



中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校规划教材

供临床、预防、基础、口腔、麻醉、影像、检验、护理、法医等专业使用

案例版TM

药理学

第2版

主 编 吴基良 罗健东



科学出版社



中国科学院植物研究所
中国科学院昆明植物研究所

1958年11月 第11卷 第11期 总第111期

植物学

第11卷

1958年11月11日出版



中国科学院植物研究所

中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校规划教材

案例版™

供临床、预防、基础、口腔、麻醉、影像、检验、护理、法医等专业使用

药 理 学

第2版

主 编 吴基良 罗健东
副 主 编 李悦山 吴蓝鸥 吴宜艳 陈正爱 金 英 闵 清
编 委 (以姓氏笔画为序)

马世玉	湖北科技学院(原咸宁学院)	张丹参	河北北方学院
马松涛	成都医学院	陈正爱	延边大学
王 芳	华中科技大学	欧阳昌汉	湖北科技学院(原咸宁学院)
王垣芳	滨州医学院	罗健东	广州医学院
毛新民	新疆医科大学	金 英	辽宁医学院
艾永循	江汉大学	郑 敏	湖北科技学院(原咸宁学院)
叶少剑	江汉大学	宜 全	广州医学院
包金凤	徐州医学院	宛 蕾	贵阳医学院
吕俊华	暨南大学	赵容杰	牡丹江医学院
刘 红	湖北民族学院	胡长平	中南大学
刘 超	湖北科技学院(原咸宁学院)	胡旺平	湖北科技学院(原咸宁学院)
许 勇	滨州医学院	胡霞敏	武汉科技大学
李悦山	广州医学院	夏安周	徐州医学院
李琳琳	新疆医科大学	崔 燎	广东医学院
肖军花	华中科技大学	鄢友娥	武汉大学
吴宜艳	牡丹江医学院	蔡 飞	湖北科技学院(原咸宁学院)
吴基良	湖北科技学院(原咸宁学院)	谭 艳	湖北医药学院
吴蓝鸥	昆明医学院	潘德顺	广东药学院
闵 清	湖北科技学院(原咸宁学院)		

科 学 出 版 社

北 京

· 版权所有 侵权必究 ·

举报电话:010-64030229;010-64034315;13501151303(打假办)

郑重声明

为顺应教育部教学改革潮流和改进现有的教学模式,适应目前高等医学院校的教育现状,提高医学教学质量,培养具有创新精神和创新能力的医学人才,科学出版社在充分调研的基础上,引进国外先进的教学模式,独创案例与教学内容相结合的编写形式,组织编写了国内首套引领医学教育发展趋势的案例版教材。案例教学在医学教育中,是培养高素质、创新型和实用型医学人才的有效途径。

案例版教材版权所有,其内容和引用案例的编写模式受法律保护,一切抄袭、模仿和盗版等侵权行为及不正当竞争行为,将被追究法律责任。

图书在版编目(CIP)数据

药理学:案例版 / 吴基良,罗健东主编. —2版. —北京:科学出版社,2012.1

中国科学院教材建设专家委员会规划教材·全国高等医药院校规划教材
ISBN 978-7-03-033240-0

I. 药… II. ①吴… ②罗… III. 药理学-医学院校-教材 IV. R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 280014 号

责任编辑:朱 华 邹梦娜 / 责任校对:刘亚琦

责任印制:刘士平 / 封面设计:范璧合

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>

新科印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2007年8月第一版 开本:850×1168 1/16

2012年1月第二版 印张:24 1/2

2012年1月第九次印刷 字数:883 000

定价:59.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

前 言

科学出版社案例版《药理学》教材第1版出版发行已经4年多,为适应医学科学技术进步的发展,紧跟医药学知识更新的步伐,对案例版《药理学》第1版进行再版。本次修订突出“三基”(基础理论、基本知识、基本技能)和体现“五性”(思想性、科学性、先进性、启发性、适用性);注重创新能力和实践能力的培养;力求反映药理学知识的更新变化,体现药理学教学方法和教学手段的改进。编写时与临床紧密结合,在保留药理学教学大纲规定理论知识的基础上,增加临床真实案例或问题,内容紧跟研究生入学考试和国家执业药师资格考试案例分析的命题方向;同时体现双语教学特点,采用英文介绍每个章节的内容,置于每章后面。

本教材第2版分为八篇50章,第一篇一~四章为药理学总论;第二篇五~十一章为作用于外周神经系统的药物;第三篇十二~十九章为作用于中枢神经系统的药物;第四篇二十~二十七章为治疗心血管系统疾病的药物;第五篇二十八~三十一章为作用于血液和内脏系统的药物;第六篇三十二~三十五章为作用于内分泌系统的药物;第七篇三十六~四十五章为化学治疗药物;第八篇四十六~五十章为其他治疗药物。第2版在章节次序和内容上与第1版有较大的不同,将第1版中的抗疟药、抗阿米巴药及抗滴虫病药、抗血吸虫病药及抗丝虫病药和抗肠蠕虫药合并为抗寄生虫药;新增加了肾素-血管紧张素系统药理、作用于男性生殖系统的药物、治疗骨质疏松的药物和基因治疗的药物4章。修订并增加了部分临床案例,删除了第1版中常用药物的制剂和用法,将第1版中的推荐阅读进行合并,放在第2版的附录中。

在第2版修订前,收集了使用本教材的多所院校教师和学生的意见和建议,在此向关心和帮助本教材修订工作的同行和广大师生表示衷心感谢。本书的编辑出版得到了各参编单位的大力支持,各位编委在修订过程中尽职尽责,在此表示由衷感谢。本书的校订过程中,科学出版社及湖北科技学院(原咸宁学院)药学院药理学教研室的老师们做了大量的编务和协助工作,在此一并致谢。同时,我们也要真诚地感谢本书第1版编写时,王巧云、邢淑华、朱健平、李万平、李笑萍、肖顺汉、张树平、陈美娟、秦大莲等几位教授给予的帮助和支持。

限于我们的学识和编写水平,加之时间仓促,不足之处在所难免,恳请各位读者批评指正。

吴基良 罗健东
2011年12月

目 录

第一篇 总 论

第一章 绪论	(1)	第二节 药物的体内过程	(16)
第二章 药物效应动力学	(5)	第三节 药物转运的速率过程	(21)
第一节 药物作用的基本规律	(5)	第四章 影响药物效应的因素	(28)
第二节 药物的作用机制	(8)	第一节 药物方面的因素	(28)
第三节 药物与受体	(9)	第二节 机体方面的因素	(29)
第三章 药物代谢动力学	(14)	第三节 合理用药原则	(31)
第一节 药物分子的跨膜转运	(14)		

第二篇 作用于外周神经系统的药物

第五章 传出神经系统药理概论	(33)	第一节 M胆碱受体阻断药	(50)
第一节 概述	(33)	第二节 N胆碱受体阻断药	(54)
第二节 传出神经系统的递质和受体	(34)	第九章 肾上腺素受体激动药	(58)
第三节 传出神经系统的生理功能	(37)	第一节 构效关系和分类	(58)
第四节 传出神经系统药物的基本作用及其分类	(38)	第二节 α 受体激动药	(59)
第六章 胆碱受体激动药	(40)	第三节 α 、 β 受体激动药	(62)
第一节 M、N胆碱受体激动药	(40)	第四节 β 受体激动药	(64)
第二节 M胆碱受体激动药	(41)	第十章 肾上腺素受体阻断药	(66)
第三节 N胆碱受体激动药	(42)	第一节 α 肾上腺素受体阻断药	(66)
第七章 抗胆碱酯酶药和胆碱酯酶复活药	(44)	第二节 β 肾上腺素受体阻断药	(68)
第一节 胆碱酯酶	(44)	第三节 α 、 β 肾上腺素受体阻断药	(72)
第二节 抗胆碱酯酶药	(44)	第十一章 局部麻醉药	(74)
第三节 胆碱酯酶复活药	(48)	第一节 局部麻醉药的基本药理作用	(74)
第八章 胆碱受体阻断药	(50)	第二节 常用局麻药	(77)

第三篇 作用于中枢神经系统的药物

第十二章 中枢神经系统药理学概论	(78)	第一节 概述	(96)
第一节 中枢神经系统的细胞学基础	(78)	第二节 常用抗癫痫药	(96)
第二节 中枢神经系统递质及其受体	(79)	第三节 抗癫痫药临床用药原则	(100)
第三节 中枢神经系统药物作用的靶点及药理学特点	(84)	第四节 抗惊厥药	(100)
第十三章 全身麻醉	(86)	第十六章 抗帕金森病和治疗阿尔茨海默病药	(102)
第一节 吸入麻醉药	(86)	第一节 抗帕金森病药	(102)
第二节 静脉麻醉药	(87)	第二节 治疗阿尔茨海默病药	(109)
第三节 复合麻醉	(89)	第十七章 抗精神失常药	(117)
第十四章 镇静催眠药	(90)	第一节 抗精神病药	(117)
第一节 苯二氮䓬类	(90)	第二节 抗躁狂症药	(121)
第二节 巴比妥类	(93)	第三节 抗抑郁症药	(122)
第三节 其他镇静催眠药	(94)	第十八章 镇痛药	(126)
第十五章 抗癫痫药与抗惊厥药	(96)	第一节 概述	(126)

第二节 阿片生物碱类镇痛药	(126)	第十九章 解热镇痛抗炎药	(134)
第三节 人工合成镇痛药	(130)	第一节 概述	(134)
第四节 其他镇痛药	(132)	第二节 常用的解热镇痛抗炎药	(136)

第四篇 治疗心血管系统疾病的药物

第二十章 作用于心血管系统离子通道的药物	(141)	第一节 慢性充血性心力衰竭的病理生理学及治疗药物分类	(176)
第一节 心血管离子通道概论	(141)	第二节 肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制药	(177)
第二节 作用于心血管系统离子通道的药物	(144)	第三节 利尿药	(178)
第二十一章 抗心律失常药	(148)	第四节 β 受体阻断药	(178)
第一节 心律失常的电生理学基础	(148)	第五节 强心苷类	(178)
第二节 抗心律失常药的基本电生理作用及分类	(150)	第六节 其他治疗 CHF 的药物	(181)
第三节 常用抗心律失常药	(151)	第二十五章 抗高血压药	(184)
第四节 快速型心律失常的药物选用	(154)	第一节 抗高血压药的作用机制及分类	(185)
第二十二章 肾素-血管紧张素系统药理	(156)	第二节 常用抗高血压药	(185)
第一节 肾素-血管紧张素系统	(156)	第三节 抗高血压药物的合理应用	(194)
第二节 血管紧张素转化酶(ACE)抑制药	(158)	第二十六章 抗心绞痛药	(196)
第三节 血管紧张素II受体 $1(AT_1)$ 阻断药	(165)	第一节 硝酸酯类及亚硝酸酯类	(196)
第二十三章 利尿药及脱水药	(168)	第二节 β 肾上腺素受体阻断药	(198)
第一节 尿液生成和利尿药作用部位	(168)	第三节 钙通道阻滞药	(199)
第二节 利尿药	(171)	第四节 其他抗心绞痛药	(200)
第三节 脱水药	(174)	第二十七章 抗动脉粥样硬化药	(201)
第四节 利尿药和脱水药的临床应用	(174)	第一节 调血脂药	(201)
第二十四章 治疗慢性充血性心力衰竭的药物	(176)	第二节 抗氧化剂	(206)
		第三节 多烯脂肪酸类	(207)
		第四节 黏多糖和多糖类	(208)

第五篇 作用于血液和内脏系统的药物

第二十八章 作用于血液系统的药物	(209)	第三节 祛痰药	(220)
第一节 抗凝血药	(209)	第三十章 作用于消化系统的药物	(222)
第二节 纤维蛋白溶解药	(211)	第一节 抗消化性溃疡药	(222)
第三节 抗血小板药	(212)	第二节 助消化药	(225)
第四节 促凝血药	(213)	第三节 止吐药和胃肠促动药	(226)
第五节 抗贫血药	(213)	第四节 止泻药与吸附药	(227)
第六节 造血细胞生长因子	(215)	第五节 泻药	(228)
第七节 血容量扩充剂	(215)	第六节 利胆药	(228)
第二十九章 作用于呼吸系统的药物	(217)	第三十一章 子宫平滑肌兴奋药和抑制药	(230)
第一节 平喘药	(217)	第一节 子宫平滑肌兴奋药	(230)
第二节 镇咳药	(220)	第二节 子宫平滑肌抑制药	(232)

第六篇 作用于内分泌系统的药物

第三十二章 肾上腺皮质激素类药物	(234)	第二节 抗甲状腺药	(242)
第一节 糖皮质激素	(235)	第三节 促甲状腺激素与促甲状腺释放激素	(244)
第二节 盐皮质激素类药物	(239)	第三十四章 胰岛素及口服降血糖药	(246)
第三节 促皮质素及皮质激素抑制药	(239)	第一节 胰岛素	(246)
第三十三章 甲状腺激素及抗甲状腺药	(241)	第二节 口服降血糖药	(248)
第一节 甲状腺激素	(241)		

第三十五章 性激素类药及避孕药	(253)	第三节 雄激素类药和同化激素类药	(255)
第一节 雌激素类药及抗雌激素药	(253)	第四节 避孕药	(256)
第二节 孕激素类药	(255)		

第七篇 化学治疗药物

第三十六章 抗菌药物概论	(259)	第四十一章 人工合成抗菌药	(289)
第一节 基本概念	(260)	第一节 喹诺酮类药物	(289)
第二节 抗菌药物的作用机制	(260)	第二节 磺胺类药物和甲氧苄啶	(292)
第三节 细菌耐药性的产生机制	(262)	第三节 硝基呋喃类和硝基咪唑类	(294)
第四节 抗菌药物的合理应用	(264)	第四十二章 抗真菌药及抗病毒药	(296)
第三十七章 β -内酰胺类抗生素	(267)	第一节 抗真菌药	(296)
第一节 青霉素类	(267)	第二节 抗病毒药	(298)
第二节 头孢菌素类	(270)	第四十三章 抗结核病药及抗麻风病药	(302)
第三节 其他 β -内酰胺类抗生素	(271)	第一节 抗结核病药	(302)
第三十八章 大环内酯类、林可霉素类及其他抗 生素	(273)	第二节 抗麻风病药	(305)
第一节 大环内酯类	(273)	第四十四章 抗寄生虫药	(307)
第二节 林可霉素类	(275)	第一节 抗疟药	(307)
第三节 万古霉素类	(276)	第二节 抗阿米巴病药及抗滴虫病药	(310)
第三十九章 氨基苷类抗生素	(278)	第三节 抗血吸虫病药及抗丝虫病药	(312)
第一节 氨基苷类抗生素的共性	(278)	第四节 抗肠蠕虫药	(314)
第二节 常用氨基苷类抗生素	(280)	第四十五章 抗恶性肿瘤药	(316)
第四十章 四环素类及氯霉素	(284)	第一节 抗肿瘤药的药理与基础	(316)
第一节 四环素类药物	(284)	第二节 常用的抗肿瘤药	(317)
第二节 氯霉素	(287)	第三节 抗肿瘤药的应用原则	(322)

第八篇 其他治疗药物

第四十六章 作用于免疫系统的药物	(324)	障碍的药物	(343)
第一节 概述	(324)	第一节 治疗良性前列腺增生的药物	(343)
第二节 免疫抑制药	(324)	第二节 治疗勃起功能障碍的药物	(347)
第三节 免疫增强药	(328)	第四十九章 治疗骨质疏松的药物	(352)
第四十七章 影响自体活性物质的药物	(331)	第一节 骨吸收抑制药	(353)
第一节 组胺和抗组胺药	(331)	第二节 骨形成促进药	(358)
第二节 5-羟色胺类和抗5-羟色胺药	(334)	第三节 骨矿化促进药	(362)
第三节 二十碳烯酸类药物	(335)	第五十章 基因治疗的药物	(364)
第四节 一氧化氮及其供体与抑制药	(338)	第一节 基因治疗的策略	(364)
第五节 血小板活化因子	(338)	第二节 基因治疗的条件	(364)
第六节 多肽类	(339)	第三节 基因治疗载体	(366)
第七节 腺苷与药理性预适应	(341)	第四节 基因治疗临床应用	(369)
第四十八章 治疗良性前列腺增生及男性勃起功能 障碍的药物	(343)	第五节 基因治疗问题和前景	(371)
第一节 治疗良性前列腺增生的药物	(343)		
第二节 治疗勃起功能障碍的药物	(347)		
第四十九章 治疗骨质疏松的药物	(352)		
第一节 骨吸收抑制药	(353)		
第二节 骨形成促进药	(358)		
第三节 骨矿化促进药	(362)		
第五十章 基因治疗的药物	(364)		
第一节 基因治疗的策略	(364)		
第二节 基因治疗的条件	(364)		
第三节 基因治疗载体	(366)		
第四节 基因治疗临床应用	(369)		
第五节 基因治疗问题和前景	(371)		
参考文献	(373)		
中英文药物索引	(375)		

第一篇 总论

第一章 绪论

问题

1. 何谓药理学?为什么医学生必须学习药理学?
2. 如何理解药理学是一门桥梁科学?
3. 药物是如何研究发现的?药物成为药品必须经过哪些研究程序?

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)之间的相互作用及其作用规律的科学。

药品(medicine)是药物(天然药、化学药、生物药等)制成一定的剂型,投放市场进行交易,并规定有适应证或者功能主治、用法和用量的一种特殊商品。

药物(drug)是指能够影响机体器官生理功能和(或)细胞代谢活动,用于预防、诊断、治疗疾病和计划生育等方面的物质。毒物(poison)是指对机体能产生毒害作用、损害机体健康的化学物质。一般来说,药物对用药者有益,安全范围较大,使用剂量过大时对机体可能有毒性作用;毒物的安全范围小,在使用较小剂量时即对机体有明显的毒性作用,针对特定情况使用特定剂量的某些毒物时,也可能产生治疗作用。因此,药物和毒物之间并无明确界限。

按药物的管理分为普通药和特殊药。特殊药指由国家药品行政管理部门指定单位生产、管理、经营和特定层次的医生使用的药物,这类药物包括麻醉性药品、精神药品、剧毒药品、放射性药品;其他药物为普通药物。按药物的使用分为处方药与非处方药。处方药(prescription drug, Rx)是指必须凭执业医师和执业助理医师处方方可购买、调配和使用的药品;非处方药(nonprescription drug)是指由国家药品监督管理部门公布的,不需要凭执业医师和执业助理医师处方,消费者可以自行判断、购买和使用的药品。在国外又称之为“柜台药”(over the counter drugs),简称 OTC,已成为全球非处方药的标识。

药理学研究内容包括:①药物效应动力学

(pharmacodynamics),简称药效学,主要研究药物对机体的作用,包括药物的药理作用、作用机制、临床应用和不良反应等;②药物代谢动力学(pharmacokinetics),简称药动学,主要研究机体对药物的作用,包括药物在体内的吸收、分布、生物转化和排泄过程,特别是血药浓度随时间变化的规律等。

药理学的学科任务包括:①阐明药物与机体相互作用的基本规律和原理,作为临床药物治疗学的基础,指导临床合理用药,使药物发挥最佳疗效,减少不良反应;②研究开发新药,发现药物新用途,推动医药学的发展;③为探索生命科学提供重要的科学依据和研究方法,促进生命科学的发展。

二、药理学发展简史

药理学的发展是与药物的发现、发展紧密联系在一起的,没有药物就没有药理学。远古时代人们为了生存,从生产、生活经验中认识到某些天然物质可以治疗疾病与伤痛,古代药物都来源于植物、动物和矿物等天然物质。我国是一个古老的药物大国,在数千年的药物发展文明史中,中华民族作出了杰出贡献,世界上最早的医学理论和药典都是中国的,中国对世界药学的历史性贡献是无与伦比的。早在公元一世纪前后,我国就出现了药物学著作《神农本草经》,全书收载药物 365 种,其中不少药物沿用至今,如大黄导泻、麻黄平喘、海藻治瘰、楝实祛虫、柳皮退热、常山截疟等。《神农本草经》被历代学者不断修订和增补,于唐代(公元 659 年)时期出版的《新修本草》是我国第一部由政府颁发的药典,也是世界上第一部由政府颁发的药典,收载天然药物 884 种,比西方最早的纽伦堡药典早 883 年。明代(公元 1596 年)伟大的药物学家李时珍历时 27 年,编写了一部闻名于世的药物学巨著《本草纲目》,全书 52 卷,约 190 万字,收载药物 1892 种,方剂 11 000 余条,附插图 1160 幅,在国际上有七种文字译本流传。此外,埃及的《埃泊斯医药籍》、希腊医生狄奥斯库编著的《古代药理学》和罗马

医生盖林编著的《药理学》等都曾在药理学的发展中做出过巨大贡献。

18世纪,生理学和化学的发展为现代药理学的兴起奠定了基础。意大利生理学家 F. Fontana (1720~1805)通过动物实验对千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 F. W. Serturmer(1783~1841)首先从罂粟中分离提纯吗啡所证实。

19世纪,现代药理学问世。药理学作为一门独立的学科应从德国 R. Buchheim 教授(1820~1879)算起,他建立了第一个药理实验室,写出了第一本药理学教科书,也是世界上第一位药理学教授。其学生 O. 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。19世纪初叶,有机化学的发展为药理学研究提供了条件,人们不断从植物中提取出活性成分,得到纯度较高的药物,如依米丁、奎宁、土的宁、可卡因等。1878年,英国生理学家 J. N. Langley 根据阿托品与毛果芸香碱对猫唾液分泌影响的研究,提出了受体概念,为受体学说的建立奠定了基础。

20世纪,化学制药技术的发展和药物构效关系的阐明,使药理学研究进入了一个新的阶段。人工合成的化合物和化学修饰天然有效成分的产物被视为发展新药的重要来源。如1909年,德国微生物学家 P. Ehrlich 从近千种有机砷化合物中筛选出对治疗梅毒有效的新药凡纳明。1935年,他的同胞 Domagk 发现磺胺类可以治疗细菌感染。1940年,英国微生物学家 H. W. Florey 在 A. Flemming 研究的基础上,从青霉菌培养液中分离出青霉素。20世纪30年代到50年代是新药发明的鼎盛时期,许多抗生素、抗菌药、抗疟药、抗组胺药、镇痛药、抗高血压药、抗精神失常药、抗癌药、激素类药物以及维生素类药物等纷纷问世,开创了用化学药物治疗疾病的新纪元,是药理学发展史上一个新的里程碑。

20世纪50年代,分子生物学的迅猛发展为药理学研究提供了全新的视野和方法。自1953年发现DNA双螺旋结构后,许多生物大分子物质的结构和功能被世人所认识,加深了人们对生命本质以及药物分子与生物大分子之间相互作用规律的认识,促使药理学研究从宏观进入微观,从系统、器官水平深入到分子水平,再次引发一场以基因工程药物为标志的制药工业革命。基因工程药物是先确定对某种疾病有预防和治疗作用的蛋白质,然后将控制该蛋白质合成过程的基因(目的基因)取出来,经过一系列基因操作,最后将该基因放入可以大量生产的受体细胞中去,这些受体细胞包括细菌、酵母菌、动物或动物细胞、植物或植物细胞,在受体细胞不断繁殖过程中,大规模生产具有预防和治疗这些疾病的蛋白质,即基因

工程药物,也简称基因药物。若目的基因直接在人体组织靶细胞内表达,就成为基因治疗。基因工程药物包括细胞因子、重组蛋白质药物、抗体、疫苗和寡核苷酸药物等,主要用于防治肿瘤、传染病、哮喘、糖尿病、遗传病、心脑血管病、类风湿关节炎等疑难病症。全球开发的第一个基因工程药物是重组人胰岛素于1982年投入市场,在临床上已经开始广泛应用。

随着生理学、生物化学、细胞生物学、分子生物学等学科的发展以及单克隆技术、基因重组技术的出现,药理学已经从单一学科发展成为与众多学科如生药学、植物化学、药物化学、药物分析、药剂学、药物治疗学及毒理学等密切相关的一门综合学科。在与其他学科共同发展、相互渗透、分化融合的过程中,药理学从实验药理学到器官药理学,进一步发展到分子药理学;并出现了许多药理学分支如临床药理学(clinical pharmacology)、生化药理学(biochemical pharmacology)、分子药理学(molecular pharmacology)、免疫药理学(immunopharmacology)、心血管药理学(cardiovascular pharmacology)、神经药理学(neuropharmacology)、遗传药理学(pharmacogenetics)等。

我国现代药理学形成的标志是20世纪20年代各医学院校相继开设实验药理学课程和1926年创立包含有药理学专业委员会的中国生理学会。张昌绍(1909~1967)教授是中国现代药理学的奠基人。我国药理学工作者在现代药理学研究中也做出了应有的贡献,特别是在中药药理研究中做了大量的工作,如青蒿素的抗疟、喜树碱和紫杉的抗癌、羊角拗苷和黄夹苷的强心、罗通定的镇痛研究等。药学家屠呦呦(1930~),在1971年首先从黄花蒿中发现抗疟有效提取物,1972年又分离出新型结构的抗疟有效成分青蒿素,这一医学发展史上的重大发现,每年在全世界尤其在发展中国家,挽救了数以百万计疟疾患者的生命,2011年9月,获得被誉为诺贝尔奖“风向标”的拉斯克奖。这是中国生物医学界迄今为止获得的世界级最高奖。

可以预期,随着科学技术的发展,药理学在防治疾病、维护人类健康的过程中将发挥越来越重要的作用。

三、药理学研究方法

药理学是一门实践性很强的学科,它充分利用相关学科的理论和技术来研究药物的作用及作用机制。根据药理学发展的不同阶段药理学实验可分为:①实验药理学方法,对象是整体动物,研究药物的药效;②器官药理学方法,对象是器官或组织,研究药物的作用部位;③分子药理学方法,在细胞水平、分子水平,研究药物的作用机制和机体对药物的处置。前者也称之为在体(*in vivo*)实验,后者称之为离体(*in*

in vitro)实验。根据实验研究对象的不同,药理学的实验方法分为:①实验药理学方法,以清醒或麻醉的健康动物的正常器官、组织、细胞、亚细胞、受体分子和离子通道等为实验对象,进行药效学和药动学的研究。实验药理学方法对于分析药物作用、作用机制及药物代谢动力学的过程具有重要意义。②实验治疗学方法,以病理模型动物或组织器官为实验对象,观察药物治疗作用的方法。实验治疗学方法既可在整体进行,也可用培养细菌、寄生虫及肿瘤细胞等方法在体外进行。③临床药理学方法,以健康志愿者或病人为对象,研究药效学、药动学,并对药物的疗效和安全性进行评价等。根据实验研究方法的不同,药理学实验方法可分为多种:①形态学方法,包括解剖、组织切片、各种光镜、电子显微镜、组织化学、放射自显影等技术;②功能学方法,用实验仪器记录生命现象,包括电生理学技术、血流动力学测定技术、行为学测定方法等;③生物学方法,应用生物化学、分子生物学、免疫学和生物学等的理论和测定药物对机体分子水平的改变,包括酶法、电泳法、蛋白层析法、放射免疫法、酶联免疫法、荧光免疫法、核素示踪法、基因重组技术、克隆技术、PCR、转基因技术、蛋白质表达技术等;④分析化学方法,包括光学分析法、色谱分析法、质谱分析法等。

四、药理学在新药研究与开发中的地位

新药是指化学结构、药品组分或药理作用不同于现在药品的药物。我国《药品管理法》规定“新药指未曾在中国境内上市销售的药品”;“已生产过的药品若改变剂型、改变给药途径、改变制造工艺或增加新的适应证,亦属新药范围”。新药的研究与开发是一个非常严格而复杂的过程,是一项科技含量高、投资多、周期长、风险大、效益高的系统工程,对发展国民经济和保障人民身体健康具有重要意义。

一种新药从发现到应用于临床,一般要经过创新和开发两个阶段。在创新阶段,首先要从大量化学合成物或从天然物质分离提纯产物中,通过有效而可靠的病理模型筛选出有效成分,从而发现有开发价值的化合物,称之为先导化合物(lead compound)。在开发阶段,则严格按照国家关于《新药注册管理办法》的有关规定对先导化合物进行系统研究,这一研究过程包括工艺学研究、制剂研究、质量控制、药效学评价、安全性评价、临床试验等。新药研究大致可分为临床前研究、临床研究和上市后药物监测(post-marketing surveillance)三个阶段。临床前研究主要由药理学研究和药理学研究两部分组成,前者包括药物制备工艺路线、理化性质及质量控制标准等,后者以实验动物为研究对象,研究药物的药效学、药动学及毒理学。临床前研究是新药从实验研究过渡到临床应用必不可

少的阶段,因为人和动物对药物的反应性存在着明显的种属差异,因此,以动物为研究对象得出的结论最终必须依靠以人为研究对象的临床药理研究才能对药物的疗效和不良反应作出准确而科学的评价。新药的临床研究一般分为四期:Ⅰ期临床试验:是在20至30例正常成年志愿者身上进行初步的临床药理学及人体安全性评价试验,观察人体对于新药的耐受程度和药代动力学,为制定给药方案提供依据。Ⅱ期临床试验:治疗作用初步评价阶段。为随机双盲对照临床试验,观察病例不少于100例,其目的是初步评价药物对目标适应证患者的治疗作用和安全性,也为Ⅲ期临床试验研究设计和给药剂量方案的确定提供依据。Ⅲ期临床试验:治疗作用确证阶段。其目的是进一步验证药物对目标适应证患者的治疗作用和安全性,评价利益与风险关系,最终为药物注册申请的审查提供充分的依据。试验一般采用多中心的,具有足够样本量(目标适应证病例数不少于300例)的随机盲法对照临床试验。新药通过Ⅲ期临床试验后,方能被批准生产、上市。Ⅳ期临床试验:也称为上市后药物监测或售后调研(post-marketing surveillance),属新药上市后应用研究阶段。其目的是考察在广泛使用条件下的药物的疗效和不良反应,评价在普通或者特殊人群中使用的利益与风险关系以及改进给药剂量等。

药物临床试验还包括生物等效性试验,是指用生物利用度研究的方法,以药代动力学参数为指标,比较同一种药物的相同或者不同剂型的制剂,在相同的试验条件下,其活性成分吸收程度和速度有无统计学差异的人体试验。

五、药理学的特点

从药理学的发展史中我们不难发现,药理学是以生理学为基础,借鉴有机化学、药物化学、生物化学、病理学、病理生理学、微生物学、免疫学、分子生物学等学科的理论和技术发展而形成的一门综合性学科。因此,学好药理学必须具备坚实的基础医学和化学等方面的基础知识,否则难以理解药物作用和作用机制。

药理学是一门桥梁性学科。药理学是以基础医学为其理论基础,通过研究药物的作用规律、开发新药等方面的工作为临床实践服务,因而架起了基础医学与临床医学之间的桥梁。另一方面药理学既是医学学科中必不可少的主干课程,又是药学学科的主干课程,故架起了医学和药学之间的桥梁。也因为药理学是研究药物的一门学科,同时也架起了传统医学(民族医学)和现代医学(西医)之间的桥梁。

学习药理学的目的主要是掌握药物作用的基本规律及临床用药的基本规律,充分发挥药物的治疗效

果,尽量避免药物的不良反应,以求达到正确、有效、安全治疗疾病的目的,所以说药理学是一门应用性学科。新药的发现是通过实验研究得出的结论,可以说药理学也是一门实验性学科。结合药理学特点,我们在学习药理学时应注意以下六点:

1. 紧密联系基础医学理论 药理学涉及的知识范围很广,其基本理论与生理学、生物化学、微生物学、病理学有极其密切的联系。因此,在学习每一类药物之前,有针对性地复习和联系相关的基础医学知识,对于理解和记忆药物的药理作用,作用机制有事半功倍的效果。例如学习抗心律失常药前一定要理解心肌电生理知识,学习强心苷前复习心功能不全的病理生理。

2. 紧密联系临床 学习药理学的一个重要目的是防治疾病,如果对疾病没有一个大致的了解,就无从谈药物的临床应用,本教材每章中列入典型案例或问题就是对临床病例的提前介入或引导读者深入学习。

3. 掌握药物的共性与个性 药理学涉及药物品种繁多,单个记忆的确很困难。因此,在学习中应注重药物按药理作用的分类,通过代表药的学习,掌握每类药物作用的共同规律,采用比较和分析的方法,区分各种药物在体内过程、作用强度、用途、不良反应或用药方法等方面的特性,达到概念清晰、记忆牢固和正确选用的效果。

4. 掌握药理学的内在规律 药理学各论中对代表药物的阐述一般都有药理作用、作用机制、临床应用、不良反应、药物相互作用与禁忌证。

5. 注意药物的两重性 药物作用于人体,不仅产生对机体有益的防治作用,而且产生对机体有害的不良反应。当药物的用量过大、用时过久或机体对药物敏感性增高时,任何有效的药物也就成为有害的毒物。因此在学习中应全面掌握药物的治疗作用和不良反应,用以权衡投药后的利与害,确定要不要用药,用什么药,如何用药,预防或减轻药物对机体的损害。

6. 重视药理学实验 药理学属于实验性科学。所有药物作用和作用机制的结论,都是从实验中得来的,并在临床医疗实践中得到证实。药理学实验是药理学教学的重要组成部分,对学好药理学理论有重要作用。因为药理学内容繁多、抽象,不同种类药物之间没有很多的内在联系,这就要求我们在学好理论的

同时,通过药理学实验使得一些概念、规律和结论更加形象化,有些临床难以观察到的现象也可以通过动物实验得以观察。综合性和设计性实验也有助于培养动手能力,提高观察问题、分析问题和解决问题的能力以及创新能力。

学习方法因人而异,需要自己去总结,但也有一些共性方面的经验。每一门学科总能找出其特点及内在规律,一定要在理解的基础上学习记忆,切忌死记硬背,在全面了解的基础上,从粗到细,分类归纳。就药理学学习而言重点抓代表药,找共性,抓比较,找个性;药物的作用联系其用途;药物的体内过程联系其用法;药物的不良反应联系其禁忌证及其注意事项。

Summary

Drug is a kind of material that effect physiologic function of organismic organ and cellular metabolic activity of for prevention, diagnosis, treatment, and birth control.

Pharmacology is a kind of science that studies the interaction and effective disciplinarian between drug and organism (include pathogen). It provided basic theory, essential knowledge and scientific method for clinic rational administration, prevention and cure diseases.

The study contents of pharmacology include pharmacodynamics and pharmacokinetics. Pharmacodynamics studies the action of a drug on the body including pharmacological effect, mechanism of action, clinical application and adverse effect. Pharmacokinetics studies the action of a body on the drug including physiological disposition of a drug, such as absorption, distribution, biotransformation and excretion of a drug.

Pharmacology has an important status in study and development for new drugs.

(吴基良)

第二章 药物效应动力学

问题

1. 什么是药物作用、药理效应? 药理效应选择性与药物作用特异性的关系?
2. 药理效应与疗效、不良反应之间的关系?
3. 从药物的量-效曲线可获得哪些重要信息?
4. 治疗指数和安全范围的内涵?
5. 药物作用机制有哪些类型?
6. 反映激动药内在活性和亲和力的参数有哪些?

药物效应动力学(pharmacodynamics,简称药效学)研究药物对机体的作用、作用规律及作用机制。药效学的研究为临床合理用药和新药研究提供依据,同时通过研究药物分子机制,也可促进生命科学的发展。

第一节 药物作用的基本规律

一、药物作用与药理效应

药物引起的机体生理生化功能或形态的变化称为药理效应(effect),而产生药理效应之前,药物与机体细胞上的靶位结合时引起的初始反应称之为药物作用(drug action)。药物作用是指药物对机体的初始作用,是动因。药理效应是药物作用的结果,是机体反应的表现。由于两者意义相近,使用时通常两词通用。

（一）兴奋作用和抑制作用

在药物作用下,机体原有功能提高或增强称为兴奋作用(excitation),如肾上腺素的升高血压作用、呋塞米增加尿量作用等;功能降低或减弱称为抑制作用(inhibition),如阿司匹林的解热作用和地西泮的中枢抑制作用等。

（二）局部作用和全身作用

局部作用(local action)是指药物吸收入血液前在给药部位所产生的作用,如局麻药的局部麻醉作用,口服硫酸镁的导泻和利胆作用。全身作用(general action)是指药物吸收入血液后分布到作用部位所产生的作用,如注射硫酸镁的抗惊厥作用和降压作用。

（三）药物作用的特异性和选择性

多数药物发挥作用是通过与作用部位的靶位结

合后产生的,这种结合取决于药物和靶点的化学结构,有严格的对应关系,这种对应关系的专一性决定了药物的作用具有特异性(specificity)。例如,阿托品特异性地阻断M胆碱受体,而对其他受体无明显作用。药物作用特异性的物质基础是药物的化学结构。药物作用的选择性(selectivity)是指在全身用药的情况下,药物对机体器官系统作用的有无或作用强弱的差异。药物选择性高,作用范围窄,临床应用少,副作用也少;药物选择性低,作用范围广,临床应用多,副作用也多。药物选择性产生的基础与药物在体内的分布不均匀、机体组织细胞和结构不同以及生化功能存在差异等因素有关。药物作用特异性强并不一定意味着选择性高,即二者不一定平行。例如,阿托品特异性地阻断M胆碱受体,但其药物作用选择性并不高,对心脏、血管、平滑肌、腺体及中枢神经系统都有影响。药物作用的选择性是在一定剂量下产生的,任何药物剂量过大都可引起广泛的作用。

二、治疗作用与不良反应

（一）治疗作用

凡符合用药目的,具有防治疾病效果的作用称为治疗作用,又称治疗效果,简称疗效(therapeutic effect)。根据治疗目的和效果,治疗作用又可分为:

1. 对因治疗(etioloical treatment) 用药目的在于消除原发致病因子,彻底治愈疾病,如呼吸道感染用抗生素治疗。

2. 对症治疗(symptomatic treatment) 用药目的在于缓解疾病症状,如高热时应用解热镇痛药治疗,以解除发热给病人带来的痛苦。

对因治疗和对因治疗都很重要,要同时兼顾。根据病情的发展和症状的严重程度,有时以对因治疗为主,有时以对症治疗为主。对症治疗不能根除病因,但对病因未明暂时无法根治的疾病却是必不可少的。在临床实践中,应坚持“急则治其标,缓则治其本,标本俱急,标本同治”的原则。

3. 补充治疗(supplementary therapy) 又称替代治疗(replacement therapy),用药的目的在于补充营养性物质或内源性生物活性物质的不足,如甲状腺功能低下症时给予甲状腺素治疗。补充治疗既不同

于对因治疗,也不同于对症治疗。

(二) 不良反应

凡不符合用药目的,并给病人带来不适或痛苦的反应统称为不良反应(adverse reaction)。不良反应主要有以下几类:

1. 副作用(sid^e reaction) 治疗剂量下出现的与治疗目的无关的作用,又称副反应。副作用具有下列特点:①是药物固有的作用;②是在治疗剂量下出现的,此不同于毒性反应;③副作用与治疗作用可因治疗目的不同而相互转化;④一般反应较轻,并可预知。副作用的产生与药物选择性低有关,药物选择性越低,副作用越多。如阿托品具有松弛内脏平滑肌、抑制腺体分泌等作用,当临床用于解除胃肠痉挛时,可出现口干等副作用。

2. 毒性反应(toxic reaction) 毒性反应是指剂量过大或用药时间过长,药物在体内蓄积过多而发生的危害性反应,一般比较严重。有时用药剂量不大,但机体对药物过于敏感也能出现毒性反应。绝大多数药物都有一定的毒性。毒性反应包括急性毒性、慢性毒性和特殊毒性反应。急性毒性(acute toxicity)是短期大量应用发生的,多损害循环、呼吸及神经系统功能,常用药物的半数致死量(LD₅₀)来表示。慢性毒性(chronic toxicity)是指长期用药时,药物在体内蓄积而逐渐发生的,常损害肝、肾、骨髓、内分泌系统等功能,可用长期毒性试验来判断。特殊毒性反应是长期用药后细胞的遗传基因发生改变所引起的反应,包括致癌(carcinogenesis)、致畸胎(teratogenesis)和致突变(mutagenesis)反应,简称“三致”。

3. 后遗效应(residual effect) 是指停药后血药浓度下降至阈浓度以下时所残存的药理效应,例如服用巴比妥类催眠药后,次晨出现的乏力、困倦等现象;长期服用肾上腺皮质激素后可致肾上腺皮质功能低下,数月内难以恢复等。

4. 停药反应(withdrawal reaction) 是指病人长期应用某种药物,突然停药后病情恶化的现象,又称回跃反应(rebound reaction)。例如,长期服用可乐定的高血压患者突然停药,可出现血压急剧升高;癫痫患者长期服用苯妥英钠,突然停用时,可诱发更严重的癫痫发作。

5. 变态反应(allergic reaction) 是药物引起的免疫反应,反应性质与药物原有药理效应无关,其临床表现包括免疫学中的各种类型,发生反应与否与所用药物剂量无关,且事先无法预知。药物本身、药物的代谢产物、制剂中的杂质或辅剂均可成为过敏原。大分子多肽或蛋白质类药物直接具有抗原性。非肽类药物可作为半抗原与机体蛋白结合形成完全抗原,经过接触 10 天左右的敏感化过程而发生反应,也称

过敏反应(hypersensitive reaction)。变态反应常见于过敏体质病人,反应的严重程度个体差异很大,从轻微的皮疹、发热到造血系统功能抑制、肝肾功能损害、休克等,如磺胺药引起的皮疹,青霉素引起的过敏性休克。

6. 特异质反应(idiosyncratic reaction) 与变态反应不同,是指少数病人由于遗传因素对某些药物的反应性发生了改变。一般是由于基因缺陷引起了异常的药效学和药动学过程。特异质反应表现为对药物的反应特别敏感或者是对大剂量药物极不敏感。如红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏者服用伯氨喹(primaquine)后,可发生严重的溶血性贫血,维生素 K 环氧化物还原酶变异者对华法林的抗凝血作用耐受,这些都是遗传因素决定的异常。

7. 依赖性(dependence) 是由药物与机体相互作用造成的一种精神状态,有时也包括身体状态,表现出一种强迫性地或定期用该药的行为和其他反应,具体见第四章。

三、药物剂量与效应关系

药理效应的强弱与其剂量大小或浓度高低间的依赖关系即剂量-效应关系(dose-effect relationship),简称量-效关系。以药物效应强度为纵坐标,药物剂量或浓度为横坐标,得到的曲线即量-效曲线(dose-effect curve)。药理效应按性质可以分为量反应和质反应,因此量-效曲线又可分为量反应量-效曲线和质反应量-效曲线。

(一) 量反应量-效曲线

量反应(graded response)是指药理效应可用连续性数量值表示的反应。可用具体数量或最大反应的百分率表示,例如血压的升降、平滑肌的舒缩强度、心率或尿量的变化等。如果横坐标为药物的普通剂量(在体实验)或浓度(体外实验),以效应强度为纵坐标作图,量-效曲线呈直方双曲线(rectangular hyperbola);如果横坐标改为对数剂量或浓度,量-效曲线呈对称 S 型曲线(图 2-1)。

对量反应的量效曲线进行分析可以获得用于衡量药理作用的几个参数:

1. 最小有效量(minimal effective dose)或最低有效浓度(minimal effective concentration) 指引起药理效应的最小剂量或最小药物浓度,亦称阈剂量或阈浓度(threshold dose, threshold concentration)。

2. 最大效应(maximal effect, E_{max})或效能(efficacy) 随着药物剂量或浓度的增加,效应也相应增强,当剂量增加到一定程度时再增加药物剂量或浓度而其效应不再继续增强。这一药理效应的极限称为最大效应或效能。

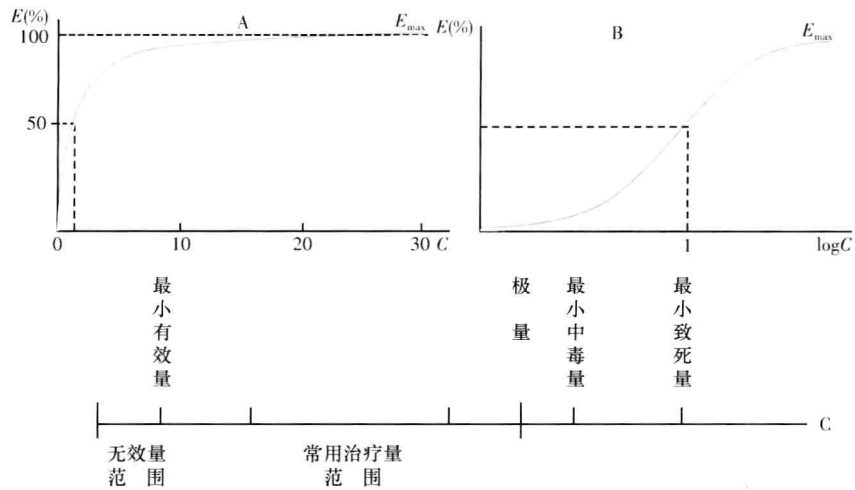


图 2-1 量反应的量-效曲线

A. 横坐标为药物的普通剂量; B. 横坐标为对数剂量; C. 药物随剂量增加的效应关系

3. 效价强度(potency) 用于作用性质相同的药物之间的等效剂量的比较,达到相同的药理效应时所需要的药物剂量的多少反映药物的效价强度的大小。常用 50% E_{max} 所对应的剂量表示。引起相同效应所需的剂量越大,则效价强度越小。药物的最大效应与效价强度从不同角度反映药物作用的强度,常用于同类药物间作用强度的比较,二者并不完全平行,在临床上具有不同的意义。例如,利尿药以每日排钠量为效应指标进行比较,氢氯噻嗪的效价强度大于呋塞米,而後者的最大效应大于前者(图 2-2)。一般而言,药物的最大效应更具有实际意义。

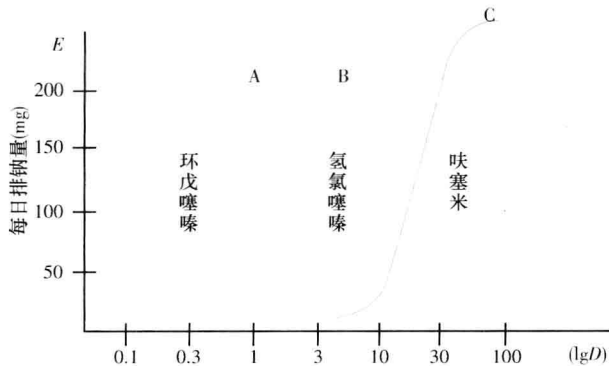


图 2-2 A、B、C 三种药物的效能与效价比较

4. 斜率(slope) 是指量-效曲线中段(50% E_{max})的曲线坡度。斜率越大,说明药物剂量的微小变化即可引起效应的明显改变,提示药效较剧烈;斜率越小,提示药效相对较温和。斜率的大小是确定临床用药剂量范围的依据之一。

(二) 质反应量-效曲线

质反应(quantal response, all-or-none response)是指药物的效应表现为反应性质的变化,即全或无,阳性或阴性,常用阳性反应的频数或阳性反应率表

示,如有效与无效;死亡与存活,惊厥与不惊厥等。如果纵坐标是阳性反应的频数或阳性反应率,质反应量-效曲线呈频数分布曲线,横坐标用对数剂量表示则呈正态分布。如果纵坐标是累积阳性反应频数或累积阳性反应率,横坐标为药物的普通剂量,质反应量-效曲线呈长尾 S 型;如果横坐标改为对数剂量表示,曲线呈对称 S 型曲线(图 2-3)。

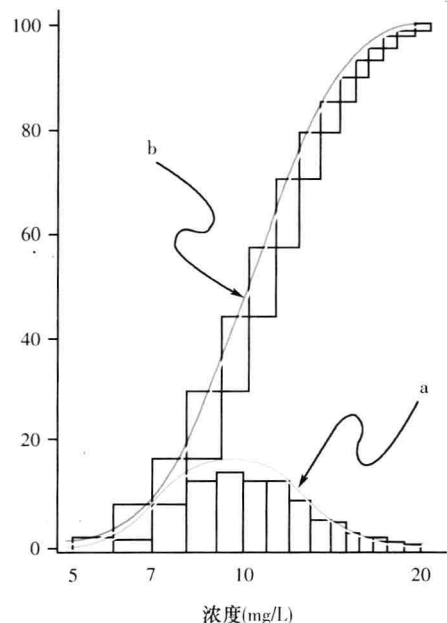


图 2-3 质反应量-效曲线

a: 频数分布曲线; b: 累积量效曲线

从质反应的量效曲线也可以获得用于衡量药理作用的几个参数:

半数有效量(median effective dose, ED_{50}),即能引起 50% 的实验动物出现阳性反应的药物剂量;如效应为死亡,则称为半数致死量(median lethal dose, LD_{50})。质反应药物的作用强度与其半数有效量大小

成反比,半数有效量大,表明药物的作用相对较弱。药物的安全性与其半数致死量大小成正比,半数致死量越大,药物的毒性相对越小,越安全。药物的 LD_{50}/ED_{50} 的比值称为治疗指数(therapeutic index, TI),常用以表示药物的安全性,比值越大相对安全性越大,反之越小。但如果药物的量效-曲线与其剂量-毒性曲线不平行时,则 TI 值不能完全表示药物的安全性。为此,有人把 5%致死量(LD_5)与 95%有效量(ED_{95})的比值(LD_5/ED_{95})定为安全系数,把 1%致死量(LD_1)与 99%有效量(ED_{99})之间的距离定为安全范围,用来衡量药物的安全性。

治疗窗(therapeutic window)是反映药物安全性的另一参数,即治疗浓度的范围,其值介于最小有效浓度和最小中毒浓度之间(见图 2-1),是根据药物的药效及毒性的量-效曲线提出的量化安全性指标。窗口的大小即治疗浓度的范围,该范围的高低限间比值如超过 5 则该药的安全性较大。

四、药物结构与效应关系

药物的结构与药理活性或毒性之间的关系称为构效关系(structure activity relationship, SAR)。药物结构的改变,包括其基本骨架、侧链基团、立体异构(手性药物)和几何异构(顺式或反式)等的改变均可影响药物的理化性质,进而影响药物的体内过程、药效乃至毒性。构效关系是药理学的重要概念,对于深入认识药物的作用机制,比较同类新、老药物的结构及效应的发展趋势;对于新药研制,定向设计药物结构;对于从本质上学习、掌握药物作用和指导临床合理用药都有重要意义。

SAR 的阐明始于磺胺药的发现和后续研究工作。为了定向研制更好的药物,大量的磺胺结构类似物被合成和进行对比实验,从而认识到分子结构与药理活性之间的关系存在内在规律性,人们开始对药物的 SAR 有了初步的认识。随后,出现了定量的构效关系(quantitative structure-activity relationship, QSAR)研究,即运用数学方法计算一系列类似化合物的生物学活性与化学结构之间的关系,通过回归分析推算未知化合物的生物效应,找出最佳化合物应具备的化学结构,从而设计新药的分子结构。近年来,人们注意到分子空间构象的三维定量构效关系(3 dimension quantitative structure-activity relationship, 3D-QSAR),目前已应用高性能计算机辅助进行 3D-QSAR 的研究,即所谓的计算机辅助药物设计,极大地提高了药物研发的效率。随着对受体结构信息和药物三维结构认识的不断深入,分析药物分子三维结构与受体作用的相互关系,将更加深入地揭示药物与受体相互作用的机制。

第二节 药物的作用机制

药物作用的主要机制可以概括为两个大的方面,即受体途径和非受体途径。

一、受体途径

大多数药物是通过与生物机体内的大分子成分相互作用而产生药理学作用的。这些相互作用改变了所作用的相关大分子的功能,从而引起生物化学和生理学变化,导致药物的特异性效应。这些和药物发生相互作用的生物大分子即是受体(详见第三节)。因此,受体是大多数药物的作用靶点,它与药物的相互作用是大多数药物产生药理效应的机制。

二、非受体途径

1. 非特异性作用 其特点是药物发挥作用的面广,无特异性靶点,如抗酸药通过中和胃酸而治疗胃酸过多或溃疡病;静脉注射甘露醇增高血浆渗透压而使组织脱水,用于治疗脑水肿;口服硫酸镁所引起的导泻作用;口服碳酸氢钠促进巴比妥类等酸性药的排泄;二巯丙醇等络合剂解救重金属中毒的作用等。

2. 影响细胞的代谢过程 有些药物本身就是机体生化过程所需要的物质,应用后可以治疗相应物质缺乏症,如铁剂治疗缺铁性贫血,胰岛素治疗糖尿病。有些药物化学结构与机体的正常代谢物质相似,可参与代谢过程,产生非正常代谢产物,不仅不能产生相应的生理效应,反而干扰机体的某些生化过程而发挥药理作用,称为抗代谢药。如 5-氟尿嘧啶结构与尿嘧啶相似,掺入癌细胞 DNA 及 RNA 分子中干扰蛋白质合成而发挥抗癌作用;磺胺药通过抑制细菌的二氢叶酸合成酶,干扰细菌的叶酸代谢,产生抗菌作用。有些药物直接作用于控制蛋白质合成及细胞分裂的生命物质——核酸(DNA 及 RNA)而发挥药理作用,如利福平、喹诺酮类都是影响细菌核酸代谢而发挥杀菌效应的;抗肿瘤药通过干扰细胞核酸合成、破坏 DNA 结构和功能或者嵌入 DNA 中抑制 RNA 合成等环节呈现抗癌作用。

3. 影响体内生理活性物质的合成、转运及释放 有些药物可通过影响体内的生物活性物质的合成或释放而发挥药理作用,如麻黄碱可促进去甲肾上腺素的释放;利血平可耗竭肾上腺素能神经末梢内递质;双香豆素抑制凝血因子的合成,阿司匹林抑制前列腺素的合成;瑞格列奈可促进胰岛 B 细胞释放胰岛素;大剂量碘或碘化物抑制甲状腺素释放。

4. 影响酶的活性 机体内许多生化反应都依赖酶的活性,很多药物通过改变酶活性作为其药理作用的靶点。如新斯的明抑制胆碱酯酶,使乙酰胆碱水解

破坏减少;卡托普利抑制血管紧张素 I 转化酶,减少血管紧张素 II 的生成;奥美拉唑抑制胃黏膜 H^+-K^+-ATP 酶,减少 H^+ 的分泌;长期用药可抑制或诱导肝药酶活性,对药物代谢及其效应产生影响。

5. 影响生物膜及离子通道 生物膜具有选择性转运物质的功能,有些药物能通过改变生物膜的性质而发挥作用,如某些抗心律失常药阻滞心肌细胞膜的 Na^+ 通道,降低自律性和传导性;钙通道阻滞药阻滞细胞外 Ca^{2+} 内流而呈现多种生物活性;利尿药抑制肾小管上皮细胞对 Na^+ 、 Cl^- 的吸收而产生利尿作用;两性霉素 B 可与真菌细胞膜中固醇类物质结合而增加细胞膜的通透性,使膜内离子外漏而杀灭真菌。

6. 影响免疫功能 某些药物本身就是免疫系统中的抗体(如丙种球蛋白)或抗原(如疫苗),直接或间接增强机体的免疫功能;环孢素抑制机体的免疫功能可用于器官移植后的排异反应。

7. 基因治疗 详见第五十章。

第三节 药物与受体

受体的概念是 Ehrlich 和 Langley 于 19 世纪末和 20 世纪初在实验室研究的基础上提出的。当时, Ehrlich 发现一系列合成的有机化合物的抗寄生虫作用和引起的毒性反应有高度的特异性。Langley 根据阿托品和毛果芸香碱对猫唾液分泌具有拮抗作用这一现象,提出在神经末梢或腺细胞中可能存在一种能与药物结合的物质。1905 年他在观察烟碱与箭毒对骨骼肌的兴奋和抑制作用时,认为二药既不影响神经传导,也不是作用于骨骼肌细胞,而是作用于神经与效应器之间的某种物质,并将这种物质称为接受物质(receptive substance)。1908 年 Ehrlich 首先提出受体(receptor)的概念,指出药物必须与受体进行可逆性或非可逆性结合,方可产生作用。同时提出了受体应具两个基本特点:其一是特异性识别与之相结合的配体(ligand)或药物的能力,其二是药物-受体复合物可引起生物效应,即类似锁与钥匙的特异性关系。此后,许多学者对受体进行了大量研究,提出了药物与受体相互作用的几种假说,如占领学说(occupation theory)、速率学说(rate theory)、二态模型(two model theory)等。近 20 年来,越来越多的受体蛋白被分离纯化和分子克隆,受体的结构和功能被阐明,促进了生命科学和医药学的发展。

一、受体的概念和特性

受体是位于细胞膜或细胞内,能与相应的配体分子特异结合,传递信息,引起生物效应的生物大分子。而与相应受体特异结合的物质称为配体,包括内源性神经递质、激素、自体生物活性物质(aut-

coid)、药物等,也称第一信使。受体均有相应的内源性配体。受体一般由一个或数个亚基组成,其分子上的某些立体构型,具有高度选择性,能准确识别和结合配体,该部位称为结合位点(binding site)或受点(receptor site)。

受体具有以下特性:①敏感性(sensitivity):受体只需与很低浓度的配体结合就能产生显著的效应。②特异性(specificity):引起某一类型受体兴奋反应的配体的化学结构非常相似,但不同光学异构体的反应可以完全不同。同一类型的激动药与同一类型的受体结合时产生的效应类似。③饱和性(saturability):受体是大分子的蛋白质,数量有限,药物浓度过大时,药物与受体结合就会饱和,并达到最大效应。由于受体具有饱和性,作用于同一受体的配体之间存在竞争现象。④可逆性(reversibility):配体既可以与受体特异性结合,也可以从配体-受体复合物上解离,因此配体与受体的结合是可逆的。⑤多样性(multiple-variation):同一受体可广泛分布到不同的细胞而产生不同效应,受体多样性是受体亚型分类的基础。

受体的特性并不是固定不变的,受生理、病理及药理因素的影响,经常处于动态变化之中,以维持机体内环境的稳定。受体特性的变化主要体现在数量(密度)和敏感性两方面(详见本节六)。

二、受体与药物间的相互作用

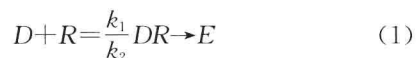
(一) 占领学说

Clark 于 1926 年、Gaddum 于 1937 年分别提出占领学说,该学说认为:受体只有与药物结合才能被激活并产生效应,药理效应的强度与药物占领受体数目成正比,药物占领受体数目取决于药物结合受体的能力和受体周围的药物浓度,当受体全部被占领时出现最大效应。1954 年 Ariens 对占领学说进行了修正,认为药物的效应不但与药物占领受体数目有关,也与药物占领受体后产生效应的能力有关。

药物与受体结合产生效应有两个参数:①亲和力(affinity):表示药物与受体结合的能力,可用一定效应(50% E_{max})所需药物的浓度表示,亲和力与效价强度概念一致;②内在活性(intrinsic activity, α):是指药物与受体结合后产生效应的能力,用最大效应表示,内在活性与效能概念一致。药物与受体结合产生效应不仅需要亲和力,而且还需要有内在活性。

(二) 受体药物反应动力学(占领学说)

药物与受体的相互作用服从于质量作用定律:



(D:药物;R:受体;DR:药物-受体复合物;E:效应)