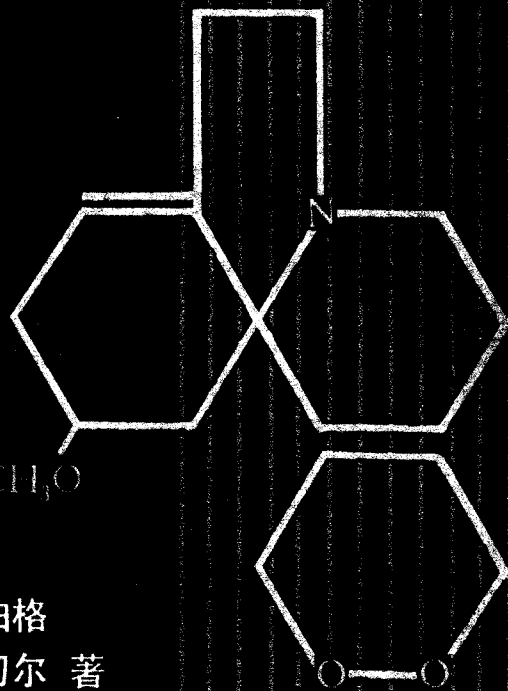


加氏药理学



〔英〕
A. S. V. 伯格
. F. 米切尔 著

科学出版社

内 容 简 介

本书在系统、全面论述药理学内容的基础上,着重概括药理学近年来的一些新进展,如作用于中枢神经系统的药物、肽类、避孕药、化学治疗药等,并对药物动力学、中枢递质等列为专章介绍。此外增加了定量药理学及人体药理学一章。本书与一般药理学不同,不是重点对单个药物进行叙述,而是通过在各章节内阐述与药物作用有关的基础理论、构效关系、现代实验研究方法等来说明药物作用机理,并介绍目前国外临床常用药物。本书精练扼要,取材新颖,富有启发性,有关方面知识较为完整,从而为临床用药提供可靠的基础。

本书可供药理、药学工作者教学参考,也适宜供医药研究工作者、临床医师及医学院校学生阅读。

A. S. V. Burgen and J. F. Mitchell

GADDUM'S PHARMACOLOGY

Oxford University Press, 1978

加 氏 药 理 学

[英] A. S. V. 伯格 J. F. 米切尔 著

彭仁琇 张志善 叶 青 译

江明性 校

责任编辑 吴爱珍

科 学 出 版 社 出 版

北京朝阳门内大街 137 号

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1981 年 11 月第 一 版 开本: 787×1092 1/32

1981 年 11 月第一次印刷 印张: 13 1/2

印数: 0001—7,800 字数: 308,000

统一书号: 14031·32

本社书号: 2357·14

定 价: 2.10 元

A

第八版 序 言

本书自上版发行以来,药理学又有了迅速而广泛的进展,使本版必须将这些新的资料包括进来。

药物代谢动力学已逐渐成为一个重要的领域,它对合理用药有很大的影响,现已值得另立专章介绍。第九章所包括的前列腺素、肽类与组胺 H_2 拮抗剂可能是药理学中发展最快的领域,但重要的进展是在中枢神经系统,特别是有关于多巴胺的作用和阿片的作用以及其它等方面。许多在药理学某一领域中曾视为是奇特的现象,现已被认为乃普遍是与许多药物的作用有关。总之,我们希望新版能将药理学迅速发展所引起的鼓舞人心的形势传达给读者。

与以前的版次一样,本书主要是供临床前医学学生和科学、药学学生所用。给他们介绍药理学的概念,着重于药物作用机理和药物化学结构与作用之间的关系。本书不包括临床药理学内容,而是提供一个良好的基础,使读者日后能在人体治疗学中应用药物。

A.S.V. 伯格 J.F. 米切尔

目 录

第一章 药理学总论	1
什么是药物? (1) 药物对离体组织的作用(2)	
第二章 药物动力学	20
药物静脉注射后的分布(20) 药物注入组织内的吸收(25)	
口服给药(27) 吸入给药(28) 生物利用度(29) 药物的排泄(30)药物的代谢(31)	
第三章 中枢神经系统递质	38
研究中枢作用药物对递质机理的实验方法(38) 神经递质 (41)	
其它可能的中枢递质(50)	
第四章 中枢神经系统抑制药	51
麻醉药(51) 催眠药与镇静药(65) 抗惊厥药(71) 安定药(75) 镇痛药(83)	
第五章 中枢神经系统兴奋药	93
抗抑郁药(93) 惊厥药与回苏药(98) 致幻剂(104)	
第六章 局部麻醉药	108
第七章 胆碱能系统	117
研究胆碱能系统的方法(118) 烟碱样反应(121) 毒蕈碱样反应(134) 混合型受体部位 (138) 胆碱能药物及其拮抗剂(140)	
第八章 肾上腺素能系统	153
交感神经兴奋、去甲肾上腺素和肾上腺素的效应(162) α -阻断剂(168) β -阻断剂(170) 影响去甲肾上腺素释放的药物(173)	
第九章 肽类、组胺和前列腺素	175

药理学的活性肽类(175) 组胺(182) 抗组胺类药(185) 前列腺素(188)	
第十章 循环.....	194
去甲肾上腺素及其有关的化合物(197) 降压药(198)	
心绞痛(203) 强心甙(204) 抗心律失常药(208)	
第十一章 体温和解热镇痛药.....	211
第十二章 消化道.....	219
胃液分泌(219) 抗酸药(221) 呕吐(222) 胆汁(224)	
泻药(225) 保护药、缓和药和收敛药(229)	
第十三章 维生素.....	231
水溶性维生素(231) 脂溶性维生素(240)	
第十四章 血液.....	246
口服铁制剂(247) 巨细胞性贫血(248) 真性红细胞增多(251) 血液凝固(251)	
第十五章 激素.....	256
脑垂体(257) 甲状腺(262) 甲状旁腺(268) 胰腺(269)	
肾上腺甾体化合物(274) 性激素(283)	
第十六章 肾脏药理学.....	295
肾脏正常功能(295) 药物的作用(297)	
第十七章 化学治疗 I: 细菌、真菌、病毒	308
历史(308) 化学治疗作用的原理(311) 耐药性(319)	
抗菌谱(320) 抗菌剂(322) 抗真菌药(332) 抗病毒药(332) 防腐剂(334)	
第十八章 化学治疗 II: 原虫与蠕虫	336
疟疾(336) 利什曼病(339) 锥虫病(340) 毛滴虫属(340)	
阿米巴病(340) 蠕虫病(341) 丝虫(343) 血吸虫病(343)	
第十九章 化学治疗 III: 癌.....	345
癌症化学治疗的一般原则(345) 抗代谢药(350) 烷化剂(352) 免疫抑制剂(356)	

第二十章 定量药理学和人体药理学.....	358
生物检定(358) 序贯分析(377) 定性药理学分析(378)	
新药的发现(379) 新药的发展(383)	
药理学一般补充读物.....	389
计量单位.....	391
水性溶液.....	392
化学环的索引.....	393
索引.....	395

第一章 药理学总论

什么是药物？

药物是一些化学物质，能与生物系统相互发生作用。药物能引起肌肉收缩、腺体分泌、改变组织代谢、引起或阻止细胞的生长或分裂。药物也可以作用于中枢神经系统而改变行为状态、缓解疼痛或影响某些神经性疾患如癫痫、帕金森氏症等。

药物具有不同的作用，这一事实表明它们在与之相互作用的组织中必定是有选择性地影响了不同的细胞。据目前所知，药物只能与组织某一种或多种成分直接结合而发挥作用。此外，药物的选择作用必定依赖于与某些组织成分的结合而不会有其它方式。

在少数情况下，某药对单一的结合部位具有极为明显的选择性，可称之为特异性药物；但更多的情况是药物可与一个以上的部位结合而产生多种作用。若药物的某种作用极为显著而其它作用却很小，就称为高度选择性。

当某药具有多种作用时，一般常将作用分为：主要作用——希望应用的治疗作用或药理作用——和副作用——在特定的应用中所不需要的作用。这种分类方法只适合于特定情况。例如用吗啡缓解疼痛时，由于吗啡作用于肠道而引起的便秘就使人讨厌。但如想降低肠道活动以减轻腹泻，则吗啡对肠道的作用就成为主要作用，而其它作用就成为副作用。

早期年代，药物多数是植物性或动物性的，通过长期实践和日常经验而发现其毒性——例如食入颠茄浆果引起瞳孔散

大、潮红、惊厥或食入鼠李种子而导致峻泻等——这些，再加上某些矿物质如三氧化砷、二氯化汞，就成为十九世纪早期以前药剂师的全部行当。此后，开始分离提取纯药(从干燥阿片中得到吗啡)，并开始人工合成有机化合物。从这以后，大多数新药合成成功，而对激素(如胰岛素)、抗菌物质(如青霉素、链霉素、四环素)等来说，天然产物仍是非常重要的。

药物对离体组织的作用

药物在体内的作用被许多因素搞得复杂化了，如分布、代谢、不同系统的相互作用等。但在离体组织片这种简化的系统中，研究药物的某些基本作用就比较容易。其中最简单的

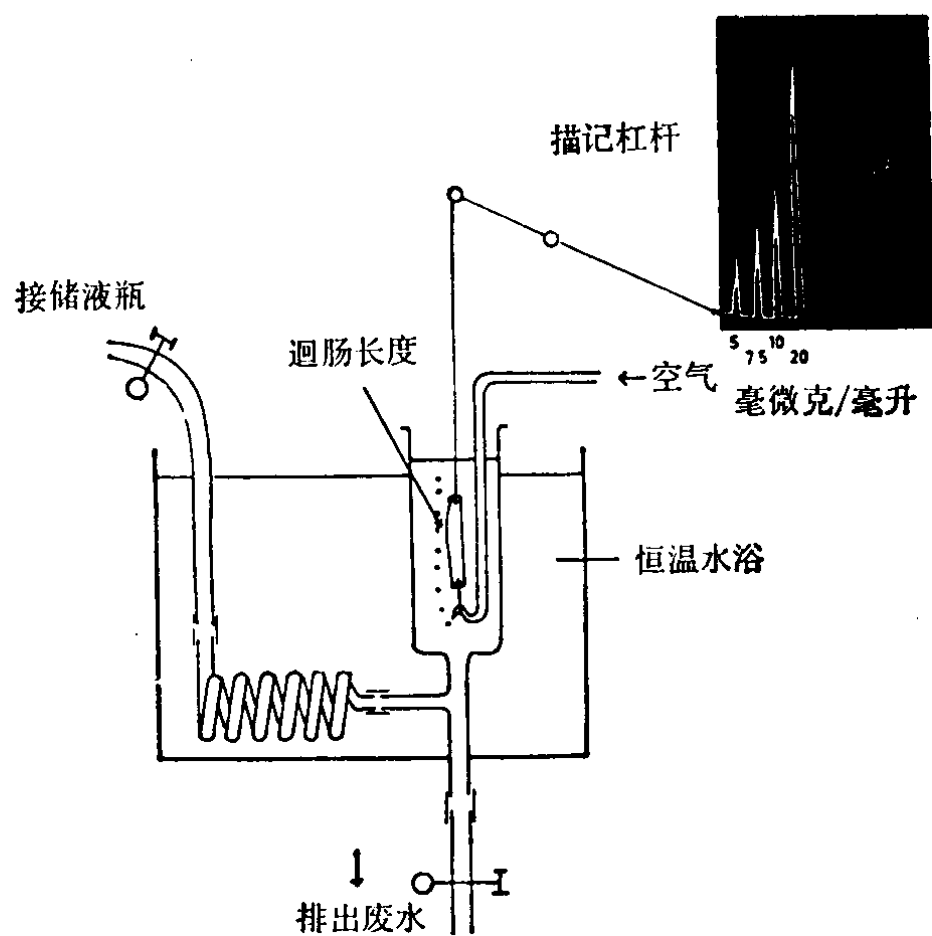


图 1.1 小肠纵行肌收缩记录装置。水浴温度通常保持于 35℃ 左右。

就是小肠。此法最先由 Magnus 所采用。将一小片小肠(2—5 厘米)置于与血浆离子成份相似的盐溶液中,溶液保温、供氧,则此肠片得以存活,并能在数小时内对适当药物发生反应。若将肠片一端固定,另端与杠杆相连,使能描记肠片的长度(图 1.1)。长度决定于肠纵行肌的张力,若加入能使这种肌肉收缩的物质,就能记录到肠片缩短。在体内,这一肌层对起源于肠肌丛的神经纤维能起收缩反应。这种神经的末梢释放化学介质——乙酰胆碱(图 1.2)。正是乙酰胆碱而非神经的直接作用引起肌肉收缩。在浸有肠片的浴槽中若加入乙酰胆

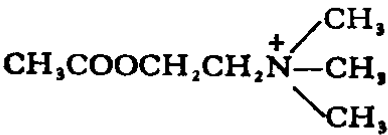


图 1.2 乙酰胆碱。

碱溶液,可产生同样反应。加入乙酰胆碱后数秒钟内,肌肉即开始收缩。置换新鲜溶液后肌肉又松弛,恢复至原来长度,松弛发生得很快,数分钟内即可再次进行试验。

将乙酰胆碱浓度降低到一定程度后,可达无效浓度,从这个浓度开始有规则地增加剂量,可以发现,随着剂量的增加,肌肉收缩程度也将增加,直到最大限度。若再进一步加大乙酰胆碱浓度,就不再产生更大的效应。这种将剂量与反应相联系的曲线,称为剂量-反应曲线。曲线类型见图 1.3。

药物的等级反应是研究中所见的最普通的形式,当然也有例外。如要测定药物能杀死动物的剂量,这是一种量子效应,即动物或死或活而不存在中间型“半死”状况。测定这种反应的方法将在第二十章内详加讨论。

虽然乙酰胆碱是纵行肌的天然兴奋剂,但它的化学结构并不是能产生这种作用的唯一结构。从乙酰胆碱的构造中可

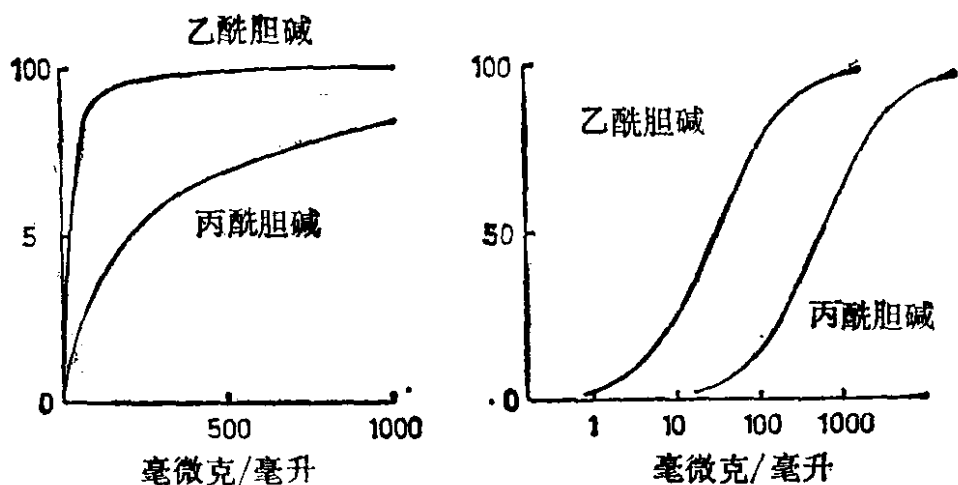


图 1.3 豚鼠迴肠的剂量-反应曲线。纵¹⁾座标示收缩最大限度的百分数。药物剂量左侧图中为直线级；右侧为对数级。

看出它是季铵碱基胆碱与醋酸所形成的酯。若要发现能产生某种生物作用所必需的化学结构的特殊性，一种最简单而有效的方法是制备同系物系列。通过加入或去掉碳原子可改变特定化学基团。由此制备了胆碱与一系列正常脂肪酸——甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、戊酸等所形成的各种酯类（图 1.4）。

用乙酰胆碱作用于肠道的同样方法试验丙酰胆碱，结果完全和乙酰胆碱一样，剂量增加时收缩程度也增加，足量时能达最大收缩效应。后者与乙酰胆碱的最大效应完全相同。其剂量-反应曲线型式见图 1.3。它们之间唯一不同的是丙酰胆碱约需 20 倍的剂量才能产生与乙酰胆碱相应的各种程度的反应。故可认为丙酰胆碱为一完全激动剂（激动剂是指产生直接、可见的生理效应的药物；完全是指它和有关药物一样能产生同样的最大程度的反应），但其效力仅及乙酰胆碱的 5%。再试验丁酰胆碱的作用，发现它较丙酰胆碱约弱 10 倍，它所产生的最大限度反应较乙酰胆碱或丙酰胆碱者为小；因此称为部分激动剂，其效力仅为乙酰胆碱的 0.5%。系列中的另一

1) 原文为横座标，似是笔误。——译者注

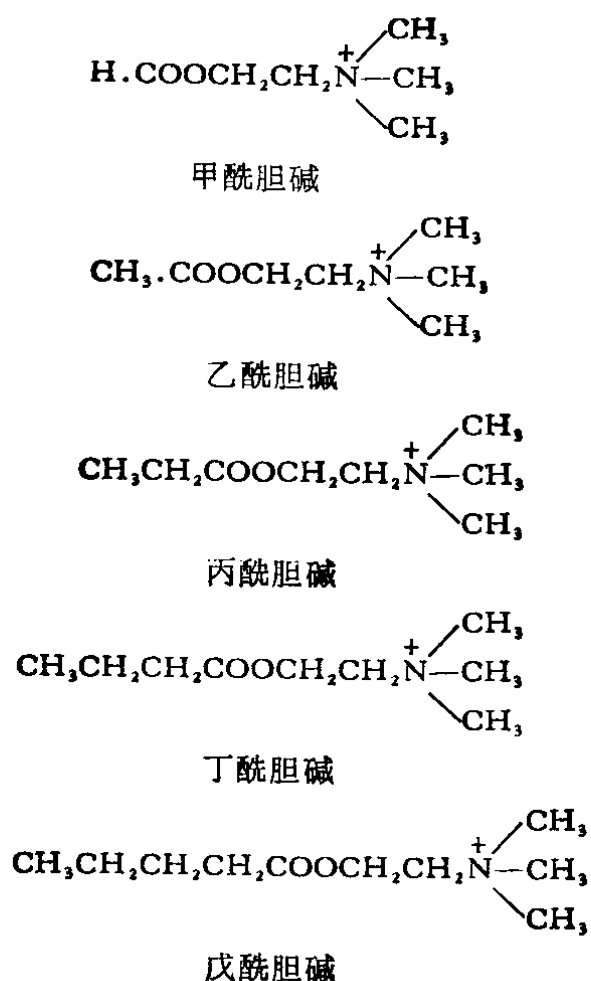


图 1.4

药,戊酰胆碱完全无作用,不是激动剂。另一方面甲酰胆碱是完全激动剂,效力约为乙酰胆碱的 25%。

从这些实验中可以得知在胆碱与正常脂肪酸所形成的酯类化合物中,乙酰胆碱不是唯一的但是效力最强的能收缩肠平滑肌的物质。可以发现,链的长度稍加改变是可行的,仍有作用,但效力降低,若增加两个以上的碳原子,则将使收缩能力完全丧失。

对醇基长度及甲基或氮原子也可作类似的同系物改变,结果也相似,即乙酰胆碱是一个适合的结构。化学结构稍变,也可使活性降低变化较大,则失去激动剂的活性。

再进一步则可以了解到乙酰胆碱中那一个化学基团对其活性是重要的。除了亚甲基、甲基外,乙酰胆碱分子尚有一个羰基、一个酯氧和带阳电荷的鎓。表 1.1 中可看到改变这些基团后的效应。以亚甲基置换羰基,效力降低 12 倍;置换酯氧后也有较大的影响。然而,若以正链烷基置换侧链而保留骨架原子数(n-戊烷基),则仍有活性,甚至非常简单的化合物四甲铵也是如此。

表 1.1

	相对活性
$\text{CH}_3\text{—CO—O—CH}_2\text{CH}_2\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3$ 乙酰胆碱	100
$\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O—CH}_2\text{CH}_2\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3$ 胆碱乙醚	8
$\text{CH}_3\text{—CO—CH}_2\text{—CH}_2\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3$ 4-酮戊三甲铵	0.5
$\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{CH}_2\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3$ 戊基三甲铵	0.5
$\text{CH}_3\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3$ 四甲铵	0.1

基于此点,我们应用简单的化学推理研究了结构与作用的关系,但新药往往是从筛选结果中发现,即凭借经验对生物系统进行试验,观察这些新化合物是否具有活性,通过这种方法,可在非常意外的结构中发现活性。表 1.2 中有五个这种化合物的结构,其中有三个的活性较乙酰胆碱为大。毒蕈碱和槟榔碱是分别来自毒蕈及槟榔果的天然化合物,其余三个是由人工合成。前三个化合物的化学结构与乙酰胆碱很相似:一端都有甲基,通过碳-氧-碳桥与另端的 $\text{—CH}_2\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3$ 相连。槟榔碱结构的相似性不十分明显,氧化震颤素则相差甚远。

若某种化合物的化学结构与其母体结构很不相同，则应考虑它们可能不是作用于同一机理，此点以后还将再次讨论。

正如前述，乙酰胆碱的化学结构并非引起平滑肌收缩的唯一需要形式。这个事实给了合成化学家以广泛的机会，且是新药发展的哲学基础。虽然，可以保持活性的多种化学结构的变异很大，但这是一个可以运用到各类药物中去的普遍原则。

表 1.2

	相对活性
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	100
乙酰胆碱	
$\begin{array}{c} \text{O}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \\ \quad \\ \text{O} \end{array}$	1000
Methyl diisovalerylcholine	
$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \\ \quad \\ \text{O} \end{array}$	300
毒蕈碱	
$\begin{array}{c} \text{CH}=\text{CH} \\ \quad \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \\ \quad \\ \text{O} \end{array}$	300
Methyl furmethide	
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{OC}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}^+(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{H} \end{array}$	100
槟榔碱	
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{N}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{N}^+ \\ \quad \\ \text{O} \end{array}$	50
氧化震颤素	

剂量-反应曲线

图 1.3 中，乙酰胆碱和丙酰胆碱的剂量-反应曲线系用两种方法绘制。左图横座标的剂量用算术级数标记，曲线成为

一直角形双曲线。以乙酰胆碱而言,与曲线主要部分中相应的各数值被压缩于图的左侧。另外,效力较差的丙酰胆碱的曲线的主要部分却得到展示,但其上限高值却不能包括在内。对不熟练的人员来说,这两个曲线型式并不十分相似。

图 1.3 的右侧曲线中横座标的剂量用对数级数标记。其效果是曲线转为对称的 S 形,它适合于所有乙酰胆碱反应值。丙酰胆碱曲线也同样适合于所有数值,也呈 S 形,但却展示在右侧(即在较大剂量处),因其效力较低。现就清楚了,丙酰胆碱的各种剂量的效力都以固定的比例(20)低于乙酰胆碱的效力,相应地在横座标上移位 1.3 个对数单位。可以认为这两条曲线是平行线。

药理学测量的结果总是用对数-反应曲线来制图的,原因如下:

1. 通常,药物作用于同一生物系统时,总有同形的曲线:这在对数剂量中容易见到;同时尚能见到其平行关系。
2. 容易测定效力的比率。
3. 对数标记能相等地加权于各个剂量,因此在一个图上就可以记录出较大范围的剂量,而不会压缩曲线的任何部分。甚至当药物间的效价比率较大时,它仍适于绘制出药物反应。
4. 反应范围的中间部分非常接近于直线。若反应在最大限度的 20% 与 80% 之间,则通过这些点能画出一条直线:当只有二次或三次观察就需明确说明曲线时,这是很有用处的。

颞 颞 剂

以上只以药物引起纵肌收缩的激动剂反应作为药物作用例证,而还没有讨论药物有可能与组织相互作用但不直接产

生显著反应,却能改变组织对激动剂的反应。

图 1.5 中说明,先测定乙酰胆碱的剂量-反应曲线关系,然后向浸浴肠道的林格氏溶液中加入硫酸阿托品。阿托品并不引起直接反应,但数分钟后再测乙酰胆碱的反应发现,对乙酰胆碱最小剂量的反应仅勉强可以察见;若加大乙酰胆碱剂量,则反应增强;足量时能得最大反应,它并不比未加阿托品以前为小。将肌肉再浸于不含阿托品的林格氏溶液中,则对乙酰胆碱的敏感性将逐渐恢复,即颉颃作用是可逆的。若仔细观察图 1.5,可见有阿托品时,乙酰胆碱剂量要加大 100 倍

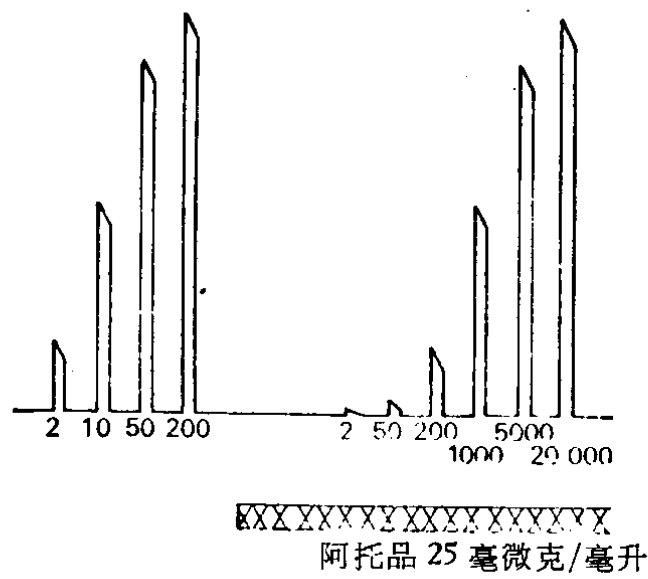


图 1.5 左侧曲线示由其下方所标明的乙酰胆碱浓度所致的迴肠收缩,阿托品 25 毫微克/毫升加入溶液后,乙酰胆碱需要较大剂量方可产生与未加阿托品前相等的效应。

才能获得同等大小的反应。若要绘制有阿托品时的乙酰胆碱的对数剂量-反应曲线,此时则见曲线右移,其效果是使乙酰胆碱减效,仅及作为激动剂时的 1/100 (图 1.6)。若所用阿托品浓度较低,则曲线右移较少;浓度较高,则右移也较大;说明颉颃作用的程度也是依赖于剂量的。颉颃作用的程度,可方便地用有颉颃剂与无颉颃剂时产生同等反应所需激动剂剂量的比率来表示,称为剂量比率(d);决定 d 与颉颃剂浓度的

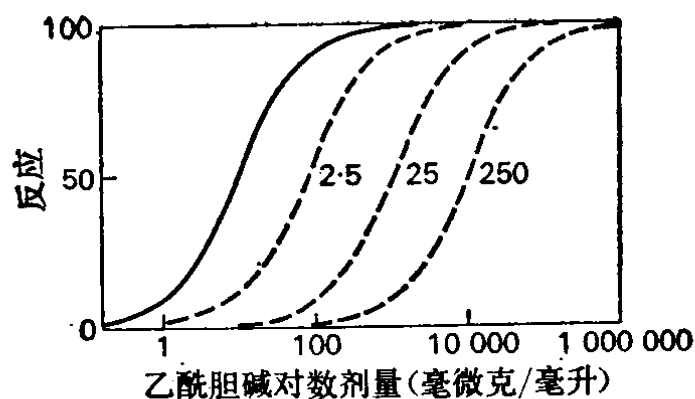


图 1.6 离体豚鼠迴肠中阿托品对乙酰胆碱的颀颀作用。实线表示无阿托品时的剂量反应曲线。虚线示在所标明的阿托品浓度时(毫微克/毫升)乙酰胆碱的剂量反应曲线。

关系的规律为:

$$(d-1)\alpha \text{ 颀颀剂浓度}$$

值得注意,这里所看到的颀颀剂作用,可被激动剂浓度的增加所克服,所以颀颀作用常可称为竞争性。

用阿托品后的结果可被最简单地解释为:假若乙酰胆碱与‘乙酰胆碱受体’结合而产生作用,则阿托品也能与同样受体结合而并不产生效应,却阻碍了受体与乙酰胆碱相结合。所以阿托品的颀颀效应是由于它能与乙酰胆碱竞争乙酰胆碱受体。在早先讨论乙酰胆碱同类物的结构活性中曾强调了化学上的相似之处,而阿托品乍看(图 1.7)与乙酰胆碱不甚相似。当然,它也含有一个酯基及一个碱性氮,此外则无明显相似之处。当重新考虑胆碱长链酯为戊酰胆碱时,这个假说得到了发展。早先曾注意到戊酰胆碱不是激动剂。在适当的浓度中,它同阿托品一样,虽然效力很低,却能降低对乙酰胆碱的反应。事实上已发现一条普遍规律,即当乙酰胆碱的酰基为一庞大的基团特别是芳香基团所取代时,就会产生出各种强效颀颀剂,例如二苯羟乙酸的胆碱酯,与阿托品几乎具有同等效力。

鉴于这些化合物与乙酰胆碱为相似,所以它们与同样似

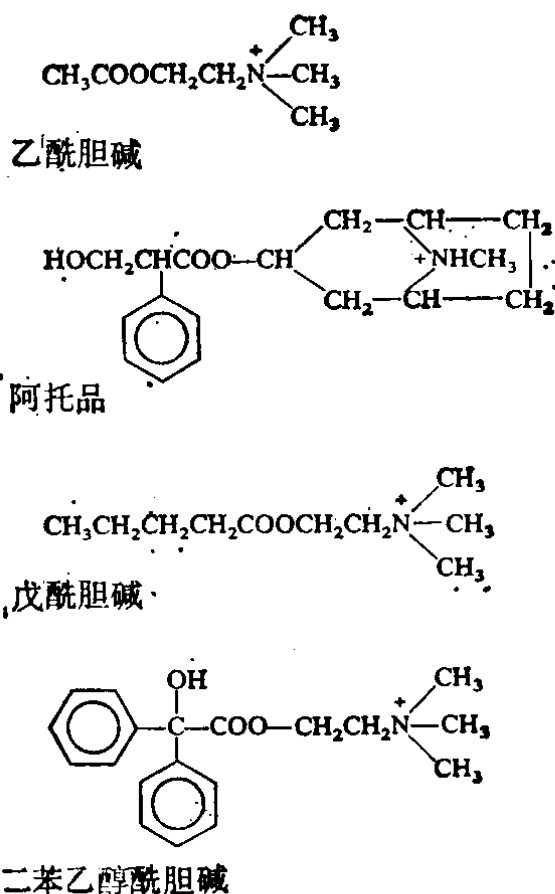


图 1.7

更有可能受体结合。

显然,这种建议也引出设想,认为阿托品及其有关的颉颃剂不仅能对抗乙酰胆碱本身的作用,而且也能对抗与同样受体相互作用的所有其它激动剂。如氧化震颤素就是这样,尽管其化学结构特殊,但也能与此受体结合。确实,除少数例外,颉颃作用的量的性质适合于所有激动剂,所以,对颉颃剂的某一浓度就能得到同样的剂量比率。

然而,假如包括上述结构活性系列中的某一激动剂与乙酰胆碱受体结合时不引起迴肠收缩,而确实属于一种完全不同的药物,作用于不同的受体时,那末在这种情况下可以预言,乙酰胆碱颉颃剂如阿托品也不能对抗它。

在能引起豚鼠迴肠平滑肌收缩的化合物中有组胺:其效