

A stylized molecular structure graphic in shades of blue, featuring several spheres of varying sizes connected by lines, set against a dark blue background with a large, lighter blue circular shape on the right side.

# 临床药理学 基础与临床应用

郭英雪 等 主编

 江西科学技术出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

临床药理学基础与临床应用 / 郭英雪等主编 .-- 南昌 : 江西科学技术出版社, 2019.11  
ISBN 978- 7- 5390- 7073- 5

I . ①临... II . ①郭... III . ①临床药理学 IV . ① R97

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2019) 第 264592 号

选题序号 : ZK2019286

图书代码 : B19281- 101

责任编辑 : 宋 涛 周楚倩

临床药理学基础与临床应用

LINCHUANG YAOWUXUE JICHU YU LINCHUANG YINGYONG

郭英雪 等 主编

---

出版发行 江西科学技术出版社  
社 址 南昌市蓼洲街 2 号附 1 号  
邮编 : 330009 电话 : ( 0791 ) 86623491 86639342 ( 传真 )  
经 销 全国新华书店  
印 刷 郑州华之旗数码快印有限公司  
开 本 880mm× 1230mm 1/16  
字 数 348 千字  
印 张 10.75  
版 次 2019 年 11 月第 1 版 2019 年 11 月第 1 次印刷  
书 号 ISBN 978- 7- 5390- 7073- 5  
定 价 88.00 元

---

赣版权登字 : - 03- 2019- 412

版权所有, 侵权必究

( 赣科版图书凡属印装错误, 可向承印厂调换 )

# 编 委 会

主 编 郭英雪 文庆燕 梁耀文 代 伟  
李穗华 李明珠 梁 淼 李 娟  
副主编 陈 春 赵亚琴 张 婷 徐明远 黄晓晖  
孙耿先 杨向宁 苗 燕 万 迎

## 编 委

(按姓氏笔画排序)

万 迎 襄阳市中医医院前进路分院  
文庆燕 山西医科大学第一医院  
代 伟 甘肃省妇幼保健院  
孙耿先 连云港中医院  
李 娟 中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院  
李明珠 唐山市妇幼保健院  
李穗华 广东省第二人民医院  
杨向宁 山东省青岛市平度市人民医院  
陈 春 青岛市第八人民医院  
张 婷 山东省康复医院  
杨戒骄 深圳市人民医院  
(暨南大学第二临床医学院, 南方科技大学第一附属医院)  
苗 燕 山东省青岛市平度市人民医院  
赵亚琴 长治医学院附属和济医院  
徐明远 黑龙江中医药大学附属第一医院  
郭英雪 佳木斯大学  
黄一鸣 甘肃省妇幼保健院  
黄晓晖 广东医科大学附属医院  
梁 淼 河北医科大学第三医院  
梁耀文 中山市小榄人民医院

## 前 言

药物是防治疾病的主要武器，在现代医疗中占有重要的地位。由于科学技术的迅速发展，新药和新制剂不断出现，尤其在近年来更是以惊人的速度发展，许多新药被批准临床应用。与此同时，也有相当多的药物经临床应用因性能不佳而被淘汰，药物库处在不断的更新之中。为了适应医药领域的飞速发展，方便广大医药人员应用于临床，我们参阅了大量的国内外最新、最权威的文献资料，特编撰了此书。

本书首先介绍了绪论、药物代谢动力学、药物效应动力学等基础内容，然后详细介绍了传出神经系统药物、自主神经系统药物、神经系统其他药物、心血管系统药物、抗心律失常药物、呼吸系统用药、消化系统用药、抗菌药等常用药物。

本书内容新颖，简明扼要，实用性强，力求达到科学性、先进性、系统性、思想性和实用性的原则。坚持理论“必需、够用”的同时，还深入浅出地讲解各类疾病的发生和发展机理，有效整合药学与医学知识，对各个章节进行了有效融合。不仅适用于药学专业教学参考之用，而且亦可作为临床医师、药学专业技术人员的参考书。

由于参编人数较多，文笔不尽一致，加上篇幅和编者水平有限，书中难免会存在错误，殷切希望读者予以批评指正，也欢迎读者在使用本书的过程中提出宝贵的意见和建议，以便再版时修订。

编 者

2019年11月

# 目 录

|                                   |     |
|-----------------------------------|-----|
| 第一章 绪论.....                       | 1   |
| 第一节 药理学概论.....                    | 1   |
| 第二节 药理学发展简史.....                  | 1   |
| 第三节 临床药理学.....                    | 2   |
| 第四节 药理学的基本概念.....                 | 4   |
| 第二章 药物代谢动力学.....                  | 8   |
| 第一节 机体对药物的作用.....                 | 8   |
| 第二节 药物的速率过程.....                  | 11  |
| 第三章 药物效应动力学.....                  | 13  |
| 第一节 药物对机体的作用效应.....               | 13  |
| 第二节 受体与药物效应.....                  | 20  |
| 第三节 药效动力学研究方法及其新动向.....           | 26  |
| 第四章 传出神经系统药物.....                 | 30  |
| 第一节 传出神经系统概述.....                 | 30  |
| 第二节 传出神经系统的递质.....                | 31  |
| 第三节 传出神经系统的受体与效应.....             | 32  |
| 第四节 传出神经系统药物的作用.....              | 33  |
| 第五章 自主神经系统药物.....                 | 35  |
| 第一节 拟胆碱药.....                     | 35  |
| 第二节 抗胆碱药.....                     | 41  |
| 第三节 拟肾上腺素药.....                   | 48  |
| 第四节 $\alpha$ 、 $\beta$ 受体阻断药..... | 49  |
| 第五节 $\alpha$ 受体阻断药.....           | 53  |
| 第六节 $\beta$ 受体阻断药.....            | 58  |
| 第六章 神经系统其他药物.....                 | 72  |
| 第一节 中枢兴奋药.....                    | 72  |
| 第二节 镇痛药.....                      | 76  |
| 第三节 解热、镇痛抗炎药.....                 | 92  |
| 第七章 心血管系统药物.....                  | 109 |
| 第一节 强心药.....                      | 109 |
| 第二节 抗心律失常药.....                   | 112 |
| 第三节 降血压药.....                     | 116 |
| 第四节 抗心绞痛药.....                    | 123 |
| 第五节 调节血脂药.....                    | 130 |

|                            |     |
|----------------------------|-----|
| 第六节 抗动脉粥样硬化药 .....         | 132 |
| 第八章 抗心律失常药物 .....          | 135 |
| 第一节 心律失常的发病机制 .....        | 135 |
| 第二节 抗心律失常药的分类及基本作用 .....   | 135 |
| 第三节 抗心律失常药物 .....          | 135 |
| 第九章 呼吸系统用药 .....           | 139 |
| 第一节 呼吸系统疾病常见症状 .....       | 139 |
| 第二节 镇咳药 .....              | 139 |
| 第三节 祛痰药 .....              | 140 |
| 第四节 平喘药 .....              | 141 |
| 第十章 消化系统用药 .....           | 144 |
| 第一节 消化系统疾病常见症状 .....       | 144 |
| 第二节 抗消化性溃疡药 .....          | 145 |
| 第三节 消化功能调节药 .....          | 147 |
| 第十一章 抗菌药 .....             | 151 |
| 第一节 抗生素概述 .....            | 151 |
| 第二节 $\beta$ -内酰胺类抗生素 ..... | 153 |
| 第三节 大环内酯类抗生素 .....         | 158 |
| 第四节 氨基糖苷类抗生素 .....         | 159 |
| 第五节 四环素类与氯霉素抗生素 .....      | 161 |
| 第六节 其他抗生素 .....            | 162 |
| 第七节 合成抗生素 .....            | 164 |
| 参考文献 .....                 | 167 |

## 第一节 药理学概论

### 一、基本概念

药物是指用来防治和诊断疾病的物质。从理论上说，凡是能影响机体器官生理功能及（或）细胞代谢活动的化学物质都属于药物的范畴。

药理学（Pharmacology）是一门为临床合理用药防治疾病提供基本理论的医学基础学科，研究的是药物与机体（包括病原体）相互作用的规律，以及在使用化学物质治疗疾病时对机体机能造成的影响。

药理学一方面研究在药物影响下机体功能如何发生变化，另一方面研究药物在体内的作用过程，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”）。

药理学是以生理学、生化学、病理学等为基础，为指导临床各科合理用药提供理论基础的桥梁学科，它与药物化学、药剂学、制药学等学科有着明显的区别。药理学经常将毒物作为研究对象，因此要注意将毒物学（Toxicology）与药理学区别开来，药理学指的是药物在医药治疗方面的应用。

### 二、研究内容

药理学是基础医学与临床医学、医学与药学之间的桥梁学科，人们在药理学科学的理论指导下进行临床实践，同时又在实验研究的基础上丰富药理学理论。

药理学研究内容包括药效学和药动学，前者研究药物对机体的作用，包括药物的作用和效应、作用机制及临床应用等；后者研究药物在机体的作用下所发生的变化及其规律，包括药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程，特别是血药浓度随时间变化的规律、影响药物疗效的因素等。

### 三、研究任务

药理学的学科任务是为了阐明药物作用机制、改善药物质量、提高药物疗效、开发新药和发现药物新用途，并为探索细胞生理、生化及病理过程提供实验资料。

其具体三大研究任务为：第一，药理学是医学院校学生必修的一门课，指导临床用药。第二，评价药物疗效以及在经济方面有什么不同。第三，药理学是生命科学的重要组成部分，这其中包括两个方面：一方面是指药物研究通常除了指导临床用药，还对学术发展有极大的推动作用；另一方面是指药物研究本身就是生命科学的一个重要部分。

## 第二节 药理学发展简史

### 一、传统本草学阶段

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，这是药物的始源。

这些有用的实践经验流传至今，例如饮酒止痛、大黄导泻、楝实祛虫、柳皮退热等。民间医药实践经验累积集成书籍，这在我国及埃及、希腊、印度等国均有记载，例如在公元 1 世纪前后我国的《神农本草经》（记载药物 365 种）及埃及的《埃伯斯医药籍》（Ebers' Papyrus）等。

唐代的《新修本草》是我国的第一部药典，收载药物 884 种。明朝李时珍的《本草纲目》（1596）在药物发展史上有着巨大贡献，是我国传统医学的经典著作，全书共 52 卷，约 190 万字，收记载药物 1 892 种，插图 1 160 帧，药方 11 000 余条，是现今研究中药的必读书，在国际上有 7 种文字译本流传，全世界广为传播，在世界药物发展史上留下了光辉一页。

## 二、近代药理学阶段

在欧洲文艺复兴时期（14 世纪）后，人们的思维开始摆脱宗教束缚，认为事各有因，只要客观观察都可以认识。瑞士医生帕拉塞尔苏斯（Paracelsus）（1493- 1541）批判了古希腊医生盖仑（Galen）恶病质唯心学说，结束了医学史上 1 500 余年的黑暗时代。后来英国解剖学家哈维（W. Harvey）（1578- 1657）发现了血液循环，开创了实验药理学新纪元。意大利生理学家冯塔娜（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。这一结论后来为德国化学家苏特尔（F. W. Serturmer）（1783- 1841）首先从罂粟中分离提纯吗啡中所证实。18 世纪后期，英国工业革命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。之后还开始了人工合成新药，如德国微生物学家 P. Ehrlich 从近千种有机砷化合物中筛选出治疗梅毒有效的新肿凡纳明。

## 三、现代药理学阶段

药理学作为一门学科的发展始于德国的布海姆（R. Buchheim）（1820- 1879），他建立了第一个药理实验室，写出第一本药理学教科书，也是世界上第一位药理学教授。其学生斯米德伯格（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。受体原是英国生理学家兰利（J. N. Langley）（1852- 1925）提出的药物作用学说，现已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，并促进了生物药理学（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。展望今后，药理学将针对疾病的根本原因，发展病因特异性药物治疗，届时将能进一步受到药到病除的效果。

# 第三节 临床药理学

临床药理学是研究药物与人体相互作用规律的一门学科，是在 20 世纪 60 年代新崛起的学科，学科间相互渗透的特点尤为突出。在早期，临床药理学被简单地视为“用人体做试验”，如我国封建社会就有“君有病饮药臣先尝之”的记载。

不同于基础药理学研究，临床药理学研究是在人体内进行的。种属差异，如人种间的差异，以及人与动物间的差异，使得临床药理学不支持将一种通过动物实验的药物直接推广进入到临床，如麻黄碱的扩瞳作用对于白种人较强，黄种人次之，黑种人则几乎没有作用。层出不穷的药品安全事件，使得临床药理学研究受到世界各国的关注，同时也确立了它在新药研究中的重要位置。

## 一、临床药理学与新药开发

新药是指化学结构、药品组分或药理作用不同于现有药品的药物。我国的《药品注册管理办法》规定，化学药品新药是指“未曾在中国境内上市销售的药品”“改变给药途径且尚未在国内外上市销售的

药品”等。新药的研究与开发是一项科技含量高、投资多、周期长、风险大、效益高的系统工程。不断发现和提供安全、高效、适应疾病谱及质量可控的新药，对于保护人民健康、发展国民经济具有重要的意义。新药从发现到生产直至临床应用，一般要经历创新阶段和开发阶段：在创新阶段要制定合成或分离提纯产物的有效成分，并在病理模型上进行筛选，从而发现有开发价值的化合物，即先导化合物；再研究先导化合物的构效关系，按国家关于新药审批办法的有关规定进行工艺学研究、制剂研究、质量控制、药效学评价、安全性评价、临床药理研究等。

药物科学的发展为新药开发提供了理论基础和技术条件，市场经济竞争也促进了新药快速发展。美国食品与药物管理局（FDA）近十年来每年批准上市的新药都在 20 种以上。我国近年来引进新品种很多，但需要加快创新。临床有效的药物都具有相应的药理效应，但具有肯定药理效应的药物却不一定是临床有效的药物。例如，抗高血压药都能降低血压，但降压药并不都是抗高血压药，更不一定是能减少并发症、延长寿命的好药。因此，新药开发研究必须有一个逐步选择与淘汰的过程。为了确保药物对病人的疗效和安全，新药开发不仅需要可靠的科学实验结果，各国政府还对新药生产上市的审批与管理制定了法规，对人民健康及工商业经济权益予以法律保障。

新药来源包括天然产物、半合成及全合成化学物质。过去选药主要方法是依靠实践经验，现在可以根据有效药物的植物分类学找寻近亲品种进行筛选或从有效药物化学结构与药理活性关系推断，定向合成系列产品，然后进行药理筛选。近年来对于机体内在抗病物质（蛋白成分）利用脱氧核糖核酸（DNA）基因重组技术，即将 DNA 的特异基因区段分离并植入能够迅速生长的细菌或酵母细胞，以获得大量所需的蛋白药物。此外，还可对现有药物进行化学结构改造（半合成）或改变剂型，也可获得疗效更好、毒性更小或应用更方便的药物。

新药研究过程大致可分为两个阶段：

（1）临床前研究 这一研究阶段包括用动物进行的系统药理研究及急慢性毒性观察。对于具有选择性药理效应的药物，在进行临床试验前还需要测定该药物在动物体内的吸收、分布及消除过程，以及要弄清新药的作用谱和可能发生的毒性反应。在经过药物管理部门的初步审批后才能进行临床试验，目的在于保证用药安全、有效、可控，临床前药理研究是整个新药评价系统工程中不可逾越的桥梁阶段，其所获结论对新药从实验研究过渡到临床应用具有重要价值。

（2）临床研究 临床研究一般分为四期：I 期临床试验是在 20 ~ 30 例正常成年志愿者身上进行的初步药理学及人体安全性试验，是新药人体试验的起始阶段，为后续研究提供科学依据；II 期临床试验为随机双盲对照试验，观察病例不少于 100 例，对新药的有效性、安全性做出初步评价，并推荐临床用量；III 期临床试验是在新药批准上市前进行的多中心临床试验，观察例数不少于 300 例，对新药的有效性和安全性进行社会考察，新药通过该期临床试验后，方能被批准生产、上市；IV 期临床试验是在药品上市后，在社会人群较大范围内（>2 000 例）继续进行的药品安全性和有效性评价，在广泛长期使用的条件下考察远期疗效（包括无效病例）和不良反应，也称为售后调研，该期对最终确立新药的临床价值有重要意义。

## 二、临床药理学在新药评价中的主要任务

观察新药在人体内的代谢特征是临床药理学在新药评价中的主要任务，必须在国家有关机构审批后才能由设备先进的医院在有经验的临床药理学家指导下进行。近年来，数学、物理、化学和电子技术的广泛应用，使得药效学评价达到微观的程度，而气相色谱、高效液相色谱、放射免疫等技术的应用，解决了过去无法解决的药物微量分析问题。

有目的、有计划、有组织地在群体病人中评价某一药物的长期疗效和不良反应，是临床药理研究的一项经常性工作。如美国糖尿病研究组从 1961 年开始到 1966 年，参加协作的 12 所大学共征集 1 027 名患者来观察预防糖尿病发展过程中的血管并发症，结果发现服用甲苯磺丁脲组的病人发生心血管病死率明显高于其他用药组，于是于 1969 年停止使用甲苯磺丁脲。

### 三、中药药理学

中药药理学是以中医基本理论为指导，用药理学的方法研究中药对机体各种功能的影响及其作用原理的学科，重点研究与中医理论有关的现代科学研究中药的成果，通过研究和实验了解中药药理的面貌。中药药理学研究的目的，主要是使医务工作者在用药时进一步认识中药防病治病的作用原理，以及产生疗效的物质基础，是中药学范畴中一个重要的组成部分。

利用现代科学方法研究中药，已有 80 余载。20 世纪 20 年代初，中国学者首先对麻黄的成分麻黄碱、伪麻黄碱和麻黄定碱进行了系统的化学及药理研究，由于发现它的特异药理作用，其论文报告不仅震动国内，也受到国外的极大重视，并引起世界学者对麻黄碱及其他中药研究的兴趣，使麻黄碱成为世界性的重要药物。由于当时社会动荡、战乱不断、设备简陋，从事研究的人员极少，故研究进展缓慢，成果不多，主要进行了一些单味药的研究，而且没有化学、药理与临床三者的协作。化学方面主要对延胡索、钩藤、麻黄、常山、防己等数 10 种药材进行研究；药理则主要对麻黄、黄连、常山、延胡索、仙鹤草等数十种药材进行了研究。新中国成立后，政府对中医中药的整理研究和发展十分重视，做出继承、发扬、整理、提高中医中药的重要批示，建立了从中央到地方各省市的中医中药研究机构和各级中医医院，使中药药理和临床研究进入了一个新的阶段，研究范围从单方发展到复方，研究课题从资源调查到生药鉴定、炮制、化学、药理直至临床，单味药品种之多及研究范围之广，诚属空前。对延胡索、粉防己、人参、黄连、葛根、川芎、丹参、三七、枳实、枳壳、灵芝、莪术、大黄、青蒿、青木香、益母草、天花粉等研究均较深入，还从抗微生物、抗寄生虫、抗肿瘤、解热、镇痛、强心、利尿、抗高血压、抗心律不齐等方面进行了大量的筛选。不但对传统中药研究较多，还研究了很多草药，如穿心莲、四季青、毛冬青、矮地茶、福寿草、满山红等，并已提供临床应用，大大丰富了药物品种。综括中草药药理研究，其中部分阐明了中医理论（如活血化瘀、扶正培本等治则），搞清了某些中药的有效成分（如延胡索乙素、青蒿素、川芎嗪等），改良了某些剂型（如感冒冲剂），发现了某些药的新用途（如枳实、青皮、鹤草芽等）。但中药的成分是复杂的，作用也是多方面的，一个成分绝不能代表一味中药，某个作用也不能概括其全部功效，中药很多问题有待进一步研究。

## 第四节 药理学的基本概念

### 一、药物的基本作用

#### （一）药理作用与药理效应

1. 药物作用：指药物与机体细胞间的初始作用，是动因，是分子反应机制，有其特异性。

2. 药理效应：药物作用的结果，是机体反应的表现，对不同脏器有其选择性。其最基本的药理学效应包括兴奋和抑制。

3. 药理效应的选择性：即药理效应的专一性，是药物引起机体产生效应的范围，是药物分类的依据，又是临床用药时指导用药和拟定治疗剂量的依据。药物的选择性与药物本身的化学结构有关。

4. 药物作用的两重性：

①治疗作用。指药物所引起的符合用药目的的作用。

②不良反应。指那些不符合药物治疗目的并给患者带来痛苦或危害的反应。

#### （二）药物的治疗作用及其分类

凡符合用药目的或达到防治效果的作用称为“治疗作用”。按治疗目的分为：

①对因治疗。针对病因治疗称为对因治疗，也称治本。用药目的在于消除原发致病因子，彻底治愈疾病。

②对症治疗。用药物改善疾病症状，但不能消除病因，称为“对症治疗”，也称“治标”。用药目的在于改善症状。

### （三）药物的不良反应

凡不符合药物治疗目的并给患者带来病痛或危害的反应称为“不良反应”。药物不良反应一般是可以预知的，且停药后可以自行恢复。

1. 副作用：药物在治疗剂量时出现的与治疗目的无关的作用，一般不严重，难以避免。

2. 毒性反应：用药剂量过大或用药时间过长，药物在体内蓄积过多引起的严重不良反应，一般比较严重，是可以预知和可避免的。药物毒性可分为：

①急性毒性。短期内过量用药而立即发生的毒性。

②慢性毒性。长期用药在体内蓄积而逐渐发生的毒性。致癌、致畸胎、致突变三致反应也属于慢性毒性范畴。

3. 后遗效应：指停药后血药浓度已降至阈浓度以下时残存的生物效应。

4. 停药反应：突然停药后原有疾病加剧，又称“反跳反应”。

5. 变态反应（过敏反应）：是药物引起的免疫病理反应。

6. 特异质反应：某些药物可使少数患者出现特异性的不良反应，是一种遗传性生化缺陷。

7. 继发反应：由于药物治疗作用引起的不良反应，又称“治疗矛盾”。

## 二、药物的量效关系

### （一）剂量的概念

1. 最小有效量（阈剂量或阈浓度）：出现疗效所需的最小剂量。

2. 治疗量：指药物的常用量是临床常用的有效剂量范围，一般为介于最小有效量和极量之间的量。

3. 最小中毒量：超过极量，刚引起轻度中毒的量。

4. 半数致死量（ $LD_{50}$ ）：引起半数动物死亡的剂量。

### （二）量效关系及量效反应

#### 1. 量反应

药理效应呈连续增减的量变，可用数或量的分级表示，如血压升降、平滑肌舒缩等。

（1）效价强度：药物达一定药理效应所需的剂量，反映药物与受体的亲和力，其值越小则强度越大。常用产生 50% 最大效应时的剂量来表示，称半数有效剂量（ $ED_{50}$ ）。

（2）效能：药物达最大药理效应的能力（增加浓度或剂量而效应量不再继续上升），反映药物的内在活性。

#### 2. 质反应

药理效应表现出反应性质的变化，只能用全或无、阳性或阴性表示，如死亡与生存、惊厥与不惊厥等。

### （三）药物的时间 - 效应关系

药物的效应随时间而变化的过程称为“药物的时效关系”。药物的经时过程分为：潜伏期、持续期、残留期。

## 三、药物的构效关系

构效关系（SAR）是指药物的结构与药理活性或毒性之间的关系，实验证明，化学结构相似的药物与相同的靶点可通过分子间的相互作用而结合，引起相似或相反的效应。药物与靶点之间相互作用存在必需的基本结构，如逐渐改变其骨架长短、侧链基团、立体异构或几何异构等，均可能影响药物的药理学和药动学性质，进而影响药效乃至毒性。因此，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以比较同类新、老药物的结构及效应的发展趋势，对于新药研制以定向设计药物结构，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。

构效关系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，人们开始对药物的构效关系有了初步的认识。随后，构效关系的研究经发展为统计回归分析的定量结构活性关

系 (QSAR) 研究, 目前已应用高性能计算机辅助进行三维定量结构活性关系 (3DQSAR) 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。

#### 四、药物安全性评价

1. 治疗指数: 半数致死量和半数有效量的比值即  $LD_{50}/ED_{50}$ , 比值越大相对安全性越大, 反之越小。该指标的药物效应及毒性反应性质不明确, 这一安全指标并不可靠。

2. 安全范围:  $ED_{95} - LD_5$  之间的距离 ( $ED_{95}$  表示 95% 有效量;  $LD_5$  表示 5% 致死量), 其值越大越安全。药物的安全性与药物剂量 (或浓度) 有关。

3. 安全指数: 5% 致死量与 95% 有效量的比值, 即  $LD_5/ED_{95}$ 。

4. 安全界限: 1% 致死量减去 99% 有效量的差与 99% 有效量的比值, 即  $(LD_1 - ED_{99})/ED_{99} \times 100\%$ 。

#### 五、药物的作用机制

药物可通过以下多方面产生药理效应:

1. 改变细胞周围环境的理化性质。
2. 补充机体所缺乏的各种物质。
3. 影响神经递质或激素。
4. 作用于特定靶点受体、酶、离子通道、载体、核酸、免疫系统和基因等。
5. 非特异性作用药物作用主要与其理化性质有关, 而不依赖于化学结构, 并无特异性作用机制。
6. 参与或干扰细胞代谢。
7. 影响生理物质的转运。
8. 基因治疗。

#### 六、受体学说

##### (一) 受体的概念和特征

受体为糖蛋白或脂蛋白, 存在于细胞膜、胞浆或细胞核内, 能识别周围环境中的某种微量化学物质, 与药物相结合并能传递信息和引起效应的细胞成分。

受体的特征: ① 饱和性; ② 高灵敏度; ③ 可逆性; ④ 高亲和性; ⑤ 多样性。

能与受体特异性结合的物质称为配体, 分为内源性配体和外源性配体。

##### (二) 受体的类型

根据受体蛋白结构、信息传导过程、效应性质、受体位置等特点, 受体分为 4 类:

1. 离子通道受体。
2. G 蛋白偶联受体。
3. 酪氨酸激酶受体。
4. 细胞内受体。

##### (三) 药物与受体的相互作用

根据药物的亲和力和内在活性, 可将药物分为激动药与拮抗药。

##### 1. 激动药

激动药能与受体结合并激动受体而产生相应的效应, 与受体有亲和力和内在活性 ( $\alpha$ )。

(1) 完全激动药: 具有较强的亲和力和内在活性 ( $\alpha = 1$ )。

(2) 部分激动药: 与受体有较强的亲和力和较弱的内在活性 ( $\alpha < 1$ )。

##### 2. 拮抗药

拮抗药能阻断受体活性的配体, 与受体有较强的亲和力, 但无内在活性 ( $\alpha = 0$ )。

(1) 竞争性拮抗药: 能与激动药互相竞争同一受体, 与受体可逆结合, 量效曲线平行右移, 斜率和

高度 ( $E_{max}$ ) 不变。

(2) 非竞争性拮抗药：不与激动药互相竞争同一受体，或与受体不可逆结合，量效曲线右移，斜率降低，高度压低。

#### (四) 药物与受体相互作用后的信号转导

细胞间的通信要通过细胞间的信息传递完成，即由信息细胞释放“第一信使”，经细胞外液影响和作用于其他信息接收细胞。“第一信使”并不直接参与细胞的物质和能量代谢，而是将信息传递给“第二信使”，进而调节细胞的生理活动和新陈代谢。

配体作用于受体后，可诱导产生一些细胞内的化学物质，作为细胞内信号的传递物质将信号进一步传递至下游的信号转导蛋白，故称之为“第二信使”。

现已确定的第二信使包括：环磷腺苷 (cAMP)、环磷鸟苷 (cGMP)、磷酸肌醇 (IP3)、甘油二酯 (DG) 和钙离子。

## 七、药物代谢动力学

药物代谢动力学，简称为“药动学”，研究药物体内过程及体内药物浓度随时间变化的规律。药物在体内虽然不一定集中分布于靶器官，但在分布达到平衡后药理效应强弱与药物血浆浓度成比例。医生可以利用药动学规律科学地计算药物剂量以达到所需的血药浓度并掌握药效的强弱久暂，这样可以比单凭经验处方取得较好的临床疗效。

少数与正常代谢物相似的药物，如 5-氟尿嘧啶、甲基多巴等，是靠细胞中的载体主动转运 (active transport) 而被吸收的，这一主动转运机制与药物在体内分布及肾排泄关系比较密切。易化扩散是靠载体顺浓度梯度跨膜转运的方式，如葡萄糖的吸收，吸收速度较快。固体药物不能被吸收，片剂、胶囊剂在胃肠道必须先崩解、溶解后才可能被吸收。

生物转化的第二步反应是结合。多数经过氧化反应的药物再经肝微粒体的葡萄糖醛酸转移酶作用与葡萄糖醛酸结合。有些药物还能和乙酰基、甘氨酸、硫酸等结合。这些结合反应都需要供体参加，例如二磷酸尿嘧啶是葡萄糖醛酸的供体。

药物代谢动力学，简称“药动学”，是定量研究药物在生物体内吸收、分布、代谢和排泄规律，并运用数学方法阐述血药浓度随时间变化规律的一门学科。在创新药物研制过程中，药动学研究、毒理学研究处于同等重要的地位，已成为药物临床前研究和临床研究的重要组成部分。

## 第一节 机体对药物的作用

### 一、药物的吸收

药物的吸收 (absorption) 是指药物从体外或给药部位经过细胞膜屏障进入血液循环的过程。大多数药物采取简单扩散机制进入体内，其扩散速度与细胞膜的性质和面积、细胞膜两侧的浓度梯度以及药物自身的性质有关，相对分子量小 ( $\leq 200D$ )、脂溶性大 (油水分布系数大)、极性小 (不易离子化) 的药物较易通过。

非离子型药物可自由穿透细胞膜，而离子型药物被限制在细胞膜的一侧，这种现象称为“离子障 (ion trapping)”。以弱酸性药物为例，其在胃液的酸性环境中大多以非离子型状态存在，容易被胃液吸收，而弱碱性药物在胃液中大多以离子型状态存在，不易被吸收，少数与正常代谢物相似的药物，如 5- 氟尿嘧啶、甲基多巴等，则是依赖细胞中的载体主动转运机制而被吸收的。

片剂和胶囊剂不能被机体吸收，必须在消化道中发生崩解并溶解后才能被吸收。

#### (一) 胃肠道给药

口服给药 (paros) 是最常用的给药途径。小肠内 pH 接近中性，黏膜吸收面广，缓慢蠕动增加药物与黏膜接触机会，是主要吸收部位。药物吸收后通过静脉进入肝脏。有些药物首次通过肝脏可能就会发生转化，减少进入体循环量，而这种现象又被称为“首关消除 (first pass elimination)”。因此，胃肠道给药途径不适用于容易被胃肠破坏的、对胃刺激大的、首关消除多的药物，也不适用于昏迷或婴儿等不能口服的患者。而在舌下 (sublingual) 和直肠 (rectum) 给药虽可避免首关消除，吸收也较迅速，但吸收不规则，较少应用。

#### (二) 注射给药

静脉注射 (intravenous) 可使药物迅速而准确地进入体循环，没有吸收过程。肌肉注射 (intramuscularim) 及皮下注射 (subcutaneous) 也可使药物全部吸收，一般较口服药物的吸收快，其吸收速度取决于局部循环，局部热敷或按摩可加速吸收，在注射液中加入少量缩血管药可延长药物的局部作用。动脉注射 (intraarterial) 可将药物输送至该动脉分布部位，发挥局部疗效以减少全身反应，例如将溶纤药直接用导管注入冠状动脉以治疗心肌梗死。注射给药还可将药物注射至身体任何部位以发挥作用，如局部麻醉。此给药途径必须有医护人员跟进，如果计算剂量有误，过量注入将无法回收，严重时甚至有生命危险。

#### (三) 呼吸道给药

肺泡表面积大 (达  $200\text{ m}^2$ )，与血液只隔肺泡上皮及毛细血管内皮各一层，且血流量大，吸收极其迅速，适用于气体药物和挥发性药物 (如全身麻醉药)。目前临床应用的气雾剂应严格控制所含液体或固体

药物颗粒直径的大小，防止分散度过大或过细，造成滞留在咽喉或随气体排出，不能奏效。呼吸道给药，直径在  $5\mu\text{m}$  左右的药物微粒在肺泡中迅速吸收， $2\sim 5\mu\text{m}$  直径以下的微粒可被呼出， $10\mu\text{m}$  直径的微粒可在小支气管沉积。对于较大雾粒的喷雾剂，只能用于鼻咽部局部治疗，如抗菌、消炎、祛痰、通鼻塞等。

#### (四) 经皮给药

除汗腺外，皮肤不透水，但脂溶性药物可以缓慢通透。因此，利用这一原理通过经皮给药以达到局部或全身药效。在近年来有很多促皮吸收剂加氮酮可与药物制成贴皮剂，如硝苯地平贴皮剂，可预防心绞痛发作，每日只可贴一次。

## 二、药物的分布

药物从血液循环通过多种生理屏障转运到各组织器官的过程称为药物分布 (distribution)。多数药物在体内的分布都是不均匀的，存在着明显的选择性。其影响因素主要有以下两方面：

#### (一) 药物与血浆蛋白的结合

药物进入循环后首先与血浆蛋白结合。其中，酸性药物多与清蛋白结合，碱性药物多与  $\alpha_1$  酸性糖蛋白结合，还有少数药物与球蛋白结合。药物与血浆蛋白的结合是可逆性的，结合后会使得药理活性暂时消失，结合物分子变大不能通过毛细血管壁，暂时“储存”于血液中。

药理学书籍记载药物的血浆蛋白结合率，是指在常用剂量范围内对正常人测定的数值。其药物与血浆蛋白结合特异性低，而血浆蛋白结合点有限，两个药物可能竞争于同一蛋白结合而发生置换现象。如某药结合率达 99%，当被另一种药置换而下降至 1% 时，则游离型（具有药理活性）药物浓度在理论上将增加 100%，可能导致中毒。但一般药物在被置换过程中，游离型药物会加速被消除，以致血浆中游离型药物浓度难以持续增高。

#### (二) 药物的理化性质和体液 pH

吸收的药物通过循环迅速向全身组织输送，首先向血流量大的器官分布，然后再向血流量小的组织转移，这种现象称为药物再分布 (redistribution)。如硫喷妥钠先在血流量大的脑中发挥麻醉效应，然后向脂肪等组织转移，效应很快消失。经过一段时间后血药浓度趋向“稳定”，分布达到“平衡”，但各组织中药物并不均等，血浆药物浓度与组织内浓度也不相等。这是由于药物与组织蛋白亲和力不同所致。因此这种“平衡”称为假平衡 (pseudoequilibrium)，这时血浆药物浓度高低可以反映靶器官与药物结合量多少。药物在靶器官浓度决定药物效应的强弱，故测定血浆药物浓度可以估算药物效应强度。某些药物可以分布在脂肪、骨质等无生理活性组织而形成储库，或结合于毛发、指（趾）甲组织。药物的解离常数的负对数值  $\text{pK}$ 。及体液 pH 值是决定药物分布的另一因素，细胞内液 pH (约 7.0) 略低于细胞外液 (约 7.4)，弱碱性药物在细胞内浓度略高，弱酸性药物在细胞外液浓度略高。根据这一原理，弱酸性药物苯巴比妥中毒时用碳酸氢钠碱化血液及尿液可使脑细胞中药物向血浆转移并加速自尿排泄，是重要救治措施之一。

## 三、药物的代谢

药物作为外来活性物质，机体首先要将之灭活，同时在自身体内也要将其消除。能大量吸收进入体内的药物多是极性低的脂溶性药物，在排泄过程中易被再吸收，不易消除。体内药物主要在肝脏发生生物转化 (biotransformation) 而失去药理活性，并转化为极性高的水溶性代谢物而利于排出体外。生物转化与排泄统称为消除 (elimination)。

#### 1. 代谢方式

生物转化分两步进行，第一步为氧化、还原或水解，第二步为结合。第一步反应使多数药物灭活，但少数例外反而活化，故生物转化不能称为解毒过程。第二步反应与体内物质结合后总是使药物活性降低或灭活，并使极性增加。各药物在体内转化过程不同，有的只经第一步转化，有的完全不变而自肾脏排出，有的经多步转化生成多个代谢产物。

## 2. 药物代谢酶（药酶）

肝脏微粒体的细胞色素 P-450 酶系是促进药物生物转化的主要酶系，故又简称“肝药酶”，现已分离出 70 余种。此酶系的基本作用是从辅酶 II 及细胞色素 b5 获得两个  $H^+$ ，另外接受一个氧分子，其中一个氧原子使药物羟化，另一个氧原子与两个  $H^+$  结合成水，没有相应的还原产物，故又名“单加氧酶”，能对数百种药物起反应（见图 2-1）。此酶系活性有限，在药物间容易发生竞争性抑制。但它又不稳定，个体差异大，易受药物的诱导或抑制。例如，苯巴比妥能促进光面肌浆网增生，其中 P-450 酶系活性增加，加速药物生物转化，这是其自身耐受性及与其他药物交叉耐受性的原因。西咪替丁抑制 P-450 酶系活性，可使其他药物效应敏化。该酶系统在缺氧条件下可对偶氮及芳香硝基化合物产生还原反应，生成氨基（见图 2-2）。微粒体内还存在水解酶及葡萄糖醛酸转移酶。

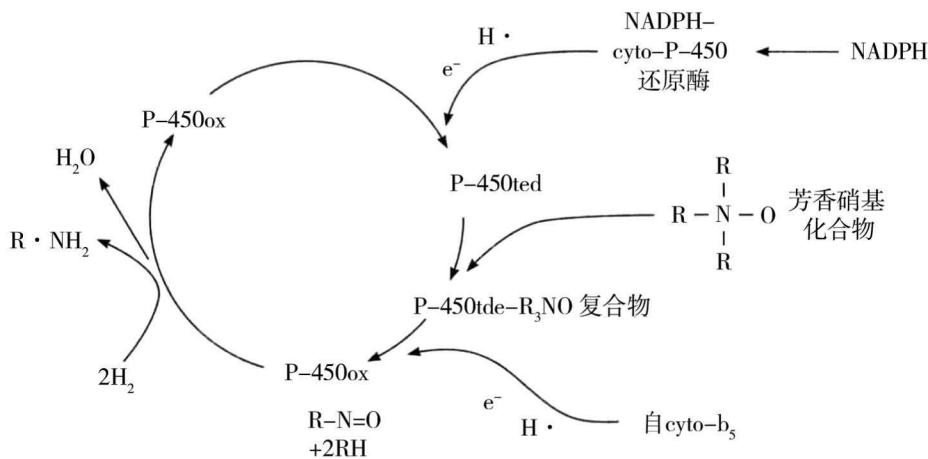


图 2-1 细胞色素 P-450 酶系对药物氧化过程示意图

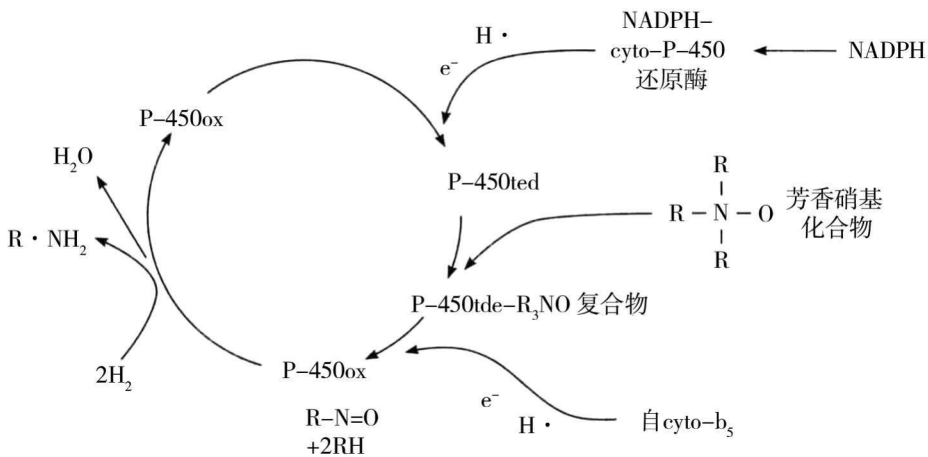


图 2-2 细胞色素 P-450 酶系对药物还原过程示意图

生物转化的第二步反应是结合。多数经过氧化反应的药物再经肝脏微粒体的葡萄糖醛酸转移酶作用与葡萄糖醛酸结合，有些药物还能和乙酰基、甘氨酸、硫酸等结合。这些结合反应都需要供体参加，例如，二磷酸尿嘧啶是葡萄糖醛酸的供体。

## 四、药物的排泄

药物在体内的最后过程是排泄（excretion），肾脏是主要排泄器官。游离的药物能通过肾小球过滤进入肾小管，随着原尿水分的回收，药物浓度上升，当超过血浆浓度时，那些极性低、脂溶性大的药物反向血浆扩散，排泄较少也较慢。只有那些经过生物转化后极性高、水溶性代谢物不被再吸收而顺利排出。有些药物在近曲小管由载体主动转运入肾小管，排泄较快。在近曲小管处有两个主动分泌通道，一是弱

酸类通道，另一是弱碱类通道，分别由两类载体转运，同类药物间可能有竞争性抑制。例如，丙磺舒抑制青霉素主动分泌，使后者排泄减慢，药效延长并增强。碱化尿液使酸性药物在尿中离子化，酸化尿液使碱性药物在尿中离子化，利用离子障原理阻止药物再吸收，加速其排泄，这是药物中毒常用的解毒方法（图 2-3）。

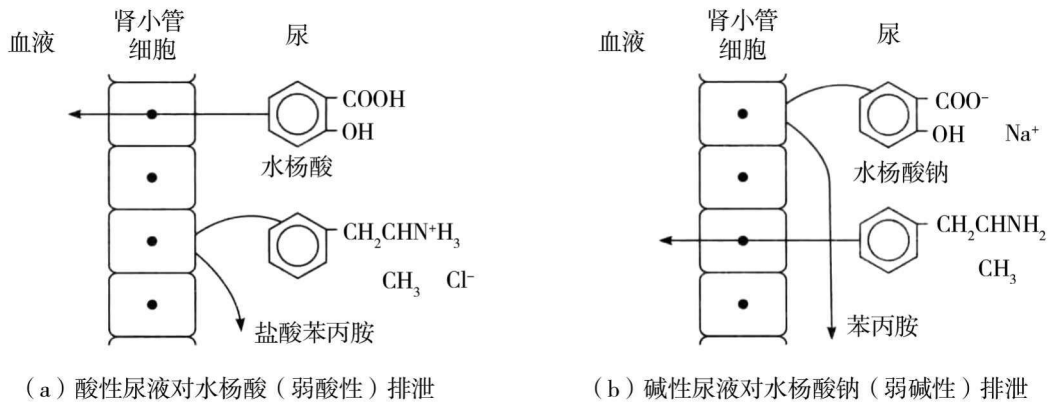


图 2-3 尿液酸碱度对酸碱性药物的排泄情况

药物（如苯丙胺）在肾小管内再吸收的影响为药物可自胆汁排泄，原理与肾排泄相似，但不是药物排泄的主要途径。药物自胆汁排泄有酸性、碱性及中性 3 个主动排泄通道。有些药物在肝细胞与葡萄糖醛酸等结合后排入胆中，随胆汁到达小肠后被水解，游离药物被重吸收，称为“肝肠循环（hepatoenteral circulation）”。胆道引流患者，药物的血浆半衰期将显著缩短，如氯霉素、洋地黄等。乳汁 pH 略低于血浆，碱性药物可以从乳汁排泄，产妇服用碱性药物哺乳婴儿可能使婴儿受累。胃液酸度更高，某些生物碱（如吗啡等）注射给药也可向胃液扩散，洗胃是中毒治疗和诊断的措施。药物也可自唾液及汗液排泄。粪便中药物多数是口服未被吸收的药物。肺脏是某些挥发性药物的主要排泄通道，检测呼出气中的乙醇量是诊断酒后驾车的快速简便方法。

## 第二节 药物的速率过程

### 一、血药浓度变化过程

体内药量随时间而变化的过程是药动力学研究的中心问题。药量与效应的关系（量效关系）将在药物效应动力学一章介绍。药量与效应的关系加入时间因素就引出时量关系（time-concentration relationship）与时效关系（time-response relationship）。大多数情况下，由于量效关系基本固定，在达到“平衡”后，这两条曲线平行。整体动物一次血管外给药的时量（时效）曲线见图 2-4，如图所示，曲线升段主要是吸收过程（此时消除过程已经开始），曲线在峰值浓度（peak concentration,  $C_{max}$ ）时吸收速度与消除速度相等。从给药时间至峰值浓度时间称为“达峰时间（peak time,  $T_{peak}$ ）”，曲线降段主要是药物消除过程。血药浓度下降一半的时间称为消除半衰期（half-life time）。血药浓度超过有效浓度（低于中毒浓度）的时间称为“有效期（effective period）”。曲线下面积（area under the curve, AUC）与吸收人体循环的药量成比例，反映进入体循环药物的相对量。AUC 是血药浓度（ $C$ ）随时间（ $t$ ）变化的积分值。剂量相等的 A、B、C 3 种制剂的生物利用度比较见图 2-5。