(excitants)。机体生理、生化功能的减弱称为抑制(inhibition),凡能引起抑制作用的药物称为抑制药(inhibitor)。

二、药物作用的选择性

选择性是指药物进入机体后,只对少数组织或器官发生较明显的作用,而对其他组织或器官的作用不明显,或完全没有作用,如:缩宫素对子宫平滑肌的作用较强。由于大多数药物都具有各自的选择性作用,所以它们各有不同的适应证和毒性,这就构成了药物分类的依据和选择用药的基础。药物的选择性一般是相对的,这和用药剂量有关。小剂量只作用于个别组织器官,大剂量则能引起较多组织器官反应。

三、药物作用的两重性

药物对机体既可呈现有利的防治作用,也可引起有害的不良反应,这表现了药物作用的两重性。

(一) 防治作用

药物的防治作用可分为预防作用和治疗作用。

1. 预防作用 是指提前用药以防止疾病或症状发生的药物作用,如使用维生素D预防佝偻病、软骨症等。

2. 治疗作用 是我们用药所期望得到的效应,可分为对因治疗(etiological treatment)和对症治疗(symptomatic 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,如抗生素消除体内致病菌。用药目的在于改善症状称为对症治疗,或称治标。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,对症治疗可能比对因治疗更为迫切。

(二) 不良反应

凡不符合用药目的并为病人带来不适或痛苦的反应统称为药物不良反应。多数不良反应是药物固有效应的延伸,在一般情况下是可以预知的,但不一定是可以避免的。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,庆大霉素引起神经性耳聋,肼屈嗪引起红斑性狼疮等。

1. 副反应(side reaction) 指在治疗量下产生的与用药目的无关的作用。由于药理效应选择性低,涉及多个效应器官,当某一效应用作治疗目的时,其他效应就成为副反应(通常也称副作用)。例如,阿托品用于解除胃肠痉挛时,将会引起口干、心悸、便秘等副反应。副反应是在常用剂量下发生的,一般不太严重,可以预知,但是难以避免的。

2. 毒性反应(toxic reaction) 毒性反应是指在剂量过大或长期反复用药过程中产生的危害性反应。一般比较严重,但是可以预知也是应该避免发生的不良反应。急性毒性多损害循

环、呼吸及神经系统功能,慢性毒性多损害肝、肾、骨髓、内分泌等功能。致癌(carcinogenesis)、致畸(teratogenesis)、致突变(mutagenesis)三致反应也属于慢性毒性范畴。企图增加剂量或延长疗程以达到治疗目的是有限度的,过量用药是十分危险的。

3. 后遗效应(residual effect) 后遗效应是指停药后血药浓度已降至阈浓度以下时残存的药理效应。例如,长期应用肾上腺皮质激素停药后肾上腺皮质功能低下,数月内难以恢复。

4. 停药反应(withdrawal reaction) 突然停药后原有疾病的加剧,又称回跃反应(rebound reaction)或反跳现象。例如,长期服用可乐定降血压,停药次日血压将激烈回升。

5. 变态反应(allergic reaction) 变态反应是一类免疫反应。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 天左右敏感化过程而发生的反应,也称过敏反应(hypersensitive reaction)。常见于过敏体质病人。临床表现各药不同,各人也不同。反应性质与药物原有效应无关,用药理拮抗药解救无效。反应严重度差异很大,与剂量也无关,从轻微的皮疹、发热至造血系统抑制,肝肾功能损害、休克等。可能只有一种症状,也可能多种症状同时出现。停药后反应逐渐消失,再用时可能再发。致敏物质可能是药物本身,可能是其代谢物,也可能是药剂中的杂质。临床用药前常做皮肤过敏试验,但仍有少数假阳性或假阴性反应,可见这是一类非常复杂的药物反应。

6. 特异质反应(idiosyncratic reaction) 少数特异体质病人对某些药物反应特别敏感,反应性质也可能与常人不同,但与药物固有药理作用基本一致,反应严重度与剂量成比例,药理拮抗药救治可能有效。现在知道这是一类药理遗传异常所致的反应。例如,对骨骼肌松弛药氯琥珀胆碱特异质反应是由于先天性血浆胆碱酯酶缺乏所引起的。

四、量效关系

药物的效应与剂量关系密切。药理效应与剂量在一定范围内成比例,这就是量效关系(dose-effect relationship)。药物的剂量太小,可能不引起任何效应,只有剂量达到一定数值时才开始出现效应,刚引起效应的剂量称最小有效量(阈剂量)。随着剂量的增加,效应增强。能引起最大效应而不引起中毒的剂量称为最大治疗量。刚引起轻度中毒的剂量称最小中毒量。剂量继续增加,引起死亡的剂量称致死量。由于药理效应与血药浓度的关系较为密切,故在药理学研究中更常用浓度-效应关系(concentration-effect relationship)。用效应强弱为纵坐标、药物浓度为横坐标作图得量-效曲线(rectangular hyperbola)。例如,将药物浓度改用对数值作图则呈典型的对称 S 型曲线,这就是通常所讲的量-效曲线(图 1-1A)。从量-效曲线上可以看出,当剂量增加到一定限度时,效应就不再增强,即达到最大效应,此最大效应就是该药的效能(efficacy)。当比较两药的作用强度时,可用效价(potency)表示。所谓效价即产生效应所需的药物剂量。药理效应强弱有的是连续增减的量变,称为量反应(quantitative response)。例如,血压的升降、平滑肌舒缩等,用具体数量或最大反应的百分率表示。有些药理效应只能用全或无,阳性或阴性表示称为质反应(all-or-none response 或 qualitative response),如死亡与生存、抽搐与不抽搐等,必须用多个动物或多个实验标本以阳性率表示。用累加阳性率对数剂量(或浓度)作图也呈典型对称 S 型量效曲线(图 1-1B)。在曲线的中央部位,可得到 50% 反应率的相

应剂量,即引起半数实验动物出现某一效应的剂量,称作半数有效量(50% effective dose, ED_{50})。如果效应为死亡,则称为半数致死量(50% lethal dose, LD_{50})。 LD_{50}/ED_{50} 的比值称为治疗指数(therapeutic index),是药物的安全性指标。一般来说,治疗指数越大的药物,安全性越大。较好的评价药物安全性指标是 $ED_{95} \sim TD_5$ 之间的距离,称为安全范围(margin of safety),其值越大越安全。

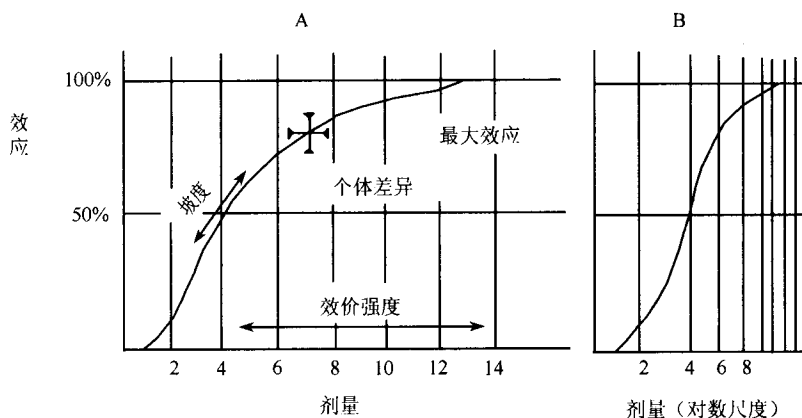


图 1-1 药剂量-效曲线

五、药物作用机制

药物作用机制(mechanism of drug action)是研究药物的作用部位、产生何种效应和如何产生这些效应。药理效应是机体细胞原有功能水平的改变。因此,研究药物的作用机制,往往从对细胞的生理及生化过程的影响方面去探索。药物效应可通过以下几方面表现出来:

1. 理化反应 抗酸药中和胃酸以治疗溃疡病,甘露醇在肾小管内提升渗透压而利尿等,是分别通过简单的化学反应及物理作用而产生的药理效应。

2. 参与或干扰机体的代谢过程 补充生命代谢物质以治疗相应缺乏症的药例很多,如铁盐补血、胰岛素治糖尿病等。有些药物化学结构与正常代谢物非常相似,掺入代谢过程却往往不能引起正常代谢的生理效果,实际上导致抑制或阻断代谢的后果,称为伪品掺入(counterfeit incorporation),也称抗代谢药(antimetabolite)。例如,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。

3. 影响生理物质转运 很多无机离子、代谢物、神经递质、激素在体内以主动转运方式进行转运需要载体参与。干扰这一环节可以产生明显药理效应。例如,利尿药抑制肾小管 Na^+-K^+ 、 Na^+-H^+ 交换而发挥排钠利尿作用。

4. 对酶的影响 酶的品种很多,在体内分布极广,参与所有细胞生命活动,而且极易受各种因素的影响,是药物作用的一类主要对象。多数药物能抑制酶的活性,如新斯的明竞争性抑制胆碱酯酶,奥美拉唑不可逆性抑制胃黏膜 H^+-K^+-ATP 酶(抑制胃酸分泌)。尿激酶激活血