

医学高等专科学校教材
中央广播电视大学医科大专指定教材

药理学

主编 张远 傅定一



北京医科大学出版社

P

医学高等专科学校教材
中央广播电视大学医科大专指定教材

药 理 学

主编	张 远	傅定一
编委	张 远	北京医科大学
	傅定一	华北煤炭医学院
	李学军	北京医科大学
	郝希俊	承德医学院
	悦随士	邯郸医学高等专科学校
	贾秀荣	华北煤炭医学院
	石扣兰	大同医学高等专科学校

北京医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

药理学/张远, 傅定一主编. - 北京: 北京医科大学
中国协和医科大学联合出版社, 1995.2
ISBN 7-81034-462-5

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

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (94) 第 16596 号
本书从 2000 年 1 月第 4 次印刷起封面贴防伪标记, 无防伪标记不准销售

北京医科大学出版社出版发行

(100083 北京学院路 38 号 北京大学医学部院内)

山东省莱芜市圣龙印务书刊有限责任公司印刷 新华书店经销

※ ※ ※

开本 787mm × 1092mm 16 开 印张 16.75 字数 426 千字

1995 年 2 月第 1 版 2002 年 8 月山东第 7 次印刷 印数 80001 - 100000 册

定价: 22.50 元

版权所有 翻印必究

编写说明

为适应当前高等教育发展的需要，为医学高等专科学校学生（含临床医学、护理、妇幼、口腔、精神卫生、医学检验、医学影像、预防医学等专业）大专层次的成人医学教育及专业证书班学生提供适用教材，由北京医科大学、华北煤炭医学院主编，联合承德医学院、邯郸高等医专、大同高等医专等共同组成《药理学》编写小组。在编写原则上强调少而精和实用性，在保持药理学学科基本理论和系统性的基础上，注意重点介绍国家基本药物，适当反映学科新进展、新概念以及新药的发展。

全书共 48 章，书写简明扼要、叙述条理清楚，一些章节还撰写了临床用药评价。为加强麻醉药品和精神药品的管理，保证医疗、教学、科研的安全使用，本书还将上述二类药品列于附录，以便于广大临床医护工作者参考。北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社对本书的出版给予大力支持，谨致谢忱。

由于时间比较仓促及编写人员水平和能力所限，本教材中存在的不妥之处，恳请读者批评、指正。

张 远

1994 年 12 月于北京医科大学

出版说明

为了适应医学教育发展和改革的新形势，北京医科大学、首都医科大学、华北煤炭医学院、承德医学院、张家口医学院、大同医学高等专科学校和邯郸医学高等专科学校等院校组织了百余名教授、专家，编写了这套医学大专教材。包括人体解剖学、组织学与胚胎学、医用基础化学、生理学、生物化学、寄生虫学、免疫学和微生物学、医学遗传学、病理学、病理生理学、药理学、诊断学、内科学、外科学、妇产科学、儿科学、五官科学（耳鼻咽喉科学、眼科学、口腔科学）、皮肤病和性病学、传染病学、中医学、预防医学及护理学基础等。

本套教材是根据医学大专学生的培养目标和教学大纲，在总结各校教学经验的基础上编写的。强调少而精和实用性，保证基本理论和基本知识的内容，适当反映学科发展趋势。适用于医学高等专科学校学生（含临床医学、预防医学、口腔医学、护理学、妇幼卫生、精神卫生、医学检验、医学影像等专业），大专层次的成人教育及专业证书班学生。授课教师可根据专业和学时数，选择重点讲授。

中央广播电视大学正式选用 14 门基础课教材为医科大专统设课的指定教材。

编写过程中，得到有关院校领导的大力支持和各位编审人员的通力合作，在此一并致以衷心的感谢。

因限于时间和条件，有不妥之处，敬请读者批评指正。

目 录

第一章 绪论	(1)	(一) 给药途径	(19)
一、药理学研究对象和任务	(1)	(二) 用药时间	(20)
二、药理学发展史	(1)	四、药物相互作用	(20)
第二章 药物对机体的作用—药效学	(3)	(一) 药动学中药物相互作用	(20)
一、药物的作用	(3)	(二) 药效学中药物相互作用	(20)
二、药物作用的量效关系	(3)	五、药物依赖性和耐受性	(21)
三、药物作用的两重性	(5)	第五章 传出神经药理概论	(22)
四、药物作用原理	(5)	一、传出神经分类与化学传递	(22)
五、药物作用的受体学说	(6)	二、传出神经的受体	(22)
第三章 药物的体内过程和药动学	(8)	(一) 受体的类型、分布与效应	(23)
一、药物的跨膜转运	(8)	(二) 递质与受体结合产生效应的机理	(24)
(一) 被动转运	(8)	三、传出神经递质的合成与消除	(24)
(二) 主动转运	(9)	(一) 乙酰胆碱	(24)
二、药物的体内过程	(9)	(二) 去甲肾上腺素	(24)
(一) 吸收	(9)	四、传出神经药物的作用方式与分类	(25)
(二) 分布	(10)	(一) 传出神经药物作用方式	(25)
(三) 代谢	(11)	(二) 传出神经药物分类	(25)
(四) 排泄	(12)	第六章 拟胆碱药	(27)
三、药代动力学基本参数及其概念	(13)	一、M 受体兴奋药	(27)
(一) 时量曲线	(13)	二、抗胆碱酯酶药	(28)
(二) 药物消除动力学	(13)	第七章 M 胆碱受体阻断药	(31)
(三) 房室模型	(14)	一、阿托品和阿托品类生物碱	(31)
(四) 药代动力学参数	(14)	二、阿托品的合成代用品	(33)
第四章 影响药物作用的因素	(17)	第八章 N 胆碱受体阻断药	(35)
一、机体方面的因素	(17)	一、神经节阻断药	(35)
(一) 年龄	(17)	二、骨骼肌松弛药	(35)
(二) 性别	(17)	(一) 去极化型	(36)
(三) 精神因素	(17)	(二) 非去极化型	(36)
(四) 病理状态	(17)	第九章 拟肾上腺素药	(38)
(五) 遗传因素	(18)	一、作用于 α 和 β 受体的药物	(38)
(六) 昼夜节律	(18)	二、主要作用于 α 受体的药物	(40)
二、药物方面的因素	(18)	三、主要作用于 β 受体的药物	(41)
(一) 药物的化学结构	(18)	第十章 抗肾上腺素药	(44)
(二) 药物的理化性质和剂型	(18)		
(三) 药物的剂量	(18)		
三、给药途径和用药时间	(19)		

一、 α 受体阻断药	(44)	四、其他抗炎有机酸类	(92)
二、 β 受体阻断药	(45)	五、解热镇痛药的配伍应用	(93)
第十一章 全身麻醉药	(48)	第二十章 抗高血压药	(95)
一、吸入麻醉药	(48)	一、影响交感神经系统药	(95)
二、静脉麻醉药	(50)	二、松弛血管平滑肌药	(97)
三、复合麻醉	(50)	三、钙拮抗剂	(98)
第十二章 局部麻醉药	(53)	四、血管紧张素转换酶抑制剂	(99)
一、局部麻醉药的药理	(53)	五、利尿药	(100)
二、局部麻醉的给药方法	(54)	第二十一章 抗慢性心功能不全药	(102)
三、常用的局部麻醉药	(55)	一、正性肌力药物	(102)
第十三章 镇静、催眠、抗焦虑药	(57)	(一) 强心甙	(102)
一、苯二氮革类	(57)	(二) 拟交感神经药	(106)
二、巴比妥类	(59)	(三) 磷酸二酯酶Ⅱ抑制剂	(107)
三、其他类	(61)	二、血管扩张药	(108)
第十四章 抗精神失常药	(63)	第二十二章 抗心律失常药	(110)
一、抗精神病药	(63)	一、正常的心肌电生理	(110)
(一) 吩噻嗪类	(63)	二、心律失常发生的机制及药物分类	(111)
(二) 其它类	(66)	三、常用的抗心律失常药	(112)
二、抗躁狂抑郁症药	(66)	第二十三章 钙拮抗药	(118)
(一) 抗躁狂症药	(67)	一、药物分类	(118)
(二) 抗抑郁症药	(67)	二、钙拮抗药的药理	(118)
三、抗焦虑药	(68)	第二十四章 抗心绞痛药	(121)
第十五章 抗惊厥药和抗癫痫药	(70)	一、硝酸酯类	(121)
一、抗惊厥药	(70)	二、 β 受体阻断药	(123)
二、抗癫痫药	(70)	三、钙拮抗药	(123)
第十六章 抗震颤麻痹药	(75)	第二十五章 抗高脂血症药	(125)
一、拟多巴胺类药物	(75)	一、血脂代谢及高脂血症的分类	(125)
二、抗胆碱药	(76)	二、常用药物	(125)
第十七章 镇痛药	(78)	(一) 烟酸类	(125)
一、阿片生物碱类	(79)	(二) 离子交换树脂类	(126)
二、人工合成镇痛药	(81)	(三) 苯氧芳酸类	(126)
三、吗啡受体拮抗药	(83)	(四) 羟甲戊二酰辅酶A还原酶抑制剂	(126)
四、延胡索乙素及颅通定	(83)	(五) 不饱和脂肪酸	(127)
第十八章 中枢兴奋药	(85)	第二十六章 利尿药和脱水药	(128)
一、常用的中枢兴奋药	(85)	一、利尿药	(128)
二、缺氧症用药	(87)	(一) 利尿药作用的生理学基础	
第十九章 解热镇痛抗炎药	(89)		
一、水杨酸类	(90)		
二、苯胺类	(91)		
三、吡唑酮类	(92)		

..... (128)	(一) H_1 受体阻断药 (152)
(二) 利尿药的作用部位及分类 (129)	(二) H_2 受体阻断药 (153)
(三) 常用利尿药 (129)	第三十二章 肾上腺皮质激素类药物 (155)
二、脱水药 (131)	一、糖皮质激素类药物 (155)
第二十七章 作用于呼吸系统的药物 (133)	(一) 长期大量应用引起的不良 反应 (158)
一、祛痰药 (133)	(二) 停药反应 (158)
(一) 恶性性祛痰药 (133)	二、盐皮质激素 (160)
(二) 粘痰溶解药 (133)	三、甘草 (160)
二、镇咳药 (134)	第三十三章 性激素与避孕药 (162)
三、平喘药 (134)	一、雌激素类药物与抗雌激素类药物 (162)
(一) β -肾上腺素受体激动剂 (135)	(一) 雌激素类药物 (162)
(二) M 胆碱受体阻断药 (135)	(二) 抗雌激素类药物 (163)
(三) 茶碱类 (135)	二、孕激素类药物 (163)
(四) 肥大细胞膜稳定药 (136)	三、雄激素类药物 (164)
(五) 肾上腺皮质激素 (136)	四、避孕药 (164)
第二十八章 作用于消化系统的药物 (138)	(一) 主要抑制排卵的药物 (164)
一、治疗溃疡病药 (138)	(二) 抗着床避孕药 (165)
(一) 抗酸药 (138)	(三) 主要影响子宫和胎盘功能 的避孕药 (165)
(二) 胃酸分泌抑制药 (138)	(四) 男性避孕药 (165)
(三) 胃粘膜保护药 (139)	(五) 外用避孕药 (166)
(四) 抗螺旋杆菌药 (139)	第三十四章 甲状腺激素和抗甲状腺药 (167)
二、助消化药 (139)	一、甲状腺激素 (167)
三、泻药 (140)	二、抗甲状腺药 (169)
四、止泻药 (141)	(一) 硫脲类 (169)
五、治疗肝昏迷药 (141)	(二) 碘和碘化物 (170)
第二十九章 作用于血液和造血系统 的药物 (143)	(三) 放射性碘 (171)
一、促凝血药 (143)	(四) β 受体阻断剂 (171)
二、抗凝血药 (145)	第三十五章 胰岛素和口服降血糖药 (172)
三、抗贫血药 (147)	一、胰岛素 (172)
四、血容量扩充药 (148)	二、口服降血糖药 (173)
第三十章 影响子宫的药物 (150)	(一) 磺酰脲类 (173)
一、子宫兴奋药 (150)	(二) 双胍类 (174)
二、引产药 (151)	第三十六章 抗菌药物概论, 化学合 成抗菌药 (176)
第三十一章 组胺与抗组胺药 (152)	一、抗菌药物概论 (176)
一、组胺 (152)	二、磺胺类药物 (177)
二、抗组胺药 (152)	

三、甲氧苄胺嘧啶·····	(179)	·····	(220)
四、硝基咪唑类药物·····	(180)	三、驱肠虫药·····	(222)
五、喹诺酮类药物·····	(180)	第四十五章 抗恶性肿瘤药 ·····	(224)
第三十七章 β-内酰胺类抗生素 ·····	(184)	一、细胞增殖周期及药物作用环	
一、青霉素类·····	(184)	节·····	(224)
(一)天然青霉素·····	(184)	(一)细胞增殖周期·····	(224)
(二)半合成青霉素·····	(186)	(二)细胞增殖周期与药物作用环	
二、头孢菌素类·····	(188)	节·····	(224)
三、甲氧头孢菌素·····	(190)	(三)抗肿瘤药物的分类·····	(225)
四、 β -内酰胺酶抑制剂·····	(190)	二、常用抗肿瘤药·····	(225)
第三十八章 大环内酯类及其他抗		(一)烷化剂·····	(225)
生素 ·····	(193)	(二)抗肿瘤抗生素·····	(227)
一、大环内酯类·····	(193)	(三)激素类药物·····	(227)
二、林可霉素类·····	(194)	(四)抗代谢药·····	(227)
三、万古霉素·····	(194)	(五)植物药及其他药物·····	(228)
第三十九章 氨基甙类抗生素及多		三、抗恶性肿瘤药的合理应用	
粘菌素 ·····	(197)	·····	(229)
一、氨基甙类抗生素·····	(197)	(一)大剂量间歇疗法·····	(229)
二、多粘菌素类·····	(199)	(二)序贯疗法·····	(229)
第四十章 广谱抗生素 ·····	(201)	(三)联合疗法·····	(229)
一、四环素类·····	(201)	第四十六章 影响免疫功能的药物 ·····	
二、氯霉素·····	(202)	·····	(232)
第四十一章 抗真菌药和抗病毒药		一、免疫抑制剂·····	(232)
·····	(205)	二、免疫增强剂·····	(232)
一、抗真菌药·····	(205)	第四十七章 解毒药 ·····	(235)
二、抗病毒药·····	(206)	一、有机磷酸酯类中毒解毒药	
第四十二章 抗结核病药和抗麻风病药		·····	(235)
·····	(208)	二、金属和类金属中毒解毒药	
一、抗结核病药·····	(208)	·····	(236)
二、抗麻风病药·····	(211)	三、氰化物中毒解毒药·····	(237)
第四十三章 抗菌药物的合理应用		第四十八章 皮肤科和五官科用药	
·····	(213)	·····	(239)
一、药物的选择和应用原则·····	(213)	一、皮肤科用药·····	(239)
二、抗菌药物的联合应用·····	(214)	二、眼科用药·····	(240)
三、抗菌药物的预防应用·····	(215)	三、耳鼻喉科用药·····	(241)
四、肝、肾功能障碍与抗菌药应		附录1 药物剂型及处方 ·····	(242)
用的关系与用药·····	(215)	附录2 麻醉药品品种表 ·····	(246)
第四十四章 抗寄生虫药 ·····	(217)	附录3 精神药品品种及分类 ·····	(247)
一、抗疟药·····	(217)	药名中文索引·····	(248)
二、抗阿米巴病药及抗滴虫药		药名英文索引·····	(253)

第一章 绪 论

一、药理学的研究对象和任务

药理学(pharmacology)是研究药物与机体相互作用规律及其原理的科学,它主要包括药物对机体的作用即药效学(pharmacodynamics)和机体对药物的影响即药动学(pharmacokinetics)两个方面,是临床医学和药学专业的一门重要基础课。药物(drug)是指能够用于预防、治疗或诊断疾病的各种物质,主要分为天然药和人工合成药两大类。古代的药物都是天然产物,多数是植物,也有动物和矿物,现代药物多为天然药物的有效成分、人工合成药及生物制品,近年来还发展了基因工程药物。制剂(preparation)是指药物经过加工,制成便于病人使用,符合治疗要求、能安全运输和贮存的各种剂型,如片剂、酏剂、注射剂、软膏等。

药理学是一门实验性科学。它的任务是通过实验研究观察药物对机体的作用,进而阐明其作用机理,还要研究药物的体内过程,掌握和运用这些规律,为指导临床合理用药提供理论基础,同时也是新药研究以及发掘祖国医药学遗产的重要手段。新药研究必须先经过动物实验,了解其作用特点及毒性后才能应用于临床;对于祖国医药学的研究和发掘,通常在临床应用的基础上为解决某方面的问题而进行动物实验。此外,药理学研究成果还为揭示和发展生命科学提供重要的科学资料。在药理学的教学中,要运用生理学、生物化学、病理学、微生物学和免疫学等知识理解药物的药理作用和不良反应,为临床合理用药提供坚实的理论基础。因此学习药理学的重点在于掌握各种药物的分类、主要药理作用,并联系其临床应用,掌握重要的不良反应和禁忌症等,对药物的作用机理也应有所了解。

药理学研究方法主要有以下三方面:

1. 实验药理学方法:通常采用健康动物,进行整体实验、离体器官实验、细胞学实验和分子生物学实验等观察药物的作用。
2. 实验治疗学方法:利用动物复制各种病理模型(如心血管病、感染、移植性肿瘤等)进行实验,观察药物的治疗作用。实验治疗既可在整体进行,也可在体外进行。
3. 临床药理学方法:观察药物对人体的作用,尤以血药浓度测定为临床用药的选择和调整给药方案起到重要作用。但通常只能在系统的动物实验(包括药效和毒性实验)取得充分资料后,才可拟定比较妥善的临床实验计划,进行新药的临床试用。

二、药理学发展史

我国药物研究的历史悠久,古代记载药物知识的书籍称为《本草》。《神农本草经》是我国最早的药书,也是世界第一部药物学著作,大约成书于公元一世纪前后,收载中药 365 种,其中不少药物仍然沿用至今,如大黄、麻黄等。有些药物经现代药理研究而提取的有效成分仍用于临床,如麻黄碱、大黄甙等。明朝李时珍的《本草纲目》(1590 年)是最重要的本草书,全书 52 卷,约 190 万字,共收载药物 1892 种,已有多国外文译本,传播到世界各地,成为全世界重要的药物学文献之一。在国外,记载药物的书籍称为“药物学”(materia medica),随

着科学技术的发展和专业分工，现代研究药物的学科逐渐分化为几门独立的科学，即生药学、药物化学、药剂学和药理学。

现代药理学的建立是从 19 世纪开始的。当时西欧资本主义兴起，社会生产力发展，促进了化学和生理学的发展，先后提取了多种天然药物的有效成分并开展动物实验研究。本世纪内药理学取得了飞速的发展。1909 年发明的砷凡纳明治疗梅毒，开创了化学合成药治疗传染病的新纪元，1935 年发明磺胺药，1940 年提取青霉素，从而进入抗生素的新时代。此外还在精神病、高血压病、肿瘤等方面开辟了药物治疗的新领域。近 20~30 年来，随着基础理论和实验技术的发展，药理学研究已深入到受体和分子水平，出现了钙离子通道阻断药和各种受体阻断药，抗菌药物扩大到抗病毒领域，新一代抗生素不断涌现。此外，还在抗炎免疫药理、心血管药理、神经药理等方面的理论研究和新药开发等方面取得显著成绩。在学科发展上，出现了许多新的分支，如生化药理学、分子药理学、遗传药理学、免疫药理学和临床药理学等。

我国的药理学始于本世纪 20 年代，开展了麻黄、黄连、常山、鸦胆子等中药研究，取得了一些成果，但限于当时的历史条件，进展十分缓慢。新中国成立后，药理学逐步得到发展，专业队伍逐渐扩大，研究成果日益增多，特别是在中草药、抗血吸虫病药、抗疟药等方面成绩显著。在理论研究上也取得不少成果，例如阐明了吗啡的镇痛部位是在第三脑室周围和导水管周围灰质，这对镇痛作用机理的研究起了重要作用。目前我国的制药工业能生产各种疗效良好的化学药物和抗生素，有的可供出口。国家还成立一级专业学会——中国药理学会，出版了《中国药理学报》、《中国药理学通报》和《中国临床药理学杂志》等多种学术刊物，召开各种学术会议进行国际和国内学术交流，促进了学科发展。但与世界先进水平相比还有一定差距，还有待进一步提高。

(傅定一)

第二章 药物对机体的作用——药效学

一、药物的作用

药物的作用 (action), 严格地说是指药物与机体的初始作用, 实际上常与它们所引起机体在功能上的效应 (effect) 互相通用, 统称为药理作用。例如肾上腺素引起心率加快、血压升高, 巴比妥类引起镇静、催眠、抗惊厥等。

1. 药物的基本作用: 在药物对机体发生作用的过程中, 药物通过影响机体某些器官或组织所固有的生理功能而发挥作用。有的使原有功能水平增强, 称为兴奋, 如升高血压、兴奋呼吸等; 有的使原有功能水平降低, 称为抑制, 如降压、镇静、催眠等。因此, 兴奋和抑制是药物作用的两种基本类型。一种药物对不同器官和组织可分别产生兴奋和抑制作用, 例如肾上腺素可收缩皮肤粘膜血管 (兴奋作用), 舒张骨骼肌血管及松弛支气管平滑肌 (抑制作用)。某些药物作用表现为组织形态学方面的改变, 如刺激性药物引起局部炎症和组织的破坏。

2. 局部作用和吸收作用: 药物与机体接触, 在用药局部所表现的效应称为“局部作用”。例如普鲁卡因的局部麻醉作用、抗酸药中和胃酸作用等。但大多数药物通过吸收进入血循环, 分布到全身, 对机体内部某些器官发生作用, 则称为“吸收作用”或“全身性作用”。应当指出, 外用药也可通过皮肤或粘膜吸收产生吸收作用, 甚至引起中毒, 在临床用药时必须注意。有些药物口服不易吸收, 只在肠道产生局部作用, 如口服硫酸镁导泻, 口服庆大霉素在肠道内杀菌等。

3. 直接作用和间接作用: 药物直接作用于组织或器官引起的效应称为直接作用。例如强心甙的强心作用。多数药物还可以通过不同的机制发挥间接作用。例如强心甙由于强心作用, 改善了心功能不全病人的体循环和肺循环功能, 产生利尿、消除水肿和改善呼吸困难的间接效果; 给昏倒的病人嗅氨水, 可以反射地兴奋呼吸中枢和血管运动中枢, 产生苏醒作用; 长期大量应用糖皮质激素有抗炎和免疫抑制作用, 但也由于外源激素的增多对脑垂体前叶的负反馈作用, 干扰了肾上腺皮质功能的生理性调节, 使肾上腺皮质功能低下, 甚至萎缩。

4. 药物作用的选择性: 大多数药物吸收后, 只对某一、两种器官或组织产生明显的药理作用, 而对其他组织作用很小甚至无作用, 称为药物作用的选择性或称药物的选择作用。例如强心甙对心肌具有高度的选择作用, 磺胺药对多种细菌具有选择性抑菌作用等。这主要是由于药物化学结构上的特殊性, 只干扰组织或细菌的某种生化过程所致。药物的选择作用一般是相对的, 这和用药的剂量或药物在体内的分布有关。例如苯巴比妥在小剂量时只有镇静作用, 增加剂量则可引起催眠作用甚至昏迷和呼吸抑制; 庆大霉素在一般治疗量时有抗菌作用, 但剂量较大时则对耳和肾产生毒性。因此要充分利用药物的选择作用, 减少和避免其他对机体有害的作用。

二、药物作用的量效关系

药物作用的强弱与其剂量大小或浓度的高低呈依赖关系, 即“量效关系”。以药物剂量或浓度为横座标, 药物效应 (如心率、血压、肠肌张力等) 为纵座标作图表示, 称为量效关系

曲线。通常呈长尾 S 型的量效曲线，如改用对数剂量，则使 S 形接近对称（见图 2—1）。

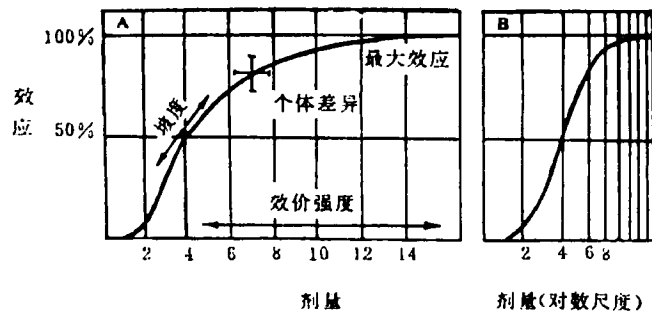


图 2—1 典型的量效关系曲线

典型的量效曲线是选用若干剂量组，每组若干动物，所得实验结果取平均值绘制的。因为不同的动物个体存在着药物效应强度的个体差异，故要求每组动物有一定数量，在统计学上常加减一个标准差表示个体差异，从图 2—1 可知，能引起药物效应的最小剂量或浓度称为最小有效量或阈剂量，随着剂量或浓度的增加，效应强度也相应增加，直至达到最大效应。此最大效应称为该药的效能 (efficacy)。此时继续增加药物剂量，效应不再进一步增加，却会招致毒性反应。产生一定效应所需剂量称为药物作用的效价强度 (potency)，它表示单位重量药物可以发挥的作用强度。同一类药物，它们的效能和效价强度各不相同。图 2—2 即可说明不同利尿药的排钠作用强度。速尿虽然所需剂量较大（效价较低），但可获得最强的排钠作用，属强效利尿药，而环戊甲噻嗪虽然所需剂量很小（效价高），但排钠利尿效能与其他利尿药无差别，属中效利尿药。因此在评价药物作用时不区分最大效应与作用强度，只片面强调效价强度，说某药比另药强若干倍，容易造成混淆，不能反映药物作用的真实情况。

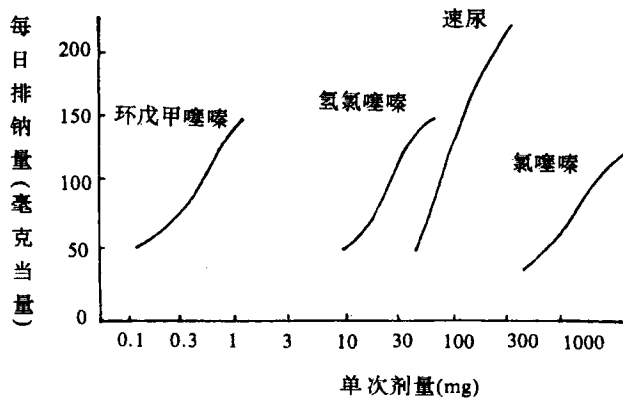


图 2—2 各种利尿药对非水肿病人的排钠效应比较

除以上量反应效应外，另有一些药理效应以阳性或阴性（全或无）表示，叫质反应，例如生存或死亡，惊厥或不惊厥等。质反应的量效曲线，其横坐标采用对数剂量，纵坐标采用阳性反应发生频数时，一般为常态曲线。如将纵坐标改用累加阳性频数，则可得标准的 S 型量效曲线（见图 2—3）。在曲线的中央部（50% 反应处）接近呈直线，斜度最大，其相应的剂量称为半数效应量。如效应为死亡，则为半数致死量（50% lethal dose, LD_{50} ）；如效应为疗效，

则称为半数有效量 (50% effective dose, ED_{50})。测定药物的 LD_{50} 和 ED_{50} 在评价药物的安全性上有重要意义, LD_{50}/ED_{50} 的比值通常称为药物的治疗指数, 它表示药物的安全度。治疗指数大者, 药物的安全性大。一般要求药物的治疗指数 ≥ 3 为好。有时也测定 ED_{95} 和 LD_5 之间的距离, 此距离一般称为药物的“安全范围”。

三、药物作用的两重性

药物作用与其他事物一样, 具有两重性。即对机体有其有利的一面, 称为治疗作用; 也有对机体带来痛苦或损害的不利的一面, 称为不良反应。

1. 治疗作用: 可分为对因治疗 (治本) 和对症治疗 (治标)。前者可以消除病因, 如抗生素杀灭体内致病微生物, 解毒药促进体内毒物的消除或解毒等; 后者可以改善症状, 如解热、镇痛、平喘等。有些症状如休克、惊厥、哮喘等如不及时消除或改善, 可能造成生命危险, 因此对症治疗和对因治疗都很重要。

2. 不良反应: 根据作用发生机理和剂量不同可分为以下四类。

(1) 副作用 (side reaction) 是药物固有的药理作用。在治疗剂量时出现的与治疗无关的其他作用, 可能给病人带来不适或痛苦, 一般对机体危害较轻。如阿托品引起口干、阿斯匹林对胃肠的刺激作用等。

(2) 毒性反应 (toxic reaction) 指用药剂量过大产生药物中毒。毒性反应可以立即发生 (急性毒性), 也可能在长期用药时在体内蓄积逐渐发生 (慢性毒性或蓄积性中毒)。常见的毒性反应有胃肠道反应 (恶心、呕吐、腹泻等), 中枢神经系统反应 (头晕、耳鸣、听力下降等)、心血管反应 (血压下降、心率过缓、心律失常等)。特别应注意药物对造血系统、心、肝、肾等重要脏器的损害, 某些药物还有致癌、致畸胎、致突变作用。

(3) 后遗效应 (after effect) 指停药后血浆药物浓度已降到阈浓度以下所残存的生物效应。如服用巴比妥类催眠后次晨的宿醉现象, 长期使用糖皮质激素后引起的肾上腺皮质萎缩。少数药物可引起永久性器质性损害, 如链霉素或庆大霉素等引起永久性耳聋。

(4) 变态反应 (allergy) 是少数人对药物的特殊反应。临床表现有皮疹、药热、哮喘等, 严重者引起过敏性休克。变态反应与剂量无关。是人体对药物过敏所致。致敏原可以是药物本身, 或其代谢产物, 也可能是制剂中的杂质, 它们与体内蛋白质结合形成全抗原。为预防变态反应发生, 用药前要询问过敏病史, 对于常致过敏的药物 (如青霉素等) 要作皮肤过敏试验, 阳性反应者禁用该药。

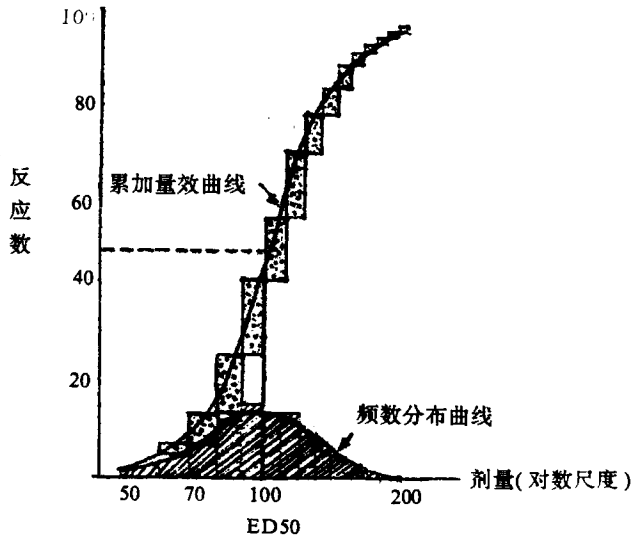


图 2—3 质反应的频数分布曲线和累加量效关系曲线
频数分布曲线, 100 个人的有效剂量分布情况 (常态分布);
累加量效曲线, 频数分布曲线中每个长方形的累加曲线

四、药物作用原理

药物作用原理 (或称作用机制) 是解释药物为什么起作用、如何起作用、在何处起作用

等问题。目前有些药物的作用原理可以部分或全部说清楚，但有不少药物尚不清楚。一般来说，药物可以通过下列几方面产生效应。

1. 改变细胞周围的理化条件：如用抗酸药中和胃酸，静脉注射甘露醇高渗溶液消除脑水肿和产生利尿效果。

2. 补充机体所缺乏的各种物质，如激素、维生素、水、电解质及多种元素等。

3. 改变生理递质的释放或激素的分泌，如麻黄碱通过促进交感神经末梢释放去甲肾上腺素而起升压作用，大剂量碘剂抑制甲状腺素释放，甲糖宁促进胰岛素分泌等。

4. 对酶的抑制或促进作用：如磺胺药抑制细菌的二氢叶酸合成酶影响叶酸合成而呈抗菌作用，新斯的明抑制胆碱酯酶而产生拟胆碱作用，胰岛素促进己糖激酶等。

5. 作用于细胞膜：药物除通过膜受体或酶的作用影响生化过程外，还可影响膜的离子通道而发生作用。如钙拮抗药阻断钙离子通道而有血管扩张和抗心律失常作用，局麻药抑制钠离子通道而阻断神经传导等。

6. 作用于受体：见下述。

五、药物作用的受体学说

受体 (receptor) 是指首先与药物结合并能传递信息，引起效应的细胞成分。它是存在于细胞膜上或胞浆内的大分子蛋白质 (糖蛋白或脂蛋白)，在体内有特定的分布点。目前已知的受体有 20 多种。受体能准确地识别配体 (一般为神经递质、激素或自体活性物质) 及化学结构类似的药物，具有高度立体特异性。受体与配体结合后，迅速激活细胞的一系列生物化学反应 (称为生物放大系统)，从而表现出特定的生理效应。

受体数目有限，故有饱和性。在药物作用上反应为最大效应和竞争性拮抗作用。受体可由几个亚基组成，其分子上只有某些活性基团能和药物结合，它们叫做受点 (receptor site)。药物与受点的结合多数是通过氢键、离子键和范德华引力，因此是可逆性的；少数通过共价键结合则作用比较持久。

药物与受体结合而引起生理效应，须具备两个条件，一是与受体相结合的能力即亲和力 (affinity)，二是有内在活性 (intrinsic activity)，即药物能产生效应的能力。由此可以将药物分为三类：

1. 激动药 (agonist) 药物与受体有较强的亲和力，也有较强的内在活性。它兴奋受体，产生明显效应，如吗啡兴奋阿片受体，引起镇痛和欣快作用。

2. 拮抗药 (antagonist) 药物与受体亲和力较强，但无内在活性，故不能产生效应，但能阻断激动药与受体结合，因而对抗或取消激动药的作用。如阿托品阻断乙酰胆碱和毛果芸香碱的拟胆碱作用。

拮抗药根据量效曲线不同可分为竞争性拮抗药和非竞争性拮抗药。前者和激动药互相竞争与相同受体结合，此结合是可逆的，其效应取决于两者的浓度和亲和力。当有不同浓度的竞争性拮抗药时，激动药的量效曲线平行右移，但最大效应不变；后者虽不是与激动药竞争相同的受体，但它与受体结合后却能改变效应器的反应性，因此不仅使激动药的量效曲线右移，而且能抑制最大效应 (图 2—4)。能与受体发生不可逆性结合的药物也属非竞争性拮抗药。

3. 部分激动药 本类药物与受体的亲和力较强，但只有弱的内在活性。其量效曲线见图 2—4。它只能引起较弱的生理效应，较大剂量时能拮抗激动药的部分生理效应。如镇痛新属阿片受体部分激动药，镇痛作用较弱，但成瘾性小。

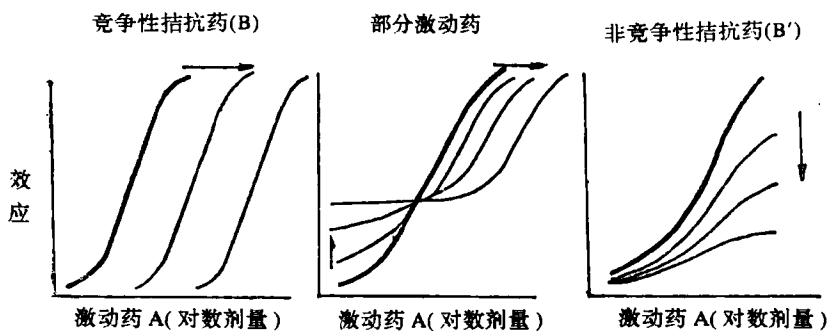


图 2—4 拮抗作用的量效曲线图

粗线—没有拮抗剂时激动剂的量效曲线；细线—有拮抗剂后激动剂量效曲线

箭头—拮抗药影响下激动剂量效曲线移动方向；

关于药物作用的受体学说，主要有以下三种：

1. 占领学说：认为药物效应的强度与被占领的受体数量成正比，被占领的受体数量愈多，药物效应愈强。
2. 速率学说：认为药物效应的强弱 并不取决于受体被占领的多少，而取决于药物—受体复合物的解离速度。激动药的解离速率大，部分激动药解离速率小，而拮抗药的解离速率很低。
3. 二态模型学说：认为受体有两种构象状态，即活化状态和失活状态，可相互转变。活化状态与激动药有亲和力，结合后产生效应；失活状态与拮抗药有亲和力，结合后不产生效应，但能减弱或阻断激动药的作用；部分激动药对二者都有不同程度的亲和力，因此本身可以引起弱的效应，也可阻断激动剂的部分效应。

上述三种学说中以占领学说为主，其他两种学说可以作为补充。

(傳定一)

第三章 药物的体内过程和药动学

医务工作者应用药物与疾病斗争,达到防治疾病的目的,掌握药物在体内吸收、分布、代谢和排泄的过程(图3—1)及其变化规律和药物发挥药理作用的规律,如药理作用的起始时间、作用强度和作用维持时间的动力学过程,才能根据病情制定用药方案,选择最适的药物、剂量、剂型、给药方法和给药间隔时间等,并根据病情调整给药方案,对确保用药的安全有效具有重要的意义。

一、药物的跨膜转运

药物的体内过程,要通过体内的各种细胞膜,这一过程称为药物的跨膜转运,细胞膜主要由磷脂和蛋白质组成,内、外层为单层蛋白质,中层为液态双层脂质分子,其间镶嵌着具有各种生理功能的球形蛋白质,如酶、泵、受体、载体或离子通道等。绝大多数药物经脂扩散转运。膜上还有贯穿膜内外的孔道,因此,分子量很小的水溶性药物如甲醇、尿素等可以直接经过这些孔隙通过细胞膜。

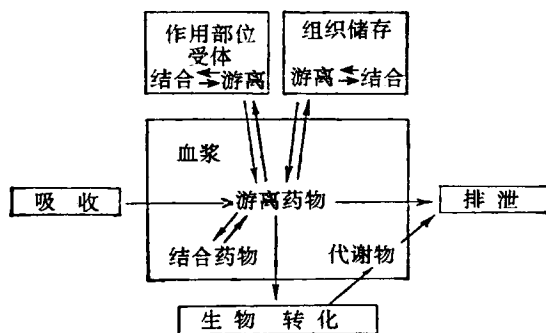


图 3—1 药物体内过程示意图

药物跨膜转运可分为被动转运和主动转运两种方式：

(一) 被动转运

被动转运(passive transport) 又称下山转运或顺梯度转运(图3—2),是指小分子(乙醇、尿素)或脂溶性药物(维生素A、巴比妥类)从膜的高浓度一侧向低浓度一侧的扩散过程,不消耗能量、不需要载体参与,故无饱和与竞争抑制现象,转运速率与膜两侧浓度差成正比,浓度差越大,转运越快,当膜两侧药物浓度达平衡时运转停止,转运的程度与药物的理化性质、分子量、脂溶性、极性、解离度等密切相关,临床应用的大多数药物以此种方式转运。

常用的药物多属弱酸性或弱碱性化合物,在体液内只部分解离,而存在解离型与非解离型两种互变形式,解离型的极性高,脂溶性低,难以通过细胞膜;而非解离型的极性低,脂溶性高易于通过细胞膜,药物解离的多少和药物所在溶液的pH值有关,弱酸性药物在碱性体液中易于解离,弱碱性药物则在酸性体液中易于解离,解离特性以 pK_a 表示,是指弱酸性或弱碱性药物在50%解离时溶液的pH值,各种药物有其固定的 pK_a 值,同一药物所处体液的pH值有微小变化时,其解离度可发生显著变化,从而影响药物在体内转运,如口服弱酸性药物丙磺舒($pK_a=3.4$)后,在胃液($pH=1.4$)中解离约1%,而在血液中($pH=7.4$)则解离约99.99%。

当细胞膜两侧的pH不同时,弱酸性药物在酸性侧解离少,以非解离型为主,这样就容易通过细胞膜而转运到碱侧;在碱性侧弱酸性药物则主要呈解离型,不易通过细胞膜,因此,在弱酸性药(如巴比妥类)中毒时,碱化尿液可加速这些药物的排出。